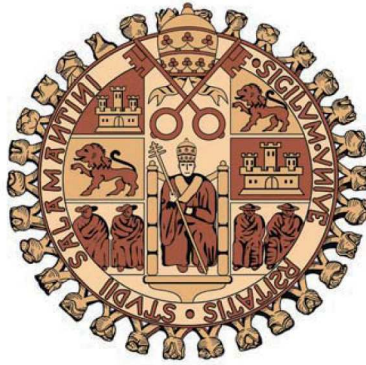


UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

**ANÁLISIS DE PACIENTES ANCIANOS CON
LINFOMA B AGRESIVO:
ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO
SOBRE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
FACTORES PRONÓSTICOS Y EFICACIA DEL
TRATAMIENTO.**

Memoria que presenta **Dña. Eva María Díez Baeza**, para optar
al título de doctor por la Univeridad de Salamanca.

Salamanca 2018



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

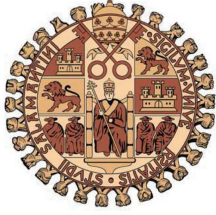
D. ALEJANDRO MARTÍN GARCÍA-SANCHO
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA:

CERTIFICA:

Que el trabajo doctoral realizado bajo mi dirección por D^a Eva María Díez Baeza titulado “ANÁLISIS DE PACIENTES ANCIANOS CON LINFOMA B AGRESIVO: ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO SOBRE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, FACTORES PRONÓSTICOS Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO” reúne las condiciones de originalidad requeridas para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación en Salamanca a 6 de julio de 2018.

Fdo. Dr. Alejandro Martín García-Sancho



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Dra. M^a DOLORES CABALLERO BARRIGÓN
PROFESORA ASOCIADA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA Y DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR
LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA:

CERTIFICA:

Que el trabajo doctoral realizado bajo mi dirección por D^a Eva María Díez Baeza titulado “ANÁLISIS DE PACIENTES ANCIANOS CON LINFOMA B AGRESIVO: ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO SOBRE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, FACTORES PRONÓSTICOS Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO” reúne las condiciones de originalidad requeridas para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación en Salamanca a 6 de julio de 2018.

Fdo. Dra. M^a Dolores Caballero Barrigón



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Dra. EMILIA PARDAL DE LA MANO
DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA:

CERTIFICA:

Que el trabajo doctoral realizado bajo mi dirección por D^a Eva María Díez Baeza titulado “ANÁLISIS DE PACIENTES ANCIANOS CON LINFOMA B AGRESIVO: ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO SOBRE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, FACTORES PRONÓSTICOS Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO” reúne las condiciones de originalidad requeridas para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación en Salamanca a 6 de julio de 2018.

Fdo. Dra. Emilia Pardal de la Mano

- **Los resultados obtenidos de esta tesis doctoral han sido publicados como artículo, en la siguiente revista científica:**

- Pardal E, Díez Baeza E, Salas Q, García T, Sancho JM, Monzón E, Moraleda JM, Córdoba R, de la Cruz F, Queizán JA, Rodríguez MJ, Navarro B, Hernández JA, Díez R, Vahi M, Viguria MC, Canales M, Peñarrubia MJ, González-López TJ, Montes-Moreno S, González-Barca E, Caballero D, Martín A; from the GELTAMO Spanish Collaborative Group. Which very elderly diffuse large B-cell lymphoma patients can benefit from curative treatment: A multicenter, retrospective analysis by the Spanish GELTAMO group. Pardal E, *et al.* **Am J Hematol.** 2018 Apr 15. doi: 10.1002/ajh.25107. [Epub ahead of print] PMID: 29658143

- **Han sido presentados en los siguientes Congresos:**

- Díez Baeza E, Pardal E, González E, García T, Sancho JM, Monzón E, Moraleda JM, Córdoba R, De la Cruz F, Queizán JA, Rodrigues M, Navarro MB, Hernández JÁ, Díez R, Vahi M, Viguria MC, Canales M, Peñarrubia MJ, González T, Alonso S, Caballero D, Martín A. SEHH 2015, Haematologica 2015; 100:S4, CO-008

- Emilia Pardal, Eva Diez-Baeza, Eva González-Barca, Tomas Garcia-Cerecedo, Encarna Monzo, Juan-Manuel Sancho, Jose Maria Moraleda, Raul Cordoba, Fatima De la Cruz, JA Queizan, Maria Rodriguez-Salazar, JA Hernández-Rivas, Belen Navarro, Rosana Diez-Angulo, Maria Cruz Viguria, Maria Vahi, Maria Jesús Peñarrubia, Monica Sanchez, Miguel Canales, Tomas Gonzalez, Sara Alonso, Maria Dolores Caballero, and Alejandro Martin. Prognostic Factors and Treatment Results in Elderly Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma: A Geltamo Observational Study. ASH 57th Annual Meeting, Orlando, December 5-8, 2015. Blood December 03, 2015, 126 (23): abs. 1508.

DEDICADA A:

*A mi Padre y A mi Abuelita Domi, allá donde estén,
por esos maravillosos días de Luz y ese Sol de la infancia.*

Y A mi Madre, Mi Vida.

“Te confieso que no tengo un instante sin pensar en ti,
Que cuando como y bebo tiene tu sabor,
Que la vida eres tú a toda hora y en todas partes.
Que el gozo supremo de mi corazón sería morirme contigo.

- ¿Y ahora?
- Ahora nada. Me basta con que lo sepas”

Gabriel García Marquez

*Gracias familia por estar ahí...que es aquí...Juntos.
Gracias por embellecer mi Viaje de Vida.*

AGRADECIMIENTOS:

Muchísimas Gracias a todos los que me habéis ayudado y habéis confiado en mí. Gracias por estar siempre a mi lado y por esos ánimos que nunca me han faltado. Gracias por levantarme siempre que me he caído, tendiéndome vuestra mano y dedicándome una sonrisa. Gracias una vez más, y no será la última... Por tanto cariño... tanta enseñanza... Tantísima ayuda... Gracias por quererme tanto, porque gracias a vosotros mi tesis ha sido posible.

Vivir es el regalo en sí mismo. Con todo lo que trae y tiene y se lleva.

Vivir Viendo y Viviendo en ese darse y ser Servicio.

Viento de Vida... Vida que Camina... Oportunidad... Amor...

Lágrimas... Sonrisas... Verdad... Vida!

Ser con todo y Acompañarse.

Os Quiero. Os agradezco. Voláis conmigo.

Gracias por estar a mi lado.

ÍNDICE

A. TABLAS Y FIGURAS

1. TABLAS	20
2. FIGURAS	20

B. ABREVIATURAS

1. GLOSARIO DE ABREVIATURAS	23
--	-----------

I. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN	27
2. BIOLOGÍA DEL LDCGB	29
2.1. SUBTIPOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN OMS 2017	29
2.2. INMUNOFENOTIPO, GENÉTICA Y ALTERACIONES MOLECULARES	29
3. FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS	31
4. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA	35
4.1. TRATAMIENTO EN ESTADIOS AVANZADOS	35
4.2. TRATAMIENTO EN ESTADIOS LOCALIZADOS	37
5. TRATAMIENTO DE RESCATE	38
6. LDCGB EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA	41
6.1. DEFINICIÓN DE PACIENTE ANCIANO	41
6.2. EPIDEMIOLOGIA DE LDCGB EN ANCIANOS.....	42
6.3. SUBTIPOS DE LDCGB EN ANCIANOS	42

ÍNDICE

6.4. PECULIARIDADES DE LOS ANCIANOS CON LDCGB	43
6.4.1. PÉRDIDA DE CAPACIDAD FUNCIONAL CON LA EDAD	43
6.4.2. COMORBILIDADES	44
6.4.3. ESTADO FUNCIONAL E ÍNDICES PRONÓSTICOS.....	47
6.4.4. VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL.....	48
6.4.5. DEFINICIÓN DE PACIENTE FRÁGIL	49
6.5. TRATAMIENTO.....	51
6.5.1. DECISIÓN SOBRE EL TRATAMIENTO. TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS. TRATAMIENTO DE SOPORTE	51
6.5.2. TRATAMIENTO DE PACIENTES FRÁGILES.....	56

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	59
---------------------------------------	-----------

III. MATERIALES Y MÉTODOS

1. MATERIALES Y MÉTODOS	63
--------------------------------------	-----------

IV. RESULTADOS

1. RESULTADOS	68
1.1. Características de los pacientes	68
1.2. Análisis de supervivencia en la serie global	70
1.3. Análisis de los pacientes tratados únicamente con quimioterapia.....	72
1.4. Factores Pronósticos que influyen sobre la SG en los pacientes tratados con R-CHOP.....	78
1.5. Revisión Centralizada Histopatológica.....	79

ÍNDICE

<i>V. DISCUSIÓN</i>	
1. DISCUSIÓN	82
<i>VI. CONCLUSIONES</i>	
1. CONCLUSIONES	87
<i>VII. BIBLIOGRAFÍA</i>	
1. BIBLIOGRAFÍA	90
<i>VIII. ANEXOS</i>	
1. ANEXO I	115
1.1. ESCALA CIRS y CIRS-G	115
1.2. SÍNDROMES GERIÁTRICOS	132
1.3. VALORACIÓN ACTIVIDADES DE VIDA DIARIA	133
1.4. VALORACIÓN DE PACIENTE FIT/NO FIT	133
1.5. ESCALA DE CHARLSON	133

A. TABLAS Y FIGURAS

1. TABLAS.

Tabla 1. Clasificación de linfomas de células B grandes según la clasificación OMS 2017	28
Tabla 2. índice Pronóstico Internacional (IPI) e IPI ajustado a la edad (a-IPI)	33
Tabla 3. IPI en pacientes tratados con rituximab (R-IPI)	34
Tabla 4. Estudios comparativos entre R-CHOP vs CHOP	36
Tabla 5. Criterios de fragilidad estudiados y validados en distintas cohortes	51
Tabla 6. Terapia de primera línea para el LDCGB en pacientes mayores: Ensayos con R-CHOP Fase III	54
Tabla 7. Terapia de primera línea para el LDCGB en pacientes mayores: regímenes alternativos para ensayos de Fase II	55
Tabla 8. Características de los pacientes	69
Tabla 9. Análisis univariante de supervivencia en la serie global	71
Tabla 10. Análisis multivariante de supervivencia en la serie global	72
Tabla 11. Características de los pacientes, tasas de respuesta y toxicidad según el régimen de primera línea	74
Tabla 12. Análisis univariante de supervivencia restringido a pacientes tratados con quimioterapia	76
Tabla 13. Análisis multivariante de supervivencia en pacientes tratados con quimioterapia.....	77

2. FIGURAS.

Figura 1. Algoritmo de Hans	30
Figura 2. Supervivencia global (SG) (A) y supervivencia Libre de Progresión (SLP) (B) en la serie global, con una mediana de seguimiento de 44 meses (rango, 12-142 meses)	70
Figura 3. Supervivencia Global (SG) y Supervivencia Libre de Progresión (SLP) según el régimen de primera línea	75
Figura 4. Supervivencia global de los pacientes tratados con R-CHOP a dosis completas o reducidas, según puntuación basada en factores pronósticos	78

B. ABREVIATURAS

1. GLOSARIO DE ABREVIATURAS.

ABC: Perfil génico de linfocito activado.

AVD: Actividades de la vida diaria.

CCI / ICC: Charlson Comorbidity Index / Índice de Comorbilidad de Charlson.

CG: Perfil génico de centro germinal.

CIRS: Cumulative Illness Rating Scale / Escala de valoración acumulativa de enfermedades.

CIRS-G: CIRS revisado y validado para incluir problemas geriátricos frecuentes.

CVP: Ciclofosfamida, vincristina, prednisona.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FISH: Fluorescence in situ hybridization.

G-CSF: Factor estimulante de colonias granulocíticas.

GCB: Células B del Centro Germinal.

GELA: Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte.

GELTAMO: Grupo Cooperativo Español de Linfoma/Trasplante Autólogo de Médula Ósea.

IHC: Inmunohistoquímica.

IPI: Índice pronóstico internacional. Se asigna una puntuación de 0-1 a cada una de las siguientes variables: edad (<60 vs. ≥60 años), nº de áreas extraganglionares (0-1 vs. ≥2), estadio Ann-Arbor (I-II vs. III-IV), estado general (ECOG 0-1 vs. ≥2) y LDH (normal vs. aumentada). Las tres últimas variables forman parte del IPI ajustado a la edad (para pacientes menores de 60 años).

LDCGB: Linfoma difuso de célula grande B.

LF: Linfoma folicular.

LNH: Linfoma no Hodgkin.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

PET/TC: PET con TC incorporado.

PS: Estado funcional.

R: Rituximab.

R-CHOP: Rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona.

R-CHOPr: R-CHOP con cualquier tipo de reducción de dosis.

R-CVP: Rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona.

R-GEMOX: Rituximab, gemcitabina, oxaliplatino.

R-IPI: Índice de Pronóstico Internacional Revisado.

RC: Respuesta Completa.

RP: Respuesta Parcial.

RT: Radioterapia.

SG: Supervivencia global.

SLE: Supervivencia libre de evento.

SLF: Supervivencia libre de fallo.

SLP: Supervivencia libre de progresión.

TAC: Tomografía axial computerizada.

TAPH: Transplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

TC: Tomografía computarizada.

TRG: Tasa de respuesta global.

VEB: Virus de Epstein Barr.

VGI: Evaluación Geriátrica Integral.

I. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN.

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el subtipo de linfoma no Hodgkin más frecuente, comprendiendo el 25-35% de los casos de nuevo diagnóstico (Swerdlow, *et al* 2017). Es más frecuente en individuos de edad avanzada con una media de edad al diagnóstico de 70 años (Smith *et al*, 2011), y casi un tercio de los pacientes recién diagnosticados tiene más de 75 años de edad (Armitage, 2007), aunque puede darse también en niños y personas jóvenes. Es ligeramente más frecuente en varones que en hembras.

En las neoplasias linfoides, las células tumorales tienden a imitar las diferentes etapas de maduración de las células normales; así, el LDCGB se origina sobre linfocitos B muy similares a los centroblastos del centro germinal (subtipo "GCB") o sobre células recién salidas del centro germinal (tipo plasmablastos) o post-centro germinal (tipo "ABC"). La célula de origen de las neoplasias linfoides B es la base para su clasificación.

La clasificación de la OMS 2008 (Swerdlow *et al*, 2008), y su actualización en 2017 (Swerdlow *et al*, 2017) (Tabla 1) es un consenso sobre el diagnóstico de estos tumores y, aunque aún existen temas sin resolver, el progresivo mejor conocimiento de la biología y la utilización de técnicas morfológicas, fenotípicas e inmunohistoquímicas, genéticas y moleculares han permitido utilizar un lenguaje común y desarrollar nuevos esquemas y estrategias terapéuticas relativamente específicas de cada entidad.

Tabla 1. Clasificación de linfomas de células B grandes según la clasificación OMS 2017. (Swerdlow *et al*, 2017).

<p>Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), NOS</p> <ul style="list-style-type: none">Tipo célula B Centro Germinal*Tipo célula B activada * <p>Linfoma de células grandes B rico en células T/ Histiocitos.</p> <p>LDCGB primario del Sistema Nervioso Central (SNC).</p> <p>LDCGB primario cutáneo, del tipo de la pierna.</p> <p>LDCGB Virus de Epstein Barr positivo (VEB positivo), NOS*</p> <p>LDCGB asociado a inflamación crónica.</p> <p>Granulomatosis linfomatoide.</p> <p>Linfoma de células grandes B primario mediastínico (tímico).</p> <p>Linfoma de células grandes B intravascular.</p> <p>Linfoma plasmablástico.</p> <p>Linfoma primario de cavidades.</p> <p>LDCGB HHV8 positivo*</p> <p>Linfoma de células B de alto grado, con reordenamientos de MYC y BCL2 y / o BCL6 *</p> <p>Linfoma de células B de alto grado, NOS*</p> <p>Linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre LDCGB y linfoma de Hodgkin clásico.</p> <p>Linfoma de células B grandes ALK positivo.</p> <p>Linfoma de células B grandes con reordenamiento de IRF4.</p>
--

* Cambios respecto a la clasificación de 2008.

2. BIOLOGÍA DEL LDCGB.

2.1. SUBTIPOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN OMS 2017.

Estudios morfológicos, biológicos y clínicos han subdividido los LDCGBs en variantes morfológicas, subtipos moleculares y diferentes entidades específicas, como se muestra en la tabla 1. Sin embargo, la mayoría de casos no cumplen los criterios necesarios para ser incluidos en ninguna de las categorías específicas, por lo que serán clasificados como LDCGB sin especificar, los cuales se subdividen en los subtipos moleculares “células B del centro germinal” (GCB) y “células B activadas” (ABC) (Tabla 1).

El linfoma folicular grado 3B (LF 3B) está más relacionado clínica y biológicamente con el LDCGB que con el linfoma folicular (Horn *et al*, 2011 ; Salaverria & Siebert, 2011), comportándose ambos como linfomas agresivos, por lo que el manejo de este linfoma es similar al del LDCGB (Hiddemann *et al*, 1996 ; Wahlin *et al*, 2012).

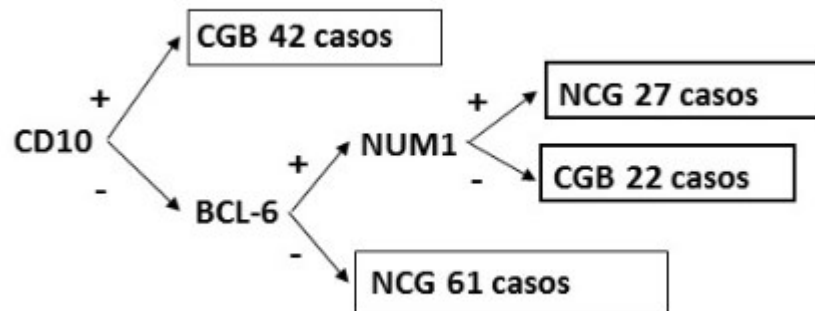
2.2. INMUNOFENOTIPO, GENÉTICA Y ALTERACIONES MOLECULARES.

Empleando técnicas de microarrays de DNA, el LDCGB se puede dividir en 2 subgrupos moleculares que presentan diferentes perfiles de expresión génica: subtipo GCB y subtipo ABC (Alizadeh *et al*, 2000 ; Rosenwald *et al*, 2002 ; Shipp *et al*, 2002 ; Savage *et al*, 2003), quedando algunos casos (10-15%) aún como inclasificables por el perfil génico. Cada subtipo podría ser considerado como entidades separadas (Lenz & Staud, 2010), ya que su comportamiento clínico y biológico es distinto, así como su pronóstico, ya que el tratamiento convencional (tipo R-CHOP) tiene peores resultados de supervivencia en el subtipo ABC que en el GCB.

Los estudios de perfil de expresión génica son complejos y costosos y no están al alcance de los laboratorios asistenciales, por lo que se han desarrollado varios algoritmos mediante inmunohistoquímica, siendo el más sencillo y empleado el algoritmo de Hans (Hans *et al*, 2004) (Figura 1), que clasifica los LDCGBs en subtipo GCB y no-GCB en base a la

expresión de 3 marcadores: CD10, BCL6 y IRF4/MUM1, cada uno considerado positivo si al menos el 30% de las células tumorales lo expresan.

Figura 1. Algoritmo de Hans.



Aunque los algoritmos de inmunohistoquímica están disponibles en cualquier laboratorio asistencial, adolecen de falta de reproducibilidad y exactitud, pero, dado que la determinación de la célula de origen está empezando a cobrar relevancia clínica, especialmente en el contexto de ensayos clínicos, estos algoritmos se consideran una alternativa aceptable en el caso de que las técnicas genéticas no estén disponibles (Swerdlow *et al*, 2017), como sucede en la gran mayoría de laboratorios asistenciales.

Los estudios genéticos de hibridación in situ (FISH, fluorescence in situ hybridization) son hoy día necesarios para detectar alteraciones en algunos genes que, como veremos, son importantes marcadores pronósticos (Swerdlow *et al*, 2017). La translocación más frecuente en el LDCGB (30% de casos) ocurre en el gen BCL6 (reordenamiento de la región 3q27), siendo más frecuente en el subtipo ABC. La t(14;18), que implica el gen BCL2, se detecta en el 20-30% de casos, más frecuentemente en el subtipo GCB, asociándose generalmente a la expresión de las proteínas BCL2 y CD10. El reordenamiento del gen MYC se observa en el 8-14% de casos, con igual frecuencia en los subtipos ABC y GCB y, a diferencia con el linfoma de Burkitt, se asocia generalmente con un cariotipo complejo. Aproximadamente la mitad de los casos de LDCGB que presentan translocaciones de MYC tienen también translocaciones de BCL2 y/o BCL6; estos casos deben encuadrarse en la nueva categoría denominada linfoma B de alto grado con

reordenamiento de MYC y BCL2 y/o BCL6 (linfomas doble o triple hit) (Swerdlow et al, 2017).

Varios estudios han investigado el espectro mutacional del LDCGB, encontrando diferentes mutaciones que parecen estar implicadas en la patogenia del linfoma. Algunas mutaciones son más frecuentes en alguno de los tipos moleculares, mientras que otras aparecen en ambos tipos. Por ejemplo, las mutaciones en EZH2 y GNA13 son casi exclusivas del subtipo GCB, mientras que las mutaciones en CARD11, MYD88, y CD79B son características del subtipo ABC (Swerdlow *et al*, 2017). Un estudio reciente ha analizado las alteraciones de 372 genes en 574 muestras de biopsia de pacientes con LDCGB, encontrando 4 subtipos genéticos, a los que denominan MCD (caracterizado por la coexistencia de MYD88L265P y mutaciones en CD79B), BN2 (caracterizado por fusiones en BCL6 y mutaciones en NOTCH2), N1 (basado en mutaciones en NOTCH1), y EZB (basado en mutaciones en EZH2 y translocaciones en BCL2).

Estos subtipos difieren en su perfil de expresión génica y en su sensibilidad a la inmunoterapia, con mejor pronóstico para los subtipos BN2 y EZB y peores resultados en los subtipos MCD y N1. En los subtipos MCD y BN2 se observó una activación crónica de la vía del receptor de la célula B, susceptible de ser inhibida con fármacos dirigidos (Schmitz *et al*, 2018).

3. FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS.

La gran complejidad y heterogeneidad de los LDCGB ha hecho necesaria la búsqueda de factores pronósticos que permitan de la manera más exacta y simple posible separar los pacientes en grupos de riesgo y así poder desarrollar estrategias terapéuticas adecuadas a cada grupo. La identificación de los pacientes que tienen peores resultados con los tratamientos actuales constituye la base para los tratamientos individualizados ajustados al riesgo.

