

# Linfoma difuso de células grandes en la ancianidad ¿Cómo tomar la mejor opción terapéutica?

Diffuse large B cell lymphoma in the elderly.  
How to make the best therapeutic choice?

Zerga M

Directora del Área Médica del Instituto de Oncología "Ángel H Roffo". UBA.  
Médica de Planta del Servicio de Hematología del Hospital Alemán.  
Presidente de la SAH (2015-2017).

melizerga@hotmail.com



CONTROVERSIAS  
EN LINFOMAS  
AGRESIVOS

HEMATOLOGÍA  
Volumen 21 N° Extraordinario: 62-70  
XXIII Congreso Argentino  
de Hematología  
Noviembre 2017

**Palabras claves:** linfoma difuso de células grandes, ancianidad, cardiotoxicidad por antraciclinas.

**Keywords:** diffuse large B cell lymphoma, elderly, anthracycline cardiotoxicity.

## Introducción

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) representa el subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin (LNH) del adulto. Dicho predominio resulta más marcado aún en los pacientes de edad avanzada. Por otra parte, el 25 a 30 % de los pacientes con LDGCB son añosos, lo cual plantea un desafío terapéutico debido a la frecuente concomitancia de condiciones comórbidas. En las próximas líneas se tratarán de responder los interrogantes más frecuentes que se presentan en la práctica clínica con este grupo de pacientes.

## ¿Cómo se define ancianidad?

Probablemente la definición de paciente añoso sea uno de los aspectos de mayor controversia. En muchas series de pacientes se considera la edad de 60 a 65 años como el punto de corte<sup>(1)</sup>. No obstante, probablemente sea más relevante ubicarlo alrededor de los 75 años, dado que esta edad incluye ciertos aspectos, como la presencia frecuente de comorbilidades, la dependencia y los llamados síndromes geriátricos. Pfreundschuh ha definido al paciente añoso con LDGCB como aquél en el que las condiciones clínicas o mentales no lo hacen apto para

quimioterapia en altas dosis y trasplante de médula ósea sin riesgo excesivo<sup>(2)</sup>.

### **Epidemiología de los linfomas en la ancianidad. Subtipos histológicos**

Este grupo de pacientes constituye un problema creciente, por un lado por el incremento de la incidencia de los linfomas en general, pero fundamentalmente por el envejecimiento de la población mundial<sup>(3,4)</sup>. En ese sentido, los sujetos mayores de 65 años pasaron de representar el 8.9 % de la población en el 2001 al 10.23 % en el 2010. Se calcula que en los próximos 20 años el número de personas mayores de 75 años se multiplicará por tres, y el subgrupo mayor de 85 años se duplicará en el mismo período<sup>(5)</sup>. En otras palabras, en la medida que la expectativa de vida de la población aumenta, el sector constituido por los sujetos mayores de 65 años representa el segmento de la población con mayor incremento.

La mediana de edad de los linfomas no Hodgkin en general es de 67 años, y su incidencia se incrementa con la edad, lo cual determina que una tercera parte de todos los linfomas ocurran en pacientes mayores de 75 años. Según cifras del SEER, la tasa de incidencia ajustada a la edad en la población de USA es de 9.5 para los menores de 65 años vs 88.4 en los mayores de 65 años<sup>(6)</sup>.

El **LDGCB** representa el tipo histológico más frecuente (54 % de los LNH de los sujetos mayores de 75 años), si bien ciertos subtipos, como el linfoma primario mediastinal, son muy raros. La variante morfológica inmunoblástica del LDGCB, la cual se asociaría a peor evolución, resulta un poco más frecuente en los pacientes añosos<sup>(7)</sup>. Con respecto a la célula de origen, el subgrupo más frecuente es el de célula B activada, de peor pronóstico.

El **linfoma de Burkitt** también es raro en los pacientes mayores de 60 años, pero los linfomas agresivos con traslocación de MYC y BCL2/BCL6 (**linfomas doble/triple hit**) y aquéllos que los sobreexpresan en la inmunohistoquímica (**linfomas doble expresores**) suelen observarse en edades más avanzadas que el grupo global de los LDGCB<sup>(8-11)</sup>.

Con respecto a los linfomas de comportamiento indolente, los **foliculares** son menos frecuentes en la edad avanzada, y a medida que aumenta la edad se observa mayor incidencia de **leucemia linfática crónica/linfoma de pequeños linfocitos** y menor de linfoma folicular.

