

NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Inmaculada Rodríguez Díaz-Regañón

Introducción

Las neoplasias hematológicas forman un grupo de enfermedades que provienen de la expansión clonal de células hematopoyéticas, determinando el estado de diferenciación de la transformación celular el fenotipo de la enfermedad.

Afectan a la población anciana de forma predominante. Tanto la leucemia aguda no linfoblástica (LANL), leucemia linfática crónica (LLC), como mieloma múltiple (MM), tienen patrones característicos de incremento de incidencia con la edad (tabla 1). Además, salvo las leucemias agudas, tienen un comienzo insidioso, frecuentemente irreconocible de otras enfermedades. A menudo, la comorbilidad, frecuente en los ancianos, hace que no se beneficien de intervenciones como la quimioterapia o radioterapia, por su toxicidad. Sin embargo, los recientes avances en inmunoterapia y terapia molecular han mejorado las posibilidades de tratamiento, evitando toxicidad.

Leucemias agudas

A pesar de considerarse enfermedades de la infancia, las leucemias agudas son más frecuentes en

geriátrica que en pediatría. La leucemia aguda no linfoblástica (LANL) es la forma más común de leucemia en los pacientes adultos. En la leucemia linfoblástica aguda (LLA), tras un primer pico de incidencia en la infancia, se sigue de un período de baja incidencia en la edad adulta, presentando un segundo pico a partir de los 80 años. Los principales factores de riesgo para leucemia aguda incluyen los síndromes mielodisplásicos, síndromes mieloproliferativos y haber sido tratado anteriormente con quimio o radioterapia. También se han implicado algunos factores ambientales, como el tabaquismo, exposiciones a radiaciones ionizantes y sustancias químicas, como benceno o pesticidas.

Las manifestaciones clínicas incluyen un comienzo abrupto con quejas inespecíficas, fatiga, anorexia, pérdida de peso y debilidad. Las discrasias hematológicas contribuyen a los síntomas. En la LANL una cuarta parte de los pacientes pueden presentar dolor óseo difuso, debido a la expansión de blastos en la médula y a la infiltración perióstica. A diferencia de la LLA las adenopatías son raras y la esplenomegalia llamativa sugiere síndrome mieloproliferativo previo. Otros síntomas incluyen afectación de tejidos blandos

Tabla 1. Incidencia de neoplasias hematológicas

Neoplasia	Incidencia /100.000/año	
	Global	> 80 años
Leucemias agudas.	15	160
Síndromes mieloproliferativos crónicos:		
Leucemia mieloide crónica.	1,5	
Policitemia vera.	2	
Trombocitemia esencial.	2	
Metaplasia mieloide con mielofibrosis.	0,5	
Leucemia linfática crónica.	1-2	13-34
Mieloma múltiple.	3	37
Linfomas malignos:		
Linfomas no Hodgkin	3-6	40
Linfoma Hodgkin	2	7

y piel (típicos de las leucemias monocíticas), masas tumorales, afectación del sistema nervioso central (a menudo silente), coagulación intravascular diseminada y la posibilidad de desarrollar una complicación rara secundaria a infartos cerebrales hemorrágicos, la leucostasis, que incluye confusión, infiltrados pulmonares y microtrombos en la exploración del fondo de ojo. Para ella es de riesgo recuentos leucocitarios altos; constituye una emergencia oncológica, que debe ser tratada con leucoféresis o altas dosis de hidroxiurea. En LANL se pueden producir múltiples alteraciones electrolíticas, especialmente si los recuentos celulares son altos, con niveles séricos elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), pseudohipoglucemia, hipoxemia o hiperkaliemia, debidas a lisis de blastos o hemolización de la muestra en el tubo (1).

Las leucemias agudas presentan un curso fulminante si no son tratadas, con una supervivencia media menor de 4 meses. El tratamiento está basado en inducir la remisión con quimioterapia intensiva. Los fármacos empleados dependen del tipo de leucemia. En la LANL el régimen estándar incluye una combinación de dos fármacos, por lo general, arabinósido de citosina (Ara-C) y una antraciclina (daunorubicina, idarubicina o mitoxantrone). La quimioterapia de inducción produce aplasia medular, que suele durar de dos a tres semanas, pero a veces más tiempo, asociándose con infecciones y sangrado y presentando una mortalidad mayor que en pacientes jóvenes. La probabilidad de remisión en pacientes mayores de 60 años es de aproximadamente un 50%, mientras que los porcentajes de mortalidad oscilan entre 12% y 60%. La estrategia actual se ha centrado en el desarrollo de nuevos regímenes de quimioterapia y la mejora del tratamiento de soporte, favorecida por el conocimiento de la biología de transformación neoplásica. Se comprobó que el empleo de menores dosis de Ara-C no era superior al tratamiento estándar con la ventaja de poder emplearse en situaciones especiales como insuficiencia cardíaca o en quienes no hay buena situación para recibir quimioterapia de inducción. También se han sustituido en los regímenes la antraciclina estándar (daunorubicina) por idarubicina o mitoxantrona, estas últimas con menor cardiotoxicidad. Se han publicado numerosos estudios que evalúan el empleo de factores de crecimiento hematopoyéticos como el factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) y factor estimulante de colonias granulocíticas-monocíticas (GM-CSF) durante el período de aplasia medular, ofreciendo distintos resultados. En el estudio Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) se administró GM-CSF tras documentarse mediante biopsia medular aplasia, mientras que en otros estudios se administraba al final de la quimioterapia sin tener en cuenta la comprobación de la aplasia. Otros factores que pueden contribuir a los distintos resultados son la fuente de factor de crecimiento, la edad de los pacientes y el grado de diferenciación

Tabla 2. ECOG (WHO) Performance Status

- 0: Totalmente activo, sin restricción física.
- 1: Restricción en actividades más pesadas, pero manejo ambulatorio y capaz de llevar a cabo tareas ligeras.
- 2: Incapaz de realizar cualquier actividad de trabajo, pero manejo ambulatorio y capaz de autocuidado, permanece en cama menos de la mitad del día.
- 3: Capaz sólo de realizar algunas actividades de autocuidado, pero en cama la mayor parte del día.
- 4: Encamado y totalmente dependiente.

ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group.

de las células neoplásicas. Una vez alcanzada la remisión, la quimioterapia de consolidación tiene beneficios discutibles, debido a la alta toxicidad del régimen estándar con altas dosis de Ara-C.