Podríamos señalar muchos factores pronósticos pero entre los más relevantes destacan aquellos relacionados con las propias características del paciente y del linfoma, como el estado general (Shipp, 1994), sexo masculino (Swerdlow *et al*, 2017), la edad

avanzada (Shipp *et al*, 1993), la extensión de la enfermedad (estadio de Ann-Arbor), la presencia de grandes masas (mayores de 10 cm de diámetro) (Rodríguez *et al*, 1992 ; Feugier *et al*, 2005), la afectación concordante de la médula ósea (Robertson *et al*, 1991 ; Campbell *et al*, 2006 ; Chung *et al*, 2007 ; Sehn *et al*, 2011 ; Yao *et al*, 2018), o la presencia de enfermedad extranodal (Coiffier *et al*, 1991 ; Shipp *et al*, 1993 ; Castillo *et al*, 2013). Además, factores biológicos como el incremento en los niveles séricos de Lactato Deshidrogenasa, LDH (Rodríguez *et al*, 1992 ; Shipp *et al*, 1993), Beta 2 microglobulina (Rodríguez *et al*, 1992 ; Shipp *et al*, 1993) o cadenas ligeras libres, el descenso en la cifra de linfocitos y/o monocitos al diagnóstico (reflejo del sistema inmune del paciente), la deficiencia de vitamina D o la presencia de proteínas monoclonales de tipo IgM también influye de forma negativa en el pronóstico (Cox *et al*, 2008 ; Porrata *et al*, 2014 ; Watanabe *et al*, 2014 ; Swerdlow *et al*, 2017).

La valoración conjunta de algunos de los factores previamente descritos llevó en 1993 a diseñar el Índice Pronóstico Internacional (IPI) (The International Non-Hodgkin lymphoma Prognostic Factors Project) (Shipp *et al*, 1993), siendo este modelo el más utilizado en la actualidad. El IPI incluye las 5 variables que tuvieron influencia independiente sobre la supervivencia en este estudio: edad > 60 años, LDH > normal, estadios III y IV de Ann Arbor, afectación de más de un área extranodal, y afectación del estado general según el ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) superior o igual a 2. Con ello se establecieron 4 grupos pronósticos con diferente respuesta al tratamiento, supervivencia libre de recaída/progresión (SLP) y supervivencia global (SG). En pacientes menores de 60 años, el IPI puede limitarse a 3 variables (a-IPI o IPI ajustado a la edad): LDH, estado general y estadio de Ann Arbor, estableciéndose de nuevo 4 grupos con diferente pronóstico (Shipp *et al*, 1993 ; Shipp, 1994) (Tabla 2).

Este índice tiene más influencia en el pronóstico que cualquiera de los factores tomados individualmente.

Tabla 2. Índice Pronóstico Internacional (IPI) e IPI ajustado a la edad (a-IPI).

Grupo de riesgo	Factores de riesgo	Respuestas Completas (%)	Supervivencia Global a los 5 años (%)
IPI			
Bajo	0 o 1	87	73
Intermedio / Bajo	2	67	51
Intermedio / Alto	3	55	43
Alto	4 o 5	44	26
a-IPI (pacientes ≤ 60 años)			
Bajo	0	92	83
Intermedio / Bajo	1	78	69
Intermedio / Alto	2	57	46
Alto	3	46	32

Shipp *et al*, 1993.

IPI y Factores de riesgo: Se adjudica 1 punto por cada variable o factor de riesgo

- 1) Edad > 60 años
- 2) LDH > normal
- 3) Estado general (ECOG) ≥ 2
- 4) Estadio de Ann Arbor III o IV
- 5) Áreas extranodales afectas >1

a-IPI y Factores de Riesgo: Se adjudica 1 punto por cada variable o factor de riesgo

- 1) LDH > normal
- 2) Estado general (ECOG) ≥ 2
- 3) Estadio de Ann Arbor III o IV

Con la incorporación a los esquemas terapéuticos clásicos (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) del Ac. Monoclonal (Ac Mo) anti-CD20 (rituximab) desde el año 2002 (Coiffier *et al*, 2002), la supervivencia de los pacientes con LDCGB ha mejorado significativamente y ha dejado obsoletos a algunos de los antiguos marcadores pronósticos de supervivencia. El IPI mantiene su valor predictivo en la era del rituximab (Ziepert *et al*, 2010) pero, algunos autores (Sehn *et al*, 2007 ; Bari *et al*, 2010) abogan por un modelo de IPI Revisado (R-IPI), en el que los factores se redistribuyen y se identifican sólo tres grupos pronósticos (muy bueno, bueno y pobre), aunque este índice no es capaz de identificar ningún grupo de pacientes con supervivencia <50% (Tabla 3). Por este motivo, han surgido posteriormente otros índices, como el NCCN-IPI (Zhou *et al*, 2014) o el GELTAMO-IPI

(Montalban *et al*, 2017), que sí identifican un grupo de pacientes con muy mal pronóstico, aunque su uso aún no se ha generalizado y los índices IPI y R-IPI siguen siendo los más empleados.

Tabla 3. IPI en pacientes tratados con rituximab (R-IPI).

R-IPI	Factores de riesgo	Supervivencia Libre de Progresión a los 4 años (%)	Supervivencia Global a los 4 años (%)
Muy Bueno	0	94	94
Bueno	1, 2	80	79
Pobre	3, 4, 5	53	55

Sehn *et al*, 2007.

Respecto a los marcadores pronósticos biológicos, es de gran importancia el perfil de expresión génica, observándose mejor SG de forma independiente al IPI en el subtipo centro germinal respecto al subtipo de linfocito activado en pacientes con LDCGB tratados con R-CHOP (Lossos *et al*, 2004 ; Jais *et al*, 2008 ; Lenz *et al*, 2008).

La translocación del oncogen MYC, parece implicar una inferior supervivencia en pacientes tratados con inmunoterapia (SLP 31% vs 66%, $p= 0,006$ y SG 33% vs 72%, $p= 0,016$) (Savage *et al*, 2009).

El impacto pronóstico negativo de las translocaciones de MYC aumenta con la presencia simultánea de translocaciones en BCL2 o BCL6 determinadas por FISH. Este subgrupo de linfomas, denominados “doble hit” (5-10% de los LDCGB) tienen un curso clínico agresivo y malos resultados con los tratamientos convencionales, especialmente los casos con translocaciones de MYC y BCL2, que son mucho más frecuentes en el subtipo GCB, (Johnson *et al*, 2009 ; Barrans *et al*, 2010 ; Aukema *et al*, 2011 ; Scott *et al*, 2015). Actualmente, es razonable la realización de MYC y BCL2 por FISH en todos los pacientes diagnosticados de LDCGB por su implicación pronóstica.

La coexpresión de MYC y BCL2 (LDCGB doble expresor), definida generalmente como expresión de MYC en $\geq 40\%$ de las células y +BCL2 en $\geq 50\%$, es más frecuente en el subtipo ABC y se asocia con peor supervivencia en varias series retrospectivas (Molina *et al*, 2014 ; Sarkozy *et al*, 2015).

4. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA.

4.1. TRATAMIENTO EN ESTADIOS AVANZADOS.

Aproximadamente el 75% de los pacientes con LDCGB se diagnostican en estadio avanzado, definido generalmente como estadios 3 y 4 de Ann Arbor o estadios 1 y 2 con masas voluminosas >10 cm (Sehn & Gascoyne, 2015).

El último gran avance en el tratamiento de 1ª línea de los pacientes con LDCGB se produjo en el año 2002, con la publicación del estudio randomizado del grupo GELA (Coiffier *et al*, 2002) en el que se demostraba la superioridad, en cuanto a supervivencia libre de evento (SLE) y SG, de añadir rituximab al tratamiento estándar CHOP (R-CHOP), tanto en pacientes con pronóstico favorable como desfavorable, estableciendo el régimen R-CHOP como la terapia estándar en pacientes mayores de 60 años con LDCGB en estadio no localizado. Las diferentes actualizaciones de este estudio (Feugier *et al*, 2005; Coiffier *et al*, 2010) confirman la solidez de estos resultados con 10 años de seguimiento.

Otros ensayos clínicos randomizados, recogidos en la Tabla 4, han corroborado estos resultados, estableciendo el régimen R-CHOP como el tratamiento estándar para pacientes <60 años sin factores pronósticos desfavorables. El ensayo clínico RICOVER-60 demostró que 6 ciclos (en comparación con 8) de R-CHOP es suficiente (Pfreundschuh *et al*, 2008). Sin embargo, tanto los pacientes jóvenes con factores de mal pronóstico (IPI ajustado 2-3) como los pacientes muy ancianos (>80 años) han sido de forma sistemática excluidos en todos los ensayos clínicos citados. Aunque asumimos que R-CHOP-21 es el estándar también para ellos, estos grupos de pacientes tienen unas características especiales que nos obligan a buscar tratamientos ajustados a su realidad para mejorar sus resultados, en el contexto de ensayos clínicos.

Tabla 4. Estudios comparativos entre R-CHOP vs CHOP.

Estudio	Diseño	Pacientes	Régimen	Supervivencia Global	Supervivencia Libre de Enfermedad
Coiffier, 2002	Prospectivo Aleatorizado	N= 399 1ª línea Edad 60-80 años	R-CHOP vs CHOP / 21 días (8 ciclos)	70% vs 57% P= 0.007	57% vs 38% P< 0.0001
Pfreundschuch, 2006 (MinT)	Prospectivo Aleatorizado	N= 823 1ª línea Edad 18-60 años	R-CHOP like vs CHOP like	93% vs 84% P= 0.0001	79% vs 59% P< 0.0001
Pfreundschuch, 2008 (RICOVER)	Prospectivo Aleatorizado	N= 1222 1ª línea Edad 61-80 años	R-CHOP14 vs CHOP14 (6 vs 8 ciclos)	67.7% vs 78.1% P= 0.018 (6 ciclos)	56% vs 73% P< 0.0001 (6 ciclos)
Haberman, 2006	Prospectivo Aleatorizado	N= 632 1ª línea Edad > 60 años	R-CHOP vs CHOP / 21 días	No alcanzada	53% vs 46% P= 0.04

Se han investigado en ensayos clínicos fase 3 diferentes estrategias para intentar mejorar los resultados de R-CHOP, entre ellas regímenes más intensos como R-ACVBP (André *et al*, 2004 ;Récher *et al*, 2011) , R-EPOCH (Wilson *et al*, ASH 2016, Abstract 469) o R-CHOP-14 (Cunningham *et al*, 2013 ; Delarue *et al*, 2013), tratamiento de mantenimiento tras R-CHOP con diferentes agentes, como rituximab (Jaeger *et al*, 2015) o lenalidomida (Thieblemont *et al*, 2017), trasplante autólogo de consolidación tras la 1ª línea (Schmitz *et al*, 2012 ; Stiff *et al*, 2013 ; Chiappella *et al*, 2017) o intensificación del tratamiento según la respuesta precoz evaluada por tomografía por emisión de positrones (PET) (Dührsen *et al*, 2018). Sin embargo, ninguno de estos ensayos ha demostrado un claro beneficio sobre el tratamiento estándar de R-CHOP-21 (administración cada 21 días), por lo que es difícil justificar el empleo de regímenes alternativos para los pacientes con LDCGB fuera de ensayos clínicos (Sehn & Gascoyne, 2015).

El empleo de radioterapia de consolidación sobre masas bulky o masas residuales se ha utilizado con frecuencia, aunque no hay estudios randomizados que demuestren su beneficio y la mayoría de estudios se han realizado antes de que la PET/TC se convirtiera en la técnica estándar de evaluación de la respuesta. Según la experiencia retrospectiva de British Columbia, la radioterapia de consolidación podría aportar beneficio en pacientes con masas residuales PET+ tras el tratamiento con R-CHOP, y podría evitarse con seguridad en pacientes con masas bulky al diagnóstico y remisión completa metabólica tras R-CHOP (Freeman *et al*, ASH 2017 ; abstract 8239).

4.2. TRATAMIENTO EN ESTADIOS LOCALIZADOS.

En torno a 1/4 de los pacientes presentan al diagnóstico enfermedad localizada que puede abarcarse en un solo campo de radiación, por lo que podría plantearse un tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia. En un estudio fase 3 realizado antes de la era del rituximab por el Southwest Oncology Group (SWOG), 401 pacientes con linfoma de grado intermedio o alto de malignidad fueron randomizados a recibir CHOP x 8 ciclos o CHOP x 3 ciclos seguido de radioterapia en campo afecto. En el análisis inicial, el tratamiento combinado se asoció con mejor SLP y SG (Miller *et al*, 1998), por lo que esta modalidad de tratamiento se convirtió en estándar durante muchos años. Sin embargo, en análisis posteriores se evidenció que la mejoría en la supervivencia desaparecía con el seguimiento a largo plazo, debido a un mayor número de recaídas en la rama de tratamiento combinado, la mayoría fuera del campo de irradiación (Stephens *et al*, 2016), por lo que el beneficio a largo plazo del tratamiento combinado es dudoso, y más desde la introducción del rituximab en el tratamiento.

En 2005 el grupo francés Lysa/Goelams inició un ensayo aleatorizado en pacientes con LDCGB no voluminoso (definido por un tamaño del tumor <7 cm) en estadio limitado. Los pacientes fueron estratificados según el IPI modificado por Miller: pacientes con IPI = 0 (sin factor de riesgo) y pacientes con IPI ≥ 1 (≥ 1 factor de riesgo) recibieron 4 ó 6 ciclos consecutivos de R-CHOP 14, respectivamente, seguidos o no por RT sobre campo afecto (dosis de 40 Gy). Una novedad de este estudio es que todos los pacientes fueron evaluados mediante FDG-PET al inicio del estudio, después de 4 ciclos de R-CHOP y al final del tratamiento. Para los pacientes en respuesta parcial (definida por una regresión del tumor > 50%, pero con una FDG-PET persistente positiva) después de cuatro ciclos se recomendaron 2 ciclos adicionales de R-CHOP seguido de RT (aunque no estuviese asignada inicialmente). La supervivencia libre de evento a los 5 años fue del 87% en el grupo de R-CHOP frente a 91% en el grupo R-CHOP + RT, y la SG a 5 años del 90% en el grupo R-CHOP frente a 95% en el grupo de R-CHOP + RT. En ninguna de las dos se observaron diferencias estadísticamente significativas. Para los pacientes en remisión completa metabólica

después de los 4 ciclos de R-CHOP, la supervivencia libre de evento a los 5 años fue del 89% en el grupo R-CHOP frente a 91% en el grupo R-CHOP + RT (Lamy *et al*, 2018). Estos resultados demuestran que en LDCGB en estadios limitados y sin enfermedad voluminosa, la adición de la RT no es significativamente superior a la administración solo de R-CHOP y debe reservarse a la minoría de pacientes que no alcanzan remisión completa después de R-CHOP.

5. TRATAMIENTO DE RESCATE.

En conjunto, entre el 30-40% de los pacientes con LDCGB presentan enfermedad refractaria o recaen tras la 1ª línea de tratamiento. La superioridad del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) sobre la quimioterapia de consolidación en pacientes con linfoma agresivo en recaída quimiosensible fue establecida por el estudio randomizado PARMA en los años 90 (Philip *et al*, 1995). Aunque no existen estudios randomizados en la era del rituximab, el TAPH sigue considerándose el tratamiento estándar para estos pacientes, ya que menos del 10% de los pacientes tratados con regímenes de rescate sin trasplante consiguen remisiones prolongadas (Oliansky *et al*, 2011). El principal factor pronóstico es la situación del linfoma en el momento del trasplante, ya que los pacientes en RC metabólica tienen resultados significativamente mejores que los pacientes en RP (SLP del 72-87% vs 18-49%) (Schot *et al*, 2007 ; Derenzini *et al*, 2008 ; Terasawa *et al*, 2010 ; Sauter *et al*, 2015 ; Ulaner *et al*, 2015).

Por tanto, los pacientes deben recibir un régimen de rescate antes de proceder al trasplante, ya que este no está indicado en pacientes quimio-refractarios (Caballero *et al*, 2003). Hoy día, con el empleo de regímenes de 1ª línea altamente efectivos que combinan rituximab y quimioterapia, los pacientes con LDCGB que son refractarios o recaen son más difíciles de rescatar con los tratamientos habituales. Este hecho se documentó en un estudio retrospectivo multicéntrico del grupo GELTAMO, que analizó 163 pacientes tratados con R-ESHAP (rituximab, etopósido, citarabina, cisplatino, metilprednisolona), observándose una significativamente peor SLP (17% versus 57% a los 3 años) y SG (38% versus 67% a los 3 años) en los pacientes pre-tratados con rituximab (Martin *et al*, 2008).

La situación del linfoma en el momento de recibir el régimen de rescate es otro factor pronóstico clave. Así, los pacientes con enfermedad refractaria primaria (enfermedad estable o progresión con el tratamiento de inducción, como el presente caso) raramente alcanzan RC con los regímenes de 2ª línea (Martin *et al*, 2008 ; Crump *et al*, 2017), y los pacientes con recaída precoz (<1 año desde el diagnóstico) tienen peor pronóstico que los pacientes con recaída tardía (Philip *et al*, 1995 ; Gisselbrecht *et al*, 2010).

Los regímenes más comúnmente utilizados, como R-ESHAP, R-DHAP (rituximab, dexametasona, citarabina, cisplatino), R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino, etopósido) o R-GDP (rituximab, gemcitabina, dexametasona, cisplatino), han mostrado pobres resultados en pacientes pre-tratados con rituximab, con tasas de respuesta entre 40-50% y SLP a largo plazo en torno al 20%, sin diferencias significativas de eficacia entre ellos en los estudios fase 3 publicados (Gisselbrecht *et al*, 2010 ; Crump *et al*, 2014). La elección de uno u otro dependerá de la experiencia clínica del centro y el perfil de toxicidad de cada régimen.

Como los resultados son pobres con todos los regímenes mencionados, la mejor opción para estos pacientes es incluirlos en ensayos clínicos con regímenes que incluyan nuevos fármacos o que investiguen nuevas estrategias terapéuticas. En este contexto, la sustitución de ofatumumab por rituximab no ha demostrado ningún beneficio en un estudio randomizado (Van Imhoff *et al*, 2014). Sin embargo, la incorporación de lenalidomida o ibrutinib al régimen de rescate ha mostrado resultados esperanzadores en varios estudios fase 1 (Feldman *et al*, 2014 ; Martin *et al*, 2016 ; Sauter *et al*, 2018), aunque son necesarios nuevos estudios con mayor número de pacientes antes de que pueda recomendarse su uso. La estrategia con resultados más prometedores en pacientes refractarios es la administración de células T autólogas con receptor antigénico quimérico anti-CD19 (CAR T-cells) (Neelapu *et al*, 2017 ; Schuster *et al*, 2017), aunque los estudios realizados tienen aún un corto seguimiento, por lo que su eficacia a largo plazo no ha sido demostrada.

En el caso de pacientes no candidatos a trasplante por la presencia de comorbilidades que lo contraindiquen o por la edad (en general, pacientes >70 años), el objetivo del tratamiento de rescate ya no es la curación del linfoma, sino el control de la

enfermedad para mejorar los síntomas y la calidad de vida del paciente (Morrison *et al*, 2015). No existe un tratamiento de 2ª línea de elección para estos pacientes, por lo que la mejor opción es generalmente su inclusión en ensayos clínicos que incluyan nuevos fármacos (Morrison *et al*, 2015 ; Tilly *et al*, 2015). Fuera de ensayos clínicos, las opciones son variadas e incluyen tratamiento de soporte, quimioterapia oral, esteroides o regímenes de rescate de administración intravenosa ambulatoria que no presenten una toxicidad muy elevada. La elección de una opción u otra depende del tratamiento recibido previamente y de la toxicidad esperable de cada régimen en función del estado general del paciente y de su reserva funcional y comorbilidades.

Uno de los regímenes más utilizados en España como uso compasivo en pacientes no candidatos a TAPH es R-GEMOX (rituximab, gemcitabina, oxaliplatino). En un estudio fase 2, se incluyeron 49 pacientes con LDCGB refractario (n=6) o en recaída (n=43), no candidatos a TAPH (el 35% en recaída post-TAPH). Tras 4 ciclos de R-GEMOX, las tasas de remisión completa (RC) y respuesta global fueron del 17% y 44%, respectivamente. Sin embargo, los pacientes que habían recibido previamente rituximab tuvieron tasas de respuesta significativamente más bajas (23% versus 65%; P=0.004) y peor supervivencia libre de progresión (SLP) (mediana de 4 versus 11 meses, P=0.02) que los pacientes que no habían recibido rituximab antes del R-GEMOX. Por otro lado, el régimen fue bien tolerado, siendo la principal toxicidad grados 3-4 la infecciosa (22% de los ciclos) (Mounier *et al*, 2013). Por tanto, este régimen puede permitir el control temporal de la enfermedad en algunos pacientes, con un perfil de toxicidad adecuado.

Otras posibilidades de tratamiento generalmente recomendadas a partir de la 3ª línea son pixantrone (aprobada en España) (Pettengell *et al*, 2012 ; Eyre *et al*, 2016 ; Pettengell *et al*, 2016), R-Bendamustina (uso compasivo) (Ohmachi *et al*, 2013 ; Vacirca *et al*, 2014), o lenalidomida (uso compasivo) (Czuczman *et al*, 2017). En cualquier momento de la evolución de la enfermedad, puede emplearse como tratamiento paliativo quimioterapia oral como ciclofosfamida o etopósido, en monoterapia o en combinación a dosis bajas (terapia metronómica) (Coleman *et al*, 2008), esteroides o radioterapia paliativa local sobre sitios de enfermedad sintomática, en función de la situación clínica del paciente.

6. LDCGB EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA.

6.1. DEFINICIÓN DE PACIENTE ANCIANO.

La definición de paciente anciano probablemente sea uno de los aspectos de mayor controversia. En varios estudios realizados se consideró como edad de corte los 60 a 65 años, sugiriéndose los 65 años como el corte adecuado para esta definición y de hecho es la cifra que se utiliza en muchos centros para realizar el TAPH (Martense *et al*, 2000 ; Sarkozy *et al*, 2013). 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 anciano con LDGCB como aquél en el que las condiciones clínicas o mentales no lo hacen apto para recibir quimioterapia a altas dosis y trasplante de médula ósea sin riesgo excesivo. (Pfreundschuh *et al*, 2010).

Catalogar a una persona de anciana es un hecho muy variable, que cambia en cada individuo y para ello es necesario definir la edad efectiva de una persona, que puede establecerse teniendo en cuenta cuatro tipos de edades (Baltes, 2004):

- Edad cronológica: es el número de años transcurridos desde el nacimiento de la persona.
- Edad biológica: está determinada por el grado de deterioro de los órganos.
- Edad psicológica: representa el funcionamiento del individuo en cuanto a su competencia conductual y adaptación.
- Edad social: establece el papel individual que debe desempeñarse en la sociedad en la que el individuo se desenvuelve.

Por esta razón, el proceso de envejecimiento no debe ser visto solo desde el punto de vista cronológico, sino que deben tenerse en cuenta los factores personales y ambientales que influyen en él (Rosa *et al*, 2003).

6.2. EPIDEMIOLOGIA DE LDCGB EN ANCIANOS.

Los linfomas no Hodgkin son neoplasias frecuentes en ancianos, y su incidencia está aumentando, sobre todo en pacientes mayores de 60 años, afectando por igual a ambos sexos (Morrison *et al*, 2015). Este grupo de pacientes constituye un problema creciente, por el incremento de la incidencia de los linfomas en general, pero fundamentalmente por el envejecimiento de la población mundial (Murray *et al*, 1997 ; Thieblemont *et al*, 2008).

