

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional / Álvarez C, Beltran B. Linfoma/leucemia de células T del adulto: Un desafío pendiente. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 9 de febrero de 2024 [citado 9 de febrero de 2024];16(4).DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.164.2189](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.164.2189)

Recibido / 04/09/2023

Aceptado / 02/01/2024

Publicación en Línea / 09/02/2024



Linfoma/leucemia de células T del adulto: Un desafío pendiente

Adult T-cell leukemia/lymphoma: A pending challenge

Carolina Alvarez^{1,2,3,a} Brady Beltrán^{1,3,a}

1. Servicio de Oncología Médica, Departamento de Oncología y Radioterapia, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud. Lima, Perú.
 2. Unidad de Investigación en HTLV-1, Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú
 3. Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú
- a. Médico

Autores:

Carolina Alvarez.

carolina.alvarez@upch.pe. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5240-3002>

Brady Beltrán

bgbrady@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4469-3817>

Declaración de Conflicto de Interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés

***Correspondencia:** Dra. Carolina Alvarez. Carolina.alvarez@upch.pe. Av. Edgardo Rebagliati 490, Jesús María.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Lic. Giovanni López Campana del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt por su colaboración con la fotografía de una célula en forma de flor.

Contribuciones:

B.B: conceptualizó la revisión, revisó los artículos, redactó el borrador inicial, redactó y revisó la versión final del manuscrito

C.A: revisó los artículos, redactó el borrador inicial, redactó y revisó la versión final del manuscrito

RESUMEN

El linfoma/leucemia de células T del adulto (ATLL) es una neoplasia de células T post tímicas de mal pronóstico y de difícil manejo. Se ha asociado etiológicamente al virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), retrovirus que se ha identificado en zonas endémicas como Japón, África oriental, las islas del Caribe y Sudamérica. En el Perú, se estima que de 1 a 2% de la población es portadora del virus. El riesgo vital de desarrollar ATLL para un portador de HTLV-1 es de 5%. Dada la endemidad de esta infección en nuestro medio y el pobre pronóstico del ATLL, resultan necesarias alternativas terapéuticas e intervenciones preventivas. En esta revisión, exploramos las características clínicas, epidemiológicas y las opciones de tratamiento del ATLL.

PALABRAS CLAVE: Virus Linfotrópico T Tipo 1 Humano; Leucemia-Linfoma de Células T del Adulto; Epidemiología; Protocolos Antineoplásicos

ABSTRACT

Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) is a post timic T-cell neoplasia of poor prognosis and difficult management. It has been etiologically associated with Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1), a retrovirus that has been identified in endemic regions such as Japan, Western Africa, the Caribbean islands and South America. In Perú, it is estimated that 1-2% of the population carries the virus. The lifetime risk for an HTLV-1 carrier to develop ATLL is 5%. Given the endemicity of this infection in our setting and the poor overall prognosis of ATLL, there is a need for novel therapeutic strategies and preventive interventions. In this review, we explore the clinical and epidemiological characteristics of ATLL and its therapeutic options.

KEY WORDS: Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1); Leukemia-Lymphoma, Adult T-lymphoma (ATLL), Epidemiology, Antineoplastic Protocols

INTRODUCCIÓN

Las primeras descripciones del linfoma-leucemia de células T del adulto (ATLL) se remontan a 1977, año en que una leucemia agresiva fue descrita en 16 pacientes japoneses, en ese momento era llamativo que 13 de estos pacientes procedían de las islas Kyushu, en el Sur de Japón, lo que sugirió la presencia de un factor común en la patogénesis de esta entidad (1). No fue sino hasta 1980, año en que se aisló un virus oncogénico denominado Virus Linfotrópico de Células T Humanas Tipo 1 (HTLV-1, por sus siglas en inglés) en las células de un hombre afroamericano con una neoplasia cutánea de células T que se sugirió el posible origen retroviral de esta condición (2), la cual fue confirmada con la demostración de la integración proviral de HTLV-1 en las muestras de los pacientes japoneses (3).

En el año 2012, con la intención de establecer la verdadera magnitud de la infección por HTLV-1 en el mundo, Gessain & Cassar hicieron una revisión de la epidemiología del HTLV-1 (4). Se estima que a nivel mundial de 5 a 10 millones de individuos son portadores del virus, valor que puede estar subestimado dado que no se cuenta con estudios de prevalencia poblacionales formales y que la mayoría son estudios en poblaciones especiales (donantes de sangre y trabajadores sexuales)(4). A través de estos estudios epidemiológicos, se han identificado regiones geográficas en las que se considera la infección como endémica con prevalencias por encima de 2%, como Japón, las islas del Caribe, Sudamérica, la población indígena Australiana, África oriental, Irán y Rumanía y se reconoce también que la globalización y los movimientos migratorios son responsables del aumento de casos en zonas no endémicas para HTLV-1(4).

