



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

**Corelații clinice și paraclinice la bolnavul cu  
leucemia/limfomul cu celule T a adultului**

**Rezumatul tezei de doctorat**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. BUMBEA HORIA**

**Student-doctorand:**

**IORDAN IULIANA**

**2025**

# CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

## LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

## LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI

## INTRODUCERE

## PARTEA GENERALĂ

<b>Capitolul 1: Retrovirusul HTLV-1 .....</b>	<b>1</b>
1.1. Definiție .....	1
1.2. Structura și ciclul de viață .....	1
1.3. Transmiterea infecției cu HTLV-1 .....	2
1.4. Epidemiologia HTLV-1 .....	4
1.5. Identificarea infecției cu HTLV-1 .....	4
1.6. Patogeneza bolilor asociate HTLV-1 .....	5
1.6.1. ATLL .....	5
1.6.2. HAM/TSP .....	8
<b>Capitolul 2: ATLL .....</b>	<b>10</b>
2.1. Definiție .....	10
2.2. Istoricul ATLL în România .....	10
2.3. Epidemiologie .....	10
2.4. Criterii de diagnostic și clasificare .....	11
2.5. Caracteristici clinice .....	12
2.6. Anomalii de laborator și paraclinice .....	14
2.7. Prognostic .....	17
2.8. Tratament și complicații ale tratamentului .....	19

## PARTEA SPECIALA

<b>Capitolul 3: Ipoteza de lucru și obiectivele generale</b> .....	25
<b>Capitolul 4: Particularitățile clinice, biologice și răspunsul la tratament ale pacienților cu ATLL în România</b> .....	26
4.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice) .....	26
4.2. Materiale și metode .....	26
4.3. Rezultate .....	31
4.3.1. Date demografice .....	31
4.3.2. Caracteristici clinice .....	33
4.3.3. Caracteristici de laborator .....	41
4.3.4. Tratament .....	53
4.3.5. Supraviețuire .....	58
4.3.6. Decesul precoce .....	70
4.4. Discuții .....	77
<b>Capitolul 5: Citokinele proinflamatorii la purtătorii HTLV-1 asimptomatici și pacienții cu ATLL</b> .....	90
5.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice) .....	90
5.2. Materiale și metode .....	90
5.3. Rezultate .....	94
5.3.1. Compararea nivelului de citokine în grupurile studiate .....	94
5.3.1.1. Factorul de necroză tumorală – liganzi și receptori .....	94
5.3.1.2. Interferoni .....	97
5.3.1.3. Citokine implicate în remodelarea tisulară și osoasă .....	99
5.3.1.4. Interleukine .....	100
5.3.1.5. Alte citokine .....	103
5.3.2. Stabilirea valorilor prag ale citokinelor la purtătorii asimptomatici față de pacienții cu ATLL .....	105
5.3.3. Cazuri particulare .....	107

5.4. Discuții .....	108
5.4.1. Factorul de necroză tumorală – liganzi și receptori .....	108
5.4.2. Interferoni .....	111
5.4.3. Citokine implicate în remodelarea tisulară și osoasă .....	114
5.4.4. Interleukine .....	115
5.4.5. Alte citokine .....	118
5.4.6. Rețele funcționale de citokine în ATLL .....	120
<b>Capitolul 6: Concluzii și contribuții personale .....</b>	<b>122</b>
6.1. Concluzii generale .....	122
6.2. Contribuții personale .....	123
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>125</b>

## LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

- 1. Iuliana Iordan**, Minodora Onisai, Ana-Maria Vladareanu, Cristina Mambet, Elena Cristina Marinescu, Raluca Nistor, Horia Bumbea. Particularities of Neurological Manifestations in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: Need for a Multidisciplinary Approach – A Narrative Review. *Medicina* 2022, 58(11): 1553, FI – 2.984/ 2022, Q1, Capitolul 4, pag. 83-85  
DOI: 10.3390/medicina58111553
- 2. Iuliana Iordan**, Ana-Maria Vlădăreanu, Cristina Mambet, Minodora Onisâi, Diana Cișleanu, Horia Bumbea. Clinical Features and Survival Outcome in Aggressive-Type Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Patients: Real-Life Experience of a Single Center from an HTLV-1 Endemic Country. *Medicina* 2024, 60(6): 872, FI – 2.4/ 2024, Q1, Capitolul 4, pag. 31-69  
DOI: 10.3390/medicina60060872
- 3. Iuliana Iordan**, Ana-Maria Vlădăreanu, Cristina Mambet, Ion Dumitru, Minodora Onisâi, Diana Cișleanu, Horia Bumbea. Atypical Presentation for Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: a Case Report and Short Review of the Literature. *Maedica – a Journal of Clinical Medicine* 2024, 19(2): 420-425, Pubmed, Capitolul 4, pag. 46, 86  
DOI: 10.26574/maedica.2024.19.2.420

## **Partea generală – Stadiul actual al cunoașterii**

### **Virusul leucemiei cu celule T a adultului tip 1 (HTLV-1)**

HTLV-1 este primul retrovirus oncogen descoperit la om <sup>1</sup>. A fost identificat pentru prima dată în 1980 <sup>1,2</sup> și ulterior s-a descris implicarea retrovirusului în oncogeneză<sup>3</sup>.

Transmiterea infecției HTLV-1 are loc prin trei metode principale, și anume parenteral, prin contact sexual și vertical. Principala rută de transmitere diferă în funcție de regiunea geografică. De exemplu, în România, în anii 1980, principala modalitate de transmitere a fost cea parenterală <sup>4</sup>, în Japonia principala modalitate este cea verticală, iar în Brazilia prin contact sexual <sup>5</sup>.

HTLV-1 nu este un virus ubicuitar. România este singura țară din Europa cu prevalența înaltă a HTLV-1 <sup>6</sup>. În 2012 se estima că aproximativ 5-10 milioane de persoane sunt infectate cu HTLV-1, dintre care 3000-15000 sunt din România <sup>7</sup>. Prevalența înaltă a HTLV-1 în România este datorată cel mai probabil refolosirii echipamentelor de uz intravenos nesterilizate, precum și transfuzării cu sânge netestat pentru HTLV-1 în anii 1980.

HTLV-1 este agentul etiologic pentru două patologii principale, ATLL și HAM/TSP. Ambele patologii apar după o perioadă lungă de latență de zeci de ani <sup>8</sup>. Cei mai mulți purtători HTLV-1 rămân asimptomatici toată viața; aproximativ 3-5% dezvoltă ATLL și 0.18-1.8% HAM/TSP <sup>8-10</sup>. Au fost raportate cazuri rare de pacienți cu ambele patologii <sup>11,12</sup>.

Mecanismele patogenice sunt incomplet cunoscute. Au fost identificați mai mulți factori care ar putea contribui la dezvoltarea patologiilor asociate HTLV-1: modul de transmitere al infecției, încărcătura provirală (PVL), acțiune proteinelor virale, citokinele și factori legați de gazdă.

### **Leucemia/ limfomul cu celulă T a adultului**

ATLL este o afecțiune rară și agresivă a celulelor T periferice, cauzată de infecția cu HTLV-1. ATLL a fost descrisă pentru prima dată în Japonia în 1977, înainte ca HTLV-1 să fie identificat <sup>13</sup>.

Majoritatea datelor privind pacienții români cu ATLL provin din raportări de cazuri sau serii de cazuri <sup>14-21</sup>. Primele cazuri din România au fost documentate în 1993 <sup>22</sup>. Autorii au observat o caracteristică distinctivă la acești pacienți, și anume vârsta mai mică la momentul diagnosticului, trei dintre cei șase pacienți având vârste cuprinse între 22 și 26 ani <sup>22</sup>. Vârsta mai redusă la diagnostic a pacienților români a fost confirmată prin raportările de caz și studiile mai recente <sup>16-21,23,24</sup>.

ATLL este un tip foarte rar de limfom, reprezentând 0.2% dintre cazurile de limfom din țările non-endemice, și până la 36.8% dintre cazurile de limfom în țările endemice <sup>25</sup>. ATLL afectează aproape exclusiv adulții, deși au fost raportate cazuri și la copii <sup>14,26-30</sup>. Vârsta mediană la diagnostic este de aproximativ 60-70 ani, dar diferă în funcție de regiunea de proveniență <sup>31-39</sup>.

ATLL se clasifică în patru subtipuri clinice, și anume acută, limfomatoasă, cronică și smoldering <sup>40</sup>. Această clasificare se realizează pe baza criteriilor Shimoyama formulate în 1991 (*Tabelul 1*), dar care sunt încă de actualitate <sup>40</sup>.

