

# **I TUMORI DELL'ANZIANO (parte generale)**

*Coordinatore:* Lazzaro Repetto

*Estensori:* D. Cova

*Società Scientifiche che si sono occupate della revisione:*  
SIGG (G. Gambassi)  
SIGOS (R. A. Madaio)

## PARTE GENERALE

### Epidemiologia

Il legame invecchiamento – cancro è noto. Secondo stime della International Agency for Research on Cancer, nel 2000, sono stati diagnosticati in Europa 1.198.370 nuovi casi di neoplasie negli over 65, pari al 52% di tutti i tumori maligni; 907.339 i soggetti anziani morti di cancro, pari al 59% di tutte le morti per tumore. (Studio EUROCARE <sup>1</sup>)

Dai Registri Tumori italiani (rapporto 2006) risulta che l'incidenza dei tumori in Italia è in crescita sia tra gli uomini sia tra le donne, mentre è in calo la mortalità. <sup>2</sup> Lo studio rileva inoltre che la sopravvivenza diminuisce con l'età alla diagnosi. Parziale eccezione è costituita dai tumori della mammella, con il massimo valore di sopravvivenza nella classe di età 45-54 anni, e della prostata, che ha la miglior prognosi nelle età comprese tra 55 e 64 anni. La Figura 1 presenta, per sesso e per sede, il rischio di morte dei pazienti con diagnosi di tumore a 75 o più anni rispetto agli adulti più giovani con 55-64 anni.

Due i risultati più evidenti. Per tutti gli organi considerati le donne anziane, rispetto alle donne di età 55-64 anni, hanno uno svantaggio in termini di sopravvivenza maggiore della controparte maschile, essendo le differenze di sopravvivenza sempre più alte, sia a 1 che a 5 anni. In particolare si riscontra un rischio di morte, a 1 anno, molto elevato per tutti i tumori ginecologici (da 2,9 a 3,5 volte maggiori). Il secondo aspetto riguarda il rischio di morte ad un anno dalla diagnosi. Per entrambi i sessi, il rischio di morte dei pazienti anziani, rispetto alla fascia di età 55-64, è sempre molto maggiore nell'anno successivo alla diagnosi. Superato l'anno, un paziente anziano, specialmente maschio, può avere una prognosi molto simile ad un soggetto di mezza età. Ne deriva, l'importanza di una diagnosi precoce ed in fase di interpretazione, un'attenzione particolare alla definizione di un piano terapeutico che tenga in considerazione l'eventuale presenza di variabili età correlate quali: comorbidità, sindromi geriatriche, vulnerabilità o fragilità. La tendenza, al contrario, per questa fascia di popolazione, continua ad essere quella di una diagnosi tardiva.

La sopravvivenza dei pazienti anziani con tumore è particolarmente critica nel caso italiano. La sopravvivenza a 5 anni per il complesso dei tumori nelle donne più anziane è infatti inferiore alla media europea, mentre è sempre superiore per le età minori di 75 anni. Negli uomini la situazione è analoga, con il limite spostato a 64 anni. Rispetto alla media europea, i pazienti giovani hanno una prognosi migliore, mentre gli anziani presentano valori di sopravvivenza decisamente peggiori, Figura 2.

Risulta dunque sempre più evidente l'importanza di una valutazione "multidimensionale" di questi pazienti, che tenga conto delle comorbidità presenti, dello stato funzionale nonché delle caratteristiche psicologiche e di supporto sociale che caratterizzano il malato anziano e da cui non si può prescindere nella programmazione di un piano integrato di intervento.

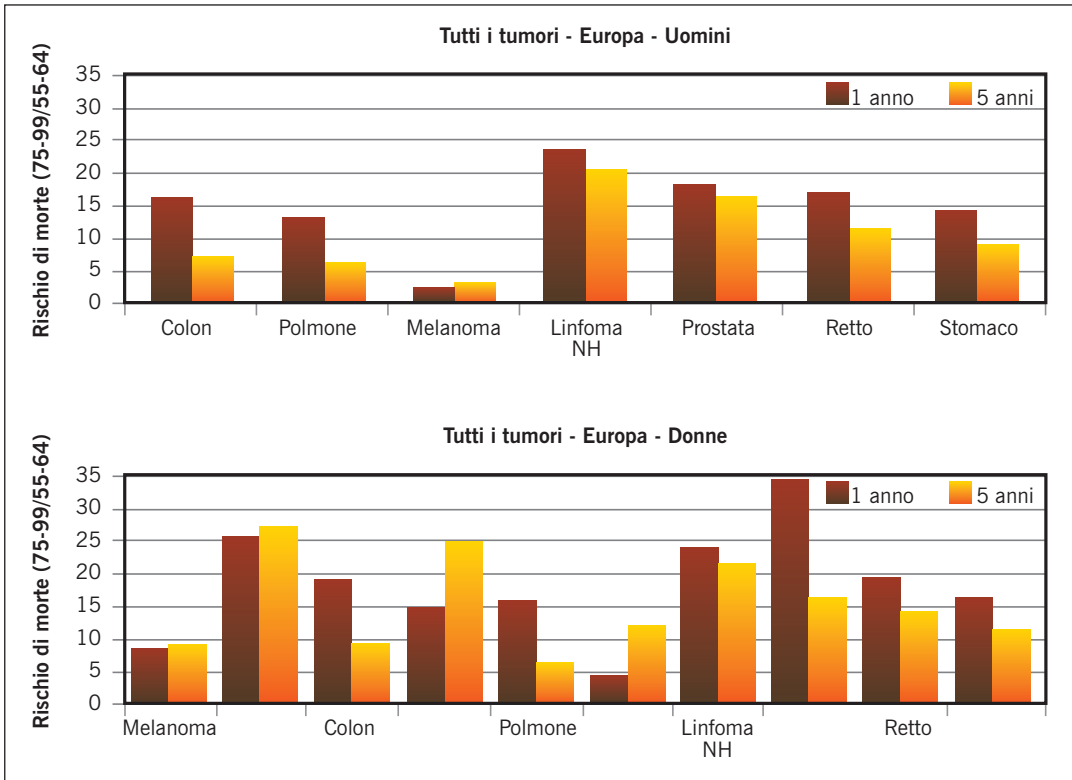
### Valutare il paziente anziano: Valutazione Geriatrica Multidimensionale in Oncologia

La Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) o *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA) è stata sviluppata in clinica geriatrica per pianificare l'assistenza socio-sanitaria, integrando informazioni su aspetti quali disabilità, comorbidità, stato cognitivo, stato psicologico, ruolo sociale, condizioni economiche e dell'ambiente di riferimento, che possono condizionare lo stato di salute di un soggetto anziano, Tabella 1.

