

Ottobre 2000

Volume XLVIII
Numero 10

GIORNALE DI GERONTOLOGIA

45° Congresso
Nazionale della Società
Italiana di
Gerontologia e
Geriatrics

Firenze,
22-26 novembre 2000

Relazioni (Parte II)



Organo ufficiale
della Società Italiana
di Gerontologia e Geriatrics



PACINI EDITORE
MEDICINA

SIMPOSIO

MALATTIE SOMATICHE, CRONICITÀ E DEPRESSIONE

La gestione del malato oncologico anziano

*Management of elderly patients with a cancer*E. STROCCHI, S. TANNEBERGER, A. SERENI, F. PANNUTI
Associazione Nazionale Tumori, ANT, Bologna, Italia

Parole chiave

Cancro • Anziani • Trattamento farmacologico • Assistenza domiciliare • Oncologia geriatrica

Key words

Cancer • Elderly • Pharmacotherapy • Home-care • Geriatric oncology

Riassunto

L'incidenza delle morti per tumore nella popolazione anziana è in aumento. Attualmente il 66% dei decessi per cancro si riscontra in pazienti con più di 65 anni. Nel 2025 si prevede che la proporzione dei malati di tumore che morirà a 75 anni e più aumenterà del 60% tra gli uomini e del 20% tra le donne; complessivamente oltre il 50% dei malati di tumore che morirà avrà più di 75 anni.

Si è osservato un aumento dell'età anche nei quasi 30.000 pazienti tumorali in fase avanzata assistiti negli Ospedali Domiciliari Oncologici ANT (ODO-ANT) passando da un'età mediana di 73 anni nel 1997 ai 75 anni dei Sofferenti assistiti attualmente. L'elevata incidenza dei tumori in pazienti anziani rappresenterà una grande sfida per gli oncologi. Attualmente la maggior parte degli studi clinici di «dose-finding» e di efficacia clinica esclude l'arruolamento di pazienti anziani con la conseguenza che non esistono dati certi e chiari sugli aggiustamenti della terapia farmacologica antitumorale in funzione dell'età. Attualmente siamo ancora lontani dal comprendere il perché solo alcuni farmaci mostrano importanti cambiamenti farmacocinetici (e/o farmacodinamici) correlati con l'età.

Uno studio retrospettivo con un follow-up mediano di 16,8 mesi condotto su 682 pazienti con tumore mammario metastatico ha dimostrato che le pazienti più anziane (65 anni e oltre) senza segni di significativa comorbidità, potevano essere trattate con chemioterapia a base di doxorubicina senza un maggiore rischio di sviluppare infarto miocardico congestizio rispetto alle pazienti più giovani³⁴.

Da un punto di vista farmacologico sono quattro i fattori che condizionano un trattamento: assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione. Esiste poi un quinto fattore – l'interazione con altri farmaci – che può influenzare i primi quattro. L'assorbimento dei farmaci è normalmente poco influenzato da cause correlate con l'età. La distribuzione può essere influenzata dai cambiamenti nella composizione corporea che si registrano con l'invecchiamento: aumento del grasso, diminuzione della massa magra, diminuzione dell'acqua corporea totale. Tuttavia nella nostra esperienza l'impatto reale delle variazioni dipendenti dall'età sulla distribuzione dei farmaci è di poca rilevanza sulle proprietà farmacodinamiche dei farmaci antitumorali comunemente usati. La massa epatica e la circolazione sanguigna epatica diminuiscono con l'età e questo potrebbe influenzare il metabolismo dei farmaci antitumorali. Comunemente si crede che la funzionalità renale e parallelamente l'escrezione dei farmaci sia significativamente ridotta nell'anziano. La clearance totale dei farmaci eliminati prevalentemente attraverso escrezione renale diminuisce in proporzione alla ridotta filtrazione glomerulare (GFR). Recentemente³⁵ è stato indicato che la GFR degli anziani sani sembra restare nel range di normalità e la farmacocinetica dei composti escreti per

Summary

The incidence of cancer deaths among the elderly population is increasing. At the present 66% of deaths caused by cancer occur in patients more than 65 years old. Estimates for the year 2025 predict that the proportion of cancer patients dying in an age of 75+ will increase by 60% in males and 20% in females. Globally in 2025 more than 50% of cancer patients will die in an age of 75+.

It has been observed a growing in the age also in the 29,110 advanced cancer patients assisted by ANT Hospitals-at-Home. The median age of the patients assisted increased from 73 years in the 1997 to 75 years at the present.

The increase of cancer incidence among elderly might be a great challenge for the medical oncologist and it looks extravagant that the majority of both the «dose-finding» and «efficacy» clinical trials avoid to include elderly people. As a result, in several cases we have no data to envision age-related adjustments in drug therapy. Actually, we are still a long way off from understanding why some drugs show important age-related changes in pharmacokinetics (and/or pharmacodynamics) while others do not.

A retrospective study with a median follow-up of 16.8 years carried out on 682 consecutive patients with metastatic breast cancer demonstrated that older patients (65 years and older) with no significant comorbidity can be treated with doxorubicin-based chemotherapy with no added risk of developing congestive heart failure³⁴.

From a pharmacological point of view, four major factors affect drug handling: absorption, distribution, metabolism and excretion. A fifth factor – interaction with other drugs – can modify the former four.

Drug absorption is little affected by age-related causes. Drug distribution may be influenced by the changes in body composition that occurs with ageing: increased fat, decreased lean body mass, decreased total-body water. In our experience, however, the actual impact of age-dependent variations in drug distribution is of little consequence on the pharmacodynamic properties of the most commonly used anticancer drugs. Hepatic mass and hepatic blood flow decrease with increasing in age, and this might influence the metabolism of anticancer agents. However, human studies do not indicate major alterations in this parameter. It is commonly assumed that renal function, and in parallel the excretion of drugs, is considerably reduced in the elderly. The total clearance of drugs eliminated by renal excretion declines approximately in proportion to the reduced glomerular filtration rate (GFR). Recently³⁵ it has been indicated that the true GFR of the healthy elderly seems to remain within the normal range and the pharmacokinetics of renally

via renale negli anziani sani non mostra variazioni clinicamente significative. Il quinto fattore – l'interazioni tra farmaci – è probabilmente il più importante e potenzialmente più pericoloso. Gli anziani usano approssimativamente il 30% di tutti i farmaci prescrittibili, oltre a una sconosciuta percentuale di medicinali non prescrittibili. Nel Paziente anziano con tumore l'uso contemporaneo di numerosi composti differenti può portare a interazioni inattese e tossicità non desiderate. Anche in questo settore il lavoro sperimentale è molto scarso e sono riportati pochissimi dati al riguardo. Ogni potenziale interazione che potrebbe alterare la tossicità o l'efficacia deve essere seriamente presa in considerazione prima di iniziare un qualsiasi trattamento chemioterapico.

L'invecchiamento può portare a una diminuita funzionalità di molti organi sistemici e perciò influenzerà la strategia e l'organizzazione dei trattamenti antitumorali. Dev'essere inoltre ricordato che la popolazione anziana è caratterizzata da variazioni interindividuali che influenzano significativamente un trattamento antitumorale. Restano quindi essenziali per un'efficace assistenza ai pazienti anziani la personalizzazione dei trattamenti che tenga conto della comorbidità spesso presente, le aspettative di vita, la tollerabilità al trattamento e il miglioramento della qualità della vita di questi pazienti.

Introduzione

I dati disponibili indicano che più del 60% di tutti i tumori diagnosticati e il 69% delle morti per tumore avvengono in soggetti di 65 anni o più ^{1 2}. Il range di età mediana dei soggetti che mostrano tumore (tra i 7 più diffusi tra gli uomini e le donne – colon, leucemia, polmone, pancreas, retto, stomaco e vescica) è compresa tra 66 e 74 anni. L'età mediana per il tumore della prostata è di 71 anni. Il tumore mammario e ovarico mostrano un'età mediana di 64 e 63 anni rispettivamente.