En el Perú, se estima que entre 1-2% de la población es portadora de HTLV-1. Si bien, no se cuenta con estudios poblacionales, en poblaciones especiales se ha estimado prevalencias de hasta 3-8%. La tabla 1 resume los estudios que describen la prevalencia de HTLV-1 en poblaciones peruanas (5-12).

Tabla 1. Estudios que reportan prevalencia de HTLV-1 en poblaciones peruanas

Población	Departamento	N° sujetos HTLV +	%	Referencia	Año publicación
Gestantes	Lima	42 / 2492	1.7	5	2006
Gestantes de origen quechua	Cusco	5 / 211	2.4	6	1997
Mujeres jóvenes sanas	Lima	5 / 133	3.8	7	2003
Mujeres jóvenes sanas	Ica	5 / 132	3.8	7	2003
Mujeres jóvenes sanas	Ayacucho	4 / 303	1.3	7	2003
Trabajadoras sexuales	Lima & Callao	97 / 1119	8.7	8	2002
Gestantes	Lima	16 / 510	3.1	9	1992
HSH	Arequipa, Ucayali, Loreto, Lima, Piura	48 / 2655	1.8	10	2009
Trabajadoras sexuales	Callao	184 / 1938	9.6	11	2017
Individuos de una comunidad	Ayacucho	11/397	2.8	12	2014

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

Pese a que han pasado casi 40 años desde las primeras asociaciones nosológicas de HTLV-1, se desconoce aún por qué la mayoría de sus portadores son asintomáticos (aproximadamente 90%) y hasta 10% podría desarrollar alguna enfermedad asociada a HTLV-1, entre las que figuran condiciones inflamatorias como la paraparesia espástica tropical/mielopatía asociada a HTLV-1 (HAM/TSP, por sus siglas en inglés – una condición neurológica crónica degenerativa discapacitante), la uveítis asociada a HTLV-1, la alveolitis y complicaciones infecciosas como dermatitis infecciosa, sarna costrosa, infección por *Strongiloides stercoralis* (SS), entre otras (13). Se estima que el riesgo de desarrollar ATLL a lo largo de la vida de un portador es de aproximadamente de 1 a 5% (14).

La transmisión de HTLV-1 ocurre perinatalmente de madre a hijo a través de la lactancia materna – en especial a lactancia materna prolongada y presencia de enfermedades asociadas de las madres portadoras de HTLV-1 (15) y en menor medida a través del canal de parto (16); asimismo, se transmite a través de relaciones sexuales y transfusión de hemoderivados o donación de órganos. Se ha vinculado el desarrollo de ATLL a la transmisión perinatal de HTLV-1 a través de lactancia materna, a la historia familiar de ATLL, la presencia de altas cargas provirales > 4% (definidas como el porcentaje de

células mononucleares en sangre periférica con una copia de provirus de HTLV-1 integrado) (17, 18). Los casos familiares de ATLL también han sido descritos en la literatura, reportándose una proporción de casos con historia familiar de ATLL del 2 al 26%, con clusters familiares de ATLL principalmente de hermanos (19).

Si bien se reconoce que la infección por HTLV-1 es un factor necesario para el desarrollo de ATLL, no es suficiente para el mismo por lo que aún es necesario explorar otros factores epidemiológicos, genéticos y ambientales en la patogénesis de ATLL.

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE ATLL

ATLL es una neoplasia agresiva de células T CD4+ post tímicas que ocurre entre la cuarta y quinta décadas de la vida en América y entre la sexta y séptima décadas en Japón. Es además una enfermedad predominantemente masculina (13)

En 1991, Shimoyama et al. (20) definieron los criterios clínicos comunes que aproximan a una clasificación en 4 subtipos de ATLL: 2 subtipos agresivos (agudo y linfoma) y 2 subtipos indolentes: crónico – subdividido en favorable y desfavorable (caracterizado por la presencia de uno de los siguientes factores: elevación de deshidrogenasa láctica (DHL), úrea y albúmina baja) - y smoldering. Asimismo, una quinta entidad catalogada como primaria cutánea tumoral ha sido descrita (21) y casos de ATLL Hodgkin-like han sido descritos (22).

Una proporción alta de los pacientes debuta con linfadenopatía y 50% presenta hepatoesplenomegalia. La presencia de lesiones dérmicas es común y puede preceder la afección orgánica. Asimismo, el ATLL puede presentarse en localizaciones menos comunes como pulmones, huesos, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central. La hipercalcemia es una complicación común y se ha descrito hasta en el 70% de los casos y estar asociada a lesiones líticas. La presencia de infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, *Strongyloides stercoralis*, meningitis por criptococo y herpes zoster no son infrecuentes.