**Tabelul 1:** Criteriile de diagnostic Shimoyama <sup>40</sup>

	<b>Forma smoldering</b>	<b>Forma cronică</b>	<b>Forma limfomatoasă</b>	<b>Forma acută</b>
Limfocite (SP)	<4000/mm <sup>3</sup>	≥4000/mm <sup>3</sup>	<4000/mm <sup>3</sup>	↓/N/↑
Limfocite T atipice (%)	≥5%	≥5%	<1%	≥1%
FSP - "flower cells"	Ocazional	Ocazional	-	+
Hipercalcemie	-	-	+/-	+/-
LDH ↑	≤1.5xVN	≤2xVN	+/-	+/-
Infiltrat nodal (HP+)	-	+/-	+	+/-
Infiltrat hepatic	-	+/-	+/-	+/-
Infiltrat splenic	-	+/-	+/-	+/-
Infiltrat cutanat	-	+/-	+/-	+/-
Infiltrat pulmonar	-	+/-	+/-	+/-
Infiltrat SNC	-	-	+/-	+/-
Infiltrat osos	-	-	+/-	+/-
Infiltrat gastrointestinal	-	-	+/-	+/-
Ascită	-	-	+/-	+/-
Lichid pleural	-	-	+/-	+/-

Manifestările clinice în ATLL sunt heterogene, incluzând simptome constituționale, simptome secundare citopeniilor, anomaliilor metabolice, în special hipercalcemia, manifestările datorate infiltrării nodale și extranodale, precum și cele secundare imunodeficienței.

Anomaliile de laborator sunt mai frecvente și mai severe în ATLL forma acută. Studiile au evidențiat diferențe semnificative între pacienții cu forma acută de ATLL comparativ cu alte forme ale bolii în ceea ce privește leucocitoza cu limfocitoză, nivelul seric al receptorului solubil pentru IL-2, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, hiperbilirubinemia, afectarea hepatică (fosfataza alcalină, ALT, AST crescute), afectarea renală (creatinină și BUN crescute), LDH crescut, și hipercalcemie <sup>32,35,40</sup>.

Folosirea scorurilor prognostice este utilă pentru alegerea tratamentului optim, adaptat riscului. Există multiple scoruri care includ variabile demografice, clinice și biologice, iar cele mai noi integrează și factori prognostici genetici, cum este și scorul m7-ATLPI <sup>41</sup>.

ATLL rămâne o patologie agresivă, cu supraviețuire scurtă, care nu s-a modificat semnificativ de la prima descriere, în special în formele indolente <sup>32,34,40</sup>. Când au fost descrise criteriile de diagnostic ale formelor de ATLL, în 1991, supraviețuirea mediană în cele patru forme ale ATLL erau 6 luni în forma acută, 10 luni în forma limfomatoasă, 38 luni în forma cronică, și 38 luni în forma smoldering <sup>40</sup>. Studii mai recente raportează o supraviețuire mediană similară, și anume 8.3 luni în forma acută, 10.6-14.3 luni în forma limfomatoasă, 31.5-39.4 luni în forma cronică, și 41.2-55.0 luni în forma smoldering <sup>34,42</sup>.

Cauzele de deces ale pacienților cu ATLL sunt progresia bolii (67-78.6%), infecțiile (10%) și alte boli maligne decât ATLL (2.1%) <sup>32,42</sup>. Infecțiile reprezintă a doua cauză de deces în formele agresive și forma cronică, în timp ce decesul cauzat de alte boli maligne a fost a doua cauză în forma smoldering <sup>32,42</sup>.

Prognosticul în ATLL a rămas nefavorabil în ciuda progreselor terapeutice. În formele agresive, chimioterapia și terapia antiretrovirală au eficiență limitată, dar în asociere cu allo-TCSH rezultatele sunt superioare <sup>43</sup>. Tratamente mai noi, de exemplu anticorpii monoclonali, agenții imunomodulatori, inhibitorii de histon-deacetilază, inhibitori EZH1/2 aduc beneficii suplimentare, dar la momentul actual nu sunt disponibile pe scară largă și nu pot induce remisiunea pe termen lung, în absența allo-TCSH.

În formele indolente, se recomandă monitorizare atentă până la transformare în forme agresive sau până la apariția factorilor de prognostic nefavorabil, tratament cu IFN- $\alpha$  și zidovudine sau terapie sistemică <sup>43,44</sup>.

În formele agresive se recomandă terapie sistemică urmată de allo-TCSH. În forma acută fără mase tumorale mari se recomandă IFN/ZDV în prima linie, iar în formele limfomatoasă sau acută cu mase mari, chimioterapie la care se poate adăuga IFN/ZDV<sup>45,46</sup>. La pacienții care nu sunt eligibili pentru allo-TCSH, se recomandă terapie de menținere cu IFN/ZDV în doză mică sau etoposide oral în doză mică <sup>46</sup>. Profilaxia determinărilor în SNC este esențială și se recomandă terapie intratecală, methotrexate în doză mare și/sau folosirea în regimul de condiționare pre-transplant a agenților care străbat bariera hemato-encefalică, și anume busulfan și thiotepa <sup>46</sup>.

Înrolarea într-un studiu clinic este recomandată încă din prima linie, în toate formele de ATLL <sup>45</sup>. Nu toți pacienții pot beneficia de tratament, cel mai frecvent din cauza statusului de performanță scăzut și comorbidităților <sup>37</sup>.

## **Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

Leucemia/ limfomul cu celule T a adultului este o boală rară, întâlnită mai frecvent în regiunile endemice. România este singura țară din Europa unde HTLV-1 este endemic, ceea ce determină o incidență mai mare a ATLL în această regiune.

În cazul pacienților români cu ATLL s-au observat particularități distincte față de datele raportate în studiile internaționale, și anume vârsta mai mică la diagnostic, predominanța tipului limfomatos și supraviețuire mai redusă. Până în prezent, nu există studii extensive care să analizeze aceste particularități pe un lot mare de pacienți.

Lucrarea actuală prezintă două studii distincte.

Studiul 1, denumit ”Particularitățile clinice, biologice și răspunsul la tratament ale pacienților cu ATLL în România”, își propune să caracterizeze aspectele epidemiologice, clinice și biologice ale pacienților cu ATLL diagnosticați în România, tratamentul și răspunsul la tratament, pentru a înțelege mai bine evoluția bolii și factorii care influențează prognosticul

Studiul 2, denumit ” Citokinele proinflamatorii la purtătorii HTLV-1 asimptomatici și pacienții cu ATLL” analizează profilul citokinic la purtătorii asimptomatici și pacienții cu forme agresive de ATLL, comparativ cu lotul de control. Acest studiu își propune să identifice biomarkeri ce diferențiază pacienții cu ATLL de purtătorii asimptomatici, precum și de grupul de control

Analiza particularităților este importantă pentru a înțelege mai bine evoluția bolii la pacienții din România. În final, acest demers poate conduce la identificarea unor noi ținte terapeutice, contribuind la dezvoltarea unor strategii de tratament mai eficiente și personalizate pentru pacienții cu ATLL.

# **Studiul 1 - Particularitățile clinice, biologice și răspunsul la tratament ale pacienților cu ATLL în România**

## **Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)**

Studiul "Particularitățile epidemiologice, clinice, biologice și răspunsul la tratament ale pacienților cu ATLL în România" își propune: să descrie caracteristicile particulare ale pacienților cu ATLL diagnosticați în România, să studieze markerii biologici asociați cu evoluția acestor pacienți, să identifice factori care influențează supraviețuirea, să identifice factorii de risc pentru decesul precoce, să identifice elementele comune ale pacienților cu supraviețuire de lungă durată și să dezvolte un model de risc prognostic specific pacienților din România.

## **Materiale și metode**

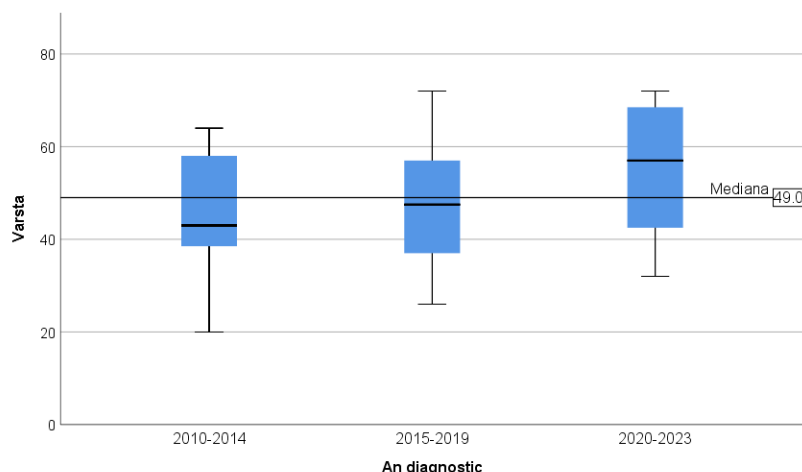
Studiul este unul analitic, observațional, prospectiv, și multicentric realizat pe 58 de pacienți diagnosticați cu ATLL între 2010 și 2023 în Spitalul Universitar de Urgență București, Spitalul Clinic Colțea și Spitalul Clinic Colentina. Au fost incluși pacienții adulți cu infecție HLTV-1 confirmată și diagnostic de ATLL formă agresivă, și care au semnat consimțământul informat cu privire la participarea învățământului medical și folosirea probelor biologice în scop de cercetare. Datele demografice, clinice și de laborator, cele cu privire la tratament și răspunsul la tratament au fost obținute din fișele electronice ale pacienților.

Prelucrarea statistică a fost realizată în programul IBM SPSS Statistics versiunea 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) și în Epi Info versiunea 7.2.6.0 (CDC, Atlanta, GE, USA). Pentru a verifica dacă există o asociere semnificativă între două variabile nominale am folosit testul Chi-Square și Fisher's exact test. Pentru compararea medianelor am utilizat Independent-Samples Median Test. Am folosit odds ratio și intervale de încredere de 95% pentru a măsura relația dintre un factor de risc și rezultat. Pentru analiza supraviețuirii am folosit curbele Kaplan Meier și testul Log-rank. În realizarea scorului prognostic am utilizat curbele ROC pentru a identifica variabilele care se asociază cu supraviețuirea la 6 luni, precum și valoarea cu cea mai mare sensibilitate și specificitate și semnificația statistică. O valoare  $p < 0.05$  a fost considerată semnificativă statistic.