En general, los tratamientos intensivos tienen peor respuesta en los ancianos. Sin embargo, varios estudios han demostrado que, una vez conseguida la remisión, la duración de ésta no se afecta por la edad, de modo que el pronóstico depende de alcanzar la remisión y tolerabilidad a la quimioterapia. De hecho, en los estudios epidemiológicos, los tratamientos menos intensivos tienen un papel pronóstico importante. El deterioro funcional previo, medido por el ECOG Performance Status (tabla 2), también es indicador de mal pronóstico.

Síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC)

Son alteraciones clonales de la célula madre hematopoyética, caracterizados por la proliferación en la médula ósea, de una o más líneas celulares mieloides (granulocítica, eritroide y megacariocítica). Pueden cursar con un grado variable de mielofibrosis. En su evolución tienen el potencial de sufrir progresión de la enfermedad y fallo medular debido a mielofibrosis, hematopoyesis inefectiva o transformación en una fase blástica aguda. Son enfermedades de adultos, con edad de presentación comprendida entre 50 y 70 años. El tratamiento de los SMPC no está encaminado a la curación de la enfermedad, sino a la supervivencia y mantenimiento de una situación clínica óptima. La excepción la constituye la leucemia mielóide crónica (LMC) que requiere un tratamiento más agresivo.

Leucemia mielóide crónica (LMC)

Es el SMPC de mayor importancia clínica, por su frecuencia y pronóstico, presentando un incremento de incidencia con la edad. Además, es el único SMPC

con alteración molecular conocida, consistente en una alteración citogenética recurrente, el cromosoma Philadelphia, causada por translocación de material genético de los cromosomas 9 y 22. La t (9; 22) inserta una parte del protooncogen Abelson (c-abl) situado en el brazo largo del cromosoma 9, dentro del gen bcr, en el brazo largo del cromosoma 22, siendo el gen quimérico (bcr/abl) el desencadenante de la patogénesis. Dependiendo de la sensibilidad del método de detección, se ha demostrado su presencia en aproximadamente el 95% de todos los casos de LMC. No se ha identificado agente etiológico responsable, aunque la exposición a radiación condiciona mayor riesgo.

La clínica característica se produce en dos o, a veces, tres fases: crónica, acelerada y aguda o blástica, comprendiendo un período aproximado de tres años. La presentación clínica es variable. Hasta un 40% de los pacientes pueden estar asintomáticos al diagnóstico, descubriéndose la enfermedad por la detección de leucocitosis, que puede exceder 200.000 células por mililitro, en una analítica de rutina. La anemia y la trombopenia suelen contribuir a la presencia de síntomas. La clínica más frecuente incluye fatiga, anorexia y molestias abdominales, con sensación de plenitud, relacionados con la esplenomegalia, produciéndose generalmente con un comienzo gradual. Tras un período de tiempo variable en fase crónica, puede producirse una fase de aceleración en la que se constata aumento de leucocitosis, a pesar de tratamiento, empeorando las citopenias y progresando la esplenomegalia. La transformación blástica se asocia a fiebre recurrente, pérdida de peso y sudoración. Además puede haber linfadenopatías, dolor óseo u otra manifestación de enfermedad extramedular, apareciendo un número creciente de células blásticas en médula ósea y sangre periférica. La transformación blástica se produce en un 50% de los casos en línea mieloide, linfóide en 25% y no diferenciada el restante 25%. Normalmente la fase blástica tiene un pronóstico fatal, con una media de supervivencia de 3 a 9 meses (2).

El diagnóstico se confirma por el incremento de leucocitos, con la presencia de formas celulares mieloides inmaduras en sangre periférica. La médula ósea muestra hiperplasticidad, con predominio de diferenciación granulocítica.

El avance en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad ha propiciado el desarrollo en el tratamiento, con terapias que tienen el potencial de erradicar el clon del cromosoma Philadelphia+, mejorando el pronóstico. La terapia estándar consistía en hidroxiurea, con el objetivo de mantener recuento de leucocitos entre 10.000 y 20.000 por mililitro. El interferón alfa ha mostrado mejoría de la supervivencia comparado con hidroxiurea, mejorando la respuesta cariotípica, así como la progresión de la enfermedad. La asociación

con quimioterapia puede mejorar el porcentaje de pacientes con remisión citogenética. Sin embargo, en los ensayos clínicos se incluyen pocos pacientes ancianos y, aunque la edad no se ha asociado con menor respuesta, los pacientes mayores de 60 años tienen mayor toxicidad. El trasplante de médula ósea no se considera en los ancianos por la alta mortalidad. El desarrollo de un compuesto que inhibe directamente el producto de fusión bcr/abl (Imatinib mesilato) constituye un área prometedora. Los resultados iniciales sugieren excelente actividad con mínima toxicidad, importante en los pacientes ancianos que toleran mal altas dosis de interferón. La edad no predice independiente resultados, encontrándose en los pacientes que no han sido tratados previamente, respuesta completa citogenética del 87% en pacientes mayores de 60 años. Por ello, el significado pronóstico de las variables clínicas ha cambiado, siendo fundamentales las asociadas a respuesta a tratamiento con Imatinib. El seguimiento de los pacientes que alcanzan respuesta citogenética completa para detectar enfermedad residual se realiza con técnicas de PCR. Aquellos con los niveles más bajos de transcripción bcr/abl tienen la mayor duración de remisión y supervivencia libre de enfermedad (2).

Policitemia vera (PV)

Es un SMPC caracterizado por un aumento excesivo de masa eritrocitaria, y en menor medida de megacariocitos y mielocitos. Su etiología es desconocida.

Es una enfermedad insidiosa, con un comienzo gradual y que se puede asociar con supervivencia prolongada. El curso clínico es variable comprendiendo distintas fases. Inicialmente una asintomática, asociada únicamente con aumento de la masa de eritrocitos y ligera esplenomegalia. En la siguiente fase aumentan otras líneas y aparecen complicaciones, como trombosis o hemorragia. Puede ocurrir una fase inactiva, que no se requiera terapia para el control de la proliferación celular y una fase de metaplasia mieloide postpolicitemia. Si no se controla la proliferación de eritrocitos y plaquetas, se produce un incremento de la viscosidad de la sangre, que produce enlentecimiento del flujo sanguíneo a órganos críticos, produciendo manifestaciones cardiovasculares y del sistema nervioso central, como confusión, angina y claudicación. Las complicaciones trombóticas son una causa importante de morbimortalidad. Un 14% de los pacientes tienen una complicación trombótica antes del diagnóstico, y hasta en un 20% en la presentación de la enfermedad. Se manifiestan como ictus, infarto de miocardio, oclusiones arteriales y complicaciones tromboembólicas.