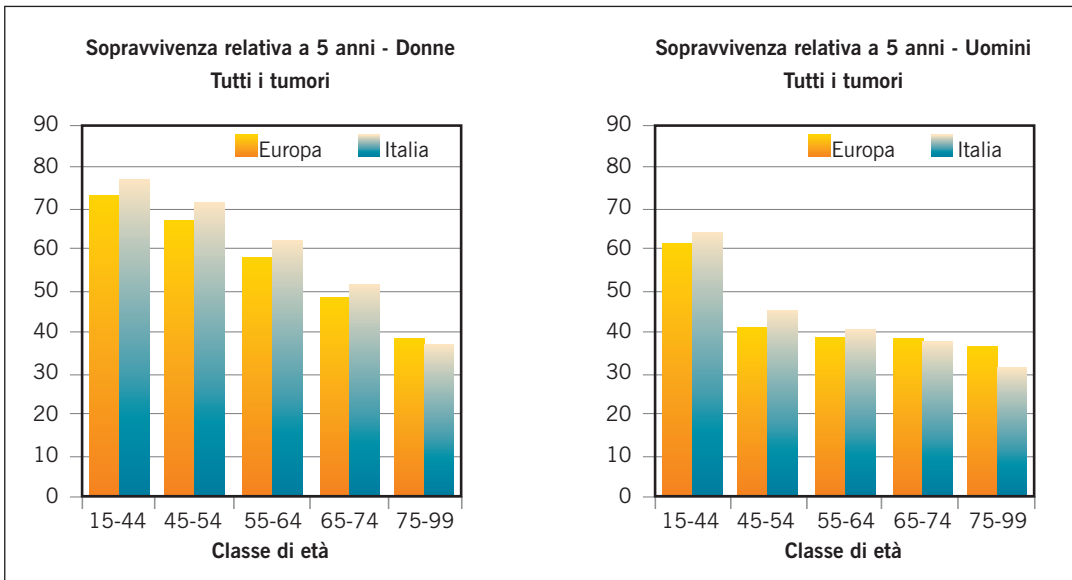
Le evidenze della letteratura a sostegno dell'impiego della VGM, allo scopo di prevenire il peg-

<sup>1</sup> Il database EUROCARE-3 contiene oggi dati anonimi relativi a 6.5 milioni di pazienti diagnosticati in Europa nel periodo 1978-1994, con informazioni sulla sopravvivenza al 1999, fino ad un massimo di 21 anni dopo la diagnosi. I 56 Registri Tumori che contribuiscono allo studio coprono una popolazione totale di oltre 100 milioni di persone, circa il 25 % della popolazione dell'insieme dei Paesi coinvolti. Sono state analizzate 45 differenti sedi tumorali negli adulti che rappresentano circa il 90% di tutti i tumori maligni insorti durante gli anni '90 nella popolazione adulta dei Paesi partecipanti.

<sup>2</sup> Il Rapporto 2006 sui tumori in Italia è stato realizzato dall'Associazione italiana registri tumori (Airt), in collaborazione con il Centro per la prevenzione e il controllo delle malattie (Ccm), l'Istituto superiore di sanità (Iss) e l'Istituto nazionale di statistica (Istat). Il rapporto è il frutto dell'analisi dei dati di mortalità oncologica dal 1970 al 2002 e dei dati di incidenza dal 1998 al 2002.



**Figura 1.** *Rischio di morte dei pazienti con diagnosi di tumore a 75 o più anni rispetto agli adulti più giovani con 55-64 anni.*



**Figura 2.** *Sopravvivenza dei pazienti anziani con diagnosi di tumore Italia.*

**TABELLA 1. ELEMENTI DELLA VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE**

PARAMETRI	ELEMENTI DI VALUTAZIONE
Stato funzionale	PS ADL IAD L
Comorbidità	Numero gravità
Condizioni socio-economiche	Condizioni di vita Presenza e adeguatezza del care-giver
Stato mentale	MMS sec. Folstein Altri test
Condizioni emotive	Scale di depressione geriatrica
Polifarmacoterapia	Numero dei farmaci Appropriatezza Rischio di interazione farmacologica
Stato nutrizionale	Valutazione mininutrizionale BMI
Sindromi geriatriche	Demenza, delirio, depressione, osteoporosi, incontinenza

gioramento della disabilità, il rischio di morte e di cadute ricorrenti e per programmare il piano di assistenza nei confronti di anziani che vivono in comunità, istituzionalizzati, al momento della dimissione dall'ospedale, sono estremamente solide (1,2).

L'uso della VGM (livello di evidenza I A) ha portato allo sviluppo di una clinica geriatrica basata sulla centralità del paziente e del suo ambiente di riferimento e che ha come principali obiettivi il mantenimento dell'indipendenza funzionale e l'ottimizzazione del numero di pazienti che rimangono o ritornano al proprio domicilio (1). Le evidenze a sostegno dell'uso della VGM in oncologia allo scopo di ottenere una stima dell'attesa di vita, determinare il rischio di disabilità correlata al tumore e di tossicità ed effetti collaterali da trattamento aggressivo nei pazienti anziani, sono poche e necessitano di conferme (2).

**L'anziano fragile.** L'uso della VGM in oncologia deve essere raccomandato e trova indicazione nel riconoscimento e nella gestione del soggetto con problematiche correlate all'età o "fragile" (3-6). Il paziente fragile rappresenta il 15-30% della popolazione di 65-84 anni (7). L'anziano fragile è ad alto rischio di sviluppare disabilità ed è quindi il candidato ideale per interventi preventivi; necessita di un trattamento intensivo in caso di condizioni mediche acute; è ad elevato rischio di sviluppare tossicità, complicanze ed effetti collaterali e pertanto richiede particolari attenzioni quando trattamenti farmacologici o chirurgici aggressivi devono essere somministrati. La procedura di identificazione di questi soggetti non è ancora standardizzata, attualmente si individua nel crollo della rete omeostatica, l'elemento scatenante la fragilità. La compromissione dei sistemi muscolare e nervoso con conseguente alterazione della funzione motoria degli arti inferiori sembra essere un fattore determinante (8). L'evento scatenante la disabilità può essere vario e comprendere una riduzione della massa magra, una nutrizione inadeguata, un deficit cognitivo, mancanza di supporto sociale, immobilizzazione, patologie acute e trattamenti aggressivi.

Nella pratica oncologica possono essere considerati a rischio di fragilità e pertanto che necessitano di approfondita valutazione tramite VGM i soggetti con:

- sindromi geriatriche e/o
- dipendenza nelle ADL e/o
- $\geq 3$  comorbidità e/o
- età >80/85 anni.

Viene raccomandato lo screening per fragilità, mediante l'uso di VGM, nei soggetti di 70+ anni candidati a trattamenti aggressivi (Liv di evidenza 4; Grado di Raccomandazione B).

Sono stati condotti studi per valutare l'uso specifico della VGM in Oncologia Geriatrica al fine di determinare quali fattori dell'assessment geriatrico siano in grado di predire morbidità e mortalità delle terapie anticancro, essenziali per pianificare interventi che aumentino la tolleranza ai trattamenti antineoplastici (9-10).

Esiste, a tale riguardo, un certo consenso nel privilegiare l'utilizzo di versioni abbreviate delle scale normalmente in uso, al fine di ridurre tempi e costi della somministrazione.

In un recente studio di Hurria et al (11) si discute la formulazione di un assessment geriatrico, self report, per l'individuazione di fattori non correlati all'età capaci di predire la morbidità – mortalità connessa ai trattamenti antineoplastici. Rispetto ad altri strumenti, questo offre una valutazione multidimensionale più complessa, soprattutto rispetto alle aree del funzionamento fisico (MOS Physical Health Scale - Timed Up and Go), sociale e cognitivo. Dai risultati lo strumento dimostra di essere facilmente utilizzabile dai pazienti, che si dichiarano soddisfatti, ed economico (riduzione impegno del personale curante).

