

Linfomas B agresivos en el paciente añoso: enfoque diagnóstico y terapéutico

Aggressive B cell Non Hodgkin Lymphoma in elderly population: diagnostic and therapeutic approach

Riva E

*Profesora Adjunta Hematología. Cátedra de Hematología,
Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.*

eloisariva@hotmail.com



SIMPOSIO RIOPLATENSE
SAH-SUH.
DILEMAS TERAPÉUTICOS
EN EL ADULTO MAYOR

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
II Jornadas Latinoamericanas de la SAH: 38-45
Noviembre 2018

Palabras claves: linfoma,
paciente añoso,
comorbilidades.

Keywords: lymphoma,
elderly patient,
comorbidities.

Resumen

El enfoque diagnóstico y terapéutico de los linfomas agresivos en pacientes añosos es extremadamente relevante en la práctica diaria, ya que la mayoría de los afectados tiene más de 65 años. Este subgrupo de pacientes, comúnmente poco representado en los ensayos clínicos, presenta mayor fragilidad, toxicidad vinculada al tratamiento y morbimortalidad comparado con los jóvenes. No obstante, en casos seleccionados, se benefician de tratamiento intensivo. En este trabajo revisamos, con un enfoque práctico, la evidencia publicada en relación al diagnóstico y tratamiento de linfomas B agresivos en esta población. Se destaca la importancia de incorporar la evaluación geriátrica integral como herramienta fundamental para la elección del tratamiento adaptado al paciente.

Abstract

Diagnostic and therapeutic approach in aggressive B-cell lymphomas in elderly patients is extremely relevant in clinical practice, as most patients are older than 65 years. These patients are usually underrepresented in clinical trials, and present particular challenges, because they are more frail and at greater treatment-related toxicity and mortality. In this article we review current evidence regarding diagnosis and treatment of diffuse large B-cell lymphoma. We highlight geriatric comprehensive evaluation is of utmost importance for taking rational, patient-oriented decisions.

Introducción

La población mundial está envejeciendo. En Europa, 19% de población es mayor de 65 años y en

Latinoamérica 8%. La población mundial llegó a 6 billones en el siglo XX. La tasa de crecimiento se ha enlentecido tanto que llevará más de 200 años duplicarla⁽¹⁾.

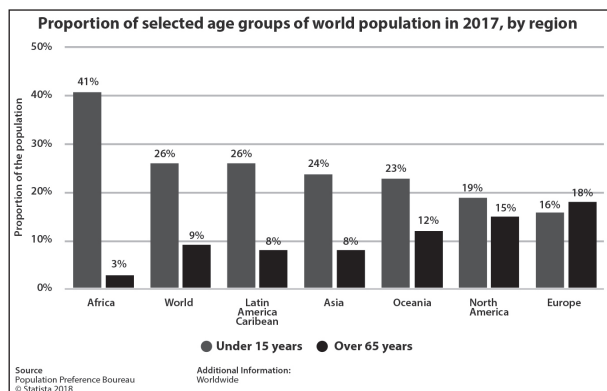
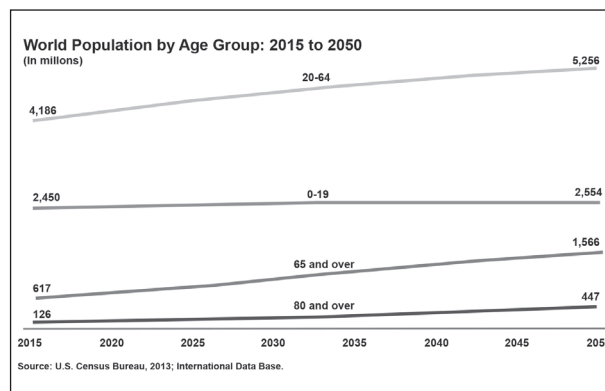


Tabla 1. Distribución de la población por regiones y grupo etario. Tomado de Population Reference Bureau. Statista. 2018.

