



Linee guida

TUMORI DELL'ANZIANO

Edizione 2018



Coordinatore	Rodolfo Mattioli	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord- Presidi Pesaro/Fano (PU)
Segretario	Andrea Luciani	Oncologia Medica - Ospedale S. Paolo - Asst Santi Paolo e Carlo- Milano
Estensori	Bruno Castagneto	S.O.S di Oncologia - Ospedale S. Giacomo – Alessandria
	Cristina Falci	Oncologia Medica 2 - I.O.V. – Padova
	Lucia Fratino	Oncologia Medica CRO Aviano
	Domenico Fusco	Geriatría Oncologica Policlinico Gemelli – Roma
	Isabella Garassino	Oncologia ed Ematologia - Istituto Clinico Humanitas - Rozzano Milano
	Silvana Leo	Oncologia- Ospedale Vito Fazzi – Lecce
	Clelia Madeddu	Cattedra e Div. Oncologia Medica - Policlinico Univesitario – Cagliari
Revisori	Laura Biganzoli	SIOG Coord. Clinico Centro di Senologia Dip. Oncologia Prato - Ist..Toscano Tumori
	Giuseppe Colloca	GioGeR Resp Geriatría Oncologica Policlinico Gemelli – Roma
	Antonio Gambardella	SIGG U.O.S.D. Geriatría Oncologica Azienda Ospedaliera Universitaria “L. Vanvitelli” Napoli
	Antonio Cherubini	SIGOT UOC Geriatría, Accettazione geriatrica e Centro di ricerca per l’invecchiamento, IRCCS INRCA, Ancona

Indice

TUMORI DELL'ANZIANO (parte generale)	7
1. Epidemiologia	7
2. Valutare il paziente anziano: Valutazione Geriatrica Multidimensionale in Oncologia.....	14
2.1 Valutare il paziente anziano: i test di screening.....	18
3. Multimorbilità e polifarmacia.....	21
4. Il caregiver	24
5. Stato nutrizionale e cachessia nel paziente oncologico anziano.	25
6. Valutare il paziente anziano: il risk assessment nel paziente sottoposto a chemioterapia.	30
7. Farmacologia clinica degli antitumorali nel paziente anziano	32
8. Farmacovigilanza nel paziente oncologico anziano.....	38
9. Appendice 1.....	43
10. Schede di valutazione geriatrica.....	47
 TUMORI DELL'ANZIANO (Parte specialistica).....	 59
11. Terapia del carcinoma della prostata nell'anziano.....	59
Introduzione	59
11.1 Terapia della malattia organo-confinata.....	59
11.2 Terapia della malattia metastatica (M1).....	59
11.3 Chemioterapia.....	61
11.4 Terapia ormonale di seconda linea con farmaci di nuova generazione.....	61
11.5 Terapia con difosfonati e inibitori di RANKL	62
12. Terapia del carcinoma ovarico e della cervice nelle pazienti anziane.....	62
12.1 Terapia del carcinoma ovarico nelle pazienti anziane.....	62
12.2 Terapia del carcinoma della cervice nelle pazienti anziane	63
13. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE	65
14. Bibliografia	73


Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile

Appendice 2: Strategie di ricerca e Flow di selezione degli studi

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la qualità delle evidenze sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle evidenze secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE che suddivide la valutazione della qualità delle evidenze in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l’importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Linee guida

TUMORI DELL'ANZIANO (parte generale)

1. Epidemiologia

La popolazione italiana sta progressivamente invecchiando sia perché la durata della vita aumenta, sia perché il tasso di natalità si riduce. Se negli anni '50 la popolazione italiana era costituita prevalentemente da bambini e pochissimi anziani (tanto che si parlava di *piramide* per età), nel 2050 la previsione è di una popolazione costituita in gran parte da anziani, questo comporta un aumentato rischio di sviluppare un tumore, in una popolazione affetta da comorbidità. Fig.1

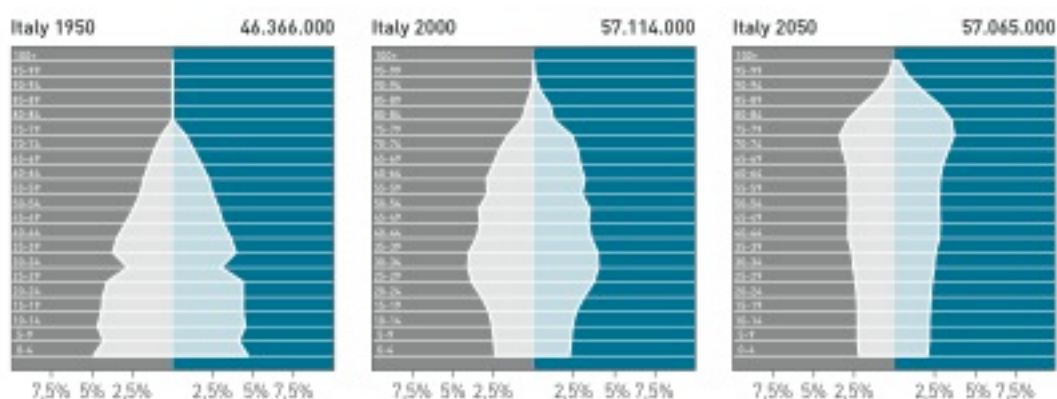


Fig.1. Struttura per età della popolazione italiana (<http://populationpyramid.net/it>).

L'invecchiamento della popolazione è legato ad un allungamento della vita media. Nella tabella 1 sono riportati i dati ISTAT relativi all'attesa di vita alla nascita per gli uomini e le donne italiani dal 1975 al 2015 con indicato l'incremento medio annuo in termini di mesi da un periodo al periodo precedente. La speranza di vita si è allungata di circa 10 anni in entrambi i sessi; attualmente l'aspettativa di vita alla nascita è di 85 anni per le bambine e 80,3 per i bambini.

	Maschi		Femmine	
	S* (in anni)	Δ** (in mesi)	S* (in anni)	Δ** (in mesi)
1975	69,4	-	75,8	-
1980	70,5	2,6	77,2	3,4
1985	72,1	3,8	78,6	3,4
1990	73,6	3,6	80,1	3,6
1995	74,8	2,9	81,1	2,4
2000	76,5	4,1	82,3	2,9
2005	78,1	3,8	83,6	3,1
2010	79,3	2,9	84,3	1,7
2015	80,1	2,8	84,6	1,7

Tab.1. Speranza di vita alla nascita per sesso e anno di nascita (www.demo.istat.it) *Speranza di vita alla nascita. **Differenza media annua in mesi rispetto al periodo precedente.

L'aspetto relativo al peso di soggetti di età avanzata nella popolazione è evidenziato anche dalla Tabella 2, che mostra quale sia la speranza di vita a diverse età: 65, 70, 75 e 80 anni, sia per gli uomini sia per le donne.

	Maschi		Femmine	
	2002	2015	2002	2015
65 anni	16,9	18,7	20,8	21,9
70 anni	13,3	14,9	16,6	17,6
75 anni	10,2	11,3	12,7	13,6
80 anni	7,5	8,2	9,3	9,9

Tab.2. Speranza di vita a diverse età, per maschi e femmine, nel 2002 e nel 2015 (www.demo.istat.it).

L'allungarsi della durata della vita fa sì che la popolazione anziana si vada sempre più differenziando, tanto da poter distinguere i «giovani anziani» (vicini alla soglia dei 65 anni) dai «grandi anziani» (ultra 80enni). Nel 1980 i grandi anziani costituivano il 2,1% della popolazione italiana, percentuale che nel 2009 era già aumentata al 5,6%, con una netta prevalenza delle donne (7,2% degli ultra 80enni) rispetto agli uomini (3,9%).

In considerazione dell'aumentare dell'attesa di vita e dell'allungamento della vita media con incidenza costante, il numero complessivo delle nuove diagnosi tumorali tenderà ad aumentare nel tempo. L'invecchiamento della popolazione fa sentire i suoi effetti anche sugli andamenti nel tempo delle neoplasie. Confrontando, infatti, i *tassi grezzi* (numero di casi di tumore sulla popolazione) e i *tassi standardizzati* (numero di casi di tumore su una popolazione standard), si osserva il fenomeno riportato nella Figura 2. Il tasso grezzo riporta la variazione realmente occorsa nell'intervallo di tempo nella struttura per età della popolazione (*quadrantini pieni*) mentre il tasso standardizzato assume artificialmente che la popolazione abbia conservato la stessa struttura per età che aveva nel 1999, ovvero che non sia invecchiata (*quadrantini vuoti*). È evidente come, per il solo effetto dell'età, i tassi grezzi siano più elevati di quelli standardizzati. Questa differenza, presente nei due sessi, è determinata dall'invecchiamento e porta a un consistente incremento nel numero delle diagnosi nel 2011. Nell'intervallo considerato (13 anni) si è osservato un aumento del 4% del numero delle nuove diagnosi oncologiche annuali, ma quest'aumento è nella sua totalità dovuto all'invecchiamento della popolazione. Considerando, infatti, il tasso standardizzato, si osserva addirittura una diminuzione di incidenza (-5%). Tra le donne si è osservato un incremento dell'8%, di cui il 5% è attribuibile all'invecchiamento della popolazione.

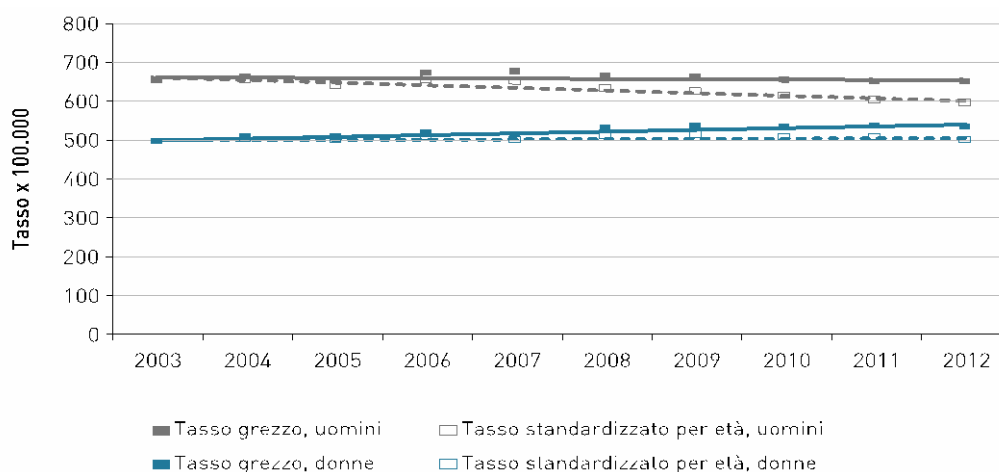


Fig.2. AIRTUM 1999-2011. Trend di incidenza per tutti i tumori (esclusi carcinomi della cute), tassi grezzi e standardizzati (popolazione AIRTUM 1999), maschi e femmine.