Frecuentemente se evidencian células en forma de flor (“flower cells”) (Figura 1) en los casos de ATLL agudo o linfomatoso, aunque también pueden presentarse en portadores asintomáticos de HTLV-1. El inmunofenotipo es característicamente el de una población linfocitaria CD3dim CD4+ CD5-CD7- CD25+ CCR4+ (13, 18).



Figura 1. Célula en forma de flor en frotis de sangre periférica de un paciente con ATLL tipo linfoma. Tinción Wright-Giemsa, aumento: 40x. Cortesía del Lic. Giovanni López Campana, Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt.

Se consideran factores de mal pronóstico la presencia de un Ki67 alto, hipercalcemia, proteína similar a hormona paratiroides, DHL, receptor de interleucina 2 soluble, β 2-microglobulina y enolasa neuroespecífica (13). La tabla 2 resume los criterios para la clasificación clínica de ATLL de acuerdo a Shimoyama (20).

Tabla 2. Criterios para Clasificación Clínica de ATLL de acuerdo a Shimoyama – Adaptado de Shimoyama et al. y Verdonck et al. (13, 20)

	Agudo	Linfoma	Crónico	Smoldering
Características Generales				
Proporción de casos de ATLL	55%	20%	20%	5%
Sobrevida media	6 meses	10 meses	24 meses	-
Sobrevida a 4 años	5%	6%	27%	66%
Criterios diagnósticos				
Anticuerpos anti HTLV-1	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Recuento linfocitario	ND	< 4000/mL	> 4000/mL	< 4000/mL
DHL	ND	ND	< 2 x LSN	< 1.5 x LSN
Calcio corregido	Normal o alto	Normal o alto	Normal	Normal
Linfocitos atípicos	$\geq 5\%$	$\leq 1\%$	$\geq 5\%$	$\geq 5\%$
Células en flor	Si	No	Ocasional	Ocasional
Linfadenopatía	Posible	Necesario	Posible	Ocasional
Compromiso orgánico	Si	Linfadenopatía + Puede incluir: piel, pulmones, hígado, bazo, SNC, hueso, ascitis, efusión pleural, TGI	Puede incluir: piel, hígado, bazo, pulmones, linfadenopatía	Puede incluir piel y pulmones

ND: no definitorio; DHL: deshidrogenasa láctica; LSN: límite superior normal; SNC: sistema nervioso central; TGI: tracto gastrointestinal

Para un estadiaje completo y la completa caracterización de las lesiones, se recomienda el uso de tomografía por emisión de positrones o tomografía computarizada contrastada. Asimismo, se recomienda profilaxis para infecciones oportunistas y descarte de SS (18)

ÍNDICES PRONÓSTICO

Múltiples índices pronóstico se han propuesto para la caracterización de ATLL. Para las formas agresivas, se estableció el ATL-IP, que incorpora las variables: estadio, ECOG, edad, albúmina y el receptor de Interleucina 2 soluble. Se determinaron 3 subgrupos (alto, intermedio y bajo riesgo) con medianas de supervivencia de 16.2, 7.0, y 4.6 meses (23).

El JCOG estableció un modelo simplificado con 2 variables: ECOG y calcio para las formas agresivas de ATLL (24). Un nuevo modelo pronóstico conocido como el ATL-IP modificado para formas agresivas, incluyó las siguientes variables: ECOG, calcio, forma clínica, proteína C reactiva y receptor soluble de Interleucina 2 (25). Se constituyeron 3 subgrupos de riesgo: de bajo, intermedio y alto riesgo con supervivencias globales estimadas en 626, 322 y 197 días respectivamente.

Kataoka et al. estableció otro modelo pronóstico para los subtipos agresivos incorporando como variables: la edad, mutaciones del PRKCB y amplificaciones del PD-L1 (4).

Para formas indolentes, el receptor de Interleucina R soluble fue el único factor que influyó en supervivencia global (27). Asimismo, mutaciones IRF4, amplificaciones PD-L1 y deleciones del CDKN2A fueron factores independientes de pobre pronóstico para subtipos indolentes (26).

TRATAMIENTO DEL ATLL

Formas agresivas

Quimioterapia

JCOG-Lymphoma Study group comparó un régimen con poliquimioterapia conocido como VCAP-AMP-VECP (vindesina, ciclofosfamida, doxorubicina, ranimustina, y prednisolona) vs. CHOP 14 (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona) no logrando encontrar diferencias en supervivencia global, salvo en un subgrupo de riesgo intermedio. El régimen japonés mostró una mayor toxicidad hematológica (28-30).