Roehrig et al. (12) propongono forme abbreviate delle Scale ADL e IADL. Dei 10 items della scala ADL, 4 identificano il 95.3% dei pazienti con limitazioni e 2 degli 8 items della Scala IADL ne identificano il 97.4%. L'uso combinato a 6 items<sup>3</sup> consente di identificare il 98.5% dei pazienti con limitazioni funzionali.

**L'Anziano vulnerabile.** Il concetto di vulnerabilità comprende un'ampia gamma di condizioni che precedono la fragilità, l'anziano vulnerabile è ad alto rischio di patologie ad andamento peggiorativo ed è candidato ideale per interventi preventivi. Rodin e Mohile (13-14) propongono un'altra forma abbreviata, il Vulnerable Elders-13 Survey che, consente la rilevazione di limitazioni funzionali, di demenza e la definizione di una stadiazione dell'invecchiamento per la determinazione del rischio di tossicità, Tabella 2. In un studio condotto su pazienti con disabilità con diagnosi di cancro della prostata, si evidenzia che i risultati alle due scale CGA vs VES-13 sono sovrapponibili.

Risulta evidente che nella pratica clinica il ruolo di scale abbreviate quale la VES-13, rimane quello di screening dei pazienti meritevoli o meno di valutazioni più ampie e approfondite (VGM). Infine, Wedding et al (15), propongono un assessment delle comorbidità mediante utilizzo della CIRS-G e sostengono che il numero delle comorbidità aumenta con il progredire dell'età, ma non correla significativamente con la scelta di un trattamento palliativo. Nello specifico, i trials che riportano la correlazione età – tossicità, di fatto non controllano le variabili inerenti ai cambiamenti età-correlati (disabilità, declino delle funzioni d'organo, comorbidità). (16 - 18)

Gli obiettivi principali del trattamento oncologico nel paziente fragile/vulnerabile sono il controllo dei sintomi (tosse, dispnea, dolore, astenia, anoressia, depressione), l'induzione della risposta o stabilità, il miglioramento o il mantenimento della qualità di vita con tossicità minime/accettabili. Alcuni pazienti, con condizioni di salute simili a quelli del paziente fit, possono tollerare una terapia specifica volta alla guarigione con adeguato supporto; altri richiedono trattamento modificato, con schemi di terapia meno tossici, dosi iniziali inferiori, da aumentarsi progressivamente in base alla tolleranza del paziente. Infine, altri pazienti sono più simili ai soggetti cosiddetti fragili e sono candidati a terapia palliativa (Tabella 3 e Tabella 4).

<sup>3</sup> SCALA ADL: gli items mantenuti sono quelli relativi al salire-scendere le scale, continenza urinaria, camminare, igiene personale (bagno-doccia)  
SCALA IADL: gli items mantenuti sono quelli relativi alla capacità di fare acquisti e prepararsi del cibo.

## TABELLA 2. IL TEST DI SCREENING VES -13

### Vulnerabile Elders Survey (VES - 13)

(Un punteggio totale  $\geq 3$  individua il paziente vulnerabile)

#### 1. Età

(1 punto per età compresa tra 75-84 anni; 3 punti per età > 85 anni)

#### 2. In generale, confrontandoti con i tuoi coetanei, come definiresti la tua salute:

Scadente (1 punto)

Discreta (1 punto)

Buona

Molto buona

Eccellente

(1 punto per le risposte scadente e discreta)

#### 3. Quanta difficoltà hai, mediamente, nelle seguenti attività fisiche:

	Nessuna	Poca	aaaa	Molta*	Incapace*
a. Chinarsi, piegarsi, inginocchiarsi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Sollevare o trasportare oggetti di circa 5 Kg?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Alzare o estendere le braccia al di sopra delle spalle?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Scrivere, maneggiare o afferrare piccoli oggetti?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Camminare per 300-400 metri?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Lavori di casa pesanti, come passare lo straccio o pulire i vetri?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(1 punto per ogni risposta \* alle domande 3a-f. Massimo 2 punti).

#### 4. Per problemi di salute e/o condizioni fisiche, hai difficoltà nel:

- a. Fare spesa per piccole cose (come medicinali o prodotti per l'igiene personale)?
- Sì? Ti aiutano per fare la spesa?  sì\*  no
- No  sì\*  no
- Non la fai? È per problemi di salute?  sì\*  no
- b. Maneggiare soldi (come fare i conti o pagare le bollette)?
- Sì? Ti aiutano nel maneggiare denaro?  sì\*  no
- No  sì\*  no
- Non la fai? È per problemi di salute?  sì\*  no
- c. Camminare nella stanza? Anche con l'uso di un bastone o di un tutore
- Sì? Ti aiutano nel camminare  sì\*  no
- No  sì\*  no
- Non la fai? È per problemi di salute?  sì\*  no
- d. Lavori casalinghi leggeri? (come lavare i piatti, mettere in ordine o spolverare)
- Sì? Ti aiutano nei piccoli lavori domestici?  sì\*  no
- No  sì\*  no
- Non la fai? È per problemi di salute?  sì\*  no
- e. Fare il bagno o la doccia
- Sì? Ti aiutano per fare il bagno o la doccia?  sì\*  no
- No  sì\*  no
- Non la fai? È per problemi di salute?  sì\*  no

**TABELLA 3. VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE E STRATEGIE DI TRATTAMENTO**

STADI	DESCRIZIONE	TRATTAMENTO
Primo	Non limitazioni nelle normali attività Non significa comodità	Terapia standard con adeguata terapia di supporto
Intermedio (Vulnerabile)	Punteggio 3 o maggiore al VES-13 Dipendente in i o più IADL Comorbidità di grado moderato	Terapia come il primo stadio dopo riabilitazione Altrimenti, precauzionalmente iniziare con terapia a dosaggio caregiver
Secondario (Fra/I)	Definito da una o più caratteristiche seguenti: – ADL – una o più Sindromi Geriatriche – una o più comorbidità Altra definizione: almeno tre delle seguenti – perdita di peso corporeo 100/o nell'ultimo anno – Astenia – Movimenti lenti – Difficoltà a iniziare i movimenti	Condizione irreversibile. La sola finalità del trattamento è il controllo dei sintomi e il mantenere un adeguato esito funzionale terapia palliativa che può comprendere l'uso di una chemioterapia a basso dosaggio con terapia di supporto
Breve spettanza di vita	Aspettativa di vita ai 3 mesi Assenza di riserve funzionali	Solo terapia palliativa

**TABELLA 4. ALGORITMO DI TRATTAMENTO DEL PAZIENTE ANZIANO CON TUMORE**

Aspettativa di vita	Il tumore non compromette sopravvivenza e la QV		– Palliazione – Osservazione
	Il tumore compromette sopravvivenza e la QV	Pz Frail	– Palliazione
		Riabilitazione	– Riduzione di dose – Caregiver
		Pz. Vulnerabile	
	No riabilitazione Pz Fit		– Terapia standard – Terapia standard

