

# Manejo del linfoma agresivo del paciente anciano

JAVIER CABALLERO DAROQUI, JOSÉ GÓMEZ-CODINA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia*

## RESUMEN

La incidencia de linfomas agresivos aumenta con la edad. El linfoma difuso de célula grande B es el más común de los linfomas no hodgkinianos. Un gran porcentaje de estos pacientes son mayores de 60 años y el manejo de estos pacientes es con frecuencia sub-óptimo. Los pacientes ancianos deben ser tratados con un régimen óptimo de quimioterapia con intención curativa, ya que la reducción de la intensidad de dosis se asocia a peores resultados en respuesta y supervivencia. Dicho tratamiento debería ofrecerse a todos los pacientes que puedan tolerarlo y esto requiere una cuidadosa evaluación de cada paciente previo a la asignación del tratamiento. Debe prestarse una especial atención a la comorbilidad que presentan los pacientes y a su riesgo de toxicidad, debido a las frecuentes alteraciones en la farmacocinética de los medicamentos.

Una evaluación geriátrica integral es necesaria para elegir a los pacientes candidatos a recibir tratamiento curativo. En los pacientes ancianos, el esquema R-CHOP continúa siendo el estándar de tratamiento con soporte de factor estimulante de colonias para disminuir el riesgo de sepsis neutropénica. Por otro lado, en los pacientes ancianos frágiles la intención será paliativa utilizando esquemas adaptados de baja toxicidad.

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma difuso de células grandes B. Anciano. Tratamiento. Quimioterapia.

## INTRODUCCIÓN

El linfoma agresivo es una enfermedad potencialmente curable, incluso en la población anciana. El manejo del linfoma en los pacientes de edad avanzada re-

## ABSTRACT

*Incidence of aggressive lymphomas increases progressively with age. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most commonly occurring form of non-Hodgkin lymphoma. A large percentage of patients with diffuse large B-cell lymphoma are over the age of 60 years and the management of these patients is often sub-optimal. Elderly patients should be treated with an optimal chemotherapy regimen because reduced intensity regimens are associated with poorer response and survival rates. Such treatment should be given to all patients who can tolerate it and this requires very careful evaluation of each patient prior to treatment allocation. Especial attention should be paid to the comorbidities and the high risk of toxicity due to the frequent disturbances in drug pharmacokinetics.*

*A comprehensive geriatric assessment is necessary to select patients candidates for curative treatment. For elderly patients, the R-CHOP regimen remains the standard of care with supportive therapy with granulocyte colony stimulating factors to reduce the risk of neutropenic sepsis. On the other hand, in frail elderly patients a palliative intent will be more realistic looking for tailored combinations with low toxicity.*

**KEYWORDS:** Diffuse large B cell lymphoma. Elderly. Management. Chemotherapy.

quiere de una especial atención debido a la presencia de otras enfermedades concomitantes que pueden modificar la tolerancia a los tratamientos. Estudios recientes concluyen que la supervivencia de los pacientes ancia-

nos diagnosticados de linfoma mejora si se administran regímenes de tratamiento óptimos adecuados a su estado funcional (1). A pesar de ello, estudios observacionales muestran una peor supervivencia en la población anciana, incluso recibiendo esquemas de dosis completas con rituximab y antraciclina (2). Ese peor pronóstico podría explicarse, en parte, debido a la biología desfavorable de la enfermedad en la población anciana, el estado de salud basal con la presencia de otras enfermedades, la mayor toxicidad aguda y tardía a los tratamientos agresivos, la presencia de disfunción orgánica o la alteración en el metabolismo farmacológico (3).

En el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), la mediana de edad al diagnóstico es de 66 años y un tercio de los pacientes se diagnostican a partir de los 75 años. La edad es un factor pronóstico desfavorable en el linfoma difuso de célula grande B y está incluido en el índice pronóstico internacional (IPI).

La mayoría de los estudios clínicos establecen el límite entre pacientes jóvenes y ancianos a los 60 o 65 años. En linfomas, el criterio “mayores de 60 años” se utiliza como factor de riesgo para el índice pronóstico internacional (IPI), que fue desarrollado para predecir la supervivencia a largo plazo para pacientes con linfoma agresivo. Sin embargo, no existe una definición clara de pacientes “ancianos” y “frágiles”. De hecho, la edad biológica puede ser muy diferente de la edad cronológica por comorbilidades, fragilidad y condiciones socioeconómicas. Desafortunadamente, aunque el cáncer es una enfermedad frecuente en la población anciana, los pacientes con edad avanzada siguen estando poco representados en los principales ensayos clínicos prospectivos. En la práctica clínica, un límite de edad de 70 años parece ser un criterio común para definir a los pacientes como ancianos.

#### TIPOS HISTOLÓGICOS MÁS FRECUENTES EN ANCIANOS

En la población anciana existen algunas diferencias respecto a los tipos de linfomas que se pueden dar en la población más joven. La mayoría de los estudios epidemiológicos han detectado un mayor porcentaje de linfomas agresivos en la población anciana. El linfoma agresivo más frecuente en esta población es el linfoma difuso de célula grande B, que supone aproximadamente un tercio o más del total de linfomas del adulto.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) actualizó la clasificación de linfomas en 2017 (4). Respecto al tipo más frecuente, el LDCGB, se observó que abarca varias entidades con biología variable y comportamiento clínico distinto. La peor supervivencia del linfoma difuso de célula grande B en la población anciana también podría explicarse por las diferencias biológicas y una mayor proporción de subtipos con peor pronóstico.