L'invecchiamento è un fattore importante nello sviluppo del cancro. Con l'avanzare del tempo, infatti, si accumulano nel nostro organismo i fattori cancerogeni e diminuisce sia la capacità di difesa, sia i meccanismi di riparazione cellulare. L'incidenza dei tumori, infatti, aumenta drasticamente con l'età a partire da 55 anni, sebbene l'incremento con l'età sia evidente in entrambi i sessi, l'andamento è diverso tra i due sessi. Fig.3

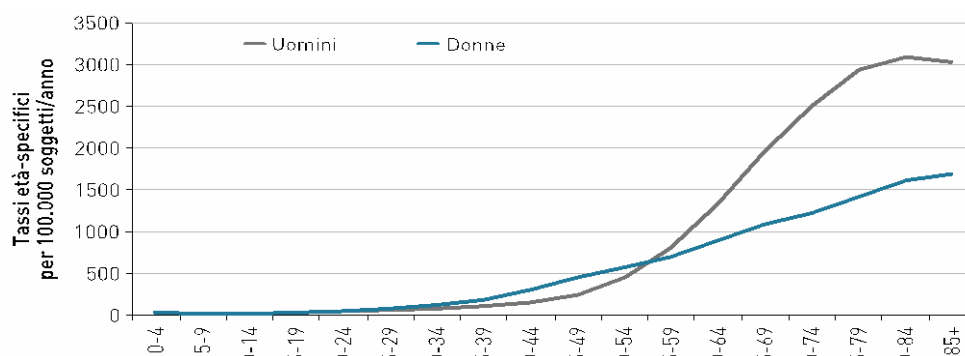


Fig.3. AIRTUM 2008-2012. Tassi età-specifici (x 100.000) per sesso. Tutti i tumori esclusi carcinomi della cute.

Pichè l'incidenza dei tumori è correlata all'invecchiamento della popolazione ed è diversa negli uomini e nelle donne, lo scenario che ci aspettiamo nei prossimi anni è riassunto nella Tabella 3

Sede	0-49 anni		50-69 anni		70-84 anni	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	631	1.852	86	414	86	393
Esofago	5.129	20.001	491	2.084	306	1.124
Stomaco	1.070	1.235	122	250	45	94
Colon-retto	379	375	34	53	17	29
Colon	618	580	51	76	24	38
Retto	986	1.059	103	169	56	108
Fegato	931	3.922	99	385	51	119
Colecisti e vie biliari	7.143	8.696	513	531	182	205
Pancreas	1.653	2.248	158	240	74	92
Polmone	569	744	31	93	14	63
Osso	1.710	2.598	3.390	4.762	2.817	3.922
Cute (melanomi)	306	221	170	235	145	277
Mesotelioma	12.501	28.572	665	2.501	366	1.163
Sarcoma di Kaposi	3.704	33.334	1.852	11.112	761	2.174
Tessuti molli	1.343	1.852	944	1.361	544	1.026
Mammella		42		18		21
Utero cervice		451		427		590
Utero corpo		635		90		113
Ovaio		503		175		169
Prostata	1.627		20		12	
Testicolo	217		2.084		4.652	
Rene, vie urinarie**	535	1.076	103	267	70	155
Parenchima	565	1.130	118	294	88	186
Pelvi e vie urinarie	10.001	22.223	791	2.778	325	935
Vescica***	486	1.588	43	231	20	123
Sistema nervoso centrale	572	770	273	432	208	292
Tiroide	364	108	311	124	575	328
Linfoma di Hodgkin	493	538	1.235	1.905	1.380	2.021
Linfoma non-Hodgkin	324	474	129	182	83	117
Mieloma	2.632	3.774	327	444	153	223
Leucemie	412	521	220	389	104	190
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	27	17	5	7	3	5

Tab.3. Numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita, da 0 a 49 anni, da 50 a 69 e da 70 a 84 anni, per trovarne uno che sviluppi un tumore, per sesso e tipo tumorale. Pool AIRTUM 2008-2012.

*Comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe. **Comprende rene, pelvi e

uretere. ***Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

Negli anziani (70-84 anni) il rischio più elevato si osserva per tumori di: prostata, polmone, colon-retto, vescica e stomaco. Nelle donne più anziane le sedi tumorali più probabili sono mammella, colon-retto, polmone, pancreas e stomaco. 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 5)[1]. Si stima che nel 2016, in Italia, sono stati diagnosticati poco più di 365.000 nuovi casi di tumore maligno di cui circa 190.000 (54%) negli uomini e 175.000 (46%), nelle donne. È tra gli anziani (70+ anni) che è diagnosticato il maggior numero di neoplasie (pari a oltre il 50% del totale dei tumori). Nella tabella 4 sono rappresentati i primi cinque tumori più frequenti distinti per sesso e fascia di età.

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
1°	Testicolo (12%)	Prostata (22%)	Prostata (20%)	Mammella (41%)	Mammella (35%)	Mammella (22%)
2°	Cute (melanomi) (9%)	Polmone (14%)	Polmone (17%)	Tiroide (15%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (17%)
3°	Linfoma non-Hodgkin (8%)	Colon-retto (13%)	Colon-retto (14%)	Cute (melanomi) (7%)	Utero corpo (7%)	Polmone (7%)
4°	Colon-retto (8%)	Vescica* (10%)	Vescica* (12%)	Colon-retto (4%)	Polmone (7%)	Pancreas (5%)
5°	Tiroide (8%)	Vie aerodigestive superiori** (5%)	Stomaco (5%)	Utero cervice (4%)	Tiroide (5%)	Stomaco (5%)

Tab.4. Primi cinque tumori in termini di frequenza e proporzione sul totale dei tumori incidenti (esclusi i carcinomi della cute) per sesso e fascia di età. Pool Airtum 2008-2012.

Tra gli ultraottantenni è diagnosticato il 20% del totale dei tumori, quantificabile in circa 2 casi ogni 100 donne e in 3-4 casi ogni 100 uomini ogni anno (Fig.4)

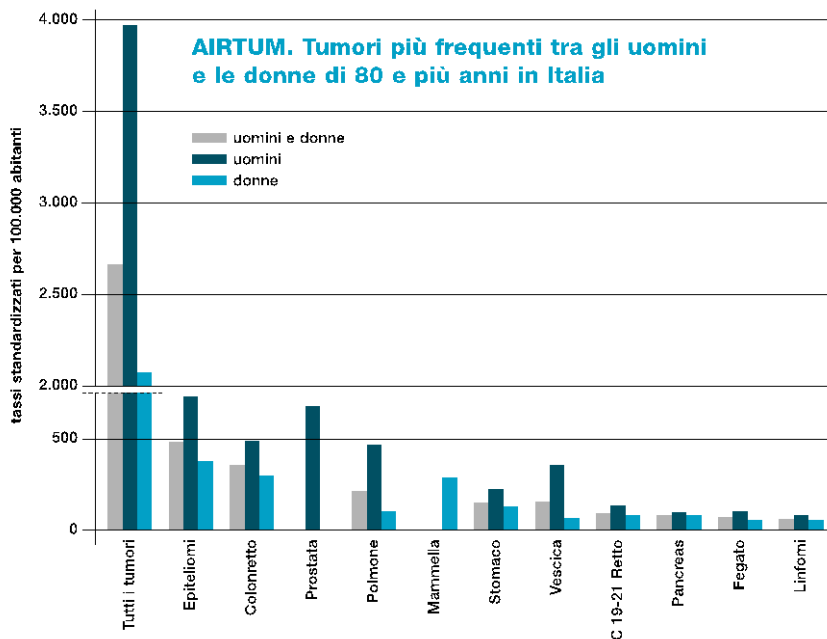


FIG. 4 AIRTUM Frequenze dei tumori negli ottantenni

I tumori sono la seconda causa di morte (29% di tutti i decessi), dopo le malattie cardio-circolatorie (37%). Si può affermare che, mediamente, ogni giorno oltre 485 persone muoiono in Italia a causa di un tumore. Il carcinoma del polmone è la prima causa di morte oncologica anche in tutte le fasce di età negli uomini,

rappresentando il 26% tra gli ultrasettantenni. Anche il tumore della mammella rappresenta la prima causa di morte oncologica per le donne in tutte le fasce di età, rappresentando il 16% tra le donne in età superiore a 70 anni. Nella tabella 5 sono rappresentate le principali cause di morte oncologica distinte per sesso e fascia di età. Poiché il rischio di morte è influenzato dalla prognosi del tumore, le differenze fra i sessi sono spiegabili dalle differenze nella frequenza dei tumori con prognosi diversa.

Rango	Uomini			Donne		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
1°	Polmone (14%)	Polmone (30%)	Polmone (26%)	Mammella (29%)	Mammella (22%)	Mammella (15%)
2°	Sistema nervoso centrale (10%)	Colon-retto (10%)	Colon-retto (11%)	Polmone (9%)	Polmone (14%)	Colon-retto (13%)
3°	Colon-retto (8%)	Fegato (8%)	Prostata (10%)	Colon-retto (7%)	Colon-retto (10%)	Polmone (10%)
4°	Leucemie (8%)	Pancreas (7%)	Fegato (7%)	Ovaio (6%)	Pancreas (7%)	Pancreas (8%)
5°	Fegato (7%)	Stomaco (6%)	Stomaco (7%)	Sistema nervoso centrale (6%)	Ovaio (7%)	Stomaco (7%)

Tab.5. Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. Pool AIRTUM 2008-2012.

I dati dei Registri Tumori con più lunghe serie storiche mostrano un progressivo miglioramento della prognosi per il totale dei tumori sia a 5 anni sia a 10 anni dalla diagnosi. La sopravvivenza a 5 anni è aumentata notevolmente sia per gli uomini (57% nel 2004-2007 contro il 39% del 1990-1992) che per le donne (rispettivamente 63% vs 57%)[2].