Per quanto riguarda la mortalità, attualmente il 66% dei decessi per cancro si riscontra in pazienti con più di 65 anni ³. Come mostrato in Tabella I, si prevede che nel 2025 la mortalità dei malati di tumore con più di 75 anni, aumenterà del 60% tra gli uomini e del 20% tra le donne ⁴. Nello stesso anno più del 50% dei pazienti tumorali che moriranno avranno più di 75 anni ⁵. Il rischio di contrarre un tumore in persone con più di 65 anni è 10 volte superiore rispetto a quelle più giovani.

Tutti questi dati indicano chiaramente come il cancro sia una malattia associata con l'invecchiamento.

Ormai si fa strada un concetto di gestione del Paziente oncologico anziano basato sull'evidenza derivante dall'assunzione che la senescenza costituisce uno stadio distinto dello sviluppo umano che influenza la biologia del tumore e gli obiettivi, l'efficacia e la tollerabilità di un trattamento farmacologico⁶. I livelli di evidenza che vengono considerati a supporto di questa assunzione co-

excreted drugs is not affected in the healthy elderly to a clinically significant extent. For drugs with a narrow therapeutic window, – like most of the antineoplastic drugs – indirect estimates of GFR might therefore be an unreliable means for calculating correct dosage in the elderly. The fifth factor – drug interactions – is probably the most important and potentially harmful. The older population uses approximately 30% of all prescription medications, along with an unknown percentage of nonprescription medications. The simultaneous use of several different medications can result in unwanted interactions in the older patient with cancer, and very few experimental work has been carried out in this field. Any potential interactions that could alter toxicity or efficacy must therefore be carefully considered before starting any anticancer chemotherapy.

The aging process can deplete functional reserve of many organ systems and thus significantly affects the strategy and practice of cancer management. It must also be remembered that diversity is the particular attribute of geriatric population that most influence the management of cancer. Essential for the effective care of the older patients is an individualized treatment design, based on comorbidity, life expectancy, treatment tolerance, improvement in quality of life.

prono 3 aree distinte: 1) valutazione clinica dell'età; 2) cambiamenti della biologia tumorale correlati con l'età; 3) argomenti specifici per età correlati con il trattamento antitumorale. I diversi livelli di evidenza che possono derivare da studi controllati o dalla sola esperienza clinica sono riportati in Tabella II.

Tab. II. Definizione dei livelli di evidenza.

- | | |
|-----|--|
| I | Supportata da uno o più studi controllati e randomizzati |
| II | Supportata da uno o più studi retrospettivi o da uno o più studi prospettici |
| III | Supportata dall'esperienza clinica o dalla revisione di casi clinici |
| IV | Supportata solo dall'opinione di esperti |

Cambiamenti della biologia tumorale correlati con l'età

La prognosi di tre malattie tumorali – la leucemia mieloide acuta (AML) ^{7 8}, il linfoma non-Hodgkin a cellule larghe (NHL) ⁹ e il tumore ovarico ¹⁰ – peggiora con l'avanzamento dell'età. Anche il mieloma multiplo e il cancro alla vescica sono più aggressivi negli anziani. Il meccanismo di questi cambiamenti è compreso solo in parte e può coinvolgere cambiamenti nelle cellule maligne, nell'ospite, o in entrambi. Una spiegazione potrebbe essere la diminuita capacità immunitaria correlata con l'invecchiamento, con lo sviluppo di tumori meno aggressivi che in soggetti giovani sarebbe bloccata da un sistema immunitario più efficiente. Queste ipotesi potrebbero spiegare anche l'aumentata incidenza di tumori multipli negli anziani e la frequente diagnosi di tumori latenti fatta al riscontro autoptico.

Nell'AML il principale determinante di una prognosi sfavorevole è rappresentato dalla presenza di una malat-

Tab. I. Decessi per cancro suddivisi per gruppi di età. Paesi industrializzati 1955-2025 ¹.

Età	1955	1975	1995	2025
65+	54%	68%	77%	85%
70+	-	-	46%	70%
75+	-	-	34%	53%

tia più resistente nella popolazione anziana. Nel caso di NHL la prognosi dipende soprattutto da cambiamenti legati al Paziente e l'aumento della concentrazione di IL-6 con l'età rappresenta un fattore negativo di prognosi ¹¹. Nel caso del tumore mammario nell'anziano ci si trova di fronte a una malattia ben differenziata e tumori ricchi di recettori ormonali e non è chiaro come l'età influenzi la prognosi globale della malattia ¹². In maniera simile non si conosce in che maniera l'età influenzi la prognosi del NSCLC, anche se in pazienti anziani si diagnostica maggiormente una malattia allo stadio iniziale.

Quindi per il trattamento dei tumori maligni si dovrebbe prendere in considerazione anche l'età del paziente, senza tuttavia mai sottovalutare le caratteristiche biologiche del tumore. L'aggressività dei tumori anche nell'anziano può essere predetta da alcuni di fattori come stadio, grado istologico, grado di neovascolarizzazione, proliferazione cellulare, ploidia e marcatori di anomalie genetiche ¹³. Occorrono studi ulteriori per identificare nei soggetti anziani se i marcatori come espressione di MDR-1, anomalie della p53, livelli serici di IL-6 e altre citochine abbiano o meno un significativo valore prognostico.

Dati epidemiologici degli Ospedali Domiciliari ANT e considerazioni cliniche generali

Negli Ospedali Domiciliari Oncologici ANT (ODO-ANT) nati a Bologna per garantire la dignità della vita ai Sofferenti con tumore in fase avanzata e avanzatissima e per opporsi all'avanzata dell'eutanasia nel mondo, dal 1985 ad oggi sono stati assistiti circa 30.000 pazienti, con più di 4 milioni di giornate di assistenza ^{14 15 16 17}. Fra tutti i pazienti tumorali in fase avanzata assistiti gratuitamente negli ODO-ANT nel corso degli anni si è osservato un aumento dell'età passando da un'età mediana di 73 anni nel 1997 ai 75 anni dei Sofferenti assistiti nel 2000. Sicuramente questo aumento riflette un fenomeno più ampio ed è influenzata da diversi fattori ¹⁸.

È stata analizzata una possibile correlazione tra età e caratteristiche cliniche dei pazienti assistiti all'interno del Programma ODO-ANT. I risultati indicano che non esiste dipendenza tra sede del tumore ed età (Tab. III) e che i pazienti più anziani presentano un'incidenza maggiore di anoressia e cachessia (Tab. IV). Certamente questa è una delle ragioni che spiega un basso performance status in pazienti anziani.

Tab. III. Pazienti assistiti dall'ANT e deceduti nel 2000.

Tumore	≤ 70 anni	> 70 anni
Gastrointestinale	38%	37%
Polmone	31%	23%
Mammella	10%	9%
Urogenitale	8%	15%

Tab. IV. Età, pazienti e percentuale di anoressia/cachessia.

Età	%
< 60	11,6 %
61-70	18,0 %
71-80	28,8 %
> 80	41,6 %

L'approccio clinico a questi pazienti richiede una profonda considerazione sulle differenze fisiologiche e patologiche che esistono tra soggetti più giovani e più anziani. C'è un grado maggiore di eterogeneità negli anziani che spesso presentano altre malattie oltre a quella tumorale.

La presenza concomitante di malattie multiple viene definita come comorbidità. Essa deve essere distinta dallo stato funzionale, che rappresenta la capacità del paziente di compiere attività quotidiane.

La comorbidità può diventare un elemento di confusione nella pratica oncologica e negli studi che coinvolgono pazienti anziani. Una soluzione largamente adottata dai ricercatori è quella di escludere i pazienti anziani che mostrano comorbidità e il risultato è che molto deve essere ancora studiato su come la comorbidità cumulativa influenzi la prognosi.

Tenendo conto del progressivo invecchiamento della popolazione, la prognosi e la tollerabilità ai trattamenti devono essere bilanciati per la comorbidità (oltre che per l'età) e chi disegna studi clinici, dovendo includere questo parametro necessita di metodi validati in grado di valutarla correttamente ¹⁹.

La comorbidità potrebbe anche essere considerata come variabile indipendente da valutare in modo indipendente. Le malattie che influenzano la mortalità possono infatti essere diverse da quelle che influenzano la funzionalità organica o la tollerabilità al trattamento.

Oggi esistono 4 indici validati per valutare e misurare la comorbidità.

