

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Aspectos geriátricos en las neoplasias hematológicas

Gamaliel Martínez-Acosta,^{*,**} Brenda Lorena Rubio-Anguiano,^{***} Yubia María López-Salvio,^{**,+} Sara Lidia Guillen-Rivera,⁺⁺ Arnulfo Hernán Nava-Zavala,^{+++,§} Benjamín Rubio-Jurado^{**,+++,§§}

RESUMEN. La Organización Mundial de la Salud define al adulto mayor como aquél que pasa de 60 años de edad, este grupo etario está creciendo. Esta tendencia en la epidemiología se relaciona con la mejora en la calidad de vida, la calidad de la atención en salud y con las políticas públicas de salud. Una de las necesidades de atención de este grupo es la alta prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas, entre ellas el cáncer. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 reporta la frecuencia de cáncer en 3.6% entre las primeras seis enfermedades crónico-degenerativas, esta frecuencia es directamente proporcional a la edad, por lo tanto el envejecimiento es un factor de riesgo primario, además de otros. En México 50% de las neoplasias se diagnostican en personas mayores de 60 años, 18% corresponde a neoplasias hematológicas. Es de interés conocer la biología del envejecimiento y los cambios en los mecanismos relacionados con la aparición de enfermedades crónico-degenerativas. Los mecanismos biológicos relacionados con el envejecimiento son la acumulación de radicales libres, la senescencia celular, la biología de las células troncales y las neoplasias hematológicas. Éste es un grupo etario de crecimiento constante que refleja la mejor expectativa de vida, la calidad de atención y las acciones de las políticas en salud. El cáncer se presenta con mayor incidencia de acuerdo con la edad. Las neoplasias hematológicas más frecuentes en el anciano son linfomas, leucemia mieloblástica y mieloma múltiple, el tratamiento antineoplásico debe alcanzar un beneficio terapéutico mediante la disminución de toxicidad y el mejoramiento de la calidad de vida con atención a los síntomas principales. El reto primordial en el abordaje geriátrico es identificar al paciente vulnerable y al frágil. El deterioro fisiológico y las comorbilidades que lo acompañan limitan el uso de esquemas de tratamiento, estos elementos afectan de manera directa la sobrevida global del paciente.

Palabras clave: Calidad de vida, geriátrico, leucemia aguda, linfoma, mieloma múltiple, pronóstico.

* Programa de Servicio Social en Investigación en Salud. SSA. Facultad de Medicina, Universidad Juárez del Estado de Durango. Gómez Palacio, Dgo.

** Departamento de Hematología, UMAE, HE, CMNO, IMSS. Guadalajara, Jal.

*** Escuela de Medicina. Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey, Campus Guadalajara.

+ Programa de Especialización en Hematología, CUCS, Universidad de Guadalajara. Programa Nacional de Postgrados de Calidad, CONACYT.

++ Facultad de Medicina, Universidad Juárez del Estado de Durango. Gómez Palacio, Dgo.

+++ Unidad de Investigación Biomédica 02 (UIEC), UMAE, HE, CMNO, IMSS. Guadalajara, Jal.

§ Programa Internacional de Medicina. Universidad Autónoma de Guadalajara.

§§ Extensión, Consulting and Research Division, Universidad de Monterrey.

Correspondencia:

Dr. en C. Benjamín Rubio-Jurado

Departamento Clínico de Hematología, División de Onco-Hematología. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. UMAE Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS. Av. Belisario Domínguez No. 1000, Independencia Oriente, CP. 44340, Guadalajara, Jal. Tel: 33 3668 3000, Ext. 31557
E-mail: rubio@oncologia.org.mx

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 19 de diciembre de 2016. Aceptado con modificaciones: 15 de febrero de 2017.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

ABSTRACT. *The World Health Organization defines the older adult as the one who passes 60 years of age, this age group is growing. This trend in epidemiology is related to the improvement in quality of life, the quality of health care and public health policies. One of the care needs of this group is the high prevalence of chronic-degenerative diseases, including cancer. The National Health and Nutrition Survey 2012 reports the frequency of cancer in 3.6% among the first six chronic-degenerative diseases, this frequency is directly proportional to age, therefore aging is a primary risk factor, in addition to others. In Mexico 50% of the neoplasias are diagnosed in people older than 60 years, 18% correspond to hematological malignancies. It is of interest to know the biology of aging and the changes in the mechanisms related to the appearance of chronic-degenerative diseases. The biological mechanisms related to aging are the accumulation of free radicals, cell senescence, stem cell biology and hematological malignancies. This is an age group of gradual growth that reflects the best life expectancy, quality of care and actions of health policies. Cancer occurs most commonly in association with age. The most frequent hematological neoplasias in the elderly are lymphomas, myeloblastic leukemia and multiple myeloma, antineoplastic treatment should achieve a therapeutic benefit by reducing toxicity and improving the quality of life with attention to the main symptoms. The primary challenge in the geriatric approach is to identify the vulnerable and fragile patient. Physiological deterioration and associated comorbidities limit the use of treatment regimens, these elements directly affect the overall survival of the patient.*

Key words: *Quality of life, geriatric, acute leukemia, lymphoma, multiple myeloma, prognosis.*

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso multidimensional y biológico altamente variable por alteraciones genéticas (alteraciones epigenéticas e inestabilidad de cromosomas) e influencias del entorno (tabaco, alcohol, drogas, infecciones virales y radiación ionizante).¹

Debido al aumento de la esperanza de vida y a la disminución de la tasa de fecundidad, la proporción de adultos mayores de 60 años (paciente geriátrico de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud OMS) está aumentando más rápido que cualquier otro grupo etario.² El incremento de adultos mayores (AM) que se ha observado estadísticamente en la población a nivel mundial en los últimos años representa todo un desafío para la salud pública, las nuevas políticas públicas y el desarrollo económico, por lo tanto los sistemas de salud deben establecer estrategias que respondan a las necesidades de los adultos mayores.³ La prevalencia creciente de enfermedades crónicas, incluyendo el cáncer, constituye un reto particular en el costo de cuidados de salud.⁴

De acuerdo con los resultados del censo de 2010 en México hay 10 millones de AM que representan 9% del total de la población. La tasa de crecimiento de esta población es de 3.8%, lo que implica que en 2018 habrá 14 millones.⁵ De

hecho, en la actualidad hay más individuos mayores de 60 años que niños menores de 4 años y las proyecciones indican que el fenómeno demográfico creciente es imprescindible.⁶

Las condiciones de salud y estado funcional de los adultos en México están representadas en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSA-NUT) de 2012, en la que puede obtenerse un diagnóstico de las principales morbilidades que afectan a los AM. Los seis padecimientos con el mayor reporte de diagnóstico médico fueron hipertensión (40%), diabetes (24.3%), hipercolesterolemia (20.4%), enfermedades del corazón (9.2%), embolia o infarto cerebral (3.7%) y cáncer (3.6%).⁷

La OMS indica que la incidencia del cáncer es directamente proporcional a la edad, por lo que el envejecimiento es un factor de riesgo fundamental de desarrollar alguna neoplasia maligna, probablemente por la acumulación de otros factores de riesgo de determinados tipos de cáncer, además porque los mecanismos de reparación celular que impiden el crecimiento anormal de las células pierden eficacia con la edad.⁸