Questo incremento riguarda in misura variabile le diverse sedi tumorali, ma è generalmente di scarsa rilevanza per le sedi per le quali non si sono verificate né miglioramenti della diagnosi precoce, né della terapia. In questo gruppo di tumori, che permangono a cattiva prognosi, rientrano alcune patologie rilevanti quali, per esempio, il tumore del polmone. L'incremento di prognosi ha in generale diverse cause: la diffusione dello screening e i miglioramenti terapeutici. In gran parte dei tumori maligni la sopravvivenza decresce progressivamente all'aumentare dell'età alla diagnosi. Per alcune sedi si osserva un crollo improvviso nelle classi d'età più anziane, per altre si ha una graduale riduzione dei valori di sopravvivenza alla progressiva crescita dell'età. In genere nelle età più avanzate (>75 anni) la sopravvivenza è decisamente bassa, con valori spesso dimezzati rispetto alle classi più giovani (15-44 anni). Nei grandi anziani (85+) la sopravvivenza si abbassa significativamente rispetto a quella degli anziani più giovani per scendere a livelli di poco inferiori al 50%: in questa fascia di età compare una differenza statisticamente significativa fra i due generi a favore del sesso maschile (50% vs 47%). Nei pazienti più anziani le differenze di sopravvivenza di genere tendono a scomparire e perfino le differenze tra diverse sedi si attenuano. In altre parole la vecchiaia estrema tende a eguagliare tutti, in un quadro di accesso ritardato alla diagnosi, assenza di screening e approcci diagnostico- terapeutici meno aggressivi, o a causa di assenza di trattamenti. Ulteriore elemento di riflessione è la riduzione della aspettativa di vita della popolazione generale con l'invecchiamento e la concomitanza negli anziani di più patologie legate a fattori di rischio comuni per tumori, quali le patologie cardiovascolari. Queste patologie condizionano pesantemente le scelte terapeutiche per la patologia oncologica e il trattamento della condizione cronica coesistente che sempre più spesso rappresenta la causa di decesso. Anche nelle età più avanzate la comparsa di un tumore comporta comunque una riduzione di qualche anno nella speranza di vita, nei pazienti che ne sono affetti rispetto a quelle della corrispondente popolazione generale.

A 5 anni dalla diagnosi nella fascia di età di confronto (55-69 anni), la maggior parte dei tumori mostra valori di sopravvivenza superiori al 70%, mentre hanno sopravvivenza inferiore al 50% i tumori dello stomaco, del polmone e dell'ovaio. Nella fascia d'età 70-84 anni, solo per cinque tumori si riscontrano

valori di sopravvivenza superiori al 70%; rimangono inferiori al 50%, come per la classe di confronto, i tumori dello stomaco, del polmone e dell’ovaio, mentre si aggiungono a questo gruppo, per le donne, i tumori della cervice uterina e i LNH. I grandi anziani presentano, a 5 anni dalla diagnosi, sopravvivenze molto più basse. Solo per i melanomi e i tumori della mammella e della prostata viene rilevata una percentuale di sopravvivenza superiore al 50%. I tumori dello stomaco, del polmone, della cervice uterina, dell’ovaio, del rene e i LNH hanno tutti sopravvivenza inferiore al 30% dopo 5 anni dalla diagnosi.

Il 35% (oltre 918.000 soggetti) di pazienti con un’età superiore a 75 anni convivono con una diagnosi di cancro .

Il dato di sopravvivenza è tutt’altro che omogeneo tra le ripartizioni geografiche dell’Italia. Infatti, in entrambi i generi, è di alcuni punti percentuali significativamente inferiore nel pool dei Registri del Sud Italia rispetto a quelli del Centro-Nord

Le figure successive (Fig.5-8) mostrano la sopravvivenza relativa a 1 e 5 anni dalla diagnosi dell’intero gruppo di anziani, suddivisa per sede e genere, sia per il pool AIRTUM sia per le quattro macro aree: Nord-Ovest, Nord-Est, Centro e Sud. Queste differenze possono essere ricondotte alla qualità delle cure erogate e alla diversa presenza di attività di screening organizzato e di diagnosi precoce “spontanea” (con una possibile sovradiagnosi), ma anche alle caratteristiche della registrazione dell’incidenza (per esempio una maggior difficoltà nel definire con accuratezza la data di incidenza in caso di elevata migrazione sanitaria extraregionale) [2]. Le figure successive mostrano la sopravvivenza relativa a 1 e 5 anni dalla diagnosi dell’intero gruppo di anziani, suddivisa per sede e genere, sia per il pool AIRTUM sia per le quattro macro aree: Nord-Ovest, Nord-Est, Centro e Sud.

SR-1 Sopravvivenza a 1 anno % totale tumori uomini

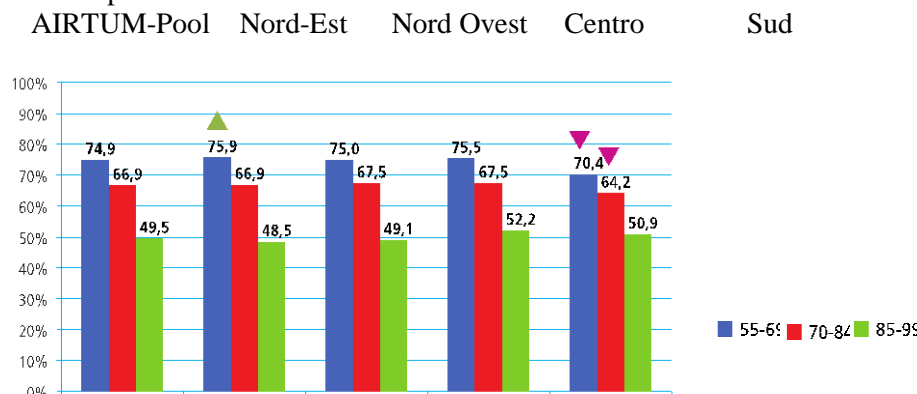


Fig.5

SR-1 Sopravvivenza a 1 anno % totale tumori donne

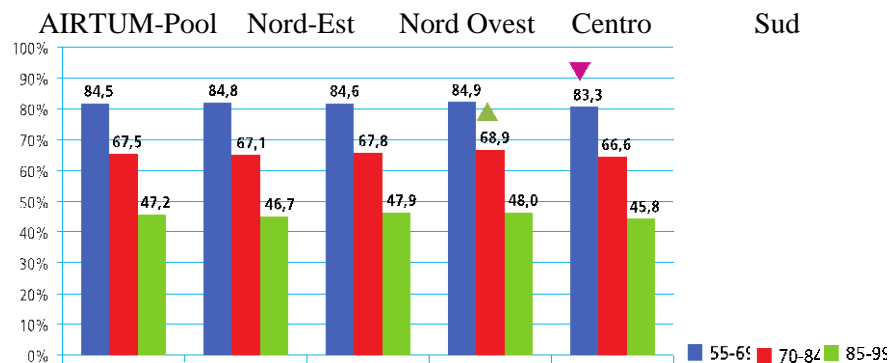
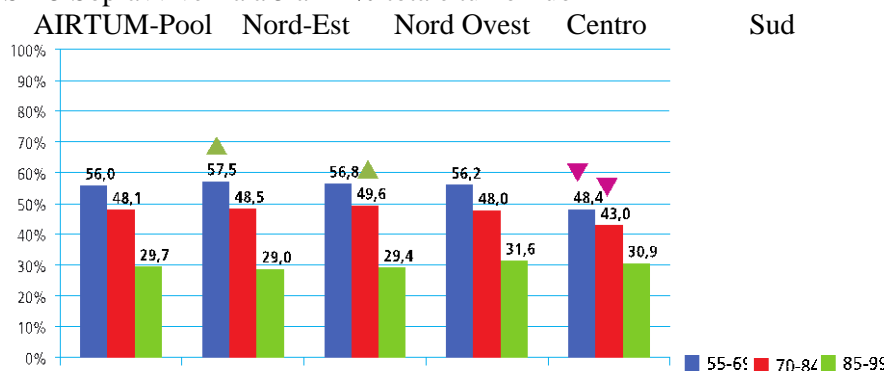


Fig.6

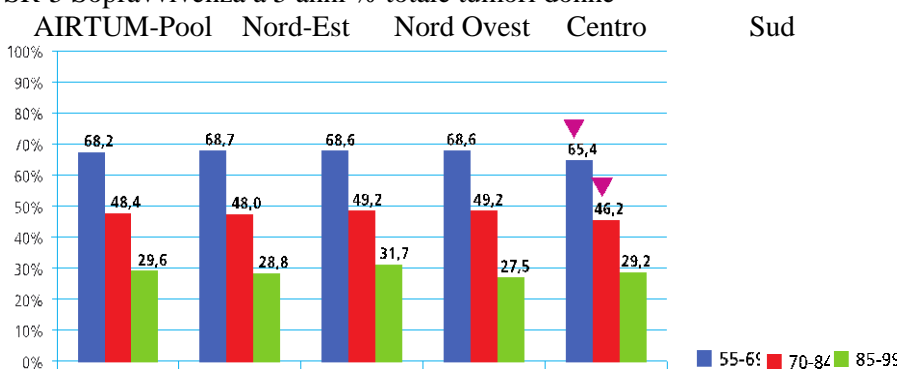
SR-5 Sopravvivenza a 5 anni % totale tumori uomini



Sud

Fig.7

SR-5 Sopravvivenza a 5 anni % totale tumori donne



Sud

Fig.8

I pazienti oncologici anziani italiani presentano discreti risultati di sopravvivenza se comparati con la classe d'età degli adulti di mezz'età. Tuttavia, appare subito evidente che a 1 e 5 anni dalla diagnosi, considerando tutte le sedi tumorali, queste sopravvivenze sono sempre inferiori in entrambi i generi nelle due classi d'età anziane rispetto a quella degli adulti di mezza età. Questo dato è già stato osservato in precedenti studi di popolazione condotti sia in Italia sia in Europa; tuttavia, gli stessi risultati non si riscontrano negli Stati Uniti, dove gli anziani non hanno uno svantaggio prognostico tanto marcato. Considerando la sopravvivenza per genere si è osservato che, già a partire dai 70 anni, per l'insieme di tutti i tumori, le differenze scompaiono completamente e, a 1 anno dalla diagnosi, nei grandi anziani si osserva la tendenza all'inversione del rapporto. Oltre alle differenze già riportate, una caratteristica rilevante della sopravvivenza negli anziani è rappresentata dagli anni di follow-up. Lo svantaggio per i pazienti anziani è molto alto a 1 anno dalla diagnosi, mentre si riduce al quinto anno; i determinanti più importanti potrebbero essere uno stadio più avanzato alla diagnosi e la morte degli anziani più fragili dovute a complicanze a seguito del primo trattamento.