Para la clasificación de los linfomas agresivos se utilizan criterios morfológicos, perfiles de expresión génica y criterios moleculares (5). Los subtipos de linfoma difuso de célula grande B incluyen el linfoma de células B grandes rico en células T/histiocitos; el LDCGB virus de Epstein-Barr positivo; el LDCGB primario del sistema nervioso central (SNC); el LDCGB cutáneo primario; y el LDCGB primario mediastínico. El resto se clasifican en LDCGB no especificado (NOS) que incluye el LDCGB centro germinal de células B (GCB) y el subtipo de células B activadas (ABC). Además, la OMS distingue dos categorías de linfoma de células B de alto grado, históricamente a menudo diagnosticado y manejado como LDGCB: linfoma alto grado con reordenamientos MYC y BCL2 y/o BCL6 (linfoma de doble *hit* o de triple *hit*) y linfoma alto grado NOS.

La incidencia del subtipo de célula B activada (ABC) aumenta con la edad, alcanzando el 40-50 % en los mayores de 60 años (6). Esta diferencia podría estar influenciada por la senescencia inmunitaria progresiva que se produce con la edad y los cambios relacionados con el envejecimiento de las células B (7). El subtipo ABC es característico de linfomas extraganglionares, incluido el linfoma del sistema nervioso central primario, linfoma testicular, LDCGB primario cutáneo, tipo pierna, linfomas que aparecen con mayor frecuencia en la población anciana y que presentan características moleculares asociadas a la evasión inmune (8). Las características moleculares tienen una implicación pronóstica, sabemos que el subtipo ABC presenta un peor pronóstico que el subtipo GCB y se ha observado peor supervivencia en los linfomas extraganglionares con mutaciones en MYD88L265P y CD79B (8) que, por otro lado, parece que podrían tener, además, una implicación terapéutica. Estas dos últimas mutaciones podrían responder a agentes dirigidos al receptor tirosina quinasa de Bruton como son ibrutinib, acalabrutinib o zanubrutinib (9) o responder a fármacos inmunomoduladores como la lenalidomida (10), lo que abriría la posibilidad de tratamientos menos tóxicos adecuados a pacientes con edad más avanzada.

Otro de los subtipos que se observa con mayor frecuencia en la población de edad avanzada es el linfoma de células grandes B difuso asociado al virus de Epstein Barr (VEB) (11), un tipo de linfoma agresivo cuyo diagnóstico requiere demostrar la presencia de pequeños fragmentos codificados por el VEB mediante la detección molecular de ácido ribonucleico del VEB por hibridación *in situ*. La edad mediana al diagnóstico es de 71 años y la enfermedad extraganglionar está presente en un 70 % de los pacientes. El pronóstico es inferior en todas las categorías y la supervivencia global es de 24 meses. La expresión de CD30 hasta en la mitad de los casos, otorga un potencial papel terapéutico a las terapias dirigidas como brentuximab vedotin (12) y la fuerte expresión del ligando de muerte

programada-1 (PD-L1) (13), ofrece la posibilidad de terapia basada en inhibidores de puntos de control inmunológico.

Por último, los linfomas de alto grado son un grupo recientemente definido por la OMS como linfomas agresivos que incluyen variantes inmunoblásticas agresivas o similares a Burkitt. El tratamiento con inmunoterapia con R-CHOP ofrece peores resultados y presentan un mayor riesgo de invasión del sistema nervioso central (14). La edad avanzada se correlaciona con aumento de la prevalencia de subtipos de linfoma de alto grado y presencia de reordenamiento MYC. Los pacientes mayores tienen también una mayor incidencia de otras histologías agresivas como linfoma plasmablastico. El uso de regímenes intensivos no es factible en pacientes mayores por lo que el manejo óptimo sigue siendo un reto.

*EVALUACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL ("COMPREHENSIVE GERIATRIC ASSESSMENT") EN PACIENTES ANCIANOS CON LINFOMAS AGRESIVOS*

Debido a que la edad cronológica de los pacientes no refleja su verdadera edad fisiológica, y ante la ausencia de marcadores o parámetros analíticos que nos proporcione esa información, es preciso realizar una evaluación geriátrica integral que evalúe de manera global las diferentes áreas que condicionan el envejecimiento: situación funcional, comorbilidad, estado nutricional, nivel cognitivo, medicación concomitante y apoyo social (15) (Tabla I).

En la práctica clínica diaria la situación funcional de un enfermo es valorada a través de escalas subjetivas (ECOG, índice de Karnofsky) que, aunque proporcionan una buena aproximación de la situación funcional real, dejan escapar ciertas limitaciones funcionales, afectando de esta manera el verdadero valor pronóstico (16).

El trabajo de Repetto y cols. demuestra la correlación estadísticamente significativa entre el estado funcional (*performance status* [PS]), el número de comorbilidades y los parámetros de la evaluación geriátrica integral pero, como era de esperar, la evaluación geriátrica integral, detectó nuevas limitaciones funcionales con respecto al PS (entre el 9,3 % y el 37,7 % de los pacientes con PS 0-1) (17).

Posteriormente, Tucci y cols. estudiaron la utilidad de la evaluación geriátrica integral y su impacto terapéutico en pacientes mayores de 65 años con linfomas agresivos (LDCGB), donde se observó que la proporción de respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global fue significativamente mayor entre los pacientes que recibieron tratamiento con intención curativa cuando habían sido previamente considerados "aptos" según la evaluación geriátrica integral (18).