## Rezultate

Pacienții au avut vârste cuprinse între 20 și 72 ani, cu mediana 48 ani și media  $49.84 \pm 14.034$  ani. A fost observată o ușoară predominanță a sexului feminin, cu raport F:M=1.52.

Vârsta la diagnostic pare să aibă o tendință crescătoare. Pacienții diagnosticați în perioada 2010-2014 au avut vârsta mediană la diagnostic 43 ani, cei diagnosticați în perioada 2015-2019 – 47.5 ani, iar cei diagnosticați în 2020-2023 – 57 ani ( $p=0.268$ ) (Figura 1).



**Figura 1:** Box Plot pentru vârsta în funcție de anul în care s-a stabilit diagnosticul

Forma limfomatoasă ( $n=33$ , 56.90%) a ATLL a fost mai frecventă decât cea acută ( $n=25$ , 43.10%). Majoritatea pacienților au fost diagnosticați cu forme agresive de boală (94.83% stadiile 3-4 Lugano), simptome B (67.57%) și status de performanță afectat (45.83%).

Printre cele mai frecvente complicații apărute pe parcursul evoluției au fost citopeniile moderat-severe (41 pacienți), infecțiile (37 pacienți), citoliză și/ sau coleastăz hepatică (27 pacienți), sindrom de liză tumorală (14 pacienți), complicații neurologice (19 pacienți), și hipercalcemie severă simptomatică (14 pacienți).

Mai mult de jumătate dintre pacienți (58.62%) au prezentat leucocitoză la diagnostic, predominant cei cu forma acută (88%). Majoritatea pacienților nu au avut citopenii, iar cei care au prezentat citopenii (21.05% - anemie, 14.04% - trombocitopenie) au avut grade ușoare-moderate, cu excepția unui pacient cu ciroză hepatică și trombocitopenie severă.

Pacienții cu ATLL formă acută au prezentat valori semnificativ mai mari ale calciului (12.59 vs 9.70 mg/dl,  $p=0.015$ ), acidului uric (8.35 vs 5.10 mg/dl,  $p=0.007$ ) și alterarea

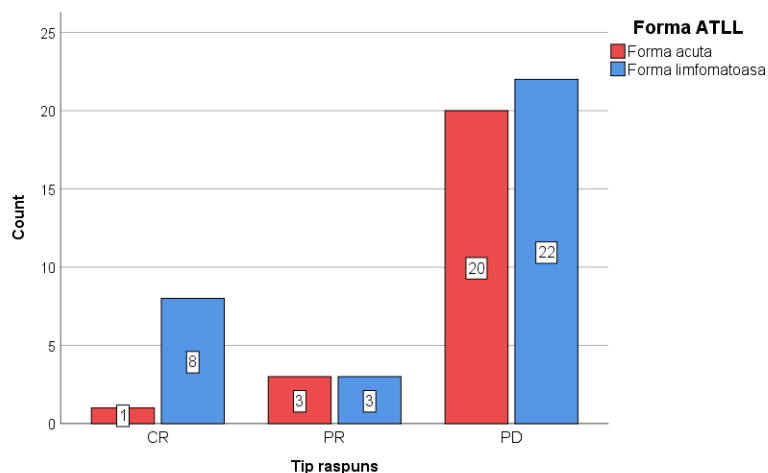
funcției renale (Cl crea 76.90 vs 97.29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, p=0.030) față de cei cu forma limfomatoasă, alături de tendințe spre valori crescute ale LDH și afectare hepatică.

Timpii de coagulare PT și APTT nu au diferit semnificativ între cele două grupuri. Fibrinogenul seric a avut o valoare mediană semnificativ mai mică la pacienții cu forma acută, și anume 237.00 mg/dl comparativ cu 344.09 mg/dl (p=0.012).

Imunofenotiparea prin citometrie în flux a fost disponibilă pentru 18 dintre cei 33 pacienți cu forma acută. Fenotipul tipic CD4+CD8- a fost cel mai frecvent, întâlnit la 11 pacienți (64.71%), urmat la egalitate de fenotipurile CD4+CD8+ (17.6%) și CD4- CD8- (17.6%). În lotul studiat, niciun pacient nu a avut fenotipul CD4-CD8+.

În ceea ce privește tratamentul, toți pacienții au primit tratament de primă linie cu polichimioterapie (n=57, 98.3%), în asociere (n=26, 44.83%) sau nu (n=31, 53.45%) cu tratament antiviral, sau tratament antiviral în monoterapie (n=1, 1.7%). Protocoalele de chimioterapie administrate cel mai frecvent au fost: CHOP (n=22, 38.60%), CHOEP (n=14, 24.56%) și LSG15 (n=11, 19.30%).

Răspunsul la tratamentul de primă linie a fost evaluat la 57 de pacienți. Rata de răspuns globală (CR+PR) la pacienții cu formă acută a fost 16.67%, iar la cei cu formă limfomatoasă a fost 33.33% (Figura 2).



**Figura 2.** Tipul de răspuns obținut în funcție de forma ATLL

Doar patru pacienți au primit allo-TCSH, un pacient cu formă acută și trei pacienți cu forma limfomatoasă. Toți pacienții au obținut răspuns complet înainte de allo-TCSH, trei la prima linie și unul la a doua linie de tratament, și nu s-a obiectivat boală recăzută înainte de transplant la niciun pacient. Caracteristicile pacienților sunt prezentate în Tabelul 2.

**Tabelul 2.** Caracteristicile pacienților care au primit allo-TCSH

Nr. crt.	Vârstă	Sex	Tip ATLL	Linia 1	Răspuns la L1	Timp până la TCSH	Status (supraviețuire)
1	26 ani	M	L	LSG15	CR	11.63 luni	Viu (106.83 luni)
2	57 ani	F	L	LSG15	CR	11.4 luni	Deces (49.07 luni)
3	40 ani	F	L	CHOEP	CR	5.63 luni	Deces (8.30 luni)
4	32 ani	M	A	CHOP	PR→CR	19.1 luni	Viu (106.23 luni)

Perioada mediană de urmărire a pacienților din lotul studiat a fost 5.80 luni, perioada medie  $14.55 \pm 28.33$  luni, și a fost cuprinsă între 0.10 luni și 149.60 luni. Supraviețuirea mediană a fost 7.967 luni (95% CI 5.771 – 10.162), iar supraviețuirea medie 8.395 luni (95% CI 14.189-47.096). Pacienții diagnosticați cu forma limfomatoasă au avut o supraviețuire mediană mai mare, și anume 8.300 luni, față de cei cu forma acută, 6.633 luni, dar fără semnificație statistică ( $p=0.227$ ).

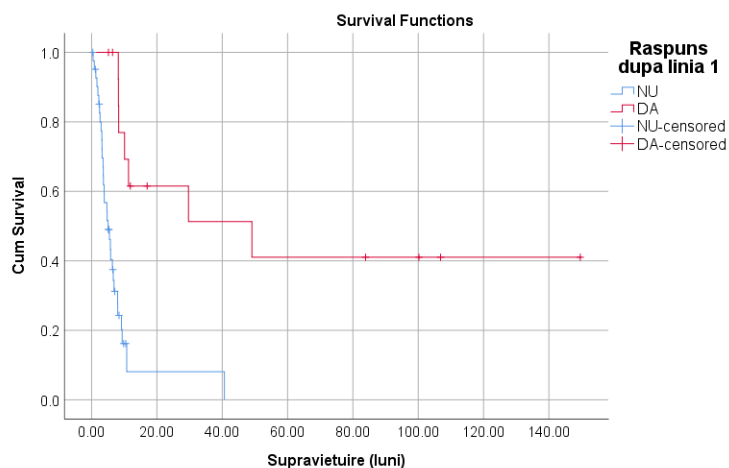
Am analizat supraviețuirea în funcție de parametrii demografici, clinici, biologici și tratament. Nu au fost identificate diferențe semnificative în supraviețuire pentru următorii parametri analizați:

- Clinic: vârstă, sex, stadiul Lugano, simptomele B, prezența adenopatiilor
- Laborator: citopenii, imunofenotip, acid uric, ALT, AST, fosfataza alcalină, GGT
- Tratament: regimul de chimioterapie

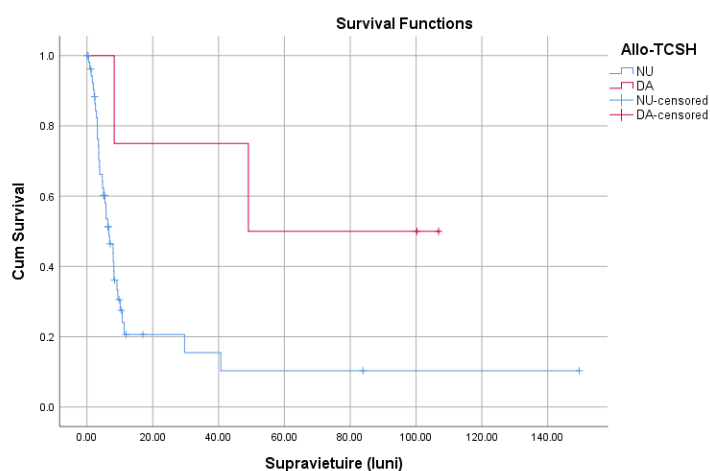
Diferențe semnificative în supraviețuire au fost identificate pentru:

- Statusul de performanță la momentul diagnosticului - pacienții cu ECOG 0-1 au avut o supraviețuire mediană de 9.367 luni, iar cei cu ECOG mai mare – 3.200 luni
- Indexul prognostic JCOG - pacienții care au fost încadrați în grupul de risc moderat-crescut au avut o supraviețuire superioară față de cei încadrați în grupul de risc înalt, și anume 29.667 luni față de 3.867 luni ( $p=0.000$ )
- Hepatomegalia și splenomegalia - supraviețuirea mediană în absența hepatomegaliei sau splenomegaliei a fost, în ambele cazuri 29.667 luni, în timp ce pacienții cu hepatomegalie au avut o supraviețuire mediană de 5.833 luni ( $p=0.001$ ). iar cei cu splenomegalie 6.867 luni ( $p=0.002$ )

- Hipercalcemia severă la diagnostic - pacienții care au avut un nivel seric al calciului, corectat la valoarea albuminei, peste 14 mg/dl au avut o supraviețuire inferioară comparativ cu cei fără hipercalcemie severă, și anume 3.500 luni față de 6.167 luni (p=0.038)
- LDH-ul seric - valoarea LDH-ului seric mai mare decât dublu limita superioară a normalului s-a asociat cu o supraviețuire inferioară, de 5.767 luni, în timp ce pacienții cu LDH mai mic decât limita menționată, au avut supraviețuirea mediană de 9.367 luni (p=0.039)
- Bilirubina totală - pacienții care au avut o bilirubină serică >1.2 mg/dl au avut o supraviețuire mai mică, de 8.00 luni, comparativ cu cei cu bilirubina totală în limite normale (p=0.008)
- Albumina serică scăzută s-a asociat cu o supraviețuire inferioară, cu mediana de 3.60 luni comparativ cu 8.00 luni, cât s-a înregistrat la pacienții cu albumină între limitele normale (p=0.022)
- Funcția renală - pacienții cu un clearance la creatinină  $\geq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, precum și cei cu un scor BUN  $\leq 24$  mg/dl, au avut o supraviețuire mediană cu aproximativ 5 luni mai lungă comparativ cu cei cu funcție renală afectată (p=0.039, respectiv p=0.001)
- Fibrinogenul - pacienții cu un nivel redus de fibrinogen au avut o supraviețuire inferioară comparativ cu cei cu nivel normal de fibrinogen, și anume 3.50 luni față de 7.97 luni (p=0.015)
- Obținerea răspunsului complet sau parțial după prima linie de tratament - pacienții cu CR/PR au avut o supraviețuire mediană de 49.067 luni, cu mult mai mare decât cei cu boală progresivă după prima linie, și anume 5.067 luni (p=0.000) (*Figura 3*). Acesta subliniază importanța obținerii răspunsului terapeutic după prima linie
- Pacienții la care s-a efectuat procedura de allo-TCSH au avut, de asemenea, o supraviețuire mai mare, de 49.067 luni, comparativ cu 6.633 luni (p=0.045) (*Figura 4*).



**Figura 3.** Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuire în funcție de răspunsul după prima linie de tratament



**Figura 4.** Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuire în funcție allo-TCSH

### Deces sub 6 luni

Am realizat o analiză univariată pentru a identifica factorii de risc pentru deces la mai puțin de 6 luni de la diagnostic. Calciul seric corectat la albumină ( $p=0.009$ ), creatinina ( $p=0.016$ ), BUN ( $0.005$ ), acidul uric ( $0.043$ ), GGT ( $p=0.045$ ), albumină ( $p=0.025$ ) s-au asociat semnificativ cu mortalitatea sub 6 luni.

Am realizat analiza multivariată pentru a confirma asocierea statistică și a identifica valorile prag pentru calciu corectat la albumină, creatinina serică, BUN și acidul uric. Au fost obținute valori  $p$  semnificative statistic pentru toate variabilele analizate. Am identificat următoarele valori prag: Calciul seric corectat la albumină  $>10.40$  mg/dl, Creatinina serică  $>0.8$  mg/dl, BUN  $>16.85$  mg/dl, și Acidul uric  $>6.75$  mg/dl. Pe baza valorilor prag, am împărțit pacienții în două categorii pentru fiecare variabilă. Am rotunjit rezultatele BUN și ale acidului uric la 17 mg/dl, respectiv 7 mg/dl pentru o aplicare mai facilă în practică.

Am calculat raportul de risc pentru multiple variabile binare, inclusiv cele rezultate din analiza multivariată. Nu s-au asociat semnificativ cu supraviețuirea următoarele variabile: sexul ( $p=0.539$ ), forma de ATLL ( $p=0.507$ ), stadiul Lugano ( $p=0.092$ ), prezența simptomelor B ( $p=0.873$ ), prezența adenopatiilor ( $p=0.873$ ), și prezența splenomegaliei ( $p=0.532$ ). Am obținut valori semnificative statistic pentru următoarele variabile: ECOG ( $p=0.000$ ), hepatomegalia ( $p=0.039$ ), calciul seric corectat la albumină  $>10.4$  mg/dl ( $p=0.007$ ), creatinina  $>0.8$  mg/dl ( $p=0.014$ ), BUN  $>17$  mg/dl ( $p=0.019$ ), și acid uric  $>7$  mg/dl ( $p=0.029$ ).

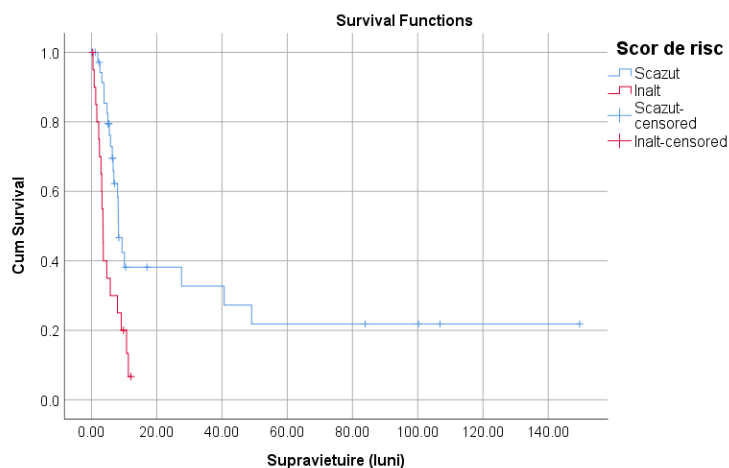
Am calculat odds ratio pentru fiecare variabilă semnificativă statistic. Pentru facilitarea utilizării scorului prognostic, am acordat următorul punctajul pentru prezența fiecărui factor de risc, în funcție de odds ratio:

- 2 puncte pentru ECOG  $\geq 2$
- 1 punct pentru calciul seric corectat la albumină  $\geq 10.4$  mg/dl
- 1 punct pentru creatinina serică  $\geq 0.8$  mg/dl
- 1 punct pentru scorul BUN  $\geq 17$  mg/dl
- 1 punct pentru acidul uric  $\geq 7$  mg/dl

Se obține un scor care poate avea valorile între 0 și maxim 6 puncte. Am grupat pacienții în două grupe prognostice: 0-3 puncte  $\rightarrow$  risc redus, 4-6 puncte  $\rightarrow$  risc înalt.

Analizând asocierea dintre scorul prognostic propus și mortalitatea sub 6 luni, se observă că se menține semnificația statistică ( $p=0.008$ ). Riscul de mortalitate sub 6 luni este de 5.94 ori mai mare la pacienții cu risc înalt.

Am aplicat scorul de risc pentru tot lotul de pacienți. Variabilele care au lipsit au primit 0 puncte. Totuși, chiar dacă acești pacienți aveau factorii de risc prezenți, nu ar fi fost încadrați diferit în scorul de risc. Supraviețuirea mediană în grupul cu risc înalt a fost 3.50 luni, iar în grupul cu risc scăzut 8.30 luni, cu obținerea semnificației statistice ( $p=0.001$ ) (*Figura 5*). Astfel, am dovedit că scorul poate fi extins și pentru analiza supraviețuirii mediane, nu numai pentru a prezice riscul de deces la 6 luni.



**Figura 5.** Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuire în funcție grupa de risc

## Discuții

Pacienții din lotul studiat au avut vârsta mediană de 48 ani, mai mică în comparație cu studiile internaționale<sup>32,33</sup>. Am remarcat o creștere a vârstei mediane în ultimii ani, și anume 57 ani pentru pacienții diagnosticați în perioada 2020-2023. Aceasta se apropie de datele raportate internațional și susține teoria cu privire la transmiterea virusului în preponderent în perioada anilor 1980.

În lotul studiat, am observat o ușoară predominanță a sexului feminin, 60.34% dintre pacienți fiind de sex feminin. Această diferență probabil provine de la modul de transmitere al HTLV-1. Transmiterea prin contact sexual are loc mai eficient de la bărbați la femei<sup>5</sup>.

