

# Linfomas No Hodgkin asociados al SIDA

Corti M., Villafañe M.F.

*División B, Hospital de Enfermedades Infecciosas F.J.Muñiz, CABA.*

*marcelocorti@fibertel.com.ar*

*Fecha de recepción: 27/02/2013*  
*Fecha de aprobación: 15/05/2013*



ARTÍCULO  
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N°2: 153-158  
Mayo - Agosto 2013

## RESUMEN:

Las neoplasias asociadas con la infección por HIV y el sida no han escapado a los cambios que se han dado en las dos últimas décadas en relación con las manifestaciones clínicas de esta enfermedad. Durante este tiempo se han observado modificaciones en la incidencia, el tipo y la historia natural de las enfermedades malignas en sujetos infectados por el retrovirus. A partir del uso extendido de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), los linfomas no-Hodgkin (LHN) han mostrado cambios en su epidemiología y representan actualmente un gran desafío para el médico infectólogo y el oncohematólogo que tratan estas enfermedades. Los linfomas asociados con el SIDA clásicamente se relacionaron con una profunda inmunodeficiencia, ocurriendo generalmente en individuos con recuentos de linfocitos T CD4+ menores a 200 células/ $\mu$ L y en aquellos con antecedentes de enfermedades marcadoras del sida. En este escenario, el riesgo relativo de padecer un LNH es 100 a 200 veces mayor que en la población en general. Si bien el uso de la TARGA se asocia con una importante disminución en la incidencia de algunas infecciones oportunistas y del sarcoma de Kaposi, esto no es tan claro en el caso de los LNH y del linfoma de Hodgkin en los sujetos HIV positivos.

**Palabras clave:** HIV, sida, linfomas

## ABSTRACT:

AIDS-associated malignancies have not escaped to the changes that have occurred in the last two decades regarding with the clinical manifestations of the disease. During this time there have been changes in the incidence, type and natural history of malignancies in HIV-infected subjects. Since widespread use of highly active antiretroviral therapy (HAART), non-Hodgkin lymphomas (NHL) have shown changes in its epidemiology and currently represent a major challenge for infectologists and oncohematologists. Classically, AIDS-associated lymphomas were associated with a severe immunodeficiency, usually occurring in individuals with CD4 T cell counts below 200 cells T/ $\mu$ L and in those with a history of AIDS-defining diseases. In this scenario, the relative risk of develop a NHL is 100 to 200 times higher than in the general population. Although the use of HAART has been associated with a significant decrease in the incidence of some opportunistic infections and Kaposi's sarcoma, this is not as clear in the case of NHL and Hodgkin lymphoma in HIV- positive patients.

**Key Words:** HIV, AIDS, lymphomas

**INTRODUCCIÓN:**

Los linfomas No Hodgkin (LNH) son la segunda neoplasia en frecuencia en pacientes con enfermedad HIV/sida, luego del sarcoma de Kaposi. A partir de 1995, estas neoplasias se incorporaron a la lista de enfermedades marcadores de sida. La infección por HIV aumenta significativamente, entre 100 a 200 veces, el riesgo de desarrollar una neoplasia linfóide. La mayoría de los linfomas en ésta población de pacientes suelen ser de fenotipo B de alto grado, con una presentación en estadios avanzados, de curso clínico agresivo y, con frecuencia, asociados con compromiso extraganglionar co-mo primera manifestación de la enfermedad<sup>1,2</sup>.

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) implementada a partir de 1996 ha mejorado la supervivencia global de los pacientes con linfomas asociados a HIV y ha reducido de manera marcada la morbimortalidad relacionada con las infecciones oportunistas.

Los avances en los regímenes quimioterápicos, las drogas antirretrovirales y los cuidados de soporte permitieron un manejo más agresivo de estas neoplasias, con estrategias terapéuticas más eficaces, en comparación con la era pre-TARGA<sup>3,4</sup>.

**INCIDENCIA:**

Se estima que entre un 30% a 40% de los pacientes HIV positivos desarrollará una neoplasia en el curso de la historia natural de la enfermedad. La prevalencia de LNH en esta población es de 3% a 5%. Un 50% de los pacientes tiene diagnóstico de sida previo al linfoma, mientras que en el 30% de los casos, el diagnóstico de la neoplasia coincide con el del retrovirus<sup>6</sup>. Más del 95% de estas neoplasias son de fenotipo B y representan la causa de muerte en el 12% a 16% de los casos<sup>7</sup>.