El **linfoma del manto** predomina entre los 65 a 75 años, de modo que puede observarse en adultos de edad avanzada.

Un subgrupo particular está representado por el **linfoma difuso de células grandes positivo para el virus de Epstein Barr de la ancianidad**, si bien se reconoce actualmente que no se restringe a sujetos de edad avanzada, pudiendo observarse en pacientes jóvenes. El mismo no se asocia a inmunosupresión, pero sí a desregulación de la inmunovigilancia. Es frecuente el compromiso extranodal (70 %) con afectación de piel, pulmón, amígdala y estómago. En la histopatología se caracteriza por la presencia de un fondo polimorfo (similar al LDGC B rico en células T) y en la inmunohistoquímica por la positividad para CD20, CD79a, MUM1 y CD30, siendo negativos para CD10 y BCL6. Es una entidad de mal pronóstico con una mediana de sobrevida global de 2 años<sup>(12)</sup>.

### **¿Qué particularidades deben tenerse en cuenta para la estadificación?**

La estadificación no difiere de los lineamientos generales para esta patología: interrogatorio, examen físico, laboratorio (hemograma completo, función renal, hepatograma, LDH, proteinograma electroforético, cuantificación de inmunoglobulinas, serologías hepatitis y HIV), estudios de imágenes (preferentemente PET/Tc si está disponible) y biopsia de MO.

El IPI<sup>(13)</sup> o el R-IPI<sup>(14)</sup> constituyen herramientas útiles para la definición pronóstica.

En los pacientes de edad avanzada resultan mandatorias la **evaluación de la función cardíaca** (fracción de eyección ventricular izquierda), **respiratoria** (funcional respiratorio) y la **evaluación geriátrica global**, especialmente en los sujetos mayores de 80 años.

### **¿Qué se entiende por evaluación geriátrica global?**

El sujeto añoso presenta algunas características biológicas que condicionan su tolerancia al tratamiento quimioterápico, por ende, su toxicidad. Ellas son:

Menor reserva hematopoyética.

- Disminución de la función hepática, lo cual puede alterar el metabolismo de muchas drogas.
- Menor filtrado glomerular, con retraso en la tasa de excreción de drogas. Ello hace que puedan

requerir ajuste de dosis según la depuración de creatinina.

- Aumento de la grasa corporal y disminución de la masa muscular, lo cual contribuye a aumentar la toxicidad.
- Menor tolerancia emocional al estrés.
- Necesidad de acompañamiento para asegurar la adherencia al tratamiento, lo cual es particularmente importante con la medicación por vía oral.
- Polimedicación.

Por ello, resulta de importancia una evaluación completa de las comorbilidades de estos pacientes, debido a que las mismas representan factores pronósticos independientes para sobrevida<sup>(15)</sup>. Asimismo, la comorbilidad se asocia a polimedicación. Las escalas funcionales convencionales (*Performance status* por ECOG) suelen subestimar los problemas particulares de la edad geriátrica, de allí la necesidad de utilizar herramientas más específicas que consideren las llamadas actividades de la vida diaria (ADLs): vestirse, asearse, comer, moverse, ir al baño, bañarse, y las actividades instrumentales de la vida diaria (IADLs): cocinar, manejar dinero, ir de compras, viajar solo, hablar por teléfono, tomar medicación sin asistencia<sup>(16)</sup>.

Existen numerosas herramientas para efectuar una evaluación adecuada de estos pacientes a fin de alcanzar la evaluación geriátrica global. Deben considerarse las comorbilidades y sus consecuencias funcionales (CIRS), mini mental, evaluación del estado nutricional, escala geriátrica de depresión, la presencia de síndromes geriátricos (depresión, demencia, delirio, más de tres caídas al mes, incontinencia, abandono), la polifarmacia, así como tener en cuenta el sostén familiar y social<sup>(17-20)</sup>.

En base a lo anterior, probablemente puedan distinguirse tres categorías de pacientes mayores. Una primera constituida por los pacientes menores de 70-75 años, con buen estatus funcional, independencia para las actividades de la vida diaria y para las actividades instrumentales de la vida diaria, los que podrían recibir el tratamiento convencional con R-CHOP, o incluso R DA EPOCH si se trata de linfomas doble *hit* o doble expresores.