În comparație cu studiile japoneze, am observat că pacienții români au avut un stadiu mai avansat la diagnostic și un status de performanță mai precar. Majoritatea pacienților au fost încadrați în stadiile III-IV (94.83%) și au prezentat simptomatologie B (65.57%).

Evoluția ATLL este marcată de prezența a multiple complicații, secundare tratamentului sau bolii. În contextul bolii pot apărea complicații datorate imunodeficienței, infiltrate nodale sau extranodale, uneori cu răsunet clinic, liza tumorală și fenomene paraneoplazice. În lotul nostru, ca particularitate comparativ cu alte neoplasme hematologice, am observat o frecvență înaltă a complicațiilor neurologice (infiltrat SNC, encefalopatie metabolică, infecții, encefalopatie posterioară reversibilă).

Rezultatele studiului actual au evidențiat o serie de caracteristici de laborator care diferențiază forma acută de cea limfomatoasă a ATLL. În special, s-a observat că pacienții cu ATLL forma acută prezintă, în general, valori mai mari ale numărului de leucocite,

neutrofile și limfocite, calcemie, bilirubina totală, AST, creatinina, și acid uric. Deși diferențele nu au fost semnificative statistic, pacienții cu ATLL forma acută au prezentat valori mai mari ale VSH, LDH, ALT, fosfataza alcalină, GGT, și BUN.

În ciuda progreselor în ceea ce privește diagnosticul, identificarea factorilor de prognostic, tratamentului suportiv și țintit, supraviețuirea pacienților cu ATLL nu s-a ameliorat semnificativ de la descoperirea bolii. În anul 1991, Shimoyama raporta o supraviețuire mediană de 6 luni în forma acută, 10 luni în forma limfomatoasă, 38 luni în forma cronică și 38 luni în forma smoldering<sup>40</sup>. Studiile din Japonia<sup>32,42</sup> și SUA<sup>34</sup> raportează progrese minore în ceea ce privește supraviețuirea. Pe de altă parte, studii din America Latină<sup>35,47</sup>, precum și studiul prezent, au raportat o supraviețuire mediană similară, sau chiar inferioară în comparație cu datele prezentate de Shimoyama.

Rata de obținere a răspunsului la tratament în studiul actual este inferioară celei raportate de alte studii<sup>32,34,35</sup>. Imaizumi et al. au raportat rate de răspuns global de 63.6% (14.3% CR, 49.3% PR) pentru forma acută și 67.4% (22.3% CR, 45.15 PR) pentru forma limfomatoasă<sup>32</sup>. În studiul actual, rata de răspuns global a fost doar 26.31%. Spre deosebire de studiul japonez care raportează o rată de răspuns globală semnificativ mai mare, în studiul actual, pacienții au fost diagnosticați într-un stadiu mai avansat al bolii – au fost diagnosticați în stadiul III-IV Lugano, au prezentat simptome B și au avut un status de performanță mai avansat, precum a fost discutat anterior.

Factorii de prognostic nefavorabili independenți, identificați în studiul actual sunt un status de performanță ECOG  $\geq 2$ , hepato și/ sau splenomegalie, hipercalcemie severă, LDH mai mare decât dublu față de limita superioară a normalului, clearance al creatininei scăzut, scor BUN crescut, hiperbilirubinemie, hipoalbuminemie, hipofibrinogenemie. Aceste rezultate în concordanță cu cele raportate în literatură<sup>32,40,47,48</sup>. Pacienții cu vârsta peste 60 ani au avut o supraviețuire mai mică (5.467 luni) în comparație cu cei mai tineri (8.467 luni), dar nu a fost atinsă semnificația statistică. Rezultatele sunt în concordanță cu cele publicate anterior - supraviețuire mediană 8.37 luni pentru cei <60 ani, 6.68 luni pentru cei cu vârsta 60-70 ani, și 3.48 luni pentru cei cu vârsta >70 ani)<sup>48</sup>.

La analiza multivariată a variabilelor continue au rămas semnificativi următorii factori prognostici – calcemia corectată la albumină, creatinina serică, scorul BUN, acidul uric. Au fost stabilite valorile prag cu cea mai mare sensibilitate și specificitate. Împreună cu ECOG, au fost incluse în scorul prognostic. Acest scor a împărțit pacienții în două grupe

de risc – risc scăzut cu supraviețuirea mediană de 8.30 luni și risc înalt cu supraviețuirea mediană de 3.50 luni.

Cele mai multe cazuri de ATLL, cu excepția Japoniei, se întâlnesc în țări slab – mediu dezvoltate. De cele mai multe ori, accesul la investigații de nouă generație, cum ar fi NGS, sau chiar investigații mai puțin costisitoare, cum ar fi receptorul solubil pentru IL-2, beta-2 microglobulina serică, examenul citogenetic, nu sunt disponibile în aceste regiuni. Chiar dacă tendințele actuale în ceea ce privește stratificarea riscului este să includă analize genetice, care evaluează mai aprofundat boala, acest lucru nu este posibil în cele mai multe regiuni. De aceea, am considerat util dezvoltarea unui scor prognostic care poate fi aplicat pe scară largă, chiar și în țările subdezvoltate.

Diferențele epidemiologice și clinice pot proveni din distribuția heterogenă a HTLV-1 la nivel global. În România, la fel ca în Spania și America Latină, regiunile cu care pacienții români se aseamnă cel mai mult, au preponderent subtipul transcontinental al genotipului Cosmopolitan A. În Japonia predomină subtipul specific japonez <sup>7,47</sup>.

## **Studiul 2 - Citokinele proinflamatorii la purtătorii HTLV-1 asimptomatici și pacienții cu ATLL**

### **Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)**

Infecția cu HTLV-1 și ATLL, se asociază cu un dezechilibru în producția de citokine. Citokinele joacă un rol important în patogeniza ATLL, influențând progresia bolii și răspunsul imun. Analiza diferențelor în profilurile citokinice poate conduce la o mai bună înțelegere a mecanismelor care diferențiază pacienții cu ATLL de purtătorii asimptomatici și de persoanele sănătoase.

Obiectivele studiului sunt: compararea nivelului de citokine inflamatorii între grupul de control, purtătorii asimptomatici și pacienții cu ATLL, identificarea citokinelor care au nivel semnificativ mai mic sau mai mare la purtătorii asimptomatici comparativ cu grupul de control, identificarea citokinelor care pot fi folosite ca biomarkeri pentru detecția precoce a ATLL la purtătorii asimptomatici, identificarea citokinelor care ar putea fi ținte terapeutice

### **Materiale și metode**

Probele pacienților cu ATLL au fost obținute de la Departamentele de Hematologie ale Spitalului Universitar de Urgență București, Spitalul Clinic Colțea și Spitalul Clinic Colentina. Au fost incluși 26 de pacienți cu forme agresive de ATLL, și anume șapte pacienți cu forma acută și 19 pacienți cu forma limfomatoasă. Probele pacienților purtători asimptomatici (Institutul National de Virusologie Ștefan S. Nicolau – probe de plasmă arhivate (INV)) și probele de control de la persoane HTLV-1 negative au fost obținute de la Institutul Național de Transfuzie Sanguină "Prof. Dr. C. T. Nicolau" (INTS) București.

Probele au fost prelucrate la Institutul de Virusologie "Ștefan S. Nicolau". A fost utilizat kitul Bio-Plex Pro™ Human Inflammation Panel 1 37-Plex #171AL001M (Bio-Rad Laboratories, Inc. Life Science Research Group, Hercules, CA, USA). Rezultatele au fost exportate folosind programul Bio-Plex Data Pro (Bio-Rad Laboratories, Inc. Life Science Research Group, Hercules, CA, USA).

Principiul metodei combina citometria în flux cu tehnologia ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Sunt utilizate microsferă colorate fluorescent și căptușite cu anticorpi, asemănătoare cu platforma ELISA. Fiecare anticorp este îndreptat specific

împotriva unei anumite citokine. Anticorpul va reacționa cu citokinele, după care se vor efectua o serie de spălări pentru a îndepărta proteinele nelegate. Se va adăuga un anticorp biotinitat specific pentru un epitop diferit de pe citokină, formându-se astfel un sandwich de anticorpi în jurul citokinei. Se adaugă streptavidină-ficoeritină, care le leagă de anticorpii biotinitați. Pe baza culorii și a fluorescenței microsferelor, este identificată și cuantificată fiecare reacție. Concentrațiile de citokine sunt calculate automat de programul Bio-Plex Manager, folosind o curbă standard care provine din analiza probelor standard, cu niveluri cunoscute de citokine.

Analiza statistică a fost realizată folosind programul IBM SPSS Statistics versiunea 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Pentru exprimarea variabilelor continue a fost folosită valoarea mediană. Testul Kruskal-Wallis a fost folosit pentru compararea medianelor între diferite grupuri. Pentru ilustrarea datelor au fost folosite grafice de tip BoxPlot. Pentru stabilirea valorilor prag ale nivelului de citokine a fost folosită curba ROC și aria de sub curbă. Valoarea p mai mică de 0.05 este considerată semnificativă statistic.

Pentru rețeaua citokinică și analiza de îmbogățire funcțională s-a folosit platforma STRING (<https://string-db.org/>, accesată online pe 1 mai 2025, versiunea 12.0, European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg, Germania).