Desde la introducción de la TARGA se ha observado una disminución en la incidencia de algunos tipos de LNH asociados con el HIV como el linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) y otras neoplasias marcadoras como el sarcoma de Kaposi, probablemente en relación con la reconstitución inmunológica<sup>3,4</sup>. Sin embargo, no ocurre lo mismo con otros subtipos de LNH y con el linfoma de Hodgkin (LH) cuya incidencia se ha incrementado en relación con la mayor supervivencia de los pacientes.

**EPIDEMIOLOGÍA:**

Los LNH asociados con la enfermedad HIV/sida al igual que los que se presentan en la población general son más frecuentes en varones y el riesgo de desarrollo de estas neoplasias parece mayor en los adictos a drogas intravenosas (ADIV), con excepción de los LNH primarios de la cavidad oral y de la región anorrectal que ocurren con mayor frecuencia en homosexuales<sup>7-10</sup>.

**PATOGENIA:**

La heterogeneidad de los linfomas asociados con el HIV refleja diferentes mecanismos patogénicos, entre ellos, estimulación antigénica crónica, anomalías genéticas que involucran MYC, BCL6 y genes supresores tumorales, disregulación en los niveles séricos de citoquinas e infección por virus Epstein-Barr (VEB) y el Herpes virus humano tipo 8 (HHV-8).

El genoma del VEB se identifica en el 60% de estas neoplasias y esto depende, fundamentalmente, del sitio anatómico involucrado y del subtipo histológico<sup>11,12</sup>. Esta relación patogénica es de casi un 100% en los LPSNC y para ciertos subtipos histológicos de LH (celularidad mixta). En tanto, varía entre un 45% y 65% para los LNH sistémicos<sup>13</sup>.

El HHV-8 es otro virus de la familia herpesviridae que se relaciona con la patogenia de los linfomas, en especial, con el linfoma primario de cavidades (PEL, por sus siglas en inglés) y con los linfomas plasmoblásticos<sup>12,14,15</sup>.

Finalmente, el virus de la hepatitis C (HCV) ha sido señalado en distintas series como un cofactor que incrementa el riesgo de desarrollar LNH en pacientes con infección crónica por HCV16-18. La presencia del RNA del HCV incrementa dos veces del riesgo de desarrollar un LNH de células B y en tres veces el riesgo de un linfoma difuso de grandes células de fenotipo B (LDGCB).

**SUBTIPOS HISTOLÓGICOS:**

Histológicamente, los linfomas relacionados con el sida incluyen un estrecho abanico de subtipos histológicos que consisten casi exclusivamente en tumores de alto grado y de fenotipo B. Estos comprenden el LDGCB (inmunoblástico o centrobástico), el linfoma de Burkitt (LB) o similar, un subtipo especial, con frecuencia creciente en estos pacientes, que

es el linfoma plasmoblástico y otro con baja incidencia, el linfoma de cavidades. El linfoma plasmoblástico fue descrito inicialmente en la cavidad bucal pero posteriormente aparecieron varios reportes en localizaciones extrabucales<sup>3,19</sup>.

El LB presenta un inmunofenotipo consistente con un origen centro-germinal. Se caracteriza por un alto índice de proliferación celular, Ki67 cercano al 99%, lo que se relaciona con el rápido aumento del volumen tumoral. Además del LB clásico, la WHO incluye en su clasificación dos variantes, el LB con diferenciación plasmocitoide y el LB-like.

**TABLA 1. Clasificación de la World Health Organization (WHO) para las neoplasias linfoides asociadas con la infección por HIV.**

- 1) Linfomas que ocurren también en pacientes inmunocompetentes:
  - Linfoma de Burkitt y Burkitt-like
  - Linfoma difuso de grandes células B: variantes centroblástico e inmunoblástico
  - Linfoma MALT extranodal (raro)
  - Linfoma T periférico (raro)
  - Linfoma de Hodgkin clásico
- 2) Linfomas que ocurren específicamente en pacientes HIV positivos:
  - Linfoma primario de cavidades (PEL por sus siglas en inglés)
  - Linfoma plasmoblástico primario de la cavidad oral y/o de sitios extrabucales
- 3) Linfomas que ocurren en otros estados de inmunodeficiencia:
  - Linfoma de células B polimórfico PTLID-like (raro)