Per quanto 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 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 e 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 sopravvivenza dei pazienti anziani con tumore presenta alcune criticità in Italia. Nelle donne di età pari o superiore ai 75 anni la sopravvivenza a 5 anni per tutti i tumori è inferiore alla media europea sia per soggetti della stessa età, che per soggetti di età inferiore ai 75 anni. Negli uomini, la situazione è analoga ma il limite di età è 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 9. Le possibili cause sono molteplici: ritardo diagnostico, minor accesso a terapie più efficaci, minor accesso ai trials.

I pazienti che potrebbero beneficiare di trattamenti standard sembrerebbero non essere sempre trattati secondo il loro reale stato psicofisico, ma sulla base dell'età cronologica; al contrario, quelli ai quali sarebbe importante garantire una migliore qualità di vita vengono probabilmente sottoposti a un'eccessiva pressione diagnostica e di trattamento. È 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

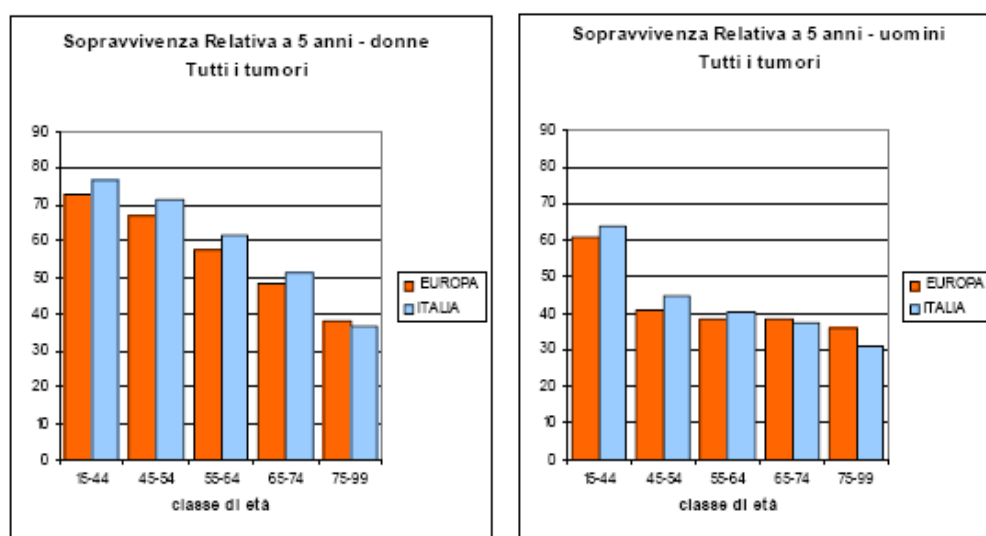


Fig.9 Sopravvivenza dei pazienti anziani con diagnosi di tumore Italia.

2. Valutare il paziente anziano: Valutazione Geriatrica Multidimensionale in Oncologia

La Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) o Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) è uno strumento di valutazione sviluppato dalla medicina geriatrica con la finalità di pianificare l'assistenza medica e socio-sanitaria per il paziente. La VGM è stata definita come una metodologia "con la quale sono identificati e spiegati i molteplici problemi dell'individuo anziano, vengono valutate le sue limitazioni e le sue risorse, vengono definite le sue necessità assistenziali e viene elaborato un programma di cura complessivo per commisurare gli interventi a tali necessità...". Non si tratta di una metodologia esclusivamente diagnostica, ma anche operativa, con la finalità di utilizzare le informazioni raccolte per la stesura di un piano di assistenza individualizzata. La fase iniziale della VGM si avvale di scale e test in grado di raccogliere informazioni su aspetti che possono condizionare lo stato di salute di un soggetto anziano, quali multimorbidità, farmacoterapia, stato cognitivo, stato funzionale, stato psico-affettivo, ruolo sociale, condizioni economiche e dell'ambiente di riferimento (Tabella 1).

In alternativa è possibile impiegare nella valutazione strumenti di seconda e terza generazione, come quelli sviluppati da interRAI, il cui vantaggio è rappresentato dalla omogeneità e validazione in numerosi e diversi setting assistenziali, oltre che dall'essere pensati per rilevare i bisogni di pazienti anziani complessi, al fine di pianificare l'assistenza[3]. Sebbene questi strumenti di seconda e terza generazione siano adottati sempre di più nella rete dei servizi geriatrici sul territorio anche nel nostro Paese, il loro impiego in ambito oncogeriatrico è ancora limitato.

Parametri	Elementi di valutazione
Stato funzionale	ADL IADL PS SPPB*
Comorbidità	CIRS-G Charlson
Condizioni socio economiche	Condizioni di vita Presenza ed adeguatezza del caregiver
Stato mentale	MMSE Mini-Cog
Condizioni emotive	GDS
Polifarmacoterapia	Numero e appropriatezza farmaci Rischio interazioni farmacologiche
Stato Nutrizionale	MNA BMI
Sindromi geriatriche	Demenza, delirio, depressione, incontinenza, osteoporosi

*vedi testo per le definizioni

Tabella 1: Elementi oggetto della Valutazione Geriatrica Multidimensionale

La VGM prevede la valutazione delle seguenti aree di salute: comorbidità somatica, stato funzionale e livello di autonomia, funzioni cognitive, sintomi depressivi.

La valutazione dei vari domini avviene attraverso il colloquio clinico con il paziente e con i familiari, e l'utilizzo di test e scale validate che permettono la valutazione oggettiva dei problemi clinici età-correlati. L'utilizzo degli strumenti descritti richiede un adeguato training degli operatori.

La valutazione dello stato funzionale rappresenta un momento fondamentale per le finalità diagnostiche, terapeutico-riabilitative, assistenziali e sociali. Le scale ADL di Katz e IADL di Lawton e Brody sono tra i più diffusi strumenti sia per la valutazione diretta sia indiretta (vale a dire attraverso l'intervista del familiare) dello stato funzionale. Una crescente importanza è stata data in geriatria a scale di misurazione delle performance fisiche (es. walking speed tests, Short Physical Performance Battery, muscle strength tests) che sembrano essere più sensibili ai principali outcome clinici come disabilità, ospedalizzazione e mortalità [4-9].

Le evidenze della letteratura a sostegno dell'impiego della VGM, allo scopo di prevenire il peggioramento della disabilità, il rischio di morte, le cadute ricorrenti e per programmare il piano di assistenza nei confronti di anziani che vivono in comunità o istituzionalizzati, al momento della dimissione dall'ospedale, sono solide. Freyer G. et al hanno dimostrato prospetticamente in una popolazione di 83 pazienti con tumore dell'ovaio il ruolo della valutazione geriatrica come strumento predittivo di tossicità e sopravvivenza. Landefeld CS et al hanno randomizzato 651 pazienti a ricevere assistenza da una unità geriatrica con lo scopo di prevenire le disabilità vs la gestione clinica routinaria[10, 11].

La Società Internazionale di Oncologia geriatrica (SIOG) e, recentemente, ASCO, hanno stabilito il ruolo della VGM nella pratica clinica con il recente aggiornamento delle linee guida[12, 13].

L'evidenza della fattibilità della VGM è stata documentata da uno studio su trenta pazienti con più di 65 anni affetti da tumore solido o ematologico a cui veniva somministrato un questionario di valutazione geriatrica che era in grado di identificare problemi clinici età correlati che altrimenti non sarebbero stati diagnosticati[14]. Uno studio prospettico osservazionale di Repetto et al. del 2002 su 363 pazienti affetti da neoplasia solida ed ematologica ha mostrato come le informazioni cliniche della VGM erano complementari e non sovrapponibili a quelle del performance status [15]. Lo studio di Maione et al 2005 in 566 pazienti anziani affetti da neoplasia del polmone non a piccole cellule ha identificato come significativamente

prognostico per la sopravvivenza, la determinazione basale dello stato funzionale (IADL) e la della qualità di vita [16].

Corre et al hanno randomizzato 494 pazienti affetti da neoplasia del polmone non a piccole cellule ad un approccio clinico con ausilio della VGM vs una gestione standard. L'allocazione del trattamento basato sulla VGM non aumenta la sopravvivenza ma riduce il rischio di tossicità [17].

L'utilità della VGM in oncologia trova la sua massima espressione nella gestione di soggetti anziani "non fit" in generale, in particolare i "fragili" [14, 18-20]. Il paziente fragile rappresenta il 15-30% della popolazione tra 65 e 84 anni [21], con un aumento rilevante in funzione dell'età. Sono state proposte molte diverse definizioni di fragilità (*frailty*) in ambito geriatrico. In generale la fragilità può essere concettualizzata come una condizione di estrema vulnerabilità a condizioni stressanti, sia fisiche che psichiche ed ambientali, e come una predisposizione all'insorgenza di eventi avversi, quali ad esempio cadute, disabilità, ospedalizzazione, istituzionalizzazione e morte. Si tratta di una perdita di capacità omeostatica, ossia una ridotta resilienza e capacità adattativa dei sistemi biologici agli stressors ambientali. La fragilità fa parte di un processo d'invecchiamento rapido, ed è una entità distinta rispetto a disabilità e comorbidità, sebbene sia strettamente interconnessa con queste due entità[22].

L'anziano fragile è ad alto rischio di sviluppare disabilità ed è quindi il candidato ideale per interventi preventivi; ha bisogno di un trattamento riabilitativo intensivo in caso di condizioni mediche acute; è a elevato rischio di sviluppare tossicità, complicanze ed effetti collaterali a trattamenti oncologici. La procedura d'identificazione di questi soggetti non è ancora standardizzata. Tuttavia, tra le molteplici proposte, il modello di Kenneth Rockwood[23], basato sul concetto dell'accumulo di deficit e quello di Linda Fried[20], basato sulla cosiddetta fragilità fisica, sono quelli che hanno ricevuto la più consistente validazione prospettica, dimostrando di individuare anziani a maggior rischio di outcome avversi[24]. Più di recente un expert panel di EMA ha proposto di utilizzare i test di performance fisica, quali la velocità del cammino e la short physical performance battery (SPPB) per la identificazione della fragilità fisica (appendice 2) [25-32]. La ridotta performance fisica rilevata in tali test è strettamente connessa con la perdita di massa e funzione muscolare, ossia con la presenza di sarcopenia. La sarcopenia è stata oggetto di notevole interesse in oncologia [33, 34], sebbene i metodi di rilevazione della massa muscolare e la definizione stessa di "sarcopenia" non siano sempre coincidenti tra quanto raccomandato dalle organizzazioni geriatriche [35-37] e gli studi effettuati in campo oncologico. E' tuttavia evidente con la presenza di ridotta massa muscolare e ridotta funzione muscolare sia generalmente associata ad outcomes avversi, e meriti pertanto di essere inserita nella valutazione geriatrica multidimensionale dell'anziano affetto da cancro.