La mediana de edad de los linfomas no Hodgkin en general es de 70 años (Smith *et al*, 2011), 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 (Armitage, 2007). Se espera que la proporción de la población >75 años en los países desarrollados (Europa, USA, etc...) se duplique en los próximos años. En la Unión Europea el número de personas mayores de 80 años aumentará el 50% (Mora & Zucca *et al*, 2007). Si tenemos en cuenta que el LDCGB es el más frecuente (Swerdlow *et al*, 2016 ; Latta *et al*, 2013) conocer las características, comorbilidades, tratamientos, etc... de esta población es uno de los grandes retos actuales.

6.3. SUBTIPOS DE LDCGB EN ANCIANOS.

El LDCGB representa el tipo histológico más frecuente de los linfomas no Hodgkin en pacientes ancianos (Nabhan *et al*, 2012). La variante inmunoblástica, morfológicamente definida y que se asocia con peor pronóstico, es más frecuente en pacientes ancianos (Friedberg & Fisher, 2008 ; Ott *et al*, 2010). En cuanto a la célula de origen, el subtipo más frecuente es el de célula B activada (ABC) de peor pronóstico. (Oschlies *et al*, 2006).

El diagnóstico de linfomas primarios cutáneos tipo pierna se hace más frecuentemente en mujeres mayores de 70 años (Swerdlow *et al*, 2016).

El linfoma de Burkitt 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 (**linfoma doble expresores**) suelen observarse en edades más avanzadas que el grupo global de los LDGCB.

Por último, el subtipo LDCGB-Virus Epstein Barr positivo, aunque en la actualización OMS 2017 no es una entidad asociada únicamente a ancianos, sí es cierto que es más incidente en estos. Este tipo de linfoma tiene un curso agresivo y se asocia con un mal pronóstico, con una mediana de supervivencia global de tan solo 2 años (Oyama *et al*, 2007 ; Park *et al*, 2007).

6.4. PECULIARIDADES DE LOS ANCIANOS CON LDCGB.

6.4.1. Pérdida de capacidad funcional con la edad.

La edad en sí misma implica una pérdida de la reserva funcional de muchos de los sistemas fisiológicos. El paciente anciano presenta algunas características biológicas que condicionan su tolerancia al tratamiento quimioterápico por toxicidad (Fields & Linch, 2012) Estas características son:

- Disminución del flujo sanguíneo renal, que deriva en una reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG) de alrededor de 1ml/ min/ año desde la edad de 40 años. Este menor filtrado glomerular implica un retraso en la tasa de excreción de drogas por lo que podría ser necesario un ajuste de dosis según el aclaramiento de creatinina. (Pal & Hurria, 2010).
- Disminución de la función hepática, debido a la cual se puede ver alterado el metabolismo de muchas drogas. Dichas características han sido definidas como factores importantes a la hora de tomar decisiones terapéuticas en ancianos, no sólo por la modificación de la cinética farmacológica que esto implica (Marchesini *et al*, 1988 ; Wynne *et al*, 1989), sino por los modos de vida que obliga a llevar a estos pacientes.
- La reserva hematológica también se ve reducida en ancianos (Marley *et al*, 1999); los niveles de hemoglobina son más bajos y los pacientes pueden sufrir mayor

toxicidad después de la quimioterapia (Ziepert *et al*, 2008). La anemia asociada al aumento de edad se debe con frecuencia a enfermedades crónicas concomitantes, pero hay evidencia de que las células madre muestran cada vez mayor resistencia a la eritropoyetina (Ershler *et al*, 2005), que puede deberse a una mayor expresión de citoquinas proinflamatorias, aunque no se asocie ninguna enfermedad crónica (Vanasse & Berliner, 2010).

- El sistema inmunitario del anciano está claramente disminuido.
- La sarcopenia (pérdida de masa músculo esquelética) está siendo estudiada ampliamente en estos enfermos y en pacientes con LDCGB parece ser por sí misma un factor de mal pronóstico (Lanic *et al*, 2014).
- En cuanto a la función cardíaca de los ancianos, esta puede verse reducida sin tener ninguna historia previa de alteración cardíaca o signos de cardiopatía isquémica. La evaluación de la función cardíaca (fracción de eyección ventricular izquierda) y respiratoria son muy importantes y necesarias en el paciente anciano.
- La función de los nervios periféricos generalmente no se deteriora con la edad, pero la neuropatía periférica adquirida es más frecuente en los ancianos, especialmente en diabéticos.
- Finalmente, aunque el declive intelectual en la mayoría de los pacientes de edad avanzada es generalmente leve, la demencia no es rara y puede haber pasado desapercibida antes del desarrollo del linfoma.

6.4.2. Comorbilidades.

El término comorbilidad fue introducido en Medicina por Alvan Feinstein (1970) al observar que los errores al clasificar y analizar la comorbilidad conducían a muchas dificultades en los resultados de los estudios médicos. Por lo tanto, definió comorbilidad como la existencia de una entidad clínica adicional distinta que ocurre durante el curso clínico de un paciente con una enfermedad no deseada en estudio. El aumento de la tasa de mortalidad en pacientes con comorbilidades, puede ser debido a la comorbilidad intrínseca en sí, a la reducción de la dosis de tratamiento debido a esa enfermedad-

comorbilidad previa o al aumento de la incidencia de las complicaciones relacionadas con el tratamiento; de hecho, se han desarrollado distintos índices especialmente pensados para pacientes con cáncer, valorando las condiciones que podrían afectar a la supervivencia de estos pacientes.

Los intentos iniciales para medir la comorbilidad implicaban una simple dicotomía de presencia o ausencia de enfermedad sin considerar la severidad, por lo cual Kaplan & Feinstein (1974) definieron y clasificaron la comorbilidad de acuerdo a su severidad. Esta clasificación fue ampliada posteriormente por Charlson, quien otorgó diferentes pesos de acuerdo al riesgo de mortalidad según la severidad de las comorbilidades.

Hasta el momento, se han creado múltiples índices para evaluar la comorbilidad, con el objetivo de brindar un método estandarizado para establecer la severidad un riesgo, para modificar la enfermedad o el tratamiento y como factor pronóstico (De Groot *et al*, 2003). Algunos índices se basan en dar una puntuación específica acorde con cada enfermedad, otros gradúan la enfermedad de acuerdo con grupos de enfermedades e, incluso, otros incorporan marcadores fisiológicos de laboratorio. (Newman *et al*, 2008).

La escala de Charlson (ICC) (Charlson *et al*, 1987) con sus modificaciones es una de las escalas más utilizadas por su sencillez. (Anexo 1) El ICC se desarrolló a finales de la década de los ochenta (Charlson *et al*, 1987) en un hospital de Nueva York, a partir de los datos de mortalidad a un año en pacientes ingresados en un servicio de medicina interna. Más tarde, este índice se validó con una cohorte de pacientes afectas de cáncer de mama (Newschaffer *et al*, 1997). Incluye 19 enfermedades valoradas del 0 al 6, con una puntuación total que varía entre 0 y 37 puntos: infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica (isquemia de miembros inferiores), enfermedad vascular cerebral, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, conectivopatías, úlcera gastroduodenal, hepatopatía leve, diabetes, hemiplejía, insuficiencia renal moderada/grave, diabetes con lesión orgánica, cualquier tumor en los 5 últimos años, linfoma, leucemia, hepatopatía moderada/grave, tumor sólido metastásico y/o sida. La puntuación del índice se desarrolló adjudicando un valor a cada comorbilidad en función de la magnitud del riesgo relativo (RR) asociado con cada proceso; por ejemplo, un $RR < 1,2$ se valora como 0, un $RR \geq 1,2$ pero $< 1,5$ se valora como 1, un $RR \geq 1,5$ pero $< 2,5$ se valora

como 2, un $RR \geq 2,5$ pero $< 3,5$ se valora como 3 y a dos procesos (tumor sólido metastásico y sida) se les otorga un valor de 6. El ICC ajustado por edad (ICCa) se basa en los mismos procesos comórbidos valorados, pero incluye un factor para la edad por década: de 50 años en adelante, se añade un punto por cada década. Esta puntuación combinada edad-comorbilidad fue validada por Charlson en 1994 (Charlson *et al*, 1994).

La escala Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (Extermann *et al*, 1998 ; Extermann & Hurria, 2007) y CIRS-G, escala revisada y validada, reflejan los problemas geriátricos comunes (Parmelee *et al*, 1995 ; Aapro *et al*, 2000 ; Repetto & Comandini, 2000 ; Mistry *et al*, 2004 ; Flood *et al*, 2006 ; Koroukian *et al*, 2006 ; Nabhan *et al*, 2012) incluyendo la presencia de 12 síndromes geriátricos específicos en el caso de la escala CIRS y 14 en el caso de la escala CIRS-G, valorando objetivamente las distintas enfermedades crónicas y la severidad de cada una de ellas, además de síndromes específicos geriátricos como osteoporosis, demencia, etc...

Además, se tiene en cuenta el número de categorías en el nivel 3 de severidad y el número de categorías en el nivel 4 de severidad.

La puntuación tiene correlación con la mortalidad, frecuencia y duración de la hospitalización, uso de medicamentos, resultados anormales en los exámenes de laboratorio, funcionalidad, potencial rehabilitatorio y depresión.

(Anexo 1)

La escala propuesta por Balducci (Antonio *et al*, 2012) clasifica los pacientes en 3 tipos:

- Tipo 1: paciente funcionalmente independiente sin grandes comorbilidades. Candidato a recibir el tratamiento oncoespecífico en condiciones estándar.
- Tipo 2: paciente parcialmente dependiente con no más de 2 comorbilidades. Puede beneficiarse de un tratamiento oncoespecífico modificado con intención estándar.
- Tipo 3: paciente dependiente, con 3 o más comorbilidades o presencia de un síndrome geriátrico. Candidato a tratamientos sintomático exclusivamente.

Múltiples estudios han mostrado la influencia negativa de la presencia de comorbilidades sobre el pronóstico de los pacientes con linfoma agresivo. Por ejemplo, los datos del Registro de Cáncer de Eindhoven indican que casi el 80% de los pacientes mayores de 60 años con LNH agresivo tienen una condición comórbida presente frente al 48% en pacientes <60 años de edad (Janssen-Heijnen *et al*, 2005). En este registro, la comorbilidad más frecuente en pacientes de edad avanzada con linfoma fue la hipertensión (22%), seguida de enfermedades cardíacas y vasculares (consideradas juntas) (19%) y después un cáncer previo (15%). En el análisis multivariante realizado en este registro, la SG se asoció de forma independiente con el IPI y con una alta comorbilidad concomitante. La probabilidad de morir para aquellos pacientes con comorbilidad de alto impacto fue el doble que para los pacientes sin comorbilidad, independiente de otros factores pronósticos.

6.4.3. Estado funcional e índices pronósticos.

El estado funcional o “performance status” (PS) se evalúa rutinariamente con la determinación de la puntuación de Karnofsky o puntuación ECOG. Aunque esta valoración es muy limitada para utilizarla a la hora de tomar decisiones terapéuticas, sirve para una valoración inicial de los pacientes y ha sido muy utilizada en las escalas pronósticas de linfomas (IPI).

Como hemos visto previamente el IPI (Shipp *et al*, 1993), y el R-IPI (Sehn *et al*, 2007 ; Ziepert *et al*, 2010) son escalas pronósticas útiles en ancianos pues en ellas se incorporan pacientes de todas de las edades.

Recientemente Advani *et al* (2010) sugirió el uso de un denominado IPI Ancianos (E-IPI) donde la edad mayor de 70 años se diferencia de la edad entre 61-70 años.

Katz *et al*, en 1963, detallaron una escala con una valoración funcional en ancianos que permitiría junto a otras valoraciones, tomar una decisión sobre el tratamiento; esta escala valora la capacidad del anciano para realizar las actividades de la vida diaria, (ADLs): bañarse, vestirse, lavarse uno mismo, alimentarse, mantener la continencia, y trasladarse a una cama o a una silla sin ayuda. Otra escala valora las Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (IADLs), como el uso del teléfono, utilizar el transporte público, hacer el trabajo

de la casa, la administración del dinero y tomar medicamentos sin asistencia (Lawton & Brody, 1969 ; Weddin *et al*, 2007).

Aunque sólo alrededor del 20% de los pacientes con cáncer presenten un PS y/o un ECOG de dos o mayor, más del 50% de los pacientes mayores requieren ayuda con las IADLs (Extermann & Hurria, 2007). Esto es relevante, ya que se ha demostrado que las puntuaciones altas en la escala IADLs han sido correlacionadas con una supervivencia global inferior en pacientes con cáncer (Maione *et al*, 2005).

6.4.4. Valoración Geriátrica Integral.

La VGI surge de la comprensión de la gran heterogeneidad de la población anciana en aspectos físicos, psicológicos, culturales y socioeconómicos, todos ellos relacionados con la expectativa de vida y tolerancia al tratamiento. Abarcar globalmente estos factores, permite detectar condiciones reversibles que interfieran con el tratamiento médico del cáncer o que influyan en la manera de cómo debe ser éste administrado.

La Evaluación Geriátrica Integral (VGI) es una evaluación multidisciplinar detallada que busca identificar y hacer una descripción de los problemas y necesidades del anciano comparándolas con sus capacidades y habilidades. Incluye, además de la utilización de algunas de las escalas de comorbilidad, índices funcionales, etc, factores socioeconómicos, el estado nutricional, la función cognitiva, los estados psicológicos y la revisión de los medicamentos de los pacientes. (Extermann & Hurria, 2007 ; Mora & Zucca, 2007).

Rubenstein LZ y cols (Rubenstein *et al*, 2010) definen la VGI como un proceso multidimensional, usualmente interdisciplinario, que busca determinar las capacidades y problemas médicos, psicosociales y funcionales de un anciano frágil, con el objeto de desarrollar intervenciones efectivas. Los modelos de valoración geriátrica integral deben considerar, por lo menos, los siguientes componentes e instrumentos (Wieland *et al*, 2003): estado funcional (evaluación de la independencia en actividades básicas e instrumentales de la vida diaria a través de diferentes herramientas), enfermedades concomitantes (Índice de comorbilidades de Charlson), evaluación socioeconómica (régimen en salud, accesibilidad desde su vivienda a servicios sanitarios, redes de apoyo, entre otros), estado nutricional, estado cognitivo y síndromes geriátricos.

El objetivo más complejo de la valoración geriátrica es el paciente frágil (estado que se define más adelante), busca lograr el mayor beneficio con los menores efectos tóxicos posibles. (Rodin *et al*, 2007).

La VGI es la base para una atención integral, y proporciona una evaluación mucho más clara de la capacidad del paciente para tolerar la terapia y para comprender las propuestas de tratamiento. El problema de esta escala reside en el tiempo necesario para poder llevarla a cabo (hasta 2 horas), (Hurria *et al*, 2005), con lo cual es difícil incorporarla en la práctica clínica habitual por la escasez de tiempo y recursos.

El Intergrupo Italiano, Linfomi (IIL), ha sido de los primeros en utilizar esta VGI en linfomas, distinguiendo entre ancianos “frágiles” y “no frágiles” utilizando una combinación de instrumentos que incluía escalas de comorbilidad (Merli *et al*, 2010).

Tirelli *et al*, 2011, utilizaron la VGI para determinar la elección del tratamiento (dosis de quimioterapia, eliminación de algunos fármacos como doxorubicina o vincristina en caso de cardiopatía, neuropatía etc...) en pacientes con LDCGB mayores de 70 años. Utilizaron también la valoración/puntuación de ADLs y IADLs para valorar las dosis de los fármacos. En este estudio se incluyeron 100 pacientes a los que se les administró CHOP o R-CHOP, siendo la supervivencia a los 5 años del 72%, sugiriendo que la utilización de la VGI nos permite mejorar los resultados del tratamiento al aplicar las dosis de algunos fármacos de forma individualizada. (85% de los pacientes recibieron antraciclínicos).

6.4.5. Definición de Paciente Frágil.

La evolución en la definición del concepto de fragilidad ilustra el continuo proceso de investigación en este campo, de tal forma que hasta el momento no existe una definición exacta de paciente frágil, ni se conoce la escala ideal de evaluación. En general, se ha definido la fragilidad en el anciano como un estado que refleja la pérdida de reserva fisiológica y de los mecanismos de homeostasis. Esto conlleva la disminución de la adaptabilidad al estrés interno o externo asociado con un incremento en la vulnerabilidad a enfermedades y a complicaciones severas derivadas de la administración de tratamientos para el cáncer, lo que se traduce en un aumento global de la mortalidad (Balducci, 2003).

Desde un punto de vista médico la identificación de los pacientes ancianos como pacientes frágiles ha sido desafortunada. Esto ha provocado la exclusión de estos pacientes de los tratamientos antineoplásicos curativos, asumiendo que serían demasiado tóxicos para ser tolerados (Balducci, 2003 ; Balducci, 2007). Sin embargo, muchos de estos pacientes considerados previamente frágiles podrían beneficiarse de estos tratamientos antineoplásicos, por lo que no deberían ser excluidos de los mismos únicamente en base a su edad. Varios estudios han mostrado que el beneficio de estos tratamientos puede ser similar al de los pacientes significativamente más jóvenes (Carreca *et al*, 2005 ; Balducci, 2007).

Originariamente, se han considerado individuos frágiles aquellos que cumplían los criterios descritos por Hamerman (Hamerman, 1999), que define la fragilidad como una condición en la cual el único tratamiento posible es aquel que previene el deterioro funcional posterior, considerándose que las condiciones basales del paciente son irreversibles. Sin embargo, esta definición es claramente diferente de la mayormente utilizada actualmente en el CHS (Cardiovascular *Health Study*), publicada por (Fried *et al*, 2001), que considera a un individuo frágil como aquel que es independiente, pero es más susceptible de estrés que otros. Diferentes estudios, recogidos en la tabla, han ido perfilando mejor esta definición (Balducci & Beghe, 2000 ; Fried *et al*, 2001 ; Ensrud *et al*, 2009 ; Kumar *et al*, 2010), aunque, como ya hemos comentado, está en continuo cambio.

Por todo ello podríamos decir que el fenotipo de fragilidad cumple una serie de características como son: edad >85 años, agotamiento, velocidad de la marcha lenta, disminución del agarre en las manos, pérdida de peso involuntaria, disminución de la actividad física, fracturas recurrentes, dependencia de las actividades de la vida diaria y cormobilidades numerosas y/o severas. La VGI sería la forma ideal de identificar a estos pacientes.

Tabla 5. Criterios de fragilidad estudiados y validados en distintas cohortes.

Fried, L (2000)	Índice SOF (2009)	Balducci, L (2000)
Pérdida de peso no intencional: >5% respecto a estado basal.	Pérdida de peso: más del 5% entre las dos mediciones.	Dependencia en una o más ABVD (Actividades Básicas de la Vida Cotidiana).
Debilidad: fuerza de aprehensión por debajo del percentil 5 para su IMC(índice de masa corporal).	Incapacidad para levantarse de una silla 5 veces sin emplear las manos.	Tres o más enfermedades concomitantes.
Pobre energía: respuesta negativa a la pregunta ¿Se siente lleno de energía?	Pobre energía: respuesta negativa a la pregunta ¿Se siente lleno de energía?	Uno o más síndromes geriátricos.
Lentitud: velocidad de la marcha por debajo del promedio para el género y la talla (<0.6m/seg).		
Baja actividad física: medida a través del inventario de Minnesota.		
Frágil: 3 o más componentes; Prefrágil (intermedio): 1 o 2; Sano o "robusto": ninguno.	Frágil: 2 o más de los componentes. Intermedio: 1 componente.	Frágil: al menos uno de los criterios.

(Ensrud *et al*, 2009 ; Kumar *et al*, 2010 ; Fried *et al*, 2001)

6.5. TRATAMIENTO.

Ya se ha comentado la incidencia predominante de los LNH en la población de más edad, por lo que este tema es de gran importancia en la práctica clínica. Hasta hace poco se consideraba que los pacientes ancianos tenían peor pronóstico y peor respuesta al tratamiento que los jóvenes. Diversos análisis han ido poniendo de manifiesto que la peor supervivencia no sólo de las características clínicas de la enfermedad, sino de otros problemas clínicos concomitantes y, en muchas ocasiones, de un tratamiento incorrecto con dosis reducidas sin justificación.

6.5.1. Decisión sobre el tratamiento. Tratamiento con Antraciclinas. Tratamiento de Soporte.

La decisión de tratar a un paciente anciano con regímenes estándar que contengan antraciclinas no se debe basar solamente en la edad del paciente, pero sí es importante que, tanto el médico como el paciente, tengan en cuenta la esperanza de vida actual antes de

contemplar la administración de tratamientos cuyos efectos adversos pueden ser graves o incluso amenazar la vida del paciente (Arias *et al*, 2010).

El médico debe, por tanto, decidir si el paciente puede tolerar un tratamiento que contenga antraciclinas, teniendo en cuenta la historia y el examen realizado al paciente con las múltiples herramientas descritas (AVD, PS, VGI, escalas de Comorbilidades, etc...). Es de práctica habitual evaluar la función renal, hepática y de la médula ósea. En los pacientes ancianos es imprescindible determinar la fracción de eyección. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) puede determinarse mediante un ecocardiograma o una ventriculografía. El umbral más comúnmente usado de FEVI en el que las antraciclinas son suprimidas del tratamiento es por debajo del 50%, aunque debe extremarse la precaución con niveles inferiores al 55%, particularmente cuando hay otros factores de riesgo de insuficiencia cardiaca, como una angina inestable o severa, cirugía previa de bypass arterial coronario, enfermedad tromboembólica, arritmias severas o hipertensión no controlada. En cualquier caso, la monitorización debe ser mucho más exhaustiva que en pacientes más jóvenes, sobre todo para el caso de miocardiopatía. (Albini *et al*, 2010 ; Shin *et al*, 2010 ; Aapro *et al*, 2011a).

En los pacientes ancianos, en previsión de la posible toxicidad provocada por el tratamiento, el grupo alemán (Pfreundschuh) introdujo el concepto de tratamiento de “prefase”, teniendo en cuenta las observaciones que realizaron por el efecto del 1º ciclo de quimioterapia en pacientes ancianos y la alta mortalidad asociada al tratamiento. Sugieren realizar 7 días de tratamiento previo con esteroides +/- vincristina, con profilaxis de lisis tumoral. De esta forma han observado mejoría en el estado general y mejor tolerancia a la quimioterapia, con menor mortalidad. En estos pacientes también debe considerarse la profilaxis primaria con G-CSF desde el primer ciclo. Además, en pacientes considerados ‘frágiles’ y que comenzaron con un régimen sin antraciclinas, se observó una notable mejoría tras los primeros ciclos, lo que permite la posibilidad de un cambio de estrategia en el tratamiento a un régimen potencialmente curativo. Por tanto, es importante, hacer una reevaluación completa del estado funcional del paciente después del primer o segundo ciclo de su terapia inicial. (Pfreundschuh *et al*, 2004).

Si finalmente se decide utilizar un régimen de tratamiento que contenga antraciclinas en pacientes ancianos, es esencial que sean monitorizados estrictamente durante el tratamiento con un examen exhaustivo antes de cada ciclo. Se debe prestar una especial atención al desarrollo de posibles neuropatías inducidas por la vincristina y a las disfunciones cardíacas que puedan generarse. La presencia de signos de insuficiencia cardíaca (clínica, troponina, péptido natriurético B) o la disminución de la FEVI son indicaciones para interrumpir el tratamiento con antraciclinas (Albini *et al*, 2010 ; Shin *et al*, 2010 ; Aapro *et al*, 2011a).

