

Linfoma difuso de células grandes B en pacientes adultos mayores

Diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients

Daniel Ricardo Martínez Ávila^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3987-1191>

Brenda Benítez Caballero¹ <https://orcid.org/0000-0002-3519-6512>

Tamara González Madruga¹ <https://orcid.org/0000-0002-4058-1191>

Encarnación Vázquez Olazabal¹ <https://orcid.org/0000-0003-4163-6999>

Danay Corrales Otero¹ <https://orcid.org/0000-0002-1522-2357>

Dagmar Alfonso Estevez¹ <https://orcid.org/0000-0002-2444-3231>

Julio Jiménez Galainena¹ <https://orcid.org/0000-0003-0448-0788>

Elías Antonio Gracia Medina¹ <https://orcid.org/0000-0002-9389-9291>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: dmtnez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los Linfomas no Hodgkin son enfermedades malignas frecuentes en adultos mayores.

Objetivo: Caracterizar a pacientes adultos mayores con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B tratados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, entre los años 2008-2016.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo. La muestra de trabajo estuvo constituida por 113 pacientes. Se estudiaron variables como la edad, etapa clínica, régimen de quimioterapia, toxicidad al tratamiento, tasa de respuesta y supervivencia global.

Resultados: La mediana de edad fue de 72 años. La quimioterapia fue la modalidad de tratamiento más empleada (89,4 %) y el 53,1 % de los pacientes presentó una respuesta completa al final del tratamiento. La tasa de supervivencia global a 5 años fue de 41,5 %. La tasa de supervivencia se afectó

significativamente por factores pronósticos adversos tales como mal *performance status* ($p = 0,036$), etapas avanzadas al diagnóstico ($p = 0,009$), índice de pronóstico internacional alto ($p = 0,009$), no uso de esquemas basados en antraciclinas ($p = 0,012$), no uso de rituximab ($p = 0,031$) y no alcanzar respuesta completa en el tratamiento de primera línea ($p < 0,001$).

Conclusiones: Los pacientes ancianos con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B tratados con la terapéutica estándar basada en antraciclinas muestran un aceptable perfil de toxicidad con impacto en la tasa de respuesta completa, y la supervivencia global.

Palabras clave: Linfoma difuso de células grandes B; adulto mayor; rituximab; toxicidad.

ABSTRACT

Introduction: Non-Hodgkin lymphomas are malignant diseases common in elderly people.

Objective: Characterize elderly patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma treated at the National Institute of Oncology and Radiobiology in the period 2008-2016.

Methods: A retrospective descriptive study was conducted of a sample of 113 patients. The variables analyzed were age, clinical stage, chemotherapy regime, toxicity attributable to the treatment, response rate and overall survival.

Results: Mean age was 72 years. Chemotherapy was the treatment mode most commonly used (89.4%) and 53.1% of the patients achieved a complete response at the end of treatment. Overall survival rate at 5 years was 41.5%. The survival rate was significantly affected by adverse prognostic factors such as bad performance status ($p = 0.036$), advanced stages at diagnosis ($p = 0.009$), high international prognostic index ($p = 0.009$), non-use of anthracycline-based schemes ($p = 0.012$), non-use of rituximab ($p = 0.031$) and not achieving a complete response to first-line treatment ($p = 0.001$).

Conclusions: Elderly patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma treated with the standard anthracycline-based therapy have an acceptable toxicity profile with an impact on complete response and overall survival.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, elderly person, rituximab, toxicity

Recibido: 14/06/2020

Aprobado: 18/07/2020

Introducción

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de enfermedades que evidencian trastornos linfoproliferativos, y que afectan a los linfocitos o sus precursores en diferentes etapas de su desarrollo. Estos presentan un comportamiento clínico, biológico y de respuesta al tratamiento muy variable.⁽¹⁾

La estimación de *The Global Cancer Observatory* de la Organización Mundial de la Salud para el año 2018 fue de 509 590 pacientes nuevos con LNH, Lo que corresponde a una tasa de incidencia de 6,7 por cada 100 000 habitantes.⁽²⁾

Existe un incremento en la incidencia de los linfomas entre un 8 % a un 10 % por año en Europa y Estados Unidos, particularmente en pacientes mayores de 65 años. En los últimos 25 años la incidencia de los linfomas se ha incrementado en más de un 50 %.⁽³⁾