En el otro extremo, aquellos pacientes muy añosos de más de 85 años, con mal estado general, con dependencia en una o más de las actividades de la vida diaria y/o actividades instrumentales, con tres o más

comorbilidades moderadas o alguna comorbilidad severa, y/o con uno o más síndromes geriátricos, los que, en conjunto, podrían ser considerados pacientes frágiles y, por tanto, no calificarían para tratamientos oncoespecíficos con intento curativo.

Entre ambos grupos, se encontraría la categoría más difícil de definir, y que incluye aquellos pacientes con alguna dependencia para las actividades de la vida diaria y en los cuales se justifica la realización de una evaluación geriátrica global a fin de determinar si su expectativa de vida “*per se*” es mayor o menor que la atribuible al linfoma, y así definir de manera personalizada la mejor estrategia terapéutica.

En ese sentido, dado que el linfoma puede afectar funciones orgánicas, se recomienda re-evaluar a los pacientes con funciones comprometidas luego de una “*prefase*” de una semana con corticoides, de modo de sólo excluir de quimioterapia estándar a los pacientes cuyas disfunciones y bajo estado funcional persistan luego de la misma.

## ¿Cuáles son las recomendaciones terapéuticas?

### 1. Recomendaciones iniciales.

- Considerar adecuada hidratación a fin de preservar la función renal y prevenir el síndrome de lisis tumoral.
- Allopurinol. Recordar que su dosis debe ser ajustada en insuficiencia renal.
- **Prefase:** administrar corticoides por 7 días, antes de la decisión sobre el esquema terapéutico, a fin de mejorar el estado funcional y colocar al paciente en una mejor condición para la quimioterapia.

### 2. Regímenes de inmunoquimioterapia.

Existen diversas alternativas terapéuticas.

- **R-CHOP 21 convencional.**
- **R DA EPOCH:** en linfomas doble *hit* y doble expresores, sólo si la evaluación del paciente sugiere que la toxicidad del esquema será aceptable.
- **R CHOP 14.** Frente a resultados similares (en respuesta y toxicidad), el grupo alemán lo propone como ventajoso por la menor duración del tratamiento (12 semanas en el R-CHOP 14 x 6 ciclos vs 18 semanas en el R-CHOP 21 x 6), teniendo en cuenta la menor reserva emocional y física del paciente añoso,

que se ve más afectada cuanto más prolongado es el tratamiento y mayor el retraso en volver a las actividades diarias habituales.

- **R CHILIP 14.** Más recientemente el grupo alemán presentó los resultados del protocolo OPTIMAL para pacientes mayores de 60 años, en el que se randomizaron los pacientes entre 6 CHOP 14 vs 6 CHILIP 14 (con doxorubicina liposomal) + 8 dosis de rituximab en ambas ramas, con resultados similares al Rcover 60<sup>(21)</sup>.
- **R mini CHOP (cada 21 días).** Propuesto por el grupo francés para los mayores de 80 años. El esquema reduce las dosis de vincristina (1 mg dosis total), doxorubicina (25 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (400 mg/m<sup>2</sup>). Los corticoides (metilprednisona 40 mg/m<sup>2</sup> por 5 días) y el rituximab se utilizan a las dosis convencionales. En una serie de 150 pacientes mayores de 80 años tratados con 6 ciclos de R-mini-CHOP cada 21 días, se observó una tasa de respuesta global del 73 %, con RC y RCu del 62 %. Con un seguimiento de 20 meses, la mediana de supervivencia global fue de 29 meses, y la supervivencia global a 2 años del 59 %. Con respecto a la seguridad del esquema, se regis-

traron un escaso número de internaciones y sólo 12 muertes atribuibles a toxicidad. Los autores concluyen que el R-mini CHOP sería un esquema con un equilibrio adecuado entre eficacia y seguridad, y que podría constituirse en un estándar de tratamiento para pacientes mayores de 80 años con linfoma difuso de células grandes y buen estado funcional<sup>(22)</sup>.

En síntesis, el esquema para la mayor parte de estos pacientes será el R-CHOP 21. No obstante, deberían excluirse de este tratamiento convencional aquellos sujetos añosos con fracción de eyección menor del 50 %, o con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo menor del 50 %, o una capacidad de difusión menor del 50 %. Cuando la miocardiopatía es la única condición limitante, se puede sustituir la doxorubicina por doxorubicina liposomal bajo monitoreo estrecho de la función cardíaca<sup>(23)</sup>.