El grupo francés investigó en un ensayo clínico fase 2 la eficacia y seguridad del régimen R-MiniCHOP en pacientes mayores de 80 años con LDCGB. El esquema reduce las dosis de vincristina (1 mg dosis total), doxorubicina (25 mg/m²) y ciclofosfamida (400 mg/m²) mientras que los corticoides y el rituximab se utilizan a dosis convencionales. Entre 2006 y 2009, se incluyeron 150 pacientes mayores de 80 años tratados con 6 ciclos de R-mini-CHOP cada 21 días, observándose una tasa de respuesta global del 73%, con RC / RC incierta del 62%. Con una mediana de 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 registraron un escaso número de ingresos hospitalarios y sólo 12 muertes atribuibles a toxicidad. Los autores concluyeron que 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 LDCGB y buen estado funcional (Peyrade *et al*, 2011). Desde esta publicación, muchos centros han adoptado este esquema para este grupo de pacientes.

En las siguientes tablas se resumen los ensayos clínicos fase 3 que incluyen pacientes ancianos y diferentes ensayos fase 2 con regímenes alternativos a R-CHOP convencional.

Tabla 6. Terapia de primera línea para el LDCGB en pacientes mayores: Ensayos con R-CHOP

Fase III.

Referencia	Tratamiento (n)	Edad Media, años (rango)	% pacientes ECOG PS-2	Eficacia			
				R-CHOP	CHOP	valor P	
Coiffier [20-22]	CHOP versus R-CHOP (Ciclo de 21 días) (n=399)	69 (60–80)	20%	Tasa RC			
				76%	63%	0.005	
				10-años SLP	37%	<0.0001	
				10-años SG	44%	<0.0001	
Pfreundschuh [27]	CHOP versus R-CHOP (Ciclos de 14 días); 6 versus 8 ciclos (n= 1222)	68 (61–80)	14%	Tasa RC (6 ciclos)			
				78%	68%	0.007	
				3-años SLP	73%	0.0001	
				3-años SG	78%	0.018	
Habermann [23, 24]	CHOP versus R-CHOP (Ciclo de 21 días); Randomizados respondedores al mantenimiento rituximab versus observación (n= 632)	69 (60–92) 8%>=80 años de edad	15%	Tasa de respuesta global			
				77%	76%	NS	
				9-años SLF	0,35	0,25	0.008
				9-años SG	0,44	0,37	0.11
Delarue [28]	R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 (8 ciclos) (n=602)	70 (60–80)	22%	R-CHOP-21	R-CHOP-14	valor P	
				Tasa de respuesta global (Tasa RC)			
				86% (74%)	87% (71%)	NS	
				3-años SLE	60%	56%	NS
				3-años SLP	62%	60%	NS
				3-años SG	72%	69%	NS
Cunningham [29]	R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 (8 ciclos) (n=1080)	61 (19–88)	13%	R-CHOP-21	R-CHOP-14	valor P	
				Tasa de respuesta global (Tasa RC)			
				88% (63%)	91% (58%)	NS	
				2-años SLP	75%	75%	NS
				2-años SG	81%	83%	NS

PS, Estado funcional; RC, Respuesta Completa; SG, Supervivencia Global; SLP, Supervivencia libre de progresión; SLE, Supervivencia libre de evento; SLF, Supervivencia libre de fallo.

Tabla 7. Terapia de primera línea para el LDCGB en pacientes mayores: regímenes alternativos para ensayos de Fase II.

Referencia	Tratamiento (n)	Edad Media, años (rango)	% pacientes ECOG-PS>=2	Eficacia	Razones para terapia no CHOP
Visani [33]	R-COMP-21 (20)	73 (61–82)	45%	TRG 90% RC 65%	Problemas cardiacos fragilidad
Corazzelli [34]	R-COMP-14 (41)	73 (62–82)	32%	TRG 73% RC 68% 4-años SLE 72% 4-años SG 67%	Problemas cardiacos fragilidad
Peyrade [35]	R-mini-CHOP-21 (150)	83 (80–95)	34%	TRG 73% RC 62% 2-años SLP 47% (mediana, 21 meses) 2-años SG 59% (mediana, 29 meses)	Edad>=80 años
Musolino [36]	DA-POCH-R (23)	77 (70–90)	74%	TRG 90% RC 57% 3-años SLE 54% 3-años SG 56%	Edad>=70 años Enfermedad de mal pronóstico
Hainsworth [37]	R-CNOP or R-CVP, Mantenimiento con rituximab (51)	78 (61–90)	37%	2-años SLP 71% 4-años SLP 56% 2-años SG 72% 4-años SG 67%	Edad>60 años Mal estado funcional (ECOG)
Fields [38]	R-GCVP (62)	77 (52–90)	50%	TRG 61% RC 39% 2-años SLP 50% 2-años SG 56%	Comorbilidades cardiacas
Weidmann [39]	BR (14)	85 (85–90)	29%	TRG 69% RC 54% Mediana SLP 8 meses Mediana SG 8 meses	Edad avanzada Solicitud del paciente para una terapia menos agresiva; no elegible para R-CHOP
Walter [40]	BR (15)	79 (68–92)	33%	TRG 61% RC 38% Mediana SLP 6 meses Mediana SG 9 meses	Mal estado funcional (ECOG) Comorbilidades cardiacas Solicitud del paciente

PS, Estado funcional; TRG, Tasa de respuesta global; RC, Respuesta Completa; SG, Supervivencia Global; SLP, Supervivencia libre de progresión; SLE, Supervivencia libre de evento.

6.5.2. Tratamiento de Pacientes Frágiles.

En el caso de los pacientes frágiles, las publicaciones disponibles son muy escasas, debido a que estos pacientes son excluidos de forma sistemática de los ensayos clínicos y de los estudios observacionales.

Como hemos comentado anteriormente, actualmente no existe una definición precisa de paciente frágil. Sin embargo, es importante reconocer el fenotipo de fragilidad porque estos pacientes son los primeros candidatos a tratamiento paliativo. Atendiendo a las características anteriormente citadas, podríamos considerar pacientes frágiles a aquellos pacientes mayores de 85 años con mal estado general, con dependencia en una o más actividades de la vida diaria y/o actividades instrumentales, con tres o más comorbilidades moderadas o alguna comorbilidad severa y/o con uno más síndromes geriátricos. Estos pacientes podrían considerarse no aptos para recibir tratamiento específico con intención curativa, ya que son susceptibles de sufrir con elevada incidencia toxicidad grave relacionada con el tratamiento y una menor supervivencia. (Balducci & Beghe, 2000 ; Balducci, 2009).

No hay datos de ensayos prospectivos en pacientes frágiles con LDCGB, por lo que debe tenerse claro el objetivo terapéutico, considerando que el tratamiento quizás sólo tenga fines paliativos, priorizando la calidad de vida del paciente. 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.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

El LDCGB es el linfoma más frecuente en nuestro medio. La mediana de edad al diagnóstico es 65 años y el 40% de los casos se diagnostica en pacientes mayores de 70 años. Por tanto, es una de las neoplasias más frecuentes en pacientes ancianos, potencialmente curable cuando es posible administrar un tratamiento óptimo.

La incorporación del rituximab a los esquemas de quimioterapia tipo CHOP ha supuesto una mejora significativa en los resultados del tratamiento y hoy día se considera el tratamiento estándar para pacientes mayores con LDCGB. Sin embargo, los estudios prospectivos randomizados publicados hasta la fecha se limitan a la franja de edad entre 60-80 años, por lo que en pacientes por encima de esta edad no existe un tratamiento estándar aceptado, optándose generalmente por un tratamiento paliativo o un tratamiento “completo” a dosis reducidas.

La edad avanzada es un factor pronóstico negativo en pacientes con linfoma, debido fundamentalmente a la menor capacidad para tolerar el tratamiento de los pacientes ancianos, a causa del posible deterioro en la función de la médula ósea, alteraciones en la metabolización de los fármacos y la presencia de comorbilidades. Además, los médicos son muy reacios a administrar tratamientos muy agresivos a pacientes de edad avanzada por percibir un inadecuado balance riesgo/ beneficio. A esto se suma la escasez de estudios publicados en pacientes muy ancianos, por lo que es difícil determinar de forma objetiva qué pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento curativo.

Con estos antecedentes, nos planteamos hacer un estudio observacional multicéntrico en pacientes muy ancianos con linfoma B agresivo, con el fin de determinar los principales factores pronósticos en estos pacientes, con especial hincapié en el tipo de tratamiento que se administra y la influencia de las escalas de comorbilidad en las decisiones terapéuticas y el pronóstico. Además, se ha realizado una revisión centralizada del diagnóstico histopatológico incluyendo un panel de marcadores diagnósticos que permitan una subclasificación adecuada en variantes y subtipos de DLBCL reconocidos por la OMS.

OBJETIVOS

El objetivo principal es:

- Analizar las tasas de respuesta y supervivencia en pacientes muy ancianos (≥ 80 años) con LDCGB en función del tipo de tratamiento recibido (curativo versus paliativo), incluyendo la influencia de la administración de rituximab y/o antraciclinas.

Los objetivos secundarios son:

- Analizar la influencia sobre las tasas de respuesta y supervivencia de otros factores pronósticos, como el índice pronóstico internacional (IPI) o, la valoración geriátrica con escala de comorbilidades.
- Evaluar la influencia de las escalas de comorbilidad sobre las decisiones terapéuticas y la toxicidad de los tratamientos administrados.
- Analizar la toxicidad del tratamiento y el porcentaje de pacientes que completa el tratamiento en las dosis y tiempos previstos.
- Análisis del grado de concordancia entre el diagnóstico histopatológico local y la revisión centralizada, así como la distribución entre los diferentes subtipos de la clasificación OMS.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

1. MATERIALES Y MÉTODOS.

DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que han participado 20 hospitales del grupo cooperativo español GELTAMO. El investigador de cada centro participante debía incluir en el estudio todos los pacientes que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

1. Edad igual o superior a 80 años.
2. Diagnóstico del linfoma entre enero de 2002 y diciembre de 2014.
3. Diagnóstico histológico de LDCGB (de novo o transformado) o linfoma folicular grado 3B.

Los datos de los pacientes se obtuvieron de la historia clínica de forma retrospectiva y se incluyeron:

- i) las principales características del paciente y de la enfermedad;
- ii) valoración geriátrica con escala de comorbilidades (Charlson y CIRS-G);
- iii) líneas de tratamiento recibidas por el paciente, especificando reducciones de dosis y retrasos en los ciclos;
- iv) respuesta alcanzada y evolución posterior, incluyendo información sobre la recaída o progresión y sobre el éxitus, en caso de producirse.

El estudio fue calificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como EPA-OD y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Complejo Hospitalario de Salamanca.

VALORACION DE COMORBILIDADES.

La valoración de comorbilidades se realizó retrospectivamente utilizando las siguientes escalas, las cuales se describen de forma más detallada en el anexo 1:

1. CIRS (“Cumulative Illness Rating Scale”) (Extermann *et al*, 1998 ; Extermann & Hurria, 2007), que puntúa entre 0-4 la severidad de las enfermedades concomitantes en 14 órganos o sistemas.
2. CIRS-G (CIRS revisado y validado para incluir problemas geriátricos frecuentes), que incluye la presencia de 8 síndromes geriátricos al diagnóstico: demencia, delirio, depresión, osteoporosis, incontinencia, caídas, incapacidad para alimentarse vía oral o necesidad de suplementos y negligencia / abuso (Parmelee *et al*, 1995 ; Koroukian *et al*, 2006). Además, se valoró la incapacidad para realizar actividades de la vida diaria (bañarse o asearse, vestirse, ir al baño, control de esfínteres, deambulación o locomoción o alimentarse). Los pacientes fueron clasificados como “fit” si no presentaban incapacidades para realizar las actividades de la vida diaria, tenía menos de 3 comorbilidades grado 3, no tenían comorbilidades grado 4 y no presentaban síndromes geriátricos al diagnóstico; o “unfit” en el caso de presentar cualquiera de estos hechos (Aapro *et al*, 2000 ; Repetto & Comandini, 2000).
3. Índice de comorbilidad de Charlson (Charlson Comorbidity Index “CCI”), que puntúa las comorbilidades en varios órganos o sistemas, considerándose 2 ó más puntos como un alto índice de comorbilidad (Charlson *et al*, 1987).

REVISIÓN HISTOLÓGICA CENTRALIZADA.

Se realizó una revisión centralizada del diagnóstico en 79 casos con muestra tumoral disponible, de acuerdo a la clasificación de la OMS 2008. 76 casos correspondían a LDCGB, 2 casos a linfoma folicular (grados 3A y 2, respectivamente) y 1 caso fue diagnosticado de linfoma MALT. En 53 casos con suficiente material se pudo realizar un estudio inmunohistoquímico completo, que incluyó CD20, CD3, BCL2, CD10, BCL6, CD30, EBV-LMP1, EBER (CISH), Ki67, p53, c-MYC, CD5, MUM1, PD1 y PDL-1.

El estudio se realizó utilizando métodos automatizados convencionales. Los resultados de IHC (Inmunohistoquímica) se calificaron utilizando puntos de corte previamente establecidos y algoritmos (Hans *et al*, 2004).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El objetivo principal del estudio fue analizar la influencia del tipo de tratamiento y las escalas de comorbilidad sobre la SLP y SG. La SLP se midió desde el momento en el que paciente fue diagnosticado hasta la recaída, progresión o muerte, independientemente de la causa de la misma. La SG fue calculada desde la fecha en la que se realizó el diagnóstico hasta la fecha de la muerte o derivación a cuidados paliativos, o la fecha en la que se realizó el último seguimiento en el caso de los pacientes vivos. Las tasas de supervivencia fueron medidas utilizando los métodos de Kaplan y Meier (Kaplan & Meier, 1958) y se compararon utilizando el test de Log-rank (Mantel & Haenszel, 1959). Las variables con un valor de $P < 0,05$ en el análisis univariante se introdujeron después en el análisis multivariante mediante regresión de Cox (Mantel & Haenszel, 1959 ; Cox, 1972). Se registraron los ratios de riesgo (HR) y sus intervalos de confianza del 95%.

Los objetivos secundarios fueron analizar las tasas de respuesta con el tratamiento de 1ª línea y la mortalidad relacionada con el tratamiento, de acuerdo al test Chi-cuadrado. Todos los análisis estadísticos se realizaron con la versión 20.0 del sistema estadístico SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

IV. RESULTADOS

1. RESULTADOS.

1.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

Se incluyeron 252 pacientes en este estudio procedentes de 20 Hospitales del grupo GELTAMO. Las principales características de los pacientes y del linfoma y el tratamiento administrado se recogen en la Tabla 8. La mediana de edad era de 83 años (rango 80-100 años) y 59 pacientes (23%) eran mayores de 85 años. En el 95 % de los pacientes el diagnóstico histológico fue LDCGB. Se administró tratamiento que incluía antraciclinas y/o rituximab a 160 pacientes (63%). 37 pacientes (15%) recibieron tratamiento que no incluía quimioterapia, mientras que 19 (7,5%) no recibieron tratamiento de ningún tipo.

Tabla 8. Características de los pacientes.

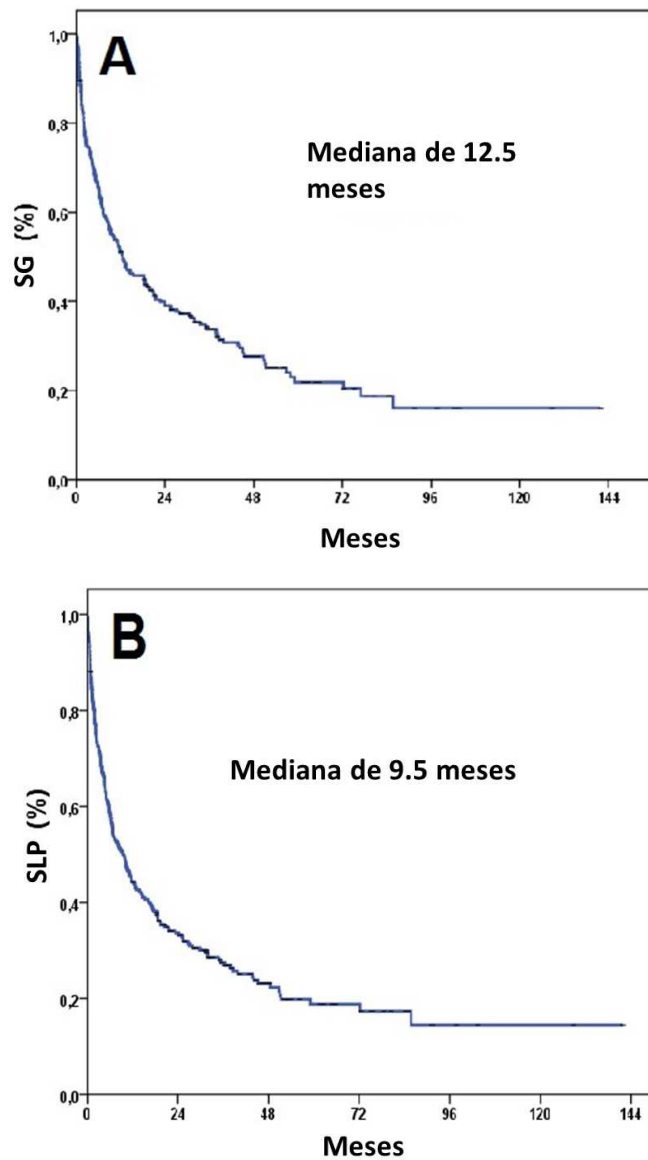
Características	N	%
Número total de pacientes evaluables	252	
Sexo masculino	100	40
Edad, años: mediana (rango)	83 (80–100)	
Mayor de 85	59	23
Diagnóstico histológico (evaluación local)		
LDCGB de novo	239	95
LDCGB transformado	4	1
Linfoma folicular grado 3B	9	4
ECOG 0-1	147	58
Enfermedad extranodal	157	64
2 o más sitios	50	23
Enfermedad del sistema nervioso central	2	1
Infiltración testicular	5	2
Estadio Ann-Arbor I-II	90	36
R-IPI		
Riesgo intermedio (1-2)	99	41
Riesgo alto (3-5)	145	59
CIRS < 6	126	50
Pacientes “fit” (CIRS-G)	152	60
Índice de Comorbilidad de Charlson		
Bajo-intermedio (0-1)	177	70
Alto-muy alto (2-5)	75	30
Tratamiento de primera línea		
R-CHOP o similar	108	43
R-CVP o similar	30	12
CHOP o similar	22	9
CVP o similar	9	4
Ciclofosfamida +/- prednisona	46	18
Radioterapia +/- prednisona	15	6
Rituximab en monoterapia	2	1
Esplenectomía	1	0.5
No tratamiento	19	7.5
Número de líneas de tratamiento		
1	180	71
2	31	12
>2	13	5
Tratamiento con Rituximab en primera o subsiguientes líneas	147	58
Tratamiento con Antraciclinas en primera o subsiguientes líneas.	130	51

Abreviaturas: CIRS, Escala de valoración acumulativa de enfermedades; CIRS-G, CIRS revisado y validado para reflejar los problemas geriátricos comunes; LDCGB, Linfoma difuso de células B grandes; R-CHOP, rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona; R-CVP, rituximab, ciclofosfamida, vincristina, prednisona; R-IPI, Índice de Pronóstico Internacional revisado.

1.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN LA SERIE GLOBAL.

Con una mediana de seguimiento de 44 meses (rango 12-142 meses), la SLP y SG de la serie global fueron de 9.5 y 12.5 meses, respectivamente (27% y 34%, respectivamente, a los 3 años).

Figura 2. Supervivencia global (SG) (A) y supervivencia Libre de Progresión (SLP) (B) en la serie global, con una mediana de seguimiento de 44 meses (rango, 12-142 meses).



IV. RESULTADOS

En el análisis univariante, que se recoge en la Tabla 9, la edad ≥ 86 años, CIRS ≥ 6 , paciente no “fit”, índice de Charlson ≥ 2 , R-IPI de alto riesgo, no administración de rituximab y no administración de antraciclinas se asociaron significativamente con peor SLP y SG. En el análisis multivariante, la edad < 86 , CIRS < 6 , R-IPI riesgo intermedio y tratamiento con rituximab se mantuvieron como factores de riesgo independientes asociados a mejor SLP y OS (Tabla 10).

Tabla 9. Análisis univariante de supervivencia en la serie global.

Factor Pronóstico	N	SLP a 3 años (%)	P	SG a los 3 años (%)	P
Edad al diagnóstico					
< 86 años	193	32		38	
≥ 86 años	59	13	0.004	19	0.002
CIRS					
< 6	126	34		39	
≥ 6	126	21	0.001	28	0.008
Índice de Comorbilidad de Charlson					
Bajo-intermedio (0-1)	177	32		38	
Alto-muy alto (2-5)	75	16	0.004	24	0.012
CIRS-G					
No Frágil	152	33		40	
Frágil	100	19	0.002	24	0.001
R-IPI					
Riesgo intermedio (1-2)	99	43		51	
Riesgo alto (3-5)	145	18	<0.001	23	<0.001
Tratamiento con Rituximab					
Si	147	38		46	
No	105	13	<0.001	16	<0.001
Tratamiento con Antraciclinas					
Si	128	35		44	
No	124	19	<0.001	23	<0.001

Abreviaturas: CIRS, Escala de valoración acumulativa de enfermedades; CIRS-G, CIRS revisado y validado para reflejar los problemas geriátricos comunes; R-IPI, Índice de Pronóstico Internacional revisado; SG, Supervivencia Global; SLP, Supervivencia libre de progresión.

Tabla 10. Análisis multivariante de supervivencia en la serie global.

Factor pronóstico	SLP HR (IC 95%)	P	SG HR (IC 95%)	P
Edad				
< 86 años	0.7 (0.5-0.9)	0.035	0.7 (0.5-0.9)	0.029
≥ 86 años				
Índice CIRS				
< 6	0.6 (0.5-0.8)	0.002	0.7 (0.5-0.9)	0.007
≥ 6				
R-IPI				
Riesgo intermedio (1-2)	0.5 (0.4-0.7)	<0.001	0.5 (0.3-0.6)	<0.001
Riesgo alto (3-5)				
Tratamiento con Rituximab				
Sí	0.5 (0.3-0.6)	<0.001	0.5 (0.3-0.6)	<0.001
No				

Abreviaturas: CIRS, Escala de valoración acumulativa de enfermedades; SG, Supervivencia Global; SLP, Supervivencia Libre de Progresión; R-IPI, Índice de Pronóstico Internacional Revisado.

1.3. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES TRATADOS ÚNICAMENTE CON QUIMIOTERAPIA.

Realizamos un análisis restringido a los pacientes que habían recibido quimioterapia (N=205), excluyendo aquellos que habían recibido únicamente radioterapia, cirugía o rituximab en monoterapia. También excluimos los pacientes que no habían recibido ningún tipo de tratamiento.