## **Rezultate**

Am efectuat comparația distribuției nivelului de citokine în toate subploturile – controale, purtători asimptomatici și pacienți cu ATLL. Nu au fost identificate diferențe semnificative între cele trei loturi de pacienți pentru gp130/sIL-6R $\beta$ , sIL-6R $\alpha$ , IL-12 (p70), MMP-2, motiv pentru care vor fi excluse din compararea în pereche a loturilor de pacienți.

Nu au fost identificate diferențe semnificative statistic între grupul de control și cel al purtătorilor simptomatici de HLTV-1.

Pacienții cu ATLL au avut niveluri plasmatice semnificativ mai mari decât grupul de control și purtătorii asimptomatici pentru următoarele citokine:

- familia de liganzi și receptori a factorului de necroză tumorală: APRIL/TNFSF13, BAFF/TNFSF13B, sCD30/TNFRSF8, sTNF-R1, sTNF-R2; în ceea ce privește LIGHT/TNFSF14, au fost observate diferențe doar între pacienții cu ATLL și purtătorii asimptomatici, dar nu și cu grupul de control; au fost observate niveluri plasmatice de

TWEAK/TNFSF12 mai mari în grupul de control și cel al purtătorilor asimptomatici, în comparație cu ATLL

- interferoni: IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-28A/IFN- $\lambda$ 2 și IL-29/IFN- $\lambda$ 1; valorile mediane ale IFN au fost aproape duble în grupul pacienților cu forma acută în comparație cu forma limfomatoasă, dar fără semnificație statistică

- citokine implicate în remodelarea osoasă: osteopontin; pacienții cu ATLL au avut valoarea mediană a nivelului plasmatic de Osteocalcin semnificativ mai mică în comparație cu grupul de control și purtătorii asimptomatici

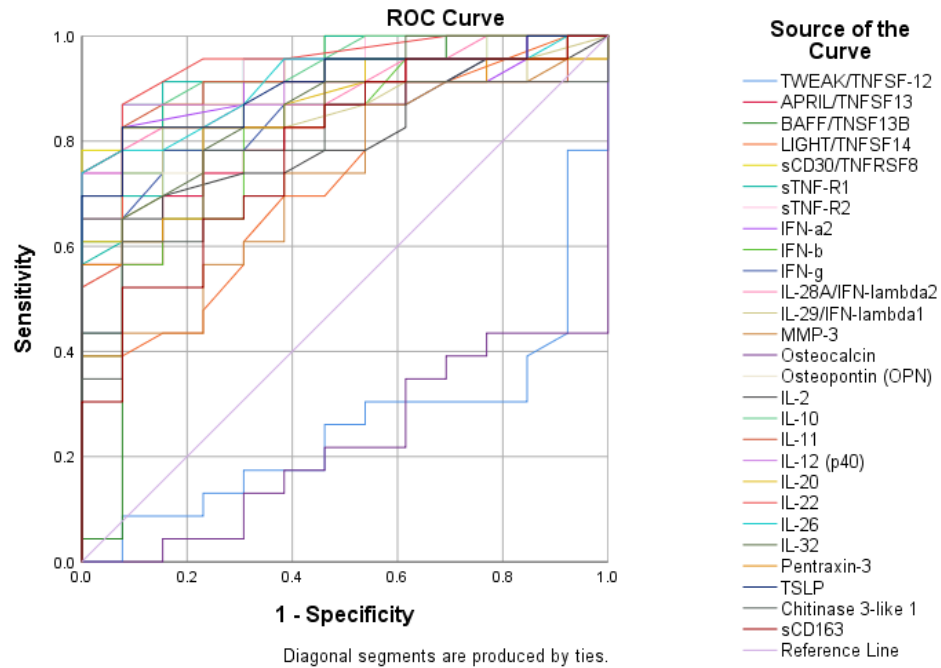
- interleukine: IL-2, IL-10, IL-11, IL-12 p40, IL-20, IL-22, IL-26, IL-32; nivelul plasmatic al interleukinelor a fost mai mare în grupul pacienților cu forma acută a ATLL, dar fără semnificație statistică

- alte citokine: sCD163, pentraxin-3 și TSLP; nivelul de chitinase 3-like 1 a fost semnificativ mai mare la pacienții cu ATLL comparativ cu grupul de control, dar nu și cu purtătorii asimptomatici; deși valorile mediane au fost mai mari la pacienții cu forma acută a ATLL, nu au fost identificate diferențe semnificative statistic

### **Stabilirea valorilor prag ale citokinelor la purtătorii asimptomatici față de pacienții cu ATLL**

Pentru identificarea valorilor prag am realizat în primul rând o analiză univariată folosind curba ROC pentru a identifica citokinele care au nivel semnificativ diferit în cele două grupe de studiu, și anume purtători asimptomatici și pacienți cu ATLL (*Figura 6*).

Majoritatea citokinelor analizate au demonstrat o capacitate moderată de discriminare între pacienții cu ATLL și purtătorii asimptomatici, cu valori de sensibilitate și specificitate peste 70%. Receptorii solubili pentru TNF- $\alpha$ , IFN-  $\alpha$  și  $\lambda$ , precum și o serie de interleukine au înregistrat o performanță ridicată (sensibilitate și specificitate >80%), sugerând un potențial diagnostic relevant (*Tabelul 3*).



**Figura 6.** Curba ROC

**Tabelul 3.** Valorile prag pentru citokinele semnificative statistic la aplicarea curbei ROC

Citokina	Valoare cutoff (pg/ml)	Sensibilitate	Specificitate
TWEAK/TNFSF-12	NA	↓	↓
APRIL/TNFSF13	159781.278	73.90%	76.90%
BAFF/TNSF13B	10769.54	78.30%	84.60%
LIGHT/TNFSF14	23.33	69.60%	61.50%
sCD30/TNFRSF8	1112.47	87.00%	84.60%
sTNF-R1	593.63	91.30%	84.60%
sTNF-R2	497.72	82.60%	84.60%
IFN- $\alpha$ 2	10.69	82.60%	92.30%
IFN- $\beta$	33.13	87.00%	69.20%
IFN- $\gamma$	30.68	78.30%	84.60%
IL-28A/IFN- $\lambda$ 2	82.95	82.60%	84.60%
IL-29/IFN- $\lambda$ 1	77.29	82.60%	84.60%
MMP-3	14340.03	69.60%	61.50%
Osteocalcin	NA	↓	↓
Osteopontin	34428.51	82.60%	76.90%
IL-2	61.17	69.60%	84.60%
IL-10	22.79	87.00%	84.60%
IL-11	14.03	87.00%	84.60%
IL-12 (p40)	310.49	87.00%	92.30%
IL-20	40.92	82.60%	92.30%
IL-22	34.77	87.00%	92.30%
IL-26	1296.14	78.30%	84.60%
IL-32	70.76	78.30%	76.90%
Pentraxin-3	6793.81	82.60%	76.90%
TSLP	35.65	82.60%	92.30%
Chitinase 3-like 1	8788.20	78.30%	76.90%
sCD163	91398.93	65.20%	76.90%

## Discuții

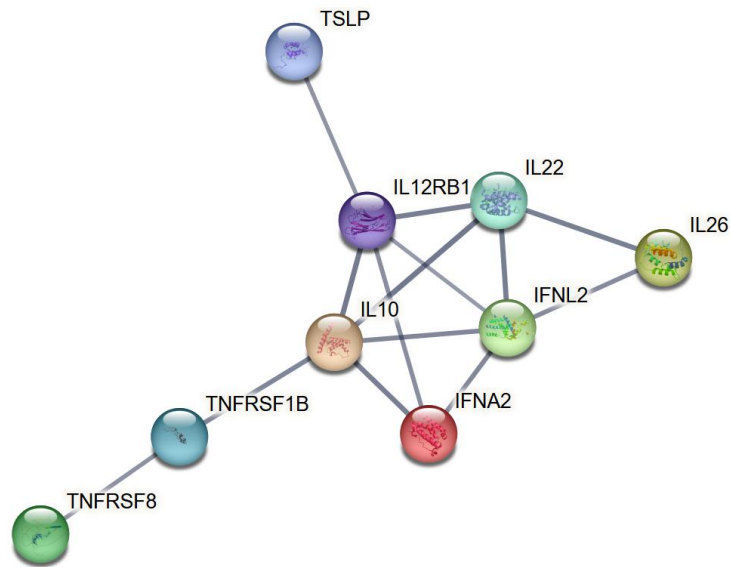
Studiul analizează un spectru larg de citokine implicate în inflamație, apoptoză, remodelare tisulară și osoasă în relație cu ATLL. Dintre toate moleculele investigate, doar sTNFR1, sTNFR2, sCD30, interferonul, osteopontin, IL-2, IL-10 au fost descrise anterior în contextul ATLL, în timp ce restul sunt prezentate în studiul actual pentru prima dată.

Pacienții cu ATLL au prezentat modificări semnificative ale nivelurilor plasmatice de citokine, mai ales cei cu forma acută. Acest profil oferă perspective pentru identificarea de biomarkeri, stratificare prognostică și dezvoltare de terapii țintite.