TABLA I.  
ELEMENTOS DE LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL

<i>Parámetros evaluados</i>	<i>Elementos de la evaluación</i>
<i>Función</i>	<i>Performance status</i>
	ADL
	IADL
<i>Comorbilidad</i>	Número de comorbilidades
	Gravedad de las comorbilidades
<i>Situación socioeconómica</i>	Condiciones de vida
	Presencia de un cuidador
<i>Situación cognitiva</i>	Mini-mental
<i>Situación emocional</i>	Escala de depresión geriátrica (GDS)
<i>Farmacología</i>	Número de fármacos
	Adecuación de los fármacos
	Riesgo de interacciones
<i>Nutrición</i>	Valoración mini-nutricional (MNA)
<i>Síndromes geriátricos</i>	Demencia
	Delirium
	Depresión
	Caídas
	Negligencia y abuso
	Fracturas espontáneas
	Osteoporosis

*ADL: activities of daily living; IADL: instrumental activities of daily living; GDS: geriatric depression scale; MNA: mini-nutritional assessment.*

En el mismo sentido, un estudio fase II del grupo italiano evaluó la utilidad de esta herramienta en pacientes mayores de 75 años con linfomas agresivos; los pacientes sin comorbilidad recibieron tratamiento estándar con intención curativa (R-CHOP), en tanto que se introdujeron algunas modificaciones en los casos asociados a comorbilidad; por ejemplo, la adriamicina fue omitida en caso de antecedente de cardiomiopatía, la vincristina en caso de presencia de neuropatía y la prednisona si el paciente era diabético. También el ajuste de la dosis de quimioterapia a administrar fue decidido de acuerdo con los resultados que arrojó esta evaluación (19).

Por todo lo anterior, hoy en día se considera la evaluación geriátrica integral como una herramienta más objetiva que la sola valoración clínica, en el intento de identificar a aquellos pacientes que se puedan beneficiar de un tratamiento curativo y, por lo tanto, debería ser empleada en la práctica clínica rutinaria a la totalidad de pacientes en quienes se plantea una estrategia de tratamiento oncológico.

#### ESTRATEGIAS DE MANEJO DE LINFOMAS AGRESIVOS EN LOS ANCIANOS

##### PREFASE

La administración de una fase previa de tratamiento con prednisona y vincristina antes de iniciar dosis plenas de quimioterapia se introdujo por primera vez en los linfomas de alto grado en el ensayo NHL-B2, ensayo aleatorizado del German High Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (20). A partir de ese estudio se cree que la prefase puede mejorar el estado funcional del paciente facilitando la administración de tratamiento posterior. Ensayos como el RICOVER-60 (21) y otros más recientes también utilizan ese esquema como fase previa al tratamiento. La prefase se asoció con una menor mortalidad relacionada con el tratamiento (< 2 % frente al 5 % sin prefase) y un menor riesgo de lisis tumoral o neutropenia febril (22).

Las pautas recomendadas incluyen el tratamiento de prednisona 1 mg/kg por vía oral durante 5 a 7 días asociado a dosis única de vincristina en pacientes ancianos con linfoma de alto grado con elevada carga tumoral.

El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos en todos los ciclos puede disminuir el riesgo de neutropenia febril potencialmente mortal. De acuerdo con la guía de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), el riesgo de neutropenia febril para el grupo de pacientes de más de 65 años que reciben tratamiento con inmunquimioterapia para linfoma difuso de células grandes B es del 37 % (23).

##### TRATAMIENTO INICIAL: PACIENTE ROBUSTO

El tratamiento angular de primera línea para pacientes ancianos robustos con LDCGB es R-CHOP cada 3 semanas durante 6 ciclos (24). Prolongar el tratamiento hasta los 8 ciclos o administrar dosis intensas cada 14 días no mejoró los resultados de eficacia y, sin embargo, se observó aumento de la toxicidad (25). Un estudio reciente de un grupo chino reemplazó la doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> por epirubicina 70 mg/m<sup>2</sup> para pacientes mayores de 60 años (26), sin observar impacto en la supervivencia. La doxorubicina se asoció con una disminución de la función cardíaca a los 3 años después

del tratamiento ( $p = 0,0009$ ), que no se observó después del tratamiento con epirubicina ( $p = 0,08$ ), lo que hace pensar que la epirubicina podría ser una antraciclina potencialmente más segura en pacientes mayores. Para los pacientes ancianos robustos podría considerarse el tratamiento con esquemas más intensivos en algunos subtipos como el doble o triple *hit*, como el uso del esquema DA-EPOCH-R o DA-POCH-R (27).

La estrategia de quimioterapia abreviada (3 ciclos de R-CHOP) seguido de radioterapia de consolidación (RT) puede minimizar la toxicidad acumulativa de la quimioterapia en los estadios localizados de LDCGB. A diferencia de los pacientes más jóvenes en los que a menudo se prefiere evitar la exposición a la radioterapia, en pacientes mayores puede haber un equilibrio entre mejor perfil de toxicidad y beneficio clínico, por lo que la modalidad combinada es una opción a plantear en pacientes mayores. En un estudio poblacional, los resultados de supervivencia fueron idénticos entre quimioterapia más corta ( $\leq 4$  ciclos) con RT y R-CHOP de ciclo completo ( $\geq 6$  ciclos), con una menor toxicidad aguda en los pacientes que recibieron quimioterapia de ciclo corto y RT (28).