52 pacientes (21%) recibieron R-CHOP a dosis plenas, mientras que 56 pacientes (22%) recibieron R-CHOP en dosis reducidas (R-CHOPr) (37 pacientes desde el inicio del tratamiento y 19 durante el tratamiento debido a complicaciones o por decisión del médico prescriptor). Treinta pacientes (12%) recibieron R-CVP, 22 (9%) recibieron CHOP y a 55 (22%) pacientes se les administró tratamiento paliativo consistente en ciclofosfamida +/- prednisona +/- vincristina. Las características de estos pacientes según el tipo de tratamiento se especifican en la Tabla 11. Los pacientes que recibieron regímenes que contenían antraciclinas (CHOP o R-CHOP) eran más jóvenes que aquellos que recibieron

R-CVP o tratamiento paliativo. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo que recibió CHOP tenía un R-IPI de alto riesgo ($P = 0.021$). Los índices de comorbilidad aparentemente no influyeron en la elección del tipo de tratamiento, como se aprecia en la tabla.

La mediana de ciclos administrados fue de 5 y 6 en el R-CHOP y El R-CHOPr, respectivamente, significativamente más alta que la mediana de ciclos administrados en los grupos de R-CVP y CHOP (3 y 4 respectivamente). Las tasas de respuesta completa y global fueron significativamente mejores en los pacientes que recibieron R-CHOP o R-CHOPr como se refleja en la tabla. La mortalidad relacionada con el tratamiento fue menor con R-CHOPr y con tratamiento paliativo, aunque la diferencia con otros grupos no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, la mortalidad relacionada con el linfoma fue significativamente más baja en los pacientes que recibieron regímenes que contenían rituximab (R-CHOP, R-CHOPr o R-CVP), como se muestra en la tabla.

Tabla 11. Características de los pacientes, tasas de respuesta y toxicidad según el régimen de primera línea.

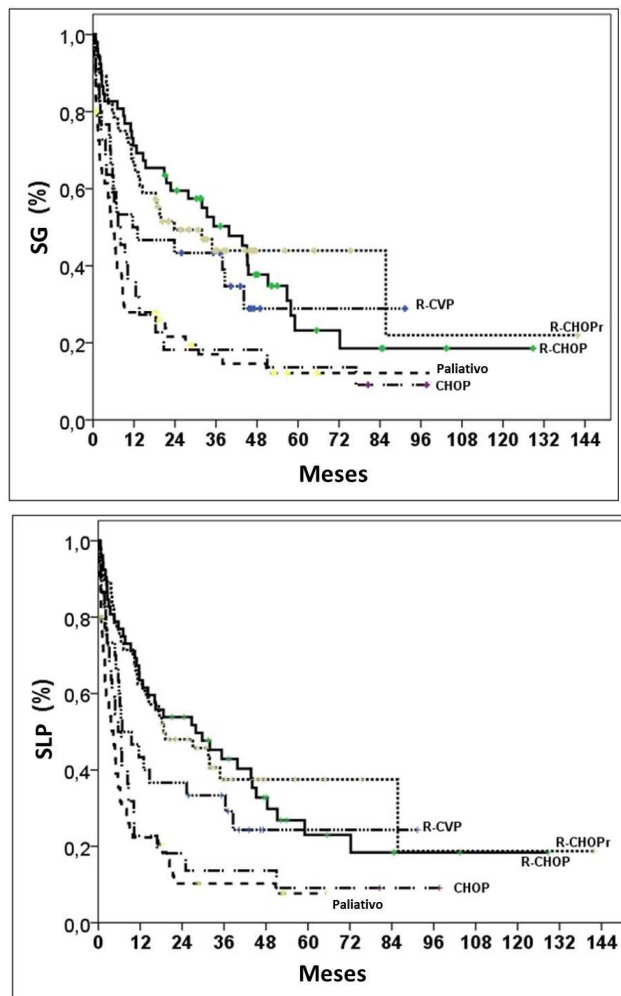
	R-CHOP N=52	R-CHOPr N=56	R-CVP N=30	CHOP N=22	Paliativo* N=55	P
Edad mediana (rango) (años)	82(80-88)	83(80-92)	84(80-100)	82(80-91)	84(80-93)	0.01
<86(%)	67	82	73	77	67	0.08
CIRS<6(%)	48	55	47	77	40	>0.1
No Frágiles (%)	69	71	57	50	58	>0.1
CCI<2(%)	75	79	60	77	60	>0.1
R-IPI, alto riesgo(3-5)(%)	44	63	57	86	67	0.02
Número de ciclos administrados y respuesta						
Mediana de ciclos	5(1-8)	6(1-8)	3(1-8)	4(1-6)		0.01
≥ 4(%)	60	73	47	54		0.09
≥ 6(%)	42	57	33	32		0.08
Resp. completa(%)	63.5	59.5	47	23	7	<0.001
Resp. global(%)	75	80	60	36	25.5	<0.001
Muertes						
Toxicidad(%)	21	9	20	14	11	>0.1
Linfoma(%)	35	29	40	64	67	<0.001

* Paliativo, incluye ciclofosfamida +/- prednisona +/- vincristina.

Abreviaturas: CCI, Charlson Comorbidity Index / Índice de Comorbilidad de Charlson; CIRS, Escala de valoración acumulativa de enfermedades; R-CHOP, rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona; R-CHOPr: R-CHOP con cualquier tipo de reducción de dosis; R-CVP: rituximab, ciclofosfamida, vincristina, prednisona.

La SLP y la SG se muestra en la Figura 2. Ambas fueron significativamente mejores en los grupos de R-CHOP (mediana de 28 y 40 meses, respectivamente) y R-CHOPr (19 y 24 meses), que en los grupos de R-CVP (7 y 12 meses), CHOP (6 y 7 meses) y tratamiento paliativo (4 y 6 meses) ($P < 0.001$).

Figura 3. Supervivencia Global (SG) y Supervivencia Libre de Progresión (SLP) según el régimen de primera línea. Mediana de supervivencia global en meses (95% CI): R-CHOP: 40 (25-55), R-CHOPr: 24 (5-43), R-CVP: 12 (0-35), CHOP: 7 (3-11), Paliativo: 6 (4-8). Mediana de SLP en meses (95% CI): R-CHOP: 28 (8-48), R-CHOPr: 19 (3-34), R-CVP: 7 (0-14), CHOP: 6 (2-9), Paliativo: 4 (2-6).



Otros factores que influyeron de forma significativa sobre la SLP o SG en el análisis univariante se muestran en la Tabla 12. En el análisis multivariante, el tratamiento con R-CHOP a dosis plenas o reducidas matuvo la significación estadística, de forma independiente a la edad, el CIRS y el R-IPi, como se muestra en la Tabla 13.

Tabla 12. Análisis univariante de supervivencia restringido a pacientes tratados con quimioterapia.

Factor pronóstico	N	SLP a 3 años (%)	P	SG a 3 años (%)	P
Edad al diagnóstico					
< 86 años	168	34		42	
≥ 86 años	47	9	0.001	17	0.001
CIRS					
< 6	109	34		42	
≥ 6	106	22	0.001	30	0.008
Índice de Charlson					
Bajo-intermedio (0-1)	151	34		40	
Alto-muy alto (2-5)	64	17	0.010	27	0.012
CIRS-G					
No Frágil	136	34		42	
Frágil	79	20	0.003	26	0.001
R-IPI					
Riesgo intermedio (1-2)	82	43		54	
Riesgo alto (3-5)	128	21	<0.001	25	<0.001
Tratamiento con Rituximab					
Si	144	38		46	
No	71	11	<0.001	15	<0.001
Tratamiento con antraciclinas					
Sí	128	35		44	
No	87	19	<0.001	25	<0.001
Tratamiento 1ª línea					
R-CHOP	52	43		50	
R-CHOPr	56	37		44	
R-CVP	30	33		43	
CHOP	22	14		18	
Paliativo	55	10	<0.001*	17	<0.001**

*Diferencias estadísticamente significativas entre R-CHOP y CHOP (p=0.005), R-CHOP y paliativo (p<0.001), R-CHOPr y CHOP (p=0.001), R-CHOPr y paliativo (p<0.001), y R-CVP y paliativo (p=0.015).

** Diferencias estadísticamente significativas entre R-CHOP y CHOP (p=0.008), R-CHOP y paliativo (p<0.001), R-CHOPr y CHOP (p=0.003), R-CHOPr y paliativo (p<0.001), y R-CVP y paliativo (p=0.041).

Abreviaturas: CIRS, escala de valoración acumulativa de enfermedades; CIRS-G, CIRS revisado y validado para reflejar problemas geriátricos frecuentes; Paliativo, incluye ciclofosfamida +/- prednisona +/- vincristina; R-CHOP, rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona; R-CHOPr: R-CHOP con cualquier tipo de reducción de dosis; R-CVP: rituximab, ciclofosfamida, vincristina, prednisona; R-IPI, índice pronóstico internacional revisado; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión.

Tabla 13. Análisis multivariante de supervivencia en pacientes tratados con quimioterapia.

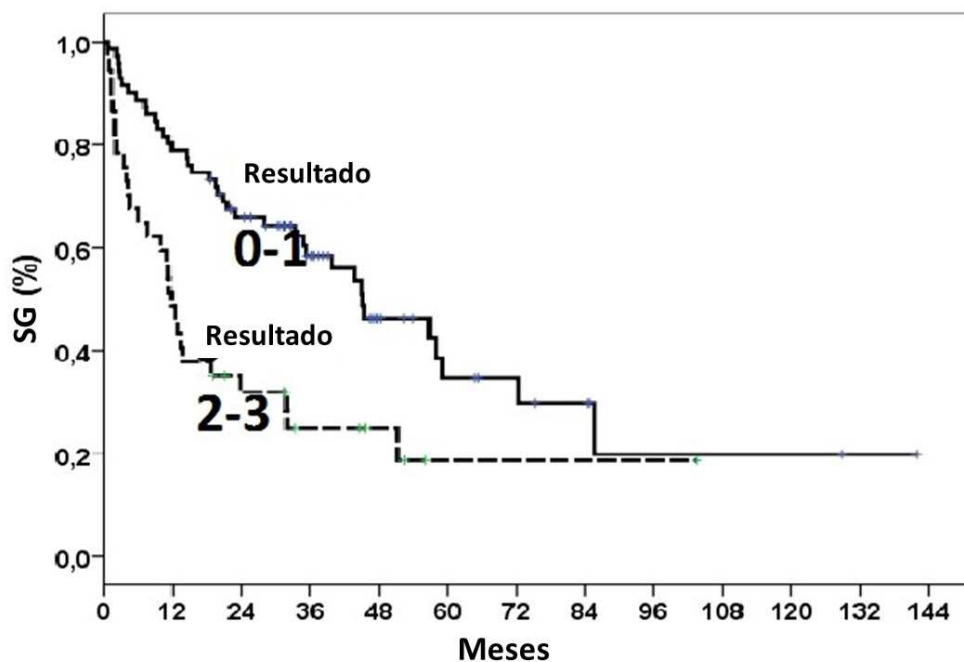
Factor pronóstico	SLP		SG	
	HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Edad				
< 86 años	0,7 (0,5-0,9)	0,031	0,7 (0,5-0,9)	0,041
≥ 86 años				
Índice CIRS				
< 6	0,6 (0,4-0,9)	0,004	0,6 (0,4-0,9)	0,009
≥ 6				
R-IPI				
Riesgo intermedio (1-2)	0,6 (0,4-0,8)	0,001	0,5 (0,3-0,7)	<0,001
Alto riesgo (3-5)				
Tratamiento de 1ª línea				
R-CHOP	0,4 (0,3-0,7)	<0,001	0,5 (0,3-0,8)	0,002
R-CHOPr	0,4 (0,2-0,6)	<0,001	0,4 (0,3-0,7)	0,001
R-CVP	0,7 (0,4-1,2)	0,2	0,7 (0,4-1,1)	0,1
CHOP	0,9 (0,5-1,5)	0,6	0,9 (0,5-1,5)	0,6
Paliativo				

Abreviaturas: CIRS, Escala de valoración acumulativa de enfermedades; SG, Supervivencia Global; SLP, Supervivencia libre de progresión; Paliativo, incluye ciclofosfamida +/- prednisona +/- vincristina; R-CHOP, rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona; R-CHOPr, R-CHOP con cualquier tipo de reducción de dosis; R-CVP: rituximab, ciclofosfamida, vincristina, prednisona; R-IPI, Índice de Pronóstico Internacional revisado.

1.4. FACTORES PRONÓSTICOS QUE INFLUYEN SOBRE LA SG EN LOS PACIENTES TRATADOS CON R-CHOP.

Finalmente, dado que los mejores resultados de supervivencia se observaron en los pacientes tratados con R-CHOP y R-CHOPr, realizamos un análisis restringido a este subgrupo de pacientes (n = 108). En el análisis univariante, la edad < 86 años, CIRS < 6, pacientes 'fit', ICC < 2 y R-IPI intermedio se asociaron con mejor SLP y SG. En el análisis multivariante, sólo la edad, el CIRS y el R-IPI se mantuvieron como factores independientes para la SG. Basándonos en esto, diseñamos un score pronóstico según el cual se pueden establecer dos grupos con SG significativamente diferente (Figura 3): 58% vs 25% a los 3 años (mediana de 45 vs 12 meses) (P = 0.001) para los pacientes con 0-1 vs 2-3 factores de riesgo.

Figura 4. Supervivencia global de los pacientes tratados con R-CHOP a dosis completas o reducidas, según puntuación basada en factores pronósticos; 1 punto por cada uno de los siguientes: Edad > 85 años, CIRS > 5, R-IPI > 2.



1.5. REVISIÓN CENTRALIZADA HISTOPATOLÓGICA.

El marcador CD20 fue positivo en los 53 casos que pudieron ser analizados por disponer de suficiente material para completar el estudio inmunohistoquímico. Las muestras fueron divididas en GCB (33 casos, 62%) y no-CGB (20 casos, 38) basándose en el algoritmo de Hans (Hans *et al*, 2004). 13 casos (15%) fueron dobles positivos para MYC y BCL2, sin que se encontrara asociación estadística con fenotipo GCB o no-GCB ($P = 0.819$). En 9 casos (17%) se identificaron células con expresión de CD30 en al menos 5% del infiltrado neoplásico. Esta prevalencia es consistente con los datos previamente publicados de una gran serie retrospectiva (Hu *et al*, 2013). PDL-1 (clona 22C3) fue positivo en 6 casos (11%), sin aparente asociación con infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) (ninguno de estos casos fue VEB positivo). Es probable que la sobreexpresión de PDL1 se relacione con alteraciones genéticas en el locus 9q24, en ausencia de infección en las células tumorales (Chen *et al*, 2013). También hay que resaltar la baja prevalencia de linfoma B de célula grande VEB + en esta serie de pacientes muy ancianos. Realmente sólo se detectó un caso (2%) de VEB+ en los LDCGB estudiados, lo cual es consistente con su prevalencia en la población occidental (Hofscheier *et al*, 2011).

Otras variantes fenotípicas poco frecuentes fueron LDCGB CD5+ (2 casos, 4%) y LDCGB positivo para P53 (3 casos (6%) con al menos 50% de células positivas para p53, indicativo de la mutación del gen TP53).

V. DISCUSIÓN

1. DISCUSIÓN.

En el presente estudio, hemos analizado una serie amplia de pacientes de al menos 80 años de edad con linfoma de células B agresivo tratados entre 2002 y 2014 en 20 hospitales del grupo GELTAMO. Sorprendentemente, solo el 43% de los pacientes recibió tratamiento estándar con R-CHOP a dosis completas o reducidas, mientras que los pacientes restantes recibieron una variedad de regímenes menos intensos (15% sin ningún agente quimioterapéutico) y el 7,5% no recibió ningún tratamiento. Estos datos reflejan dos hechos ya descritos en otros estudios (Varga *et al*, 2014 ; Van de Schans *et al*, 2012 ; Fabbri *et al*, 2015 ; Williams *et al*, 2015): i) es muy probable que pacientes muy ancianos con LDCGB no reciban tratamiento con intención curativa; y ii) no existe un tratamiento estándar para los pacientes considerados “frágiles”, es decir, aquellos que el médico que trate al paciente considere que no pueden tolerar un régimen con intención curativa.

En nuestro estudio, los pacientes tratados con R-CHOP a dosis completas o reducidas tuvieron buenos resultados en términos de SG (mediana, 40 y 24 meses, respectivamente), significativamente mejor que aquellos que recibieron R-CVP (12 meses), CHOP (7 meses) o tratamiento paliativo (6 meses). Estos resultados concuerdan con los de otros grupos (Williams *et al*, 2015 ; Chihara *et al*, 2016) e indican que, R-CHOP o similar es el tratamiento de elección para pacientes mayores de 80 años que puedan tolerarlo, al igual que en pacientes más jóvenes en los que se han realizado estudios aleatorizados. En un ensayo prospectivo de fase 2, Peyrade *et al* (2011) investigaron el régimen R-mini-CHOP en 149 pacientes con LDCGB mayores de 80 años. Este ensayo confirmó la factibilidad y eficacia (49% SG a los 4 años) de este R-CHOP reducido en pacientes muy ancianos y, desde entonces, R-mini-CHOP se ha convertido en el régimen preferido en muchos centros para pacientes mayores de 80 años. En nuestro estudio, los mejores resultados de supervivencia se observaron en pacientes tratados con dosis completas de R-CHOP, pero estos tuvieron una mayor mortalidad relacionada con el tratamiento que los pacientes tratados con dosis reducidas. El pequeño número de pacientes de nuestro estudio que recibieron dosis reducidas de R-CHOP nos impide llegar a conclusiones firmes sobre la

intensidad de la dosis de R-CHOP y sus resultados.

Otro hallazgo de nuestro estudio es el beneficio de supervivencia para los pacientes que reciben rituximab, que resultó ser un factor pronóstico independiente en los análisis multivariados de SLP y SG en la serie global. Este es un hallazgo importante, ya que los estudios prospectivos aleatorizados que comparan R-CHOP con CHOP se limitan a pacientes en el rango de edad de 60-80 años, (Coiffier *et al*, 2002 ; Pfreundschuh *et al*, 2008) y no hay estudios aleatorizados publicados que demuestren el beneficio de la administración de rituximab a pacientes mayores de 80 años (Peyrade *et al*, 2011).

Por otro lado, la presencia de comorbilidades fue un factor pronóstico clave para la supervivencia en nuestro estudio, aunque las escalas de comorbilidad no parecieron influir significativamente en la elección del tipo de tratamiento (curativo o paliativo). Todas las escalas de comorbilidad analizadas tuvieron una influencia pronóstica en la SLP y la SG en los análisis univariados, y la escala CIRS mantuvo su influencia pronóstica independiente en el análisis multivariado. Otros estudios han mostrado igualmente el impacto pronóstico del estado funcional y las comorbilidades sobre la supervivencia (Nabhan *et al*, 2012 ; Wieringa *et al*, 2014 ; Tucci *et al*, 2015 ; Chihara *et al*, 2016 ; Saygin *et al*, 2017), lo que indica que es muy importante identificar a los pacientes sin comorbilidades irreversibles que tengan una esperanza de vida significativamente larga y que se beneficiarían más de recibir el régimen óptimo de tratamiento. Sin embargo, como señalan Bron *et al* (2017), la aplicación estricta de una escala podría llevar a un tratamiento insuficiente de los pacientes, lo que socavaría sus posibilidades de curarse. Por lo tanto, es esencial encontrar herramientas de “screening” para determinar la aptitud del paciente fáciles de usar y validadas en estudios prospectivos, pero también sería necesaria una estrecha colaboración entre geriatras y hemato-oncólogos para evaluar mejor el estado físico y la fragilidad de estos pacientes.

En nuestro estudio, hemos creado un modelo de pronóstico basado en el análisis multivariado de los 108 pacientes tratados con R-CHOP o similar. Los pacientes con 0-1 factores pronósticos adversos (edad > 85 años, R-IPI 3-5 o CIRS > 5) tuvieron muy buenos resultados con el tratamiento (mediana de SG, 45 meses), mientras que los pacientes con 2-3 factores adversos tenían una mediana de SG de solo 12 meses. Este modelo pronóstico puede ayudar a seleccionar pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento curativo

con, inmunoterapia de tipo R-CHOP, aunque debe validarse en una serie más amplia de pacientes. Saygin *et al* (Saygin et al, 2017) crearon otro modelo pronóstico basado en el IPI y CCI, aunque su serie (N = 413) incluyó pacientes mayores de 60 años que fueron tratados en un solo centro.

Nuestro estudio, como la mayoría de los estudios publicados en pacientes muy ancianos con linfomas de células B agresivos, tiene las limitaciones inherentes de los estudios retrospectivos. Los índices de comorbilidad se calcularon sobre la base de la información recopilada en las historias clínicas, lo que implica un posible sesgo debido a los datos perdidos.

Con respecto al análisis histopatológico centralizado, podemos concluir que la heterogeneidad fenotípica del LDCGB en pacientes ancianos refleja los perfiles fenotípicos encontrados en poblaciones no seleccionadas con LDCGB. Algunos marcadores, como CD30 o PDL1, que se sobreexpresan en una fracción significativa de casos, podrían ser potenciales dianas terapéuticas con nuevos fármacos.

En resumen, en pacientes muy ancianos con LDCGB, nos enfrentamos el dilema de que un tratamiento óptimo con inmunoterapia puede ser curativo, pero, al mismo tiempo, puede causar una morbi-mortalidad considerable en muchos de ellos. Los resultados de nuestro estudio indican que el tratamiento con R-CHOP a dosis completas o reducidas se asocia con muy buenos resultados de supervivencia en una proporción significativa de pacientes. El análisis multivariante nos ha permitido desarrollar un modelo pronóstico simple basado en la edad, el IPI y la escala CIRS que puede ayudar a seleccionar pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento curativo, aunque son necesarios más estudios con un mayor número de pacientes para validar este modelo de pronóstico. Aunque la presencia de comorbilidades fue un factor pronóstico clave de supervivencia en nuestro estudio, las escalas de comorbilidad no parecieron influir significativamente en la elección del tipo de tratamiento. Por lo tanto, los estudios prospectivos deberían incorporar en su diseño escalas de comorbilidad y evaluación geriátrica integral con el objetivo de establecer el modelo óptimo para evaluar el estado físico y la fragilidad de estos pacientes.

VI. CONCLUSIONES

1. CONCLUSIONES.

1- En pacientes mayores de 80 años con linfoma B agresivo, el tratamiento con R-CHOP a dosis plenas o reducidas se asocia con los mejores resultados de supervivencia, por lo que debe considerarse su administración siempre que sea posible.

2- Las escalas de comorbilidad no parecen influir significativamente en la elección del tipo de tratamiento. Sin embargo, han mostrado una influencia pronóstica independiente en la supervivencia, por lo que debería implantarse su utilización en ensayos prospectivos y en protocolos terapéuticos.

3- El análisis multivariante de nuestro estudio nos ha permitido desarrollar un modelo pronóstico basado en la edad, el IPI y la escala CIRS que predice la supervivencia en pacientes tratados con R-CHOP a dosis plenas o reducidas, aunque son necesarios más estudios para poder validarlo.

4- El análisis histopatológico centralizado realizado en nuestro estudio, refleja la heterogeneidad fenotípica del LDCGB. Algunos marcadores, como CD30 o PDL1 se sobreexpresan en una fracción significativa de casos y podrían ser potenciales dianas terapéuticas.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. BIBLIOGRAFÍA.