La incidencia de trombosis durante el seguimiento es del 3,4% al año, con evidencia de mayor riesgo en los pacientes de edad avanzada y/o trombosis previa.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de policitemia vera (PVSG)

- A1: Volumen eritrocitario (varón > 36 ml/kg y mujer > 32 ml/kg).
- A2: Saturación arterial de oxígeno > 92%.
Esplenomegalia.
- A3: Trombocitosis (plaquetas > 400 * 10⁹/l).
- B1: Leucocitosis (leucocitos > 12 * 10⁹/l).
- B2: Fosfatasa alcalina granulocítica elevada (en ausencia de fiebre o infección).
- B3: Vitamina B₁₂ sérica > 900 pg/ml o CCLB₁₂ sérica > 2.200 pg/ml.

* Diagnóstico con las siguientes combinaciones: A1+ A2+ A3 o A1+ A2*+ 2 criterios B.

PVSG: Grupo de estudio de policitemia vera.

Las complicaciones hemorrágicas son menos frecuentes, produciéndose en un 15 a 30% de los pacientes. El prurito generalizado se manifiesta en la mitad de los pacientes y puede ser intolerable. Las causas más prevalentes de muerte con las trombosis (29%), leucemización aguda (15%) y otras neoplasias (15%). Hay que tener en cuenta que se trata de una enfermedad progresiva. Aproximadamente un 15% de los pacientes sufren transformación a metaplasia mielóide después de 15 años, y un 50% después de 20 años, a pesar de tratamiento. La leucemia aguda dentro de la evolución de la PV debe considerarse como estadio final en el curso de la enfermedad o como complicación de la terapia mielosupresiva (3).

El diagnóstico combina datos clínicos y de laboratorio, siguiéndose los criterios del grupo de estudio de PV (PVSG) (tabla 3).

El tratamiento debe ser individualizado, categorizando a los pacientes en grupos de bajo o alto riesgo para trombosis según parámetros clínicos (edad mayor a 60 años, eventos trombóticos previos y hematocrito elevado).

Los pacientes con bajo riesgo deberían tratarse tanto por el riesgo de trombosis como por el incremento de transformación a LANL o mielofibrosis con metaplasia, siendo la primera opción las flebotomías. En los pacientes de alto riesgo se emplean agentes citorreductores. Tanto los agentes alcalinizantes, el fósforo radiactivo, como la hidroxurea, están asociados con incremento del riesgo de leucemia (3). Las flebotomías pueden reducir el hematocrito rápidamente. Sin embargo, en los pacientes ancianos, debemos ser cautelosos para evitar producir cambios hemodinámicos que podrían producir compromiso de la circulación. El PVSG evaluó los tres tratamientos más comunes: flebotomía, fósforo radiactivo y clorambucilo,

observando que, en los pacientes tratados con flebotomía de forma aislada, existía un mayor riesgo de complicaciones trombóticas, independientemente del nivel de hematocrito o plaquetas, mientras que los pacientes tratados con fósforo radiactivo o clorambucilo tenían mayor riesgo de desarrollar leucemia aguda. La hidroxurea se propone como primera opción en la mayoría de los pacientes. Es bien tolerada y parece que tiene menor riesgo de desarrollar leucemia aguda.

El interferón α ha demostrado en estudios en fase II reducción de la masa eritrocitaria y mejoría de la esplenomegalia, leucocitosis y trombocitemia en la mayoría de los pacientes, siendo particularmente útil en el tratamiento del prurito. Es más efectivo en las fases iniciales de la enfermedad, donde presenta menos efectos adversos, que son el principal problema, sobre todo en la población anciana. El objetivo del tratamiento debe ser mantener el rango de hematocrito entre el 42 y 45%, ya que existe una relación directa entre el nivel de hematocrito y el riesgo de episodios oclusivos vasculares. El pronóstico de los pacientes controlados es excelente, siendo frecuente la supervivencia a largo plazo. El diagnóstico diferencial se plantea con otras causas de aumento de masa eritrocitaria, en especial la patología respiratoria crónica.

Trombocitemia esencial (TE)

Es un SMPC caracterizado por una hiperplasia megacariocítica que cursa con incremento persistente en la cifra de plaquetas (> 600.000 por mililitro). La incidencia exacta es desconocida y tampoco se conoce su etiología. Las principales manifestaciones clínicas están relacionadas con el recuento elevado de plaquetas, provocando tanto episodios hemorrágicos como trombóticos. Los pacientes ancianos son particularmente propensos a complicaciones tromboembólicas por la comorbilidad. Las plaquetas también son cualitativamente anormales, así que la frecuencia de estas complicaciones no está relacionada con el número absoluto de plaquetas circulantes. El diagnóstico diferencial se plantea con trombocitosis reactivas, como infecciones crónicas o enfermedades inflamatorias y neoplasias epiteliales, incluso subclínicas.

El diagnóstico es de exclusión respecto al resto de los SMPC que pueden cursar con trombocitosis. De nuevo es importante la división en función del riesgo (3). Los pacientes con bajo riesgo trombótico no precisan tratamiento. En los pacientes de alto riesgo, el tratamiento estándar es la hidroxurea. El nuevo agente antiplaquetario, Anagrelide, puede inhibir la agregación plaquetaria y la producción de plaquetas. El interferón alfa también tiene actividad sobre esta enfermedad, pudiéndose asociar a hidroxurea. El

Tabla 4. Sistemas de estadiaje en la leucemia linfática crónica (LLC)

	Rai	Binet	Supervivencia (años)
Linfocitosis	0	A	8-10
Linfadenopatías	I	B I	5-6
Hepato/esplenomegalia	II	B II	5-6
Anemia	III	C	2,5
Trombocitopenia	IV	C	2,5

pronóstico es similar a la policitemia vera, con supervivencia prolongada.

Metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMMF)

Es el SMPC menos frecuente, caracterizado por mieloproliferación y fibrosis gradual de la médula ósea, con hematopoyesis extramedular. Existe una expansión primaria clonal de una célula hematopoyética y una mielofibrosis secundaria que se deben a alteraciones del estroma y una producción excesiva de factores de crecimiento hematopoyético, fibrogénicos y angiogénicos, por parte de las células hematopoyéticas.