L'indice di comorbidità di Charlson (CCI) è oggi il più largamente impiegato e validato e anche il più semplice da usare senza particolare addestramento del personale. È stato messo a punto nel 1987 ²⁰ usando dati di un centro di medicina interna e analizzando la mortalità a un anno come funzione delle varie comorbidità. CCI tiene conto di 19 condizioni patologiche (per alcune considerando diversi gradi di severità) che comprendono disturbi cardiaci, cardiovascolari, cerebrali, polmonari, renali, gastrici, del tessuto connettivo, eventuali altre malattie tumorali, etc ²¹. Per la validazione l'indice misurato è stato aggiustato per decenni di età a partire da 50 anni. Gli studi che utilizzano CCI per valutare l'impatto prognostico dell'età sulla sopravvivenza suddividono i pazienti in gruppi a basso ed alto grado di comorbidità e aggiungendo allo score 1 punto per ogni decade di età mediana. Viene presa in considerazione ogni malattia che porta a un rischio relativo di morte pari almeno a 1,2; i pazienti vengono suddivisi in 4 categorie con punteggio di CCI di 0, 1-2, 3-4 e ≥ 5. Le ultime due categorie indicano i casi ad alta comorbidità.

Esiste anche la scala cumulativa di malattia (CIRS) messa a punto da Linn et al. nel 1968²² che tiene conto di tutte le comorbidità di un paziente considerando prima separatamente le patologie concomitanti per ogni singolo sistema d'organo e tenendo conto solo delle malattie considerate gravi per ogni sistema. Questa scala è però abbastanza complessa e necessita di adeguato addestramento per l'uso.

Si tratta comunque di approcci ancora nella fase iniziale di studio. Ci sono vari quesiti a cui occorre ancora rispondere. Sono le singole malattie che vanno prese in considerazione nelle diverse situazioni o il carico globale di comorbidità? E come le comorbidità cumulative influenzano l'esito dei trattamenti? Le malattie che condizionano la mortalità sono le stesse che predicono il declino funzionale, la tossicità ai trattamenti o la diminuita qualità della vita? Un altro argomento fondamentale è la verifica dei risultati di studi clinici oncologici ottenuti in gruppi di pazienti relativamente giovani alla popolazione anziana. Infine, chiariti tutti i punti precedenti si può cominciare a integrare e testare la comorbidità nelle strategie terapeutiche, disegnandone di adeguate al carico complessivo di comorbidità (per esempio mirando l'uso di fattori di crescita ematopoietici in pazienti a rischio).

Ci sono vari studi che indicano come la comorbidità influenzi significativamente la sopravvivenza. Yanzick et al. analizzando la sopravvivenza di 1.619 pazienti con tumore al colon hanno evidenziato che le comorbidità determinavano la sopravvivenza dei pazienti²³. In uno studio su 152 pazienti con tumore della laringe²⁴ con un *follow-up* mediano di 10 anni, un alto grado di comorbidità è risultato essere un predittore significativo di sopravvivenza indipendente dal TNM; in questi casi l'aggiustamento per età non ha migliorato la capacità prognostica. Il numero di condizioni patologiche associate e l'indice di comorbidità influenza anche il rischio di mortalità di pazienti con tumore mammario e tumore testa-collo^{25 26 27 6}.

Farmacoterapia antitumorale e terapia complementare nel paziente anziano

Un trattamento farmacologico e chemioterapico sicuro ed efficace resta una delle più grandi sfide della geriatria clinica ed oncologica. Nella maggioranza degli studi clinici iniziali di «*dose-finding*» o che valutano l'«efficacia clinica» di un farmaco la popolazione anziana è esclusa. La conseguenza è che in molti casi non esistono dati relativi agli aggiustamenti di dose necessari per un trattamento corretto in questo tipo di pazienti. A tutt'oggi però l'uso di farmaci citotossici nella popolazione anziana resta piuttosto empirico per mancanza di studi adeguati.

Venticinque anni fa i ricercatori della Divisione di Oncologia dell'Ospedale di Minneapolis dell'Università del Minnesota riportarono che i pazienti anziani con leucemia potevano essere trattati come quelli giovani; mentre dal punto di vista della tollerabilità i pazienti anziani sono più a rischio, i benefici clinici sono confrontabili a

quelli ottenuti dai soggetti giovani²⁸. Più recentemente i gruppi cooperativi nazionali sul cancro americani hanno indirizzato la ricerca anche verso i soggetti più anziani.

Va però tenuto presente che i pazienti anziani non mostrano età uniformi e devono essere considerati contemporaneamente numerosi parametri.

Spesso negli anziani, come indicato precedentemente, sono presenti comorbidità aggiuntive e i pazienti assumono più farmaci rispetto ad ogni altra fascia di età.

FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA

L'invecchiamento può alterare la farmacodinamica e la farmacocinetica, influenzando la scelta, il dosaggio e la frequenza di molti farmaci²⁹. Il trattamento farmacologico può essere complicato da una compliance non adeguata del paziente con gli schemi adottati dal medico. Inoltre non è sempre chiaro perché alcuni farmaci mostrano cambiamenti farmacocinetici (e/o farmacodinamici) correlati con l'età ed altri no³⁰⁻³². I dati farmacologici derivanti da studi sugli animali spesso danno indicazioni sbagliate su questo argomento. Cusack et al.³³, per esempio, hanno osservato nel ratto cambiamenti della cinetica di daunorubicina e daunorubicinolo correlati con l'età che portava a un aumento della tossicità acuta e della cardiotoxicità. Dall'altra parte uno studio retrospettivo con un *follow-up* di quasi 17 anni condotto da Ibrahim et al.³⁴ su 682 pazienti con tumore mammario ha dimostrato che le pazienti anziane (di 65 anni e oltre) senza altre comorbidità avevano potuto essere trattate in maniera sicura con chemioterapia a base di doxorubicina senza aumento di rischio di infarto miocardico congestizio.

Età e assorbimento gastrointestinale

Nonostante la diminuzione della superficie dello intestino tenue correlata con l'età e l'aumento del pH gastrico, i cambiamenti dell'assorbimento sono di entità clinicamente irrilevante nel Paziente anziano.

Sebbene gli anziani mostrino a volte alterazioni gravi nella funzionalità gastrointestinale, pochi farmaci mostrano assorbimento ritardato o ridotto. Cambiamenti nell'assorbimento gastrointestinale sembrano quindi essere tra le ultime cause dei cambiamenti nei fattori farmacocinetici legati all'età che influenzano il trattamento farmacologico.

Come si può vedere nella Figura 1 la biodisponibilità di IDA dopo somministrazione orale è soggetta a variabilità interindividuale elevata, ma non è influenzata dall'età.

La gastrite atrofica è invece una condizione comune nei soggetti anziani di età intorno agli 80 anni e può portare al diminuito assorbimento di folati, etoposide ed altri composti somministrati per via orale.

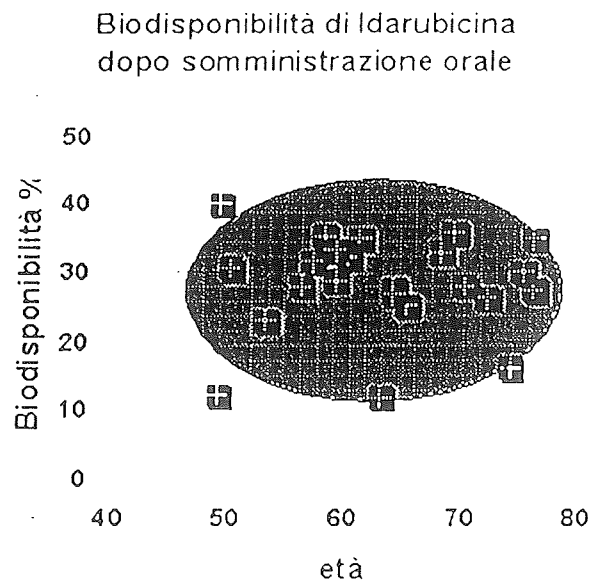
Età e metabolismo epatico

Nelle persone anziane, il metabolismo pre-sistemico (effetto di primo passaggio epatico) di alcuni farmaci somministrati per bocca (es. verapamil, propanololo) è diminuito, e aumenta conseguentemente la loro biodisponibilità ematica. Di conseguenza le dosi iniziali di que-

Fig. 1. Età e assorbimento gastrointestinale

- Sebbene gli anziani mostrino alterazioni nelle funzioni gastrointestinali, pochi farmaci sono caratterizzati da assorbimento ritardato o da un assorbimento ridotto.