- Aapro M, Extermann M, Repetto L. Evaluation of the elderly with cancer. *Ann Oncol.* 2000;11 (Suppl 3):223-9.
- Aapro M. SIOG (International Society of Geriatric Oncology) recommendations for anthracycline use in the elderly. *Hematol Rep.* 2011 Oct 28;3(3s):e6.
- Advani R.H., Chen H., Habermann T.M., Morrison V.A., Weller E.A., Fisher R.I., Peterson B.A., Gascoyne R.D., Horning S.J. & Eastern Cooperative Oncology Group; Cancer and Leukemia Group B; Southwest Oncology Group. (2010) 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 Oct;151(2):143-51.
- Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Jan 6;102(1):14-25.
- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, *et al.* Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000 Feb 3; 403 (6769):503-11.
- André M, Mounier N, Leleu X, Sonet A, Brice P, Henry-Amar M, *et al*; Groupe D'Etude Des Lymphomes De L'Adulte. Second cancers and late toxicities after treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma with the ACVBP regimen: a GELA cohort study on 2837 patients. *Blood.* 2004 Feb 15;103(4):1222-8.
- Antonio M, Saldaña J, Formiga F, Lozano A, González-Barboteo J, Fernández P, *et al.* 1st National Meeting of Multidisciplinary Work in Ongogeriatrics: expert consensus document. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012 Nov-Dec;47(6):279-83.
- Arias E, Rostron BL, Tejada-Vera B. United States life tables, 2005. *Natl Vital Stat Rep.* 2010 Mar 3;58(10):1-132.

- Armitage JO. How I treat patients with diffuse large b-cell lymphoma. *Blood*. 2007 Jul 1; 110(1):29-36.
- Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Boerma EJ, Kluin PM. Double-hit B cell lymphomas. *Blood*. 2011 Feb 24;117(8):2319-31.
- Balducci L, Beghe C. The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000 Sep;35(3):147-54.
- Balducci L. New Paradigms for Treating Elderly Patients With Cancer: The Comprehensive Geriatric Assessment and Guidelines for Supportive Care. *J Support Oncol*. 2003;1:30–37.
- Balducci L. Aging, frailty, and chemotherapy. *Cancer Control*. 2007 Jan;14(1):7-12.
- Balducci L. Supportive care in elderly cancer patients. *Curr Opin Oncol*. 2009 Jul;21(4):310-7.
- Balducci L. Pharmacology of antineoplastic medications in older cancer patients. *Oncology (Williston Park)*. 2009 Jan;23(1):78-85.
- Baltes P. Behavioral health and aging: Theory & research on selective optimization with compensation. *The Gerontologist* 2004; 44: 190.
- Bari A, Marcheselli L, Sacchi S, Marcheselli R, Pozzi S, Ferri P, *et al*. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the Rituximab era: a never-ending story. *Ann Oncol*. 2010 Jul;21 (7):1486-91. doi: 10.1093/annonc/mdp531.
- Barrans S, Crouch S, Smith A, Turner K, Owen R, Patmore R, *et al*. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of Rituximab. *J Clin Oncol* 2010. 28 (20): 3360- 3365. Doi :10.1200/JCO.2009.26.3947.
- Bron D, Aurer I, André M P *et al*. Unmet needs in the scientific approach to older patients with lymphoma. *Haematologica* 2017; 102 (6): 972-75.

- Caballero, M.D., Pérez-Simón, J.A., Iriondo, A., Lahuerta, J.J., Sierra, J., Marín, J., Gandarillas, M., Arranz, R., Zuazu, J., Rubio, V., Fernández de Sevilla, A., Carreras, E., García-Conde, J., García-Laraña, J., Grande, C., Sureda, A., Vidal, M.J., Rifón, J., Pérez-Equiza, C., Varela, R., Moraleda, J.M., García Ruíz, J.C., Albó, C., Cabrera, R., San Miguel, J.F. & Conde, E. (2003) High-dose therapy in diffuse large cell lymphoma: results and prognostic factors in 452 patients from the GEL-TAMO Spanish Cooperative Group. *Annals of Oncology*, 14, 140-151.
- Campbell J, Seymour JF, Matthews J, Wolf M, Stone J, Juneja S. The prognostic impact of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma varies according to the degree of infiltration and presence of discordant marrow involvement. *Eur J Haematol*. 2006 Jun; 76 (6):473-80.
- Carreca I, Balducci L, Extermann M. Cancer in the older person. *Cancer Treat Rev*. 2005 Aug;31(5):380-402.
- Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: An analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *Am J of Hematol*. 2013 Nov 23. doi: 10.1002/ajh.23638.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL *et al*. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40 (5):373-83.
- Charlson ME, T.P. Szatrowski, J. Peterson Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*, 47 (1994), pp. 1245-1251.
- Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, et al.: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primare care patients. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(12): 1234-1240.
- 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(13):3462-3473.

- Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, Brusamolino E, Evangelista A, Carella AM, Stelitano C, Rossi G, Balzarotti M, Merli F, Gaidano G, Pavone V, Rigacci L, Zaja F, D'Arco A, Cascavilla N, Russo E, Castellino A, Gotti M, Congiu AG, Cabras MG, Tucci A, Agostinelli C, Ciccone G, Pileri SA, Vitolo U. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1076-1088.
- Chihara D, Westin JR, Oki Y, *et al.* Management Strategies and Outcomes for Very Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cancer.* 2016; 122 (20): 3145-51.
- Chung R, Lai R, Wei P, Lee J, Hanson J, Belch AR, *et al.* Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index. *Blood.* 2007 Aug 15; 110 (4):1278-82.
- Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose IM, Tilly H, Herbrecht R, Bosly A. Prognostic factors in aggressive malignant lymphoma: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. The groupe d'Etudes des Lymphomes Agressifs. 1991 Feb; 9 (2):211-9.
- Coiffier B, Lepage E, Brière J, Erbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, *et al.* CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002 Jan 24; 346(4):235-42.
- Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, *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'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010 Sep 23; 116(12):2040-5. doi: 10.1182/blood-2010-03-276246.
- Coleman M, Martin P, Ruan J, Furman R, Niesvizky R, Elstrom R, George P, Kaufman TP, Leonard JP. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic. *Cancer.* 2008 May 15;112(10):2228-32.

- Cox MC, David R. (1972). Regression models and life tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*, 34: pp. 187-220.
- Cox MC, Nofronoi I, Laverde G, Ferrari A, Amodeo R, Tatarelli C, *et al.* Absolute lymphocyte count is a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2008 Apr; 141(2):265-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07028.x.
- Crump, M., Kuruvilla, J., Couban, S., MacDonald, D.A., Kukreti, V., Kouroukis, C.T., Rubinger, M., Buckstein, R., Imrie, K.R., Federico, M., Di Renzo, N., Howson-Jan, K., Baetz, T., Kaizer, L., Voralia, M., Olney, H.J., Turner, A.R., Sussman, J., Hay, A.E., Djurfeldt, M.S., Meyer, R.M., Chen, B.E. & Shepherd, L.E. (2014) Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*, 32, 3490-3496.
- Crump, M., Neelapu, S.S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J., Westin, J., Link, B.K., Hay, A., Cerhan, J.R., Zhu, L., Boussetta, S., Feng, L., Maurer, M.J., Navale, L., Wiezorek, J., Go, W.Y. & Gisselbrecht, C. (2017) Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*, 130, 1800-1808.
- Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, *et al.* Rituximab plus clophosphamide, 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 Oncol.* 2013 May 25; 381(9880):1817-26. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60313-X.
- Czuczman, M.S., Trneny, M., Davies, A., Rule, S., Linton, K.M., Wagner-Johnston, N., Gascoyne, R.D., Slack, G.W., Brousset, P., Eberhard, D.A., Hernandez-Ilizaliturri, F.J., Salles, G., Witzig, T.E., Zinzani, P.L., Wright, G.W., Staudt, L.M., Yang, Y., Williams, P.M., Lih, C.J., Russo, J., Thakurta, A., Hagner, P., Fustier, P., Song, D. & Lewis, I.D. (2017) A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*, 23, 4127-4137.
- De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:221-9.

- Delarue R, Tilly H, Mounier N, Petrella T, Sallès G, Thieblemont C, *et al.* Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 May; 14(6):525-33. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70122-0.
- Derenzini, E., Musuraca, G., Fanti, S., Stefoni, V., Tani, M., Alinari, L., Venturini, F., Gandolfi, L., Baccarani, M. & Zinzani, P.L. (2008) Pretransplantation positron emission tomography scan is the main predictor of autologous stem cell transplantation outcome in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, 113, 2496-2503.
- Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, Thomssen H, Kotzerke J, Mesters R, Berdel WE, Franzius C, Kroschinsky F, Weckesser M, Kofahl-Krause D, Bengel FM, Dürig J, Matschke J, Schmitz C, Pöppel T, Ose C, Brinkmann M, La Rosée P, Freesmeyer M, Hertel A, Höffkes HG, Behringer D, Prange-Krex G, Wilop S, Krohn T, Holzinger J, Griesshammer M, Giagounidis A, Raghavachar A, Maschmeyer G, Brink I, Bernhard H, Haberkorn U, Gaska T, Kurch L, van Assema DME, Klapper W, Hoelzer D, Geworski L, Jöckel KH, Scherag A, Bockisch A, Rekowski J, Hüttmann A, PETAL Trial Investigators. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2018 May 11;JCO2017768093.
- Ensrud K, Ewing S, Cawthon P y cols. A Comparison of Frailty Indexes for the Prediction of Falls, Disability, Fractures and Mortality in Older Men. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(3): 4928.
- Ershler, W.B., Sheng, S., McKelvey, J., Artz, A.S., Denduluri, N., Tecson, J., Taub, D.D., Brant, L.J., Ferrucci, L. & Longo, D.L. (2005) Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53,1360–1365.
- Extermann M, Overcash J, Lyman GH *et al.* Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol.* 1998; 16 (4): 1582-7.
- Extermann M & Hurria A. Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (14):1824-31.

- Eyre TA, Salisbury R, Eyre DW *et al.* Results of a large retrospective analysis of the effect of intended dose intensity of R-CHOP on outcome in a cohort of consecutive, unselected elderly patients with de novo diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2016; 173 (3): 487-91.
- Fabbri A, Cencini E, Bocchia M. Treatment Decisions and Outcome in Very Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cancer* 2015; 121(20) :3746 -7.
- Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970;23(7): 455-468).
- Feldman, T., Mato, A.R., Chow, K.F., Protomastro, E.A., Yannotti, K.M., Bhattacharyya, P., Yang, X., Donato, M.L., Rowley, S.D., Carini, C., Valentinetti, M., Smith, J., Gadaleta, G., Bejot, C., Stives, S., Timberg, M., Kdiry, S., Pecora, A.L., Beaven, A.W. & Goy, A. (2014) Addition of lenalidomide to rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide (RICER) in first-relapse/primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*, 166, 77-83.
- Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 20; 23(18):4117-26.
- Fields PA, Linch DC. Treatment of the elderly patient with diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2012 Apr;157 (2):159-70.
- Flood KL, Carroll MB, Le CY *et al.* Geriatric Syndromes in Elderly Patients Admitted to an Oncology–Acute Care for Elders Unit. *J Clin Oncol.* 2006;24 (15): 2298-303.
- Freeman et al, ASH 2017; abstract 8239.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J *et al.* Frailty in older adults: Evidence for phenotype. *J Gerontol* 2001;56A(3):146-56.
- Friedberg JW, Fisher RI. Diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008 Oct; 22(5):941-52, ix. doi: 10.1016/j.hoc.2008.07.002.

- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, *et al.* Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20; 28(27):4184-90. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
- Hamerman D. Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med.* 1999 Jun 1;130(11):945-50.
- Hans C, Weisenburger D D, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, *et al.* Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004 Jan 1; 103(1):275-282.
- Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, Fisher RI, Cabanillas F, Cavalli F, *et al.* Lymphoma classification—the gap between biology and clinical management is closing. *Blood.* 1996 Dec 1; 88(11):4085-9.
- Hofscheier A, Ponciano A, Bonzheim I, *et al.* Geographic variation in the prevalence of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: a comparative analysis of a Mexican and a German population. *Mod Pathol.* 2011;24(8):1046-1054.
- Horn, H., Schmelter, C., Leich, E., Salaverria, I., Katzenberger, T., Ott, M.M., Kalla, J., Romero, M., Siebert, R., Rosenwald, A. & Ott, G. (2011) Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica*, 96, 1327-1334.
- Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, *et al.* CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood.* 2013;121(14):2715-2724.
- Hurria A, Gupta S, Zauderer M, Zuckerman EL, Cohen HJ, Muss H. *et al.* Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer.* 2005 Nov 1;104(9):1998-2005.

- Jaeger U, Trneny M, Melzer H, Praxmarer M, Nawarawong W, Ben Yehuda D, Goldstein D, Mihaljevic B, Ilhan O, Ballova V, Hedenus M, Hsiao LT, Au WY, Burgstaller S, Weidinger G, Keil F, Dittrich C, Skrabs C, Klingler A, Chott A, Fridrik MA, Greil R, AGMT-NHL13 Investigators. Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial. *Haematologica*. 2015 Jul;100(7):955-63.
- Jais JP, Haioun C, Molina TJ, Rickman DS, De Reynies A, Berger F, *et al*. The expression of 16 genes related to the cell of origin and immune response predicts survival in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP and rituximab. *Leukemia*. 2008 Oct; 22(10):1917-24. doi: 10.1038/leu.2008.188.
- Janssen-Heijnen, M.L., van Spronsen, D.J., Lemmens, V.E., Houterman, S., Verheij, K.D. & Coebergh, J.W.W. A population-based study of severity of comorbidity among patients with non-Hodgkin's lymphoma: prognostic impact independent of International Prognostic Index. *Br J Haematol*. 2005 Jun;129(5):597-606.
- Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, Ben-Neriah S, Woods R, Steidl C, Dyer MJ, Siebert R, Kuruvilla J, Klasa R, Connors JM, Gascoyne RD, Horsman DE. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood*. 2009 Sep 10;114(11):2273-9.
- Kaplan, E. & Meier, P. Nonparametric estimation from incomplete observation. 1958. *JASA*, 53, 457–481.
- Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis* 1974;27(7-8):387-404).
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, y cols. Studies of illness in the age: the index of ADL a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963, 185: 914-919.
- Katz S, Down TD, Cash HR y cols. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist*, 1970; 10(1): 20-30.
- Koroukian SM, Murray P, Madigan E. Comorbidity, Disability, and Geriatric Syndromes in Elderly Cancer Patients Receiving Home Health Care. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (15): 2304-10.

- Kumar S, Katheria V, Hurria A. Evaluating the Older Patient with Cancer: Understanding Frailty and the Geriatric Assessment. *Cancer J Clin*. 2010; 60:120-2.
- Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, Gyan E, Cartron G, Bouabdallah K, Gressin R, Cornillon J, Banos A, Le Du K, Benchalal M, Moles MP, Le Gouill S, Fleury J, Godmer P, Maisonneuve H, Deconinck E, Houot R, Laribi K, Marolleau JP, Tournilhac O, Branger B, Devillers A, Vuillez JP, Fest T, Colombat P, Costes V, Szablewski V, Béné MC, Delwail V, LYSA Group. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018 Jan 11;131(2):174-181.
- Lanic H, Kraut-Tauzia J, Modzelewski R, Clatot F, Mareschal S, Picquet JM, Stamatoullas A, Leprêtre S, Tilly H, Jardin F. Sarcopenia is an independent prognostic factor in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2014 Apr;55(4):817-23.
- Latta S, Cygan PH, Fried W *et al*. Diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma in the very elderly: challenges and solutions. *Oncology (Williston Park)*. 2013;27(2):126-30.
- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969 Autumn;9(3):179-86.
- Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, *et al*. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2008 Nov 27; 359(22):2313-23. doi: 10.1056/NEJMoa0802885.
- Lenz G, Staud LM. Aggressive Lymphomas. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15; 362(15):1417-29. doi: 10.1056/NEJMra0807082.
- Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968 May;16(5):622-6.
- Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, Wechser MA, Tibshirani R, Botstein D *et al*. Prediction of survival in diffuse large B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *N Engl J Med*. 2004; 350 (18): 1828-1837.

- Maartense E1, Kluin-Nelemans HC, le Cessie S, Kluin PM, Snijder S, Noordijk EM. Different age limits for elderly patients with indolent and aggressive non-hodgkin lymphoma and the role of relative survival with increasing age. *Cancer*. 2000 Dec 15;89(12):2667-76.
- Maione P., Perrone F., Gallo C., Manzione L., Piantedosi F., Barbera S. et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. *Journal of Clinical. J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):6865-72.
- Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959 Apr;22(4):719-48.
- Marchesini, G., Bua, V., Brunori, A., Bianchi, G., Pisi, P., Fabbri, A., Zoli, M. & Pisi, E. Galactose elimination capacity and liver volume in aging man. *Hepatology*. 1988 Sep-Oct;8(5):1079-83.
- Marley, S.B., Lewis, J.L., Davidson, R.J., Roberts, I.A., Dokal, I., Goldman, J.M. & Gordon, M.Y. (1999) Evidence for a continuous decline in haemopoietic cell function from birth: application to evaluating bone marrow failure in children. *British Journal of Haematology*, 106, 162–166.
- Martín A, Conde E, González Barca E, Canales MA, Deben G, Andreu R, *et al*. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to Rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica*. 2008 Dec; 93(12):1829-36. doi: 10.3324/haematol.13440.
- Martin, A., Redondo, A.M., Dlouhy, I., Salar, A., Gonzalez-Barca, E., Canales, M., Montes-Moreno, S., Ocio, E.M., Lopez-Guillermo, A. & Caballero, D. (2016) Lenalidomide in combination with R-ESHAP in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase 1b study from GELTAMO group. *Br J Haematol*.
- Merli F, Luminari S, Rossi G, Mammi C, Marcheselli L, Ferrari A, et al. Outcome of frail elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma prospectively identified by Comprehensive Geriatric Assessment: results from a study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Leuk Lymphoma*. 2014 Jan;55(1):38-43

- Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, LeBlanc M, Carlin S, Chase E, Fisher RI. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1998 Jul 2;339(1):21-6.
- Miller, M.D., Paradis, C.F., Houck, P.R., Mazumdar, S., Stack, J.A., Rifai, A.H., Mulsant, B. & Reynolds, C.F. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Research*, 1992; 41, 237–248.
- Mistry R, Gokhman I, Bastani R *et al*. Measuring Medical Burden Using CIRS in Older Veterans Enrolled in UPBEAT, a Psychogeriatric Treatment Program: A Pilot Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59 (10): M1068-75.
- Molina TJ, Canioni D, Copie-Bergman C, Récher C, Brière J, Haioun C, Berger F, Fermé C, Copin MC, Casasnovas O, Thieblemont C, Petrella T, Leroy K, Salles G, Fabiani B, Morschauser F, Mounier N, Coiffier B, Jardin F, Gaulard P, Jais JP, Tilly H. Young patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: analysis of data from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte/lymphoma study association phase III trial LNH 03-2B. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 10;32(35):3996-4003.
- Mora, Zucca E. Management of elderly patients with hematological neoplasms. *Ann Oncol*. 2007 Jan;18 Suppl 1:i49-i53.
- Montalban, C., Diaz-Lopez, A., Dlouhy, I., Rovira, J., Lopez-Guillermo, A., Alonso, S., Martin, A., Sancho, J.M., Garcia, O., Sanchez, J.M., Rodriguez, M., Novelli, S., Salar, A., Gutierrez, A., Rodriguez-Salazar, M.J., Bastos, M., Dominguez, J.F., Fernandez, R., Gonzalez de Villambrosia, S., Queizan, J.A., Cordoba, R., de Ona, R., Lopez-Hernandez, A., Freue, J.M., Garrote, H., Lopez, L., Martin-Moreno, A.M., Rodriguez, J., Abaira, V. & Garcia, J.F. (2017) Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of beta2 -microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. *Br J Haematol*, 176, 918-928.

- Morrison, V.A., Hamlin, P., Soubeyran, P., Stauder, R., Wadhwa, P., Aapro, M. & Lichtman, S.M. (2015) Approach to therapy of diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position commentary. *Ann Oncol*, 26, 1058-1068.
- Mounier, N., El Gnaoui, T., Tilly, H., Canioni, D., Sebban, C., Casasnovas, R.O., Delarue, R., Sonet, A., Beaussart, P., Petrella, T., Castaigne, S., Bologna, S., Salles, G., Rahmouni, A., Gaulard, P. & Haioun, C. (2013) 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*, 98, 1726-1731.
- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 17;349(9063):1436-42.
- Nabhan C, Smith SM, Helenowski I *et al.* Analysis of very elderly (≥ 80 years) non-hodgkin lymphoma: impact of functional status and co-morbidities on outcome. *Br J Haematol* 2012;156(2):196-204.
- Neelapu, S.S., Locke, F.L., Bartlett, N.L., Lekakis, L.J., Miklos, D.B., Jacobson, C.A., Braunschweig, I., Oluwole, O.O., Siddiqi, T., Lin, Y., Timmerman, J.M., Stiff, P.J., Friedberg, J.W., Flinn, I.W., Goy, A., Hill, B.T., Smith, M.R., Deol, A., Farooq, U., McSweeney, P., Munoz, J., Avivi, I., Castro, J.E., Westin, J.R., Chavez, J.C., Ghobadi, A., Komanduri, K.V., Levy, R., Jacobsen, E.D., Witzig, T.E., Reagan, P., Bot, A., Rossi, J., Navale, L., Jiang, Y., Aycock, J., Elias, M., Chang, D., Wieszorek, J. & Go, W.Y. (2017) Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 377, 2531-2544.
- Newman AB, Boudreau RM, Naydeck BL, Fried LF, Harris TB. A physiologic index of comorbidity: relationship to mortality and disability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63(6):603-609.
- Newschaffer, T.L. Bush, L.T. Penberthy Comorbidity measurement in elderly female breast cancer patients with administrative and medical records data *J Clin Epidemiol*, 50 (1997), pp. 725-733.

- Ohmachi, K., Niitsu, N., Uchida, T., Kim, S.J., Ando, K., Takahashi, N., Takahashi, N., Uike, N., Eom, H.S., Chae, Y.S., Terauchi, T., Tateishi, U., Tatsumi, M., Kim, W.S., Tobinai, K., Suh, C. & Ogura, M. (2013) Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 31, 2103-2109.
- Oliansky, D.M., Czuczman, M., Fisher, R.I., Irwin, F.D., Lazarus, H.M., Omel, J., Vose, J., Wolff, S.N., Jones, R.B., McCarthy Jr., P.L. & Hahn, T. (2011) The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Diffuse Large B Cell Lymphoma: Update of the 2001 Evidence-Based Review. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 17, 18-19.
- Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma in pediatric patients belongs predominantly to the germinal-center type B-cell lymphomas: a clinicopathologic analysis of cases included in the German BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) Multicenter Trial. *Blood*. 2006;107(10): 4047-4052.5.
- 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.
- Oyama T, Yamamoto K, Asano N *et al.* Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res*. 2007;13(17): 5124-5132.
- Pal SK, Hurria A. Impact of age, sex, and comorbidity on cancer therapy and disease progression. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 10;28(26):4086-93.
- Park S, Lee J, Ko YH *et al.* The impact of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2007;110(3): 972-978.
- Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR *et al.* Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a Geriatric Residential Population. *J Am Geriatric Soc*. 1995; 43 (2):130-7.