Diversi eventi tra cui riduzione della massa magra, una nutrizione inadeguata, un deficit cognitivo, mancanza di supporto sociale, immobilizzazione, patologie acute e trattamenti aggressivi possono essera la causa di un inizio di fragilità [38].

In oncologica geriatrica esiste una prima definizione operativa di fragilità proposta da Balducci et al [39] che consiste nella presenza di uno delle seguenti condizioni:

1. Una sindrome geriatrica e/o
2. Dipendenza in almeno una ADL e/o
3. ≥ 3 comorbidità e/o
4. età > 85 anni.

Il termine sindrome geriatrica indica una condizione clinica caratterizzata da elevato rischio di declino funzionale e con eziopatogenesi spesso multifattoriale. Tipici esempi sono il delirium o stato confusionale acuto, le cadute, e la incontinenza urinaria [38, 40-42]. Un'analisi eseguita sul database del MEDICARE americano ha mostrato come la prevalenza di sindromi geriatriche sia maggiore nei pazienti oncologici anziani rispetto a pazienti non oncologici[1]. La **tabella 2** riassume le Sindromi Geriatriche maggiormente riscontrate anche in pazienti oncologici anziani.

SINDROMI GERIATRICHE	DESCRIZIONE CLINICA
Delirium	Il delirio è una sindrome mentale organica transitoria ad insorgenza acuta, caratterizzata da compromissione globale delle funzioni cognitive, ridotto livello di coscienza, anomalie dell'attenzione, aumentata o diminuita attività psicomotoria e ciclo sonno-veglia alterato

SINDROMI GERIATRICHE	DESCRIZIONE CLINICA
Cadute	Cambi non intenzionali e repentini della posizione, con passaggio ad un livello più basso, indipendentemente dalla causa.
Fragilità	Secondo la definizione fenotipica, è fragile chi presenta almeno 3 delle seguenti componenti: debolezza muscolare e rallentamento motorio, stanchezza, scarsa attività fisica e perdita di peso involontaria. La definizione di accumulo di deficit si basa sull'indice di fragilità (FI) calcolato usando 70 deficit riscontrabili all'esame clinico.
Vertigini	Varietà di condizioni che vanno dalla sensazione di stordimento all'instabilità. Sensazione di movimento del corpo rispetto all'ambiente o dell'ambiente rispetto al corpo, con effetti di capogiro. Può causare disturbi della visione, dell'equilibrio, disturbi al sistema vestibolare e gastrointestinale.
Incontinenza urinaria	Incapacità di controllare la minzione e la vescica. La gravità dell'incontinenza urinaria varia da perdite di urina a volte imprevedibili ad episodi di forte urgenza urinaria.
Sincope	Perdita parziale o totale di coscienza con una temporanea interruzione della consapevolezza di sé e del mondo circostante

Tabella 2. Descrizione clinica delle più comuni Sindrome Geriatriche

La definizione operativa proposta da Balducci è sicuramente la più utilizzata in oncologia geriatrica, con successive modifiche ed adattamenti proposti da altri autori. In uno studio prospettico di coorte su 763 pz sono state confrontate 4 definizioni di fragilità per valutare la loro capacità di predire la mortalità a 1 anno e i ricoveri non programmati in un arco di 6 mesi. Analisi di sottogruppo sono state eseguite per pazienti con cancro mammario, del colon retto e della prostata. La performance delle 4 definizioni era sostanzialmente identica sia per le ospedalizzazioni che per la mortalità[43]. L'Intergruppo Italiano Linfomi ha prodotto una definizione operativa di fragilità, che è di facile applicazione ed impiego nella pratica clinica. Questi dati supportano certamente lo screening per fragilità, mediante l'uso di VGM, nei soggetti di 70+ anni candidati a trattamenti aggressivi.

L'uso di indicatori di fragilità (es. stato nutrizionale, mobilità, forza, energia, attività fisica, stato dell'umore e cognitivo) consente di individuare pazienti oncologici funzionalmente dipendenti anche con scores funzionali (ADLs e IADLs) nella norma[23, 44, 45]. Pertanto è consigliabile inserire questi indicatori nella VGM del paziente oncologico. In uno studio di Hurria et al su 49 pazienti che ricevevano chemioterapia adiuvante, lo stato funzionale e la qualità di vita venivano preservati durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo il termine nonostante la tossicità da terapia[46].

Nel Cardiovascular Health Study (CHS) pazienti anziani con 3 o più indicatori di fragilità presentavano un rischio di outcome avversi (cadute, deficit della deambulazione peggioramento ADL, ospedalizzazione e mortalità a 3 anni) elevato[20, 47]. L'uso dei parametri del CHS in oncologia è sempre stato limitato dalla fattibilità nella pratica clinica, tuttavia un recente trial osservazionale di Biganzoli et al ha confrontato, in una coorte di 259 pazienti con neoplasia della mammella e tumori gastrointestinali, l'accuratezza dello screening con la VES-13 e il CHS nella diagnosi di impairments nella VGM. Il CHS ha mostrato una buona sensibilità ma una bassa specificità [48, 49].

È verosimile che la misurazione dello stato funzionale con ADL e IADL sia inadeguata (ceiling effect) e vi è la necessità di individuare marcatori di fragilità che integrino quelli già esistenti e che possano svolgere un ruolo chiave nell'individuazione di persone significativamente a rischio di complicanze in risposta al trattamento aggressivo.

È raccomandato l'uso della VGM, dove fattibile, per la gestione dei pazienti anziani affetti da tumore solido?

Descrizione delle evidenze.

Un recente studio francese, il ESOGIAGFPC- GECF 08-02, ha randomizzato 494 pazienti anziani affetti da neoplasia del polmone non a piccole cellule avanzata a ricevere trattamento chemioterapico secondo un approccio oncologico standard oppure un approccio orientato in base alla valutazione geriatrica [17]. I

risultati del trial hanno evidenziato un'assenza di differenze significative tra i due gruppi per quanto concerne il tasso di risposte obiettive, il tasso di controllo di malattia.

I pazienti trattati secondo un'orientamento geriatrico tuttavia sviluppavano complessivamente minori tossicità di ogni grado nell'analisi totale della popolazione. Inoltre, il rapporto di pazienti trattati con chemioterapia standard e quelli trattati con sola BSC differiva significativamente tra i due gruppi con riduzione del rischio di under e overtreatment.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nei pazienti anziani affetti da tumore solido l'uso della VGM dovrebbe essere preso in considerazione nei centri dove questa è fattibile.	Positiva forte

2.1 Valutare il paziente anziano: i test di screening.

Il test di screening G8 dovrebbe essere utilizzato per diagnosticare la vulnerabilità nei pazienti anziani con cancro?

Descrizione delle evidenze.

Nella pratica clinica oncologica è diffuso l'utilizzo di versioni abbreviate delle scale normalmente in uso, al fine di ridurre i tempi della somministrazione.

In un lavoro di Ingram et al [50] l'assessment geriatrico autosomministrato, sia esso facente parte di una unità di valutazione geriatrica per pazienti ricoverati o ambulatoriali, ha dimostrato in 256 pazienti veterani di essere migliore della gestione clinica non geriatrica per quel che concerne il ritardo nel declino dello stato funzionale e mentale. L'assessment geriatrico non è stato associato a un aumento dei costi.

Roehrig et al. [51] hanno valutato retrospettivamente l'assessment dello stato funzionale con ADLs e IADLs in 327 pazienti. Dei 10 items della scala ADL, 4 identificavano il 95.3% dei pazienti con limitazioni e 2 degli 8 items della scala IADL ne identificano il 97.4%. Pertanto gli autori consigliano come screening l'uso combinato di questi 6 items delle due scale in quanto si identifica 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 [52, 53] propongono una forma abbreviata, il Vulnerable Elders-13 Survey che, consente la rilevazione di limitazioni funzionali (Tabella 2). In uno studio pilota condotto su 50 pazienti con diagnosi di cancro della prostata, la metà aveva uno score di VES 13 \geq a 3 con una sensibilità e specificità del 72.7% e dell'85.7% rispettivamente, nei confronti di deficit riscontrati alla VGM.

Luciani et al. hanno confrontato in uno studio osservazionale prospettico di 419 pazienti con tipologia tumorale mista la VES-13 con gli items della VGM che esploravano le stesse problematiche cliniche (stato funzionale ed età principalmente) evidenziando una sensibilità del 90% e una specificità del 70%[54]. Castagneto et al hanno valutato prospetticamente su un totale di 117 pazienti anziani con tumori solidi l'entità e l'importanza del valore predittivo negativo (NPV) dello screening con la VES 13 nei confronti della cumulative illness rating scale (CIRS), activities of daily living (ADLs), instrumental activities of daily living (IADLs), and short portable mental status questionnaire (SPMSQ). Il valore di NPV era del 74.6% per la CIRS, 90.1% per le IADLs, 93.0% per le ADLs e 100% per il SPMSQ. Gli autori hanno concluso che la VES-13 aveva sufficiente accuratezza per individuare i soggetti "fit" ai quali risparmiare una VGM più complessa ed impegnativa[55].

Il G8 è un breve strumento di screening che è stato confrontato con i test di riferimento in uno studio francese di Belleret et al su una popolazione di 364 pazienti anziani non pretrattati, affetti da diverse forme di tumore solido, che dovevano ricevere un trattamento di chemioterapia di prima linea nell'ambito di uno studio clinico. Il rischio di impairments in base al test di riferimento andava dal 60 al 94%. Il valore di cut-off di 14 era quello con il migliore compromesso tra una buona sensibilità (85%) senza una significativa perdita in specificità (65%)[56]. Kenis et al in 937 pazienti con nuovo evento oncologico che richiedeva una decisione terapeutica, il G8 e il Triage Risk Screening Tool [fTRST] avevano un valore prognostico per il declino funzionale in ADLs e IADLs, e per la sopravvivenza ($P < .001$). Il G8 aveva inoltre, il più alto valore prognostico per la sopravvivenza complessiva (hazard ratio per G8 negativo vs positivo, 0.38; 95% CI, 0.27 to 0.52)[57].

In considerazione della limitata specificità del G8 recentemente sono stati pubblicati studi condotti allo scopo di valutare l'utilità di eventuali integrazioni al test originario. Uno di questi in particolare, mediante una revisione della letteratura ha confermato la possibilità di identificare più accuratamente una situazione di fragilità con l'integrazione di quattro items dell'IADL[58].