- Per esempio, la biodisponibilità orale di idarubicina è soggetta alla variabilità individuale, ma non è influenzata dall'età.



sti farmaci dovrebbero essere ridotte di circa il 30%. Il metabolismo pre-sistemico di altri composti (morfina, meperidina, imipramina, amitriptilina) ad elevato metabolismo epatico invece non diminuisce.

L'eliminazione di farmaci da parte del fegato dipende dall'attività degli enzimi responsabili della biotrasformazione del composto e dal flusso sanguigno epatico. Articoli recenti che riassumono i dati sul metabolismo epatico dei farmaci negli anziani, hanno concluso che i processi di metabolismo mediato da enzimi epatici e l'estrazione dipendente dal flusso sanguigno epatico, sono

in generale meno efficienti negli anziani rispetto ai giovani.

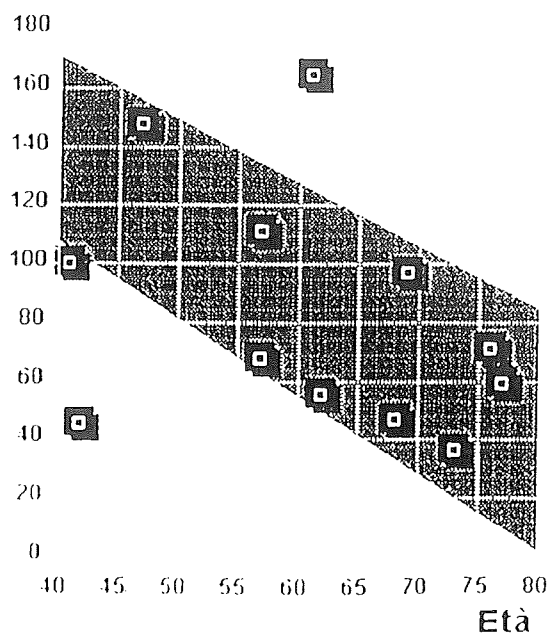
Sfortunatamente, al di fuori di questi principi generali, sono disponibili solo pochi dati sull'effetto dell'età sul metabolismo epatico di farmaci antitumorali.

La via metabolica principale di medrossiprogesterone acetato (MPA), un progestinico di sintesi impiegato come antitumorale e come antianoressico, è un'ossidrilazione di fase-I catalizzata dal sistema enzimatico epatico del citocromo P-450. Sebbene sia evidente una diminuzione dell'ossidrilazione metabolica in funzione del-

Fig. 2. Età e metabolismo di fase-I catalizzato dal citocromo P-450

- La via metabolica principale di medrossiprogesterone acetato è un'ossidrilazione di fase I catalizzata dal citocromo P-450

- Sebbene sia evidente una diminuzione dell'ossidrilazione metabolica in funzione dell'età, l'impatto clinico di questo comportamento non è significativo



l'età, l'impatto clinico di questo comportamento non è significativo e come risultato si osserva anzi un leggero miglioramento della biodisponibilità nei pazienti anziani (Fig. 2).

Occorre anche ricordare che molti metaboliti di farmaci sono composti attivi e sono presenti in concentrazioni clinicamente rilevanti. Un esempio di questo è costituito dai metaboliti di IDA, AG, alcune benzodiazepine (diazepam), antidepressivi a base di amine terziarie (imipramina), analgesici oppiacei (morfina, meperidina). L'eventuale accumulo di questi composti potrebbe causare una aumentata tossicità negli anziani dovuto anche ad una diminuzione della clearance renale.

Nel caso di idarubicina la principale via metabolica è rappresentata dalla formazione di idarubicinolo, catalizzata da una aldo-keto reduttasi soprattutto epatica. Non è stata osservata nessuna dipendenza significativa di questo processo dall'età (Fig. 3). L'età non sembra influenzare la clearance di farmaci sottoposti a metabolismo di fase II di coniugazione (tipicamente con acido glucuronico (es. MPA, epirubicina, lorazepam, desipramina) (Fig. 4).

Età ed eliminazione renale

La massa renale e il flusso ematico renale diminuiscono significativamente con l'invecchiamento. La clearance della creatinina – indice della funzionalità renale – diminuisce dopo i 30 anni in media di 8 ml/min/1,73 mq per ogni decennio.

La clearance totale dei farmaci eliminati prevalentemente attraverso escrezione renale diminuisce in proporzione alla ridotta filtrazione glomerulare (GFR). Recentemente Fliser et al.³⁵ hanno indicato che la GFR de-

gli anziani sani sembra restare nel range di normalità. In accordo con questi Autori, la farmacocinetica dei composti escreti per via renale negli anziani sani non mostra variazioni clinicamente significative.

L'eliminazione di agenti antitumorali come metotrexate, composti al platino e bleomicina, escreti per via renale^{30 36} potrebbe essere ridotta negli anziani ma la riduzione di dose da applicare si dovrebbe basare sulla clearance della creatinina e non sull'età cronologica^{37 38}.

Età e interazioni tra farmaci

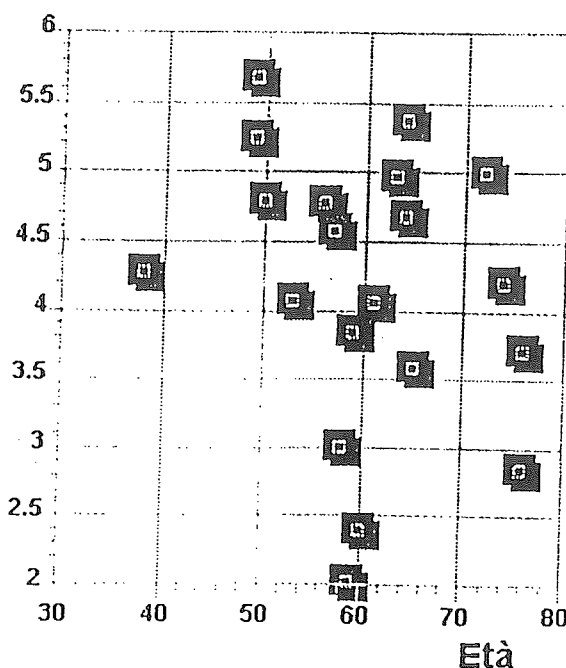
L'interazione tra farmaci diversi rappresenta probabilmente uno dei fattori potenzialmente più pericoloso nel trattamento del paziente soprattutto anziano. La popolazione anziana usa approssimativamente il 30% di tutte le prescrizioni mediche oltre a una non precisata percentuale di farmaci che non necessitano di prescrizione medica. L'uso simultaneo di numerosi farmaci diversi può risultare in reazioni inattese e indesiderate nelle persone anziane portatori di tumore e in questo campo sono riportati pochi lavori sperimentali.

Le più importanti e comuni interazioni tra composti farmaceutici sono di carattere farmacocinetico/farmacodinamico e coinvolgono: a) inibizione o induzione del metabolismo; b) alterazione nell'assorbimento; c) inibizione dell'escrezione renale; e) dislocazione dai siti di legame delle proteine plasmatiche.

Potenziali interazioni di farmaci antitumorali

Il citocromo CYP3A4, coinvolto nel metabolismo di numerosi farmaci antitumorali è inibito da alcuni farmaci usati comunemente, come diltazem, fluoxetina, fluconazolo e ranitidina. Ciclofosfamide e ifosfamide sono

Fig. 3. Età e metabolismo di idarubicina.

