

haematologica

b

journal of  
hematology

ISSN 1592-8721  
educational edition

volume 87  
supplement to no. 7  
july 2002

published by the  
ferrata-storti  
foundation,  
pavia, italy

supplement to n. 7

La terapia nei  
linfomi non Hodgkin  
aggressivi dell'anziano





haematologica

**b**

journal of  
hematology

ISSN 1592-8721  
educational edition

volume 87  
supplement to no. 7  
july 2002

published by the  
ferrata-storti  
foundation,  
pavia, italy

supplement to n. 7

**La terapia nei  
linfomi non Hodgkin  
aggressivi dell'anziano**





**official organ of**

- AEHH (*Spanish Association of Hematology and Hemotherapy*)
- AIEOP (*Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology*)
- SETH (*Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis*)
- SIE (*Italian Society of Hematology*)
- SIES (*Italian Society of Experimental Hematology*)
- SISST (*Italian Society for Studies on Hemostasis and Thrombosis*)

**editor-in-chief**

Mario Cazzola (Pavia)

**deputy editors**

Carlo Brugnara (Boston), Paolo G. Gobbi (Pavia), Francesco Lo Coco (Roma), Jordi Sierra Gil (Barcelona), Vicente Vicente Garcia (Murcia)

**scientific societies committee**

Michele Baccarani (Bologna, Italian Society of Hematology), Giuseppe Basso (Padova, Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology), Fernando Martínez Brotons (Barcelona, Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis), Ciril Rozman (Barcelona, Spanish Association of Hematology and Hemotherapy), Stefano Sacchi (Modena, Italian Society of Experimental Hematology), Francesco Violi (Roma, Italian Society for Studies on Hemostasis and Thrombosis)

**consulting editors**

Adriano Aguzzi (Zürich), Claudio Anasetti (Seattle), Justo Aznar Lucea (Valencia), Andrea Bacigalupo (Genova), Carlo L. Balduini (Pavia), Giovanni Barosi (Pavia), Yves Beguin (Liège), Marie Christine Béné (Vandoeuvre Les Nancy), Javier Batlle Fonrodona (La Coruña), Dina Ben-Yehuda (Jerusalem), Mario Boccadoro (Torino), David T. Bowen (Dundee), Juan A. Bueren (Madrid), Dario Campana (Memphis), Marco Cattaneo (Milano), Michele Cavo (Bologna), Francesco Dazzi (London), Valerio De Stefano (Roma), Ginés Escolar Albadalejo (Barcelona), Elihu H. Estey (Houston), J.H. Frederik Falkenburg (Leiden), Lourdes Florensa (Barcelona), Jordi Fontcuberta Boj (Barcelona), Gianluca Gaidano (Novara), Renzo Galanello (Cagliari), Paul L. Giangrande (Oxford), Lawrence T. Goodnough (St. Louis), Rosangela Invernizzi (Pavia), Sakari Knuutila (Helsinki), Mario Lazzarino (Pavia), Ihor R. Lemischka (Princeton), Franco Locatelli (Pavia), Gabriel Márquez (Madrid), Guglielmo Mariani (Palermo), Estella Matutes (London), Cristina Mecucci (Perugia), Ulrike Nowak-Göttl (Münster), Alberto Orfao (Salamanca), Antonio Páramo (Pamplona), Stefano A. Pileri (Bologna), Giovanni Pizzolo (Verona), Raymond Powles (London), Susana Raimondi (Memphis), Alessandro Rambaldi (Bergamo), Paolo Rebutta (Milano), Gilles Salles (Lyon), Guillermo F. Sanz (Valencia), Jerry L. Spivak (Baltimore), Alvaro Urbano-Ispizua (Barcelona), Elliott P. Vichinsky (Oakland), Neal S. Young (Bethesda), Emanuele Zucca (Bellinzona)

**editorial office**

Gaetano Bergamaschi, Igor Ebuli Poletti, Paolo Marchetto, Michele Moscato, Lorella Ripari, Vittorio Rosti, Rachel Stenner



Associated with USPI, Unione Stampa Periodica Italiana. Premiato per l'alto valore culturale dal Ministero dei Beni Culturali ed Ambientali



## disclaimer

Whilst every effort is made by the publishers and the editorial board to see that no inaccurate or misleading data, opinion or statement appears in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor or advisor concerned. Accordingly, the publishers, the editorial board and their respective employees, officers and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinion or statement. Whilst all due care is taken to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that new methods and techniques involving drug usage, and described within this journal, should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

## editorial policy

**Haematologica** – Journal of Hematology (ISSN 0390-6078) is owned by the Ferrata Storti Foundation, a non-profit organization created through the efforts of the heirs of Professor Adolfo Ferrata and of Professor Edoardo Storti. The aim of the Ferrata Storti Foundation is to stimulate and promote the study of and research on blood disorders and their treatment in several ways, in particular by supporting and expanding Haematologica. The journal is published monthly in one volume per year and has both a paper version and an online version (Haematologica on Internet, web site: <http://www.haematologica.ws>). There are two editions of the print journal: 1) the international edition (fully in English) is published by the Ferrata Storti Foundation, Pavia, Italy; 2) the Spanish edition (the international edition plus selected abstracts in Spanish) is published by Ediciones Doyma, Barcelona, Spain.

The contents of Haematologica are protected by copyright. Papers are accepted for publication with the understanding that their contents, all or in part, have not been published elsewhere, except in abstract form or by express consent of the *Editor-in-Chief* or the *Executive Editor*. Further details on transfer of copyright and permission to reproduce parts of published papers are given in Instructions to Authors. Haematologica accepts no responsibility for statements made by contributors or claims made by advertisers.

Editorial correspondence should be addressed to: Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (Phone: +39-0382-531182 – Fax: +39-0382-27721 – E-mail: [office@haematologica.ws](mailto:office@haematologica.ws)).

## subscription information

### International edition

All subscriptions are entered on a calendar-year basis, beginning in January and expiring the following December. Send subscription inquiries to: Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (Phone: +39-0382-531182 Fax: +39-0382-27721 – E-mail: [office@haematologica.ws](mailto:office@haematologica.ws)). Payment accepted: major credit cards (American Express, VISA and MasterCard), bank transfers and cheques. Subscription rates, including postage and handling, are reported below. Individual subscriptions are intended for personal use.