En el año 2016, según las cifras emitidas por el Registro Nacional del Cáncer de Cuba, los LNH tuvieron una incidencia de 905 casos, de los cuales, 510 (56,4 %) ocurrieron en mayores de 60 años. En general, la tasa ajustada a la población fue de $6,2 \times 10^5$ habitantes para los hombres, y de $4,3 \times 10^5$ habitantes para las mujeres.⁽⁴⁾ La Agencia Internacional de Investigaciones sobre Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) estimó que para 2020, en Cuba, existirán 467 casos nuevos de LNH en mayores de 65 años, y ocurrirán 348 fallecimientos por esta causa en este grupo de edad.⁽⁵⁾

El Linfoma Difuso de Células Grandes B (LDCGB) es el LNH más común en los pacientes ancianos. Los tratamientos actuales producen alta tasa de curación. No obstante, la administración de estos se ve alterado por la presencia de comorbilidades, y alteraciones en el estado funcional de los adultos mayores, lo

cual puede repercutir en la tasa de supervivencia global, y en los índices de curación.^(6,7)

El objetivo de la presente investigación fue caracterizar a los pacientes de 65 y más años con LDCGB diagnosticados y tratados en el INOR, en el período comprendido entre los años 2008 - 2016.

Métodos

Se realizó estudio descriptivo y retrospectivo a pacientes de 65 y más años. La muestra de trabajo estuvo constituida por 113 pacientes. Los datos de los enfermos se obtuvieron a partir de revisiones de las historias clínicas; que se registraron en un modelo de recogida de datos; donde estaban incluidas las variables relacionadas con: datos generales del paciente, elementos de diagnóstico, estadio clínico y del tratamiento. Las biopsias fueron revisadas por un hemato-patólogo especializado, para la confirmación del diagnóstico. La evaluación de la respuesta se realizó siguiendo los criterios de *Cheson*⁽⁸⁾ basados en estudios por tomografía. Los eventos adversos a la quimioterapia fueron gradados según *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, Versión 4. La supervivencia global se determinó por el tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte del paciente, o hasta la última fecha consignada en la historia clínica, y se señaló en años. Para estimar la supervivencia global, se utilizó el método estadístico de Kaplan-Meier. Se analizó además la supervivencia según variables de interés, y en tales casos, la comparación entre las curvas se realizó con el test de Long Rank.

Se respetó la privacidad, confidencialidad e integridad de los datos obtenidos de los pacientes con la responsabilidad y obligación de no divulgar la identidad de los enfermos. El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética para la Investigación del INOR.

Resultados

En el análisis de las características de los pacientes con LDCGB, la mediana de edad fue de 72 años (intervalo de 65-94 años), el grupo de edad más afectado fue el comprendido entre 70 y 79 años (50,4 %), no hubo diferencias en relación con el sexo. El 61,1 % de los enfermos no presentó enfermedades asociadas y la hipertensión arterial, fue la comorbilidad más frecuente con un 43,3 % de la muestra analizada. Predominaron las etapas clínicas tempranas al diagnóstico con el 61,0 % para las etapas I y II. El 65,5 % de los casos presentó afectación de uno o más sitios extra-ganglionares, y el 41,6 % de los casos se clasificó en el índice de pronóstico internacional (IPI) como intermedio bajo (Tabla 1).

Tabla 1- Características generales de pacientes con LDCGB

Característica	Pacientes (n = 113)	
	No	%
Edad. Mediana (rango)	72	(65-94)
65-69	34	30,1
70-79	57	50,4
80 y más	22	19,5
<i>Sexo</i>		
Hombres	57	50,4
Mujeres	56	49,6
<i>Comorbilidades</i>		
Ninguna	69	61,1
Hipertensión Arterial	49	43,4
Diabetes Mellitus	25	22,1
Cardiopatía Isquémica	14	12,4
Neoplasia Anterior	10	8,8
<i>Regiones ganglionares</i>		
No	34	30,1
1-3	57	50,4
4 o más	22	19,5
<i>Enfermedad extraganglionar</i>		
No	39	34,5
1 sitio	65	57,5
2 o más sitios	9	8,0

<i>Estado funcional (ECOG)</i>		
0	67	59,3
1	34	30,1
2	10	8,8
3	2	1,8
<i>Estadio Ann Arbor</i>		
I	33	29,2
II	36	31,8
III	24	21,2
IV	20	17,7
Síntomas B	29	26,2
Enfermedad voluminosa	19	16,8
<i>IPI</i>		
Bajo	22	19,5
Intermedio Bajo	47	41,6
Intermedio Alto	25	22,1
Alto	6	2,3
Desconocido	13	11,5

ECOG: Escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este.