También se describen buenos resultados con el régimen EPOCH (etopósido, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y prednisona) (31). Para las formas agresivas, particularmente la forma linfomatosa, la quimioterapia es la mejor opción terapéutica.

Zidovudina/ Interferon

Un metaanálisis demuestra que la combinación de zidovudina/interferón (AZT/IFN) logra resultados impresionantes en formas leucémicas como son los subtipos agudo y crónico (32). Incluso un estudio demostró la eficacia de un esquema con quimioterapia simultánea a AZT/INF (33). La combinación AZT/INF representa una estrategia razonable para las formas aguda y crónica desfavorable.

Alotrasplante

Los pacientes que responden a primera línea deben ser considerados para alotrasplante (34). Esta estrategia puede significar la cura de algunos pacientes, pero representar una

alta tasa de mortalidad relacionada al trasplante. Recientemente se ha documentado que el trasplante haploidéntico puede ser una opción interesante con sobrevida a 2 años del 73% (35).

Formas indolentes

Para las formas indolentes como la crónica favorable y smoldering, la observación es una opción. El tratamiento se iniciará de ocurrir la transformación a una forma agresiva. Si hubiera compromiso cutáneo, se pueden aplicar tratamientos tópicos.

Las presentaciones cutáneas nódulo-tumoral y eritrodérmicas presentan el peor pronóstico (36). Para estas formas cutáneas se debe contemplar monitoreo activo y tratamiento inmediato (37).

Tal como se mencionó previamente, una forma de tratamiento para estas formas indolentes que se presentan en fase leucémica es la combinación AZT/INF.

NUEVAS TERAPIAS

Mogamulizumab

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de quimiocina 4 (CCR4). Fue aprobado en Japón en el 2012, en base a un estudio Fase II con pacientes recurrentes /refractarios que demostró una tasa de respuesta del 50% y una sobrevida libre de progresión (PFS) de 5.3 meses (38).

Mutaciones en CCR4 podrían ser predictoras de respuesta para este anticuerpo monoclonal(39). Es de resaltar, que Mogamulizumab aumenta el riesgo de reacción injerto contra huésped agudo refractario a esteroides (40).

Brentuximab-Vedotin

Es un anticuerpo monoclonal conjugado que posee auristatin (agente anti-microtúbulos) asociado al anticuerpo dirigido contra el CD30. Es un agente aprobado para el tratamiento de linfoma anaplásico sistémico y Linfomas T periféricos que expresan CD30. La expresión de CD30 en ATLL puede llegar al 36%, valor que varía con el subtipo (41). Existen reportes de la utilidad de este anticuerpo monoclonal en ATLL (42).

Lenalidomida

Agente inmunomodulador con actividad antiproliferativa y antitumoral. En un estudio fase II en pacientes con enfermedad recurrente/refractaria alcanza una tasa de respuesta de 42% y un PFS de 3.8 meses (43).

Inhibores de histonas deacetilasas (HDAC)

Los HDAC permiten la expresión de genes silenciados involucrados en diferenciación celular, apoptosis y freno del ciclo celular (44). En un estudio fase II, Tucidinostat demostró en ATLL recurrente/refractario una respuesta global de 30.4% y una PFS de 1.7

meses (45). Este estudio permitió la aprobación en Japón de Tucidinostat para ATLL recurrente/refractario. Otro estudio fase II con panobinostat en pacientes con ATLL fue cerrado por aumento de infecciones cutáneas (46).

Inhibidores de Check-Point DE CHECK-POINT

Los inhibidores de check point como los anti -PD1 y anti CTLA-4 mejoran la actividad inmune (47). Un estudio fase II con Nivolumab en pacientes con ATLL, demostró hiperprogresión en los 3 primeros pacientes enrolados luego de la primera dosis de nivolumab por lo que el estudio fue cerrado (48).

Valemetostat

Es un agente inhibidor dual de EZH1 y EZH2 que permite la reactivación de genes silenciados. Este agente alcanza un tasa de respuesta del 48% en un estudio fase II con 25 pacientes portadores de ATLL recurrente/refractario (49). Valemetostat fue aprobado en Japón en el año 2022.

Otros agentes

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal contra el CD52 presente en el 90% de los ATLL. Un estudio fase II demostró que la tasa de respuesta fue del 51% (49, 50). Sin embargo, todos los pacientes tuvieron reactivación del citomegalovirus.