**Farmacologia clinica degli antitumorali nel paziente anziano**

L'uso razionale di un farmaco prevede la conoscenza di alcune informazioni fondamentali sull'ambito di dosi tollerate e sulla via di somministrazione più appropriata sui rischi di tossicità e sul decorso clinico di quelle più gravi e frequenti sulle vie principali di eliminazioni e sull'eventuale adeguamento di dosi necessario in caso di disfunzione di organi escretori e, infine sulle principali interazioni tra farmaci della stessa classe o di classi diverse. Lo stretto indice terapeutico e la tossicità dei farmaci antineoplastici, gli aspetti molecolari e fisiologici legati all'invecchiamento, rendono cruciale la conoscenza del comportamento farmacocinetico e farmacodinamico di questi farmaci e dei loro metaboliti, soprattutto se questi ultimi sono dotati di attività farmacologica e quindi di potenziale tossicità e la cui conoscenza è essenziale quando si debba dise-

gnare uno schema di trattamento. Per questi farmaci è importante conoscere il comportamento cinetico, ovvero l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione per stabilire l'andamento nel tempo delle concentrazioni di farmaco e dei suoi metaboliti la cui interpretazione porta alla formulazione di modelli cinetici che possono essere utilizzati nella pratica clinica per l'ottimizzazione delle terapie. In questa ottica risulta cruciale conoscere la biodisponibilità (F), la clearance (Cl) e il tempo di emivita ( $t_{1/2}$ ), il volume di distribuzione (Vd), l'area sottesa della curva concentrazione tempo (AUC), ovvero tutti i parametri caratterizzanti la cinetica del farmaco. In questa fase i meccanismi di assorbimento del farmaco, il legame alle proteine, la distribuzione, la degradazione metabolica (in metaboliti attivi o inattivi) e l'escrezione che determinano il livello effettivo nei liquidi organici e nei tessuti, ovvero la quota di farmaco che è in grado di raggiungere il sito di azione sono largamente influenzati dall'invecchiamento, tabella 5 (19).

**TABELLA 5. VARIAZIONE DEI PARAMETRI FARMACOCINETICI NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO.**

PARAMETRI	MODIFICAZIONI	MECCANISMI FISIOPATOLOGICI
Assorbimento gastrointestinale	Diminuito	Diminuita superficie mucosa Diminuita circolazione splancnica Diminuita motilità gastrica Diminuita secrezione enzimatica
Volume di distribuzione (VD)	Aumentato per farmaci liposolubili Diminuito per farmaci idrosolubili	Diminuito contenuto idrico Aumentato contenuto adiposo Ridotta circolazione di proteine plasmatiche Ridotta concentrazione emoglobinica
Metabolismo epatico	Diminuita attivazione e disattivazione di farmaci (fase I)	Ridotta concentrazione di enzimi correlati al sistema citocromo P450 Interazione farmacologica Diminuita circolazione epatica
Escrezione renale	Diminuita	Riduzione del filtrato glomerulare

Nella Tabella 6 sono passati in rassegna alcuni farmaci antitumorali la cui farmacologia clinica è largamente condizionata nel paziente oncologico anziano in relazione alle modificazioni della farmacocinetica e della farmacodinamica tipiche della senescenza e le schedule di trattamento (20 - 40).



**TABELLA 6. STUDI DI FARMACOCINETICA DEGLI ANTITUMORALI E SCHEDULE DI TRATTAMENTO NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO. (IV SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA, IM SOMMINISTRAZIONE INTRAMUSCOLARE PK FARMACOCINETICA, C MAX CONCENTRAZIONE MASSIMA PLASMATICA)**

STUDY	N OF PATIENTS	AGE DISTRIBUTION	DRUG	DOSE AND SCHEDULE	RESULT
Lichtman et al (21)	122	Cohort 1: n=46 Range: 55-64 Cohort 2: n=44 Range: 65-74 Cohort 3: n=32 Range: 75-86	Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> IV over 3 hrs every 3 wks	Increasing age associated and decreased clearance  Increased age associated with increased grade 3 neutropenia and lower absolute neutrophil count
Fidias et al (22)		13 Range 70-85	Median 76 Paclitaxel	Paclitaxel 90 mg/m <sup>2</sup> IV over 1 hr weekly for 6 weeks followed by a 2-wk break	No difference in pK in this Older cohort compared With historical data from Younger patients
Smorenburg et al (23)	23	Cohort 1: n=8 Median: 77 Range: 70-84  Cohort 2: n=15 Median: 54 Range: 22-69	Paclitaxel	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> IV over 1 hr weekly for 3 weeks followed by a 3 weeks followed by a 1-wk break  Paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> IV over 1 hr weekly for 3 weeks followed by a 1-wk break	Older age associated with decreased clearance of unbound and total paclitaxel unbound and total paclitaxel  Despite receiving a lower dose of paclitaxel, older patients experienced similar decreases in white blood cell and absolute neutrophil count compared with younger patients
Bruno et al. (24)	640	Not specified	Docetaxel	Not specified	Small decrease in clearance with age (estimated at a 7% decrease in clearance for a 71-yr-old patient)
Slaviero et al (26)	54	Median age 63 Range 40-83	Docetaxel	Docetaxel 40 mg/m <sup>2</sup> IV over 2 hrs weekly	No association of age with Docetaxel clearance

■ segue TABELLA 6.

STUDY	N OF PATIENTS	AGE DISTRIBUTION	DRUG	DOSE AND SCHEDULE	RESULT
Hurria et al (27)	19	Median 75 Range: 66-84	Docetaxel	Docetaxel 35 mg/m <sup>2</sup> IV over 1 hr weekly for 3 weeks followed by a 1-wk break	No association of age with Docetaxel clearance
Minami et al (28)	52	Cohort 1 75: n=27 Median: 76 Range: 75-86  Cohort 2 <75: n=25 Median: 56 Range: 39-73  Both cohorts	Docetaxel and cisplatin	Docetaxel 20 mg/m <sup>2</sup> IV Docetaxel 20 mg/m <sup>2</sup> IV over 1 hr weekly for 3 weeks followed by a 1-wk break  Docetaxel 35 mg/m <sup>2</sup> IV over 1 hr weekly for 3 weeks followed by a 1-wk break	No association of age with clearance or volume distribution  Older patients received a lower dose of docetaxel and had a smaller AUC, but both groups had similar rates of neutropenia
Sorio et (29)	10	Median 70 Range 66-81	Vinorelbine	Cisplatin 25 mg/m <sup>2</sup> IV weekly for 3 wks followed by a 1-wk break  Vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 and 8 of every 3 wks	No age-related difference in pK No correlation between age, Toxicity, and drug exposure
Gauvin et al (30)	12	Mean 74 Range 65-79	Vinorelbine	Vinorelbine 20-30 mg/m <sup>2</sup> IV over 10 min weekly	Older age associated with decreased total clearance of vinorelbine Increased AUC of vinorelbine correlated with increased hematologic toxicity
Milano et al (31)	380	Median 62 Range 25-91	5-FU	5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> continuous IV infusion day 1-5 and cisplatin (100 mg/m <sup>2</sup> ) 1 mg/min <sup>1</sup> IV	No association of age with 5-FU clearance Women had lower 5-Fu clearance than men
Cassidy et al (32)	25	Mean 63 Range 41-80	Capecitabine	Capecitabine 2000 mg orally	No association of age with AUC or C (max)

■ segue TABELLA 6.