La sintomatología suele ser de inicio insidioso y se relaciona con la presencia de esplenomegalia y las consecuencias de la anemia u otras citopenias. Es rara la presentación como MMMF oculta por hematopoyesis extramedular en pulmón, gastrointestinal, sistema nervioso o genitourinario.

El diagnóstico se realiza en función de los hallazgos clínicos y la presencia de fibrosis en la biopsia medular. Conlleva el peor pronóstico tras LMC.

Síndromes linfoproliferativos crónicos de expresión leucémica

Leucemia linfática crónica (LLC)

Es la leucemia más frecuente en los países occidentales. Su prevalencia elevada se debe a dos factores fundamentales. Por un lado, la edad media de presentación es 3 de 65 años, con aumento de incidencia progresivo, que varía de 12,8 a 34,5 por 100.000 habitantes, hasta los 85 años, según datos estadounidenses; con el crecimiento de la población anciana aumentará del número de casos. Por otro lado, la supervivencia es alta (5).

Generalmente es una neoplasia de linfocitos B activados, siendo el fenotipo de células T raro. La célula B típica de la LLC tiene tinción positiva con anticuerpos a CD5, que normalmente son antígenos de células T, lo que ha llevado a pensar que la célula maligna es un estadio intermedio de la diferenciación de la célula B, aunque su origen exacto es desconocido. Los linfocitos

en LLC presentan inmunoglobulinas de superficie en número inferior a los linfocitos normales. Además, la reducción marcada de la producción normal de anticuerpos, manifestada como hipogammaglobulinemia global, provoca gran incidencia de infecciones. Por otro lado, existe un incremento paradójico de complicaciones autoinmunes, incluyendo anemias hemolíticas. La etiología también es desconocida, aunque existen datos que apoyan una base genética (4).

En su presentación clínica puede existir una amplia variedad de síntomas y signos. Es asintomática hasta en un 25% de pacientes, mientras que otros pueden sufrir distintos grados de «síntomas B», como debilidad, pérdida de peso y fiebre. En los ancianos, la manifestación inicial puede ser exacerbación de patología coronaria o enfermedad cerebrovascular. En la exploración aparecen linfadenopatías, sobre todo en regiones cervical, axilar y supraclavicular, mientras que las inguinales son raras. La esplenomegalia se encuentra en un 50% de pacientes en la presentación de la enfermedad, y la hepatomegalia se puede desarrollar con la progresión del cuadro. El curso de la enfermedad también es variable. En algunos pacientes, la enfermedad permanece estable sin causar morbilidad significativa, con una expectativa de vida similar a la población normal para su edad. En otros pacientes, sin embargo, puede asociarse con morbilidad importante y causar la muerte en 2 ó 3 años tras el diagnóstico. Los pacientes con LLC tienen una mayor incidencia de neoplasias secundarias que la población general. Las infecciones y complicaciones hemorrágicas son las causas más frecuentes de muerte.

El diagnóstico requiere la demostración de linfocitosis mantenida y de infiltración linfocítica de la médula ósea en ausencia de otras causas. Los linfocitos son de pequeño tamaño, con cromatina condensada en grumos y escaso citoplasma, rompiéndose con facilidad al efectuar las extensiones de sangre periférica, dando lugar a las típicas «sombras de Grumprecht». Tanto el diagnóstico como el estadiaje se guían por dos clasificaciones, que se han combinado (tabla 4).

El tratamiento generalmente está orientado al control de la enfermedad. No se inicia tratamiento hasta que las citopenias son marcadas o se desarrollan lin-

fadenopatías u organomegalias sintomáticas. En general se inicia con un agente alquilante. El más utilizado es Clorambucil, a dosis bajas diarias o en forma de pulsos, durante dos a cuatro semanas. La combinación con prednisona no ha mejorado los resultados. Los análogos de las purinas, como fludarabina, son agentes activos frente a LLC. Su mecanismo de acción es complejo, incluyendo inducción de apoptosis. Produce un alto porcentaje de remisiones completas y una respuesta mayor que clorambucilo, aunque sin mejoría de la supervivencia total debido a que está asociado a aumento de toxicidad, especialmente en pacientes ancianos, con insuficiencia renal. Los anticuerpos monoclonales recombinantes han demostrado actividad frente a la enfermedad, siendo especialmente útiles en la enfermedad mínima residual. El Interferón α también produce respuesta, a pesar de no ser completa, en pacientes en estadio temprano, que no han recibido tratamiento previo. La terapia de soporte es muy importante debido al gran número de fenómenos clínicos asociados, como los autoinmunes, que requieren tratamiento con esteroides, solos o en combinación con terapia citotóxica. El G-CSF se debe considerar en las neutropenias severas. También ha demostrado beneficio sobre la anemia, el empleo de Eritropoyetina recombinante humana. De todos modos, dado que ILLC no es una enfermedad curable, es más importante el mantenimiento de la calidad de vida y la terapia paliativa (5).

Gammapatías monoclonales

Constituyen un grupo de trastornos caracterizados por la proliferación clonal de células plasmáticas que producen una proteína homogénea de carácter monoclonal, identificado como componente M.

Mieloma múltiple (MM)

Es una neoplasia frecuente, representando el 10% de las neoplasias hematológicas, y el 1% de todas las neoplasias. Su incidencia también se incrementa con la edad, pasando de un 2 por 100.000 por debajo de los 50 años, a un 20-25 por 100.000 en la década de los 70 años. La edad media al diagnóstico se sitúa por encima de los 60 años. La etiología es desconocida, aunque se han identificado factores tanto genéticos como ambientales. El MM puede seguirse de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMI), desarrollándose MM hasta en un 16% de los pacientes en los estudios de seguimiento (6). La célula de origen también es desconocida. Las células plasmáticas tienen, por sí mismas, bajo potencial proliferativo, de modo que la transformación maligna ocurre en un estadio más temprano. Las alteraciones cariotípicas son frecuentes, produciéndose hasta en un 30 a 50% de los pacientes.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de MM

Criterios mayores:

> 30% células plasmáticas en médula ósea.
Componente M: IgG > 3,5 g/dl, IgA > 2g/dl, proteína Bence-Jones > 1g/24 horas.

Criterios menores:

10-30% células plasmáticas en médula ósea.
Componente M con límites menores de los mencionados previamente.
Lesiones óseas líticas.
Descenso de los niveles normales de inmunoglobulinas.