Las neoplasias malignas en pacientes mayores de 60 años representan 60% de las neoplasias malignas recientemente diagnosticadas. En México más de 50% de los diferentes tipos de cáncer se presenta en el AM, de los cuales los tres primeros son el cáncer de pulmón, estómago y colorrectal. A nivel hematológico la leu-

cemia representa alrededor de 8.5%, el linfoma no Hodgkin 6.25%, el linfoma Hodgkin 2% y el mieloma múltiple 1.8%.⁹⁻¹¹

La influencia del ambiente en el individuo comienza desde el momento del nacimiento, vínculo estrecho para el resto de la vida de cada persona con influencias positivas y negativas. El proceso de envejecimiento ocurre durante el transcurso de la vida en un individuo en relación con su propia codificación genética, la exposición ambiental y la capacidad de adaptación al mismo. El resultado varía según la edad biológica de cada persona.^{10,12}

El proceso de transformación de una célula neoplásica: daño acumulado del ADN, mutaciones y alteraciones en los sistemas de reparación y de crecimiento celular. Dentro de las principales alteraciones epigenéticas: metilación del ADN. Alteraciones en microambiente celular: aumento de la respuesta inmunológica y disminución en la respuesta inmunológica normal.¹

La edad es uno de los factores de riesgo más estudiados en las enfermedades neoplásicas, se utiliza en unidades como marcador del tiempo y de la acumulación de factores de riesgo individuales de desarrollo de neoplasias. Se espera un incremento de 45% de diagnóstico de cáncer de 2010 a 2030 y que en ese periodo 75% de los diagnósticos oncológicos se realicen en pacientes mayores de 65 años. Paradójicamente los adultos más longevos tienen menos probabilidad de desarrollar cáncer.¹³

Al revisar la incidencia de los pacientes geriátricos y su asociación con el cáncer surge la necesidad de conocer las características biológicas del proceso de envejecimiento. Es de interés analizar los factores ligados a la biología del envejecimiento que pueden afectar la respuesta del organismo a las enfermedades crónicas degenerativas y entre éstas el cáncer.

Características biológicas del envejecimiento

Desde hace tiempo se ha buscado conocer exactamente el proceso del envejecimiento, investigando cuestiones a nivel molecular y celular,

dentro de las teorías se encuentran principalmente las relacionadas con los radicales libres, la senescencia celular y las células madre y troncales.

Teoría de los radicales libres. Propuesta por Harman desde la década de los años 1950 estipula que el envejecimiento es consecuencia del daño acumulado por radicales libres como resultado de la respiración celular.¹⁴

Teoría de la senescencia celular, telómeros. Propuesta por Hayflick en los años 1960, quien observó que las células tenían longevidad limitada, situación que lo llevó a proponer el envejecimiento a nivel celular.^{15,16} Específicamente observó que las células cultivadas pueden multiplicarse un número fijo de veces, luego se mantenían vivas pero incapaces de proliferar nuevamente. A esta anomalía se le denomina fenómeno de Hayflick o senescencia celular y ocurre como resultado del acortamiento gradual de los telómeros, aunado a la teoría anterior.¹⁷ De esta manera, la senescencia celular constituye una ruta alterna a una muerte programada.

Células troncales. Se ha propuesto también que el envejecimiento podría deberse a las células troncales. La capacidad regenerativa de diversos tejidos disminuye aparentemente mediante diferentes tipos de mecanismos en cada uno de ellos. En el músculo el nicho de las células satélites se encuentra afectado a pesar de no verse reducida la cantidad, por lo que disminuye su capacidad proliferativa y regenerativa,¹⁸ además en las células asociadas al folículo piloso se pierden paulatinamente con la edad.¹⁹ En ambos casos el problema se manifiesta cuando hay un desequilibrio entre el daño y la reparación a nivel intracelular, por lo que el organismo recurre a este mecanismo de activación celular de células madre y células troncales. Cuando este segundo mecanismo se agota, el daño no puede repararse y lo lleva a su persistencia.²⁰

Conocer estos mecanismos relacionados con el envejecimiento permite identificar entre los diferentes niveles (celular y molecular) la relación con el desarrollo de neoplasias, integrando el binomio envejecimiento-cáncer para su estudio.

Fisiopatología del cáncer en el envejecimiento

Algunas hipótesis proponen la asociación de cáncer y edad. La primera de las tres sostiene que esta asociación es una consecuencia de la duración de la carcinogénesis. La alta prevalencia de cáncer en AM está relacionada con una exposición prolongada a diferentes tipos de carcinógenos.^{8,21,22} La segunda hipótesis menciona que los cambios progresivos dependientes de la edad en el ambiente interno del organismo pueden proporcionar un entorno propicio para la inducción de nuevas neoplasias y el crecimiento de células malignas latentes. Estos mecanismos pueden incluir la senescencia proliferativa, la pérdida de esa capacidad de someterse a la apoptosis natural y culminar en factores que estimulen a las células epiteliales a mutaciones oncogénicas y a la multiplicación descontrolada.^{23,24} La tercera propone que el fenotipo de propensión a cáncer en pacientes con edad avanzada podría reflejar los efectos combinados de la carga en pro de la mutación celular, el aumento de silenciamiento de genes epigenéticos, la disfunción telomérica y una alteración celular interna.²⁵

Envejecimiento y cáncer a nivel molecular

El daño oxidativo desempeña un papel primordial en el desarrollo neoplásico, causando múltiples lesiones internas en macromoléculas como en ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. Se sugiere que la clave del mecanismo relacionado entre cáncer y envejecimiento a este nivel es la unión con el estrés inducido en el ADN. Este estrés y daño al ADN lleva a la senescencia proliferativa.^{26,27} Al influir este daño en la expresión génica se generan errores en el procesamiento de la transcripción, modificaciones postranscripcionales y de transducción debido al efecto directo en la producción y procesamiento del ARN o a cambios en la distribución iónica de la célula.²⁸

Envejecimiento y cáncer a nivel celular

El término de senescencia celular definido por los cambios asociados a la edad, guía a la célula a un programa de transducción de señales que conduce a la detención irreversible de la proliferación celular. La senescencia es un potente programa anticarcinogénico con vital importancia en la supresión de células cancerígenas asociado a la reparación de tejidos.²⁹ Las células senescentes permanecen vivas por largos periodos, metabolizan ARN y proteínas, responden al medio ambiente y conservan muchas funciones de las células presenescentes, pero característicamente estas células son incapaces de proliferar en respuesta a estímulos mitógenos, ya que se encuentran arrestadas en la fase G0/G1 del ciclo celular y a diferencia a la quiescencia, este fenómeno es irreversible.³⁰ Una parte fundamental del control de la senescencia está dada por el p53 y el pRb y la inactivación de éstos resulta en derivación de la senescencia proliferativa.³¹ La acumulación de estas células senescentes, que llevan un fenotipo disfuncional y enrarecen el ambiente, no sólo provoca que la función e integridad del tejido en el que se encuentran decaiga, sino que también afecta diferentes vías metabólicas de células en sus tejidos vecinos, incrementando la posibilidad de desarrollar un proceso cancerígeno.³²