### 3. Recomendaciones para la cardiotoxicidad

La International Society of Geriatric Oncology (SIOG) ha publicado recomendaciones para el uso de las antraciclinas en los pacientes añosos, proponiendo diferentes métodos para reducir la toxicidad cardíaca<sup>(24)</sup> (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Propuestas de la SIOG para el manejo de la cardiotoxicidad por antraciclinas<sup>(24)</sup>

Recomendaciones	Propuestas de la SIOG
<b>Evaluación rigurosa para excluir los pacientes con riesgo cardíaco inaceptablemente alto</b>	Antecedentes y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Comorbilidades cardiovasculares (hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria). Exposición previa a antraciclinas.
<b>No superar la dosis acumulativa máxima recomendada</b>	Reducción de la dosis máxima acumulativa.
<b>Uso de terapias menos cardiotoxícas</b>	Uso de infusión continua. Epirrubicina (menor eficacia). Dexrazoxane. Antraciclina liposomal.
Monitoreo regular de la función cardíaca.	Medir la fracción de eyección ventricular izquierda mediante ecocardiograma o MUGA cada 2 ó 3 ciclos de QT con antraciclina. Especial atención si la fracción ventricular desciende más de un 10 % (aunque aún se encuentre dentro del rango normal). Seguimiento a largo plazo.
Intervenciones para reducir el riesgo cardiovascular	Manejo precoz de la disfunción cardíaca. Modificar estilo de vida (tabaco, actividad física, descenso de peso) Beta bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Hipolipemiantes.

#### 4. Duración del tratamiento de inmunoterapia en enfermedad favorable.

En el LDGCB se considera enfermedad favorable a los estadios I y II, sin enfermedad voluminosa y sin factores desfavorables del IPI, excepto la edad. La propuesta del grupo alemán para estos pacientes es de 6 ciclos de inmunoterapia seguidas de dos dosis más de rituximab<sup>(2)</sup>.

Otros grupos sugieren un esquema acotado de inmunoterapia con 3 ciclos de R-CHOP + una cuarta dosis de rituximab, seguidos de radioterapia<sup>(25)</sup>. No obstante, esta estrategia se asociaría en el seguimiento a largo plazo, a una mayor tasa de recaída, sugiriendo que un tratamiento quimioterápico acotado probablemente no sea capaz de erradicar al clon maligno en este subgrupo favorable de pacientes.

El grupo de la British Columbia utiliza el PET/Tc luego de tres ciclos de R-CHOP para orientar el tratamiento de estos pacientes con enfermedad favorable. Si el PET/Tc es negativo completan con un ciclo más, y si es positivo indican radioterapia (RT) en campo comprometido, si bien este último grupo de pacientes con PET positivo luego de 3 ciclos muestra una evolución más desfavorable<sup>(26)</sup>. En el LDGCB el PET/Tc tiene un valor predictivo negativo muy alto (mayor del 90 %), pero el valor predictivo es mucho menor debido a la alta incidencia de falsos positivos, de allí que un PET interino positivo debe ser interpretado cautelosamente, no constituyendo un indicador confiable para decidir modificaciones del esquema terapéutico<sup>(27-29)</sup>.

#### 5. Dosis de rituximab

Los estudios farmacocinéticos de rituximab en población añosa han mostrado que los niveles séricos del anticuerpo se incrementan lentamente y no alcanzan una meseta antes de la quinta o sexta aplicación. Este lento aumento luego de la primera aplicación del rituximab podría ser secundario a que los linfocitos B circulantes “lavarían” la dosis inicial, de modo que no es hasta la segunda aplicación que los niveles séricos resultan terapéuticamente útiles para el linfoma. Ello hace que los investigadores del grupo alemán, que consideran que la primera parte del tratamiento del LDGCB sería la más

importante, sostengan que los niveles útiles del anti CD 20 deberían alcanzarse lo más precozmente posible, y por ello recomiendan esquemas terapéuticos que incluyen dosis adicionales de rituximab, como el R CHOP 14 DENSO.

Coincidiendo con lo anterior, la Subcomisión de Linfomas de la SAH presentó en el Congreso Argentino 2015 un análisis de los resultados del tratamiento de primera línea con R CHOP en una serie de 400 pacientes con LDGCB. Si bien no se discriminó por grupos etarios, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de RC entre los pacientes que recibieron el monoclonal desde el primer ciclo, versus los que lo recibieron en ciclos subsiguientes por dificultades de acceso, los que obtuvieron resultados más pobres<sup>(30)</sup>.