Dos estudios aleatorizados recientes evalúan la administración de 4 ciclos de R-CHOP sin radioterapia para estadios I y II de LDCGB, pero, sin embargo, los pacientes con edad superior a 60 años no fueron elegibles para esta estrategia debido a un riesgo mayor de toxicidad (29). Como alternativa, el ensayo National Clinical Trials Network S1001 (30) utilizó una estrategia de tratamiento condicionada por la evaluación intermedia por tomografía por emisión de positrones (iPET o interim PET). Se analizó una población total de 132 pacientes, con una mediana de edad de 62 años y con diagnóstico de LDCGB sin enfermedad voluminosa o *bulky* (< 10 cm). Aquellos pacientes con iPET negativo (escala Deauville 1 a 3) después de 3 ciclos de RCHOP recibieron una dosis adicional de quimioterapia, mientras que aquellos con iPET positivo (escala Deauville 4 a 5) recibieron RT seguido de ibritumomab tiuxetan (un radioinmunoconjugado que une rituximab con radioisótopo itrio 90). El 89 % de los pacientes presentaron iPET negativo, con una supervivencia libre de progresión a 5 años del 87 % en la cohorte completa (la supervivencia global fue del 89 %), sin diferencias significativas para los grupos iPET-negativos e iPET-positivos. Por tanto, la utilización del iPET podría reducir la dosis de quimioterapia o la exposición a la radiación en pacientes mayores con LDCGB en estadios precoces.

##### QUIMIOTERAPIA ADAPTADA A PACIENTES FRÁGILES

La mayoría de los estudios sobre el tratamiento de pacientes ancianos frágiles con LDCGB tienen un diseño de un solo brazo, por lo que no existe evidencia

de calidad para el manejo de estos pacientes. En la tabla II se resume la eficacia y seguridad de algunos regímenes con dosis atenuadas de ensayos fase II: R-mini-CHOP (con dosis atenuadas de vincristina: 1 mg, doxorubicina: 25 mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida: 400 mg/m<sup>2</sup>) (31); doxorubicina reemplazada por doxorubicina liposomal (32); doxorubicina reemplazada por mitoxantrona; rituximab con ciclofosfamida, vincristina y prednisona

(R-CVP) (33); R-CVP con gemcitabina (R-GCVP) (34); rituximab con gemcitabina y oxalipatino (R-GemOx) (35); obinutuzumab-mini-CHOP (36); ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona con rituximab; y bendamustina y rituximab (BR) (37). Se desconoce su efectividad comparada frente a R-CHOP, pero los datos retrospectivos en pacientes frágiles sugieren resultados similares de varios de estos tratamientos atenuados.

TABLA II  
RESUMEN DE ESTUDIOS SOBRE USO DE QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR O MATIZADA EN POBLACIÓN MAYOR

<i>Referencia</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Edad</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Respuesta completa (%)</i>	<i>Supervivencia (%)</i>
Pfreundschuh et al., 2004	689	61-75	CHOP-21	60,1	40,6 (a los 5 años)
			CHOEP-21	70	
			CHOP-14	76,1	
			CHOEP-14	71,6	53,3 (a los 5 años)
Feugier et al., 2005	399	60-80	CHOP-21	63	45 (a 5 años)
			R-CHOP-21	75	58 (a 5 años)
Habermann et al., 2006	632	≥ 60	R-CHOP (n = 318)		53 (a los 3 años)
			CHOP (n = 314)		46 (a los 3 años)
Zaja et al., 2006	30	60-75 (mediana 69)	R-CHOP-21 (con doxorubicina liposómica pegilada)	59	68,5 (a los 2 años)
Rigacci et al., 2006	26	> 60	R-CHOP-14	77	79 % (a los 2 años)
Delarue R et al., 2011	602	> 60 (mediana 70)	R-CHOP-14 vs. R-CHOP-21	72 vs. 75	
Peyrade F et al., 2011	150	> 80	R-mini-CHOP	65	59 % (a los 2 años)
Peyrade et al., 2017	120	83 (mediana)	Ofatumumab +mini-CHOP	56	65 % (2 años)
Merli et al., 2020	34	82 (mediana)	Obinutuzumab + mini-CHOP	42	68 % (2 años)
Musolino et al., 2011	23	77 (mediana)	DA-POCH-R	57	56 % (3 años)
Fields et al., 2014	62	77 (mediana)	R-GCVP	39	67 % (4 años)
Storti et al., 2018	45	81 (mediana)	BR	53	51 % (2 años)
Shen et al., 2018	60	75 (mediana)	R-GemOx	47	65 % (3 años)

Algunas guías clínicas como la de la SIOG (International Society of Geriatric Oncology) (38) recomiendan alternativas con eficacia curativa con esquemas como R-CNOP (rituximab, ciclofosfamida, mitoxantrona, vincristina y prednisona), R-CVP (rituximab, gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina y prednisolona) o R-mini-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). La sustitución de rituximab por el anticuerpo humanizado anti-CD20 de tipo II obinutuzumab no mejora los resultados de eficacia (36). BR se utiliza, a menudo, como opción paliativa, pero un estudio guiado por evaluación geriátrica en pacientes frágiles mostró una supervivencia global a 2 años del 51 % comparable al 59 % obtenido con R-mini-CHOP (37). Otros estudios con BR mostraron unos resultados con peor eficacia para las combinaciones con bendamustina, con medianas de supervivencia inferiores al año (39).