Envejecimiento y cáncer a nivel fisiológico

Múltiples cambios en la composición del organismo ocurren durante el envejecimiento, entre los principales se observa el incremento en el porcentaje de grasa corporal y disminución de la masa magra y la densidad mineral.³³

A nivel del metabolismo existe un reordenamiento en el balance energético que conlleva a un balance energético negativo y a una mayor pérdida de peso. En los ancianos la tasa metabólica en reposo es menor, la cual disminuye progresivamente conforme aumenta la edad, en hombres la reducción es de 5% por década y en

mujeres es de 3%; 60% de la tasa metabólica en reposo se localiza en cerebro, hígado, corazón y riñones. También hay una disminución del gasto energético en la actividad física, una disminución total de 7.5% por década en hombres y de 6% en mujeres.^{12,33}

Con la edad la oxidación de grasa y carbohidratos no se modifica, pero sí existe una notable disminución en la oxidación de proteínas.³³

La edad cronológica no siempre es un estado predictor de la edad biológica del paciente. Los biomarcadores utilizados para determinar la edad biológica del individuo: biometría hemática, química sanguínea, proteína C reactiva, colesterol, apolipoproteína B, capacidad de la función cardiorrespiratoria, volumen de espiración forzada en el primer segundo, presión arterial media, índice de masa corporal y en las pruebas más sofisticadas: medición del acortamiento de los telómeros, los cuales son secuencias repetitivas de ADN situadas en los extremos de los cromosomas que se acortan durante el proceso de la división celular, así como el incremento sérico de los niveles de interleucina 6 como mediadora de la respuesta inflamatoria al estimular la producción de proteína C reactiva y el factor de necrosis tumoral (altamente relacionado con mortalidad de origen cardiovascular).³⁴

Sustancias bioquímicas relacionadas con el síndrome de fragilidad del anciano: disminución de la hormona del crecimiento, factor estimulante de la insulina y somatomedina C. Altos niveles de insulina circulante y otros factores estimulantes parecidos a la insulina aumentan la proliferación celular y disminuyen la apoptosis, lo que a su vez incrementa el riesgo de desarrollar una neoplasia.^{10,12}

La distribución de los fármacos en el organismo depende de la composición corporal y de la circulación plasmática de proteínas (eritrocitos y albúmina esencialmente). La grasa corporal se multiplica en el envejecimiento, pasando de 15 a 30% de la composición corporal y la composición de agua disminuye a 33% aproximadamente después de los 75 años.^{10,35} Asimismo hay una afectación en la absorción, atrofia progresiva de la mucosa gastrointestinal, disminución

de la motilidad gastrointestinal, disminución de flujo esplénico y disminución de secreción de enzimas digestivas.^{10,35}

El hígado es el principal sitio de metabolismo farmacológico. El flujo hepático sanguíneo disminuye de 0.3 a 1.5% por año a partir de los 65 años. La fase I del metabolismo de los fármacos ocurre por vía enzimática del citocromo P450 (se encuentra principalmente en hígado, pero también hay isoenzimas presentes en menor cantidad en riñones, pulmón y cerebro; mientras que la fase II se lleva a cabo mediante la conjugación farmacológica. También se observa una disminución progresiva del aclaramiento de creatinina 1% por año a partir de los 50 años.³⁵

El envejecimiento se acompaña del deterioro de diversos sistemas fisiológicos, entre ellos los integrativos como el sistema nervioso central, el endocrino y el inmunitario, lo que provoca homeostenosis, característica de este proceso.³⁶ Los cambios producidos en el sistema inmunitario se conocen como inmunosenescencia. La inmunosenescencia se trata de un fenómeno de disminución de la función que implica cambios tanto en los mecanismos inespecíficos de defensa como en la inmunidad adaptativa conforme al envejecimiento.³⁷ Las modificaciones del sistema inmunológico en el adulto mayor son evaluadas como un deterioro de este sistema.³⁸ Muchas de las condiciones relacionadas con la edad son producidas por un decremento del sistema inmunitario, relacionadas con mayor incidencia de infecciones, cáncer y enfermedades degenerativas y cardiovasculares.³⁹

Inmunosenescencia y cáncer

La importancia de un sistema inmunológico óptimo y su relación con neoplasias malignas es crucial para su desarrollo. Se ha avanzado en la comprensión de la relación que ejerce el sistema inmunitario y las células cancerosas en el desarrollo de modelos tumorales en ratones con inmunodeficiencias definidas molecularmente.^{40,41} Estudios han revelado que la disminución de INF γ o porfirina que afectarían a células

T, aumentan la susceptibilidad del hospedero a tumores espontáneos.⁴² Las células NK y NKT también desempeñan un papel decisivo en la inmunovigilancia del cáncer.⁴³

Hay evidencias que sugieren que existen diferentes métodos por los que las células cancerosas escapan al sistema inmunológico, durante el proceso del envejecimiento. Leucocitos envejecidos podrían facilitar el escape al incrementar la expresión del ligando Fas y su receptor y así la apoptosis de los leucocitos infiltrantes del tumor (TIL). Uno de los cambios más importantes que pueden disminuir la efectividad de la respuesta inmunológica son los ocurridos en las funciones de las células T.⁴⁴

Las células reguladoras (Treg) se definen como CD4+, CD25, CD127 y FoxP3. Otras pueden compartir funciones inmunosupresoras o reguladoras como las células T productoras de CD8+, CD130+ o IL-17. Las células Treg presentes en el interior del tumor de manera directa (contacto célula-célula) o indirectamente (interleucinas) influyen en el microambiente del tumor y viceversa. Una proporción significativa de células T en el interior del tumor es antígeno específica,⁴⁵ lo cual sugiere que los TILs son activados crónicamente y a su vez es probable que induzcan a un «ambiente antiinflamatorio crónico de bajo grado».⁴⁶ Esto podría contribuir a la tolerancia a los diferentes tipos de cáncer en sujetos de edad avanzada.