Rates for 2002	Institutional	Personal
Print edition		
Europe	Euro 350	Euro 150
Rest of World (surface)	Euro 350	Euro 150
Rest of World (airmail)	Euro 400	Euro 200
Countries with limited resources	Euro 35	Euro 25
Haematologica on Internet Worldwide	Free	Free

### Spanish print edition

The Spanish print edition circulates in Spain, Portugal, South and Central America. To subscribe to it, please contact: Ediciones Doyma S.A., Travesera de Gracia, 17-21, 08021 Barcelona, Spain (Phone: +34-93-4145706 – Fax +34-93-4144911 – E-mail: [info@doyma.es](mailto:info@doyma.es)).

### Change of address

Communications concerning changes of address should be addressed to the Publisher. They should include both old and new addresses and should be accompanied by a mailing label from a recent issue. Allow six weeks for all changes to become effective.

### Back issues

Inquiries about single or replacement copies of the journal should be addressed to the Publisher.

### Advertisements

Contact the Advertising Manager, Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (Phone: +39-0382-531182 – Fax: +39-0382-27721 – E-mail: [mikimos@haematologica.ws](mailto:mikimos@haematologica.ws)).



16 mm microfilm, 35 mm microfilm, 105 mm microfiche and article copies are available through University Microfilms International, 300 North Zeeb Road, Ann Arbor, Michigan 48106, USA.



## instructions to authors

For any additional information, the scientific staff of **haematologica** can be reached through:  
**haematologica**, Strada Nuova 134,  
 27100 Pavia, Italy.  
 Tel. +39.0382.531182  
 Fax +39.0382.27721  
 e-mail: [office@haematologica.ws](mailto:office@haematologica.ws)  
 web: <http://www.haematologica.ws>

**Haematologica** [print edition (ISSN 0390-6078) and online edition (ISSN 1592-8721)] publishes peer-reviewed papers across all areas of experimental and clinical hematology.

*Review and Action.* Submission of a paper implies that neither the article nor any essential part of it has been or will be published or submitted for publication elsewhere before appearing in **Haematologica**. Each paper submitted for publication is first assigned by the Editors to an appropriate Associate Editor who has knowledge of the field discussed in the manuscript. The first step of manuscript selection takes place entirely inhouse and has two major objectives: a) to establish the article's appropriateness for **Haematologica's** readership; b) to define the manuscript's priority ranking relative to other manuscripts under consideration, since the number of papers that the journal receives is greater than that which it can publish. If the editors judge that a manuscript contains no new information, or it does not adhere to the relevant standards for reporting, or is poorly written, they will proceed to a quick rejection. The remaining articles are reviewed by at least two different external referees (second step or classical peer-review). After this peer evaluation, the final decision on a paper's acceptability for publication is made by an Associate Editor in conjunction with one of the Editors, and this decision is then conveyed to the authors.

*Time to publication.* **Haematologica** strives to be a forum for rapid exchange of new observations and ideas in hematology. As such, our objective is to review a paper in 3 weeks and communicate the editorial decision by e-mail within one month of submission. **Haematologica** strongly encourages authors to send their papers via Internet.

Submit papers to:  
<http://www.haematologica.ws/submission>

or via surface mail to:  
 the Editorial Office, Haematologica, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy

Also, you can use our e-mail: [office@haematologica.ws](mailto:office@haematologica.ws)  
 and send files as attachments.

*Manuscripts* should be prepared according to the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, N Engl J Med 1997; 336:309-15 (also available from URL: <http://www.icmje.org>). Manuscripts delivered by regular mail should be sent in triplicate to facilitate rapid reference. In order to accelerate processing, author(s) should also enclose a 3.5" diskette (Windows or Macintosh) containing the manuscript text; if the paper includes computerized graphs, the diskette should contain these documents as well. Computer programs employed to prepare the above documents should be listed (see *Detailed instructions for electronic submission*).

*Original papers* should normally be divided into an abstract, introduction, design and methods, results, discussion and references. The first page of the manuscript must contain: (a) title, name and surname of the authors; (b) names of the institution(s) where the research was carried out; (c) a running title of no more than 50 letters; (d) acknowledgments; (e) the name and full postal address of the author to whom correspondence regarding the manuscript as well as requests for abstracts should be sent; (f) three to five key words. To accelerate communication, phone, fax number and e-mail address of the corresponding author should also be included. All persons designated as authors should qualify for authorship: for details about this please see the criteria listed at URL: <http://www.icmje.org>. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content. Authorship credit should be based only on substantial contributions to (a) conception and design, or analysis and interpretation of data; and to (b) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and on (c) final approval of the version to be published. All three conditions must be met. Participation solely in the acquisition of funding or the collection of data does not justify authorship. General supervision of the research group is not sufficient for authorship. Any part of an article critical to its main conclusions must be the responsibility of at least one author. As of January 1st, 2002, Haematologica has decided to enforce its authorship rules: no more than 12 names will be listed under the title; other names will appear in the Acknowledgments or in an ad hoc Appendix. The second page should carry an informative abstract of no more than 250 words which should be intelligible without reference to the text. Original paper abstracts must be structured as follows: background and objectives, design and methods, results, interpretation and conclusions.

*Scientific Letters* should be no longer than 750 words (a word count should be included by the Authors), can include one or two figures or tables, and should not contain more than ten strictly relevant references. Letters should be signed by no more than six authors.

*Review articles* are welcome provided that they carry new information to the reader and not simply a general, dull overview. We favor *Decision Making and Problem Solving* papers, which may include meta-analyses, consensus statements, guidelines, recommendations or position papers by scientific societies or groups. Updates on molecular basis of disease and on recent advances in molecular biology are very welcome.

*Additional papers* may be considered for the purely online journal (Haematologica on Internet, ISSN 1592-8721). Because there are no space constraints online, Haematologica on Internet will publish several items deemed by peer review to be scientifically sound and mainly useful as educational papers. These will include case reports, irreplaceable images (published in the print edition until 2001), educational material from scientific meetings, meeting abstracts, and letters to the Editor.