El número de pacientes con enfermedades hematológicas aumentará, considerando que la frecuencia de la mayoría de estas entidades aumenta con la edad. La aparición de nuevas opciones terapéuticas hace desafiante el manejo de estos pacientes, que suelen ser más frágiles que los jóvenes, con mayor frecuencia de comorbilidades y menor tolerancia a tratamientos intensivos.

La mayoría de las recomendaciones internacionales se basan en pacientes que no son representativos de la edad y estado funcional (PS), ya que en los ensayos clínicos se suelen incluir pacientes jóvenes, con

En consecuencia, se estima que dentro de 50 años la población mayor de 65 años representará el 28% y los mayores de 80 años el 12%⁽²⁾.



Gráfica 1. Población mundial por grupo etario: 2015-2050. Tomado de U.S. Census Bureau, 2013; International Data Base.

buen PS y sin comorbilidades relevantes.

El estudio de Hamaker y col. mostró, en un análisis sistemático, que solamente 5% de los ensayos clínicos se enfocan en mayores de 65 años, y 70% de los ensayos excluye pacientes en base a la edad. Los objetivos que son más relevantes para el paciente añoso, como la mejoría en la calidad de vida y funcionalidad, son generalmente poco considerados (Tabla 2. Comparación de edad al diagnóstico en hemopatías malignas basadas en exclusión por edad en ensayos clínicos)⁽³⁾.

Table 2. Comparison of age at diagnosis of hematological malignancies with age-based exclusion

Diagnoses	On-going clinical trials		SEER data*	
	Patients aged 65+ years excluded (%)	Patients aged 70+ years excluded (%)	Median age at diagnosis (years)	% older than 65 years at diagnosis
Acute lymphocytic leukemia	57	63	14	10.8
Hodgkin lymphoma	33	39	38	17.7
Chronic myeloid leukemia	11	17	64	48.8
Non-Hodgkin lymphoma	3	12	66	54.4
Acute myeloid leukemia	26	35	67	54.1
Multiple myeloma	7	14	69	62.4
Myelodysplastic syndrome	2	8	70	80.0
Chronic lymphocytic leukemia	1	3	71	68.1

*The SEER (Surveillance Epidemiology and End-Results) program collects information on incidence, prevalence and survival from specific geographic areas representing 28 percent of the United States population.

Varios estudios han mostrado que, si bien los pacientes añosos aceptan recibir quimioterapia, tienen un enfoque más conservador cuando se analiza la toxicidad^(4,5).

Si bien hay un deseo de prolongar la vida cuando se realiza el diagnóstico, no desean sufrir efectos secundarios severos que impacten en su calidad de vida, su independencia funcional, funciones cognitivas y situación social⁽⁶⁾. Así, la prolongación de la vida activa resulta más relevante que la prolongación de la vida en sí misma. En un estudio, el 80% de los pacientes dio prioridad a la calidad de vida sobre la expectativa en años⁽⁷⁾.

Por otra parte, los parámetros usualmente considerados para evaluar la eficacia de un fármaco o un plan de tratamiento, no necesariamente son representativos en esta población. Los pacientes añosos y aquellos con comorbilidades tienen más probabilidad de fallecer por otras causas, por lo cual la recaída de la enfermedad no será el principal factor determinante de la sobrevida⁽⁸⁾.

Este desequilibrio entre las prioridades identificadas por los pacientes y los objetivos de los ensayos clínicos no permite brindar información confiable ajustada a esta población. Los cambios longitudinales en el estado funcional, cognitivo y la calidad de vida deberían ser objetivos primordiales pero, por el momento, no son generalmente considerados. Definir el tratamiento en esta población extrapolando resultados de los ensayos disponibles resulta, entonces, inadecuado.

Los linfomas son las enfermedades hematológicas más frecuentes. La probabilidad de desarrollar un linfoma aumenta con la edad. Se postula que la edad cronológica se asocia con acumulación de anomalías genéticas vinculadas a disfunción en los mecanismos reparadores del ADN, acumulación de daño vinculado a radicales libres que contribuirían a su aparición. Así, si bien histológicamente no difieren, el linfoma en los añosos presenta un perfil genético más agresivo, con fenotipo activado, aumento de expresión de bcl-2 y complejidad genómica. Además, se ha agregado recientemente la entidad linfoma difuso de células grandes B (LDCG B) EBV+, típica del paciente añoso y de presentación agresiva.