MM: Mieloma múltiple.

Las manifestaciones clínicas se producen por la combinación de distintos factores que incluyen la proliferación del clon de células malignas, la elaboración de citoquinas por las células plasmáticas malignas y el acúmulo de componente M en el plasma y los tejidos. El síntoma más frecuente es el dolor óseo, de localización preferentemente en columna vertebral y parrilla costal, de características mecánicas y aumentando gradualmente de intensidad. Cuando el dolor es súbito indica colapso vertebral o fractura espontánea. Los síntomas y signos sistémicos incluyen palidez, debilidad, astenia, disnea y palpitaciones, la mayoría provocados por la anemia. Los signos de trombocitopenia, como equimosis, púrpura o epistaxis también son comunes. Las infecciones aparecen como consecuencia de la neutropenia y déficit de inmunoglobulinas, siendo frecuentes las localizaciones respiratoria y urinaria y constituyendo la causa más frecuente tanto de morbilidad como de mortalidad. La enfermedad renal también es frecuente. La mayoría de los pacientes presentan proteinuria de cadenas ligeras, que precipitan en los túbulos renales, dando lugar al denominado riñón del mieloma. La hipercalcemia es frecuente en los pacientes con lesiones óseas destructivas, pudiendo provocar anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, estreñimiento y deshidratación. En los pacientes ancianos puede producir mareo, confusión y coma. La hiperviscosidad y las complicaciones de la infiltración amiloide son más raras.

En la mitad de los casos la proteína monoclonal es IgG, en un 20% IgA y en un 12% IgM, mientras que en un 10% de los pacientes se producen sólo cadenas ligeras. El estudio cualitativo de las inmunoglobulinas mediante inmunoelectroforesis es imprescindible para identificar la clase que se produce en exceso y confirmar el carácter monoclonal.

La supervivencia media tras el diagnóstico es de 30 meses. El sistema clínico de estadiaje de Durie y Salo-

mon, que se basa en la correlación entre presentación clínica y carga celular del mieloma, incluye datos analíticos, como los niveles de hemoglobina y calcio, niveles componente M y grado de lesión ósea, dividiendo a los pacientes en tres grupos con diferente expectativa de vida. Se han añadido otros factores pronósticos más recientes, como son los niveles de beta-2-microglobulina y el índice de proliferación celular, que reflejan el grado de proliferación de las células plasmáticas. La combinación de estos dos últimos parámetros permite dividir a los pacientes en dos grupos pronósticos: pronóstico favorable (supervivencia > 6 años), en el que los valores son bajos, y pronóstico desfavorable (supervivencia < 2 años), con niveles altos (7).

La mayoría de los pacientes con MM presentan datos de enfermedad activa al diagnóstico, por lo que requieren tratamiento citostático. Sin embargo, los pacientes con mieloma quiescente o GMI deben controlarse sin tratamiento hasta que existan signos de progresión. La combinación clásica de melfalán y prednisona (MP) es todavía el tratamiento estándar en la mayoría de los pacientes. Si existe trombocitopenia o insuficiencia renal es mejor emplear Ciclofosfamida en lugar de melfalán. Las pautas poliquimioterápicas suelen obtener mayor número de respuestas, pero no han demostrado aumento de supervivencia. El interferón α también ha sido estudiado como monoterapia, pero parece menos efectivo que la quimioterapia convencional.

Sin embargo, se ha observado *in vitro* efecto sinérgico con agentes citostáticos. La terapia inmunomoduladora probablemente es más efectiva cuando existe enfermedad mínima residual, observándose que, como terapia de mantenimiento tras MP, se asocia con respuesta prolongada, aunque sin aumento de supervivencia. La eritropoyetina recombinante humana ha demostrado ser efectiva en la anemia asociada a MM. Asimismo, el G-CSF se utiliza para acortar el período de neutropenia tras quimioterapia, pero también se ha comprobado su efectividad en inducir recuperación hematopoyética, movilizando las clonas celulares en la sangre periférica (7).

Linfomas

Son neoplasias del sistema linfoide que asientan preferentemente en los ganglios linfáticos e incluyen Enfermedad de Hodgkin y Linfomas no Hodgkin. Constituyen la cuarta neoplasia más frecuente en ambos sexos y, en general, la mayoría ocurren en pacientes mayores de 60 años. Existen distintas entidades caracterizadas por diferentes patrones de extensión, comportamiento clínico y origen celular. Normalmente, la clasificación de los linfomas se realiza de acuerdo con la Working Formulation y el estadiaje según el sistema de Ann Arbor (tabla 6).

Tabla 6. Sistema de estadiaje Ann Arbor de los linfomas

- I. Afectación de una sola región ganglionar.
- IE. Afectación de un solo órgano o región extralinfática.
- II. Afectación de dos o más regiones ganglionares situadas a un mismo lado del diafragma.
- IIIE. Afectación de una o más regiones a un lado del diafragma y de un territorio extralinfático por contigüidad.
- III. Afectación de regiones ganglionares situadas a ambos lados del diafragma.
- IIIS. Igual que III, pero con afectación del bazo.
- IIIE. Igual que III, pero con afectación extralinfática por contigüidad.
- IV. Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos con participación de los ganglios linfáticos o sin ella.

Linfomas no Hodgkin (LNH)

En las últimas décadas se ha producido un constante incremento en la incidencia de la enfermedad en los países occidentales, particularmente entre la población anciana. No existe una etiología clara, aunque se han identificado factores de riesgo. Entre ellos, el principal es la inmunodeficiencia, adquirida, iatrogénica o genética. Los factores ambientales también están implicados, asociándose varios virus, como el virus de Epstein-Barr (EBV) con el linfoma de Burkitt en África, el virus de leucemia de células T humano (HTLV-1) con la leucemia-linfoma T del adulto y el virus de la hepatitis C (VHC) ligado a varios linfomas de células B. Las infecciones bacterianas también están implicadas, como el *Helicobacter pylori* asociada a linfoma gástrico. Las anomalías cromosómicas se dan con frecuencia en los pacientes con linfoma. Las translocaciones entre cromosomas 14 y 18 son las más frecuentes en los LNH.