*References* should be prepared strictly according to the Vancouver style (for details see: N Engl J Med 1997; 336:309-15, also available from URL: <http://www.icmje.org>).


 instructions to authors

For any additional information, the scientific staff of **haematologica** can be reached through:  
**haematologica**, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy.  
 Tel. +39.0382.531182  
 Fax +39.0382.27721  
 e-mail: office@haematologica.ws  
 web: <http://www.haematologica.ws>

References must be numbered consecutively in the order in which they are first cited in the text, and they must be identified in the text by arabic numerals (in parentheses). Journal abbreviations are those of the List of the Journals Indexed, printed annually in the January issue of Index Medicus. List all authors when six or fewer; when seven or more, list only the first six and add et al. Examples of correct forms of references follow (please note that the last page must be indicated with the minimum number of digits):

Journals [standard journal article,<sup>1,2</sup> corporate author,<sup>3</sup> no author given,<sup>4</sup> journal supplement<sup>5</sup>]:

1. Najfeld V, Zucker-Franklin D, Adamson J, Singer J, Troy K, Fialkow PJ. Evidence for clonal development and stem cell origin of M7 megakaryocytic leukemia. *Leukemia* 1988; 2:351-7.
2. Liso V, Molica S, Capalbo S, Pogliani E, Battista C, Brocchia G, et al. Response to fludarabine in B-cell chronic lymphocytic leukemia patients previously treated with chlorambucil as up-front therapy and a CHOP-like regimen as second line therapy. *Haematologica* 2001; 86 :1165-71.
3. The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977; 2:242-4.
4. Red cell aplasia (Editorial). *Lancet* 1982; 1:546-7.
5. Karlsson S, Humphries RK, Gluzman Y, Nienhuis AW. Transfer of genes into hemopoietic cells using recombinant DNA viruses [abstract]. *Blood* 1984; 64(Suppl 1):58a.

Books and other monographs [personal authors,<sup>6,7</sup> chapter in a book,<sup>8</sup> published preceding paper,<sup>9</sup> abstract book,<sup>10</sup> monograph in a series,<sup>11</sup> agency publication<sup>12</sup>]:

6. Ferrata A, Storti E. *Le malattie del sangue*. 2nd ed. Milano: Vallardi, 1958.
7. Hillman RS, Finch CA. *Red cell manual*. 5th ed. Philadelphia: FA Davis, 1985.
8. Bottomley SS. Sideroblastic anaemia. In: Jacobs A, Worwood M, eds. *Iron in biochemistry and medicine*, II. London: Academic Press, 1980:363-92.
9. DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R, eds. *Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Hematology*. Houston: International Society for Experimental Hematology, 1974:44-6.
10. Bieber MM, Kaplan HS. T-cell inhibitor in the sera of untreated patients with Hodgkin's disease (Abstract). Paper presented at the International Conference on Malignant Lymphoma Current Status and Prospects, Lugano, 1981:15.
11. Worwood M. Serum ferritin. In: Cook JD, ed. *Iron*. New York: Churchill Livingstone, 1980:59-89. (Chanarin I, Beutler E, Brown EB, Jacobs A, eds. *Methods in hematology*; vol 1).
12. Ranofsky AL. *Surgical operation in short-stay hospitals: United States-1975*. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1978; DHEW publication no. (PHS) 78-1785, (Vital and health statistics; series 13; no. 34).

Forthcoming<sup>13</sup> or electronic material<sup>14</sup>:

13. Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.
14. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

*References to personal communications and unpublished data* should be incorporated in the text and not placed under the numbered *References*. Please type the references exactly as indicated above and avoid useless punctuation (e.g. periods after the initials of authors' names or journal abbreviations).

*Galley Proofs and Reprints*. Galley proofs should be corrected and returned by fax or express delivery within 72 hours. Minor corrections or reasonable additions are permitted; however, excessive alterations will be charged to the authors. Papers accepted for publication will be printed without cost. The cost of printing color figures will be communicated upon request. reprints may be ordered at cost by returning the appropriate form sent by the Publisher.

*Transfer of Copyright and Permission to Reproduce Parts of Published Papers*. Authors will grant copyright of their articles to the Ferrata Storti Foundation. No formal permission will be required to reproduce parts (tables or illustrations) of published papers, provided the source is quoted appropriately and reproduction has no commercial intent. Reproductions with commercial intent will require written permission and payment of royalties.





**table of contents**

2002; vol. 87;  
supplement to no. 7  
july 2002

(indexed by Current  
Contents/Life Sciences and in  
Faxon Finder and Faxon  
XPRESS, also available on  
diskette with abstracts)

**La terapia nei linfomi non Hodgkin  
aggressivi dell'anziano**

Pier Luigi Zinzani

## La terapia nei linfomi non Hodgkin aggressivi dell'anziano

**PIER LUIGI ZINZANI**

Istituto di Ematologia e Oncologia Medica "L. e A. Seràgnoli"  
Università degli Studi di Bologna

**haematologica** 2002; 87(supplement to no. 7)

<http://www.haematologica.ws/free/elderly-nhl.pdf>

Correspondence: Pier Luigi Zinzani, Istituto di Ematologia e Oncologia Medica "L. e A. Seràgnoli", Università degli Studi di Bologna. E-mail: [plzinzo@med.unibo.it](mailto:plzinzo@med.unibo.it)

**G**razie al progressivo miglioramento dei presidi diagnostico-stadiativi ed a causa del costante aumento di incidenza della patologia linfomatosa in generale e negli individui di età superiore ai 60 anni in particolare, i linfomi non-Hodgkin dell'anziano occupano oggi un posto di sempre maggior rilievo in campo oncoematologico. Ciò è soprattutto vero per le forme aggressive, per le quali tanto la prognosi *quoad vitam* quanto le strategie terapeutiche devono quotidianamente essere investigate in pazienti ancora in buone condizioni fisiche, ma per i quali l'età di per se è stata identificata come fattore prognostico sfavorevole.

Quest'ultima considerazione può essere spiegata compiutamente solo tenendo conto di alcune variabili che spesso sfuggono al processo decisionale relativo a questi pazienti: la possibilità di una maggior tossicità legata al trattamento e quella di una biologia della malattia in qualche modo più aggressiva. Fino ad un recente passato ne è derivata una sostanziale riluttanza a stadiare completamente, quando non addirittura a completarne l'iter diagnostico, ed a trattare con intento curativo cospicue coorti di pazienti ultrasessantenni.

Durante il corso degli ultimi 15 anni si è assistito da un lato all'evolversi di un trend sempre meno caratterizzato dall'atteggiamento mentale paziente anziano-trattamento palliativo da parte del medico e dall'altro dal conseguimento di risultati via via sempre più incoraggianti sia in termini di ottenimento della remissione completa che di incremento della sopravvivenza libera da malattia a 5 anni.