- Pettengell, R., Coiffier, B., Narayanan, G., de Mendoza, F.H., Digumarti, R., Gomez, H., Zinzani, P.L., Schiller, G., Rizzieri, D., Boland, G., Cernohous, P., Wang, L., Kuepfer, C., Gorbachevsky, I. & Singer, J.W. (2012) 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, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*, 13, 696-706.
- Pettengell, R., Sebban, C., Zinzani, P.L., Derigs, H.G., Kravchenko, S., Singer, J.W., Theoharous, P., Wang, L., Pavlyuk, M., Makhloufi, K.M. & Coiffier, B. (2016) Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: post-hoc analyses from a phase III trial. *Br J Haematol*, 174, 692-699.
- Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C *et al.* Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):460-8.
- Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, *et al.* Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004 Aug 1; 104(3):626-33.
- Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, *et al.*; German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD201 B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008;9 (2):105-16.
- Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *Blood*. 2010; 116 (24): 5103-5110.
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, *et al.* Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non- Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333:1540-5.

- Porrata LF, Ristow KM, Habermann TM, Witzig TE, Colgan JP, Inwards DJ, *et al.* Peripheral Blood Absolute Lymphocyte/Monocyte Ratio during R-CHOP Treatment Cycles Predicts Clinical Outcomes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014 Feb 18. doi: 10.3109/10428194.2014.89331.
- Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Fermé C, Casasnovas O, *et al*, Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Nov 26;378(9806):1858-67.
- Repetto L, Comandini D. Cancer in the elderly: assessing patients for fitness. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000; 35 (3): 155–60.
- Robertson LE, Redman JR, Butler JJ, Osborne BM, Velásquez WS, McLaughlin P, *et al.* Discordant bone marrow involvement in diffuse large-cell lymphoma: a distinct clinical-pathologic entity associated with a continuous risk of relapse. *J Clin Oncol*. 1991 Feb; 9(2):236-42.
- Rodin M, Mohile S. A Practical Approach to Geriatric Assessment in Oncology. *J Clin Oncol*. 2007;25:1936-44.
- Rodríguez J, Cabanillas F, McLaughlin P, Swan F, Rodríguez M, Hagemester F, *et al.* A proposal for a simple staging system for intermediate grade lymphoma and immunoblastic lymphoma based on the 'tumor score'. *Ann Oncol*. 1992 Nov; 3(9):711-7.
- Rosa T, Benicio M, Latorre M, Ramos L. Determinant factors of functional status among the elderly. *Rev Saude Publica* 2003; 37: 40-8.
- Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, *et al.* The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002 Jun 20; 346(25):1937-47.
- Rubenstein LZ, Rubenstein LV. Multidimensional Geriatric Assessment. In: Howard M, Rockwood K, Woodhouse K. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. Saunders Elsevier ed. Philadelphia. 7th ed. 2010. pp. 211-7.

- Salaverria, I. & Siebert, R. (2011) Follicular lymphoma grade 3B. *Best Pract Res Clin Haematol*, 24, 111-119.
- Sarkozy C, Coiffier B. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: a review of potential difficulties. *Clin Cancer Res*. 2013 Apr 1;19(7):1660-9.
- Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Coiffier B. Double-hit and double-protein-expression lymphomas: aggressive and refractory lymphomas. *Lancet Oncol*. 2015 Nov;16(15):e555-e567.
- Sauter, C.S., Matasar, M.J., Meikle, J., Schoder, H., Ulaner, G.A., Migliacci, J.C., Hilden, P., Devlin, S.M., Zelenetz, A.D. & Moskowitz, C.H. (2015) Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 125, 2579-2581.
- Sauter, C.S., Matasar, M.J., Schoder, H., Devlin, S.M., Drullinsky, P., Gerecitano, J., Kumar, A., Noy, A., Palomba, M.L., Portlock, C.S., Straus, D.J., Zelenetz, A.D., McCall, S.J., Miller, S.T., Courtien, A.I., Younes, A. & Moskowitz, C.H. (2018) A phase 1 study of ibrutinib in combination with R-ICE in patients with relapsed or primary refractory DLBCL. *Blood*, 131, 1805-1808.
- Savage KJ, Mont S, Kutok JL, Cattoreti G, Neuberg D, De Leval L, *et al*. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from of the other diffuse large B-cell lymphomas and share features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003 Dec 1; 102(12):3871-9.
- Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, Connors JM, Sehn L, Farinha P *et al*. MYC gen rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*, 2009; 114: 3533-3537.
- Saygin C, Jia X, Hill B *et al*. Impact of Comorbidities on Outcomes of Elderly Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Am J Hematol*. 2017; Jun 13 [ahead of print].

- Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, Viardot A, Bentz M, Peter N, Ehninger G, Doelken G, Ruebe C, Truemper L, Rosenwald A, Pfreundschuh M, Loeffler M, Glass B; German High-Grade Lymphoma Study Group (DSHNHL). Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol.* 2012 Dec;13(12):1250-9.
- Schmitz, R., Wright, G.W., Huang, D.W., Johnson, C.A., Phelan, J.D., Wang, J.Q., Roulland, S., Kasbekar, M., Young, R.M., Shaffer, A.L., Hodson, D.J., Xiao, W., Yu, X., Yang, Y., Zhao, H., Xu, W., Liu, X., Zhou, B., Du, W., Chan, W.C., Jaffe, E.S., Gascoyne, R.D., Connors, J.M., Campo, E., Lopez-Guillermo, A., Rosenwald, A., Ott, G., Delabie, J., Rimsza, L.M., Tay Kuang Wei, K., Zelenetz, A.D., Leonard, J.P., Bartlett, N.L., Tran, B., Shetty, J., Zhao, Y., Soppet, D.R., Pittaluga, S., Wilson, W.H. & Staudt, L.M. (2018) Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 378, 1396-1407.
- Schot, B.W., Zijlstra, J.M., Sluiter, W.J., van Imhoff, G.W., Pruim, J., Vaalburg, W. & Vellenga, E. (2007) Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. *Blood*, 109, 486-491.
- Schuster, S.J., Svoboda, J., Chong, E.A., Nasta, S.D., Mato, A.R., Anak, O., Brogdon, J.L., Pruteanu-Malinici, I., Bhoj, V., Landsburg, D., Wasik, M., Levine, B.L., Lacey, S.F., Melenhorst, J.J., Porter, D.L. & June, C.H. (2017) Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med*, 377, 2545-2554.
- Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, Kridel R, Barry GS, Hother C, Abrisqueta P, Boyle M, Meissner B, Telenius A, Savage KJ, Sehn LH, Slack GW, Steidl C, Staudt LM, Connors JM, Rimsza LM, Gascoyne RD. Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. *J Clin Oncol.* 2015 Sep 10;33(26):2848-56.
- Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, *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 Mar 1; 109(5):1857-61.

- Sehn LH, Savage KJ, 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;110:242a.
- Sehn LH, Scott, D.W., Chhanabhai, M., Berry, B., Ruskova, A., Berkahn, L., Connors, J.M. & Gascoyne, R.D. (2011) Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*, 29, 1452-1457.
- Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood*. 2015 Jan 1;125(1):22-32.
- Shin HW, Kim H, Son J, Yoon HJ, Park HS, Cho YK, Han CD, Nam CW, Hur SH, Kim YN, Kim KB. Tissue Doppler imaging as a prognostic marker for cardiovascular events in heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7):755-61.
- Shipp MA, Harrington DP; Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brttingere G *et al.* A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993; 329 (14): 987-994.
- Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high risk" disease? *Blood*. 1994 Mar 1; 83(5):1165-73.
- Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, Weng AP, Kutok JL, Aguiar RC, *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med*. 2002 Jan; 8(1):68-74.
- Smith A, Howell D, Patmore R, *et al.* Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105 (11): 1684–1692.
- Stephens DM, Li H, LeBlanc ML, Puvvada SD, Persky D, Friedberg JW, Smith SM. Continued Risk of Relapse Independent of Treatment Modality in Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final and Long-Term Analysis of Southwest Oncology Group Study S8736. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 1;34(25):2997-3004.

- Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, Constine LS, Couban S, Stewart DA, Shea TC, Porcu P, Winter JN, Kahl BS, Miller TP, Tubbs RR, Marcellus D, Friedberg JW, Barton KP, Mills GM, LeBlanc M, Rimsza LM, Forman SJ, Fisher RI. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1681-90.
- Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, *et al*. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90.
- Swerdlow SH, C.E., Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds) (2017) *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition)*. IARC, Lyon.
- Terasawa, T., Dahabreh, I.J. & Nihashi, T. (2010) Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response assessment before high-dose chemotherapy for lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*, 15, 750-759.
- Thieblemont C, Grosseuvre A, Houot R *et al*. Non Hodgkin's lymphoma in very elderly patientsover 80 years. A descriptive analysis of clinical presentation and outcome. *Ann of Oncol*. 2008; 19: 774-779.
- Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, Casasnovas RO, Fruchart C, Morschhauser F, Haioun C, Lazarovici J, Grosicka A, Perrot A, Trotman J, Sebban C, Caballero D, Greil R, van Eygen K, Cohen AM, Gonzalez H, Bouabdallah R, Oberic L, Corront B, Choufi B, Lopez-Guillermo A, Catalano J, Van Hoof A, Briere J, Cabeçadas J, Salles G, Gaulard P, Bosly A, Coiffier B. 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 Aug 1;35(22):2473-2481.
- Tilly, H., Gomes da Silva, M., Vitolo, U., Jack, A., Meignan, M., Lopez-Guillermo, A., Walewski, J., Andre, M., Johnson, P.W., Pfreundschuh, M. & Ladetto, M. (2015) Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 26 Suppl 5, v116-125.

- Tirelli, U., Fratino, L., Balzarotti, M., Uziel, L., Giacalone, A., Ferreri, A., Santoro, A. & Spina, M. Comprehensive geriatric assessment-adapted chemotherapy in elderly patients (<70 years) with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): final results and long-term follow-up. *Annals of Oncology*, 2011. 22(Suppl. 4), Abstract 105.
- Tucci A, Martelli M, Rigacci L *et al.* Comprehensive Geriatric Assessment is an essential tool to support treatment decisions in elderly patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma: A prospective multicenter evaluation on 173 patients by the Lymphoma Italian Foundation (FIL). *Leuk Lymphoma* 2015; 56 (4):921-26.
- Ulaner, G.A., Goldman, D.A., Sauter, C.S., Migliacci, J., Lilienstein, J., Gonen, M., Schoder, H., Moskowitz, C.H. & Zelenetz, A.D. (2015) Prognostic Value of FDG PET/CT before Allogeneic and Autologous Stem Cell Transplantation for Aggressive Lymphoma. *Radiology*, 277, 518-526.
- Vacirca, J.L., Acs, P.I., Tabbara, I.A., Rosen, P.J., Lee, P. & Lynam, E. (2014) Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*, 93, 403-409.
- Van Imhoff, G.W., McMillan, A., Matasar, M.J., Radford, J., Ardesna, K.M., Kuliczowski, K., Kim, W., Hong, X., Goerlov, J.S., Davies, A., Caballero Barrigón, M.D., Ogura, M., Fennessy, M., Liao, Q., van der Holt, B., Lisby, S., Lin, T.S. & Hagenbeek, A. (2014) Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Orchard Study (OMB110928). *Blood*, 124 (suppl), abstr 630.
- Van de Schans SA, Wymenga AN, van Spronsen DJ *et al.* Two sides of the medallion: poor treatment tolerance but better survival by standard chemotherapy in elderly patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2012; 23(5):1280-6.
- Vanasse, G.J. & Berliner, N. (2010) Anemia in elderly patients: an emerging problem for the 21st century. *Hematology American Society of Hematology Education Program*, 2010, 271–275.
- Varga C, Holcroft C, Kezouh A *et al.* Comparison of outcomes among patients aged 80 and over and younger patients with diffuse large B-cell lymphoma: a population based study. *Leuk Lymphoma* 2014; 55(3): 533-37.

- Wahlin, B.E., Yri, O.E., Kimby, E., Holte, H., Delabie, J., Smeland, E.B., Sundstrom, C., Christensson, B. & Sander, B. (2012) Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *Br J Haematol*, 156, 225-233.
- Watanabe R, Tomita N, Itabashi M, Ishibashi D, Yamamoto E, Koyama S, *et al*. Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio as a useful prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Eur J Haematol*. 2014 Mar; 92(3):204-10. doi: 10.1111/ejh.12221.
- 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.
- Wieland D, Hirth V. Comprehensive Geriatric Assessment. *Cancer Control* 2003;10(6):454-62.
- Wieringa A, Boslooper K, Hoogendoorn M, *et al*. Comorbidity is an independent prognostic factor in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a population based cohort study. *Br J Haematol*. 2014;165:489-96.
- Williams JN, Rai A, Lipscomb J *et al*. Disease Characteristics, Patterns of Care, and Survival in Very Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cancer* 2015; 121 (11): 1800-8.
- Wilson *et al*, ASH 2016, Abstract 469.
- Wynne, H.A., Cope, L.H., Mutch, E., Rawlins, M.D., Woodhouse, K.W. & James, O.F. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology*. 1989 Feb;9(2):297-301.
- Yao, Z., Deng, L., Xu-Monette, Z.Y., Manyam, G.C., Jain, P., Tzankov, A., Visco, C., Bhagat, G., Wang, J., Dybkaer, K., Tam, W., Hsi, E.D., van Krieken, J.H., Ponzoni, M., Ferreri, A.J.M., Moller, M.B., Winter, J.N., Piris, M.A., Fayad, L., Liu, Y., Song, Y., Orłowski, R.Z., Kantarjian, H., Medeiros, L.J., Li, Y., Cortes, J. & Young, K.H. (2018) Concordant bone marrow involvement of diffuse large B-cell lymphoma represents a distinct clinical and biological entity in the era of immunotherapy. *Leukemia*, 32, 353-363.

- Zhou, Z., Sehn, L.H., Rademaker, A.W., Gordon, L.I., Lacasce, A.S., Crosby-Thompson, A., Vanderplas, A., Zelenetz, A.D., Abel, G.A., Rodriguez, M.A., Nademanee, A., Kaminski, M.S., Czuczman, M.S., Millenson, M., Niland, J., Gascoyne, R.D., Connors, J.M., Friedberg, J.W. & Winter, J.N. (2014) An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*, 123, 837-842.
- Ziepert M, Schmits R, Trümper L, Pfreundschuh M, Loeffler M; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Prognostic factors for hematotoxicity of chemotherapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2008 Apr;19(4):752-62. Epub 2007 Nov 28.
- Ziepert M, Hasenclever D, Khunt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, *et al*. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28 (14): 2373-2380.

VIII. ANEXOS

1. ANEXO I.

1.1. ESCALA CIRS Y CIRS-G.

El CIRS fue descrito en 1968 por Linn *et al* y revisado posteriormente por Miller *et al* en 1992, renombrándolo como CIRS-G al recoger los principales problemas de los ancianos, considerándose 14 sistemas.

La puntuación teórica total alcanzable va de 0 a 56 puntos, conforme una escala de 0 a 4 en cada órgano o sistema. Tiene correlación con mortalidad, frecuencia y duración de la hospitalización, uso de medicamentos, resultados anormales en los exámenes de laboratorio, funcionalidad, potencial rehabilitatorio y depresión.

Principios generales de la puntuación.

Cada enfermedad del paciente se tiene que clasificar en el apartado apropiado. Si hay varias enfermedades en un mismo apartado, solo se puntúa la más severa.

Nivel 0: Sin problemas o lesiones menores ya pasadas.: enfermedades de la infancia (varicela), cirugía menor (túnel carpiano completamente curado, cesárea), fracturas no complicadas curadas, otros problemas pasados ya resueltos sin secuelas o complicaciones (neumonía).

Nivel 1: Cualquier problema médico actual que cause una disconformidad o discapacidad leve, o tiene una exacerbación ocasional, teniendo solamente un impacto menor en la morbilidad (asma controlado con broncodilatadores, ardor de estómago ocasional calmado con antiácidos). Problemas médicos que no están activos actualmente, pero fueron significantes en el pasado (piedra en el riñón) o precisó una cirugía mayor (histerectomía, colecistectomía, apendicetomía).

Nivel 2: Condiciones médicas que requieran un tratamiento diario o una terapia de primera línea (asma controlado con esteroides inhalados, reflujo gastro-esofágico tratado

con medicación diaria, osteoartrosis que requiere antiinflamatorios no esteroideos, ...) y/o tienen una discapacidad o morbilidad moderada

Nivel 3: Condiciones crónicas que no están controladas con terapia de primera línea (asma que necesita una terapia de corticoesteroides continua, angina sintomática a pesar de los regímenes médicos, insuficiencia cardiaca con síntomas o hipertensión descontrolada a pesar de un régimen terapéutico complejo) y/o una discapacidad constante significativa pero no severa

Nivel 4: Cualquier condición aguda que requiera tratamiento inmediato u hospitalización (angina inestable, infarto de miocardio agudo, ataque, pero también obstrucción de vejiga) y/o problemas extremadamente severos, fallo de órganos (enfermedad renal terminal necesitando diálisis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica oxígeno-dependiente, insuficiencia cardiaca terminal); discapacidad sensorial severa (ceguera o sordera casi completa; estar en silla de ruedas) y/o calidad de vida severamente afectada; discapacidad funcional severa; delirio por condiciones médicas (orgánicas)

Evaluación neoplasias.

Nivel 1: Cáncer diagnosticado en el pasado remoto, sin evidencia de recurrencia o de secuelas en los últimos 10 años o cáncer de la piel extirpado en el pasado sin secuelas importantes (que no sean melanoma).

Nivel 2: No hay evidencia de recurrencia o de secuelas en los últimos 5 años.

Nivel 3: Requerida quimioterapia, radiación, terapia hormonal o cirugía para el cáncer en los últimos 5 años.

Nivel 4: tumor maligno recurrente o metástasis (aparte de los ganglios linfáticos) o fase de tratamiento paliativo.

Estas calificaciones se harán en la categoría del órgano apropiado para una neoplasia dada.

CORAZÓN.

En esta categoría sólo el corazón y las enfermedades coronarias se tendrán en cuenta (no las vasculares): enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca, enfermedades valvulares del corazón, enfermedad cardíaca secundaria a hipertensión, endocarditis, miocarditis, pericarditis, arritmias (extrasístoles, bloqueos de rama, fibrilación auricular), tumores malignos del corazón. El impacto funcional también debe considerarse, por ejemplo, la insuficiencia cardíaca NYHA II tiene un valor diferente entre las personas dependientes e independientes.

0. Sin problemas.
1. Infarto de miocardio pasado (hace más de 5 años); ocasionales, angina de pecho [esfuerzo], enfermedad valvular asintomática.
2. Insuficiencia cardíaca congestiva compensada con medicamentos (NYHA I-II); medicamentos diarios contra la angina de pecho, hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular, bloqueo de rama, fármacos anti-arrítmicos diarios (incluso para la profilaxis), enfermedad valvular que requiere tratamiento médico
3. Infarto de miocardio previo (hace menos de 5 años), prueba de esfuerzo anormal; cirugía de derivación arterial coronaria u otra cirugía cardíaca (reemplazo de la válvula), moderada insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-III) o tratamiento médico complejo; bloqueo bifascicular, derrame pericárdico o pericarditis.
4. Síndrome coronario agudo, angina inestable o infarto agudo de miocardio; insuficiencia cardíaca congestiva intratable (NYHA III-IV aguda o crónica); restricción marcada de la actividad normal de la vida diaria secundaria a la función cardíaca

HIPERTENSIÓN.

Considerar solamente la severidad de la hipertensión, el daño de órganos (complicaciones) debe considerarse dentro de las respectivas categorías.

0. Normotensión.
1. En el borde de la hipertensión, hipertensión compensada con la restricción de la sal y la pérdida de peso, libre de medicamentos (cuando la terapia farmacológica está indicada, pero el paciente no toma medicamentos, la puntuación es de al menos 2).
2. Medicamentos antihipertensivos diarios: hipertensión controlada por una terapia de un medicamento (incluso combinaciones de dosis fija).
3. Hipertensión que requiera dos o más medicamentos para el control.
4. Hipertensión maligna, o hipertensión no controlada por un régimen terapéutico complejo

VASCULAR-HEMATOPOYÉTICO.

Enfermedad arterial: aterosclerosis carotídea, enfermedad arterial periférica (EAP), aneurismas (cada sitio);

Enfermedad venosa: insuficiencia venosa, várices, trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, hipertensión pulmonar primaria;

Enfermedad Hematopoyética: anemia, leucopenia, trombocitopenia, neoplasias hematológicas;

Enfermedad linfoide: edema linfático crónico, linfoma, enfermedades del bazo y el timo;

Enfermedad inmunológica: lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica (esclerodermia), sarcoidosis, hipersensibilidad

0. Sin problemas.
1. Insuficiencia venosa, várices, linfedema, estenosis carotídea <70%, hemoglobina 10-12 g/dl (en mujeres), 12-14 g/dl (en hombres), anemia de enfermedad crónica "inflamatoria".

2. TVP previa, un síntoma de aterosclerosis (claudicación, soplo, amaurosis fugaz, ausencia de pulso pedal) o medicamentos diarios (por ejemplo, medicamentos contra las plaquetas); EAP-IIa IIb por Fontaine; estenosis carotídea >70%; aneurisma aórtico <4 cm; hemoglobina 10.8 g/dl (en mujeres), 10-12 g/dl (en hombres), anemia secundaria a hierro, vitamina B12 o folato, o insuficiencia renal crónica; total de células blancas de la sangre (glóbulos blancos) 2.000 a 4.000/mmc, trombocitopenia leve (50000-150000/mmc).
3. TVP o TVP reciente (<6 meses atrás), dos o más síntomas de la aterosclerosis (véase más arriba); EAP Fontaine III o reciente / angioplastia previa (con o sin stent); hemoglobina <8 g/dl (en mujeres), <10 g/dl (en hombres), anemia diseritropoyética; glóbulos blancos <2000/mmc; trombocitopenia severa (<50000/mmc).
4. Embolia pulmonar (aguda o reciente/previa), aterosclerosis que requieren una intervención quirúrgica (por ejemplo, aneurisma aórtico >4 cm, la estenosis carotídea sintomática > 70%, EAP Fontaine IV o la amputación por causas vasculares, etc); cirugía vascular reciente/previa, cualquier neoplasia hematológica o vascular (incluyendo el mieloma múltiple).

En el caso de enfermedad inmunológica, la puntuación se debe asignar teniendo en cuenta anomalías en la sangre, el estadio de daño orgánico y/o discapacidad funcional (2: síntomas controlados por medicamentos diarios, 3: Los síntomas no se controlan adecuadamente; 4: síntomas imposibles de controlar o mal pronóstico por tiempo corto).

RESPIRATORIO.

En esta categoría se considera la EPOC, asma, enfisema, enfermedades pulmonares intersticiales restrictivas, tumores malignos de pulmón y la pleura, neumonía y el consumo de tabaco también.

0. Sin problemas.
1. Episodios recurrentes de bronquitis aguda, asma tratado actualmente con inhaladores a demanda cuando sea necesario; fumador de más de 10 pero menos de 20 paquetes-año.
2. Diagnóstico instrumental de la EPOC o enfermedad pulmonar intersticial (rayos X, , espirometría); inhaladores diarios a demanda (≤ 2 clases farmacológicas), dos o más episodios de neumonía en los últimos 5 años, fumador de más de 20 pero menos de 40 paquetes-año.
3. disnea de esfuerzo secundaria a una capacidad respiratoria limitada, no bien controlada por medicamentos diarios; esteroides orales requeridos por enfermedad pulmonar; inhaladores diarios PRN (3 clases farmacológicas), neumonía aguda tratada de forma ambulatoria.
4. Suplementos crónicos de oxígeno, insuficiencia respiratoria que requiere ventilación asistida, o previa (por lo menos un episodio); cualquier neoplasia pulmonar o pleural; neumonía aguda que requieren hospitalización.