IPI: Índice de pronóstico internacional.

La quimioterapia fue la modalidad de tratamiento más empleada (89,4 %). El 73,5 % de los pacientes con LDCGB recibió esquemas basados en antraciclinas, y un 26,5 % utilizó esquemas basados en alquilantes. La combinación de quimioterapia con el anticuerpo monoclonal rituximab fue administrado en solo 21,2 % de los pacientes. El 53,1 % de los pacientes obtuvo una respuesta completa al final del tratamiento. El tratamiento con regímenes basados en antraciclinas estuvo relacionado con la edad. Se encontró que solo el 46,7 % de los pacientes de 80 años y más, recibieron este régimen a diferencia de los de 60-69 años y de 70-79 años, con un 93,5 %, y 85,5 %, respectivamente ($p < 0,001$) (Tabla 2).

Tabla 2- Modalidades de tratamiento y evaluación de la respuesta

Modalidad de tratamiento	No	%
Quimioterapia	101	89,4
Radioterapia	26	23,0
Inmunoterapia con Rituximab	24	21,2

Cirugía	6	1,8
Desconocido	2	1,8
No tratados	7	6,2
Combinación de las modalidades de tratamiento		
Quimioterapia Sola	60	53,1
Quimio-Inmunoterapia	14	12,4
Quimio-Inmunoterapia+Radioterapia	9	8,0
Quimioterapia + inmunoterapia + cirugía + radioterapia	1	0,9
Quimioterapia + Radioterapia	12	10,6
Quimioterapia + cirugía	3	2,7
Quimioterapia + radioterapia + cirugía	2	1,8
Régimen de quimioterapia utilizado		
R-CHOP	22	19,5
CHOP-21-like*	54	47,8
CHOP-14	7	6,2
CVP**	12	10,6
Clorambucilo-Prednisona**	4	3,5
Otros	2	1,8
Respuesta al tratamiento		
Respuesta completa	60	53,1
Respuesta parcial	7	6,2
Enfermedad estable	1	0,9
Enfermedad en Progresión	9	8,0
No determinado	25	22,1
No procede	11	9,7

R-CHOP: Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona. CHOP-21: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona cada 21 días. CHOP-14: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona cada 14 días. CVP: ciclofosfamida, vincristina, prednisona. *Incluye 5 pacientes tratados con ciclofosfamida, mitoxantrone, vincristina, prednisona (CNOP) **un paciente en el grupo utilizó el régimen asociado a rituximab.

En relación con el régimen de quimioterapia empleado, no existieron diferencias significativas en la aparición de toxicidades ($p = 0,54$). Con el uso de esquemas basados en antraciclinas, los perfiles de reacciones adversas son similares al empleo de regímenes basados en alquilantes. El análisis de la toxicidad se realizó solo para los pacientes que hicieron tratamiento ($n = 106$). No estuvieron los datos

de toxicidad en cinco casos: tres porque se trataron en su provincia, y dos porque no estaban disponibles (Tabla 3).

Tabla 3- Toxicidades según esquemas de QTP en LDCGB

Toxicidad	Esquema de QTP					
	Antraciclinas		Alquilantes		Total	
	No	%	No	%	No	%
G 1-2	60	72,3	13	72,2	73	71,4
G-3	15	18,1	4	22,2	19	19,4
G-4	5	6,0	0	0,0	5	5,1
G-5	3	3,6	1	5,6	4	4,1
	83	100	18	100	101	100

G: Grado.

P = 0,54.

En los pacientes de la presente serie, la supervivencia global a los 3, 5, y 10 años, fue de 48,7 %, 41,5 % y 25,7 %, respectivamente, con una mediana de 2,7 años (intervalo de confianza (IC) 1,4 - 4,0 años) (Fig. 1)