Con el envejecimiento aumentan las comorbilidades, sobreviene declinación funcional y cognitiva, depresión y mayor dependencia de las actividades

de la vida diaria. El aumento de la edad se asocia con mayor toxicidad vinculada al tratamiento y mayor mortalidad asociada al mismo. Por ejemplo, los pacientes con LDCG B entre 75 y 79 años tratados con protocolo CHOP (o similar CHOP) presentaron mortalidad de 20% comparado con 4% en pacientes entre 50 y 64 años⁽⁹⁾.

Por otra parte, reducir la intensidad de tratamiento se asocia con menor control de síntomas, oportunidades de curación y prolongación de la vida, particularmente en entidades agresivas.

El algoritmo de evaluación y tratamiento del paciente incluye, por una parte, la biología de la enfermedad de base, su probabilidad de curación, la toxicidad esperada por el tratamiento y el pronóstico. Como hemos analizado, definir el tratamiento en esta población extrapolando resultados de los ensayos disponibles resulta inadecuado. Es indispensable incorporar la valoración del estado global del paciente, su calidad de vida y expectativas para definir adecuadamente el enfoque terapéutico.

Evaluación clínica y valoración geriátrica integral.

Los parámetros para incluir a un paciente como "añoso" no están claramente definidos en la literatura. La declinación funcional predomina luego de los 70 años, por lo cual varios autores sugieren éste como un punto de corte etario adecuado⁽⁸⁾.

La mayoría de los ensayos que incluyen pacientes añosos no incorporan la evaluación geriátrica. El trabajo de Ziepert mostró que los factores asociados con mayor toxicidad en el tratamiento de LNH tratados con protocolo CHOP o similar CHOP fueron: bajo peso, sexo femenino, mal estado funcional por ECOG, LDH elevada, citopenias y toxicidad hematológica G4 en el primer ciclo⁽¹⁰⁾.

El índice Pronóstico Internacional (IPI), descrito en 1993, incluye la edad (> 60 años), LDH, PS y número de sitios extranodales, estableciendo 4 grupos de riesgo. La edad *per se* es uno de los parámetros de mayor relevancia en este índice. Éste ha sido comparado con el E-IPI, que ajusta la edad > 70 años, confirmando que el E-IPI discrimina mejor la sobrevida libre de progresión y sobrevida global para los grupos de riesgo bajo e intermedio-bajo⁽¹¹⁾. Este hallazgo aún requiere validación.

Recientemente se ha propuesto un nuevo índice (NCCN-IPI), que estratifica la edad en 3 grupos de riesgo (46-60, 60-75 y más de 75 años) y se ha va-

lidad en pacientes tratados con rituximab, identificando su mayor poder para identificar enfermedad agresiva no basada en el compromiso de sitios extranodales. Sin embargo, al no incorporar la evaluación geriátrica, se desconoce si ese punto etario es por sí mismo válido, o, en cambio, un sustituto de comorbilidades, declinación funcional y cognitiva o dependencia en actividades de la vida cotidiana⁽¹²⁾. Por el momento, se recomienda realizar la evaluación pronóstica inicial a través de cualquiera de estos índices: IPI, E-IPI o NCCN-IPI.

La evaluación geriátrica integral ha mostrado identificar disfunciones no captadas por la evaluación clínica estándar. Las limitaciones de las actividades de la vida cotidiana (ADL) se correlacionaron con toxicidad severa por el tratamiento, peor sobrevida y calidad de vida⁽¹³⁾.

La *Task Force for Cancer in the Elderly of the EORTC* recomienda el uso del cuestionario G8⁽¹⁴⁾. Éste es un índice simple, de llenado rápido (media 5 minutos) que incluye la edad (<80, 80-85 y >85 años) y 7 parámetros de evaluación nutricional, que redundan en un puntaje de 0 (puntaje bajo) a 17 (puntaje alto), con un punto de corte inferior a 14 como de mal pronóstico. Este índice ha mostrado correlacionarse con sobrevida global a 1 año en pacientes con cáncer⁽¹⁵⁾.