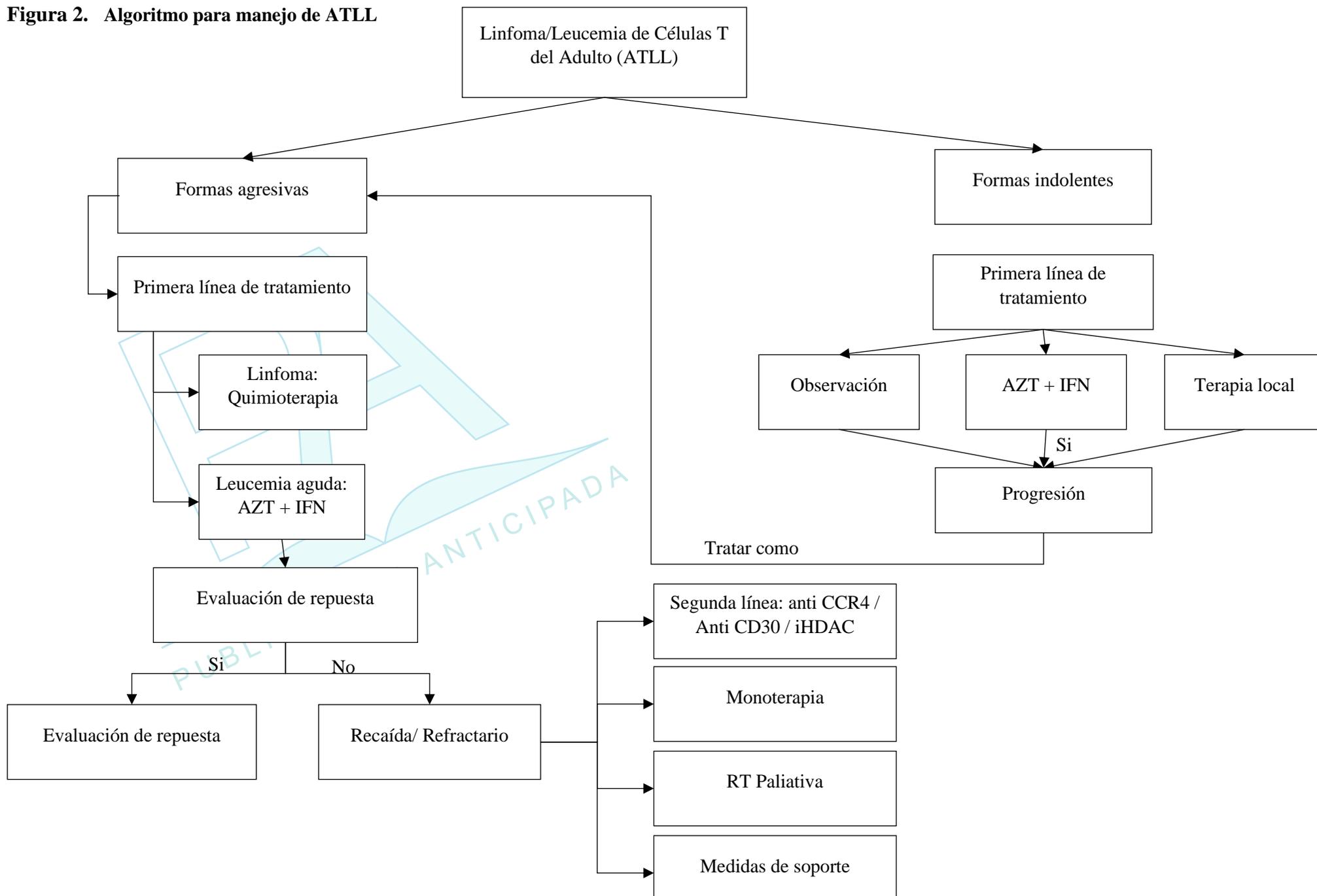
La tabla 3 resume las diversas alternativas terapéuticas propuestas para el manejo de ATLL de acuerdo a su subclasificación clínica

Cabe resaltar que, en el Perú, las estrategias terapéuticas disponibles incluyen la quimioterapia y la terapia con IFN y AZT para las formas severas, las terapias locales para las formas indolentes y el trasplante de consolidación. Hasta la fecha no se cuenta aprobación para uso de Mogamulizumab, Brentuximab-vedotin e inhibidores de HDAC en ATLL.

Por este motivo, ATLL sigue siendo un desafío en el campo terapéutico, pues la mayoría de los pacientes aún fallecerán por la enfermedad. Debe enfatizarse la prevención de transmisión como una forma de control de la incidencia de ATLL.