La clasificación de los linfomas no Hodgkin puede ser confusa debido a la diversidad morfológica. La Working Formulation (WF) es una clasificación patológica fácil de entender por los clínicos y muy útil para resolver controversias y predecir supervivencia y curación de diferentes tipos de LNH. No obstante, los avances en citogenética y genética molecular han favorecido una mejor definición de las neoplasias linfoides, teniendo en cuenta nuevas entidades clínico-patológicas de significación pronóstica específica. El International Lymphoma Study Group (ILSG) incluyó la revisión de las nuevas entidades, proponiendo una nueva clasificación (también llamada REAL) que incluye linfomas ganglionares y extraganglionares. Otras

clasificaciones están basadas en parámetros clínicos combinados con índices pronósticos. El interés de una correcta clasificación se centra, sobre todo, en el pronóstico, de modo que muchos clínicos prefieren la división en linfomas poco agresivos, con curso indolente, que normalmente se presentan con pocos síntomas, pero enfermedad diseminada, y linfomas agresivos, que se presentan como enfermedad localizada, pero que pueden curarse con quimioterapia, incluso en estadios avanzados (9).

Los pocos estudios que han comparado las características en pacientes jóvenes y ancianos con LNH no han encontrado diferencias sustanciales en estos grupos de población. La cuantificación de los tipos histológicos de LNH en ancianos es difícil debido a las dificultades en la clasificación y por la falta de concordancia entre los mencionados sistemas. Ya que los ancianos se excluyen frecuentemente de los ensayos clínicos, los datos patológicos de LNH son fragmentados y, normalmente, se refieren a una clasificación, sin mencionar los términos equivalentes en la WF. A pesar de ello, en las distintas series se ha documentado que en los ancianos, las formas más frecuentes son los linfomas «difuso de células grandes», «células grandes» o «inmunoblástico». En las series de casos revisadas se comprueba que es más frecuente la presentación extraganglionar, siendo el tracto gastrointestinal la localización más afectada.

La investigación de factores clínicos relevantes para el pronóstico ha generado varios índices pronósticos. El más utilizado es el Internacional Prognostic Index (IPI) que se desarrolló para predecir resultados en pacientes con LNH agresivos tratados con combinaciones de regímenes quimioterápicos que incluían antraciclina. Se encontraron cinco características que tenían efecto similar e independiente en la supervivencia: edad, niveles séricos de LDH, «Performance Status», estadio anatómico y el número de lugares extraganglionares afectados. A pesar de que el citado sistema se diseñó para pacientes menores de 60 años, es aplicable también a los ancianos, teniendo en cuenta únicamente los factores clínicos, LDH y estado funcional. Sin embargo, la relevancia de la medida funcional en los ancianos ha sido poco estudiada, a pesar de reconocerse el papel de la Valoración Geriátrica Integral (VGI) que ha probado utilidad en predecir mortalidad y discapacidad en enfermos ancianos en distintos niveles asistenciales. Existen también factores pronósticos celulares y moleculares, como la sobreexpresión de proteína bcl2 y p53, que han demostrado pronóstico desfavorable en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia total.

Linfomas de bajo grado

Suponen de un 20 a un 40% del total de linfomas no Hodgkin. Los principales representantes son: linfo-

ma linfocítico de células pequeñas, folicular con predominio de células hendidas pequeñas y folicular mixto. Típicamente presentan un curso insidioso, indolente, con linfadenopatías progresivas o con citopenias, hepatoesplenomegalia, compresión de estructuras, como uréteres, venas o conductos biliares. Normalmente no tienen síntomas B. La evaluación del estadio no es tan importante como en los linfomas agresivos o la enfermedad de Hodgkin, ya que la mayoría de los pacientes presentan enfermedad avanzada (estadios III o IV), por lo que no se realiza laparotomía para el estadiaje.

Los objetivos del tratamiento son generalmente paliativos. Los pacientes con estadio limitado de la enfermedad pueden beneficiarse de tratamiento curativo con radioterapia. En la mayoría de los pacientes, que tienen enfermedad avanzada (estadios III/IV o estadio I/II con síntomas B), el manejo viene determinado por la severidad de los síntomas y el grado de compromiso de los órganos afectados. Tradicionalmente, los pacientes asintomáticos con recuentos celulares normales sin compromiso de órganos ni masas pueden observarse hasta que la enfermedad se haga sintomática o desarrollen compromiso clínico. Los problemas locales se pueden tratar con radioterapia, mientras que los sistémicos requieren quimioterapia. Su elección depende de la urgencia que se requiera en la respuesta. El clorambucilo o ciclofosfamida, con o sin un curso breve de prednisona, constituyen la mejor opción de tratamiento, siendo bien tolerados. El principal problema es la supresión medular por las dosis elevadas empleadas, debiéndose evitar el uso prolongado de prednisona. Si se requiere una respuesta rápida, se puede elegir tratamiento intravenoso con ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP), aunque la tolerancia es peor, produciendo neuropatía o miopatía secundaria a la prednisona. Fludarabina es un agente de segunda línea que puede emplearse en los pacientes con linfomas. En los ancianos no causa toxicidad aguda, pero las neutropenias predisponen a infecciones, por lo que debe utilizarse con precaución (8).

La supervivencia en los estadios avanzados es de 5 a 7 años. El pronóstico es peor que en los pacientes jóvenes. De todos modos, el curso de la enfermedad suele ser indolente, a no ser que se produzcan transformación en un linfoma de intermedio o alto grado, donde el tratamiento de intervención suele ser combinación de quimioterapia.

Linfomas agresivos

Se incluyen el linfoma folicular con predominio de células grandes, difuso de células hendidas o no hendidas, difuso mixto e inmunoblástico. Suponen aproximadamente el 40% del total de linfomas. La presentación clínica más frecuente son las adenopatías

difusas, siendo muy rara la afectación de la médula ósea. Cuando ésta afecta la médula ósea existe una correlación elevada con la afectación del sistema nervioso central, confiriendo mal pronóstico. Es frecuente el origen extraganglionar, fundamentalmente el tracto gastrointestinal. Predominantemente son linfomas de células B, aunque un 20% pueden ser células con inmunofenotipo T, aunque con idéntico comportamiento.