También se han descripto diferencias de género en los niveles séricos de rituximab, dado que la concentración del monoclonal sería un tercio más alta en las mujeres debido a una menor depuración del anticuerpo, lo cual prolongaría su vida media<sup>(31)</sup>.

#### 6. Medidas de sostén y seguimiento del tratamiento

- Los pacientes mayores de 70 años deben recibir profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias. Se debe recordar el llamado “efecto del primer ciclo” que implica un nadir más profundo, con neutropenias más prolongadas y mayor tasa de mortalidad asociada al tratamiento en el primer curso de quimioterapia<sup>(32)</sup>. El peg-filgrastrim en el día + 4 del ciclo tendría el mejor efecto de mieloprotección, cuando se lo compara con el peg-filgrastrim en el día + 2 y el filgrastrim.
- La prefase con corticoides puede no ser necesaria en los pacientes con muy buena condición clínica y/o con una baja carga tumoral. Sin embargo, algunos autores la recomiendan sistemáticamente en todos los pacientes añosos con LDGCB, adaptando la duración de la prefase al estado funcional del paciente.
- Se recomienda realizar dos hemogramas por semana luego del primer ciclo para evaluar la tolerancia hematológica individual, y efectuar una evaluación clínica en el día + 8 del primer

ciclo para la valoración objetiva y subjetiva de la toxicidad del R CHOP.

- Considerar hidrocortisona en dosis bajas (20 mg a la mañana y 10 mg a la tarde) para evitar signos de insuficiencia suprarrenal luego de la suspensión o el descenso progresivo de los corticoides, especialmente luego de la prefase.
- Profilaxis antibiótica con trimetoprima sulfametoxazol o levofloxacina, antiviral con aciclovir y antifúngica (desde el día + 7 de c/ ciclo y hasta obtener un recuento de más de 1000 glóbulos blancos o más de 500 polimorfonucleares. La profilaxis con antibióticos lograría reducir la tasa de infecciones severas.

### 7. Rol de la radioterapia en las masas voluminosas iniciales.

- El procolo Ricover 60 (R-CHOP 14) contemplaba la irradiación al final de los ciclos de QT, de todas las masas tumorales voluminosas de inicio.
- El mismo grupo alemán presentó recientemente el análisis del protocolo Optimal, que incluye la toma de decisión en función del PET/Tc del final de tratamiento. Se han observado resultados similares al Ricover 60, en sobrevida libre de progresión y sobrevida global, demostrando que la radioterapia podría ser evitada en pacientes añosos con enfermedad voluminosa si la misma es negativa en el PET de fin de tratamiento. Con esta postura se reduciría en más de un 40 % la necesidad de irradiación, sin comprometer la evolución de estos pacientes, debido a que no habría beneficio en agregar radioterapia en pacientes en remisión completa luego de la inmunoterapia.

### 8. Profilaxis del SNC

- Se recomienda punción lumbar con investigación del líquido cefalorraquídeo mediante citometría de flujo siguiendo los mismos criterios que en el resto de los LDGCB (escala de IPI del SNC)<sup>(33)</sup>. Asimismo, esta práctica se considera mandatoria en todos los linfomas doble *hit* y doble expresores, por la elevada frecuencia de compromiso del SNC en estos subgrupos<sup>(11)</sup>.

- Resulta aún tema de controversia la elección del régimen de profilaxis en los casos en los que ésta esté indicada. Dado el patrón de recaída parenquimatoso en SNC del LDGCB en la “era rituximab”, se prefiere profilaxis con dosis altas de metotrexate (MTX) seguidas de rescate con leucovorina, ya sea luego de los ciclos pares (2, 4 y 6) o al final de los ciclos de R-CHOP. La dosis recomendada de MTX es de 1.5 gr/m<sup>2</sup>, ajustándola a la depuración de creatinina, y seguida de rescate con leucovorina<sup>(34)</sup>. Esta conducta deberá ser evaluada individualmente en el paciente de edad avanzada, dado que produce un incremento de la toxicidad que podría resultar inaceptable para este grupo de pacientes. En los casos en que se prefiera realizar profilaxis con QT intratecal, también deberá monitorearse la toxicidad hematológica, dado que si bien ésta es claramente inferior a las dosis altas de metotrexate IV, también se asocia a un incremento de la mielotoxicidad habitual del R-CHOP. Ello dependería de la recirculación del metotrexate por su alta liposolubilidad, con reentrada al torrente sanguíneo desde el tercer espacio del canal medular, lo cual prolongaría su vida media plasmática.