In un altro studio è stata evidenziata la validità di un test G8 modificato nel facilitare la selezione dei pazienti da avviare ad una completa VGM[59].

In particolare, rispetto al tradizionale G8 le innovazioni sono consistite nella definizione della polifarmacoterapia, da intendersi come il ricorso a sei e non a tre o più diversi farmaci al giorno, nella presenza di scompenso cardiaco o coronaropatia e nella considerazione del performance status.

Luciani et al hanno valutato in una coorte di 400 pazienti con tumori solidi il ruolo dello screening con il SOF-3 items index (Study of Osteoporotic factors). Il test ha mostrato una sensibilità e specificità dell'89% e 81% rispettivamente con un'accuratezza dell'86%. Il valore predittivo negativo (NPV) il 75%[60]. Infine, Wedding et al [61], hanno riportato retrospettivamente i dati sulle comorbidità di 536 pazienti ricoverati di cui 231 erano anziani con cancro (ECP), 172 pazienti giovani con cancro (YCP) e 133 pazienti anziani ricoverati per motivi non oncologici (EMP). Le comorbidità maggiori erano quelle vascolari e quelle di grado severo erano nel 76% degli ECP, 51% degli YCP, e 79% degli EMP. Il numero non correlava significativamente con la scelta di un trattamento palliativo. [15, 62, 63].

Nella pratica clinica il ruolo di scale abbreviate quali la VES-13 e il G8, è quello di screening dei pazienti meritevoli o meno di una valutazione completa (VGM). Il panel propone una flowchart operativa (vedi sotto) da poter utilizzare nella pratica clinica per gli oncologi che vogliono utilizzare strumenti di screening geriatrico, tuttavia con preferenza all'utilizzo del G8 per il più alto valore prognostico sulla sopravvivenza.

Sarebbe inoltre auspicabile che la collaborazione con il geriatra fosse raccomandata come opzione preferenziale, laddove ovviamente realizzabile, per le attività che costituiscono il patrimonio professionale dello specialista geriatra, quali la VGM, la medication review, lo screening e gestione dell'anziano fragile

Sintesi dei livelli di evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	I test di screening dovrebbero essere usati per valutare i pazienti che poi eventualmente richiedono una valutazione geriatrica completa.	Positiva debole*

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Nel paziente anziano con cancro il test di screening G8 dovrebbe essere preso in considerazione per diagnosticare la vulnerabilità.	Positiva forte

*Opinione espressa dal panel

FIGURA 1: FLOW CHART OPERATIVA IN CASO DI USO DELLA VES-13

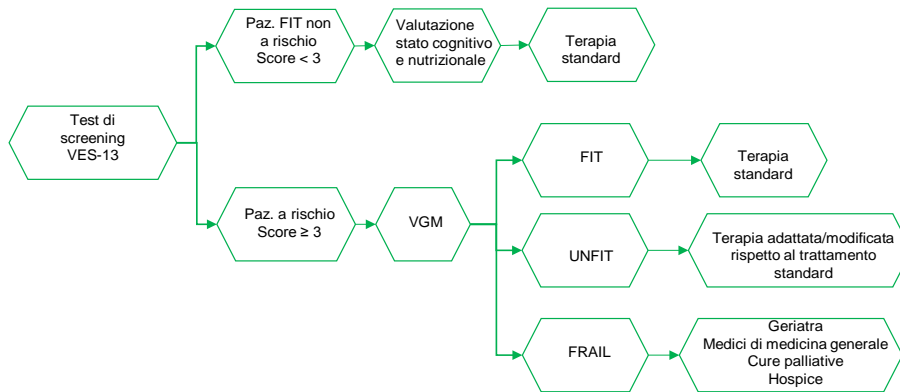
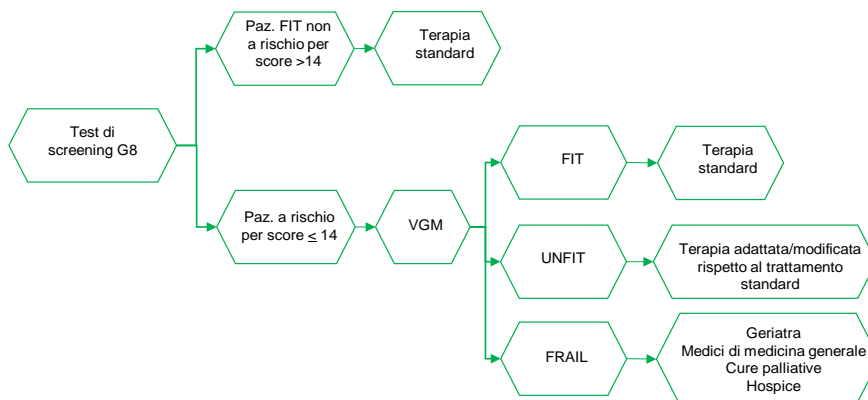


FIGURA 2: FLOW CHART OPERATIVA IN CASO DI USO DEL G8



3. Multimorbidità e polifarmacia

La multimorbidità e la conseguente polifarmacia rappresentano la problematica clinica più rilevante nell'approccio al paziente anziano affetto da neoplasia.

La multimorbidità, ovvero la coesistenza di due o più malattie croniche nello stesso individuo, è associata a una mortalità più alta, a un ridotto stato funzionale, a un maggiore numero di accessi ospedalieri e ambulatoriali e ad una peggiore qualità di vita [64-66].

La frequenza della multimorbidità aumenta con l'età. Infatti nelle classi di età 55-64 anni, 65-74 ed oltre i 75 anni il numero medio di comorbidità per paziente è rispettivamente di 2.9, 3.6 e 4.2 [65].

Recentemente è stata introdotta in letteratura una distinzione tra il termine comorbidità e multimorbidità.

Il primo, tradizionalmente utilizzato in oncologia geriatrica, sta ad indicare quelle patologie croniche associate all'età avanzata, di secondaria importanza rispetto alla neoplasia ma che possono interferire con i trattamenti antitumorali e con la prognosi. Il termine multimorbidità, introdotto più recentemente, si riferisce invece ad una situazione in cui sussistono numerose patologie croniche di confrontabile severità che si sovrappongono alla neoplasia ed analogamente a questa impattano sulla qualità di vita e l'outcome del paziente[67].

Esiste una documentata correlazione tra cancro e comorbidità?

Dalla letteratura emerge un quadro poco chiaro sulla correlazione tra cancro, comorbidità, declino funzionale e mortalità, come pure una grande variabilità del metodo di misurazione del declino funzionale e delle comorbidità. Infatti, all'interno della comunità scientifica non vi è un consenso sullo strumento di valutazione raccomandato. Nella pratica clinica, tuttavia, gli strumenti maggiormente utilizzati per l'assessment delle comorbidità sono la CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) e la scala di Charlson. La letteratura suggerisce l'esistenza di un'interazione tra comorbidità, declino funzionale e valutazione geriatrica, ma non è supportata da una forte evidenza. Questo dato deriva dalla variabilità degli studi clinici e degli strumenti utilizzati. Non è chiaro se la presenza di comorbidità possa aumentare la mortalità nei pazienti anziani con tumore. In alcuni studi emerge questa correlazione, mentre in altri le comorbidità sono un fattore indipendente. Altri studi concludono che non è tanto il numero di malattie a impattare sulla sopravvivenza, quanto la loro gravità. Difficile, inoltre stabilire se sia l'invecchiamento o il trattamento antineoplastico a determinare il declino funzionale.

In che modo la multimorbidità influenza il trattamento oncologico e come standardizzarne la valutazione?

La multimorbidità nel paziente anziano influenza la scelta terapeutica poiché determina complessità del quadro clinico del paziente. Da qui ne deriva l'importanza di un approccio multidisciplinare oncogeriatrico che possa tener conto del paziente nella sua complessità e si possa avvalere di strumenti oggettivi di valutazione delle multipatologie. Secondo le linee guida NCCN 2015 le comorbidità influiscono nella decisione terapeutica in 5 modi: 1) la comorbidità può modificare l'andamento della neoplasia; 2) il trattamento antineoplastico può interagire con la comorbidità impattando sullo stato funzionale del paziente o un peggioramento della comorbidità stessa; 3) il trattamento antineoplastico può essere troppo rischioso a causa del tipo e della gravità della comorbidità; 4) la comorbidità può influire sull'aspettativa di vita del paziente, indipendentemente dal cancro; 5) la comorbidità può influire sull'outcome del trattamento antineoplastico [NCCN guidelines 2015]). Da qui ne deriva l'importanza di un approccio multidisciplinare oncogeriatrico che possa tener conto del paziente nella sua complessità e si possa avvalere di strumenti oggettivi di valutazione delle multipatologie.

La valutazione geriatrica multidimensionale consente la selezione di pazienti suscettibili di trattamenti più aggressivi. Pazienti anziani fit possono essere considerati per terapie aggressive con controllo di malattia e beneficio in OS simile ai pazienti più giovani. Però, per alcuni tipi di tumore, i pazienti anziani possono manifestare una percentuale più alta di tossicità e quindi richiedere un monitoraggio più stretto[65]. Uno studio recentemente pubblicato ha coinvolto 44.000 pazienti ultrasessantacinquenni, con diagnosi di

carcinoma prostatico ad alto grado in stadio cT1-2 tra il 1991 ed il 2007 ed identificati tramite il “Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare database”. Attraverso un'analisi di regressione dei rischi competitivi è stato calcolato il beneficio in termini di riduzione della mortalità da cancro a 5 e 10 anni ottenuti con trattamenti attivi (chirurgia, radioterapia o brachiterapia) verso la sola osservazione. Ne è risultato che per i pazienti con Charlson score ≤ 2 un approccio terapeutico aggressivo ha prodotto una riduzione assoluta del rischio di morte per cancro a 5 anni compresa tra il 7.9% e l'11.3%, mentre nei pazienti con Charlson score 3+ il beneficio scendeva al 2.5%. Tali risultati mettono in discussione la regola in base alla quale pazienti con aspettativa di vita inferiore a 10 anni dovrebbero essere candidati alla sola osservazione, regola che probabilmente rimane valida solo per i casi di carcinoma prostatico di grado basso o intermedio[68].

Attualmente non esiste un approccio standard per la misurazione della multimorbidità[64]. Secondo le raccomandazioni dell'EORTC vi è indicazione a una valutazione basale dello stato globale di salute e dello stato funzionale con i seguenti strumenti: scala G8, scala IADL, indice di Charlson (CCI) (Charlson) e la situazione sociale[69].