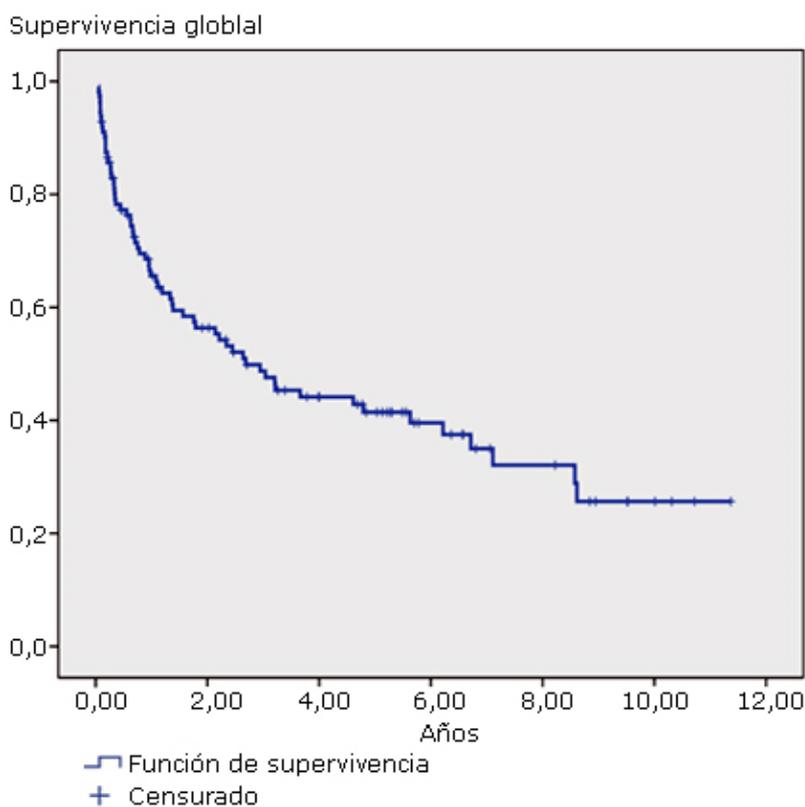


Fig. 1- Supervivencia global de pacientes con LDCGB.

Los pacientes de mayor supervivencia fueron los comprendidos entre 65 y 69 años con un 54,1 % a los 5 años, pero sin significación estadística. Se encontraron valores estadísticos significativos para ECOG ($p = 0,03$) con una supervivencia a los 5 años del 42,9 % para los pacientes con ECOG 0-1. Los enfermos con etapa clínica I-II de Ann Arbor tuvieron a los 5 años una supervivencia del 49,8 %, superior a las etapas III y IV con 29,4%, diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,009$). Otras variables que mostraron impacto significativo en la supervivencia en el análisis univariado, fueron: el IPI bajo con una mediana de supervivencia de 5,6 años (IC: 0,0 - 21,5) ($p = 0,009$), con relación a los otros grupos de riesgo. En los pacientes que utilizaron regímenes basados en antraciclinas, la supervivencia a los 5 años fue 49,1 %, mientras que los que utilizaron esquemas basados en alquilantes fue de solo 20,7 % ($p = 0,01$). Los enfermos tratados con rituximab mostraron una tasa de supervivencia a los 5 años de 54,5 %, significativamente superior ($p = 0,014$) a los que no lo utilizaron, con un 39,8 %. Los pacientes que alcanzaron una respuesta completa al tratamiento de primera línea tuvieron una mediana de supervivencia de 7,1 años, que fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$), en comparación a aquello que no alcanzaron (0,6 años) (Tabla 4 y Fig. 2).

Tabla 4- Factores pronósticos en LDCGB. Análisis univariado

Característica	N	Mediana SV (años)	IC 95 %	SV 3 años (%)	SV 5 años (%)	SV 10 años (%)	Valor de p
<i>Sexo</i>							
Masculino	57	2,7	1,4 - 4,0	46,4	41,4	24,1	0,9
Femenino	56	3,0	0,5 - 5,5	50,2	40,9	25,3	
<i>Grupo de edad</i>							
65-69 años	34	5,6		61,9	54,1	48,7	0,09
70-79 años	57	2,3	0,8 - 3,8	44,2	34,8	16,2	
80 o más años	22	1,1	0,8 - 1,4	39,1	39,1	13,0	
<i>Estado Funcional (ECOG)</i>							
0-1	101	3,0	0,9 - 5,2	51,1	42,9	27,9	0,036
2 a 4	12	1,1	0,0 - 0,5	29,2	29,2	14,6	
<i>Síntomas B</i>							