### ¿Cómo tratar a los pacientes muy frágiles?

En este subgrupo de pacientes añosos, habitualmente mayores de 85 años, con dependencia de las actividades de la vida diaria y comorbilidades numerosas y/o severas, debe tenerse en claro el objetivo terapéutico, considerando que el tratamiento quizás sólo tenga fines paliativos, priorizando la calidad de vida. Resulta importante que las decisiones sean tomadas junto con el paciente y sus familiares, y no antes de completar la semana de prefase con corticoides. Si el paciente no califica para tratamiento estándar, se deberá evaluar la monoterapia con rituximab y, en caso de mejorar la condición clínica con ella, considerar el agregado de vinblastina, clorambucilo o bendamustina. Existen protocolos de investigación que asocian lenalidomida al rituximab con adecuada tolerancia y resultados alentadores.

### Comentarios finales

Desde hace muchos años, la edad ha sido identificada como un factor pronóstico adverso potente para

el LNH. Numerosos estudios describen que la edad avanzada se correlaciona significativamente con resultados inferiores en términos de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global<sup>(35)</sup>. Esta corta sobrevida no dependería de una mayor agresividad intrínseca de la patología en el sujeto añoso, sino a los tratamientos subóptimos debido a la baja tolerabilidad, así como a la presencia de condiciones comórbidas. En ausencia de enfermedades concomitantes, la sobrevida de pacientes mayores de 70 años no resulta inferior a la de los pacientes jóvenes<sup>(36)</sup>. Por lo anterior, el tratamiento del LDGCB en el paciente de edad avanzada constituye un dilema terapéutico, al tratarse de una patología potencialmente curable con el tratamiento adecuado, el cual no siempre es factible por su toxicidad inherente en un paciente con comorbilidades asociadas y/o baja reserva funcional.

***Resulta de capital importancia la evaluación geriátrica global de estos pacientes a fin de adoptar la conducta más apropiada para cada caso particular, sin dejar de considerar los aspectos vinculados con el sostén familiar y social de esta población.***

#### **Declaración de conflictos de interés:**

La autora declara que no posee conflictos de interés.

#### **Bibliografía**

1. Sarkozy C, Coiffier B. Diffuse large B cell lymphoma in the elderly: a review of potential difficulties. Clin Cancer Res. 2013; 19 (7): 1660-1669.
2. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. Blood. 2010; 116 (24): 5103-5110.
3. Thieblemont C, Grosseuvre A, Houot R et al. Non Hodgkin's lymphoma in very elderly patients over 80 years. A descriptive analysis of clinical presentation and outcome. Ann of Oncol. 2008; 19: 774-779.
4. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997; 349: 1498-1504.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics 2007. CA Cancer J Clin. 2007; 57: 43-66.
6. Ninan M, Vicki A, Morrison. Therapeutic approaches to Non Hodgkin's lymphoma in the elderly patient. Expert Rev Hematol. 2009; 2 (2): 173-182.
7. Ott G, Ziepert M, Klapper W et al. Immunoblastic morphology, but not the immunohistochemical GCB/non GCB classifier, predicts outcome in diffuse large B cell lymphoma in the RICOVER-60 trial. Blood. 2010; 116 (23): 4916-4925.
8. Tibiletti MG, Martin V, Bernasconi B et al. BCL2, BCL6, MYC, MALT1 and BCL10 rearrangements in nodal diffuse large B cell lymphomas: a multicenter evaluation of a new set of fluorescent in situ hybridization probes and correlation with clinical outcomes. Hum Pathol. 2009; 40 (5): 645-652.
9. Savage K, Johnson NA, Ben-Neriah S et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. Blood. 2009; 114 (17): 3533-3537.
10. Copie-Bergman C, Gaulard P, Leroy K et al. Immuno-fluorescence in situ hybridization index predicts survival in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP: a GELA study. J Clin Oncol. 2009; 27 (33): 5573-5579.
11. Friedberg J. Double Hit diffuse large B cell lymphoma. J Clin Oncol. 2012; 30: 3439-3443.
12. Park S, Lee J, Ko Y et al. The impact of Epstein Barr virus status on clinical outcome in diffuse large B cell lymphoma. Blood. 2007; 110 (3): 972-978.
13. The International Non Hodgkin Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non Hodgkin's lymphoma. N Eng J Med. 1993; 329 (4): 987-944.
14. Sehn L, Berry B, Chihabhai M et al. The Revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood. 2007; 109 (5): 1857-1881.