### **Epidemiologia**

La gestione del paziente anziano con neoplasia sta assumendo un ruolo preminente nella norma-

le attività dell'ematologo. Due considerazioni, entrambe fornite dall'epidemiologia, possono spiegare la maggiore attenzione alla diagnosi e terapia di una neoplasia nel paziente anziano. Innanzitutto l'aumento della popolazione anziana nei Paesi Occidentali: le previsioni per l'Italia indicano che nel 2000 le persone con più di 60 anni saranno pari al 21% dell'intera popolazione. Inoltre l'incidenza globale delle neoplasie cresce con l'età e il 50% di tutti i tumori insorge in pazienti con più di 65 anni e il 60% dei decessi sopra ai 65 anni è dovuto a patologia neoplastica. Il rischio di sviluppare una neoplasia fra i 65 e 85 anni risulta pari al 23% nei maschi e al 17% nelle femmine, contro un rischio fra i 20 e 40 anni pari rispettivamente all'1.5% e all'1%.<sup>1,2</sup>

Nei paesi occidentali a 70 anni una donna ha una aspettativa di vita di circa 15 anni e un uomo di circa 8-10 anni.

L'età è uno dei fattori che possono influenzare la decisione terapeutica. L'età cronologica non dovrebbe essere a priori un criterio di esclusione del trattamento chemioterapico, mentre più importante è la valutazione dell'età biologica. Infatti gli effetti collaterali legati al trattamento sono da correlare all'età biologica, alla presenza di co-morbidità, alla riduzione dell'aspettativa di vita per patologie concomitanti non neoplastiche e a problemi funzionali. Gli anziani molto spesso presentano più patologie croniche concomitanti. Nei pazienti ematologici le co-morbidità giocano un ruolo importante nella scelta del trattamento da effettuare. Spesso le patologie non correlate alle co-morbidità croniche sono sottostimate e trattate in maniera non ottimale nei pazienti con età superiore a 65 anni.<sup>3</sup>

I linfomi non-Hodgkin, che rappresentano l'1.3%

di tutte le neoplasie, aumentano progressivamente d'incidenza con l'età prevalendo nelle ultime decadi di vita. Circa un terzo di nuovi casi di linfoma viene diagnosticato in pazienti con più di 70 anni e molti di questi sono forme ad intermedio o alto grado di aggressività. Gli aspetti anatomo-patologici non sembrano differire da quelli presenti nei soggetti più giovani, sebbene si riscontri un aumento degli aspetti diffusi rispetto a quelli follicolari, e un aumento di presentazioni extranodali, quali il linfoma primitivo del testicolo, della cute e del sistema nervoso centrale, rispetto a quelle nodali.<sup>4-6</sup>

L'importanza dell'età nella sopravvivenza dei pazienti con linfoma non-Hodgkin è ben delucidata da un lavoro riportato da Vose *et al.*<sup>7</sup> i pazienti con età minore di 60 anni avevano una sopravvivenza del 62% a 5 anni in contrasto al 34% in quelli di età uguale o superiore a 60 anni. Le morti non riferite a linfoma o a terapia erano avvenute nel 22% dei pazienti > 60 anni, ma solo nel 2% dei pazienti con età inferiore a 60 anni.

#### **Identificazione dei pazienti anziani portatori di linfoma**

In termini di co-morbidità e di raffronto fra età biologica ed età anagrafica, esistono dati in supporto del fatto che l'aspettativa di vita per i pazienti anziani, a fronte di una certa frequenza di malattie associate all'età, resta piuttosto alta, essendo pari a circa 15 anni per i settantenni, ad 8 anni per gli ottantenni ed a 5 anni per i novantenni. Ne consegue che, nel caso specifico dei linfomi aggressivi, un approccio terapeutico a carattere potenzialmente curativo dovrebbe essere visto come adeguato nella maggior parte dei casi. In questo senso, ovviamente, un'attenta e possibilmente standardizzata valutazione dell'età biologica attraverso l'impiego di scale specifiche (per esempio: RDRS2 di Linn, SPMSQ di Pfeiffer, ADLA di Katz) dovrebbe essere perseguita vigorosamente, invece di continuare a basarsi empiricamente sulla più immediata ma pur sempre meno indicativa età anagrafica.

In termini farmacocinetici, va ricordato che il fisiologico processo di invecchiamento si associa ad alterazioni significative della distribuzione del grasso corporeo e dell'acqua, nonché del più o meno accentuato peggioramento della funzione epatica e renale. Nel caso specifico dei pazienti anziani con linfoma aggressivo poi, bisogna tenere conto dell'aumentata tossicità da farmaci (per esempio cardiotossicità da antracicline, tossicità polmonare da bleomicina ed ematologica da adriamicina, meto-

trexate, etoposide e vinblastina, nonché la maggior severità dei processi mucosistici); in aggiunta, il rischio di reazioni avverse a farmaci può aumentare fino a 7 volte, per lo più per mancanza di specifiche informazioni relative alla compatibilità farmaco-paziente, piuttosto che per problemi legati alla collaborazione del paziente stesso.

In termini psicosociali, le relazioni familiari ed una sostanziale integrazione del paziente anziano nel contesto sociale influenzano sempre e comunque la possibilità di trattarlo nella maniera più consona ed adeguata.

Quanto al rapporto medico-paziente in termini di attitudine reciproca, con tutto il fardello di considerazioni legate talora al pregiudizio e talora alla realtà, si osserva non di rado che il paziente anziano tende ad essere privato di qualsiasi trattamento di potenziale successo nonostante una sostanziale assenza di controindicazioni maggiori. Più spesso, peraltro, questo paziente viene sotto trattato e meno spesso riferito ad un centro specializzato o curato con un approccio multidisciplinare rispetto ai pazienti più giovani.

#### **Possono essere trattati come i pazienti giovani?**

Quando e dove, in passato, si è ritenuto di potere o di dovere trattare i pazienti anziani con linfoma aggressivo, l'età senile è stata fissata più spesso oltre i 60 anni e logicamente, prima di sperimentare approcci polichemioterapici per così dire *ad hoc*, si è tentato di curare i malati con le stesse armi in uso per i pazienti al di sotto di quell'età.

Risultati contraddittori sono stati ottenuti quando si consideri la percentuale di casi in cui si è riusciti ad indurre la remissione completa. Se da un lato, infatti, schemi come CHOP ed alcuni CHOP-like si rivelavano statisticamente più efficaci nei pazienti giovani che negli anziani, utilizzando protocolli di polichemioterapia di terza generazione quali il CAP/BOP od il MACOP-B tali differenze scemavano. Ancora più evidente era la scarsità di rilevanza del fattore età quando si procedeva alla valutazione della sopravvivenza libera da malattia, in quanto solo alcuni protocolli CHOP-like evidenziavano differenze a vantaggio della coorte di pazienti più giovani. Al contrario però, in termini di sopravvivenza globale, tutti i protocolli di polichemioterapia mostravano chiari vantaggi per i pazienti più giovani, come del resto poteva essere facilmente prevedibile a prescindere dal più o meno evidente successo iniziale del trattamento.