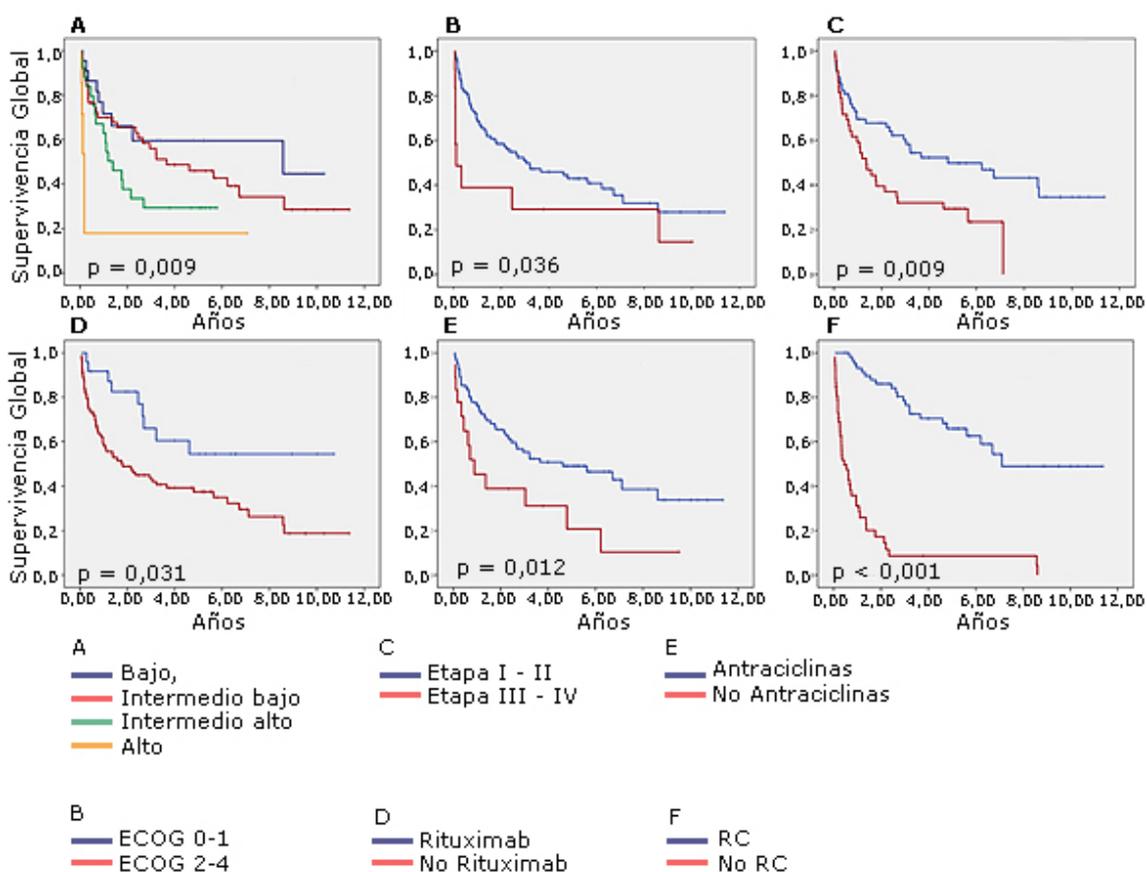
Presente	26	0,9	0,1 - 1,8	24,4	20,4	15,3	0,007
Ausentes	87	4,7	1,8 - 7,8	56,6	48,3	27,3	
Valor de LDH							
Normal	40	4,6	1,2 - 7,9	50,3	46,1	31,6	0,578
Elevada	59	2,3	0,7 - 3,9	47,2	41,0	35,2	
Estadio (Ann Arbor)							
I-II	69	4,8	1,2 - 8,3	60,2	49,8	34,6	0,009
III-IV	44	1,4	0,8 - 1,9	32,1	29,4	0,0	
IPI							
Bajo	22	5,6	0,0 - 21,5	59,5	59,5	44,6	0,009
intermedio bajo	53	2,3	0,7 - 6,6	56,0	46,0	28,5	
intermedio alto	25	1,1	0,6 - 2,2	29,3	29,3	-	
Alto	7	0,2	0,1 - 0,2	17,9	17,9	-	
Uso de régimen de quimioterapia basado en antraciclinas							
Si	83	4,6	1,1 - 8,1	55,3	49,1	33,8	0,012
No	18	0,9	0,0 - 1,8	38,9	20,7	10,4	
Uso de Rituximab en primera línea							
Si	24	NA	-	66,0	54,5	54,5	0,014
No	78	2,2	0,6 - 3,8	46,5	39,8	22,4	
Uso de Radioterapia							
Si	26	NA	-	79,5	75,3	66,9	< 0,001
No	75	0,9	0,7 - 1,9	40,7	31,6	17,5	
Respuesta al tratamiento							
RC	60	7,1	ND	78,4	65,9	48,9	< 0,001
No RC	42	0,6	0,2 - 1,0	6,9	6,9	0,0	