STUDY	N OF PATIENTS	AGE DISTRIBUTION	DRUG	DOSE AND SCHEDULE	RESULT
Bressolle et al (33)	62	Cohort 1: n=38 Range: 65-83 Cohort 2: n=24 Range: 21-45	Methotrexate	Methotrexate 7,5-15 mg IM weekly	Age inversely proportional to the clearance of free and total methotrexate
Toffoli et al.(34)	50	Range 50-83	Etoposide	Etoposide 100 mg orally for 14 days every 3 wks; one oral dose of 100 mg was replaced with etoposide 50 mg IV over 1 hr on either day 1 or day 7	No age-related differences in pharmacokinetics when creatinine clearance was accounted for
Miller et al (35)	106	<50 (n = 6) 50-59 (n = 29) 60-69 (n = 42) ≥70 (n = 29)	Etoposide	Etoposide 50 mg/m <sup>2</sup> /d orally for 21 days and cisplatin 33 mg/m <sup>2</sup> /d IV for 3 days every 28 days	Older age associated with increased free and trough etoposide concentrations
Ando et al (36)	12	Median 79 Range 75-84	Etoposide	Etoposide 50 mg/day [Dose lev 1 (n = 6)]  Etoposide 75 mg/day [Dose lev 2 (n = 6)]	No difference in pK in this older cohort in comparison to historical data from younger patients  Older patients experienced Greater myelosuppressive Effects despite equivalent exposure

■ segue TABELLA 6.

STUDY	N OF PATIENTS	AGE DISTRIBUTION	DRUG	DOSE AND SCHEDULE	RESULT
Dees et al (37)	24	Of the 44 patients: n = 11: 65 n = 6: 70 range 35-79  24 patients participated in pK studies (age range not specified)	Doxorubicin and cyclophosphamide	Doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> IV and cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> IV every 21 days for 4 cycles	No age-related differences in the plasma clearance of doxorubicin and cyclophosphamide  Weak correlation between age (as a continuous variable) and volume of distribution of doxorubicin  Age-related decrease in nadir neutrophil count but no difference in neutropenic complications
Li et al (38)	56	Median 50 Range 12-74	Doxorubicin	Doxorubicin median dose 50 mg/m <sup>2</sup> ; range 30-75 mg/m <sup>2</sup>	Older age associated with lower early clearance (due to decreased distribution clearance) and lower total body clearance of doxorubicin
Graham et al (39)	25	Range 26-72	Oxaliplatin	Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> IV over 2 hrs	No association between age and total body clearance  Clearance was correlated with renal function as measured by GFR
Jen et (40)	445	Mean 50 Range 19-82	Temozolomide	Phase II dose: Temozolomide 150 or 200 mg/m <sup>2</sup> /d for 5 days every 28-day cycle  Phase I dose: Temozolomide 100 or 200 mg/m <sup>2</sup> /d for 5 days every 28-days or 500-1000 mg/m <sup>2</sup> as a single dose every 28 days	No association between age and pK  Neutropenia and thrombocytopenia associated with age, gender and temozolomide exposure

Nel paziente oncologico anziano l'armamentario terapeutico si è arricchito di farmaci a target molecolare, sono farmaci poco tossici ed essendo l'azione mirata a target definiti, non causano danni di un certo rilievo alle cellule sane, non presentano quindi effetti tossici rilevanti neppure dopo lunghe somministrazioni e si prestano in modo particolare per la terapia dei tumori negli anziani.

Se da un lato appare necessario trattare i pazienti anziani con tutto l'armamentario terapeutico a disposizione, è altrettanto importante ridurre gli effetti collaterali, tabella 7 (41-47), che le terapie possono determinare in questi soggetti avvalendosi di linee guida per l'adattamento della dose anche se talvolta gli effetti tossici di un farmaco sono di valutazione clinica dubbia o anche simili alla malattia stessa.

**TABELLA 7. LA TOSSICITÀ DA FARMACI ANTITUMORALI NEL PAZIENTE ANZIANO**

<b>Ematologia</b>	Aumentata tossicità midollare secondaria a ridotta cellularità midollare Diminuita risposta ai fattori di crescita di crescita midollare
<b>Gastroenterica</b>	Aumentato rischio di mucosità Diminuita tolleranza agli effetti della disidratazione e malnutrizione
<b>Cardiovascolare</b>	Aumentato rischio (3x) di cardiopatia da antracicline
<b>Sistema Nervoso Centrale</b>	Rischio in generale: fisiologico impoverimento di cellule neuronali Rischio in particolare: pregresse lesioni aterosclerotiche/degenerative
<b>Sistema Nervoso Periferico</b>	Tossicità degli alcaloidi (in particolare: vincristina) e del cisplatino Patologie concomitanti
<b>Respiratoria</b>	Rischio di polmonite interstiziale con fibrosi polmonare da methotrexate e bleomicina

Vi sono almeno tre principi a cui attenersi nell'adattamento della dose del farmaco antitumorale in presenza o per prevenire eventuali tossicità, ovvero: il monitoraggio plasmatico del farmaco e/o dei suoi metaboliti attivi; l'adattamento della dose in relazione alla funzionalità degli apparati emuntori; la riduzione della dose in relazione al grado di tossicità sviluppata in corso di trattamento e/o riciclo, obiettivabile sia clinicamente che con parametri di laboratorio, tabelle 8, 9, 10 e 11 (48,49).

**TABELLA 8. MODIFICAZIONI DI DOSE DEL TOPOTECAN CONSIGLIATE IN PRESENZA DI INSUFFICIENZA RENALE**

CLEARANCE DELLA CREATININA (ML/MIN)	POCHI TRATTAMENTI PRECEDENTI (MG/M <sup>2</sup> /DIE)	NUMEROSI TRATTAMENTI PRECEDENTI (MG/M <sup>2</sup> /DIE)
> 60	1.5	1.5
40-59	1.5	1.0
20-39	0.75	0.5
< 20	non stabilita	non stabilita

**TABELLA 9. CRITERI DI VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ EPATICA E DOSI CONSIGLIATE NEL TRATTAMENTO CON ANTRACICLINE**

FUNZIONALITÀ EPATICA	TROMBOTEST (%)	AST (U/L)	ALBUMINEMIA (G/L)	BILIRUBINA (MG/DL)	DOSE FARMACO (%)
Buona	> 40	< 51	> 34	< 1.2	100
Discreta	25% - 39	51 - 200	28 - 34	1.2 - 3.0	50-75
Scarsa	< 25	> 200	> 28	> 3.0	25-50

L'adattamento della dose in relazione alla **funzionalità degli apparati emuntori** rappresenta un mezzo molto usato per minimizzare gli effetti tossici dei farmaci chemioterapici attraverso una modificazione del dosaggio che compensi il declino della funzione degli emuntori associata all'età, quindi fisiologico, ma anche associato a patologie d'organo in particolare renale ed epatica. Risulta pertanto cruciale conoscere la via di eliminazione dell'antitumorale per non procedere a riduzioni arbitrarie della dose ponendo maggiore attenzione per farmaci, e i loro metaboliti, la cui clearance dipende principalmente dall'escrezione renale quali il methotrexate, la bleomicina, il carboplatino.