Por otra parte, las células supresoras de estirpe mieloide (MDSCs), una población heterogénea comprendida de macrófagos, neutrófilos y células dendríticas se expanden en respuesta a factores solubles secretados por tumores tales como GM-CSF, IL-1, IL-6, VEGF o PGE2. Estas células a su vez pueden suprimir la activación de CD4+ y CD8+ y así inhibir la generación de respuestas antitumorales por medio de la inducción de formación y expansión de células Treg.⁴⁷

Recientemente se ha prestado atención a los TILs como biomarcadores tumorales, en especial en pacientes con cáncer de mama, a quienes se les ha relacionado con un pronóstico favorable en cuanto al índice de supervivencia libre de progresión.^{34,48,49}

NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

La población geriátrica aumenta de manera progresiva, en consecuencia demanda más recursos y acceso a la atención médica. Se estima que en el año 2030 la población mayor de 65 años será 20% de la población total en Estados Unidos con una sobrevivida global de 11.3 años para las personas de 75 años y de 6.3 años para las de 85 años.^{1,10}

El cáncer se encuentra dentro del grupo de enfermedades crónicas con mayor prevalencia en los ancianos con repercusiones a mediano plazo, tanto en la salud del individuo como en su calidad de vida.^{10,50}

La incidencia de neoplasias malignas en adultos mayores de 65 años ha aumentado 11 veces en los últimos 10 años. Ochenta por ciento de los diagnósticos se realiza en mayores de 55 años con una mediana de diagnóstico a los 60 años de edad. El incremento en la prevalencia de pacientes con cáncer se estima en 8% para el año 2020.⁵⁰

Las neoplasias hematológicas (NH) consisten en un grupo de enfermedades que provienen de la expansión clonal de las células hematopoyéticas y determinan el estado de diferenciación de la transformación celular al fenotipo de la enfermedad. Estas enfermedades se caracterizan por encontrarse diseminadas al momento de la detección con afectación de la médula ósea y son sensibles a la radioterapia y quimioterapia. Las enfermedades que se relacionan con mayor edad muestran una reducción en el beneficio del tratamiento.

Estos padecimientos pueden presentar pancitopenia secundaria a la enfermedad y posteriormente relacionada con tratamiento condicionando hemorragia e infecciones, lo cual agregado a las comorbilidades preexistentes reducen las probabilidades en el pronóstico. Es importante establecer estrategias de estratificación, prevención y rehabilitación para mejorar el pronóstico del paciente geriátrico, relacionándolas con el tratamiento anti-neoplásico.

Linfoma no Hodgkin

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo de enfermedades neoplásicas heterogéneas del tejido linfoide.⁵¹ La incidencia y la mortalidad del linfoma no Hodgkin en hombres ocupa el octavo lugar a nivel mundial según GLOBOCAN 2012,¹¹ mientras que en mujeres ocupa el décimo lugar. En Jalisco hay una tasa de 253 casos por 100 mil habitantes, de los cuales 133 son hombres y 120 son mujeres. Es la octava causa de muerte por cáncer en hombres y la sexta en mujeres según el Registro Estatal de Cáncer en Jalisco 2010.⁵²

Se han clasificado más de 20 subtipos de LNH, dependiendo de sus características morfológicas, citogenéticas e inmunofenotípicas.⁵³ Debido a su heterogeneidad se han asociado diversos factores de riesgo, incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.^{4,51}

Otros factores de riesgo son la exposición a plaguicidas, radiación, tabaquismo y algunos virus como virus Epstein-Barr (EBV) asociado con LNH-Burkitt, retrovirus humano HTLV-1, herpes virus 8 y *Helicobacter pylori* asociado a LNH-MALT;⁵¹ sin embargo, sólo una pequeña fracción de portadores desarrollará linfoma. Esto se debe a factores del huésped como los antígenos HLA, vías de señalización de citocinas o a factores adquiridos como inmunosupresión secundaria relacionada con tratamiento reumatólogo u oncológico.⁵¹

El LNH ganglionar es el más frecuente y la presentación extranodal es de 40%. El sitio extranodal más común es el tracto gastrointestinal 50%; cabeza y cuello 11-33%, entre éstos de cavidad oral con 3% y se presenta más a menudo en los > de 50 años.⁵³

El comportamiento de los LNH depende de los tipos histológicos, los linfomas de bajo grado crecen de manera lenta y puede lograrse la remisión sin utilizar una terapia intensiva, mientras que los linfomas de alto riesgo tienen un crecimiento más acelerado y son clínicamente más agresivos.⁵⁴

El diagnóstico convencional de linfoma es mediante biopsia de tejido extirpado quirúrgi-

camente, lo cual permite la evaluación de la arquitectura celular, además de inmunohistoquímica, citometría de flujo, FISH y extracción de ADN y ARN para complementar el diagnóstico molecular.⁵⁴

La clasificación de LNH de la OMS⁵⁵ que deriva de la previa de 1994 de la Revisión Europea-Americana de Linfomas (*Revised European-American Lymphoma*), es conocida como REAL y se basa en las características clínicas, de inmunofenotipo y genéticas.⁵⁴

Los subtipos más comunes son el linfoma folicular difuso de células grandes B zona marginal del manto, Burkitt y el linfoma de células T. También se clasifican dependiendo de su pronóstico en linfomas de bajo grado, grado intermedio y alto grado. Los linfomas de bajo grado representan 38% y los subtipos más comunes son linfocítico de células pequeñas, folicular de células pequeñas hendidas y el folicular mixto de células pequeñas y grandes. Los linfomas de grado intermedio abarcan 40% de todos los LNH y se componen del linfoma folicular de células grandes, el folicular mixto, difuso mixto de células pequeñas y el difuso de células grandes. Los linfomas de alto grado representan 20%, el linfoma inmunoblástico, el linfoma linfoblástico y el linfoma de células pequeñas no hendidas tipo Burkitt o no Burkitt. El restante 2% son los linfomas compuestos, micosis fungoide e histiocítico verdadero.⁵⁴

La clasificación clínica por estadios que se hace mediante la clasificación de Ann Arbor se basa en las regiones de los ganglios linfáticos afectados, enfermedad extranodal y presencia de síntomas sistémicos. Esta clasificación permite estimar el riesgo y tratamiento.⁵⁶

La edad es un factor determinante en el pronóstico, la disminución en la funcionalidad de muchos órganos en los ancianos limita la tolerancia al tratamiento, además de un mayor número de comorbilidades, así como una asociación a enfermedades más resistentes a la quimioterapia.⁵⁷ Para clasificar el riesgo en el índice pronóstico internacional (IPI) además de la edad se incluyen etapa clínica, número de sitios

extranodales, nivel de actividad física (ECOG) y deshidrogenasa láctica.⁵⁷

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple es un trastorno clonal de las células plasmáticas,⁵⁸ su incidencia a nivel mundial es de 0.8%, GLOBOCAN 2012,¹¹ en Jalisco es el noveno lugar junto con los linfomas de mortalidad por tumores malignos,⁵² su media de presentación es a los 70 años de edad. Este grupo es sumamente vulnerable por la disfunción orgánica y funcional que presenta, además de la presencia de comorbilidades.⁵⁸

Biológicamente primero se manifiesta una gammapatía monoclonal asintomática de significancia indeterminada, una condición generalmente desapercibida y sólo un porcentaje mínimo de estos pacientes progresará a mieloma múltiple.⁵⁸ El mieloma múltiple indolente (MMI) se diagnostica con la presencia de > 3 g/dL de proteína M sérica o una plasmocitosis clonal en médula ósea de > 10-60%, pero con ausencia de daño orgánico. Los pacientes MMI de alto riesgo tienen 25% de probabilidad de progresar a mieloma múltiple en los próximos dos años.⁵⁹

Las manifestaciones clínicas se relacionan con el daño de órgano, entre ellas es posible que se detecte anemia hasta en 35%, el dolor óseo es el síntoma más común hasta en 58%, hipercalcemia en 13% de los pacientes al momento del diagnóstico, disfunción renal entre 40 y 19% al diagnóstico, fatiga, compresión de la médula espinal, infecciones bacterianas recurrentes y síntomas de hiperviscosidad. También puede observarse un exceso de cadenas ligeras, ya que 80% de los pacientes tienen una paraproteína detectable y pueden completar los criterios diagnósticos de CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas.⁵⁸