IPI: Índice de Pronóstico Internacional, RC: Respuesta Completa, SV: Supervivencia, CHOP-21:

Ciclofosfamida/Doxorrubicina/Vincristina/Prednisona cada 21 días, CHOP-14:

Ciclofosfamida/Doxorrubicina/Vincristina/Prednisona cada 14 días, R-CHOP: Rituximab/

Ciclofosfamida/Doxorrubicina/Vincristina/Prednisona



A. Supervivencia global según IPI. B. Supervivencia Global según estado funcional ECOG. C. Supervivencia Global según etapa al diagnóstico. D. Supervivencia Global según uso de rituximab asociado a la quimioterapia. E. Supervivencia Global según uso de régimen basado en antraciclinas. F. Supervivencia Global según respuesta al tratamiento.

Fig. 2- Curvas de supervivencia según variables analizadas.

Discusión

En el último siglo, la esperanza de vida de la población mundial ha aumentado en países desarrollados, y en vías de desarrollo, y con ello, el incremento de las enfermedades oncológicas.⁽⁹⁾

En un estudio epidemiológico sobre linfomas realizado en Villa Clara entre los años 2006 y 2010, *Alonso Mariño* y otros⁽¹⁰⁾ encuentra que el 45,8 % de los enfermos, eran mayores de 60 años. Se ha identificado que en pacientes de 80-84 años, la incidencia de LNH es 50 veces mayor que en pacientes de 20-24 años de edad.⁽¹⁰⁾

La hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus representaron un 43,4 % y un 22,1 %, respectivamente, de las comorbilidades presentes en la serie de pacientes

analizada. *Zhao* y otros, en estudio realizado sobre comorbilidades, en adultos mayores con LNH de células T y con una muestra de 56 pacientes reportan que al menos un 50 % de su muestra presentaba una comorbilidad, y las más frecuentes fueron: la diabetes mellitus y la enfermedad cerebrovascular.⁽¹¹⁾

Un estudio sobre el impacto de la comorbilidad en la supervivencia LDCGB reveló que un índice de comorbilidad de *Charlson* con alta puntuación se asocia a una menor supervivencia global. Más del 60 % de los pacientes mayores de 70 años con diagnóstico de LNH, tienen una o más enfermedades crónicas asociadas. El objetivo en el tratamiento de pacientes ancianos con LNH es tener un equilibrio entre la terapia eficaz, y una toxicidad tolerable. Es necesario aplicar pautas para identificar a los adultos mayores que toleren y respondan al tratamiento con una morbilidad y mortalidad mínimas relacionadas con la terapéutica.^(12,13)

En la serie de pacientes, existió un predominio de pacientes en etapas I-II, según clasificación de Ann Arbor, con un 61,0 %. *Armitage* y otros, reportaron que aproximadamente entre un 25 % y 30 % de los pacientes con LDCGB se presentaron con enfermedad en estadio limitado, definida como estadio I-II no voluminoso.⁽¹⁴⁾ Por su parte, *Bairey* y otros, encontraron enfermedad en estadio I en un 24 %, II en un 22 %, III en un 14 % y IV en un 40 %. Al diagnóstico, encontraron enfermedad ganglionar en el 75 % de los pacientes, mientras que el 72 % tenía un LNH agresivo, de los cuales, el 61 % eran LDCGB.⁽¹⁵⁾

En ocasiones, los adultos mayores reciben tratamientos con dosis reducidas, con el objetivo de disminuir toxicidades, lo que afecta el resultado del tratamiento y la supervivencia. La toxicidad hematológica es la de mayor frecuencia de aparición.⁽⁶⁾ *Pinnix* y otros, reportan en su estudio, que la trombocitopenia y la anemia, ocurre en el 87,5 %, y 93,8 %, respectivamente, de los pacientes, en el brazo que recibieron quimioterapia.⁽¹⁶⁾ La mielosupresión es la principal causa de interrupción de tratamiento y reducción de dosis.⁽¹⁷⁾

En estudio realizado por *Trebouet* y otros, un 36,5 % de los pacientes reciben tratamiento de soporte, o lo hicieron solo con cortico-esteroides, un 7,5 % recibió terapia local, y el 56 % recibió quimioterapia (más de la mitad con poliquimioterapia).⁽¹⁸⁾ Entre los 95 pacientes con LDCGB que recibieron terapia sistémica, un 32 % fue tratado con rituximab. De los pacientes con LNH que

recibieron tratamiento con quimioterapia, un 23 % tuvo que ser hospitalizado debido a las toxicidades, y el tratamiento tuvo que ser detenido en un 15 % de los mismos.