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Una de las características clínicas salientes de los linfomas en pacientes HIV positivos es su presentación en etapas avanzadas de la enfermedad neoplásica y su localización extraganglionar en el 70% a 80% de los casos<sup>20,21</sup>. Entre los sitios extranodales más comunes se citan el tracto gastrointestinal, incluyendo la boca y glándulas anexas, la piel, el SNC y la médula ósea<sup>1,2</sup>. Tienen un curso clínico agresivo, con enfermedad avanzada al momento del diagnóstico y con una tasa de respuesta completa inferior

a la de la población general. La inmunodeficiencia grave, el recuento de linfocitos T CD4 + menor de 200 cél/μL y la infiltración de la médula ósea (citopenias), hallazgos comunes en estos pacientes en el momento del diagnóstico, ensombrecen el pronóstico y limitan las opciones terapéuticas. El diagnóstico de infección por HIV debe considerarse en todo paciente en que se diagnostica un LNH o un LH; de forma similar, el diagnóstico de linfoma deberá incluirse en aquellos pacientes HIV positivos con adenopatías palpables, mediastínicas o abdominales, en aquellos que presentan síntomas B o masas ocupantes cerebrales.

Las características clínicas de estas neoplasias suelen correlacionarse con la histopatología. En este sentido, la mayoría de los pacientes con LB se presenta con enfermedad en estadio IV por la infiltración de la médula ósea. Esto ocurre en el 40% de los pacientes con LDGCB<sup>22</sup>.

**PRONÓSTICO**

El pronóstico de estos pacientes se relaciona con la gravedad de la inmunodeficiencia subyacente (recuento de linfocitos T CD4 < 200 cél/μL), el diagnóstico previo de sida por infecciones oportunistas u otras neoplasias, la presencia de enfermedad extranodal, la infiltración de la médula ósea y el status clínico.

Un IPI (International Prognosis Index, por sus siglas en inglés) alto se asocia con una supervivencia más corta, al igual que un recuento de CD4 < de 100 cél/μL y el fracaso para alcanzar la respuesta completa. El valor predictivo del IPI es aún mayor en la era TARGA.

Debe tenerse en cuenta que en la mayoría de los pacientes con LDGCB se presentan en estadios avanzados de la enfermedad neoplásica y con niveles elevados de LDH, factores ambos que empeoran el pronóstico<sup>23,24</sup>. Además la leucopenia que se observa con frecuencia en estos pacientes limita el uso de la quimioterapia. La infiltración de la médula ósea y el compromiso del sistema nervioso central ensombrecen el pronóstico<sup>25</sup>.

Los pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento o recaídas sistémicas también tienen mal pronóstico. En estos pacientes, si la situación clínica lo permite podrían considerarse tratamientos de rescate e incluso el trasplante autólogo de células hematopoyéticas<sup>26</sup>.

## TRATAMIENTO

La TARGA debe incluirse siempre en el tratamiento de los linfomas asociados con el sida. Es un elemento que mejora el pronóstico de estos pacientes<sup>27</sup>. La tasa de respuesta completa en LDGCB se incrementó de 32% en la era previa a la TARGA a 57% luego de la implementación y difusión de la misma. En este aspecto, debe evitarse incluir a la zidovudina en el esquema de terapia antirretroviral debido a su efecto supresor de la médula ósea. Además, los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir son potentes inductores del sistema enzimático citocromo P-450, con lo que pueden aumentar los niveles plasmáticos y los efectos tóxicos de la quimioterapia<sup>22</sup>. La supresión incompleta de la replicación viral en pacientes bajo TARGA se asoció en diferentes estudios con un mayor riesgo de desarrollo de linfomas, de manera independiente del recuento de CD4. Distintos grupos de trabajo han demostrado que el tratamiento de los pacientes HIV positivos con linfomas debe seguir los mismos lineamientos que en la población HIV negativa<sup>28</sup>. Para el LDGCB, se sugiere la utilización del esquema CHOP-R (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona y rituximab) durante seis ciclos<sup>29,30</sup>. Trabajos recientes no han comprobado beneficios cuando se comparó la administración de CHOP-R cada 14 días con el esquema estándar cada 21 días, en relación con la sobrevida global ni en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad neoplásica<sup>31</sup>. Si bien se mantienen algunas controversias en relación con el uso del rituximab por el riesgo de infecciones oportunistas, su inclusión en el esquema de tratamiento ha mejorado la supervivencia en este grupo de pacientes. Se desaconseja en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 + de < 50 cél/μL.