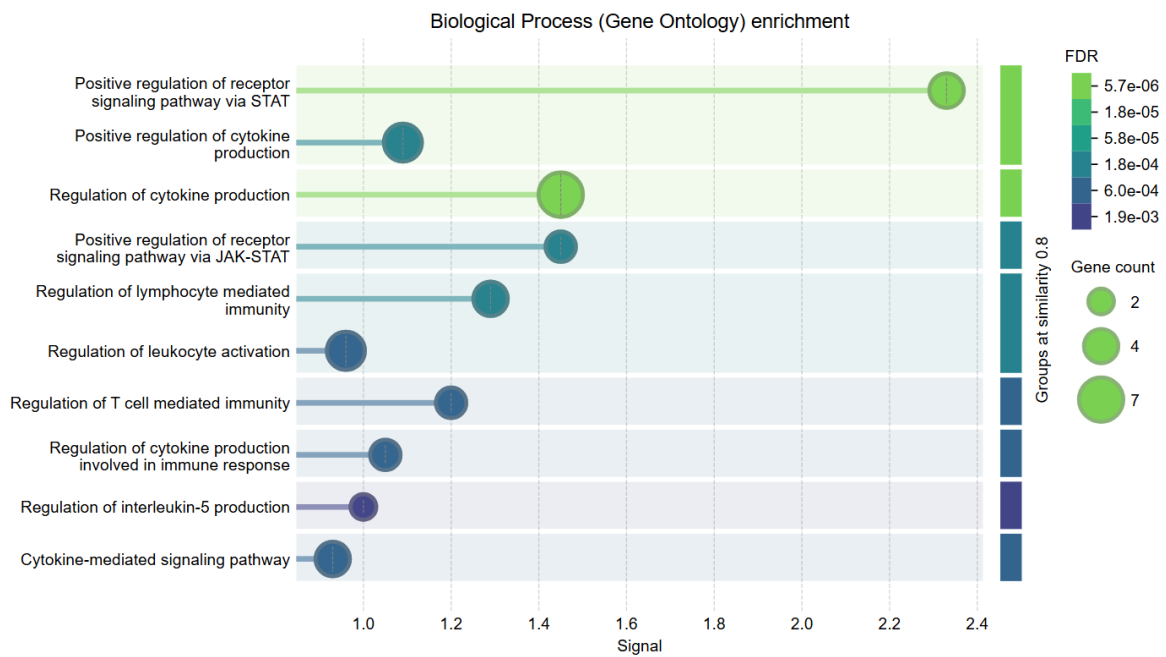
Pentru a explora interacțiunile posibile între citokinele aparent implicate în patogeneza ATLL, am realizat o analiză *in silico* utilizând platforma STRING. În această analiză am inclus citokinele care au fost puternic asociate cu ATLL în urma analizei curbei ROC.

Rețeaua generată (*Figura 7*) a evidențiat implicarea semnificativă a citokinelor în procese esențiale pentru reglare imună și oncogeneză. IL-12 p40, IL-10, IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\lambda$ 2 și IL-22 sunt citokinele cu cele mai multe legături în rețea (mai mult de patru fiecare), ceea ce indică o importanță superioară celorlalte citokine analizate în reglarea răspunsului imun în ATLL.

Cele mai semnificative procese biologice identificate sunt ilustrate în *Figura 8*. Aceste rezultate sugerează că citokinele selectate sunt implicate în activarea căii de semnalizare JAK-STAT (TSLP, IL-10, IL-12 p40, IL-26) și în reglarea sintezei de citokine proinflamatorii și imunomodulatoare (TSLP, IL-10, IL-12 p40, IL-26, sCD30, sTNF-R1 și IFN- $\alpha$ 2).



**Figura 7.** Rețea de interacțiuni funcționale între citokine (nodurile = proteine, liniile = interacțiuni funcționale sau fizice)



**Figura 8.** Analiza de îmbogățire funcțională – Procese biologice (Ontologia genelor) (termeni grupați pe baza similarității  $\geq 0.8$ , sortați în funcție de semnal, false discovery rate  $FDR \leq 0.05$ )

## Concluzii

România este singura țară din Europa endemică pentru HTLV-1. Prevalența la donatorii de sânge este mult mai mare decât în alte țări dezvoltate (20-50 ori mai mare decât în Franța sau Statele Unite ale Americii). Probabil infecția s-a transmis în anii 1980, concomitent cu cea a HIV. Aceasta contribuie la prezentarea particulară a pacienților cu ATLL din România în comparație cu cei din alte zone endemice, de exemplu Japonia.

Vârsta mediană a pacienților cu ATLL din România este mai mică în comparație cu cea a pacienților din alte regiuni, și anume 48 ani. În ultimii ani, vârsta mediană se apropie de cea raportată în studiile internaționale, sugerând o posibilă aliniere în viitor cu datele raportate de studii internaționale.

Forma limfomatoasă este mai frecventă, urmată de cea acută. Pacienții români sunt diagnosticați mai frecvent în stadii avansate (III-IV) și cu status de performanță precar, probabil din cauza lipsei unor strategii de screening.

Supraviețuirea pacienților români este mai scăzută decât în alte regiuni, probabil din cauza stadiului avansat la diagnostic, accesului limitat la terapii moderne și ratei de răspuns global inferioare.

Patogenia ATLL este încă incomplet elucidată. Analiza profilului citokinic și a diferențelor față de purtătorii asimptomatici poate îmbogăți cunoștințele actuale privind patogeniza ATLL, poate identifica ținte terapeutice noi, și, în definitiv, poate îmbunătăți supraviețuirea pacienților.

Analizând expresia a peste 30 de citokine inflamatorii, a fost observat un nivel plasmatic mai crescut la pacienții cu ATLL față de purtătorii asimptomatici și grupul de control, în special în forma acută. Procesele biologice identificate includ activarea căii JAK-STAT și reglarea răspunsului inflamator, mecanisme-cheie în patogeniza ATLL.

### Contribuții personale

Am realizat cel mai amplu studiu efectuat până în prezent în România pe pacienți diagnosticați cu ATLL, incluzând 58 de cazuri cu forme agresive, un lot semnificativ având în vedere raritatea acestei boli.

Am descris particularitățile epidemiologice ale pacienților cu ATLL din România:

- Vârsta la diagnostic mai mică decât cea raportată în studiile internaționale

- O tendință de creștere a vârstei la diagnostic
- Predominanța sexului feminin

Am analizat caracteristicile clinico-biologice și am observat că pacienții români se prezintă la spital în stadii mai avansate:

- Peste 90% dintre pacienți au fost diagnosticați în stadiile III-IV
- 67% au prezentat simptome B la diagnostic
- Peste o treime dintre pacienți au avut status de performanță precară
- Mai mult de jumătate au fost încadrați în grupa de risc înalt, conform JCOG-PI

Am expus tratamentul urmat de pacienții descriși, precum și rezultatele obținute. Am observat un răspuns suboptim la tratamentul de primă linie disponibil, inferior față de rezultatele din studii internaționale și o adresabilitate scăzută pentru allo-TCSH, cu doar patru pacienți transplantați.

Analizând parametrii clinico-biologici în relație cu supraviețuirea, în particular cu decesul sub 6 luni, am realizat un scor prognostic ce încadrează pacienții în două grupe de risc – înalt și scăzut. Scorul este simplu, conține date clinice și analize de laborator uzuale, disponibile pe scară largă.

Am investigat rolul mediatorilor inflamatori în patogenia ATLL, prin dozarea nivelului plasmatic a 37 de citokine la trei categorii de subiecți: pacienți cu ATLL formă acută sau limfomatoasă, purtători asimptomatici de HTLV-1 și persoane sănătoase (grup de control).

Am evidențiat existența unor diferențe semnificative în profilul citokinic între pacienții cu ATLL și purtătorii asimptomatici, respectiv grupul de control, creșteri marcate ale citokinelor studiate în forma acută de boală și am identificat niveluri prag cu sensibilitate și specificitate înalte pentru diagnosticul ATLL.

Contribuțiile prezentate oferă o perspectivă nouă asupra ATLL în România și constituie o bază solidă pentru îmbunătățirea strategiilor de diagnostic, prognostic și tratament.