El *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA) considera la edad, habilidades para desarrollar las actividades cotidianas y comorbilidades. Incluye diversos tests: ADL, IADL, Charlson y CIRS-G. La escala ADL (*activities of daily life*) o escala de Katz, evalúa la posibilidad de realizar actividades cotidianas de la vida diaria. La escala de Lawton (IADL) evalúa la independencia en funciones sociales. La comorbilidad es un problema frecuente en la población añosa y un factor de riesgo para eventos adversos relacionados con la salud, modulando la progresión de enfermedades intercurrentes, la eficacia del tratamiento, los efectos adversos el riesgo de internación y empeora la calidad de vida, discapacidad, dependencia y riesgo de muerte. Su evaluación no debe ser aislada, sino en el contexto de la evaluación geriátrica integral. Los índices de comorbilidad se basan en información obtenida de informes médicos (índice de Charlson, *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS), *Index of Coexisting Diseases* (ICED), *Kaplan-Fenstein Index*), información autorreferida por el paciente (*Comorbid-*

ty Symptom Scale, *Geriatric Index of Comorbidity* (GIC), *Total Illness Burden Index*), del juicio clínico (índice de la Asociación Americana de Anestesiología (ASA)) o de bases de datos (*Minimum Data Set*). Los expertos sugieren que el índice de Charlson, el CIRS con su adaptación para ancianos (CIRS- *Geriatrics* (CIRS-G)), el ICED y el índice de Kaplan son métodos válidos y reproducibles para medir comorbilidad. En hematología es habitual que la evaluación de comorbilidades se realice a través del *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics* (CIRS-G). El CIRS fue descrito en 1968 por Linn y col. y revisado posteriormente por Miller y col., quienes lo renombran como CIRS-G al recoger los principales problemas de los ancianos⁽¹⁶⁾.

Índice CGA simplificado

	Apto	No apto	Frágil
ADL	6	5	≤4
IADL	8	7-6	≤5
CIRS-G	0, puntaje 3-4 ≤5, puntaje 2	0, puntaje 3-4 5-8, puntaje 2	1, puntaje 3-4 >8, puntaje 2
EDAD	< 80	≥80	≥80

Las guías ESMO para linfomas en el paciente añoso recomiendan la evaluación geriátrica en todos los pacientes en la práctica clínica y, cuando no sea posible contar con la valoración geriátrica, incluir un índice sencillo como G8 en la evaluación inicial de los pacientes (IIB)⁽¹⁷⁾.

Calidad de vida

Indudablemente, el balance entre cantidad y calidad de sobrevida es relevante para cualquier paciente, y en especial para los añosos. Llamativamente, en pacientes con linfomas, este aspecto no está incluido en los ensayos clínicos como objetivo primario y solamente en 5% como secundario⁽¹⁸⁾. Se han descrito múltiples cuestionarios enfocados en la calidad de vida. El EORTC QLQ-C30 ha sido validado en múltiples situaciones, está disponible en varios idiomas y su complemento para pacientes añosos (QLQ-ELD14) está disponible⁽¹⁹⁾. Las guías ESMO enfatizan que la calidad de vida es un indicador pronóstico de sobrevida (IA), que debe incluirse como objetivo en los ensayos clínicos (IIB) y debe evaluarse en la práctica diaria, pudiendo incluirse otros resultados reportados por los pacientes (PROs), como la independencia funcional medida a través de instrumentos estandarizados y validados (ADL e IADL).

Evaluación y tratamiento de linfomas agresivos en el paciente añoso

Linfomas B agresivos. El paradigma es el linfoma de células grandes B, a su vez, el más frecuente de los LNH. Su incidencia es de 45 por 100000 en pacientes de 60-64 años, y asciende a 112 por 100000 en mayores de 80 años⁽²⁰⁾. Se trata de una entidad agresiva pero potencialmente curable. Los resultados en los pacientes añosos son poco satisfactorios, posiblemente asociados a comorbilidades, baja reserva fisiológica y funcional, asociados a la edad avanzada, por lo que los planes agresivos utilizados en jóvenes son frecuentemente excesivamente tóxicos para este subgrupo⁽²¹⁾.