El diagnóstico de mieloma debe cumplir ciertos criterios, principalmente la presencia de una población clonal de células plasmáticas en la médula ósea, de un plasmocitoma o un sitio extramedular afectado. En pacientes ancianos se agregan algunas características clínicas

como presencia de hemorragia, ya que la paraproteinemia puede interferir en la producción de fibrina y la osteoporosis puede dificultar la toma de muestra de la médula ósea.⁵⁸

Los criterios diagnósticos del Grupo de Trabajo Internacional sobre Mieloma (*International Myeloma Working Group*) requieren además la presencia de > 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea o un plasmocitoma,^{58,59} las características del CRAB y pico monoclonal (paraproteinemia).⁵⁹

La clasificación del pronóstico se lleva de acuerdo con el Sistema Internacional de Estadificación para el Mieloma (*International Staging System*, ISS), el cual utiliza los niveles de albúmina y de β 2-microglobulina para evaluar y estratificar el riesgo y conocer el pronóstico global. También se realizan estudios citogenéticos que puedan detectar alteraciones como delección del p53 en el cromosoma 17p y translocación (14; 16) que se asocian al pronóstico deficiente.⁵⁸

Otra clasificación es la estadificación de Durie-Salmon (DSS), la cual utiliza los niveles de hemoglobina, de calcio, creatinina, inmunoglobulina, niveles urinarios de proteínas monoclonales y lesiones óseas.⁶⁰

Factores de riesgo implicados en la mortalidad de pacientes con mieloma múltiple

La supervivencia a nivel global de los pacientes con mieloma múltiple (MM) ha mejorado en los últimos 10 años gracias en gran medida al actual uso de nuevos fármacos y al trasplante autólogo en tándem. Aun así, el MM se relaciona con una tasa de mortalidad elevada. La presencia de ciertos factores específicos está relacionada con la mortalidad temprana en pacientes con MM, la defunción ocurre en los primeros 60 días después del diagnóstico.⁶¹

El pronóstico se evalúa de manera integral con una historia clínica detallada que identifica la comorbilidad, polifarmacia y son factores determinantes la edad, género, resultados bioquímicos, hemoglobina, plaquetas, albúmina de suero, calcio sérico, creatinina sérica, des-

hidrogenasa láctica (DHL) y β 2-microglobulina (β 2M), número de células plasmáticas de la médula ósea, el estado funcional de acuerdo con la *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y el diagnóstico de leucemia de células plasmáticas primaria (PCL).⁶¹

Leucemia mieloblástica aguda

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una neoplasia hematológica agresiva,⁶² es un trastorno heterogéneo en el cual se presenta una expansión clonal de progenitores mieloides en la médula ósea y en sangre periférica.⁶³ En Jalisco las leucemias mieloides ocupan el lugar 15 en incidencia y en 2010 se diagnosticaron 84 casos /100,000 habitantes, se ubica en el sexto lugar de mortalidad en hombres y el séptimo en mujeres.⁵²

La media de edad al diagnóstico es de 67 años y la incidencia aumenta con la edad. Actualmente el tratamiento es curativo entre 30 y 40% de los pacientes menores de 60 años. Para los mayores de 60 años el pronóstico ha mejorado, pero sigue siendo malo,^{62,64} con menos de 5% de pacientes vivos cinco años después del diagnóstico.⁶³

Existen enfermedades hereditarias que aumentan el riesgo de padecer LMA, una de ellas es el síndrome de Down, la ataxia telangiectasia, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi,⁶⁴ además de mutaciones específicas que se encuentran hasta en 50% de los genes del p53, GATA2, ETV6,⁵⁹ entre otras y anormalidades citogenéticas que promueven la enfermedad como es el caso de translocaciones: t (8; 21) (q22; q22), T (15; 17) (q22; q12) y inv (16) (p13.1; q22). Por otra parte, la exposición a quimioterápicos aumenta el riesgo de padecer LMA, al igual que los pacientes con síndrome mielodisplásico y neoplasias mieloproliferativas, este tipo de presentación de la enfermedad tiene peor pronóstico.^{62,65}

Adicionalmente a la clasificación disponible de LMA propuesta por la OMS,⁶⁶ se dispone de otra alternativa; en 2010 la Unión Europea de Leucemia (*The European Leukaemia Net*) creó una clasificación de cuatro grupos para estra-

tificar el riesgo mediante citogenética. Los pacientes con evolución favorable: t (8; 21), inv (16) NPM1 mutado sin FLT3 ITD y cariotipo normal; el grupo intermedio I: con mutación en FLT3-ITD; grupo intermedio II: con translocación (9; 11) y mutación del MLLT3-MLL; y grupo con pronóstico adverso: aquéllos que presenten inv (3) o translocación (3; 3).⁶²

ABORDAJE INTEGRAL DEL PACIENTE GERIÁTRICO

Ciertas características en los ancianos son de importancia clínica como falta de apetito, constipación, pérdida de peso y dependencia física, comorbilidades, entre otras. En el abordaje del paciente geriátrico con enfermedad neoplásica es esencial distinguir al anciano saludable del anciano vulnerable y del frágil.^{10,12,13}

Otras características destacables que participan en la planeación del tratamiento de manera integral son identificar al paciente que puede beneficiarse de un régimen terapéutico estándar mediante marcadores clínicos, bioquímicos y los resultados de la elaboración de encuestas correspondientes, evaluación de la condición social (medio de transporte requerido, cuidador principal, red de apoyo, capacidad de obtener ayuda de forma oportuna ante cualquier emergencia), comorbilidades, evaluación del estado funcional del paciente (valorar el grado de dependencia y reconocimiento del síndrome de fragilidad, en cuyo caso el objetivo será paliativo más que curativo), evaluación del estado emocional y cognitivo.³⁵

A mayor dependencia funcional mayor riesgo de desarrollar toxicidad por antineoplásicos, la importancia de este aspecto se evalúa con una herramienta específica que describe el número y la severidad de las comorbilidades (escala de Charlson). El grado de comorbilidades es un factor independiente de la supervivencia.^{10,67}

Hay dos escalas principales para la medición del estado funcional: actividades de la vida diaria (*activities of daily living*) y actividades instrumentadas de la vida diaria (IADL). La primera incluye actividades como comer, ir al

baño, vestirse, etc. engloba el autocuidado del paciente y la segunda incluye actividades más complejas como cocinar, limpiar, conducir e interacción con el medio externo.⁶⁷

No existe una definición exacta de fragilidad, pero de manera general se considera la dependencia de una o más actividades de la vida diaria, tres o más comorbilidades y uno o más síndromes geriátricos (entre los que se incluyen demencia, depresión, incontinencia de esfínteres, postración, úlceras por decúbito, trastornos del sueño, osteoporosis y trastornos de la marcha).¹⁰

Importancia de la valoración geriátrica en el pronóstico de las neoplasias hematológicas

Las decisiones que se toman en relación con el tratamiento de estos pacientes deben ser personalizadas. Una evaluación previa del paciente permite identificar individuos que se encuentran vulnerables o con riesgo de fragilidad, lo cual repercute directamente en la respuesta al tratamiento.