Tienen respuesta a quimioterapia, y un tanto por ciento elevado de pacientes se puede curar. Los regímenes con antraciclinas son los más empleados. En los estadios tempranos (I o IIA) en pacientes ancianos se puede emplear quimioterapia, con tres ciclos de CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) seguidos de radioterapia de la región afecta, obteniendo buenos resultados, ya que se tolera bien la quimioterapia. En pacientes frágiles o con enfermedades intercurrentes, se puede emplear radioterapia aislada, proporcionando también excelentes resultados en control de la enfermedad. En los estadios avanzados (II/IV) y en los linfomas muy agresivos, el tratamiento estándar, para pacientes de todas las edades, son ocho cursos de quimioterapia tipo CHOP, demostrando en estudios aleatorizados, ventaja frente a otros regímenes terapéuticos. Las dosis utilizadas en quimioterapia se han estudiado específicamente en la población anciana, dada la mayor susceptibilidad de toxicidad. Se ha demostrado que las dosis utilizadas son tan importantes en los ancianos como en los jóvenes, con implicaciones pronósticas. No obstante, hay que tener en cuenta la comorbilidad, ya que se ha documentado que al menos un 20% de los pacientes mayores de 70 años tienen otra enfermedad importante que compromete la vida, no siendo factible el tratamiento curativo. En casos seleccionados puede emplearse con intención paliativa ciclofosfamida o radioterapia (8). La inmunoterapia con el anticuerpo monoclonal rituximab (anti-CD-20) también se ha estudiado en los ancianos. Se ha demostrado en pacientes con linfomas B agresivos, tratados con combinación CHOP más rituximab, frente a CHOP, mejoría en inducción de respuesta completa, menores recaídas y mayor supervivencia. La profilaxis primaria con factores de crecimiento (G-CSF) ha demostrado efectividad minimizando la incidencia, severidad y duración de neutropenia en los ancianos con LNH, ayudando a mantener las dosis adecuadas del esquema terapéutico elegido (9).

No obstante, el factor pronóstico más importante en los LNH es la edad. En el grupo de 65 a 85 años, sin contraindicación para tratamiento, tienen una probabilidad del 35% al 45% de supervivencia libre de enfermedad a los cuatro años.

Linfoma Hodgkin (LH)

La incidencia de la enfermedad sigue una distribución bimodal, con un primer pico entre los 15 y 30 años y un segundo pico después de los 50 años. El diagnóstico depende del hallazgo histológico de la célula de Reed-Stenberg, que es una célula de gran tamaño dotada de dos o más nucleolos. Histológicamente se divide en cuatro subtipos: predominio linfocítico, celularidad mixta, depleción linfocítica y esclerosis nodular. Aunque el patrón histológico más frecuente en todos los grupos de edad es la esclerosis nodular, en los estudios realizados en ancianos se observa un aumento del patrón celularidad mixta. Esta división tiene implicaciones pronósticas, ya que los tipos predominio linfocítico y esclerosis nodular tienen mejor pronóstico. La etiología es desconocida. Sin embargo, en estudios epidemiológicos, el EBV y otros virus oncogénicos se han relacionado con la enfermedad. Los pacientes con inmunodeficiencia y enfermedades autoinmunes también tienen mayor riesgo. Se ha sugerido que la etiología sería distinta en los dos picos de edad, implicándose la etiología viral en los jóvenes, mientras que en los ancianos es más una neoplasia convencional.

Existen, además, características diferenciales con los pacientes jóvenes. La presentación de la enfermedad en los ancianos es diferente, debido a la frecuencia de síntomas B y el estadio más avanzado de la enfermedad al diagnóstico, así como la diferente distribución de los subtipos histológicos, afectando estas diferencias a la supervivencia. Los pacientes ancianos tienen de forma más frecuente síntomas sistémicos y enfermedad abdominal. La presentación inicial son adenopatías, en general localizadas en un solo territorio ganglionar. Las regiones más afectas son la supraclavicular, axilar e inguinal, siendo en más del 70% de los casos palpables. Un tercio de los pacientes desarrollan síntomas B, con fiebre, sudoración y pérdida de peso mayor del 10% del peso corporal. Otros síntomas como fatiga, debilidad y prurito, a pesar de ser comunes, no se consideran síntomas B. La presencia de síntomas B tiene implicaciones pronósticas adversas. Además, se producen otros síntomas provocados por la sustitución del tejido linfoide por la neoplasia, contribuyendo a inmunodeficiencia e infecciones. La afectación de la médula ósea también es más frecuente en pacientes ancianos y en las formas avanzadas, con síntomas B e histologías desfavorables. La masa tumoral puede provocar compromiso de órganos vitales, invadiéndolos y produciendo incluso la muerte.

El diagnóstico se realiza por biopsia. En la enfermedad de Hodgkin es extremadamente importante el estadiaje clínico para determinar el tratamiento a aplicar. El procedimiento usual para establecer el estadio abarca el siguiente proceso. En primer lugar, una

anamnesis completa, interrogando específicamente sobre síntomas B estableciendo si el paciente pertenece a la categoría A o B. La exploración física debe ser meticulosa, con especial atención en todos los territorios ganglionares periféricos. Las pruebas de laboratorio incluyen bioquímica con función hepática y renal, niveles de ácido úrico y LDH y hemograma completo con VSG. La tomografía computarizada (CT) debe incluir pulmón, abdomen y pelvis. El escáner con Galio 67 es también una exploración útil, tanto en el diagnóstico inicial como en el seguimiento, ya que puede valorar imágenes residuales detectadas por CT después del tratamiento y cuya naturaleza no está clara. La linfografía en la evaluación de ganglios periaórticos e iliacos es mejor que el CT para detectar el tamaño de los ganglios linfáticos involucrados. Y en casos en los que el estadio clínico puede cambiar la modalidad del tratamiento, laparotomía (algunas veces incluyendo esplenectomía) con biopsias de hígado y ganglios. La biopsia de la médula ósea se realiza si se va a cambiar tratamiento. Los pacientes ancianos, en los que normalmente la enfermedad se manifiesta en un estadio avanzado, no se benefician de esta última intervención.