1 **Figura 2. Algoritmo para manejo de ATLL**

2



CONCLUSIONES

ATLL es una entidad producida por el retrovirus HTLV-1. El mecanismo de transmisión más importante es la lactancia materna. Presenta un tiempo de latencia de décadas. Existen las formas agresivas e indolentes de esta enfermedad, siendo las más frecuentes las primeras. Existen varios modelos pronósticos para esta patología. Con respecto al tratamiento para las formas agresivas se pueden emplear quimioterapia sobretodo a la forma linfomatosa y AZT/INF para la forma aguda. El alotrasplante es la opción que puede llevar a la cura a algunos pacientes. Las formas indolentes pueden manejarse con AZT/INF y observación. Nuevos agentes que pueden generar respuestas en el escenario recurrente/refractario incluyen: lenalidomida, mogamolizumab, valemestostat y brentuximab vedotin.



REFERENCIAS

1. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977; 50:481–492.
2. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; 77:7415–7419. DOI: [10.1073/pnas.77.12.7415](https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7415)
3. Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, Takatsuki K. Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81:2534–2537. DOI: [10.1073/pnas.81.8.2534](https://doi.org/10.1073/pnas.81.8.2534)
4. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol* 2012; 3:388. DOI: [10.3389/fmicb.2012.00388](https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00388)
5. Alarcón JO, Friedman HB, Montano SM, Zunt JR, Holmes KK, Quinnan GV Jr. High Endemicity of Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1 Among Pregnant Women in Peru. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 42: 604-9. DOI: [10.1097/01.qai.0000221680.52563.d5](https://doi.org/10.1097/01.qai.0000221680.52563.d5)
6. Zurita S, Costa C, Watts D, et al. Prevalence of human retroviral infection in Quillabamba and Cuzco, Peru: a new endemic area for human T cell lymphotropic virus type 1. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 561-5. DOI: [10.4269/ajtmh.1997.56.561](https://doi.org/10.4269/ajtmh.1997.56.561)
7. Sánchez-Palacios C, Gotuzzo E, Vandamme AM, Maldonado Y- Seroprevalence and risk factors for human T-cell lymphotropic virus (HTLV-I) infection among ethnically and geographically diverse Peruvian women. *Int J Infect Dis* 2003; 7: 132-7. DOI: [10.1016/s1201-9712\(03\)90009-9](https://doi.org/10.1016/s1201-9712(03)90009-9)
8. Zunt J, Dezzutti C, Montano S, Thomas K, Alarcón J, Quijano E, et al. Cervical shedding of human t cell lymphotropic virus type i is associated with cervicitis. *The J Infect Dis*. (2002) 186:1669–72. DOI: [10.1086/345364](https://doi.org/10.1086/345364) 21.
9. Wignall F, Hyams K, Phillips I, Escamilla J, Tejada A, Li O, et al. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I in Peruvian prostitutes. *J Med Virol*. (1992) 38:44–8. DOI: [10.1002/jmv.1890380110](https://doi.org/10.1002/jmv.1890380110) 22.
10. La Rosa A, Zunt J, Peinado J, Lama J, Ton T, Suárez L, et al. Retroviral infection in peruvian men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. (2009) 49:112–7. doi: [10.1086/599609](https://doi.org/10.1086/599609) 23. DOI: [10.1086/599609](https://doi.org/10.1086/599609).
11. Stewart J, Heitzinger K, Pollett S, Calderón M, Alarcón J, Ton T, et al. The changing epidemiology of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in peruvian female sex workers, 1993–2010. *Am J Trop Med Hyg*. (2017) 96:373–79. doi: [10.4269/ajtmh.16-0014](https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0014). DOI: [10.4269/ajtmh.16-0014](https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0014)