Es fundamental considerar la presencia o ausencia de un cuidador, las condiciones del medio donde vive el paciente, los medicamentos que ingiere, el riesgo nutricional y finalmente las comorbilidades que manifiesta. Es de interés destacar las siguientes características:

Función física

Ésta se describe con escalas del estado funcional (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) o el estado funcional de Karnofsky (KPS). Los adultos mayores que presentan una disminución en su actividad física en el momento del tratamiento son más propensos a experimentar toxicidad asociada y tienen menos probabilidades de beneficiarse de los cuidados. De igual manera, los pacientes que necesitan asistencia para las tareas básicas y cotidianas del hogar como vestirse o cocinar sus alimentos son más propensos a un mal pronóstico tras la administración de la quimioterapia.⁶⁸

Comorbilidad

La comorbilidad se define como la existencia simultánea de más de una patología en el mismo individuo. Además de la presencia de fragilidad: disminución severa en las reservas fisiológicas del organismo y de manera simultánea la capacidad de respuesta a las situaciones de estrés.⁵⁰

La prevalencia mundial de comorbilidades en pacientes con diagnóstico de cáncer: de 0.4 a 90%. Por cada 10 pacientes cuatro presentan al menos otra comorbilidad crónica diferente al diagnóstico oncológico y al menos 15% presentan dos comorbilidades o más.⁵⁰

Entre los principales diagnósticos se encuentran: enfermedades cardiovasculares, metabólicas, mentales y patología músculo-esquelética. Existe una interrelación muy compleja entre el cáncer y las demás patologías crónicas, siendo un punto crucial para la elección terapéutica y para la calidad de vida del paciente. Uno de los principales retos terapéuticos es ampliar el horizonte de múltiples patologías y polifarmacia que se presentan con más frecuencia en la población geriátrica. La estrecha relación parte del hecho de compartir múltiples factores de riesgo así como los mecanismos biológicos basales que pueden predisponer al desarrollo de una enfermedad neoplásica. Las comorbilidades impactan de manera negativa la supervivencia global.^{50,67}

Deterioro cognitivo

Las herramientas de detección simple y eficiente para evaluar la función cognitiva pueden ser importantes predictores de la tolerancia al tratamiento. La conciencia de la vulnerabilidad cognitiva puede resultar en cambios en la gestión que en última instancia puede prevenir o tratar un delirio presente.³⁵

Polifarmacia

Representa un factor de riesgo potencialmente modificable que podría incluirse en la evaluación pretratamiento. La polifarmacia es

común entre los adultos mayores con cáncer y muchos pacientes ingieren alrededor de cinco medicamentos. Debe considerarse la suspensión de ciertos medicamentos como una opción en la práctica clínica para disminuir el riesgo de interacciones medicamentosas y sus efectos adversos.³⁵ La polifarmacia está fuertemente asociada a alteraciones cognitivas (delirium, inestabilidad emocional) y mayor riesgo de interacciones farmacológicas. Los cambios relacionados con la edad aumentan entre 70 y 75 años, por lo que se recomienda mayor énfasis en la evaluación integral.³⁵

Síntomas principales

Los síntomas específicos iniciales al diagnóstico de LMA son pronósticos. Un estudio multisitio de la evaluación geriátrica pretratamiento para adultos mayores con LMA o síndromes mielodisplásicos (SMD) identificó un alto nivel de fatiga (puntuación > 50 en la subescala de fatiga EORTC QLQ-C30) como un predictor independiente de baja supervivencia global. Un estudio retrospectivo de una sola institución describe adultos mayores con dolor identificado de LMA de diagnóstico reciente como predictor independiente de mortalidad.¹⁹ Además de mejorar la estratificación del riesgo, la identificación de síntomas específicos asociados a respuesta deficiente al tratamiento, también permite realizar una intervención terapéutica de apoyo para mejorar la calidad de vida y la tolerancia al tratamiento antineoplásico.

Tratamiento antineoplásico

El tratamiento en los pacientes ancianos con diagnóstico de neoplasia es complejo. Existen limitaciones para su inclusión en ensayos terapéuticos, especialmente la pertenencia al grupo etario y la presencia de múltiples comorbilidades. La falta de registros y guías en este grupo determina cierto grado de riesgo por el subtratamiento o sobretreatmento. El abordaje terapéutico principal en el anciano consiste en mejorar la calidad de vida y establecer un es-

quema de tratamiento antineoplásico con baja toxicidad.¹⁰

Los cambios en la farmacodinamia se reflejan tanto en la actividad antineoplásica como en los efectos secundarios de los medicamentos citotóxicos. Se describen tres mecanismos de resistencia farmacológica: aumento en la expresión de glicoproteína-p, disminución en la apoptosis y menor angiogénesis. Algunos mecanismos causan incremento de toxicidad y disminución de la reserva de células madre (repercute en tejido hematopoyético y epitelial principalmente), disminución del catabolismo, disminución del tejido funcional (mayor susceptibilidad a falla orgánica, en particular a nivel neurológico o cardíaco).⁶⁹

Las principales complicaciones por toxicidad celular en los ancianos son mielosupresión (disminución en las tres líneas celulares), mucositis, afección en la funcionalidad cardíaca, neuropatía periférica, afección neurológica central (delirium, disfunción cerebelosa, disminución cognitiva progresiva).^{35,45,69}

El aspecto nutricional es importante en todos los pacientes y más aún en este grupo, aproximadamente 20% de los pacientes mayores de 70 años presentan algún grado de desnutrición proteico-calórica. Entre los factores que exacerbaban esta condición se encuentran: alteraciones gustativas (principal afección en sabores dulces y salados), menor secreción gástrica, hiporexia por depresión, olvido de horarios de comidas, limitación física para preparación o ingesta de alimentos, bajos recursos económicos para una dieta adecuada.^{35,69}

Posterior a identificar el pronóstico del paciente, debe puntualizarse si el tratamiento proporcionará más beneficio que riesgo, si el paciente está en condiciones de tolerar el tratamiento y sobre todo hacer énfasis en las condiciones relacionadas con el proceso de envejecimiento (esperanza de vida, reserva funcional y apoyo social).^{10,35,50}

Cada una de las neoplasias hematológicas tiene distintos grados de afección y el tratamiento es variable con relación al riesgo o etapa clínica. Es importante considerar cuál es el

objetivo del tratamiento, de manera general las condicionantes más importantes son la edad, comorbilidades y la estimación de las posibles complicaciones.⁷⁰

En los casos de leucemia mieloblástica es probable que sea secundaria a un padecimiento mielodisplásico previamente diagnosticado, haya sido tratado o no y cuya respuesta terapéutica es deficiente. Este tipo de neoplasia es resistente a los fármacos de los esquemas de primera línea como antraciclinas y citarabina. Los esquemas que con frecuencia se utilizan incluyen estos fármacos en distintas dosificaciones y combinaciones, además de etopósido y tioguanina o 6-mercaptopurina.⁷¹