Farmaci antitumorali a **prevalente escrezione renale** possono risultare particolarmente tossici in caso di riduzione del filtrato glomerulare, condizione relativamente comune nell'anziano; pertanto, alcune di queste tossicità possono essere prevenute. Eventuali modificazioni delle dosi, anche iniziali, del farmaco antitumorale devono essere correlate al filtrato glomerulare del soggetto secondo apposite formule di Cockcroft-Gault per la stima della clearance della creatinina o di correzione della dose standard utilizzando la formula di Kintzel-Dorr; le dosi successive, tuttavia, vanno modulate in relazione alla comparsa o per prevenire eventuali complicanze.

Le raccomandazioni sopra riportate non trovano indicazione per i farmaci antitumorali a prevalente escrezione biliare o inattivazione epatica. Per antitumorali quali le epipodofillotossine e la Mitomicina C che mostrano una escrezione mista epatica e renale la riduzione del filtrato glomerulare non altera, se non vi è ostruzione biliare, l'escrezione per un meccanismo di tipo compensatorio.

Solo in caso di disfunzione epatica, le dosi degli antitumorali dovrebbero essere adeguatamente ridotte adattandole ai parametri di funzionalità epatica sono rappresentati dai valori sierici di AST, albumina, bilirubina e trombotest. Prendendo come esempio una classe omogenea di antitumorali prevalentemente eliminati per via epatica quali le antracicline, in presenza di alterazioni della funzionalità epatica definite secondo i parametri riportati nella le dosi potranno essere ridotte fino al 25% della dose standard.

Per ultimo, un criterio legato all'osservazione corrente in corso di trattamento chemioterapico, non solo nell'anziano, è lo **sviluppo di tossicità obiettivabili** sia clinicamente che con parametri di laboratorio. I sintomi e le tossicità, definiti dalla scala OMS e da vari gruppi cooperativi quali l'ECOG e lo SWOG, con vari gradi da G1 a G4, rappresentano un utile strumento per determinare l'entità degli effetti collaterali e, di conseguenza, la strategia clinica.

Nel caso di neuropatie indotte da antitumorali, più che un trattamento vero e proprio delle stesse si può attuare una prevenzione alla comparsa delle prime manifestazioni cliniche (para-ipoestesia) consistente nell'adattamento della dose o nella sospensione temporanea o permanente e, in alcuni casi, nella sostituzione di un analogo meno tossico (carboplatino anziché cisplatino, docetaxel anziché paclitaxel).

### Uso degli antitumorali nel paziente anziano: scelta del farmaco, della dose e farmacovigilanza

La conoscenza sulla farmacologia antitumorale è molto limitata dopo l'età di 75 anni e praticamente inesistente dopo gli 80 anni (50-52). Le raccomandazioni di seguito fornite sono frutto di esperienze cliniche e non di studi controllati (Liv di evidenza 5; Grado di Raccomandazione B)

- Il ricorso a modificazioni della dose sulla base dell'età non appare giustificato.
- Nel soggetto anziano in buone condizioni generali viene raccomandata la terapia standard (17, 18).
- La riduzione di dose nei soggetti anziani fragili deve seguire valutazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche, Tabella 5.
- Considerare la riduzione dell'assorbimento gastrico, specie dopo gli 85 anni quando si usino trattamenti orali quali, le fluoropirimidine, l'idarubicina, la vinorelbina.
- Considerare la concentrazione emoglobinica. Molti farmaci, tra cui le antracicline, i tassani, le epipodofillotossine e gli alcaloidi sono strettamente legati alle emazie, una diminuita concentrazione emoglobinica può associarsi ad un incremento della concentrazione plasmatica del farmaco e ad aumentata tossicità, effetto che può essere corretto trattando l'anemia.
- Correggere eventuali deficit idroelettrolitici e/o carenze nutrizionali (53).

**TABELLA 10. ADATTAMENTO DELLA DOSE (IN %) DI ALCUNI FARMACI ANTITUMORALI ESCRETI PER VIA RENALE IN CASO DI INSUFFICIENZA RENALE**

FARMACI ANTITUMORALI	% DI DOSE ESCRETA COME METABOLICA ATTIVO O TOSSICO	CR CL (ML/MIN)		
		≤ 60	≤ 45	≤ 30
Bleomicina	62	0.70	0.60	
Carboplatino	66	<i>Formula di Calvert*</i>		
Carmustina	43	0.80	0.75	
Lomustina	50	0.75	0.70	
Semustina	47	0.75	0.70	
Cisplatino	30	0.75	0.50	
Citarabina	76	0.60	0.50	
Dacarbazina	41	0.80	0.75	0.70
Fludarabina	44	0.80	0.75	0.65
Idrossiurea	36	0.85	0.80	0.75
Ifosfamide	40	0.80	0.75	0.70
Melfalan	34	0.85	0.75	0.70
Methotrexate	77	<i>Formula di Gelman e Taylor**</i>		
Etoposide	32	0.85	0.80	0.75

(\*) *Formula di Calvert*: Dosaggio Carboplatino (mg):  $AUC (mg/ml \times min) \times \square GFR (ml/min) + 25 \square$   
(\*\*) *Formula di Gelman e Taylor*: Dosaggio Methotrexate: Dose  $\times \frac{Cl Cr}{70}$

**TABELLA 11. FARMACI ANTITUMORALI A PREVALENTE ESCREZIONE BILIARE E A PREVALENTE INATTIVAZIONE EPATICA ED EXTRAEPATICA (<20% DEL FARMACO ESCRETO NELLE URINE E <20% DI FARMACO ESCRETO NELLE URINE COME METABOLITA ATTIVO)**

ANTITUMORALE	% DI FARMACO ESCRETO NELLE URINE
Daurorubicina	< 18
Doxorubicina, Epirubicina	< 10
Idarubicina, Mitoxantrone	< 10
Amsacrina	> 10
Paclitaxel, Docetaxel	< 10
Vincristina, Vinblastina	10-11
Vindesina, Vinorelbina	13-14
ANTITUMORALE	% DI FARMACO ESCRETO NELLE URINE COME METABOLICA ATTIVO
Clorambucil	< 1
Ciclofosfamide	16
Citarabina a basse dosi	11
5-Fluorouracile	< 10
Gemcitabina	< 10
6-Mercaptopurina	21
Mitomicina C	5
Procarbazide	non rilevabile
Teniposide	< 10
6-Tioguanina	non rilevabile

- Valutare sempre la funzionalità di organi ed apparati (specie fegato e rene) e considerare la via di eliminazione del farmaco utilizzato ed in particolare se l'eliminazione è renale completa/prevalente o parziale (in questo caso la via biliare può supplire), Tabelle 8,9,10 (54,55).