## BIBLIOGRAFIE

1. Gallo RC. The discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology.BioMed Central Ltd.* 2005;2. doi:10.1186/1742-4690-2-17
2. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdard AF, Bunnet PA, Minnat JD, Gallo RC. *Detection and Isolation of Type C Retrovirus Particles from Fresh and Cultured Lymphocytes of a Patient with Cutaneous T-Cell Lymphoma (Mycosis Fungoides/T-Cell Growth Factor/RNA Tumor Virus/Reverse Transcriptase).* Vol 77.; 1980.
3. Yoshida M, Miyoshit I, Hinumat Y. *Medical Sciences Isolation and Characterization of Retrovirus from Cell Lines of Human Adult T-Cell Leukemia and Its Implication in the Disease (RNA Tumor Virus/Nucleic Acid Hybridization/Proviral DNA).* Vol 79.; 1982.
4. Chieco-Bianchi L. HTLV-I in Romania. *Eur J Haematol.* 1994;52(2):117-118. doi:10.1111/j.1600-0609.1994.tb01297.x
5. Martel M, Gotuzzo E. HTLV-1 Is Also a Sexually Transmitted Infection. *Front Public Health.* 2022;10. doi:10.3389/fpubh.2022.840295
6. Laperche S, Worms B, Pillonel J. Blood safety strategies for human T-cell lymphotropic virus in Europe. *Vox Sang.* 2009;96(2). doi:10.1111/j.1423-0410.2008.01136.x
7. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol.* 2012;3:388. doi:10.3389/fmicb.2012.00388
8. Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. *Front Microbiol.* 2012;3:322. doi:10.3389/fmicb.2012.00322
9. Maloney EM, Cleghorn FR, Morgan OStC, et al. Incidence of HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica and Trinidad. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology.* 1998;17(2):167-170. doi:10.1097/00042560-199802010-00011
10. World Health Organization. *HUMAN T-LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE 1: TECHNICAL REPORT FEBRUARY 2020.*; 2021.
11. Iordan I, Onisai M, Vlădăreanu AM, et al. Particularities of Neurological Manifestations in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: Need for a Multidisciplinary Approach—A Narrative Review. *Medicina (Lithuania).MDPI.* 2022;58(11). doi:10.3390/medicina58111553
12. Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, et al. Mortality and risk of progression to adult T cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(21):11685-11691. doi:10.1073/pnas.1920346117
13. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood.* 1977;50(3):481-492. doi:10.1182/blood.V50.3.481.481
14. Vilmer E, Le Deist F, Fischer A, et al. SMOULDERING T LYMPHOMA RELATED TO HTLV-I IN A SICILIAN CHILD. *The Lancet.* 1985;326(8467):1301. doi:10.1016/S0140-6736(85)91579-X
15. Schulz TF, Calabrc ML, Hoad JG, et al. *HTLV-I Envelope Sequences from Brazil, the Caribbean, and Romania: Clustering of Sequences According to Geographic Origin and Variability in an Antibody Epitope.* Vol 184.; 1991.
16. Veelken H, Köhler G, Mertelsmann R, Schaefer HE. *HTLV-I-Associated Adult T Cell Leukemia / Lymphoma in Two Patients from Bucharest, Romania.*; 1996. <https://www.researchgate.net/publication/14491998>
17. Manca N, Ferremi P, De Simone N, Pirali F, Turano A. Isolation of HTLV-1 from an aggressive form of ATL in a Romanian patient not at risk of infection and with seronegative family members. *New Microbiol.* 1997;20(3):177-185.
18. Shtalrid M, Shvidel L, Korenfeld R, Duek A, Landau Z, Berrebi A. HTLV-1 associated adult T-cell leukemia/lymphoma in Israel: report of two patients of Romanian origin. *Haematologica.* 2005;90(3):ECR13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15753054>

19. Fett NM, Siddiqui J, Creswell CH, Zhang D, Lloyd R, Wood GS. Adult T-cell leukemia/lymphoma in a patient from Romania: A case report and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2008;35(SUPPL. 1):32-37. doi:10.1111/j.1600-0560.2007.00962.x
20. Popescu M, Popov V, Popescu G, et al. C CA AS SE E R RE EP PO OR RT T Acute pancreatitis: the onset digestive manifestation, in a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2012(3):847-850. <http://www.rjme.ro/>
21. Popescu B, Bardas A, Dobra C, Stancioaica MC, Coriu D. Double Trouble: HIV-1 and HTLV-1 Coinfection in Romanian ATL Patients. A Case Series. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18:S287. doi:10.1016/j.clml.2018.07.225
22. Moțoiu IR, Pecek MM, Dumitrescu A, et al. Introduction to the study of adult T-cell leukemia and HTLV-I sero-positivity in Romania. *Rom J Intern Med*. 1993;31(3):199-205.
23. Bumbea H, Marçais A, Coriu D, et al. Results from Treatment of a Large Cohort of ATL Patients from a Country with High HTLV1 Prevalence. *Blood*. 2019;134(Supplement\_1). doi:10.1182/blood-2019-126434
24. Tanase AD, Colita A, Craciun OG, et al. Allogeneic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/Lymphoma—Romanian experience. *J Clin Med*. 2020;9(8):1-11. doi:10.3390/jcm9082417
25. Yoshida N, Chihara D. Incidence of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in Nonendemic Areas. *Curr Treat Options Oncol*. Springer Science and Business Media, LLC. 2015;16(2). doi:10.1007/s11864-014-0321-5
26. Ratner L, Poiesz BJ. Leukemias associated with human T-cell lymphotropic virus type I in a non-endemic region. *Medicine*. 1988;67(6):401-422. doi:10.1097/00005792-198811000-00004
27. Lewis JM, Vasef MA, Stone MS. HTLV-I-associated granulomatous T-cell lymphoma in a child. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(3):525-529. doi:10.1067/mjd.2001.111349
28. Lin BT, Musset M, Székely AM, et al. Human T-cell lymphotropic virus-1-positive T-cell leukemia/lymphoma in a child. Report of a case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121(12):1282-1286.
29. Foucar K, Carroll TJ, Tannous R, et al. Nonendemic Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in the United States: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Am J Clin Pathol*. 1985;83(1):18-26. doi:10.1093/ajcp/83.1.18
30. Pombo de Oliveira MS, Famadas LC, Andrada-Serpa MJ, et al. Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-1. *The Lancet*. 1990;336(8721):987-990. doi:10.1016/0140-6736(90)92432-H
31. Kawada H, Yoshimitsu M, Nakamura D, et al. A retrospective analysis of treatment outcomes in adult T cell leukemia/lymphoma patients with aggressive disease treated with or without allogeneic stem cell transplantation: A single-center experience. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(4):696-700. doi:10.1016/j.bbmt.2014.12.020
32. Imaizumi Y, Iwanaga M, Nosaka K, et al. Prognosis of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan: A nationwide hospital-based study. *Cancer Sci*. 2020;111(12):4567-4580. doi:10.1111/cas.14658
33. Taniguchi H, Imaizumi Y, Takasaki Y, et al. Clinical features at transformation in adult T-cell leukemia-lymphoma with smoldering and chronic types. *Int J Hematol*. 2019;109(4):402-408. doi:10.1007/s12185-019-02602-4
34. Saeed H, Sandoval-Sus J, Castillo-Tokumori F, et al. Poor Outcome of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma with Current Available Therapy: An Experience of Two Centers. *Oncol Res Treat*. 2023;46(11):459-465. doi:10.1159/000534040
35. Malpica L, Enriquez DJ, Castro DA, et al. *Real-World Data on Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in Latin America: A Study From the Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos*. Vol 7.; 2021. <https://doi.org/10.>
36. de Mendoza C, Rando A, Miró E, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in HTLV-1 non-endemic regions. *Journal of Clinical Virology*. 2023;167. doi:10.1016/j.jcv.2023.105578
37. Zell M, Assal A, Derman O, et al. *Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in the Caribbean Cohort Is a Distinct Clinical Entity with Dismal Response to Conventional Chemotherapy*. Vol 7. [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)

38. Ito S, Iwanaga M, Nosaka K, et al. Epidemiology of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan: An updated analysis, 2012-2013. *Cancer Sci.* 2021;112(10):4346-4354. doi:10.1111/cas.15097
39. Nosaka K, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: A nationwide survey. *Cancer Sci.* 2017;108(12):2478-2486. doi:10.1111/cas.13398
40. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Br J Haematol.* 1991;79(3):428-437. doi:10.1111/j.1365-2141.1991.tb08051.x
41. Kameda T, Kataoka K, Kamiunten A, et al. Integrated genetic and clinical prognostic factors for aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Haematologica.* 2023;108(8):2178-2191. doi:10.3324/haematol.2022.281510
42. Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, et al. Treatment and survival among 1594 patients with ATL on behalf of the ATL-Prognostic Index Project. *Blood.* 2015;126(24):2570-2577. doi:10.1182/blood-2015-03
43. Makiyama J, Ishitsuka K, Munakata W, Maruyama D, Nagai H. An update on the developments in the treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma: current knowledge and future perspective. *Jpn J Clin Oncol.Oxford University Press.* 2023;53(12):1104-1111. doi:10.1093/jjco/hyad108
44. El Hajj H, Tsukasaki K, Cheminant M, Bazarbachi A, Watanabe T, Hermine O. Novel Treatments of Adult T Cell Leukemia Lymphoma. *Front Microbiol.Frontiers Media S.A.* 2020;11. doi:10.3389/fmicb.2020.01062
45. Dwyer, Mary. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) T-Cell Lymphomas NCCN.Org NCCN Guidelines for Patients® Available at Www.Nccn.Org/Patients NCCN Recognizes the Importance of Clinical Trials and Encourages Participation When Applicable and Available. Trials Should Be Designed to Maximize Inclusiveness and Broad Representative Enrollment.;* 2024. [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients)
46. Cook LB, Phillips AA. *How I Treat Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma.;* 2021. <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/137/4/459/1798246/bloodbld2019004045c.pdf>
47. Abdelmoumen K, Alsibai KD, Rabier S, et al. Adult T-cell leukemia and lymphoma in French Guiana: a retrospective analysis with real-life data from 2009 to 2019. *Lancet regional health Americas.* 2023;21:100492. doi:10.1016/j.lana.2023.100492
48. Kawano N, Shimonodan H, Nagahiro Y, et al. The clinical impact of the ratio of C-reactive protein to albumin (CAR) in patients with acute-and lymphoma-type adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology.* 2023;63(2):73-82. doi:10.3960/jslrt.22039