*DISMINUIR EL RIESGO DE RECIDIVA: NUEVAS COMBINACIONES, CONSOLIDACIÓN O MANTENIMIENTO*

Aproximadamente el 40 % de los pacientes mayores con DLBCL no responderá al tratamiento de primera línea (enfermedad refractaria primaria) o presentará una recidiva de la enfermedad después del tratamiento inicial. Hasta ahora, las combinaciones de R-CHOP con otros agentes como lenalidomida, bortezomib o ibrutinib no han mejorado los resultados de eficacia (40,41). En pacientes mayores de 60 años, la adición de ibrutinib al esquema R-CHOP resultó en una peor supervivencia libre de progresión (SLP) y global, debido a un aumento de eventos adversos graves.

La consolidación (después de lograr una respuesta a la quimioterapia) y el mantenimiento se han investigado como estrategias para disminuir el riesgo de recidiva en LDCGB, pero hasta ahora estos esfuerzos no han cambiado el estándar de tratamiento. El mantenimiento con rituximab no proporciona ningún beneficio después de R-CHOP en LDCGB (42). Ibritumomab tiuxetan se ha evaluado como consolidación después de 4 ciclos de R-CHOP en un estudio de un solo brazo para pacientes mayores de 60 años, con una SLP del 85 % a los 2 años (43). Sin embargo, este enfoque no se ha trasladado a la práctica clínica y rara vez se aplica por la preocupación sobre el riesgo de leucemia secundaria, a pesar de que la incidencia de neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento es baja (alrededor del 4 % durante 10 años) (44).

Otra estrategia de mantenimiento, en este caso con lenalidomida durante 2 años, se ensayó en el estudio de fase III REMARC (45), el cual mostró una mejor SLP en pacientes de 60 a 80 años que presentaron una remisión completa o parcial a R-CHOP (índice de riesgo HR = 0,77; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,54-0,93). Sin embargo, esta mejoría en SLP no se tradujo en una mejor SG (HR, 1,22; IC del 95 %, 0,86 a 1,72) y

los efectos adversos de grado 3 o 4 fueron mayores con lenalidomida que con placebo (56 % frente a 22 %).

*NUEVAS ESTRATEGIAS EN LA ENFERMEDAD REFRACTARIA O RECIDIVA*

Muy pocos pacientes ancianos con recidiva de la enfermedad o en situación de enfermedad refractaria primaria son candidatos para el uso de quimioterapia de rescate seguida de quimioterapia de altas dosis y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), enfoque utilizado como tratamiento curativo estándar en la segunda línea de LDCGB.

Los pacientes mayores sometidos a TAPH presentan una mayor mortalidad y un mayor riesgo de una segunda recaída, con supervivencia libre de enfermedad a largo plazo de menos del 20 % (46). Por tanto, la terapia de rescate intensiva debe ir precedida de una valoración exhaustiva de los riesgos, perfil del paciente y el objetivo individualizado del tratamiento.

Cuando esta opción no es posible, como en la mayoría de los casos, los regímenes de baja intensidad pueden proporcionar un beneficio como tratamiento paliativo. Los más habituales incluyen R-GemOx (rituximab, gemcitabina, oxaliplatino) y BR, con tasas de respuestas del 50-60 % y una mediana de SLP de 5 a 7 meses (47).

Recientemente, han surgido algunas opciones más eficaces. En un ensayo aleatorizado de fase II, BR en combinación con el anticuerpo conjugado contra CD79b polatuzumab vedotin (1,8 mg/kg por vía intravenosa el día 2 de cada ciclo de 21 días) mostró una tasa global de respuesta más elevada (45 % vs. 18 %), una tasa de respuestas completas más alta (40 % frente a 18 %), SLP más prolongada (9,5 vs. 3,7 meses) y SG (12 vs. 5 meses) frente a BR en pacientes con LDCGB en recidiva no candidatos a TAPH, con una mediana de edad de 69 años (48). La mitad de estos pacientes había recibido tres o más líneas de tratamiento previo. La toxicidad fue ligeramente superior a expensas de un leve aumento de citopenias. El uso de polatuzumab vedotin como monoterapia (2,4 mg/kg cada 3 semanas) o en combinación con rituximab, también mostró actividad en un estudio de fase I, con un RR del 56 % y una mediana de SLP de 5 meses (49). La neuropatía es un efecto adverso de polatuzumab vedotin, pero por lo general se presenta en grado 1 o 2 y mejora al interrumpirse el tratamiento. La segunda novedad en los últimos años es la combinación del anticuerpo monoclonal anti-CD19, tafasitamab, con lenalidomida. Aunque ambos medicamentos tienen una eficacia modesta como monoterapia, en un ensayo fase II de 81 pacientes con una mediana de edad de 72 (rango, 62-76), la combinación produjo una tasa global de respuestas del 60 %, tasa de respuestas completas de 43 % y una mediana de SLP de 12 meses (mediana de SG no alcanzada) (50). La toxicidad fue limitada: neutropenia febril en el