Sin embargo, con una adecuada selección de los candidatos, el plan estándar R-CHOP es de elección en los pacientes entre 60 y 82 años, según lo reportado por Pfreundschuh y col.⁽²²⁾.

Paciente apto. La evaluación diagnóstica en candidatos a tratamiento curativo, no difiere de la de los pacientes jóvenes, incluyendo PET-TC, identificación de célula de origen (si bien esto último no definiría el tratamiento), búsqueda de compromiso del SNC en situaciones indicadas, así como el estatus del virus de Epstein Barr (EBV), para identificar el LDCGB asociado a EBV, entidad distintiva para la actual clasificación de la OMS. Se debe incorporar la evaluación geriátrica, de comorbilidades y estado funcional, para predecir toxicidad por el tratamiento, siendo de particular relevancia la evaluación cardiovascular en pacientes candidatos a tratamiento con antracíclicos. La estratificación pronóstica se calcula a través de los índices previamente analizados, habitualmente el IPI.

La quimioinmunoterapia con plan R-CHOP es el estándar de tratamiento para LDCGB, con sobrevida libre de progresión a 10 años de 36.5% y sobrevida global de 43%⁽²³⁾.

Varios trabajos prospectivos avalan la utilidad del plan R-CHOP 21 en pacientes aptos entre 60 y 80 años^(24,25).

El ensayo RICOVER-60 fue diseñado para evaluar resultados de protocolos densos en pacientes mayores de 60 años. Este estudio confirmó la ventaja de la adición de rituximab al plan CHOP y mostró que 6 ciclos de R-CHOP 14 fueron superiores a 8 ciclos, con igual eficacia y menor toxicidad⁽²²⁾.

Dos ensayos fase III compararon R CHOP 14 vs R CHOP 21. Ambos concluyeron que no había ventaja en la administración del plan de dosis densa comparado con el estándar^(26,27).

Otras estrategias han sido avaladas. El Intergrupo Italiano de Linfomas comparó R-miniCEOP con R-CHOP 21 en pacientes aptos. En los añosos, el R-miniCEOP mostró resultados similares al R-CHOP 21 convencional, incluso siendo beneficioso en los mayores de 72 años⁽²⁸⁾.

La utilización de 3-4 ciclos de R-CHOP asociado a radioterapia comparado con 6 ciclos de R-CHOP 21 en LDCGB localizado (estadio I-II) ofrece similar respuesta global, con aumento del tiempo al siguiente tratamiento (HR 0.71; 95% CI 0.53-0.94) y menor toxicidad⁽²⁹⁾.

Otras medidas. Todos los mayores de 65 años deben recibir factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF), dado la elevada mortalidad relacionada al tratamiento durante los primeros 2 ciclos. El uso de prefase corticoidea en pacientes con alto riesgo de lisis tumoral y/o mal estado funcional se ha asociado a menor mortalidad vinculada al primer ciclo de tratamiento, si bien no ha sido validado en ensayo clínico⁽³⁰⁾.

Pacientes no aptos y frágiles

En este subgrupo la quimioinmunoterapia continúa siendo el estándar. Sin embargo, existe evidencia de que en pacientes muy añosos (> 80 años) sin comorbilidades severas, el uso de R-CHOP podría ser no beneficioso. El GELA diseñó un estudio dirigido a evaluar la eficacia de un plan rituximab a dosis estándar asociado a CHOP a dosis atenuadas (R-miniCHOP) en pacientes mayores de 80 años. La mediana de sobrevida global a 2 años fue 59% y la sobrevida libre de progresión 47% en tanto a 4 años fue 49% y 41% respectivamente. También se observaron resultados alentadores con el plan ofatumumab-miniCHOP, con sobrevida global a 2 años de 60%^(31,32).

Los pacientes con comorbilidades, particularmente cardíacas, pueden beneficiarse del uso de gemcitabina, etopósido o doxorubicina liposomal. Este último fármaco en el plan R-COMP mostró baja toxicidad cardiovascular (4% G3-4), si bien en el paciente sin compromiso cardíaco inicial, no se observó ventaja comparado con el plan estándar^(33,34).