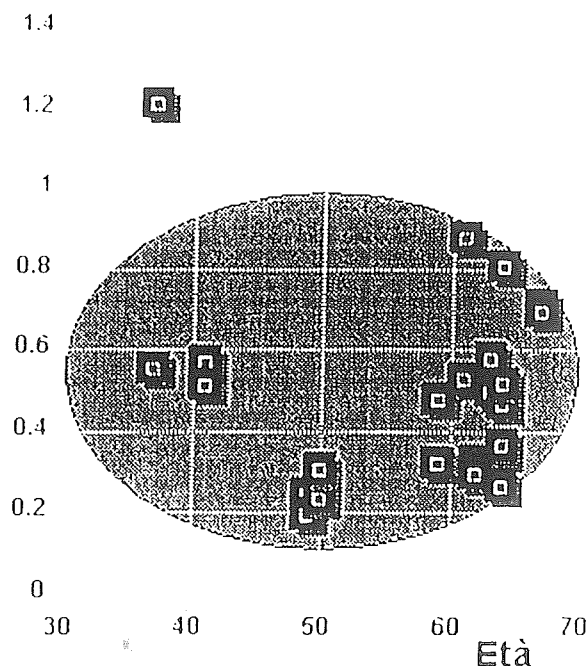


• La via metabolica principale di idarubicina è una idrossilazione a di Fas-I catalizzata da una aldo-keto-reduttasi che porta alla formazione di idarubicinolo.

• Non si osservano variazioni significative legate all'età.

Fig. 4. Età e metabolismo di fase II.

- La via metabolica principale di epiburicina è la reazione di fase-II di glucoronazione
- Anche in questo caso non si osservano variazioni significative e legate all'età



pro-farmaci attivati solo dopo metabolismo di Fase-I, catalizzato dal citocromo CYP3A4 (e CYP2B6). Altri farmaci come taxani e alcaloidi della vinca sono invece disattivati dallo stesso citocromo. Questo può rappresentare una potenziale causa di interazioni di farmaci.

L'uso dei taxani per via orale è reso possibile solo grazie alla contemporanea somministrazione di inibitori della P-glicoproteina e CYP isozimi del tratto gastrointestinale quale ciclosporina A per esempio ^{39,40}. In Tabella V sono riportate alcune interferenze di farmaci comunemente impiegati nei pazienti anziani.

Spesso la farmacodinamica può essere diversa nell'anziano. L'effetto della stessa concentrazione di farmaco al sito di azione può portare ad una risposta inferiore o superiore rispetto ai pazienti più giovani.

Queste differenze possono essere imputabili a cambiamenti nell'interazione farmaco-recettore, nella risposta post-recettoriale o in risposte omeostatiche adattive e/o a patologie d'organo ²⁹.

Negli anziani si osserva un aumento di incidenza degli effetti collaterali da farmaci indicanti spesso anche un aumento di sensibilità al composto. Questi farmaci sono per esempio la morfina, la pentazocina, gli ACE inibitori, benzodiazepine ad azione prolungata, il levodopa. Questo richiede attenzione non solo per i trattamenti antitumorali specifici, ma anche per quelli in corso per il trattamento di altre patologie-malattie concomitanti.

TOSSICITÀ DELLA CHEMIOTERAPIA ANTITUMORALE

Le complicanze della chemioterapia diventano realmente più comuni e/o più severe nel Paziente anziano? Negli anziani esistono metodi efficaci per migliorare la tossicità dovuta a chemioterapia?

La suscettibilità a specifici effetti collaterali della che-

mioterapia potrebbe cambiare sia a causa di modifiche della funzionalità degli organi sia a causa della comorbidità (Tab. VI).

Cinque studi retrospettivi sulla tossicità da chemioterapia non hanno mostrato nessuna chiara correlazione tra età del paziente e l'incidenza o gravità degli effetti collaterali.

Newcomb e Carbone ⁴¹ hanno rivisto i risultati di 10 anni degli studi clinici del gruppo oncologico cooperativo dell'Est ECOG e Christman et al. ⁴² l'esperienza del gruppo oncologico pedemontano sul trattamento del tumore mammario; Ibrahim et al. ⁴³ hanno riportato l'esperienza ventennale del Centro MD Anderson dell'Università del Texas sul trattamento del tumore mammario metastatico; Giovanazzi-Bannon ⁴⁴ hanno rivisto la tossicità dei pazienti coinvolti in studi di Fase II presso il Centro Tumori dell'Illinois e Gelman e Taylor ⁴⁵ hanno riportato l'incidenza della mielotossicità osservata in pazienti con tumore mammario trattate con chemioterapia di combinazione di 65 anni o più rispetto a quella osservata nelle pazienti con meno di 65 anni.

Tutti questi dati non possono però essere considerati rappresentativi della popolazione anziana in quanto globalmente solo l'11% dei casi aveva più di 70 anni e una proporzione minima di tutte le pazienti esaminate aveva 75 anni o più spostando i risultati verso le pazienti giovani. Inoltre va considerato che la tossicità dovuta ai primi trattamenti non è confrontabile con quella dei trattamenti più recenti.

La revisione dei dati nei pazienti con NHL a cellule larghe ⁴⁶ e in quelli con tumori gastrointestinali trattati dal Gruppo di Studio omonimo ⁴⁷, evidenzia come l'incidenza e la gravità della mielotossicità e della mucosite aumentino con l'età. Un esame degli studi sul linfoma

Tab. V. Interazioni farmacologiche note di alcuni composti.

Meccanismo	Farmaco	Farmaci che Interferiscono	Effetto/azione
Interazioni farmacocinetiche			
Diminuzione dell'assorbimento	Digossina Ciprofloxacina	Antiacidi, colestiramina Sucralfato	Effetto della digossina diminuito Risposta antibiotica diminuita
Aumento dell'assorbimento della mucosa intestinale	Taxani Irinotecan Idarubicina	Ciclosporina A	Inibizione della P-glicoproteina
Svuotamento gastrico alterato	Maggior parte dei farmaci Maggior parte dei farmaci	Metoclopramide Farmaci anticolinergici	Aumento dell'assorbimento Diminuzione dell'assorbimento
Alterazione del legame alle proteine plasmatiche	Warfarina	Aspirina, furosemide	Aumento dell'effetto anticoagulante
Inibizione del metabolismo	Taxani Alcaloidi della Vinca Etoposide 5-Fluorouracile Warfarina Teofillina	Diltiazem, flouxetina, fluconazolo, ranitidina Ketoconazolo eniluracile Cimetidina, omeprazolo, metronidazolo Cimetidina, ciprofloxacina, eritromicina, mexiletina disulfiram, enoxacina	Inibizione del sistema enzimatico P-450 Inibizione del citocromo CYP3A4 Inibizione dell'enzima di idropiridina deidrogenasi Aumento del sanguinamento Tossicità da teofillina
Induzione del metabolismo	Irinotecan Warfarina Teofillina	Fenobarbital Barbiturici, rifampicina Fenitoina, rifampicina, carbamazepina	Induzione della Clearance Anticoagulazione diminuita Aumento della dispnea
Diminuzione della funzionalità renale	Metotrexate	Penicillina, probenacide, salicilati, altri acidi organici	Tossicità aumentata
Diminuzione della Clearance	Digossina	Amlodipina, diltiazem, verapamil	Tossicità da digitale

indicano che la mortalità correlata al trattamento nei pazienti con più di 70 anni ha un'incidenza che va dal 5 al 30%^{48 49 50}. L'incidenza di tossicità e mortalità risultano essere più elevate di quelle osservate nei pazienti più giovani trattati con gli stessi schemi terapeutici.

Ci sono comunque indicazioni per migliorare la tossicità della chemioterapia antitumorale in pazienti anziani⁵¹. In una analisi retrospettiva Gelman e Taylor⁴⁵ hanno confrontato la tossicità e l'efficacia di CMF in donne con più e meno di 65 anni. Nel gruppo dei pazienti più anziane le dosi di CTX e MTX sono state aggiustate in funzione della clearance della creatinina. La risposta osservata è stata simile nei due gruppi di età ma l'incidenza della mielodepressione è stata inferiore nelle donne più anziane grazie all'aggiustamento di dose nelle pazienti anziane.

Questa conclusione potrebbe essere estesa ad altri regimi di trattamenti e a farmaci come idarubicina metabolizzata a idarubicinolo, un composto attivo, ed entrambi escreti attraverso i reni?

Ma la farmacocinetica di molti farmaci è imprevedibile e forse è possibile iniziare un trattamento con dosi pie-

Tab. VI. Complicazioni della chemioterapia più comuni e più gravi nei pazienti anziani.

Mielosoppressione
Cardiomiopatia
Mucosite
Neuropatia periferica
Nausea e vomito ritardato
Neurotossicità centrale

ne e aggiustarle successivamente in funzione della tossicità osservata.