En el presente estudio existió significación estadística con mayor beneficio para el uso de regímenes de QTP basados en antraciclinas. El uso del rituximab mejoró las tasas de supervivencia global, aunque no existieron diferencias estadísticas, con respecto a toxicidades entre los diferentes regímenes basados en antraciclinas, o con alquilantes. Los pacientes con diagnóstico de LDCGB tuvieron una supervivencia a los 5 años, de 41,5 %, con significación estadística en la supervivencia de pacientes que tuvieron: RC, PS 0-1, etapas tempranas (I-II), IPI bajo, y el uso de radioterapia.

En estudio de *Cho* y otros,⁽¹⁹⁾ se demostró en el análisis multivariado, el beneficio de usar esquemas con inmunoterapia, y basado en antraciclinas (R-CHOP) como tratamiento inicial en pacientes con una edad ≤ 75 años, y un buen PS (0-1) ($p < 0,001$, y $p = 0,012$, respectivamente). En el análisis de la toxicidad a la quimioterapia, 41 pacientes del grupo R-CHOP (65,1 %), y 20 pacientes del grupo R-CVP (48,8 %), sufrieron leucopenia o neutropenia grados 3 o 4. Esta toxicidad es muy superior a la encontrada en el presente estudio.

El beneficio del uso del rituximab en pacientes mayores de 80 años quedó evidenciado en el análisis de 1156 enfermos que utilizaron el régimen R-CHOP, con beneficio en la supervivencia global (*hazard ratio* [HR] = 0,45), y supervivencia relacionada con el linfoma (HR = 0,58).⁽²⁰⁾

Cho y otros,⁽¹⁹⁾ muestran tasas de respuesta completa de 56,4 %. Los pacientes que recibieron el régimen R-CHOP, tienen una tasa más alta (66,7 %), que los que recibieron R-CVP (48,8 %), y la mediana de supervivencia global es de 21 y 15 meses, respectivamente. La supervivencia global fue inferior a lo observado en el presente estudio, aunque las tasas de RC fueron similares.

La introducción del tratamiento con rituximab en pacientes con LDCGB ha producido incremento de las tasas de supervivencia específicos de linfoma, que va de un 37 % en 1975, a 66 % en 2005, y se han logrado tasas de curación de 60 %, en pacientes mayores de 65 años.^(6,21,22)

En relación con los factores pronósticos, *Nolasco-Medina*,⁽²³⁾ encuentra en el análisis multivariado, que un PS ≥ 3 , afectación de tres o más sitios extraganglionares, presencia de síntomas B al diagnóstico, neutropenia febril, y ciclos incompletos de tratamiento, como factores de mal pronóstico. *Cho* y otros,⁽¹⁹⁾ revelaron que la edad avanzada (≥ 81 años), una puntuación IPI de alto riesgo (2-3), y la afectación de la médula ósea, se asociaban con supervivencias globales inferiores.

Las limitaciones de este estudio fueron comparar retrospectivamente los pacientes con tratamientos basados en antraciclinas y basado en alquilantes, cuando estos grupos no estuvieron balanceados según la edad. No obstante, la edad no constituyó una variable que impactara de manera significativa en la supervivencia global de la serie estudiada.

Se puede concluir, que los pacientes ancianos con diagnóstico LDCGB tratados con la terapéutica estándar, basada en antraciclinas muestran un aceptable perfil de toxicidad, con impacto en la tasa de respuesta completa, y la supervivencia global.

Referencias bibliográficas

1. Ghielmini M, Montoto S. Lymphomas. Essentials for Clinicians. European Society for Medical Oncology; 2012. p. 7 - 8.
2. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2018 [acceso 20/05/2020]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
3. Thieblemont C, Bernard S, Molina T. Management of aggressive lymphoma in very elderly patients. *Hematol Oncol.* 2017;35(Suppl1):49-53. DOI: <https://doi.org/10.1002/hon.2413>.
4. Anuario Estadístico de Salud 2019, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud Ministerio de Salud Pública de Cuba. La Habana; 2020. p. 101-5.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer incidence and Mortality Worldwide: CancerBase. Lyon, France: International