Il paziente anziano oncologico, oltre a costituire una popolazione frequentemente esclusa dalle sperimentazioni cliniche, è particolarmente esposto al rischio di insorgenza di reazioni avverse soprattutto a causa dei pluritrattamenti farmacologici, a fronte di una ridotta funzionalità di organi e apparati. Inoltre gli anziani hanno una maggiore possibilità di commettere errori nell'assunzione di farmaci e tendono spesso a sottovalutare segni e sintomi attribuendoli più all'età o alla malattia che alla terapia. Per le condizioni cliniche in cui si trovano, i pazienti anziani possono non essere in grado di riferire effetti indesiderati. Anche in ambito oncologico è importante monitorare e segnalare le reazioni avverse osservate proprio per la sicurezza dei pazienti, anche perché in molti casi si può evitare il ripetersi dell'evento. Nel 2008 sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, 3918 segnalazioni di sospette reazioni avverse insorte in pazienti di 65 anni o più, segnalazioni effettuate secondo i criteri del D.L. 8/4/2003 n. 95. Nella tabella 12 viene riportato il numero di segnalazioni per principio attivo limitatamente alle sostanze per le quali sono pervenute più di 50 segnalazioni e che, come è possibile osservare interessano per la maggior parte farmaci antitumorali. Le reazioni avverse sono state prevalentemente a carico della cute e dell'apparato gastrointestinale. Negli anni il numero delle segnalazioni di sospette reazioni avverse per farmaci antitumorali è notevolmente aumentato in specie per quelle da anticorpi monoclonali registrando nel 2008 un incremento di quasi 2,5 volte il valore dell'anno precedente. L'aumento è particolarmente evidente per i farmaci sottoposti ai progetti di monitoraggio AIFA ossia per il bevacizumab, cetuximab e trastuzumab per i quali, sempre nel 2008, si registrano rispettivamente aumenti del 340%, 324% e 392%. La maggior parte delle reazioni riguarda l'apparato gastrointestinale, patologie sistemiche, patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, patologie dell'apparato respiratorio e condizioni relative alla sede di somministrazione: con il trastuzumab il più alto numero di reazioni avverse è a carico dell'apparato cardiaco, con il bavacizumab al primo posto ci sono le patologie gastrointestinali seguite da quelle vascolari e del sistema emolinfopoietico. Ciò conferma che l'introduzione dei registri favorisce anche la segnalazione di sospette reazioni avverse da farmaci (56,57).

**TABELLA 12. SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DA FARMACI NEGLI ANZIANI PER PRINCIPIO ATTIVO PERVENUTE NEL 2008 (D.L. 8/4/2003 N. 95)**

PRINCIPIO ATTIVO	SEGNALAZIONI
Oxaliplatino	156
Erlotinib	136
Acido acetilsalicilico	132
Warfarin	131
Sunitinib	87
Levofloxacina	72
Ticlopidina	69
Lenalidomide	64
Cetuximab	61
Exenatide	59
Sorafenib	59
Bevacizumab	58
Amoxicillina più acido clavulanico	56
Ceftriaxone	56
lomeprolo	54
Lansoprazolo	52



In considerazione della scarsità dei dati della letteratura sulla cinetica dei farmaci antitumorali nel paziente oncologico anziano, è raccomandabile estrema prudenza nell'uso dei dosaggi standard normalmente riferiti ai soggetti non anziani specificamente per farmaci con caratteristiche di seguito riportate:

- Farmaci ad alta estrazione epatica
- Farmaci ad elevato legame proteico
- Farmaci eliminati prevalentemente inalterati dal rene o i cui metaboliti eliminati dal rene siano ancora attivi
- Farmaci con basso indice terapeutico

Occorre peraltro ricordare che un adattamento non giustificato della dose di antitumorale ha importanti ricadute di tipo clinico. Infatti, come nell'adulto, anche nell'anziano l'efficacia di un trattamento chemioterapico è legata ad un dosaggio adeguato dei farmaci impiegati: spesso si decide di erogare dosi subottimali di chemioterapia con una ripercussione negativa sull'attività antineoplastica, anche se tutto questo si traduce in una diminuzione degli effetti collaterali (58-60).

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Landefeld, C. S., Palmer, R. M., Kresevic, D. M., Fortinsky, R. H., and Kowal, J. A randomized trial of care in a hospital medical unit especially designed to improve the functional outcomes of acutely ill older patients. *N Engl J Med*, 332: 1338-1344, 1995.
- 2) Freyer, G., Geay JF, Touzet S., Provencal J., Weber B., Jacquin JP, Ganem G., Tubianamathieu N., Gisserot O., Pujada-Lauraine E., for the GINECO. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: A GINECO STUDY. *Ann. Oncol.* 16: 1795-1800, 2005.
- 3) Extermann M., Aapro M., Bernabei R., Cohen H.J., Droz JP, Lichtman S., Mor V., Monfardini S., Repetto., Sorbye L., Topinkova E. Use of Comprehensive Geriatric Assessment in older cancer patients. Recommendations from the Task Force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *CROH* 55(3):241-52.
- 4) Ferrucci, L., Guralnik, J. M., Cavazzini, C., Bandinelli, S., Repetto, L., Longo, D. L. The frailty Syndrome: A critical issue in geriatric oncology. *CROH* 46: 127-138, 2003.
- 5) Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., and McBurnie, M. A. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci.*, 56: M146-M156, 2001.
- 6) Monfardini S; Ferrucci L; Fratino L, Del Lungo I, Serraino D, Zagonel V. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. *Cancer* 77: 395-401, 1996.
- 7) Given, B., Given, C., Azzouz, F., and Stommel, M. Physical functioning of elderly cancer patients prior to diagnosis and following initial treatment. *Nurs.Res.* 50: 222-232, 2001.
- 8) Sargent, D., Goldberg, R., Jacobson, S. D., MacDonald, J. S., Labianca R. et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 345: 1091-1097, 2001.
- 9) Hurria Arti. We need a geriatric assessment for oncologists. *Nature Clinical practice Oncology*. 2006; vol 3 N 12: 642-643
- 10) Overcash JA, Beckstead J, Moody L, Extermann M, Cobb S. The abbreviated comprehensive assessment (aCGA) for use in the older cancer patient as a pre-screen: Scring and interpretation. *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2006; 59: 205-210
- 11) Hurria A, Lachs MS, Cohen HJ, Muss HB, Kornblith AB. Geriatric assessment for oncologists: Rationale and future directions. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 2006; 59: 211-217
- 12) Roehrig B, Hoeffken K, Pientka L, Wedding U. How many and which items of activities of daily living (ADL) and instrumental of daily living (IADL) are necessary for screening. *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2007; 62 : 164-171
- 13) Rodin MB, Mohile SG. A practical approach to geriatric assessment in oncology. *Journal of Clinical Oncology* 2007; vol 25, n 14: 1936-1944.
- 14) Mohile SG, Bylow K, Dale W, Dignam J, Martin K, Petrylak DP, Stadler WM, Rodin M. A pilot study of the Vulnerable Elders Survey-13 compared with Comprehensive Geriatric Assessment for identifying disability in older patients with prostate cancer who receive androgen ablation. *Cancer* 2007; 109: 802-810
- 15) Wedding U, Roehrig B, Klippstein A, Steiner P, Schaeffer T, Ludger P, Höffken K. Comorbidity in patients with cancer: prevalence and severity measured by cumulative illness rating scale. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 2006; 61: 269-276
- 16) Wedding U, Honecker F, Bokemeyer C, Pientka L, Höffken K. Tolerance to chemotherapy in elderly patients with cancer. *Cancer Control* 2007; vol. 14, n 1: 44-56
- 17) Repetto L; Fratino L; Audisio RA, Venturino A, W Gianni, Vercelli M, Parodi S et al. The Comprehensive Geriatric Assessment adds information to ECOG Status in elderly cancer patients: a GIOGer study. *J Clin Oncol* 20: 494-502, 2002.
- 18) Repetto L, Locatelli L, Raffaele M, Di Bartolomeo C, Sebastiani M, Spazzafumo L. The use of Winograd and Vulnerable Elders Survey-13 criteria to evaluate frailty applied to INRCA Comprehensive Geriatric Assessment database. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2008, 68 (Suppl): S22.
- 19) Cova D., Balducci L. Cancer Therapy in the older patient. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, Extermann M.: *Comprehensive geriatric oncology*, Taylor & Francis Publishers, London, 2004, 463-488.
- 20) Hurria A, Lichtman SM. Pharmacokinetics of chemotherapy in the older patient. *Cancer Control* 2007; vol 14, n 1: 32-43
- 21) Lichtman SM, Hollis D, Miller AA et al. Prospective evaluation of the relationship of patient age and paclitaxel clinical pharmacology: Cancer and Leukemia Group B (CALGB 9762). *J Clin Oncol.* 2006; 24: 1846-1851
- 22) Fidias P, Supko JG, Martins R, et al. A phase II study of weekly paclitaxel in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2001; 7: 3942-3949
- 23) Smorenburg CH, ten Tije AJ, et al. Altered clearance of unbound paclitaxel in elderly patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2003; 39: 196-202
- 24) Bruno R, Vivier N, Veyrat-Follet C, et al. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel. *Invest New Drugs.* 2001; 19: 163-169
- 25) Ten Tije AJ, Verweij J, Carducci MA, et al. Prospective evaluation of pharmacokinetics and toxicity profile of docetaxel in the elderly. *J Clin Oncol* 2005. 23: 1070-1077
- 26) Slaviero KA, Clarke SJ, McLachlan AJ, et al. Population pharmacokinetics of weekly docetaxel in patients with advanced cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 44-53
- 27) Hurria A, Flemming M, Baker SD, et al. Pharmacokinetics and toxicity of weekly docetaxel in the elderly. *Clin Can-*