La nausea e il vomito ritardati sono più frequenti negli anziani. Mucositi e enterocoliti possono essere più severe a causa del prolungamento della riparazione e/o incompleta riparazione della lesione della mucosa e decessi tossici da diarrea e conseguente disidratazione sono più frequenti in pazienti anziani trattati con 5-fluorouracile e acido folinico per tumori al colon-retto. L'aumentata mortalità in questi pazienti potrebbe essere causata da malattie arterosclerotiche concomitanti che aumentano la predisposizione a infarti del miocardio o cerebrovascolari. La neurotossicità è più frequente e più severa in pazienti anziani; inoltre anche la leggera neuropatia periferica può aumentare il rischio di cadute portando a un maggior numero di fratture dell'anca con gravi complicanze anche per la dipendenza funzionale. L'ototossicità può portare facilmente ad un significativo calo dell'udito negli anziani.

TERAPIA COMPLEMENTARE

Zinzani et al.⁵² hanno mostrato in uno studio prospettico e randomizzato i benefici dei fattori di crescita granulocitari (G-CSF) in pazienti di 65 anni e più con NHL trattati con CTX, MTX, VCR, VP16, BLEO e P (VN-COP-B). L'uso di G-CSF diminuiva il rischio di neutropenia di grado III e IV del 60% e il rischio di infezioni neutropeniche del 75% senza influenzare la sopravvivenza dei pazienti.

L'anemia è risultata essere un fattore di rischio indipendente per la mielotossicità in quanto alcuni farmaci sono legati alle cellule rosse del sangue^{53 54}. In presenza di anemia la concentrazione di farmaco libero circolante risulta aumentata. Uno studio prospettico, randomizzato – condotto però in pazienti con età inferiore a 65 anni – ha mostrato che l'associazione di eritropoietina e G-CSF rendeva più efficace la prevenzione di neutropenia severa⁵⁵. Un vantaggio aggiuntivo dell'eritropoietina – come riportato da 3 studi randomizzati^{56 57 58} – è la prevenzione della fatica, che nell'anziano potrebbe far precipitare una dipendenza funzionale.

La raccomandazione per l'uso di reidratazione massiva nei pazienti anziani con mucositi o diarrea di grado III o IV non è documentata da studi prospettici, ma si basa solo sull'opinione di alcuni clinici. Nelle persone di oltre 65 anni la mortalità correlata a mucositi da 5-FU e alte dosi di leucovorin si aggira intorno al 10%⁵⁹; ad oggi non esistono ancora antidoti e sembra quindi ragionevole intervenire con reinfusione di fluidi.

INDICAZIONI PER IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI ONCOLOGICI ANZIANI³⁰

È assolutamente necessario condurre ricerche nel trattamento dei pazienti oncologici anziani per:

- studiare meccanismi alternativi dell'escrezione dei farmaci e per mettere a punto un metodo semplice per predire la biodisponibilità di questi nei soggetti anziani;
- analizzare il valore di nuovi «antidoti» efficaci per la tossicità da farmaci, compreso il dexrazoxano nella

cardiomiopatia, fattori di crescita cheratinocitici per la protezione delle mucose, IL-11 per la prevenzione di trombocitopenia, amifostina per nefro-, mielo- e neuro-protezione;

- valutare il ruolo di nuovi farmaci nel trattamento chemioterapico di pazienti anziani e fragili – specialmente primidine fluorurate per via orale e le antitraciline e il cisplatino inglobati in liposomi.

Esistono poi alcune indicazioni ragionevoli che dovrebbero essere adottate per rendere sicuri ed efficaci i trattamenti farmacologici degli anziani.

- 1) Nei pazienti con più di 65 anni la prima dose di chemioterapia dovrebbe essere aggiustata tenendo conto anche della GFR. Non essendo però la farmacocinetica completamente prevedibile dalla GFR le dosi dovrebbero poi essere aumentate o diminuite sulla base della tossicità osservata.
- 2) L'emoglobina deve essere mantenuta ad un livello di normalità anche con l'aiuto di eritropoietina.
- 3) I fattori di crescita della serie bianca dovrebbero essere usati routinariamente nelle persone di 70 anni e oltre che ricevono chemioterapia che induce neutropenia severa.
- 4) L'obiettivo del trattamento di pazienti fragili è il miglioramento della qualità di vita con la terapia palliativa. Questa può comprendere anche forme di chemioterapia a base di un singolo agente come gemcitabina, navelbina, mitoxantrone, basse dosi di taxani. Il controllo del dolore con narcotici o farmaci non-steroidi spesso però può indurre a complicanze come nausea, costipazione, delirio. In questi casi la chemioterapia può rappresentare il trattamento palliativo di elezione.

Considerazioni conclusive

Le peculiarità dei pazienti anziani influenzano significativamente le strategie e le procedure di trattamento del cancro sia in fase di prevenzione, che di diagnosi e di trattamento dei tumori.

Come evidenziato da Palladini⁶⁰ nelle procedure preventive e diagnostiche nell'anziano c'è la necessità di:

- sviluppare programmi specifici di informazione che permettano una efficace prevenzione oncologica primaria e secondaria. Si richiede anche la consulenza qualificata di medici dai reparti di oncologia e geriatria;
- sensibilizzare i medici di famiglia e i media fornendo loro le necessarie informazioni;
- allestire strutture sanitarie con funzioni specifiche così che l'anziano non senta il disagio di una cattiva organizzazione;
- personalizzare la terapia adattandola al singolo paziente sia in termini di sopravvivenza che qualità di vita.

Un trattamento adeguato dei tumori in fase avanzata nei pazienti anziani è un problema che diventa sempre più urgente sulla base di due aspetti pratici della realtà demografica corrente: (a) il numero crescente di anziani

nel mondo e (b) l'aumento di incidenza del cancro con l'età⁶¹.

C'è inoltre la necessità di tecnologie specifiche per chirurgia, radioterapia e chemioterapia da applicare all'anziano.

UNA NUOVA ERA PER L'ONCOLOGIA GERIATRICA

Lo studio dell'associazione tra cancro e invecchiamento fornisce un eccellente modello per studiare l'integrazione tra medicina basata sull'evidenza e intervento basato sul senso comune.

Finché non saranno disponibili nuovi farmaci o modalità di trattamento più efficaci, uno dei principali obiettivi della farmacologia, specie nei pazienti anziani, resta il miglioramento della qualità di vita.

La chemioterapia orale può rappresentare un interessante cambiamento nella pratica oncologica motivata sia da: a) basi farmacoeconomiche; b) convenienza del paziente; c) potenziale per il raggiungimento di una migliore qualità di vita dei pazienti. Al di fuori di considerazioni economiche, sembra intuitivo che le preferenze del paziente e la qualità di vita del paziente costituiscano una motivazione importante per cercare di sviluppare formulazioni orali di chemioterapici, ovviamente a parità di efficacia clinica.

In uno studio condotto da Liu et al.⁶² i pazienti con tumori in fase avanzata furono interrogati riguardo alla loro preferenza sulla via di somministrazione prima di cominciare la chemioterapia.

Su 103 pazienti, più del 90% dichiarò di preferire i farmaci per bocca, ovviamente a parità di durata della risposta e dell'efficacia.

Le motivazioni della preferenza comprendevano la comodità (57%), precedenti problemi con trattamenti ev (55%) o preferenza nel controllo della somministrazione chemioterapica.

Un livello di evidenza di secondo grado supporta: 1) la valutazione della sopravvivenza sulla base delle funzionalità organiche, della comorbidità, della cognizione e dello stato emozionale; 2) lo *staging* dell'età basata sulla funzionalità e la comorbidità suddivisa in 3 stadi, dalla indipendenza completa alla fragilità; 3) le differenze correlate con l'età nel comportamento di alcuni tumori come la AML, NHL, tumore ovarico, mammario; 4) l'aumento di rischio e di gravità della mielosoppressione e della mucosite negli individui anziani.

Sulla base di queste osservazioni dovrebbero essere condotti studi prospettici che fornirebbero un livello di evidenza di grado II sul loro valore. In alcuni casi devono essere pianificati studi controllati e randomizzati, mentre in altri casi – come l'uso routinario dei fattori di crescita nei pazienti di 70 anni e più – considerazioni etiche e pratiche possono avviare alla conduzione di uno studio randomizzato.