A questo punto si rese necessario analizzare più minuziosamente un parametro che, se da un lato

interessa qualunque coorte di pazienti, per quelli anziani diventa imprescindibile ai fini di un completo inquadramento nosografico della malattia e di ogni suo potenziale tipo di terapia: la mortalità correlata al trattamento. Se Armitage già nel 1984 poteva sottolineare in tutta la sua evidenza tale problema, quantificandolo in un 30% dei casi trattati con lo schema CHOP, gli studi che si sono succeduti per circa un decennio hanno dimostrato che, utilizzando i protocolli aggressivi in uso per i pazienti più giovani, anche in condizioni di terapia di supporto ottimale, non si riusciva a ridurre la mortalità trattamento-associata al di sotto del 10% (Tabella 1).

Ne è scaturita una intensificazione della ricerca clinica volta a disegnare regimi di chemioterapia efficaci e possibilmente meno tossici al fine di impiegarli esclusivamente per i pazienti anziani con linfoma aggressivo<sup>7-15</sup> (Tabella 2).

#### **Gli studi clinici randomizzati**

Gli schemi di polichemioterapia disegnati appositamente per i pazienti anziani con linfoma aggressivo si caratterizzano per due peculiarità fondamentali: l'essere di più breve durata ed il non contenere metotrexate e doxorubicina allo scopo di ridurre incidenza ed intensità di mucositi e cardiomiopatia. Gli schemi concepiti allo scopo di non rinunciare comunque al contributo delle antracicline si sono poi avvalsi a seconda dei casi di mitoxantrone, pirarubicina, aclarubicina od idarubicina.

Negli ultimi 5 anni diversi studi randomizzati sono stati portati avanti con l'intento di identificare modalità terapeutiche alternative ed efficaci. Nel 1994 Kitamura<sup>16</sup> ha paragonato 3 coorti di pazienti ultrasessantacinquenni (in totale 420) trattati rispettivamente con gli schemi THP-COP, LD-CHOP e THP-COPE. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata in termini di percentuale di remissioni complete, mentre il primo schema si è caratterizzato per una sopravvivenza globale a 3 anni appena significativamente superiore (Tabella 3). È seguito lo studio di Sonneveld,<sup>17</sup> in cui oggetto della comparazione erano gli schemi CHOP e CNOP. A fronte di differenze statisticamente significative a favore del primo in termini di percentuale di remissioni complete indotte e di sopravvivenza globale a 3 anni, irrilevanti si osservavano le differenze relative alla *dose-intensity* ed alla sopravvivenza libera da malattia (Tabella 4). Nello stesso anno, questa volta su pazienti ultrasessantenni, Meyer<sup>18</sup> dimostrava non esservi alcuna differenza significativa, in termini di remissioni

**Tabella 1. Chemioterapia convenzionale: mortalità correlata al trattamento.**

Autore	Regime	TRM %
Armitage, 1984	CHOP	30,0
Tirelli, 1988	III generazione	11,3
Vitolo, 1992	MACOP-B	11,0
Radford, 1994	VAPEC-B	10,0
Sertoli, 1994	MACOP-B	9,3

TRM: mortalità correlata alla terapia.

**Tabella 2. Studi clinici non randomizzati con regimi "disegnati" per l'anziano.**

Regime	N° paz.	Età mediana	TRM %	RC %	3 anni-OS %	3 anni-DFS %
COPA, 1986	141	NP	1	NP	48	NP
CAP-BOP, 1988	112	NP	7	61	36	70
ACOP-B, 1991	40	72	5	65	48	52
VABE, 1991	32	73	6	63	40	45
BECALM, 1991	26	75	15	42	38	50
VMP, 1992	52	76	6	46	30	37
VNCOP-B, 1993	29	66	0	76	NP	NP
P/DOCE, 1993	63	75	8	62	45	41
P-VABEC, 1993	60	67	2	75	55	45
CHOP/m-BACOD, 1994	60	71	0	65	58	48
PEN, 1994	40	74	0	59	NP	NP
P-VEBEC, 1994	67	71	0	66	55	33
P-VABEC, 1994	43	67	14	75	47	46
CHVmp/VB, 1994	23	65	0	56	NP	NP
Totale	788	65-76	4.5	62	45	46

TRM: mortalità correlata alla terapia, OS: sopravvivenza globale, DFS: sopravvivenza libera da malattia.

**Tabella 3. Kitamura: THP-COP vs. LD-CHOP vs. THP-COPE.**

THP*-COP vs. low dose CHOP (ADRIA 30 mg/m <sup>2</sup> ) vs. THP*-COPE (x 6 cicli)				
	THP-COP	LD-CHOP	THP-COPE	p
RC	45 %	44 %	50 %	n.s.
OS a 3 anni	72 %	42 %	52 %	< 0.05

\*Pirarubicina, RC: remissione completa.

complete, *dose-intensity* e sopravvivenza libera da progressione a 2 anni, fra i pazienti trattati secondo lo schema CHOP e quelli che ricevevano una sua versione modificata nei dosaggi e somministrata settimanalmente (Tabella 5). Bastion<sup>19</sup> e Tirelli,<sup>20</sup> ambedue su coorti di pazienti prevalentemente ultrasessantenni, hanno infine confrontato rispettivamente il primo gli schemi CVP e CTVP, il secon-

Tabella 4. Sonneveld: CHOP vs. CNOP.

CHOP vs. CNOP (MITOXANTRONE 10mg/m <sup>2</sup> ) (x 6 cicli)			
	CHOP (n=72)	CNOP (n=76)	p
DI	92 %	90 %	N.S.
RC	49 %	31 %	0,03
OS a 3 anni	42 %	26 %	0,03
DFS mediana (mesi)	27	15	N.S.

DI: dose intensity, RC: remissione completa, OS: sopravvivenza globale, DFS: sopravvivenza libera da malattia.

Tabella 5. Meyer: CHOP vs. CHOP settimanale.

CHOP (standard) vs. CHOP (settimanale) ogni 3 settimane (x 6 cicli)			
	CHOP (n=19)	CHOP settimanale (n=19)	p
DI	92%	89%	n.s.
RC	74%	68%	n.s.
PFS a 2 anni	57%	46%	n.s.