15. Charlson ME, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40 (5): 373-383.
16. Weddin U, Roehring B, Klippstein A et al. Comorbidity in patients with cancer: prevalence and severity measured by cumulative illness rating scale. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007; 61 (3): 269-276.
17. Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C et al. Detecting disabilities in older patients with cancer: comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elderly survey-13. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (12): 2046-2050.
18. Hamlin PA. Treatment of aggressive non Hodgkin and Hodgkin's lymphoma in older patients. *ASCO Ed Book.* 2007: 295-299.
19. Hurria A, Gupta S, Zauderer M et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer.* 2005; 104 (9): 1996-2005.
20. Siegel A, Lachs M, Coleman M, Leonard J. Lymphoma in the elderly patients: a novel functional assessment techniques provide better discrimination among patients than traditional performance status measures. *Clin Lymph Myeloma.* 2006; 7 (1): 65-69.
21. Pfreundschuh M, Christofylakis K, Altmann B et al. Radiotherapy to bulky disease PET negative after immunochemotherapy can be spared in elderly DLBCL patients: results of a planned interim analysis of the first 187 patients with bulky disease treated in the optimal 60 study of the DSHNHL. Abs 120. Lugano 2017.
22. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-mini-CHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B cell lymphoma: a multicentre, single arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 460-468.
23. Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Lymph.* 2006; 47 (10): 2174-2180.
24. Aapro M, Bernard-Marty C, Brain E et al. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. *Ann Oncol.* 2011; 47: 1373-1378.
25. Miller T, Unger J, Spier C et al. Effect of adding rituximab to three cycles of CHOP plus involved field radiotherapy for limited stage aggressive diffuse B cell lymphoma (SWOG-0014). Abstract. *Blood.* 2004; 104: 48<sup>a</sup>.
26. Sehn L, Savage K, Hoskins P et al. Limited stage diffuse large B cell lymphoma patients with a negative PET scan following three cycles of R-CHOP can be effectively treated with abbreviated chemoimmunotherapy alone (abstract). *Blood.* 2007; 110: 242<sup>a</sup>.
27. Michael N, Hutchings M, Fields P et al. FDG-PET after two of three cycles of chemotherapy predicts progression free and overall survival in high grade non Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005; 16 (9): 1514-1523.
28. Haioun C, Itti E, Rahmouni A et al. (18F) fluoro 2 deoxy D glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood.* 2005; 106 (4): 1376-1381.
29. Han H, Escalon H, Hsiao B et al. High incidence of false positive PET scans in patients with aggressive non Hodgkin's lymphoma treated with rituximab containing regimen. *Ann Oncol.* 2009; 20 (2): 309-315.
30. Zerga M, Dragosky M, Isnardi S et al. Factores socioeconómicos y demora en el diagnóstico y tratamiento inicial en pacientes con linfoma difuso de células grandes B (LDGCB). Tienen ellos impacto en la respuesta?. Estudio multicéntrico. Abstract. *Hematología.* Nov 2015.
31. Pfreundschuh M, Murawski N, Zeynalova S et al. Male sex is associated with lower rituximab trough serum levels and evolves as a significant prognostic factor in elderly patients with DLBCL treated with R-CHOP: results from 4 prospective trials of the German High Grade Non Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHK) abstract. *Blood.* 2009; 114: 1431<sup>a</sup>



32. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHK. *Blood*. 2004; 104 (3): 634-641.
33. Schmitz N, Zeylanova S, Nickelsen M et al. CNS International Prognostic Index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 3150-3156.
34. Herbert K, Wolf M, Carney D et al. The addition of systemic high dose methotrexate (HD-MTX) to intrathecal chemotherapy (IT) for central nervous system prophylaxis substantially reduces CNS recurrence rates in patients with at risk aggressive lymphoma: a historically controlled prospective study (abstract). *Blood*. 2008; 112: 1230<sup>a</sup>.
35. Vose J, Armitage J, Weisenburger D et al. The importance of age in survival of patients treated with chemotherapy for aggressive non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1988; 6: 1838-1844.
36. Bastion Y, Blay J, Divine M et al. Elderly patients with aggressive non Hodgkin lymphoma disease presentation, response to treatment and survival. A Groupe d'Etude les Lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 2945-2953.