12 %, neumonía en el 6 % y embolia pulmonar en el 4 %. El 93 % de los pacientes que alcanzaron RC permanecieron en remisión a los 18 meses. Las remisiones prolongadas (> 5 años) también fueron observadas en aproximadamente el 23 % de los pacientes mayores con LDCGB en recaída que recibieron tratamiento con lenalidomida y rituximab en un ensayo fase II, aunque, en este caso, la tasa de respuesta global fue solo del 35 % (51). Otros agentes en monoterapia como selinexor, lenalidomida o los inhibidores de BCR se han ofrecido como líneas de tratamiento posteriores, pero su eficacia es limitada y la relación riesgo/beneficio debería ser evaluada cuidadosamente. La terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) han modificado el tratamiento del linfoma en recidiva. En la actualidad hay dos productos aprobados para el tratamiento del LDCGB recidivante o refractario después de al menos dos líneas de tratamiento: axicabtagene ciloleucel y tisagenlecleucel. Las infusiones de células T con CAR proporcionaron altas tasas de respuesta (60-80 %) así como respuestas duraderas (> 18 meses) y remisiones completas en un tercio de todos los pacientes (52,53). Los datos sobre pacientes de 65 a 76 años incluidos en el estudio de registro ZUMA-1 de axicabtagene ciloleucel mostraron una expansión *in vivo* de las células CAR-T comparable a la de los pacientes más jóvenes, con una tasa global de respuesta más alta en este grupo de edad (92 % frente a 61 %) y remisión completa (75 % frente a 53 %). La mortalidad relacionada con el tratamiento (4 %), síndrome de liberación de citocinas de grado  $\geq 3$  (7 %), las infecciones y las citopenias fueron similares en ambos grupos de edad, pero los pacientes mayores experimentaron más neurotoxicidad de grado  $\geq 3$  (44 % y 28 %, respectivamente) (54). A falta de datos con un mayor seguimiento y número de pacientes, la terapia celular podría ser un tratamiento que también podría extenderse en un futuro a pacientes que no hubieran sido elegibles en los ensayos pivotaes. En una serie de casos de una institución terciaria, se evaluó a pacientes ancianos que recibían terapia comercial de células CAR-T utilizando una evaluación geriátrica multidimensional (55). Los resultados y las toxicidades no fueron muy diferentes respecto a los pacientes más jóvenes, pero la supervivencia fue mejor que para pacientes ancianos que no fueron tratados con células CAR-T. La necesidad de administración en centros especializados, la quimioterapia linfoblástica que puede producir citopenias prolongadas, los intervalos de tiempo sin tratamiento mientras se lleva a cabo la producción de células CAR-T y la neurotoxicidad podrían ser los mayores retos de esta terapia, junto a su elevado coste.

#### ALTERNATIVAS A LA QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA

A pesar de la menor toxicidad de los regímenes atenuados, muchos pacientes mayores de 80 años no son

candidatos para recibir quimioterapia citotóxica. Actualmente, a estos pacientes se les ofrece tratamiento de soporte o monoterapia con rituximab. El rituximab está asociado con una SG más prolongada que si no se recibe tratamiento y puede producir, aunque de forma anecdótica, remisiones duraderas en combinación con RT en pacientes con enfermedad localizada. En la actualidad se investigan varios enfoques sin quimioterapia que pueden ser una oportunidad para pacientes ancianos que no pueden recibir quimioterapia citotóxica. Las combinaciones de agentes específicos o la inmunoterapia sola parecen ser las más prometedoras. Un estudio del MD Anderson combinó rituximab, lenalidomida e ibrutinib (RLI) en 60 pacientes (28 % de edad  $\geq 70$  años) con un diagnóstico reciente de LDCBB no centro germinal (56). El esquema de tratamiento incluyó 2 meses de RLI seguido de una combinación con RLI y CHOP o EPOCH. Después del tratamiento de inducción con RLI, el 86 % de los pacientes presentó respuesta, con un 36 % en remisión completa, lo que hace pensar en la posibilidad de que esta combinación pueda proporcionar un efecto no citotóxico para el LDCGB no centro germinal. Otro ensayo de fase II evaluó 24 pacientes frágiles (por evaluación geriátrica integral simplificada) tratados con rituximab y lenalidomida en primera línea (20 mg al día durante 21 días, cada 28 días) durante 6 meses, seguido de lenalidomida 10 mg al día hasta un total de 12 meses (57). La tasa de respuesta global fue del 50 %, incluido un 17 % de RC, aunque se observaron 4 muertes relacionadas con el tratamiento. Otro estudio fase I/II (NCT03677154) centra su atención específicamente en pacientes con LDCGB recién diagnosticado mayores de 80 años o mayores de 60 años con impedimentos funcionales o comorbilidades que no permite un tratamiento con R-CHOP. Los pacientes recibieron mosunetuzumab como agente único, un anticuerpo bispecífico que activa simultáneamente CD20 en células B malignas y CD3 en las células T citotóxicas para efectuar un ataque inmunológico celular contra el LDCGB (58). Los resultados iniciales indican que hasta el 58 % de los pacientes logran la respuesta y el 42 % logra la RC con mosunetuzumab en monoterapia. La toxicidad fue limitada y parece menor que las células CAR-T. Si se confirman los resultados de remisiones completas duraderas, el mosunetuzumab puede emerger como un importante enfoque novedoso como alternativa a la quimioterapia en LDCGB.

#### PROFILAXIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La incidencia de progresión o recaída en el SNC en linfomas agresivos es de aproximadamente 5 %. Hay varios criterios para la indicación de profilaxis del SNC, como recogen algunas recomendaciones como la de la Sociedad Europea de Oncología Médica (59). En gene-

ral, la presencia de una LDH sérica aumentada y la presentación de más de una localización extraganglionar de la enfermedad, la afectación extraganglionar testicular o de la mama, la afectación extraganglionar renal, de la glándula suprarrenal o del espacio epidural, un IPI-SNC de alto riesgo o la presencia de reordenamientos del MYC asociados con reordenamientos de BCL2 o BCL6 se consideran factores pronósticos adversos y se recomienda el estudio (*screening*) de pacientes para la detección de la afectación del SNC (con punción lumbar y examen del líquido cefalorraquídeo mediante citología y CFM) y la administración de profilaxis. La profilaxis dirigida al SNC se puede realizar mediante metotrexate intravenoso durante el tratamiento de primera línea o mediante metotrexate intratecal. La edad, la comorbilidad, la función renal alterada y la mayor toxicidad a metotrexate son limitantes para la indicación de profilaxis en los pacientes ancianos.