Nel 2025 nel mondo ci saranno più di 800 milioni di persone di età superiore ai 65 anni, due terzi delle quali saranno presenti anche nei paesi in via di sviluppo.

Le persone anziane rappresenteranno allora il 25% della popolazione totale europea. Nel mondo, il paese più «vecchio» sarà il Giappone con il 31% di persone anziane, seguito da Italia, Grecia e Svizzera (circa il 28%

di persone di oltre 65 aa). Nel 2025 la proporzione di persone «oldest old» (di 80 aa e oltre) fra gli anziani sarà del 22% in Grecia e in Italia e di circa il 20% negli altri paesi europei. Con l'aumento dell'invecchiamento della popolazione e il parallelo aumento dell'incidenza dei tumori in questo tipo di persone, è assolutamente necessaria la formazione di oncologi per il trattamento e l'assistenza dei pazienti anziani oncologici²⁸. Venticinque anni fa fu individuata la necessità di un nuovo specialista, il medico oncologo: questo obiettivo è stato raggiunto e gli oncologi hanno avuto un grande impatto sulla moderna gestione dei tumori sia nelle singole nazioni che a livello internazionale. Ora l'assistenza e la gestione di pazienti oncologici anziani deve essere una capacità che gli oncologi medici e altri specialisti dell'area oncologica devono sviluppare.

Attualmente spesso i pazienti oncologici anziani sono sottoposti di meno a *screening*, sono trattati meno aggressivamente o inadeguatamente o per nulla. I medici non sempre conoscono i potenziali delle aspettative di vita delle persone anziane e dell'impatto delle terapie in questi soggetti. Dovuto in parte alla mancanza di ricerca clinica in pazienti oncologici di età superiore a 75 anni, l'uso di terapie potenzialmente efficaci è poco conosciuto. Mentre si sono fatti alcuni progressi nell'identificare i problemi dell'assistenza ai pazienti anziani oncologici, molto deve essere ancora fatto nel campo della ricerca sui trattamenti.

Una possibilità è che gli oncologi lavorino con i geriatri, specialmente durante la specializzazione in oncologia. Questo potrebbe aiutare nello stabilire linee guida nell'insegnamento dell'assistenza e trattamento geriatrico come parte integrante della formazione oncologica.

Allo stesso tempo gli avanzamenti nella ricerca possono portare a un miglior trattamento dei tumori nelle persone anziane. Inoltre il ruolo dei medici di base deve essere più diretto. Questi devono essere più efficaci nella prevenzione in questo tipo di pazienti, essere qualificati anche per la diagnosi della malattia neoplastica in fase precoce, e coordinare in alcuni casi il trattamento del tumore con gli oncologi.

ALTRI ASPETTI DA CONSIDERARE

Anche nei paesi con sistemi sanitari efficienti, alla maggior parte della popolazione anziana e/o fragile non può essere garantito dal sistema sanitario più di una piccola frazione dei costi di cui hanno bisogno. Una statistica indica che circa il 40% della spesa nazionale per farmaci è sostenuta per i pazienti anziani, che pure rappresentano non più del 15% della popolazione.

Il costo delle cure antitumorali e le cure mediche in generale avranno un impatto significativo in questa società che sta invecchiando. Nei sistemi attuali la spesa medica non sarà sempre in grado di pagare il conto necessario. Alcuni paesi europei riconoscono già l'insufficienza delle spese per andare incontro con dignità alle necessità di tutti coloro che hanno più di 75 anni, che normalmente utilizzano molto più intensamente i servizi medici e sociali di coloro che hanno età inferiori.

Anche i paesi in via di sviluppo dovranno affrontare molte sfide, dato le loro difficoltà economiche, la rapi-

dità con cui anche la loro popolazione diventerà vecchia e la mancanza di servizi sociali e di infrastrutture adeguate.

Gli stanziamenti per le spese mediche devono comprendere anche la conduzione di adeguati studi clinici, appropriate procedure di *screening* per la diagnosi precoce dei tumori. Sulla lunga scadenza tutto questo porterà a un risparmio complessivo.

Possiamo imparare molto studiando la popolazione che

invecchia in altri paesi che hanno le più alte incidenze di popolazione anziana e imparando come questi affrontano il problema sanitario conseguente.

La cura radicale del cancro non rappresenta il solo obiettivo da raggiungere nei pazienti anziani oncologici. Obiettivi altrettanto importanti sono il controllo della malattia già manifestatasi, il miglioramento della qualità della vita, la realizzazione di un supporto psicosociale adeguato al termine della vita.

Bibliografia

- 1 The world health report 1998.
Life in the 21st century, a vision for all.
World Health Organization Report.
- 2 Yancik R, Ries LA.
Cancer in the older persons: magnitude of the problem.
In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, eds. *Comprehensive Geriatric Oncology*. Amsterdam, The Netherlands: Harwood Academic Publishers 1998:95-104.
- 3 Palladini G.
Cancer in the elderly: diagnosis and early diagnosis of the disease.
In: *New challenges for oncology after 2000*. 1. International Oncological Meeting of the Val Gardena 30.09.- 2.10.1999, St. Ulrich/Ortisei, Italia.
- 4 Buiatti E, Barchielli A.
Cancer incidence and mortality in the next century.
In: *New challenges for oncology after 2000*. 1. International Oncological Meeting of the Val Gardena. 30.09.- 2.10.1999, St. Ulrich/Ortisei, Italia.
- 5 Tanneberger S.
Das Lebensende daheim: illusion oder herausforderung fuer das 21. Jahrhundert. 53. Deutscher Kongress fuer Gynaekologie und Geburtshilfe 13/16-06-1999, Muenchen, Germany
- 6 Balducci L.
Evidence-based management of cancer in the elderly cancer control.
JMCC 2000;7:368-376.
- 7 Extermann M.
Acute leukemia in the elderly.
Clin Geriatr Med 1997;13:227-244.
- 8 Buchner T.
Treatment of acute myeloid leukemia in the older patient.
In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, eds. *Comprehensive geriatric oncology*. Amsterdam, The Netherlands: Harwood Academic Publ 1998:545-550.
- 9 O'Reilly SE, Connors JM, Macpherson N, et al.
Malignant lymphomas in the elderly.
Clin Geriatr Med 1997;13:251-264.
- 10 Thigpen JT.
Ovarian cancer in the older patient.
In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, eds. *Comprehensive geriatric oncology*. Amsterdam, The Netherlands: Harwood Academic Publ 1998:721-732.
- 11 Preti HA, Cabanillas F, Talpaz M, et al.
Prognostic value of serum interleukin-6 in diffuse large-cell lymphoma.
Ann Intern Med 1997;127:186-194.
- 12 Balducci L, Silliman RA, Baekey P.
Breast cancer: an oncologic perspective.
In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, eds. *Comprehensive geriatric oncology*. Amsterdam, The Netherlands: Harwood Academic Publ 1998:629-660.
- 13 Pannuti F.
Home care for advanced and very advanced cancer patients: The Bologna experience.
J Pall Care 1988;4:54-57.
- 14 Pannuti F, Tanneberger S.
The Bologna eubiosia project: hospital at home care for advanced cancer patients.
J Pall Care 1992;8:11-17.
- 15 Pannuti F, Tanneberger S.
Dying with dignity: illusion, hope or human right?
World Health Forum 1993;14:172-173.
- 16 Pannuti F.
Il Progetto Eubiosia.
Gli Ospedale della Vita 1999;25:223-230.
- 17 Tanneberger S, Pannuti F.
New challenges in oncology after 2000.
Cancer Strategy 2000;7:1-5.
- 18 Grigioni WF, Carella R, Lattes C.
Cancer of the elderly: the pathologist's experience.
In: *New challenges for oncology after 2000*. 1. International Oncological Meeting of the Val Gardena. 30.09.- 2.10.1999, St. Ulrich/Ortisei, Italia.
- 19 Extermann M.
Measuring comorbidity in older cancer patients.
Eur J Cancer 2000;36:453-471.
- 20 Charlson ME, Pompei P, Ales K, MacKenzie CR.
A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.
J Chron Dis 1987;40:373-383.
- 21 Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J.
Validation of comorbidity index.
J Clin Epidemiol 1994;47:1245-51.
- 22 Linn BS, Linn MW, Gurel L.
Cumulative Illness Rating scale.
J Am Geriatr Soc 1968;16:622-626.
- 23 Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Long S, Edwards BK, Yates JW.
Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study.
Cancer 1998;82:2123-2134.
- 24 Sabin SL, Rosenfeld RM, Sundaram K, Har-El G, Lucente FE.
The impact of comorbidity and age on survival with laryngeal cancer.
Ear Nose & Throat J 1999;78:578-584.
- 25 Satariano WA, Ragland DR.
The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer.
Ann Intern Med 1994;120:104-110.
- 26 Newschaffer CJ, Bush TL, Penberthy LE, et al.
Does comorbid disease interact with cancer? An epidemiological analysis of mortality in a cohort of elderly breast cancer patients.
J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1998;53A:M372-378.
- 27 Piccirillo JF.
Inclusion of comorbidity in a staging system for head and neck cancer.