- Agency for Research on Cancer. 2013 [acceso 11/05/2020]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
6. Morrison VA, Hamlin P, Soubeyran P, Stauder R, Wadhwa P, Apro M, et al. Approach to therapy of diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position commentary. *Ann Oncol.* 2015;26(6):1058-68. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv018>.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7-30. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21442>.
8. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Spech LT, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-86. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.2403>.
8. Falandry C, Bonnefoy M, Freyer G, Gilson E. Biology of cancer and aging: a complex association with cellular senescence. *J Clin Oncol.* 2014;32:2604-10. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1432>.
10. Alonso Mariño OL, Alonso Mariño AL, Miranda Chaviano J. Caracterización clínico-epidemiológica de los linfomas en un período de cinco años en Villa Clara. *Medicent Electrón.* 2015 [acceso 20/05/2020];19(1). Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/1843/1443>.
11. Zhao H, Wang T, Wang Y, Yu Y, Wang X, Zhao Z, et al. Comorbidity as an independent prognostic factor in elderly patients with peripheral T-cell lymphoma. *Onco Targets Ther.* 2016;9:1795-9. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S93687>.
12. Kobayashi J, Miura M, Hojo K, Hatta A, Tanaka Y, Kurita T, et al. Charlson Comorbidity Index is an independent prognostic factor among elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137(7):1079-84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-010-0973-x>.
13. Janssen-Heijnen ML, van Spronsen DJ, Lemmens VE, Houterman S, Verheij KD, Coebergh JW, et al. 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;129(5):597-606. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05508.x>.

14. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol.* 1998;16:2780-95. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.8.2780>.
15. Bairey O, Benjamini O, Blickstein D, Elis A, Ruchlemer R. Non-Hodgkin's lymphoma in patients 80 years of age or older. *Ann Oncol.* 2006;17:928-34. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl034>.
16. Pinnix Ch, Andraos T, Dabaja B, Milgrom S, Smith G, Chihara D, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in very elderly patients over 80 years old: Incorporating consolidative radiation therapy into management decisions. *Adv Radiat Oncol.* 2017;2:370-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.adro.2017.04.004>.
17. Utsu Y, Takaishi K, Inagaki S. Influence of dose reduction of vincristine in R-CHOP on outcomes of diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2016;95:41-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2514-9>.
18. Trebouet A, Marchand T, Lemal R, Gyan E, Broussais F, Guillermin Y, et al. Lymphoma occurring in patients over 90 years of age: characteristics, outcomes, and prognostic factors. A retrospective analysis of 234 cases from the LYSA. *Ann Oncol.* 2013;24:2612-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt282>.
19. Cho SF, Chang Y, Hua H, Tang C, Fen Y, Ching H, et al. Investigation of treatment strategy, prognostic factors, and risk factors for early death in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Sci Rep.* 2017;7:44282. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep44282>.
20. Williams JN, Rai A, Lipscomb J, Koff JL, Nastoupil LJ, Flowers CR, et al. Disease characteristics, patterns of care, and survival in very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer.* 2015;121:1800-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.29290>.
21. Howlader N, Morton LM, Feuer EJ, Besson C, Engels EA. Contributions of subtypes of non-Hodgkin lymphoma to mortality trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25:174-9. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0921>.
22. Liu P, Han Y, Jiang SY, He XH, Qin Y, Gui L, et al. A retrospective analysis of real-world outcomes of elderly chinese patients with diffuse large B-cell

lymphoma. Chin Med J. 2019;132:1807-14. DOI:
<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000354>.

23. Nolasco-Medina D, Reynoso-Noveron N, Mohar-Betancourt A, Aviles-Salas A, García-Perez O, Candelaria M, et al. Comparison of three chemotherapy regimens in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma: experience at a single national reference center in Mexico. BioMed Res Internat. 2016;13:10. DOI:
<https://doi.org/10.1155/2016/9817606>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Daniel Ricardo Martínez Ávila: Idea original, recolección de datos, análisis de los datos, preparación y aprobación del artículo final.

Brenda Benítez Caballero: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Encarnación Vázquez Olazabal: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Tamara González Madruga: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Danay Corrales Otero: Revisión imagenológica central, preparación y aprobación del artículo final.

Dagmar Alfonso Estevez: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Julio Jiménez Galainena: Revisión patológica central, preparación y aprobación del artículo final.

Elías Antonio Gracia Medina: Concepción y diseño del estudio, análisis de los datos, preparación, revisión y aprobación final del artículo.