El efecto terapéutico es destruir las células leucémicas de forma rápida y radical y el efecto secundario es el daño a las células de la médula ósea normales y residuales. Estos pacientes pueden alcanzar altas tasas de remisión hematológica, alrededor de 70% después de uno o dos ciclos de tratamiento.⁷² La toxicidad principal es la hematológica y ésta se clasifica de acuerdo con los criterios de toxicidad secundaria a la quimioterapia de la OMS. Se manifiesta como pancitopenia y clínicamente sx, anémico, sx hemorrágico y neutropenia con o sin presencia de infección.⁷³

En el caso de leucemia linfocítica crónica (LLC) no siempre se inicia tratamiento antineoplásico al momento del diagnóstico (observar y esperar). El tratamiento se recomienda cuando se detecta la presencia de sintomatología asociada a LLC como pérdida de peso, ataque al estado general, anemia y trombocitopenia.⁷⁴

El linfoma de Hodgkin es una de las neoplasias en las que se ha demostrado que es posible administrar tratamiento para fines curativos.

La radioterapia es curativa en enfermedad limitada. La supervivencia a 10 años puede ser de hasta 80% con los esquemas de tratamiento actuales.⁷⁵

CONCLUSIONES

Éste es un grupo etario de crecimiento constante que refleja la mejor expectativa de vida, la calidad de atención y las acciones de las políticas de salud.

El envejecimiento es un proceso biológico determinado por variables moleculares y del medio ambiente.

El cáncer se presenta con mayor incidencia de acuerdo con la edad, mayor oportunidad con el tiempo de desarrollar carcinogénesis, disminución de la capacidad de apoptosis, aumento en el silenciamiento de genes epigenéticos y disfunción telomérica.

Las neoplasias hematológicas más frecuentes en el anciano son linfomas, leucemia mieloblástica y mieloma múltiple, el tratamiento antineoplásico debe alcanzar un beneficio terapéutico mediante la disminución de toxicidad y el mejoramiento de la calidad de vida con atención a síntomas principales.

El reto primordial en el abordaje geriátrico es identificar al paciente vulnerable y al frágil. El deterioro fisiológico y las comorbilidades acompañantes limitan el uso de esquemas de tratamiento, estos elementos afectan de manera directa la sobrevida global del paciente. Algunos elementos agregados son hiporexia, caquexia, constipación intestinal, dependencia física, estado emocional, cognitivo, nutricional y polifarmacia, entre otros.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Aquila P, Rose G, Bellizzi D, Passarino G. Epigenetics and aging. *Maturitas*. 2013; 74 (2): 130-136.
2. OMS. Envejecimiento 2014. Disponible en: <http://www.who.int/topics/ageing/es/>.
3. Suzman R, Beard JR, Boerma T, Chatterji S. Health in an ageing world--what do we know? *Lancet*. 2015; 385 (9967): 484-486.
4. González-González C, Sánchez-García S, Juárez-Cedillo T, Rosas-Carrasco O, Gutiérrez-Robledo LM, García-Peña C. Health care utilization in the elderly Mexican population: expenditures and determinants. *BMC Public Health*. 2011; 11: 192.
5. INEGI. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Mujeres y hombres en México 2011. 2012.

6. CONAPO. Consejo Nacional de Población. Datos de proyecciones 1990-2030. [Actualizado: Miércoles 23 de diciembre de 2015 a las 15:24:40; Citado: 2016].
7. Manrique-Espinoza B, Salinas-Rodríguez A, Moreno-Tamayo KM, Acosta-Castillo I, Sosa-Ortiz AL, Gutiérrez-Robledo LM et al. Condiciones de salud y estado funcional de los adultos mayores en México. *Salud Pública Méx.* 2013; 55 (Suppl 2): S323-S331.
8. OMS. Organización Mundial de la Salud. Cáncer 2014. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.
9. Ferlay J, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
10. Pal SK, Katheria V, Hurria A. Evaluating the older patient with cancer: understanding frailty and the geriatric assessment. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60 (2): 120-132.
11. Ramírez JA. Community-acquired pneumonia in adults. *Primary Care.* 2003; 30 (1): 155-171.
12. Marosi C, Köller M. Challenge of cancer in the elderly. *ESMO Open.* 2016; 1 (3): e000020.
13. Daniel M, Tollefsbol TO. Epigenetic linkage of aging, cancer and nutrition. *J Exp Biol.* 2015; 218 (Pt 1): 59-70.
14. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956; 11 (3): 298-300.
15. Hayflick L. The establishment of a line (WISH) of human amnion cells in continuous cultivation. *Exp Cell Res.* 1961; 23: 14-20.
16. Hayflick L. Human cells and aging. *Sci Am.* 1968; 218 (3): 32-37.
17. Ferbeyre G, de Stanchina E, Lin AW, Querido E, McCurrach ME, Hannon GJ et al. Oncogenic ras and p53 cooperate to induce cellular senescence. *Mol Cell Biol.* 2002; 22 (10): 3497-3508.
18. Brack AS, Rando TA. Intrinsic changes and extrinsic influences of myogenic stem cell function during aging. *Stem Cell Rev.* 2007; 3 (3): 226-237.
19. Trüeb RM. Aging of hair. *J Cosmet Dermatol.* 2005; 4 (2): 60-72.
20. Ruzankina Y, Brown EJ. Relationships between stem cell exhaustion, tumour suppression and ageing. *Br J Cancer.* 2007; 97 (9): 1189-1193.
21. Peto R, Parish SE, Gray RG. There is no such thing as ageing, and cancer is not related to it. In: Likhachev A, Anisimov V, Montesano R (Eds.) Age-related factors in carcinogenesis. 58. Lyon, France: IARC; 1985: 43-53.
22. Repetto L, Venturino A, Fratino L, Serraino D, Troisi G, Gianni W et al. Geriatric oncology: a clinical approach to the older patient with cancer. *Eur J Cancer.* 2003; 39 (7): 870-880.
23. Anisimov VN. Carcinogenesis and aging. *Adv Cancer Res.* 1983; 40: 365-424.
24. Anisimov VN. The relationship between aging and carcinogenesis: a critical appraisal. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003; 45 (3): 277-304.
25. Balducci L, Ershler WB. Cancer and ageing: a nexus at several levels. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5 (8): 655-662.
26. Hamilton ML, Van Remmen H, Drake JA, Yang H, Guo ZM, Kewitt K et al. Does oxidative damage to DNA increase with age? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98 (18): 10469-10474.
27. von Zglinicki T, Bürkle A, Kirkwood TB. Stress, DNA damage and ageing -- an integrative approach. *Exp Gerontol.* 2001; 36 (7): 1049-1062.
28. Allevato M, Gaviria J. Envejecimiento. *Act Terap Dermatol.* 2008; 31: 154-161.
29. Shay JW, Roninson IB. Hallmarks of senescence in carcinogenesis and cancer therapy. *Oncogene.* 2004; 23 (16): 2919-2933.
30. Campisi J. Cancer, aging and cellular senescence. *In Vivo.* 2000; 14 (1): 183-188.
31. Campisi J. Cellular senescence and apoptosis: how cellular responses might influence aging phenotypes. *Exp Gerontol.* 2003; 38 (1-2): 5-11.
32. López-Diazguerrero NE, Martínez-Garduño CM, Konigsberg-Fainstein M. La senescencia replicativa como una respuesta celular al estrés. *REB.* 2005; 24 (2): 47-53.
33. St-Onge MP, Gallagher D. Body composition changes with aging: the cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation? *Nutrition.* 2010; 26 (2): 152-155.
34. Arango-Prado MC, Rodríguez-Padilla C. Protagonismo del sistema inmune en el microambiente de los tumores malignos de la mama. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2016; 32 (2).
35. Balducci L, Aapro M. Complicated and complex: helping the older patient with cancer to exit the labyrinth. *J Geriatr Oncol.* 2014; 5 (1): 116-118.
36. De la Fuente M. Role of the immune system in aging. *Immunol.* 2008; 27 (4): 176-191.
37. Saavedra-Hernández D, García-Verdecia B. Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2014; 30 (4): 332-345.
38. Vasto S, Scapagnini G, Bulati M, Candore G, Castiglia L, Colonna-Romano G et al. Biomarkers of aging. *Front Biosci (Schol Ed).* 2010; 2: 392-402.
39. Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, McElhaney J, Loeb M, Mitnitski A et al. Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology.* 2010; 11 (5): 547-563.
40. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002; 3 (11): 991-998.
41. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity.* 2004; 21 (2): 137-148.
42. Street SE, Cretney E, Smyth MJ. Perforin and interferon-gamma activities independently control tumor initiation, growth, and metastasis. *Blood.* 2001; 97 (1): 192-197.
43. Smyth MJ, Crowe NY, Godfrey DI. NK cells and NKT cells collaborate in host protection from methylcholanthrene-induced fibrosarcoma. *Int Immunol.* 2001; 13 (4): 459-463.

44. Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, Kotb R, Hirokawa K, Pawelec G. Immunosenescence and cancer. *Crit Rev Oncol*. 2013; 18 (6): 489-513.
45. Piersma SJ, Welters MJ, van der Burg SH. Tumor-specific regulatory T cells in cancer patients. *Hum Immunol*. 2008; 69 (4-5): 241-249.
46. Pawelec G, Derhovanessian E, Larbi A. Immunosenescence and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010; 75 (2): 165-172.
47. Fulop T, Larbi A, Kotb R, Pawelec G. Immunology of aging and cancer development. *Interdiscip Top Gerontol*. 2013; 38: 38-48.
48. Criscitiello C, Esposito A, Gelao L, Fumagalli L, Locatelli M, Minchella I et al. Immune approaches to the treatment of breast cancer, around the corner? *Breast Cancer Res*. 2014; 16 (1): 204.
49. Ruffell B, Au A, Rugo HS, Esserman LJ, Hwang ES, Coussens LM. Leukocyte composition of human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109 (8): 2796-2801.
50. Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66 (4): 337-350.
51. Pozzato G, Mazzaro C, Dal Maso L, Mauro E, Zorat F, Moratelli G et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: Meta-analysis of epidemiology data and therapy options. *World J Hepatol*. 2016; 8 (2): 107-116.
52. Muñoz-Serrano JA, Carranco-Ortiz BG, Salmón-Muñoz JA, Amador-González SE, Pérez-Gómez HR, González-Álvarez JA et al. Registro estatal de cáncer, Jalisco 2010. Secretaría de Salud; 2010.
53. Silva TD, Ferreira CB, Leite GB, de Menezes-Pontes JR, Antunes HS. Oral manifestations of lymphoma: a systematic review. *Ecancermedicalscience*. 2016; 10: 665. doi: 10.3332/ecancer.2016.665.
54. Cano-Muñoz I, Escobar-Prieto A, Isassi-Chapa A, Treviño M, Vázquez-Náñez J. Linfomas, nueva clasificación y tratamiento. Incidencia de las lesiones en el Hospital San José de 1990 a 2004. Correlación clínico-radiológica. *Anales de Radiología México*. 2006; 5 (2): 117-136.
55. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 523-531.
56. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989; 7 (11): 1630-1636.
57. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993; 329 (14): 987-994.
58. Willan J, Eyre TA, Sharpley F, Watson C, King AJ, Ramasamy K. Multiple myeloma in the very elderly patient: challenges and solutions. *Clin Interv Aging*. 2016; 11: 423-435.
59. Dhakal B, Girnius S, Hari P. Recent advances in understanding multiple myeloma. *F1000Res*. 2016; 5.
60. Amos B, Agarwal A, Kanekar S. Imaging of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016; 30 (4): 843-865.
61. Neira-Borja J, Morán-Mancero C, Correa-Bravo R, Estrada-Morales R. Mieloma múltiple: aspectos biológicos, clínicos, diagnóstico, tratamiento con nuevos agentes y estadificación. Revisión de dos casos clínicos. *Medicina*. 2014; 18 (2): 87-94.
62. Almeida AM, Ramos F. Acute myeloid leukemia in the older adults. *Leuk Res Rep*. 2016; 6: 1-7.
63. Medinger M, Lengerke C, Passweg J. Novel prognostic and therapeutic mutations in acute myeloid leukemia. *Cancer Genomics Proteomics*. 2016; 13 (5): 317-329.
64. Khaled S, Al Malki M, Marcucci G. Acute myeloid leukemia: biologic, prognostic, and therapeutic insights. *Oncology (Williston Park)*. 2016; 30 (4): 318-329.
65. Ayatollahi H, Shajiei A, Sadeghian MH, Sheikhi M, Yazdandoust E, Ghazanfarpour M et al. Prognostic importance of C-KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia: a systematic review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2016. pii: S1658-3876(16)30059-0.
66. Brunning R. Proposed World Health Organization (WHO) classification of acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Mod Pathol*. 1999; 12: 102.
67. White MC, Holman DM, Boehm JE, Peipins LA, Grossman M, Henley SJ. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. *Am J Prev Med*. 2014; 46 (3 Suppl 1): S7-S15.
68. UNESCO C, de Europa CdC. Beneficios de la actividad física en personas mayores/Health benefits of physical activity in older people. 2010.
69. Giacalone A, Quitadamo D, Zanet E, Berretta M, Spina M, Tirelli U. Cancer-related fatigue in the elderly. *Support Care Cancer*. 2013; 21 (10): 2899-2911.
70. Lichtman MA. Battling the hematological malignancies: the 200 years' war. *Oncologist*. 2008; 13 (2): 126-138.
71. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*. 2001; 98 (5): 1302-1311.
72. Fuentes M, Rojas P, Ernst D, Ocqueteau M, Bertin P, Sarmiento M et al. Resultados en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica entre los años 2010-2014. *Rev Méd Chile*. 2015; 143 (10): 1269-1276.
73. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization; Geneva: 1979.
74. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17008.
75. Rathore B, Kadin ME. Hodgkin's lymphoma therapy: past, present, and future. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11 (17): 2891-2906.