El linfoma Hodgkin es una neoplasia con tratamiento curativo, por lo que ésta debería ser la intención en todos los casos posibles. La modalidad de tratamiento elegida depende del estadio de la enfermedad. Cuando la enfermedad está localizada (estadios IA, IIA, IB, IIB) se trata con radioterapia, pudiendo ir o no precedida por ciclo breve de quimioterapia. Los estadios más avanzados requieren combinación con quimioterapia. Existen distintos esquemas de tratamiento, el primero desarrollado, MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona) demostró supervivencia prolongada libre de enfermedad, pero presenta numerosas complicaciones. El régimen ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dexametasona) ha demostrado ser incluso más efectivo, con menos toxicidad, por lo que se recomienda, junto con radioterapia cuando existen masas mayores de 10 centímetros, en aquellos pacientes que pueden tolerar el tratamiento con intención curativa (8). Los regímenes híbridos MOPP/ABVD también han demostrado más efectividad que el MOPP solo. Se han usado distintos regímenes en pacientes ancianos, omitiendo o reduciendo dosis de fármacos específicos componentes del esquema ABVD y otros similares, reduciendo de este modo la toxicidad, pero presentando también menor respuesta. Los pacientes frágiles o extremadamente ancianos pueden recibir tratamiento paliativo con vinblastina o radioterapia. Los pacientes que presentan una recaída después de radioterapia curativa deben tratarse con quimioterapia, presentando alta probabilidad de respuesta a tratamiento. Los pacientes que recaen, con enfermedad localizada después de quimioterapia, deben tratarse con radioterapia de rescate. En el caso de los pacien-

tes que presentan recaída, en los 12 meses de inicio de tratamiento, se puede emplear quimioterapia de rescate, pero existen pocas evidencias en los pacientes ancianos.

Existen varios estudios que han evaluado los factores pronósticos asociados a supervivencia. La edad ha sido uno de los factores asociados a peor pronóstico. Sin embargo, estos estudios se deben interpretar con cautela por la falta de homogeneidad e intensidad del tratamiento y en los procedimientos de estadiaje empleados. Además, cuando se emplean tanto estadiaje adecuado como dosis terapéuticas similares, los resultados no son tan diferentes a los pacientes jóvenes. Otros factores que influyen en el pronóstico son la masa tumoral, los niveles de LDH y la afectación diseminada.

Valoración geriátrica integral (VGI) en ancianos con cáncer

La VGI es un proceso diagnóstico multidimensional dirigido a determinar en ancianos frágiles las capacidades y limitaciones médicas, funcionales, mentales y sociales, con el objetivo de desarrollar un plan de intervención integral (ver también capítulo 4). Estos aspectos, evaluados en la VGI, afectan a la supervivencia de los pacientes ancianos y/o con enfermedad neoplásica, con incremento del riesgo de mortalidad. La evaluación del «Performance Status» (PS) con el índice de Karnofsky o el sistema Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) tiene una utilidad limitada en los pacientes ancianos. En este grupo de población, las escalas que miden actividades basales de la vida diaria (ABVD) y actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) son más sensibles, ya que miden otros aspectos como la independencia para usar transporte, teléfono o manejo de la medicación, que son importantes para la adherencia al diagnóstico y tratamiento. A pesar de ser un instrumento fundamental en la práctica geriátrica, su utilización en oncología no se ha desarrollado. El Italian Group of Geriatric Oncology (GIOGer) comprobó la eficacia de VGI en los pacientes ancianos con cáncer, demostrando recogida de información homogénea en comorbilidad y discapacidad, que permitía reconocer a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones por el tratamiento, haciendo posible un manejo óptimo e individualizado en pacientes tumorales (10). Se benefician de forma fundamental de esta intervención los ancianos frágiles, definidos como aquellos que mantienen la homeostasis en condiciones no estresantes, pero con mayor riesgo de desarrollar complicaciones como toxicidad relacionada con tratamiento y pérdida de función. A nivel práctico se consideran ancianos frágiles aquellos con edad superior a 85 años, dependientes en una o más ABVD y la presencia de tres o más enfermedades asociadas o síndromes geriátricos. La introducción sistemática de la

VGI permite una clasificación fisiológica de los pacientes que deja desarrollar diferentes estrategias terapéuticas de forma individualizada. En los pacientes con cáncer es importante en la evaluación de la expectativa de vida, la identificación de ancianos frágiles y la predicción de tolerancia a tratamiento antineoplásico.

Conclusiones

El manejo de los pacientes ancianos con neoplasias hematológicas requiere estrategias terapéuticas específicas. Es fundamental la VGI para elegir la decisión terapéutica y el posterior seguimiento en cada paciente. Además, hay que tener presente que, en geriatría es más importante el mantenimiento de la función y calidad de vida, ya que debido a la comorbilidad, los pacientes a menudo pueden fallecer por otra enfermedad.

Bibliografía

1. Extreman M. Acute leukemia in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1997; 13 (2): 227-44.
2. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol/Oncol Clin North Am* 2004; 18: 569-84.
3. Van Genderen PJ, Troost MM. Polycythaemia vera and essential thrombocythaemia in the elderly. *Drugs Aging* 2000; 17 (2): 107-19.
4. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Eng J Med* 1995; 333: 1052-7.
5. Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia in the elderly population. *Clin Geriatr Med* 1997; 13 (2): 245-9.
6. Bataille R, Harousseau JL. Multiple Myeloma. *N Eng J Med* 1995; 336: 1657-64.
7. Ossenkoppele GJ. Treatment of multiple myeloma in elderly patients. *New developments. Drugs Aging* 1997; 11 (2): 152-64.
8. O'Reilly SE, Connors JM, Macpherson N, Klasa R, Hoskins P. Malignant lymphomas in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1997; 13 (2): 251-63.
9. Fratino L, Bernardi D. European experiences on aggressive non-Hodgkin's lymphoma in elderly patients. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2004; 51: 229-40.
10. Zagonel V. Importance of a comprehensive geriatric assessment in older cancer patients. *Eur J Cancer* 2001; 37 (S7): S229-S33.

Lectura recomendada

Gautier M, Bengtson EM, Liebers EM, Cohen HJ. Hematologic Malignancies. En: Cassel CK, Leipzig RM, Cohen HJ, Larson EB, Meier DE, editors. *Geriatric Medicine. An evidence-based approach 4th Edition*. New York: Springer-Verlag; 2003. p. 487-506.

Gilleece MH. Aging and the blood. En: Tallis RC, Fillit HM, editores. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. 6th Edition*. Churchill Livingstone; 2003. p. 1242-68.

Zagonel V, Monfardini S, Tirelli U, Carbone A, Pinto A. Management of hematologic malignancies in the elderly: 15-year experience at the Aviano Cancer Center, Italy. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2001; 39: 289-305.

Westin EH, Longo DL. Lymphoma and Myeloma in older patients. *Semin Oncol* 2004; 31: 198-205.

Maartense F, Kluin-Nelemans HC, Noordijk EM. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. A review with emphasis on elderly patients, geriatric assessment, and future perspectives. *An Hematol* 2003; 82: 661-70.