Otros regímenes utilizados en pacientes con LDGCB incluyen los regímenes infusionales EPOCH y EPOCH-R (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina con o sin rituximab).

En relación con el tratamiento, actualmente se acepta que el LB requiere de regímenes de quimioterapia más intensivos que los utilizados para el LDGCB (CHOP o CHOP-like). En este sentido, el régimen de Magrath, CODOX-M e IVAC, ha demostrado su eficacia en la población HIV positiva. Este esquema consiste en ciclos alternados de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y altas dosis de

metotrexate con ifosfamida, etopósido y altas dosis de citarabina. Como otros regímenes terapéuticos usados en el LB, el esquema de Magrath incluye la profilaxis de la recaída a nivel del SNC con metotrexate (día 2) y citarabina (día 7) por vía intratecal, en forma alternada y en cada ciclo<sup>32-34</sup>. Cuando se compararon distintos esquemas terapéuticos en pacientes HIV positivos, CODOX-M/IVAC mostró una eficacia similar en comparación con regímenes menos intensivos como CHOP y M-BACOD. La tasa de respuesta completa y de supervivencia libre de enfermedad para los pacientes tratados con CODOX-M/IVAC fue de 63% y 60% respectivamente, en comparación con 67% y 60% para los otros esquemas<sup>35-37</sup>.

Con respecto a la profilaxis de la recaída a nivel del sistema nervioso central (quimioterapia intratecal) esta sólo se recomienda en aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad neurológica, es decir, pacientes con LB, con linfomas de cabeza y cuello, en aquellos en los que se haya detectado el VEB en el material de la biopsia del tumor primario o en los que se haya identificado el VEB en el líquido cefalorraquídeo y en los que están en estadio IV de la enfermedad neoplásica<sup>32,33</sup>. El tratamiento de los LPSNC se basa en el uso de la TARGA, corticoides y metotrexato con o sin radioterapia cráneo-espinal. Sin embargo el pronóstico de estos pacientes es pobre, con una mediana de supervivencia de uno a tres meses sin tratamiento que se prolonga a 6 a 18 meses con tratamiento<sup>34</sup>.

La profilaxis de las infecciones oportunistas deberá mantenerse o reinstalarse en todos los pacientes que reciben quimioterapia aún en aquellos con recuentos de linfocitos T CD4 + por encima de 200 cél/μL<sup>38,39</sup>.

Se observan respuestas completas en hasta el 50% de los pacientes, dependiendo del subtipo histológico; la tasa de respuesta completa y el tiempo de supervivencia es mayor en los pacientes con LDGCB.

## Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses

## BIBLIOGRAFÍA

1. Corti M; Villafañe MF, Lewi D, Schtirbu R, Narbaitz M, De Dios Solar M. Non-Hodgkin's lymphomas of the digestive tract and anexal glands in AIDS patients. *A Ge La* 2006; 36: 190-6.