	CHOP (n=19)	CHOP settimanale (n=19)	p
EDX	250 mg/m <sup>2</sup>	gg 1, 8, 15	
DOXO	16.7 mg/m <sup>2</sup>	gg 1, 8, 15	
VCR	0.67 mg	gg 1, 8, 15	
PRED	75 mg	gg 1-5	
ogni 3 settimane (x 6)			

do quelli CHOP e VMP. Nel primo caso l'aggiunta della pirarubicina è stata efficace, in termini statistici, sia per ciò che concerne le remissioni complete che in termini di sopravvivenza globale a 5 anni (Tabella 6). Nel secondo la significatività statistica in favore dello schema CHOP è stata evidenziata in termini di risposta globale, remissioni complete, sopravvivenza libera da progressione e globale entrambe a 2 anni (Tabella 7).

Limitatamente alle forme localizzate in stadio I o II, è doveroso citare gli studi di Vose<sup>21</sup> e di Oguchi.<sup>22</sup> Nel primo caso, pazienti ultrasessantenni sono stati trattati alternativamente con lo schema CAP-BOM per 6 cicli, con lo schema CAP-BOM per 3 cicli ± radioterapia sulle sedi di malattia, oppure solo con la radioterapia sulle sedi di malattia, con una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni pari rispettivamente al 35%, 47% e 10%. Nel secondo studio, peraltro non randomizzato, pazienti ultrasessantacinquenni ricevevano radioterapia sia sulle sedi di malattia (40 Gy) che sulle altre (30 Gy) dopo una polichemioterapia secondo lo schema ACOP o MACOP-B. Questo trattamento aggressivo ha comportato risultati estremamente interessanti: 100% di remissioni complete, con una sopravvivenza globale a 5 anni pari all'82% ed una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni pari al 70%.

Tabella 6. Bastion: CVP vs. CTVP.

CVP vs. CTVP (Pirarubicina 50 mg/m <sup>2</sup> giorno 1) (x 6 cicli)			
	CVP (n=219)	CTVP (n=231)	p
RC	32 %	47 %	0.0001
OS a 5 anni	19 %	26 %	< 0.5

RC: remissione completa; OS: sopravvivenza globale.

Tabella 7. Tirelli: CHOP vs. VMP.

CHOP vs. VMP (VP-16, Mitoxantrone, Prednimustine) (x 6 cicli)			
	CHOP (n=60)	VMP (n=60)	p.
ORR	77 %	50 %	0.01
RC	45 %	27 %	0.06
PFS a 2 anni	55 %	25 %	0.002
OS a 2 anni	65 %	30 %	0.004

ORR: risposta globale; RC: remissione completa; PFS: sopravvivenza libera da progressione; OS: sopravvivenza globale.

### Ruolo dei fattori di crescita

Il passo successivo, virtualmente obbligato, è stato quello di verificare se, al di là dei costi, l'impiego dei fattori di crescita emopoietici potesse servire a ridurre la tossicità senza sacrificare l'efficacia dei trattamenti polichemioterapici.

I primi studi randomizzati disegnati in tal senso risalgono al 1994, quando Bertini<sup>23</sup> e Zagonel<sup>24</sup> testarono l'impiego del G-CSF in associazione rispettivamente con gli schemi P-VEBEC e CHVMP/VB. Nel primo caso i pazienti che ricevettero il fattore di crescita ottennero un vantaggio statisticamente significativo in termini di incidenza della neutropenia e di *dose-intensity*, ma non per ciò che riguarda la percentuale di remissioni complete ottenute e la sopravvivenza libera da ricaduta (Tabelle 8 e 9). Nel secondo il vantaggio statistico si concretizzò, oltre che in termini di incidenza della neutropenia, anche in termini di ritardi della chemioterapia e degli episodi infettivi. Nessun vantaggio, al contrario, è stato osservato per quanto concerne le remissioni complete ottenute (Tabelle 10 e 11).

### L'esperienza di Bologna

Il primo tentativo di disegnare un protocollo polichemioterapico ad hoc per pazienti anziani con

**Tabella 8. Bertini: P-VEBEC. Schema del trattamento.**

Farmaci	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Giorni
Epirubicina	50	1,15,29,43
Ciclofosfamide	350	1,15,29,43
VP-16	100	1,15,29,43
Vinblastina	5	8, 22, 36, 50
Bleomicina	5	8, 22, 36, 50
Prednisone	50	1 ⇒ 56

G-CSF 5 µg/kg/die.

**Tabella 9. Bertini: P-VEBEC. Risultati.**

	G-CSF (n=28)	Controllo (n=39)	p
Neutropenia < 500 mm <sup>3</sup>	18%	56%	< 0.001
DI mediana	94%	79%	< 0.01
RC	68%	64%	n.s.
RFS	55%	28%	n.s.

DI: dose intensity; RC: remissione completa; RFS: sopravvivenza libera da ricaduta.

linfoma ad alto grado di aggressività presso l'Istituto Seràgnoli risale ai primi anni '90, con risultati pubblicati nel 1993.<sup>25</sup> Con l'obiettivo di aumentare il tasso di remissioni complete senza per questo perdere in sicurezza e fattibilità, fu messo a punto lo schema VNCOP-B, un regime MACOP-B-like che si caratterizza per la sua minor durata, le dosi ridotte e, soprattutto, per la sostituzione di adramicina e metotrexate rispettivamente con mitoxantrone e VP-16.

L'aggiunta in tutti i casi di G-CSF completava lo schema terapeutico predisposto per questo studio pilota. Dei 29 pazienti arruolati presso il nostro Isti-

tuto, 22 ottennero la remissione completa (76%) e 5 la remissione parziale (17%), con una sopravvivenza libera da ricaduta calcolata a 5 anni pari al 59% (13 pazienti su 22). Ciò ha costituito la base di partenza per allestire uno studio prospettico multicentrico e randomizzato volto a comparare l'efficacia dello schema VNCOP-B immodificato, ma eseguito rispettivamente con o senza l'ausilio del fattore di crescita (Tabella 12). Il trial ha coinvolto 12 centri italiani dal marzo 1993 al giugno 1995 ed ha portato all'arruolamento di 149 pazienti valutabili.<sup>26</sup>

I 77 pazienti arruolati nel braccio G-CSF e i 72 che non hanno ricevuto il fattore di crescita sono stati stratificati senza il riscontro di sostanziali differenze in termini di: età (pressoché identici estremi e mediana) e distribuzione per sesso, sintomi sistemici, stadio all'esordio, malattia bulky all'esordio, elevata LDH, performance status, interessamento extranodale, istologia.