Fumar es un importante riesgo respiratorio y cardiovascular, por lo que se considera como una enfermedad, y es clasificado de acuerdo a los *paquetes-año en la vida*:

Número de paquetes de cigarrillos fumados al día X número de años fumados en la vida

Por ejemplo: 20 cigarrillos/día (1 paquete de tabaco) X 1 año = 1 paquete-año

Los ex-fumadores deben clasificarse también, pero los que han estado libres de humo en los últimos 20 años merecen una calificación menor a la de fumar.

Ejemplos:

A. Paciente fumando 20 cigarrillos/día (1 paquete) por 25 años = 25 paquetes-año - CIRS
puntuación: 2

B. Paciente fumando 40 cigarrillos/día (2 cajas) por 25 años = 50 paquetes-año - CIRS
puntuación: 3

C. Ex-fumador de 20 cigarrillos/día (1 paquete) por 25 años, lo dejó hace 5 años - CIRS
puntuación: 2

D. Ex fumador de 20 cigarrillos/día (1 paquete) por 25 años, dejó hace 20 años - CIRS
resultados: 1

La clasificación de la EPOC podría ser más específica cuando los datos instrumentales (pruebas objetivas) están disponibles: gases en sangre, volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1), etc

OJOS, OÍDOS, NARIZ Y GARGANTA Y LARINGE.

Para simplificar la complejidad potencial de esta categoría se decidió puntuar de acuerdo a la severidad de la discapacidad generada por las enfermedades sensoriales (grado de autonomía limitada y la comunicación) y evitar la calificación de cada tipo de patología. Las alteraciones sensoriales se deben clasificar **después** de la corrección instrumental (lentes correctoras, audífonos, etc.)

Ojos: glaucoma, cataratas, degeneración macular (diabética/retinopatía hipertensiva), cualquier otra patología

Orejas: otitis, mareos, cualquier causa de la discapacidad auditiva

Nariz y garganta: rinitis, faringitis, pólipos nasales, sinusitis, tumores malignos

Laringe: disfonía, laringitis aguda y crónica, tumores malignos

0. Sin problemas.
1. Agudeza visual corregida con gafas, pérdida de audición leve, sinusitis crónica.
2. Dificultad en la lectura de periódicos o en conducir a pesar de llevar gafas; audífono necesario; quejas nasosinusales crónicas que requieren medicación, vértigos/mareos que requieren medicamentos diarios.
3. Baja visión grave, parcialmente ciego (se requiere una escolta para aventurarse a salir, no puede leer el periódico); grave deterioro del oído; disfonía laríngea (disartria no neurológica).
4. Ceguera funcional / sordera: no puede leer, reconocer una cara familiar; laringectomía (todas las causas, especialmente tumores malignos); requerida una intervención quirúrgica para el vértigo; afonía secundaria a deterioro de la laringe.

APARATO GASTROINTESTINAL SUPERIOR.

Esta categoría comprende desde el esófago hasta el duodeno y el árbol pancreático: disfagia, reflujo gastroesofágico, hernia hiatal, divertículos esofágicos, cualquier tipo de gastritis (considere la erradicación o no de H. pylori), úlcera gástrica/duodenal, pancreatitis aguda o crónica, tumores malignos (linfoma gástrico).

Preste atención a que la diabetes tipo 1 se clasifica bajo "metabólico".

0. Sin problemas.
1. Hernia de hiato, gastritis o reflujo gastroesofágico que requieren medicamentos a demanda; úlcera previa (hace más de 5 años); tratamiento previo de erradicación de H. Pylori (hace más de 5 años).
2. Inhibidor de la bomba de protones diario/medicamentos anti-ácido; úlcera gástrica o duodenal documentadas o terapia de erradicación de H. Pylori dentro de 5 años.

3. Úlcera gástrica o duodenal activa; positivo en la prueba de sangre fecal oculta, cualquier alteración en la deglución o disfagia, pancreatitis crónica que requiere suplementos de enzimas pancreáticas para la digestión; episodio previo de pancreatitis aguda.
4. Cualquier tipo de neoplasias (ver "Evaluación Neoplasias"), cirugía gástrica previa debido a un cáncer, antecedentes de úlcera perforada (cirugía gástrica no a causa de cáncer); melena/sangrado abundante de origen del tracto gastrointestinal superior, pancreatitis aguda.

APARATO GASTROINTESTINAL INFERIOR.

Comprende el resto del sistema digestivo, desde el intestino delgado hasta el ano: enfermedad de Whipple, diverticulosis, colon irritable, enfermedades malignas. El estreñimiento es puntuado, también, por tipo y frecuencia de los laxantes necesarios, o por la historia de la retención.

0. Sin problemas, apendicectomía previa, reparación de hernia previa (sin complicaciones).
1. Estreñimiento manejado con medicamentos a demanda, hemorroides activas, hernia intestinal que requiere cirugía; reparación de hernia previa con complicaciones (adherencias intestinales, laparocèle, etc), síndrome del intestino irritable (pocos síntomas).
2. Estreñimiento que requiere laxantes diarios a granel (psyllium, polycarbofilo, Sterculia, goma guar, etc), o laxantes; diverticulosis (diverticulitis anterior), enfermedad inflamatoria intestinal en remisión con medicamentos (hace más de 5 años).
3. Impactación intestinal / diverticulitis en el último año, uso diario de estimulantes (irritantes) o laxantes osmóticos (bysacodil, sen, glicerol, docusato sódico, lactulosa, glicol de polietileno) o enemas, inflamación intestinal crónica en remisión con medicamentos (hace menos de 5 años).

4. Diverticulitis recurrente, enfermedad inflamatoria activa; impactación actual; hematoquecia / sangrado activo del tracto GI inferior; carcinoma de colon.

HIGADO Y ARBOL BILIAR.

Comprende el hígado, la vesícula biliar, los árboles biliares, el sistema porta: hepatitis aguda y crónica (virales, alcohólicas, tóxicas, idiopática, autoinmune), cirrosis, hipertensión portal, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, colestiasis, colangitis, tumores malignos primarios. Como el sistema hepato-biliar es difícil de evaluar a través de la exploración física, se deben usar resultados de laboratorio.

0. Sin problemas.
1. Historial de hepatitis (en realidad con valores normales de transaminasas), colecistectomía.
2. Colestiasis, hepatitis crónica o hepatitis previa (hace menos de 5 años) o cualquier otra enfermedad del hígado (hemocromatosis, cirrosis biliar primaria) con transaminasas ligeramente elevadas (< 3 veces los valores normales), uso excesivo de alcohol en los últimos 5 años (valorar en "psiquiátrico ", también).
3. Hepatitis crónica o cualquier otra enfermedad hepática con marcada elevación de las transaminasas (> 3 veces los valores normales), niveles elevados de bilirrubina
4. Colecistitis aguda, obstrucción biliar, hepatitis activa y cirrosis hepática; cualquier carcinoma hepático o del árbol biliar.

RENAL.

Esta categoría es exclusiva de los riñones: cálculos renales, insuficiencia renal aguda/crónica, glomerulonefritis, síndrome nefrótico/nefrítico; pielonefritis activa/crónica, nefropatía diabética o hipertensiva (albuminuria / proteinuria), carcinoma renal.

No se debe considerar la proteinuria de Bence-Jones en el mieloma múltiple.

0. Sin problemas.
1. Cálculos renales asintomáticos; paso de cálculos renales en los últimos diez años; pielonefritis en los últimos 5 años, quistes renales sin hematuria.
2. Creatinina sérica $>1,5$ pero <3 mg/dl sin medicamentos diuréticos o antihipertensivos (especialmente los inhibidores ECA o bloqueadores SRAA), cálculos renales que requieren medicamentos diarios.
3. Creatinina sérica >3 mg/dl o $>1,5$ mg/dl en conjunto con diuréticos, antihipertensivos, o terapia con bicarbonato; pielonefritis activa, síndrome nefrótico; síntomas de cólico tratado como paciente ambulatorio.
4. Diálisis requerida, carcinoma renal, síntomas de cólico que requieren hospitalización.

GENITOURINARIO.

Uréteres, vejiga, uretra.

Genitales, próstata, testículos, pene, vesículas seminales.

Útero, ovarios. *La glándula mamaria se clasifica bajo "metabólico".*

Esta categoría comprende todos los impedimentos del tracto GU: litiasis uretral o de la vejiga, hipertrofia prostática benigna (HPB), infecciones del tracto urinario (ITU), prolapsos, etc. También se debe considerar la incontinencia urinaria y la sonda permanente.

0. Sin problemas.
1. Incontinencia de esfuerzo, HBP sin síntomas urinarios, histerectomía o ovariectomía (fibroma uterino, tumor benigno).

2. Cotología cervico-vaginal patológica (o dos anormales consecutivas), ITU's frecuentes (3 o más en el último año) en mujeres o UTI's actuales, incontinencia urinaria (no estrés) en las mujeres; BPH con síntomas urinarios (frecuencia, urgencia, vacilación); status post TURP; cualquier procedimiento de derivación urinaria, catéter, cálculos vesicales.
3. Cáncer de próstata in situ (por ejemplo, encontrada a propósito durante un TURP), sangrado vaginal, carcinoma cervical in situ, hematuria (cualquier causa), incontinencia urinaria (no estrés) en los hombres; pólipos de vejiga.
4. Retención urinaria aguda; urosepsis actual; cualquier carcinoma GU, excepto los anteriores.

MUSCULOESQUELÉTICO-TEGUMENTARIO.

Esta es una categoría muy amplia, que incluye: artrosis, osteoporosis, fracturas óseas; neoplasia primaria (hueso, músculo, tejido conectivo, piel), distinguiendo el melanoma de otros cánceres de piel localizados, artritis reumatoide y polimialgia reumática, lesiones musculares (manguito de los rotadores, cabeza larga del bíceps); úlceras por presión; cualquier enfermedad dermatológica.

Las calificaciones de esta categoría son estrictamente vinculadas a la discapacidad que causa, para la evaluación del grado de discapacidad, se refieren a actividades básicas e instrumentadas.

AVISO: puntúe la severidad de cada enfermedad en función del nivel de discapacidad causada por la misma enfermedad en esta categoría, sin tener en cuenta la discapacidad causada por otras enfermedades. Por ejemplo: un paciente afectado tanto por la osteoartritis y la hemiplejía de un ataque anterior tiene un alto nivel de discapacidad, pero hay que marcar dos de incapacidad por la osteoartritis (en esta categoría) y 4 de la discapacidad por accidente cerebrovascular (en la categoría neurológica); para un paciente con una artritis reumatoide deformante y un ataque anterior sin resultados

restantes hay de anotar 4 de discapacidad de la artritis (en esta categoría) y 2 de discapacidad por accidente cerebrovascular (en la categoría neurológica).

0. Sin problemas.
1. Requiere medicamentos a demanda para la osteoartritis (AINEs) o se ha limitado ligeramente las IADL por patologías de la articulación; cáncer de piel extirpado (excepto melanoma), infecciones de la piel que requieren antibióticos en un año.
2. Medicamentos anti-osteoartríticos diarios (AINEs) o uso de dispositivos de asistencia o un poco de limitación en las IADL (artroprotesis previas o fracturas tratadas con un bajo nivel de discapacidad restante), osteoporosis sin fracturas vertebrales; medicamentos diarios para las enfermedades crónicas de la piel (incluso locales, como la psoriasis o las úlceras por presión); melanoma no metastásico, medicamentos diarios para la artritis reumatoide (excepto los esteroides) con un bajo nivel de discapacidad.
3. Osteoartritis con un nivel moderado de discapacidad en las IADL; requerido tratamiento crónico con esteroides para condiciones artríticas o para deformidades de las articulaciones o para discapacidades graves; osteoporosis con fracturas vertebrales por compresión.
4. Silla de ruedas para la enfermedad osteomuscular; graves deformidades de las articulaciones o discapacidad grave por el uso; osteomielitis; cualquier neoplasia del hueso, músculo o tejido conectivo (consulte el apartado "Clasificación Neoplasias"); melanoma metastásico.

Las fracturas y/o artroprotesis (tanto recientes y antiguas) tienen que ser calificadas de acuerdo con el nivel de discapacidad que causan (teniendo en cuenta los resultados también), a fin de evitar confusión sobre posibles clasificaciones de diferentes fracturas o articulaciones. Lo mismo para las enfermedades musculares.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO.

Esta categoría incluye las patologías "somáticas" del sistema nervioso central y periférico: cualquier tipo de accidente cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, etc), mielopatías, traumas con resultados neurológicos, epilepsia primaria o secundaria, neuropatías (diabéticas, alcohólicas, cualquier otra etiología), tumores primarios, dolores de cabeza crónicos (migraña), insomnio, etc. Debe estimarse cuidadosamente la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, pero también el deterioro funcional que la enfermedad causa.

0. Sin problemas (o disminución de las convulsiones en la infancia).
1. Dolores de cabeza frecuentes que requieren medicamentos a demanda sin impedimento de AVD avanzadas; AIT previo (un caso); existencia previa de epilepsia, realmente no tratada, sin crisis desde hace más de 10 años.
2. Cefalea crónica diaria que requiere medicamentos (incluso para la profilaxis) o con avanzado deterioro regular en AVD avanzadas (reposo en cama, abandono del trabajo, etc); AIT reales o más de un AIT previo, derrame cerebral previo sin residual significativo, enfermedades neurodegenerativas de intensidad leve (ver arriba), tratadas y bien controladas; epilepsia controlada con medicamentos.
3. Accidente cerebrovascular previo con disfunción leve residual (hemiparesia, disartria), y cualquier procedimiento neuroquirúrgico; enfermedades neurodegenerativas de gravedad moderada (véase más arriba) no bien controladas por medicamentos, epilepsia en tratamiento, pero con crisis periódicas.
4. Accidente cerebrovascular agudo o previo con disfunciones residuales graves (hemiplejía, afasia, demencia vascular severa) o más de un ictus anterior (encefalopatía multi-infarto), enfermedades neurodegenerativas graves (véase más arriba) que causan discapacidad en las AVD, estado de coma neurológico.

La enfermedad de Alzheimer y la demencia no deben ser clasificados en esta categoría (psiquiátricos y enfermedades de conducta): la enfermedad de Alzheimer debe aparecer sólo en los trastornos psiquiátricos; si la demencia se debe a vascular y/o demencia mixta y/u otros problemas neurológicos (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson), deberían aprobarse en ambas categorías “neurológica” y “psiquiátrico” en el nivel de severidad apropiado, teniendo en cuenta en esta categoría el ictus y la encefalopatía multiinfarto responsables del deterioro cognitivo (puntuación de 3 para el accidente cerebrovascular con los resultados restantes, puntuación de 4 para la encefalopatía multiinfarto).

SISTEMA ENDOCRINO-METABÓLICO Y MAMA (también infecciones sistémicas y envenenamientos).

Diabetes tipo 1 y tipo 2 (los daños en los órganos se deben considerar en las respectivas categorías, al igual que la hipertensión), obesidad y dislipemia (hipercolesterolemia) representan el núcleo de esta categoría; incluye también hipo e hipertiroidismo, hipo e hiperparatiroidismo, patología suprarrenal (enfermedad de Cushing o Addison), hipogonadismo, hipopituitarismo, etc. Las neoplasias de estas glándulas, tanto benignas (como nódulos de la tiroides) y malignas (como el cáncer de la tiroides o suprarrenal, vipoma, etc) también se incluyen.

Incluso si es una glándula exocrina, la mama se incluye en esta categoría porque los autores no encontraron una categoría más adecuada, lo que también incluye el cáncer de mama.

Además, incluye: trastornos de los electrolitos, sepsis, infecciones sistémicas (como tuberculosis, sífilis, SIDA) calificadas de acuerdo a su gravedad y el deterioro funcional que causa (ver indicaciones generales) y las intoxicaciones (crónica por metales o aguda por plaguicidas o monóxido de carbono).

0. Sin problemas.
1. Diabetes y/o dislipidemia compensada con la dieta, obesidad moderada (IMC 30-35 kg/m²), hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo (L-tiroxina); hipertiroidismo causado por el adenoma de Plummer intervenido quirúrgicamente.
2. Diabetes compensada con hipoglucemiantes orales o insulina (hemoglobina A1c <7%), dislipidemia bien controlada por medicamentos diarios (c-LDL por debajo del objetivo recomendado de acuerdo al riesgo individual cardiovascular global), obesidad moderada (IMC 35-45 kg/m²), hipertiroidismo (Basedow, Plummer) con tratamiento farmacológico; hiperparatiroidismo asintomático o tratado quirúrgicamente, enfermedad fibroquística de mama.
3. Diabetes no bien compensada por la terapia (hemoglobina A1c 7-8,5%, presencia de complicaciones), dislipidemia no bien controlada (c-LDL superior a la meta recomendada de acuerdo con el riesgo individual cardiovascular global, por ejemplo, c-LDL > 100 mg/dl en pacientes con infarto de miocardio o accidente cerebrovascular), obesidad severa (IMC > 45 kg/m²), hiperparatiroidismo sintomático (por ejemplo, hipercalcemia), terapia de reemplazo de insuficiencia suprarrenal, cualquier trastorno de electrolitos que requiera hospitalización.
4. Diabetes no controlada (hemoglobina A1c > 8.5%) o cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar no cetónico el año anterior, dislipidemia genética no controlada, insuficiencia suprarrenal aguda durante la terapia de reemplazo hormonal, cualquier tumor de tiroides, mama, glándula adrenal (ver "Evaluación Neoplasias").

AVISO: cuando el paciente no se trata con la terapia con medicamentos para la diabetes o la dislipidemia, pero debería tratarse para el control óptimo de la patología (por ejemplo, la hemoglobina A1c > 7%, el colesterol total > 250 mg/dl), puntúe la patología de acuerdo con los valores de laboratorio, que es lo que realmente define su gravedad.

PSIQUIATRICO Y ENFERMEDADES DEL COMPORTAMIENTO.

Esta categoría incluye tanto la demencia como los trastornos de conducta (psicosis, ansiedad, depresión, agitación) y todos los pre-existentes y/o no relacionados con los trastornos psiquiátricos dementes. Dado que esta es la única categoría que analiza el estado mental del paciente (todos los demás se refieren al estado físico), es muy importante evaluarlo considerando atentamente las instrucciones adicionales derivadas de la valoración geriátrica integral (MMSE, escala de depresión geriátrica, Inventario Neuro-Psiquiatría si está disponible).

0. Sin problemas psiquiátricos o historial de los mismos.
1. condiciones menores psiquiátricos o historial de los mismos: tratamiento psiquiátrico previo (ocasional) sin requerir hospitalización, caso de depresión mayor y/o uso de antidepresivos hace más de 10 años sin requerir hospitalización, uso ocasional de tranquilizantes menores (por ejemplo, benzodiazepinas, incluso como la hipnoterapia para el insomnio); deterioro cognitivo leve (MMSE 25-28).
2. Una historia de depresión mayor (según criterios del DSM-IV) en los últimos 10 años (tratada o no); demencia leve (MMSE 20-25), previa admisión del Departamento de Psiquiatría por cualquier razón; historia de abuso de sustancias (más de diez años atrás, incluyendo el alcoholismo).
3. Depresión mayor actual (de acuerdo con los criterios del DSM-IV) o más de dos episodios previos de depresión mayor en los últimos 10 años, demencia moderada (MMSE 15-20), el uso actual y habitual de medicamentos contra la ansiedad diarios (incluso como la hipnoterapia para el insomnio), abuso o dependencia de sustancias actualmente o en los últimos diez años (según criterios del DSM-IV); requiere todos los días medicación antipsicótica; intento previo de suicidio.

4. Enfermedad mental actual que requieren hospitalización psiquiátrica, institucionalización o tratamiento ambulatorio intensivo (de urgencias psiquiátricas, como intento de suicidio o depresión severa con el propósito de suicidio, psicosis aguda o descompensación aguda de la psicosis crónica, abuso severo de sustancias, agitación severa de demencia); demencia severa (MMSE <15); delirio (confusión aguda o alteración del estado mental por razones médicas (orgánicas): en este caso hay que codificar también la causa médica en su propia categoría con el nivel adecuado de gravedad).

Se podría pedir consulta psiquiátrica para esta categoría; la demencia y la depresión, las enfermedades más frecuentes en los ancianos, pueden ser marcadas en detalles con el MMSE y GDS. La gravedad de cualquier trastorno mental (demencia, depresión, ansiedad, psicosis, abuso de sustancias y todos los demás) tiene que ser calificada de acuerdo con el nivel de deterioro funcional o discapacidad que causa.

1.2. SÍNDROMES GERIÁTRICOS.

Hemos utilizado los siguientes de una forma binaria (presencia / ausencia) (Aapro *et al*, 2000; Repetto & Comandini *et al*, 2000):

- Demencia: Sí / No
- Delirio: Sí / No
- Depresión: Sí / No
- Osteoporosis: Sí / No
- Incontinencia: Sí / No
- Caídas: Sí / No
- Incapacidad para alimentarse vía oral o necesidad de suplementos: Sí / No
- Negligencia / Abuso: Sí / No

1.3. VALORACIÓN ACTIVIDADES DE VIDA DIARIA.

La valoración de la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria se puede evaluar de con varios índices, el utilizado de una forma binaria (sí/no) es el Índice de Katz (Katz *et al*, 1963 ; Katz *et al*, 1970) Flook:

- Bañarse o asearse,
- Vestirse,
- Ir al baño, control de esfínteres
- Deambulación o locomoción,
- alimentarse,

1.4. VALORACIÓN DE PACIENTE FIT/NO FIT.

Paciente “fit” o no frágil:

- capacidad para realizar todas las actividades de la vida diaria,
- < 3 comorbilidades CIRS-G de grado 3 y ninguna de grado 4, y
- ausencia de síndromes geriátricos.

1.5. ESCALA DE CHARLSON.

El índice de comorbilidad de Charlson o escala de Charlson o Charlson Comorbidity Index - CCI- (Charlson *et al*, 1987 ; Charlson *et al*, 2008) es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto.

Además de la edad, consta de 19 items que, si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para supervivencia a los 10 años.

Comorbilidad/ Proceso	Puntuación
Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales.	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro.	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico.	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma.	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide.	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras.	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica.	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta.	1
Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida.	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas.	2
Linfoma y Mieloma múltiple: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2

Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis.	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos.	6

Índice de comorbilidad (suma puntuación total)

Evaluación del resultado:

Ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos,

Comorbilidad baja: 2 puntos

Comorbilidad alta: ≥ 3 puntos.

GRACIAS por todo y por su bonita SENCILLEZ a:

“Mi QUERIDA Lola
Mi ENTRAÑABLE Emilia
Y a Mi Gran AMIGO Alejandro”.

¡GRACIAS, SIEMPRE!

“Es sencillo ser Feliz, lo difícil es ser sencillo”
Mario San Miguel

“Es tanto lo que te debo,
que la mejor forma de pagarte
es reconocer lo que te doy”

Mario San Miguel

Gracias de Corazón