Per quanto concerne l'efficacia dei trattamenti, la principale “attenzione” dell'oncologia geriatrica è rivolta a identificare la terapia più efficace con un rischio accettabile di tossicità. Sebbene il controllo di malattia rimanga l'obiettivo principale, deve essere tenuta in considerazione la variabilità dello stato di salute e dell'autonomia dei pazienti anziani. Il paziente può quindi ricevere un trattamento meno aggressivo per il timore da parte del clinico di una maggiore suscettibilità del paziente ad avere effetti collaterali, oppure ricevere una terapia più aggressiva secondo i protocolli standard con aumentato rischio di tossicità. Inoltre, l'impatto della neoplasia sullo stato clinico del paziente, può essere sottostimato se si attribuiscono alcuni disturbi esclusivamente alle comorbidità o all'età del paziente[70].

Questa categoria di pazienti non è solitamente inclusa nei trials clinici. Infatti, pochi studi valutano l'outcome dei trattamenti aggressivi in pazienti anziani con comorbidità. L'evidenza disponibile sembra suggerire che questi pazienti possano avere un rischio aumentato di sviluppare tossicità correlata al trattamento e minore beneficio dalla terapia[65].

Infine, va ricordato che il problema della multimorbidità è correlato alla polifarmacia; infatti pazienti con più morbosità concomitanti assumono verosimilmente più farmaci contemporaneamente[64, 71], con il maggior rischio di interazioni farmacologiche ed effetti collaterali[72].

Quali rischi aggiuntivi comporta la polifarmacia nel paziente oncologico? Quali gli strumenti specifici?

Descrizione delle evidenze

Uno studio pubblicato nel 2017 ha valutato attraverso VGM 290 anziani affetti da neoplasia prima dell'inizio delle terapie oncologiche. La polifarmacia, definita come l'assunzione quotidiana di almeno 5 farmaci, è risultata associata in modo indipendente al rischio di disabilità, ovvero di dipendenza in ADL e/o IADL, con una OR=2.32 (95%-CI: 1.01–5.41, p=0.04) [73].

Il paziente anziano oncologico, oltre a costituire una popolazione frequentemente esclusa dalle sperimentazioni cliniche, è particolarmente esposto al rischio di insorgenza di reazioni avverse da interazioni farmaco/farmaco soprattutto a causa dei pluritrattamenti farmacologici (polifarmacoterapia), a fronte di una ridotta funzionalità di organi e apparati. I malati di cancro spesso ricevono chemioterapie combinate, trattamenti di supporto per gli effetti collaterali dei farmaci. Il 50% dei pazienti anziani affetti da tumore prende almeno 5 farmaci al giorno.

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. E' pertanto fondamentale che prima di prescrivere qualsiasi farmaco, l'oncologo esegua un'accurata anamnesi farmacologia, riportando in maniera completa i principi attivi assunti continuativamente dal paziente e la relativa posologia. Dovranno quindi essere eliminate eventuali duplicazioni e ricercate e corrette situazioni di alto rischio di interazione farmacologia, facendo riferimento a tabelle riassuntive (appendice 1).

Sono stati descritti vari criteri per definire l'uso di farmaci da evitare nella popolazione anziana, in particolare per studiare gli elementi più predittivi di un aumentato rischio. I più noti sono:

I Criteri di Mark Beers e collaboratori del 1991 [74] aggiornati nel 1997 [75] e da Fick nel 2003 [76] con dati aggiuntivi e nuovi farmaci in relazione ai dati della letteratura sull'utilizzo in pazienti anziani

I Canadian Criteria del 1997 formulati dal National Consensus Panel focalizzati sull'inappropriatezza dell'uso di alcuni farmaci dell'anziano e per pianificare interventi atti a diminuire le malattie iatrogene in questo segmento di popolazione[77]

La French Consensus Panel List del 2007 frutto di una revisione dei principali fattori da prendere in considerazione nella farmacoterapia del paziente anziano con indicazioni generali e raccomandazioni specifiche per classi di farmaci considerate più a rischio[78].

La seconda versione dei criteri STOP/START per la valutazione della prescrizioni inappropriate o eccessive nei pazienti anziani[79]

Come sottolineato di recente in una comunicazione AIFA[80] la American Geriatric Society (AGS) ha recentemente aggiornato i criteri di Beers. Un gruppo di 13 esperti nominato dall'AGS ha esaminato più di 6.700 sperimentazioni cliniche e studi di ricerca sugli oltre 20.000 articoli pubblicati dopo l'ultimo aggiornamento del 2012 e ha identificato più di 40 farmaci o classi di farmaci potenzialmente problematici, suddivisi in cinque liste. Due elenchi, che costituiscono un aggiornamento dei precedenti, forniscono il dettaglio dei farmaci potenzialmente inappropriati per la maggior parte degli adulti anziani o per soggetti con specifiche patologie; un elenco aggiuntivo comprende i principi attivi che devono essere utilizzati con molta cautela. Ad esempio gli inibitori di pompa protonica (sarebbero associati ad un aumentato rischio di perdita di massa ossea, fratture e infezioni batteriche gravi) e gli antipsicotici (che dovrebbero essere evitati per i problemi comportamentali, a meno che non si sia ottenuta una modifica dei comportamenti o che l'anziano rappresenti una minaccia fisica per sé o per gli altri).

Due novità dei Beers Criteria 2015 sono un elenco specifico di combinazioni di farmaci che possono portare a interazioni pericolose e una sintesi separata con una serie di farmaci che dovrebbero essere evitati o dosati in modo diverso in persone con funzionalità renale insufficiente. Il gruppo di esperti ha presentato anche la prima lista che suggerisce farmaci alternativi e opzioni di trattamento non farmacologiche.

La ASG ha ribadito che i farmaci potenzialmente inappropriati meritano una vigilanza speciale, ma non devono essere intesi come universalmente inammissibili in tutti i casi o per tutte le persone; inoltre i criteri di Beers sono semplicemente uno strumento che serve ad orientare il regime farmacologico globale di una persona; non dovrebbero mai da soli dettare protocolli di prescrizione, né servire da giustificazione per limitare la copertura sanitaria.

Come nelle revisioni precedenti, la maggior parte dei criteri del 2015 è basata su evidenze di qualità moderata, ma è noto che gli anziani sono spesso esclusi dagli studi clinici randomizzati che producono evidenze di alta qualità. Un altro limite dei Criteri di Beers è che non sono validati e hanno validità solo a livello nazionale.

Una revisione dei Criteri di Beers, che nella maggior parte degli studi risultano modificati, condotta da Aparasu et al[81] mette in evidenza che circa un paziente su quattro (23,5%) e uno su sette (14%) ha ricevuto un farmaco inappropriato come definito nella lista dei venti farmaci di Beers, tra questi troviamo benzodiazepine a lunga emivita, il propossifene, il dipiridamolo, l'amipriptilina che risultano tra i più frequentemente prescritti.

In assenza di adeguata evidenza scientifica, quali accorgimenti devono essere osservati nel somministrare trattamenti oncologici a pazienti anziani?

A fronte di non univoche linee guida e in considerazione della scarsità dei dati della letteratura è raccomandabile estrema prudenza nell'uso dei dosaggi standard nell'anziano specificatamente 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 metaboliti eliminati dal rene siano ancora attivi

- Farmaci con basso indice terapeutico.

Su queste basi è quindi possibile stabilire un razionale per l'approccio alla terapia nell'anziano, così sintetizzabile:

- prescrivere il minor numero di farmaci possibile, preferendo quelli a caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche più studiate;
- utilizzare, se possibile, farmaci a breve emivita;
- iniziare con dosi basse di farmaco per poi aumentare progressivamente la posologia in rapporto alla risposta clinica; in genere occorre utilizzare dosi inferiori a quelle normalmente adottate per il giovane-adulto;
- monitorare regolarmente la risposta clinica e rivederla periodicamente;
- istruire il paziente sui potenziali effetti collaterali indotti dalla terapia e sulle altre problematiche terapeutiche maggiori nell'anziano, in modo da ottimizzare la compliance.

Recentemente, Alkan et al hanno condotto uno studio osservazionale che ha coinvolto 445 pazienti oncologici di età superiore ai 65 anni finalizzato ad identificare la prevalenza di interazioni farmacologiche severe e di prescrizioni potenzialmente inappropriate, secondo i criteri di Beers.

Interazioni farmacologiche severe erano presenti nel 35,1% dei pazienti, con una prevalenza significativamente più elevata nei pazienti ricoverati rispetto a quelli ambulatoriali (47.2 % vs 28.3 %, $p < 0.001$). Prescrizioni potenzialmente inappropriate sono state riscontrate nel 26.6 % dei pazienti, anche in questo caso con una prevalenza marcatamente più alta tra i pazienti ricoverati (48.4 % vs 14.2 %, $p < 0.001$).

4. Il caregiver

L'aumento dell'attesa di vita dei pazienti ha portato ad un aumento delle disabilità e malattie croniche cui il paziente e la sua famiglia devono far fronte. Il cancro modifica l'architettura familiare soprattutto i ruoli dei singoli elementi e del caregiver, che è colui/lei che si prende cura del malato in prima persona ed è una figura integrata nella cura del paziente oncologico con dei compiti professionali ed etici importanti. I caregivers sono dei collaboratori importanti per il medico identificabili come un ampliamento del team oncologico, e che provvedono al 70-80% delle cure. Il caregiver è coinvolto in molti aspetti della cura attraverso le diverse fasi della malattia oncologica, quali la somministrazione dei farmaci, la gestione dei sintomi, l'assistenza nutrizionale e dei pasti, la supervisione dei trattamenti, il supporto emotivo, la gestione di commissioni e dei conti familiari, la coordinazione delle cure, il controllo di strumenti elettronici, la comunicazione con l'equipe medico-infermieristica.

Come descritto nel Capitolo "Assistenza psicosociale dei malati oncologici" delle Linee Guida AIOM[82], uno dei punti più importanti della terapia di supporto in oncologia è il fornire informazioni ai pazienti e ai loro familiari/caregiver, in tutte le fasi della malattia. Un'informazione adeguata contribuisce a ridurre l'incertezza, a rafforzare nel paziente il senso di controllo, e aiuta il malato a prendere decisioni e relazioni tra caregiver e figure mediche hanno importanti implicazioni etiche e sociali [83].

La comunicazione tra caregiver e medici può essere spontanea e completa nella migliore delle ipotesi o parziale e incompleta per l'erronea convinzione da parte dei familiari di poter così proteggere il paziente. Infatti una difficoltà risiede nelle preferenze informative del paziente e nella fase del percorso di cura.