Quanto ai risultati clinici, nessuna reale differenza è stata riscontrata in termini di *dose-intensity* (95% vs 85%) e di ottenimento della remissione completa (60% vs 58%) o parziale (23% vs 22%), mentre altamente significative sotto il profilo statistico sono risultate le differenze in termini di incidenza della neutropenia (23% vs 55%;  $p = 0,00005$ ) e degli episodi infettivi ( $p = 0.004$ ) (Tabella 13).

Recentemente abbiamo rivisitato l'intera casistica di pazienti trattati con VNCOP-B negli studi da noi coordinati durante il periodo 1992-1997.<sup>27</sup> Si tratta complessivamente di 350 pazienti di età compresa fra 60 ed 87 anni (mediana 69), perfettamente ripartiti fra i due sessi e nei due terzi dei casi senza sintomi sistemici all'esordio. Circa il 40% dei pazienti si era presentato in II ed in IV stadio,

**Tabella 10. Zagonel: CHVmP/VB. Schema del trattamento.**

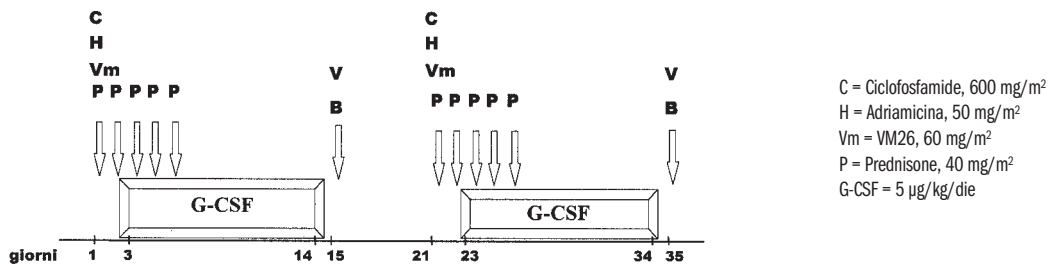




Tabella 11. Zagonel: CHVMP/VB. Risultati.

	G-CSF (n=12)	Controllo	p
Grado 3-4 neutropenia	4.8 %	27.7 %	< 0.001
Infezioni	4.8 %	15.6 %	0.01
Ritardo	19 %	50 %	0.05
RC	67 %	46 %	n.s.

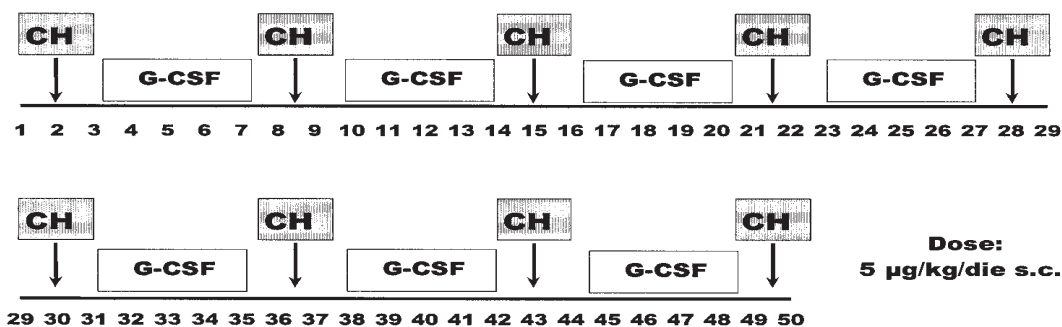
RC: remissione completa

Tabella 13. Zinzani: VNCOP-B. Risultati.

	G-CSF (77)	Controllo (72)	p
RC	60 %	58 %	N.S.
Neutropenia	18 (23 %)	40 (55.5 %)	0.00005
Infezioni	4 (5 %)	15 (21 %)	0.004
DI	95 %	85 %	N.S.

RC: remissione completa; DI: dose intensity.

Tabella 12. Zinzani: VNCOP-B. Schema del trattamento.



mentre il restante 20% era esordito in III stadio. Poco meno di un terzo dei pazienti mostrava almeno una localizzazione *bulky* all'esordio ed altrettanti un incremento patologico della LDH.

Un interessamento extranodale è stato osservato in circa il 60% dei pazienti, 18% dei quali con infiltrazione midollare. Da un punto di vista istologico infine, la metà dei casi riguardava linfomi centroblastici, mentre progressivamente meno rappresentati erano nell'ordine gli immunoblastici, gli anaplastici a grandi cellule ed i linfomi a cellule T periferiche.

In termini di risultati clinici, ben l'83% dei pazienti ha ottenuto una remissione completa (58%) o parziale (25%), con una sopravvivenza libera da malattia mediana pari a 36 mesi (estremi: 9-72). Da notare che il numero delle remissioni complete non differiva sostanzialmente stratificando i pazienti in 3 gruppi secondo l'età: 60-69, 70-79 e >80 anni.

L'analisi statistica univariata ha permesso di identificare nell'esordio *bulky* ( $p < 0,02$ ), nel cattivo performance status ( $p < 0,01$ ) e nello stadio avanzato ( $p < 0,01$ ) fattori prognostici sfavorevoli al conseguimento della remissione completa. Quella multivariata, invece, ha segnalato l'importanza della malattia localizzata, o stadio iniziale ( $p < 0,001$ ), e del buon performance status ( $p < 0,0002$ ) ai fini del-

l'ottenimento di una più lunga sopravvivenza, tanto globale quanto libera da ricaduta. Altamente significativa in rapporto con la prognosi dei pazienti si è infine rivelata la loro stratificazione in gruppo secondo i criteri dell'IPI ( $p = 0,001$ ).

Il VNCOP-B è un regime polichemioterapico che consente di ottenere nei pazienti anziani con linfoma aggressivo una percentuale di remissioni complete solo leggermente inferiore rispetto ai pazienti più giovani. I pazienti che grazie a questo schema ottengono la remissione completa hanno buone probabilità di sopravvivere a lungo termine. Non vi è a tutt'oggi alcuna evidenza di tossicità severa o permanente ad esso associata. Più in generale, l'uso di trattamenti disegnati *su misura* per i pazienti anziani, sia attraverso modifiche posologiche e farmacologiche che l'impiego di fattori di crescita emopoietici, permette di ottimizzare l'approccio terapeutico e di ottenere una remissione completa in più della metà dei pazienti trattati, con prospettiva di guarirne oltre un terzo.