- Oncology (Huntingt) 1995;831-836; discussion 841,845-848.
- ²⁸ Kennedy BJ.
Cancer Research and the aging population.
Oncology Issues 2000;15:20-28.
- ²⁹ Vestal RE.
Drug therapy in the elderly.
In: Beers MH, Berkow R, eds. *The Merck manual of diagnosis and therapy. 17th Edition.* Medical Services, USMEDSA, 1999;Sect 22:Ch 304.
- ³⁰ Balducci L, Beghè C.
Pharmacology of chemotherapy in the older cancer patients.
Cancer Control 1999;6:466-470.
- ³¹ Balducci L, Extermann M.
Cancer chemotherapy in the older patients: what the medical oncologist needs to know.
Cancer 1997;80:1317-1322.
- ³² Grochow L.
Cancer chemotherapy in the older person.
Clin Hematol Oncol.
- ³³ Cusack BJ, Young SP, Vestal RE, Olson RD.
Age-related pharmacokinetics of daunorubicin and daunorubicinol following intravenous bolus daunorubicin administration in the rat.
Cancer Chemother Pharmacol 1997;39:505-512.
- ³⁴ Ibrahim NK, Hortobagyi GN, Ewer M, Ali MK, Asmar L, Therasia RL, Fraschini G, Frye DK, Buzdar AU.
Doxorubicin-induced congestive heart failure in elderly patients with metastatic breast cancer, with long-term follow-up: the M.D. Anderson experience.
Cancer Chemother Pharmacol 1999;43:471-478.
- ³⁵ Fliser D, Bischoff I, Hanses A, Block S, Joest M, Ritz E, Mutschler E.
Renal handling of drugs in the healthy elderly. Creatinine clearance underestimates renal function and pharmacokinetics remain virtually unchanged.
Eur J Clin Pharmacol 1999;55:205-211.
- ³⁶ Borkowski JM, Duerr M, Donehower RC, et al.
Relation between age and clearance rate of nine investigational anticancer drugs from phase I pharmacokinetics data.
Cancer Chemother Pharmacol 1994;33:493-496.
- ³⁷ Kintzel PE, Dorr RT.
Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function.
Cancer Treat Re. 1995;21:33-64.
- ³⁸ Gurney H.
Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative.
J Clin Oncol 1996;14:2590-2611.
- ³⁹ Malingre MM, Terwogt JM, Beijnen JH, Rosing H, Koopman FJ, van Tellingen O, Duchin K, Huinink WW, Swart M, Lieverst J, Schellens JH.
Phase I and pharmacokinetic study of oral paclitaxel.
J Clin Oncol 2000;18:2468-2475.
- ⁴⁰ van Zuylen L, Sparreboom A, van der Gaast A, van der Burg ME, van Beurden V, Bol CJ, Woestenborghs R, Palmer PA, Verweij J.
The orally administered P-glycoprotein inhibitor R101933 does not alter the plasma pharmacokinetics of docetaxel.
Clin Cancer Res 2000;6:1365-1371.
- ⁴¹ Newcomb PA, Carbone PP.
Cancer treatment and age: patient perspectives.
J Natl Cancer Inst 1993;85:1580-1584.
- ⁴² Christman K, Muss HB, Case LD, et al.
Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly: the Piedmont Oncology Association experience.
JAMA 1992;268:57-62.
- ⁴³ Ibrahim N, Buzdar A, Frye D, et al.
Should age be a determinant factor in treating breast cancer patients with combination chemotherapy?
Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1993;12:68.
- ⁴⁴ Giovanazzi-Bannon S, Rademaker A, Lai G, et al.
Treatment tolerance of elderly cancer patients entered onto phase II clinical trials: an Illinois Cancer Center study.
J Clin Oncol 1994;12:2447-2452.
- ⁴⁵ Gelman RS, Taylor SG 4th.
Cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy in women more than 65 year old with advanced breast cancer: the elimination of age trend in toxicity by using doses based on creatinine clearance.
J Clin Oncol 1984;2:1404-1413.
- ⁴⁶ Balducci L.
Special problems in the management of older persons with cancer.
ASCO educational booklet 1999.
- ⁴⁷ Stein BN, Petrelli NJ, Douglass HO, et al.
Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity: analysis of a large scale phase III trial.
Cancer 1995;75:11-17.
- ⁴⁸ Zinzani PL, Storti S, Zaccaria A, et al.
Elderly aggressive-histology non-Hodgkin's lymphoma: first-line VNCOP-B regimen. Experience on 350 patients.
Blood 1999;94:33-38.
- ⁴⁹ Gomez H, Mas L, Casanova L, et al.
Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: identification of two age subgroups with differing hematological toxicity.
J Clin Oncol 1998;16:2352-2358.
- ⁵⁰ Armitage JO, Potter JF.
Aggressive chemotherapy for diffuse histiocytic lymphoma in the elderly: increased complications with advancing age.
J Am Geriatr Soc 1984;32:269-273.
- ⁵¹ Balducci L, Corcoran MB.
Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient.
Hematol Oncol Clin North Am 2000;14:193-212.
- ⁵² Zinzani PL, Storti S, Zaccaria A, et al.
Elderly aggressive-histology non-Hodgkin's lymphoma: first-line VNCOP-B regimen. Experience on 350 patients.
Blood 1999;94:33-38.
- ⁵³ Silber JH, Fridman M, DiPaola RS, et al.
First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose-reduction or delay in early-stage breast cancer therapy.
J Clin Oncol 1998;16:2392-2400.
- ⁵⁴ Ratain MJ, Schilsky RL, Choi KE, et al.
Adaptive control of etoposide administration: impact of interpatient pharmacodynamic variability.
Clin Pharmacol Ther 1989;45:226-233.
- ⁵⁵ Pierelli L, Perillo A, Gregg S, et al.
Erythropoietin addition to granulocyte colony-stimulating factors abrogates life-threatening neutropenia and increases peripheral-blood progenitor-cell mobilization after epirubicin, paclitaxel and cisplatin combination chemotherapy: results of a randomized comparison.
J Clin Oncol 1999;17:1288-1296.
- ⁵⁶ Gabrilove JL, Einhorn LH, Livingston RB, et al.
Once weekly dosing of epoetin alfa is similar to three-times weekly dosing in increasing haemoglobin and quality of life.
Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:A574.
- ⁵⁷ Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, et al.
Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with non-myeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group.
J Clin Oncol 1997;15:1218-1234.
- ⁵⁸ Demetri GD, Kris M, Wade J, et al.
Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study.
J Clin Oncol 1998;16:3412-3425.

- ⁵⁹ Stein BN, Petrelli NJ, Douglass HO, et al.
Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity: analysis of a large scale phase III trial.
Cancer 1995;75:11-17.
- ⁶⁰ Palladini G.
Cancer in the elderly: diagnosis and early diagnosis of the disease.
In: *New challenges for oncology after 2000*. 1. International On-

cological Meeting of the Val Gardena. 30.09.- 2.10.1999, St. Ulrich/Ortisei, Italia.

- ⁶¹ Robustelli della Cuna G.
Adjuvant and primary (neoadjuvant) chemotherapy in operable breast cancer; the message for the year 2000.
In: *New challenges for oncology after 2000*. 1. International Oncological Meeting of the Val Gardena. 30.09.- 2.10.1999, St. Ulrich/Ortisei, Italia.