#### SEGUIMIENTO Y VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO

Si una estrategia de tratamiento agresivo es utilizada en esta población geriátrica, es de vital importancia el seguimiento estrecho que incluya exploración física, control analítico y tratamiento de soporte, prestando especial atención a la neurotoxicidad derivada del uso de alcaloides de la vinca (vincristina) y la disfunción cardíaca secundaria al uso de antraciclina.

La monitorización de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), ya sea por medio de ecocardiografía o por técnicas de medicina nuclear, debe ser realizada con cierta periodicidad (cada 2 o 3 ciclos de tratamiento) y según las recomendaciones actuales, un descenso del 10 % o más con respecto al valor basal (límite inferior de normalidad del 50 %) es indicación para interrumpir el tratamiento con antraciclina.

Más controvertido resulta aún el uso de biomarcadores predictores de insuficiencia cardíaca, como lo son el péptido natriurético tipo B y la troponina I, en un intento por anticiparnos a la disfunción miocárdica antes de detectar signos o síntomas propios (aparición de galope por S3 a la auscultación cardíaca, disnea, edemas, entre otros), pero dado la escasa evidencia científica disponible, es muy difícil su incorporación a la práctica clínica habitual.

#### CUIDADOS PALIATIVOS

Otro aspecto importante en la atención del paciente anciano con LDCGB es la adopción temprana de soporte en cuidados paliativos. El abordaje temprano de todo el equipo multidisciplinar (médicos, enfermeras, psicólogos, rehabilitadores) en estos pacientes debe ser una prioridad, de cara a una correcta planificación del

cuidado paliativo. Hay estudios que indican que hasta un tercio de los pacientes mayores con linfoma fallecen en un hospital de agudos y hasta un 37 % ingresa en la unidad de cuidados intensivos en el mes anterior a su fallecimiento (60). En ocasiones se debe a la dificultad para reconocer la fase terminal de la enfermedad o una expectativa pronóstica poco realista basada en datos de poblaciones más jóvenes. Al margen del tratamiento específico, se debe prestar especial atención a la calidad de la atención al final de la vida en los pacientes ancianos con diagnóstico de linfoma agresivo, identificando bien la etapa de la enfermedad, realizando una expectativa ajustada de las opciones de tratamiento y enfocando los objetivos del tratamiento de forma individualizada según las condiciones clínicas de cada paciente.

*Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.*

#### CORRESPONDENCIA:

José Gómez-Codina  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe  
Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106  
46026 Valencia  
e-mail: jgcodina@outlook.es

#### BIBLIOGRAFÍA

- Jakobsen LH, Bøgsted M, Brown PN, et al. Minimal loss of lifetime for patients with diffuse large B-cell lymphoma in remission and event free 24 months after treatment: A Danish population-based study. *J Clin Oncol* 2017;35:778-84.
- Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-Cell diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1285-95.
- Di M, Keeney T, Belanger E, et al. Functional status and therapy for older patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): A population based study. *Blood* 2020;136(Suppl 1):37-8.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris JL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues; 2017.
- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275-82.
- Mareschal S, Lanic H, Ruminy P, et al. The proportion of activated B-cell like subtype among de novo diffuse large B-cell lymphoma increases with age. *Haematologica* 2011;96:1888-90.
- Klapper W, Kreuz M, Kohler CW, et al. Patient age at diagnosis is associated with the molecular characteristics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2012;119:1882-7.
- Reddy A, Zhang J, Davis NS, et al. Genetic and functional drivers of diffuse large B-cell lymphoma. *Cell* 2017;171:481-494.e415.
- Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B-cell lymphoma with therapeutic implications. *Cancer Cell* 2020;37:551-568.e514.
- Goy A, Ramchandren R, Ghosh N, et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood* 2019;134:1024-36.
- Dojcinov SD, Venkataraman G, Pittaluga S, et al. Age-related EBV-associated lymphoproliferative disorders in the Western