### L'immunoterapia

Con l'avvento dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 (Rituximab) uno schema di associazione CHOP e Rituximab è stato proposto da Coiffier *et al.* in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule, ran-

domizzati in 2 diversi schemi di trattamento: il primo gruppo di 159 pazienti è stato trattato con 8 cicli di CHOP; nel secondo gruppo di 169 pazienti era invece prevista l'associazione di 8 cicli CHOP con Rituximab, alla dose di 375 mg/m<sup>2</sup>. L'analisi dei risultati ha mostrato che l'aggiunta del Rituximab allo schema CHOP determina una percentuale di risposte significativamente più alta rispetto al CHOP da solo, (76% vs 61% di RC), con più bassa percentuale di progressione, *event-free survival* più duraturo e non significativo incremento della tossicità.<sup>28</sup>


## Bibliografia

- Peterson BA, Kennedy BJ. Aging and cancer management. Part I: Clinical observations. *CA Cancer J Clin* 1979; 29: 322-32.
- International Agency for Research on Cancer. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publications n. 42. Lyon: J Waterhouse; 1982.
- Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Engl J Med* 1998; 338:1516-20.
- Carbone A, Volpe R, Gloghini A, Trovo M, Zagonel V, Tirelli U, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. I. Pathologic features at presentation. *Cancer* 1990; 66:1991-4.
- Ballester OF, Moscinski L, Spiers A, Balducci L. Non-Hodgkin's lymphoma in the older person: a review. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:1245-54.
- Phuphanich S, Werner M, Lyman G, Lee H. Increasing incidence of primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in the elderly: Florida Cancer Data Systems (FCDS). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:421[abstract].
- Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD, Bierman PJ, Sorensen S, Hutchins M, et al. The importance of age in survival of patients treated with chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1988; 6:1838-44.
- Grogan L, Corbally N, Dervan PA, Byrne A, Carney DN. Comparable prognostic factors and survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with standard-dose adriamycin-based regimens. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 2:47-51.
- O'Connell MJ, Earle JD, Harrington DP, Johnson GJ, Glick JH. Initial chemotherapy doses for elderly patients with malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 1986; 4:1418.
- Sonneveld P, Michiels JJ. Full dose chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma: a feasibility study using a mitoxantrone containing regimen. *Br J Cancer* 1990; 62:105-8.
- Tirelli U, Zagonel V, Errante D, Serraino D, Talamini R, De Cicco M, et al. A prospective study of a new combination chemotherapy regimen in patients older than 70 years with unfavorable non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1992; 10:228-36.
- O'Reilly SE, Klimo P, Connors JM. Low-dose ACOP-B and VABE: weekly chemotherapy for elderly patients with advanced-stage diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1991; 9:741-7.
- Tirelli U, Carbone A, Zagonel V, Veronesi A, Canetta R. Non-Hodgkin's lymphomas in the elderly: prospective studies with specifically devised chemotherapy regimens in 66 patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23:535-40.
- McMaster ML, Johnson DH, Greer JP, Wolff SN, Hildreth CR, Greco FA, et al. A brief-duration combination chemotherapy for elderly patients with poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1991; 67:1487-92.
- Martelli M, Guglielmi C, Coluzzi S, Avvisati G, Amadori S, Giovannini M, et al. P-VABEC: a prospective study of a new weekly chemotherapy regimen for elderly aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1993; 11:2362-9.
- Kitamura K, Yamaguchi A. Improved survival with THP-COP compared to CHOP for non-Hodgkin's lymphoma in the elderly: a Japanese cooperative study. *Blood* 1994; 84:164[abstract].
- Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, Nieuwenhuis K, Schouten H, Mulder A, et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13:2530-9.
- Meyer RM, Browman GP, Samosh ML, Bengier AM, Bryant-Lukosius D, Wilson WE, et al. Randomized phase II comparison of standard CHOP with weekly CHOP in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1995; 13:2386-93.
- Bastion Y, Blay JY, Divine M, Brice P, Bordessoule D, Sebban C, et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: disease presentation, response to treatment, and survival--a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years. *J Clin Oncol* 1997; 15:2945-53.
- Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M, Teodorovic I, Kluijn-Nelemans JC, Thomas J, et al. CHOP is the standard regimen in patients > or = 70 years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:27-34.
- Nilsson G, Miettinen U, Ishizaka T, Ashman LK, Irani AM, Schwartz LB, et al. Interleukin-4 inhibits the expression of Kit and tryptase during stem cell factor-dependent development of human mast cells from fetal liver cells. *Blood* 1994; 84:1519-27.
- Oguchi M, Izuno I, Takei K, Shikama N, Sasaki S, Gomi K, et al. Treatment for non-Hodgkin's lymphoma (stage I, II) of the elderly: usefulness of local and regional irradiation and reduced dose chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:87-92.
- Bertini M, Freilone R, Vitolo U, Botto B, Pizzuti M, Gavarotti P, et al. P-VEBEC: a new 8-weekly schedule with or without rG-CSF for elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 1994; 5:895-900.
- Zagonel V, Babare R, Merola MC, Talamini R, Lazzarini R, Tirelli U, et al. Cost-benefit of granulocyte colony-stimulating factor administration in older patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with combination chemotherapy. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 2:127-32.
- Zinzani PL, Bendandi M, Gherlinzoni F, Mazza P, Salvucci M, Aitini E, et al. VNCOP-B regimen in the treatment of high-grade non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Haematologica* 1993; 78:378-82.
- Zinzani PL, Pavone E, Storti S, Moretti L, Fattori PP, Guardigni L, et al. Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89:3974-9.
- Zinzani PL, Storti S, Zaccaria A, Moretti L, Magagnoli M, Pavone E, et al. Elderly aggressive-histology non-Hodgkin's lymphoma: first-line VNCOP-B regimen experience on 350 patients. *Blood* 1999; 94:33-8.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht 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; 346:235-42.





Direttore responsabile: *Prof. Edoardo Ascarei*  
Autorizzazione del Tribunale di Pavia  
n. 63 del 5 marzo 1955

Editing:  *Mikimos - Medical Editions*  
via gen. C.A. Dalla Chiesa, 22 - Voghera, Italy

Printing: *Tipografia PI-ME*  
via Vigentina 136 - Pavia, Italy

**Printed in July 2002**

Haematologica is sponsored by educational grants from the following institutions and companies:



**IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy**



**University of Pavia, Italy**

**José Carreras International Leukemia  
Foundation**

Depositato presso il Min. Sal. in data 18-07-02



**Dompé Biotec**  
in cura-estudiosa

---

**Dompé Biotec**  
**Servizio Scientifico**