12. Ita F, Mayer E, Verdonck K, Gonzalez E, Clark D, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus type 1 infection is frequent in rural communities of the southern Andes of Peru. *Int J Infect Dis.* 2014; 19:46–52. DOI: [10.1016/j.ijid.2013.10.005](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.10.005)
13. Verdonck K, Gonzáles E, Van Dooren S, Vandamme A-M, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 266–81. DOI: [10.1016/S1473-3099\(07\)70081-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70081-6)
14. Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, et al. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer* 1989; 43: 250–53. DOI: [10.1002/ijc.2910430214.15](https://doi.org/10.1002/ijc.2910430214.15). Gotuzzo E, Moody J, Verdonck K, Cabada MM, González E, Van Dooren S, et al. Frequent HTLV-1 infection in the offspring of Peruvian women with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis or strongyloidiasis. *Rev Panam Salud Publica.* 2007;22(4):223–30. DOI: [10.1590/s1020-49892007000900001](https://doi.org/10.1590/s1020-49892007000900001)
16. Barr RS, Drysdale SB, Boullier M, Lyall H, Cook L, Collins GP, Kelly DF, Phelan L and Taylor GP (2022) A Review of the Prevention of Mother-to-Child Transmission of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) With a Proposed Management Algorithm. *Front. Med.* 9:941647. DOI: [10.3389/fmed.2022.941647](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.941647)
17. Iwanaga, M., Watanabe, T., Utsunomiya, A., Okayama, A., Uchimaru, K., Koh, K. R., et al. (2010). Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 116, 1211–1219. DOI: [10.1182/blood-2009-12-257410](https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-257410)
18. Wolfa S, Vercruyssen M, Cook L. HTLV-1-related adult T-cell leukemia/lymphoma: insights in early detection and management. *Curr Opin Oncol* 2022, 34:446–453 DOI: [10.1097/CCO.0000000000000883](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000883)
19. Alvarez C, Gotuzzo E, Vandamme A-M and Verdonck K (2016) Family Aggregation of Human T-Lymphotropic Virus 1-Associated Diseases: A Systematic Review. *Front. Microbiol.* 7:1674. DOI: [10.3389/fmicb.2016.0167420](https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.0167420). Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984–87). *Br J Haematol* 1991; 79: 428–37. DOI: [10.1111/j.1365-2141.1991.tb08051.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1991.tb08051.x)
21. Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tokura Y, et al. Meeting report on the possible proposal of an extranodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma. *J Dermatol* 2014; 41:26–28. DOI: [10.1111/1346-8138.12374](https://doi.org/10.1111/1346-8138.12374)
22. Bittencourt A, Carvalho-Andrade A, Requião C, Arruda M, Araújo I. Prolonged lymphocytosis as the first manifestation of Hodgkin-like adult T-cell leukemia/lymphoma. *Braz J Infect Dis.* 2017 Jan-Feb; 21(1): 119–122. DOI: [10.1016/j.bjid.2016.09.005](https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.09.005)
23. Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Sasaki H, Hanada S, et al. Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1635–40. DOI: [10.1200/JCO.2011.38.2101](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.2101)
24. Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Moriuchi Y, et al. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J*

- Haematol. 2014;166(5):739–48. DOI: [10.1111/bjh.12962](https://doi.org/10.1111/bjh.12962)25. Fuji Yamaguchi T, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, Uchimaruru K, et al. Development of a modified prognostic index for patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma aged 70 years or younger: possible risk-adapted management strategies including allogeneic transplantation. *Haematologica*. 2017;102(7):1258–65. DOI: [10.3324/haematol.2017.164996](https://doi.org/10.3324/haematol.2017.164996)26. Kataoka K, Iwanaga M, Yasunaga JI, Nagata Y, Kitanaka A, Kameda T, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2018;131(2):215–25. DOI: [10.1182/blood-2017-01-761874](https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-761874)27. Katsuya H, Shimokawa M, Ishitsuka K, Kawai K, Amano M, Utsunomiya A, et al. Prognostic index for chronic- and smoldering type adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood*. 2017;130(1):39–47. DOI: [10.1182/blood-2017-01-757542](https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-757542)
28. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):54. DOI: [10.1200/JCO.2007.11.9958](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.9958)
29. Toyoda K, Tsukasaki K, Machida R, Kadota T, Fukushima T, Ishitsuka K, et al. Possibility of a risk-adapted treatment strategy for untreated aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (ATL) based on the ATL prognostic index: a supplementary analysis of the JCOG9801. *Br J Haematol*. 2019;186(3):440–7. DOI: [10.1111/bjh.15950](https://doi.org/10.1111/bjh.15950)
30. Fuji S, Yamaguchi T, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, Owatari S, et al. VCAP-AMP-VECP as a preferable induction chemotherapy in transplant-eligible patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: a propensity score analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(9):1399–405. DOI: [10.1038/s41409-019-0446-z](https://doi.org/10.1038/s41409-019-0446-z)
31. Toriyama E, Imaizumi Y, Taniguchi H, Taguchi J, Nakashima J, Itonaga H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Hata T, Fukushima T, Miyazaki Y. EPOCH regimen as salvage therapy for adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol*. 2018 Aug;108(2):167-175. DOI: [10.1007/s12185-018-2455-x](https://doi.org/10.1007/s12185-018-2455-x)
32. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, Tortevoeye P, Otrrock Z, Taylor G, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4177–83. DOI: [10.1200/JCO.2010.28.0669](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.0669)
33. Hodson A, Crichton S, Montoto S, Mir N, Matutes E, Cwynarski K, et al. Use of zidovudine and interferon alfa with chemotherapy improves survival in both acute and lymphoma subtypes of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4696–701. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.5578](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5578)
34. Katsuya H. Current and emerging therapeutic strategies in adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol*. 2023 Apr;117(4):512-522. DOI: [10.1007/s12185-023-03572-4](https://doi.org/10.1007/s12185-023-03572-4)
35. Tanaka T, Nakamae H, Ito A, Fuji S, Hirose A, Eto T, et al. A phase I/II multicenter Trial of HLA-haploidentical PBSCT with PTCy for aggressive adult T cell leukemia/lymphoma. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(11):928-e7. DOI: [10.1016/j.jtct.2021.07.010](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.07.010)