- population: A spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma. *Blood* 2011;117:4726-35.
12. Svoboda J, Bair SM, Landsburg DJ, et al. Brentuximab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone as frontline treatment for patients with CD30-positive B-cell lymphomas. *Haematologica* 2021;106(6):1705-13.
  13. Chen BJ, Chapuy B, Ouyang J, et al. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. *Clin Cancer Res* 2013;19:3462-73.
  14. Sha C, Barrans S, Cucco F, et al. Molecular high-grade B-cell lymphoma: Defining a poor-risk group that requires different approaches to therapy. *J Clin Oncol* 2019;37:202-12.
  15. Gómez Codina J. Linfomas B y T. *Biología, Clínica y Tratamiento*. 3.<sup>a</sup> ed. 2012.
  16. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol* 2018;36:2326-47.
  17. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002;20(2):494-502.
  18. Tucci A, Ferrari S, Botelli C, et al. A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy. *Cancer* 2009;115(19):4547-53.
  19. Tirelli U, Fratino L, Balzarotti M, et al. Comprehensive Geriatric Assessment- Adapted Chemotherapy in Elderly Patients (> 70 years) with Diffuse Large B-cell Non - Hodgkin's Lymphoma (DLBCL): Final results and long term follow-Up. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 4):iv117.
  20. Pfreundschuh M, Trümper 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 DSHNHL. *Blood* 2004;104:634-41.
  21. 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 randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9:105-16.
  22. Lakshmaiah KC, Asati V, Babu KG, et al. Role of prephase treatment prior to definitive chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2018;100:644-8.
  23. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33:3199-212.
  24. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH- 98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010;116:2040-5.
  25. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: A phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013;381:1817-26.
  26. Xu PP, Fu D, Li JY, et al. Anthracycline dose optimisation in patients with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol* 2019;6:e328-37.
  27. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: Clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019;37:1790-9.
  28. 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;56:716-24.
  29. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, et al. RCHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2018;131:174-81.
  30. Persky DO, Li H, Stephens DM, et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol* 2020;38:3003-11.
  31. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunotherapy regimen (RminiCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:460-8.
  32. Visani G, Ferrara F, Alesiani F, et al. R-COMP 21 for frail elderly patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A pilot study. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1081-6.
  33. Hainsworth JD, Flinn IW, Spigel DR, et al. Brief-duration rituximab/chemotherapy followed by maintenance rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma who are poor candidates for R-CHOP chemotherapy: A phase II trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:44-50.
  34. 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;32:282-7.
  35. Shen QD, Zhu HY, Wang L, et al. Gemcitabine-oxaliplatin plus rituximab (RGemOx) as first-line treatment in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2018;5:e261-9.
  36. Merli F, Cavallo F, Salvi F, et al. Obinutuzumab and miniCHOP for unfit patients with diffuse large B-cell lymphoma. A phase II study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Geriatr Oncol* 2020;11:37-40.
  37. Park SI, Grover NS, Olajide O, et al. A phase II trial of bendamustine in combination with rituximab in older patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2016;175:281-9.
  38. Morrison VA, Hamlin P, Soubeyran P, et al. Approach to therapy of diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: The International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position commentary. *Ann Oncol* 2015;26:1058-68.
  39. Flinn IW, Erter J, Daniel DB, et al. Phase II study of bendamustine and ofatumumab in elderly patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma who are poor candidates for R-CHOP chemotherapy. *Oncologist* 2019;24:1035-e623.
  40. Leonard JP, Kolibaba KS, Reeves JA, et al. Randomized phase II study of R-CHOP with or without bortezomib in previously untreated patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:3538-46.
  41. Vitolo U, Witzig TE, Gascoyne RD, et al. ROBUST: First report of phase III randomized study of lenalidomide/R-CHOP (R2-CHOP) vs placebo/R-CHOP in previously untreated ABCtype diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2019;37(Suppl):36-7.
  42. 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.
  43. Stefoni V, Casadei B, Bottelli C, et al. Short course R-CHOP followed by (90)Y-Ibritumomab tiuxetan in previously untreated high-risk elderly diffuse large B-cell lymphoma patients: 7-year long-term results. *Blood Cancer J* 2016;6:e425.
  44. Di M, Ollila TA, Olszewski AJ. Exposure to ibritumomab tiuxetan and incidence of treatment-related myeloid neoplasms among older patients with B-cell lymphoma: A population-based study. *Leukemia* 2020;34:2794-7.
  45. Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2017;35:2473-81.

46. Jantunen E, Canals C, Rambaldi A, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly patients (> or = 60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: An analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry. *Haematologica* 2008;93:1837-42.
47. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: An effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007;18:1363-8.
48. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38:155-65.
49. Palanca-Wessels MC, Czuczman M, Salles G, et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: A phase 1 study. *Lancet Oncol* 2015;16:704-15.
50. Salles G, Duell J, González Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LMIND): A multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:978-88.
51. Zinzani PL, Pellegrini C, Argnani L, et al. Prolonged disease-free survival in elderly relapsed diffuse large B-cell lymphoma patients treated with lenalidomide plus rituximab. *Haematologica* 2016;101:e385-6.
52. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56.
53. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): A single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:31-42.
54. Fitzgerald L, Kittai A, Nastoupil LJ, et al. Real-world outcomes of elderly patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl):8039a.
55. Lin RJ, Lobaugh SM, Pennisi M, et al. Impact and safety of chimeric antigen receptor T cell therapy in older, vulnerable patients with relapsed/refractory large b-cell lymphoma. *Haematologica* 2021;106(1):255-8.
56. Westin JR, Nastoupil LJ, Fayad L, et al. Smart start: Rituximab, lenalidomide, and ibrutinib alone and in combination with standard chemotherapy for patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: Final phase II results. *Blood* 2019;134(Suppl 1):1581a.
57. Gini G, Tani M, Tucci A, et al. Lenalidomide and rituximab (ReRi) as front line chemo-free therapy of elderly frail patients with diffuse large B-cells lymphoma. A phase II study of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Blood* 2019;134(Suppl 1):2880a.
58. Olszewski AJ, Avigdor A, Babu S, et al. Single-agent mosunetuzumab is a promising safe and efficacious chemotherapy-free regimen for elderly/unfit patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2020;136(Suppl 1):43-5.
59. Hutchings M, Ladetto M, Buske C, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of 'ultra-high-risk' patients. *Ann Oncol* 2018;29(8):1687-700. DOI: 10.1093/annonc/mdy167
60. El-Jawahri A, Nelson AM, Gray TF, et al. Palliative and end-of-life care for patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2020;38:944-53.