2. Corti M, Metta H, Villafañe MF, Trione N, Bistmans A, Shtirbu R, Narbaitz M. Linfomas con compromiso hepático en pacientes con sida. Características clínicas e histopatológicas en 5 pacientes y revisión de la literatura. *Patologia Rev Latinoam* 2009; 15: 209-17.
3. Corti M, Villafañe MF, Solari R, et al. Non-Hodgkin lymphomas of the oral cavity in AIDS patients in a reference hospital of infectious diseases in Argentina: report of eleven cases and review of the literature. *J Gastrointest Cancer* 2011; 42: 143-8.
4. Corti M, Villafañe MF, Trione N, Narbaitz M. Hodgkin lymphoma associated with human immunodeficiency virus type-1 infection: epidemiologic, clinic and histopathologic findings in 18 patients. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 116-7.
5. Knowles DM, Chamulak GA, Subar M, et al. Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The New York University Medical Center experience with 105 patients. *Ann Intern Med* 1988; 108: 744-53.
6. Biggar RJ, Curtis RE, Cote TR, Rabkin CS, Melbye M. Risk of the other cancers following Kaposi's sarcoma: relation to acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 362-8.
7. Carbone A. AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas: from pathology and molecular pathogenesis to treatment. *Human Pathol* 2002; 33: 392-404.
8. Levine AM. AIDS-related-malignancies: The emerging epidemic. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1382-97.
9. Beral V, Paterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 1991; 337: 805-9.
10. Nelson R, Levine A, Bernstein L. Reproductive factors and risk of intermediate or high grade B cell non-Hodgkin's lymphoma in women. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1381-1387.
11. Bower M. Acquired immunodeficiency syndrome-related systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 112: 863-73.
12. Corti M, De Dios Soler M, Baré P, et al. AIDS related lymphomas: Histopathological subtypes and association with Epstein Barr virus and Human Herpes virus type-8. *Medicina (Buenos Aires)* 2010; 70: 151-8.
13. Hamilton-Dutoit SJ, Pallesen G, et al. AIDS-related lymphoma. Histopathology, immunophenotype, and association with Epstein-Barr virus as demonstrated by in situ nucleic acid hybridization. *Am J Pathol* 1991; 138: 149-63.
14. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997; 89: 1413-20.
15. Horenstein MG, Nador RG, Chadburn A, et al. Epstein Barr virus latent gene expression of primary effusion lymphomas containing Kaposi's sarcoma associated herpesvirus/human herpesvirus-8. *Blood* 1997; 90: 1186-91.
16. Bronowicki JP, Binueau C, Feugier P, et al. Primary lymphoma of the liver: clinical-pathological features and relationship with HCV infection in French patients. *Hepatology* 2003; 21: 37-43.
17. De Re V, Caggiari L, Simula MP, de Vita S, Sansonno D, Dolcetti R. B-cell lymphomas associated with HCV infection. *Gastroenterology* 2007; 132: 1205-7.
18. Nieters A, Kallinousky B, Brennan P, et al. Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European Multi-center case-control Study EPILYMPH. *Gastroenterology* 2006; 131: 1879-86.
19. Tsachouridou O, Christoforidou A, Metallidis S, et al. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity, a B cell-derived lymphoma associated with HIV infection: a case series. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269: 1713-9.
20. Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. *Int J Cancer* 1997; 73: 645-50.
21. Sparano JA. Clinical aspects and management of AIDS-related lymphoma. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1296-1305.
22. Saple DG, Shah I, Surjushe AU, Chudgar P, Gote PD. Lymphoma in HIV patients: Varied presentations. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2010; 31: 39-42.
23. Lim S-T, Karim R, Tulpule A, Nathawani BN, Levine A. Prognostic factors in HIV-related diffuse large B-cell lymphoma: before vs after highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8477-82.
24. Bower M, Gazzard B, Mandalla S, et al. A prognostic index for systemic AIDS-related Non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2005; 143: 265-73.
25. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: clinical aspects. *Sem Oncol* 2000; 27: 442-53.
26. Molina A, Krishnan AY, Nademanee A, et al.: High dose therapy and autologous stem cell transplantation

- for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2000; 89: 680-89.
27. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98: 2339-44.
  28. Miralles P, Berenguer J, Ribera Santasusan JM, et al. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre el diagnóstico y el tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 300-11.
  29. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. International Prognostic Index is the best prognostic factor for survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP. A multivariate study of 46 patients. *Haematologica* 1998; 86: 508-13.
  30. Rossi G, Donisi A, Casari S, et al. The International Prognostic Index can be used as a guide to treatment decisions regarding patients with human immunodeficiency virus-related systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1999; 86: 2391-97.
  31. Cunningham D, Smith P, Mouncey P, et al. R-CHOP14 versus R-CHOP21: result of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2011; 29, Abstract 8000.
  32. Blinder VS, Chadburn A, Furman RR, Mathew S, Leonard JP. Improving outcomes for patients with Burkitt lymphoma and HIV. *AIDS Patient Care & STDs* 2008; 22: 175-187.
  33. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 2002; 13: 1264-1274.
  34. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclofosfamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003; 98: 1196-1205.
  35. Bociek RG. Adult Burkitt's lymphoma. *Clinical Lymphoma* 2005; 6: 11-20.
  36. Cingolani A, Gastaldi R, Fassone L, et al. Epstein-Barr virus infection is predictive of CNS involvement in systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3325-30.
  37. Pedersen C, Gerstoft J, Lundgren JD, et al. HIV-associated lymphoma: histopathology and association with Epstein-Barr virus genome related to clinical, immunological and prognostic features. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1416-23.
  38. Valencia Ortega ME. Aids-Related malignancies-A new approach. *AIDS Rev* 2008; 10:125-7.
  39. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, et al. Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 191-8.