- cer Res.Vol. 12, 6100-6105, October 15, 2006.
- 28) Minami H, Ohe Y, Niho S, et al. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and cisplatin in elderly and non-elderly patients: why toxicity increased in elderly patients? *J Clin Oncol.* 2004; 22: 2901-2908
  - 29) Sorio R, Robieux I, Galligioni E, et al Pharmacokinetics and tolerance of vinorelbine in elderly patients with advanced metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 1997; 33: 301-303
  - 30) Gauvin A, Pinguet F, Culine S, Astre et al. Bayesian estimate of vinorelbine pharmacokinetic parameters in elderly patients with advanced metastatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2000; 6: 2690-2695
  - 31) Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguiet E, et al. Influence of sex and age on fluorouracil clearance. *J Clin Oncol.* 1992, 10: 1171-1175
  - 32) Cassidy J, Twelves C, Cameron D, et al. Bioequivalence of two tablet formulations of capecitabine and exploration of age, gender, body surface area, and creatinine clearance as factors influencing systemic exposure in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999; 44: 453-460
  - 33) Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, et al. Total and free methotrexate pharmacokinetics in elderly patients with rheumatoid arthritis. A comparison with young patients. *J Rheumatol.* 1997, 24. 1903-1909
  - 34) Toffoli G, Corona G, Sorio R, et al. Population Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral etoposide. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52: 511-519
  - 35) Miller AA, Rosner GL, Ratain MJ, et al. Pharmacology of 21-day oral etoposide given in combination with i.v. cisplatin in patients with extensive-stage small cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study (CALGB 9062). *Clin Cancer Res.* 1997; 3: 719-725
  - 36) Ando M, Minami H, Ando Y, et al. Pharmacological analysis of etoposide in elderly patients with lung cancer. *Clin Cancer Res.* 1999, 5: 1690-1695
  - 37) Dees EC, O'Reilly S, Goodman SN, et al. A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer Invest.* 2000, 18: 521-529
  - 38) Li J, Gwilt PR. The effect of age on the early disposition of doxorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003; 51: 395-402. Epub 2003 Apr 1
  - 39) Graham M, Lockwood G, Cunningham D, et al. Pharmacokinetics of oxaliplatin in special patient populations. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol.* 1999: 728. Abstract
  - 40) Jen JF, Cutler DL, Pai SM, et al. Population pharmacokinetics of temozolomide in cancer patients. *Pharm Res.* 2000; 17: 1284-1289
  - 41) Lipp HP: Prevention and management of anticancer drug toxicity. The significance of clinical pharmacokinetics. *Universitatverlag Jena* 1995: 1-130.
  - 42) Moscinski LC: Hemopoiesis and aging. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB: *Comprehensive geriatric oncology.* Hardwood Academic Publishers, London 1998: 399-12.
  - 43) Iber FL, Murphy PA, Connors ES: Age-related changes in the gastrointestinal system. *Drugs and aging* 1994; 5: 34-48.
  - 44) Allen A: The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Sem Oncol* 1992;19:529-42.
  - 45) Kaplan RS, Wiernik PH: Neurotoxicity of antineoplastic drug. *Sem Oncol* 1982; 9:102-30.
  - 46) Julis-Elysee K, White DA: Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990; 11(1):1-20.
  - 47) Zagonel V, Pinto A, Monfardini S: Strategies to prevent chemotherapy-related toxicity in the older person. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB: *Comprehensive geriatric oncology.* Hardwood Academic Publishers, London, 1998: 481-500.
  - 48) Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 21: 33-64; 1995.
  - 49) Twelves CJ, Dobbs NA, Michael Y et al. Clinical pharmacokinetics of epirubicin: the importance of liver biochemistry tests. *Br J Cancer* 66: 765-9; 1992
  - 50) Extermann M, Hurria A: *Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer.* *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 1224-31.
  - 51) Minisini AM et al.: Cognitive functions and elderly cancer patients receiving anticancer treatment: A prospective study. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*, July 2008, Vol. 67, Issue 1, 71-79
  - 52) Piccirillo JF et al.: The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2008; 67: 124-132
  - 53) Blanc-Bisson C et al.: Undernutrition in elderly patients with cancer: Target for diagnosis and intervention. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2008 Vol 67, Issue 3, 243-254
  - 54) Lichtman S et al: International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: Evaluation of Chemotherapy in Older Patients - An Analysis of the Medical Literature. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 1832-43.
  - 55) Wildiers H: Mastering chemotherapy dose reduction in elderly cancer patients. *E Journal of Cancer* 43 (2007): 2235-2241
  - 56) Rea 2009, numero10, 8 [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)
  - 57) Rea 2009, numero 11, [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)
  - 58) Wasila T, Lichtman S. M. , *Clinical Pharmacology Issues Relevant to the Dosing and Toxicity of Chemotherapy Drugs in the Elderly*, *The Oncologist*, 2005, Vol. 10, No. 8, 602-612.
  - 59) Hurria A., Lichtman S. M. , *Clinical pharmacology of cancer therapies in older adults*, *British Journal of Cancer* (2008) 98, 517-522.
  - 60) Lichtman S.M., Manpreet K. Boparai, *Anticancer Drug Therapy in the Older Cancer Patient: Pharmacology and Polypharmacy*, *Current Treatment Options in Oncology*, 2008, Volume 9, Numbers 2-3 , 191-203.