Las guías NCCN recomiendan estos y otros planes en pacientes frágiles o con morbilidad cardiovascular, con bajo nivel de evidencia (R-GCVP, R-COMP, R-CEPP, R-DAEPOCH, R-CEOP, entre otros).

El uso de radioterapia en sitios voluminosos debe contemplarse, ya que se ha mostrado mejoría de resultados en pacientes añosos⁽³⁵⁾. Se recomienda la suplementación con vitamina D en pacientes con déficit, ya que el mismo reduce la citotoxicidad inducida por rituximab⁽³⁶⁾.

LDCGB recaído. Para pacientes < 70 años y candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, el plan ante recaída no difiere del ofrecido a pacientes jóvenes (R-DHAP, R-ICE, R-ESHAP), pudiendo ser necesario el ajuste de dosis. En los no candidatos, pueden emplearse planes con gemcitabina y oxaliplatino, bendamustina o pixantrona⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

Se encuentra en evaluación el uso de lenalidomida en mantenimiento en pacientes no candidatos a trasplante⁽⁴¹⁾.

Las guías ESMO 2018 realizan las siguientes recomendaciones⁽¹⁷⁾:

- Paciente apto: administrar tratamiento estándar, incluyendo dosis intensas, no se asocia con mayor riesgo de efectos adversos vinculados y no vinculados al tratamiento, comparado con el paciente joven.
- Paciente vulnerable: presenta alto riesgo de efectos adversos vinculados y no vinculados al tratamiento estándar. Constituyen un grupo heterogéneo de pacientes que no toleran el tratamiento estándar hasta aquéllos que se encuentran terminales.
- Pacientes terminales: sobrevida estimada menor a 3 meses por causa del linfoma o enfermedades asociadas. Únicamente deben recibir tratamiento de soporte.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Eurostat. News release: Nearly 27 million people aged 80 or over in the European Union 2016; <http://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/7672228/3-29092016-AP-EN.pdf/4b90f6bb-43c1-45ed-985bdfbe9564157a> (25 November 2016, date last accessed).
2. 2015; http://europa.eu/epc/sites/epc/files/docs/pages/ageing_report_2015_en.pdf (8 July 2016, date last accessed).
3. Hamaker ME, Stauder R, van Munster BC. Ongoing clinical trials for elderly patients with a hematological malignancy: are we addressing the right end points? *Ann Oncol.* 2014; 25: 675-681.
4. Extermann M, Albrand G, Chen H et al. Are older French patients as willing as older American patients to undertake chemotherapy? *J Clin Oncol.* 2003; 21(17):3214-3219.
5. Yellen SB, Cella DF, Leslie WT. Age and clinical decision making in oncology patients. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86(23): 1766-1770.
6. Chouliara Z, Miller M, Stott D et al. Older people with cancer: perceptions and feelings about information, decision-making and treatment—a pilot study. *Eur J Oncol Nurs.* 2004; 8(3): 257-261.
7. Meropol NJ, Egleston BL, Buzaglo JS et al. Cancer patient preferences for quality and length of life. *Cancer.* 2008; 113(12): 3459-3466.
8. Wildiers H, Mauer M, Pallis A et al. End points and trial design in geriatric oncology research: a Joint European Organisation for Research and Treatment of CancerAlliance for Clinical Trials in Oncology-International Society of Geriatric Oncology Position Article. *J Clin Oncol.* 2013; 31(29): 3711-3718.
9. Murawski N, Pfreundschuh M, Zeynalova S et al. Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL (I): dose-dense rituximab in the DENSER-CHOP-14 trial of the DSHNHL. *Ann Oncol.* 2014; 25: 1800-1806.
10. Reeve BB, Mitchell SA, Dueck AC et al. Recommended patient-reported core set of symptoms to measure in adult cancer treatment trials. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106: pii: dj129.
11. Advani RH, Chen H, Habermann TM et al. Comparison of conventional prognostic indices in patients older than 60 years with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): consideration of age greater than 70 years in an elderly prognostic index (E-IPi). *Br J Haematol.* 2010; 151(2):143-151.

12. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014; 123: 837-842.
13. Wildiers H, Heeren P, Puts M et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 2595-2603.
14. kshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. *Ann Oncol*. 2011; 22: 1922-1926.
15. for vulnerability in older cancer patients: the ONCO-DAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*. 2014; 9: e115060.
16. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968;16, 622-626.
17. C. Buske, M. Hutchings, M. Ladetto, V. Goede, U. Mey, P. Soubeyran, M. Spina, R. Stauder, M. Trneny, U. Wedding, P. Fields & The ESMO Lymphoma Consensus Conference Panel Members. ESMO Guidelines. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Annals of Oncology*. 29: 544-562, 2018 doi:10.1093/annonc/mdx413.
18. Bellera C, Praud D, Petit-Monégier A et al. Barriers to inclusion of older adults in randomised controlled clinical trials on NonHodgkin's lymphoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2013;39: 812-817. 33.
19. Quinten C, Coens C, Mauer M et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 865-871.
20. Yancik R, Ries LA. Cancer in older persons: an international issue in an aging world. *Semin Oncol*. 2004; 31: 128-136.
21. Maartense E, Kluin-Nelemans HC, le Cessie S et al. Different age limits for elderly patients with indolent and aggressive non-Hodgkin lymphoma and the role of relative survival with increasing age. *Cancer*. 2000; 89: 2667-2676. 112.
22. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008; 9: 105-116.
23. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346:235-42.
24. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:3121-7.
25. Griffiths RI, Gleeson ML, Mikhael J et al. Comparative effectiveness and cost of adding rituximab to first-line chemotherapy for elderly patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2012;118:6079-88.
26. Delarue L, Tilly H, Salles G et al. R-CHOP 14 compared to R-CHOP21 in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma: results of the interim analysis of the LNH03-68 GELA study. *Blood*. 2009; 114:169 abs406.
27. Cunningham D, Smith P, Mouncey P et al. CHOP 14 vs RCHOP 21: result of a randomized phase III trial of patients with diffuse large B cell NHL. *J Clin Oncol*. 2011; 29(supl) abs 8000.
28. Merli F, Luminari S, Rossi G et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone and rituximab versus epirubicin, cyclophosphamide, vinblastine, prednisone and rituximab for the initial treatment of elderly fit patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from the ANZINTER3 trial of the Intergruppo Italiano Linfomi. *LeukLymphoma*. 2012;53(4):581-588.
29. Odejide OO, Cronin AM, Davidoff AJ et al. Limited stage diffuse large B cell lymphoma: comparative effectiveness of treatment strategies in a large cohort of elderly patients. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(3):716-724.
30. Olszewski AJ, Mantripragada KC, Castillo JJ. Risk factors for early death after rituximab-based immunochemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016; 14: 1121-1129.
31. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 460-468.
32. Peyrade F, Bologna S, Delwail V et al. Combination of ofatumumab and reduced-dose CHOP for diffuse large B-cell lymphomas in patients aged 80years or older: an open-label, multicenter, single-arm, phase 2 trial from the LYSA group. *Lancet Haematol*. 2017; 4: e46-e55.

33. Fields PA, Townsend W, Webb A et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 282-287.
34. Luminari S, Montanini A, Caballero D et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin (Myocet™) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the phase II EUR018 trial. *Ann Oncol.* 2010; 21: 1492-1499.
35. Held G, Murawski N, Ziepert M et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1112-1118.
36. Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B et al. Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 3242-3248.
37. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4184-4190. 130.
38. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013; 98: 1726-1731.
39. Arcari A, Chiappella A, Spina M et al. Safety and efficacy of rituximab plus bendamustine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma patients: an Italian retrospective multicenter study. *Leuk Lymphoma.* 2016; 57: 1823-1830.
40. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicenter, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 696-706.
41. Ferreri AJ, Sassone M, Zaja F et al. Lenalidomide maintenance in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not eligible for autologous stem cell transplantation: an open label, single-arm, multicentre phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2017; 4: e137-e146.