36. Sawada Y, Hino R, Hama K, Ohmori S, Fueki H, Yamada S, et al. Type of skin eruption is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2011;117(15):3961–7. DOI: [10.1182/blood-2010-11-316794](https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-316794)
37. Katsuya H. Current and emerging therapeutic strategies in adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol*. 2023 Apr;117(4):512-522. DOI: [10.1007/s12185-023-03572-4](https://doi.org/10.1007/s12185-023-03572-4)
38. Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):837–42. DOI: [10.1200/JCO.2011.37.3472](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3472)
39. Sakamoto Y, Ishida T, Masaki A, Murase T, Yonekura K, Tashiro Y, et al. CCR4 mutations associated with superior outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma under mogamulizumab treatment. *Blood*. 2018;132(7):758–61. DOI: [10.1182/blood-2018-02-835991](https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-835991)
40. Fuji S, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, Uchimaru K, Choi I, et al. Pretransplantation anti-CCR4 antibody mogamulizumab against adult T-cell leukemia/lymphoma is associated with significantly increased risks of severe and corticosteroid-refractory graft-versus-host disease, nonrelapse mortality, and overall mortality. *J Clin Oncol*. 2016;34(28):3426–33. DOI: [10.1200/JCO.2016.67.8250](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.8250)
41. Campuzano-Zuluaga G, Pimentel A, Chapman-Fredricks JR, Ramos JC. Differential CD30 expression in adult T-cell leukemia-lymphoma subtypes. *Retrovirology*. 2014 Jan 7;11(Suppl 1):P129.
42. Baba Y, Sakai H, Kabasawa N, Harada H. Successful Treatment of an Aggressive Adult T-cell Leukemia/Lymphoma with Strong CD30 Expression Using Brentuximab Vedotin as Combination and Maintenance Therapy. *Intern Med*. 2023 Feb 15;62(4):613-616. DOI: [10.2169/internalmedicine.9812-22](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9812-22)
43. Ishida T, Fujiwara H, Nosaka K, Taira N, Abe Y, Imaizumi Y, et al. Multicenter phase II study of lenalidomide in relapsed or recurrent adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL-002. *J Clin Oncol*. 2016;34(34):4086–93. DOI: [10.1200/JCO.2016.67.7732](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.7732)
44. Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(1):38–51. DOI: [10.1038/nrc1779](https://doi.org/10.1038/nrc1779)
45. Utsunomiya A, Izutsu K, Jo T, Yoshida S, Tsukasaki K, Ando K, et al. Oral histone deacetylase inhibitor tucidinostat (HBI-8000) in patients with relapsed or refractory adult T-cell leukemia/ lymphoma: phase IIb results. *Cancer Sci*. 2022;113(8):2778–87. DOI: [10.1111/cas.15431](https://doi.org/10.1111/cas.15431)
46. Tsukasaki K, Tobinai K. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia-lymphoma: new directions in clinical research. *Clin Cancer Res*. 2014;20(20):5217–25. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-14-0572](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0572)

47. Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell*. 2015;161(2):205–14. DOI: [10.1016/j.cell.2015.03.030](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.030)

48. Ratner L, Waldmann TA, Janakiram M, Brammer JE. Rapid progression of adult T-cell leukemia-lymphoma after PD-1 inhibitor therapy. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1947–8. DOI: [10.1056/NEJMc1803181](https://doi.org/10.1056/NEJMc1803181)49. Izutsu K, Makita S, Nosaka K, Yoshimitsu M, Utsunomiya A, Kusumoto S, et al. An open-label, single-arm, phase 2 trial of valemestostat in relapsed or refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2023; 141(10):1159-1168. DOI: [10.1182/blood.2022016862](https://doi.org/10.1182/blood.2022016862)50. Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, Ohsugi T, Honma D, Adachi N, et al. Targeting excessive EZH1 and EZH2 activities for abnormal histone methylation and transcription network in malignant lymphomas. *Cell Rep*. 2019;29(8):2321-37.e7. DOI: [10.1016/j.celrep.2019.10.083](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.083)