Un punto di partenza per definire il programma di cura del paziente anziano potrebbe essere la valutazione dei bisogni del paziente; il Geriatric Assessment (GA) è talvolta indicato per definire le necessità del paziente stesso. Successivamente, un team interprofessionale può sviluppare un piano di cura basato sul GA, personalizzato sul paziente, e modificabile nel tempo in base ai cambiamenti delle esigenze del paziente. Un punto di partenza per definire il programma di cura del paziente anziano potrebbe essere la valutazione dei bisogni del paziente; il Geriatric Assessment (GA) è talvolta indicato per definire le necessità del paziente stesso. Successivamente, un team interprofessionale può sviluppare un piano di cura basato sul GA, personalizzato sul paziente, e modificabile nel tempo in base ai cambiamenti delle esigenze del paziente. Va fatto un distinguo tra il caregiver del paziente giovane e quello del paziente anziano.

In confronto ai giovani adulti, i survivors anziani hanno problematiche specifiche come la polifarmacia e le comorbidità[84]

Circa il 25% dei caregivers di pazienti anziani ha un'età uguale o superiore a 65 anni, e il 5% ha più di 80 anni. Di quest'ultimo gruppo, il 34% è impegnato per circa 35 ore alla settimana nella gestione della cura del paziente, paragonabile a un lavoro a tempo pieno; inoltre i 2/3 dei caregivers anziani hanno loro stessi condizioni di salute o disabilità significative[85].

L'attività assistenziale del caregiver ha un forte impatto sulla qualità di vita del caregiver stesso, per quanto concerne la sua salute fisica, emotiva/psicologica, spirituale e sociale. La sua attività assistenziale aumenta inoltre proporzionalmente con la sua età e con essa la loro mortalità, che è significativamente maggiore rispetto ai coetanei che non hanno necessità di assistere i propri cari [86-88]. Considerando lo stress e il carico che vivono, i caregivers di pazienti anziani necessitano di servizi di supporto sanitario, psicosociale, comunitario e di sollievo per prevenire conseguenze negative correlate al proprio ruolo di caregivers. Tuttavia, vi sono spesso barriere nell'ottenere questi servizi, come ad esempio, la mancanza di trasporti per accedere agli interventi, la non disponibilità di un secondo caregiver in caso di assenza[89].

Il paziente anziano è solitamente molto motivato a rimanere a domicilio nonostante la malattia e le disabilità. Inoltre i familiari sentono la pressione di dovere provvedere alla cura del paziente a causa della scarsità dei servizi offerti dalla comunità e all'impegno economico, a tal punto che più membri della famiglia condividono il ruolo di caregiver. I familiari sono spesso coinvolti in decisioni stressanti durante il percorso di cura del paziente, incluse decisioni in merito all'invio in hospice o altri programmi di cura palliativi anche inerenti alla questione di fine vita[90].

Vi sono carichi significativi associati alla cura dei propri cari ammalati di cancro. Tuttavia la qualità di vita del caregiver è spesso trascurata. Con l'aumentare del numero di pazienti anziani con cancro, è importante valutare se l'età del paziente e la sua qualità di vita sono correlate con la qualità di vita del caregiver. In uno studio, Shahi V. ha osservato che, nonostante il paziente anziano affetto da cancro abbia un stato funzionale peggiore, i caregivers di pazienti anziani con tumore avanzato hanno una migliore qualità di vita e minori disturbi dell'umore rispetto ai caregivers di pazienti giovani; inoltre quando i pazienti hanno una buona qualità di vita, anche i caregivers hanno una buona qualità di vita[91]. La qualità di vita dei caregivers si modifica lungo il percorso della malattia, essendo più bassa quando i pazienti raggiungono la fase avanzata di palliazione. All'inizio della fase terminale di malattia, infatti, la depressione e il carico emotivo sono maggiori che in altre fasi di malattia. Quando sono i figli a fungere da caregiver essi devono bilanciare la cura dei genitori anziani, le richieste lavorative e i bisogni della propria famiglia. Conflitti familiari e sconforto dovuto alla sensazione di non riuscire a dare il meglio sono frequenti (situazione nota come "sindrome di Enea")[92-94]

5. Stato nutrizionale e cachessia nel paziente oncologico anziano.

La perdita di peso involontaria nel paziente anziano è un evento comune e riveste un ruolo importante nel condizionare la suscettibilità alle infezioni, la qualità di vita e la sopravvivenza[95]. Infatti, indipendentemente dal tumore, nel paziente anziano lo stato nutrizionale può essere compromesso a causa di molteplici fattori[96]. Lo stato cognitivo alterato, le alterazioni dello stato di coscienza, disordini psichiatrici maggiori, possono determinare una modificazione nella qualità e nella quantità dell'apporto alimentare. Uno studio prospettico condotto su 643 pazienti anziani affetti da tumori di diverse sedi ha dimostrato come la presenza di sindrome geriatrica (ossia deficit cognitivo, depressione e cadute) sia un fattore di rischio per lo sviluppo di malnutrizione indipendentemente dalla sede del tumore e dallo stadio metastatico di malattia[42]. Nell'anziano le seguenti condizioni possono influenzare negativamente l'introito alimentare e l'assorbimento intestinale: gastrite atrofica, rallentamento dello svuotamento gastrico (con precoce senso di ripienezza postprandiale), atrofia e fibrosi del pancreas con difficoltà nei processi digestivi, alterazioni dell'alvo intestinale (disfunzioni motorie del colon). Inoltre nel paziente anziano lo sviluppo di anoressia, determinato da alterazioni del gusto e dell'olfatto, dalla depressione o da altri disordini neurologici, dalle sopraccitate problematiche gastrointestinali o dalla tossicità dei trattamenti sistemici, è un'altra causa che compromette lo stato nutrizionale.

Inoltre, nel paziente anziano inoltre si osserva una perdita peculiare di massa muscolare legata all'età che prende il nome di "sarcopenia"[97], tipicamente associata ad un declino dell'attività fisica, funzionale e

prestazionale del paziente. Infatti, con l'invecchiamento si verificano delle sostanziali modificazioni della composizione corporea: vi è una diminuzione della massa magra, un aumento della massa grassa, una diminuzione dell'acqua corporea, perdita della massa muscolare, di azoto, calcio e di contenuto minerale osseo. La sarcopenia può essere definita come un valore di massa muscolare inferiore di due deviazioni standard del valore corrispondente dell'adulto sano[98].

Possono essere riconosciute alcune principali cause della sarcopenia nell'anziano:

- L'inattività fisica e lo stile di vita sedentario;
- I ridotti livelli di ormoni o la diminuita risposta ad essi (ormone della crescita, androgeni, IGF-1, Deidroepiandrosterone solfato, Estrogeni, Vitamina D);
- Diminuzione della sintesi di proteine;
- Processi neurodegenerativi;
- Diminuita capacità funzionale;
- Diminuzione del metabolismo basale.

Dal punto di vista fisiopatologico vi è un'alterazione a livello delle fibre muscolari di tipo II (tipo anaerobio) compatibile con un processo di denervazione e reinnervazione secondario a un processo neuropatico cronico[97].

Nel paziente neoplastico anziano la condizione di sarcopenia legata all'età è ulteriormente aggravata dalle modificazioni metaboliche indotte dal tumore di per sé e dalle tossicità associate ai trattamenti[95]. In particolare, lo stato infiammatorio cronico associato al tumore, e caratterizzato dalla produzione di citochine proinfiammatorie, induce una serie di modificazioni del metabolismo energetico e dei singoli nutrienti (proteine, lipidi e glucidi) che portano allo sviluppo della cosiddetta cachessia neoplastica[99].

La cachessia neoplastica è definita come la perdita di peso maggiore o uguale al 5% nell'arco degli ultimi 6 mesi. In caso di sarcopenia è sufficiente una perdita di peso superiore al 2% del peso corporeo per fare diagnosi di cachessia[100]. Tale perdita di peso si associa ad una serie di segni e sintomi quali riduzione della massa muscolare con ridotta capacità funzionale, anoressia, fatigue, anemia, immunodepressione che configurano il complesso quadro della sindrome da anoressia/cachessia neoplastica[101]. Inoltre gli effetti collaterali dei trattamenti antineoplastici quali nausea, vomito, mucositi, diarrea, stipsi, possono essere implicati nella patogenesi della malnutrizione del paziente oncologico anziano. Bisogna inoltre sottolineare l'emergente evidenza di sarcopenia quale effetto collaterale dei farmaci a target molecolare, quali gli inibitori di tirosin chinasi (sunitinib, sorafenib, etc..). Tali agenti in virtù del loro meccanismo d'azione che impatta sulle vie di sintesi muscolare (AKT/mTOR, AMPK) sono associati ad una specifica condizione di perdita di massa muscolare[102].

La perdita di peso corporeo e di associata massa muscolare a causa della sarcopenia e/o della cachessia crea quindi una complessa sindrome metabolica che compromette fortemente la qualità di vita del paziente e impatta sull'efficacia e tollerabilità della specifica terapia antineoplastica[103]. Tale condizione è oggi riconosciuta come una delle cause di fragilità nel paziente anziano e concorre fortemente alla disabilità[104]. Infatti, secondo alcuni autori la presenza di almeno due delle seguenti caratteristiche nutrizionali/metaboliche/funzionali definisce una condizione di "fragilità" nel paziente anziano: perdita del 10% del peso corporeo negli ultimi 12 mesi, ridotto introito calorico, difficoltà nell'iniziare un movimento, lentezza nell'eseguire un movimento, perdita della forza di prensione, astenia[105].

Lo stato nutrizionale condiziona fortemente la prognosi del paziente oncologico anziano e la risposta ai trattamenti antineoplastici. In questo ambito, una meta-analisi sistematica della letteratura pubblicata recentemente[106] ha dimostrato come lo stato nutrizionale condizioni una peggiore prognosi in pazienti anziani sottoposti a trattamento chemioterapico. Allo stesso modo uno studio prospettico condotto su 143 pazienti affetti da carcinoma del colon retto con età superiore a 70 anni e sottoposti a chemioterapia adiuvante o chemioterapia palliativa, ha dimostrato che la condizione di malnutrizione era significativamente associata con un aumentato rischio di mortalità in pazienti sottoposti a chemioterapia ad intento palliativo[107]. Un'altro studio recente condotto su una popolazione di pazienti anziani affetti da carcinoma del colon retto in trattamento attivo o in remissione di malattia, oltre a confermare la correlazione tra malnutrizione e mortalità, ha dimostrato che almeno il 35.2% dei pazienti necessitava di un qualche intervento nutrizionale ed il 4.4% lo richiedeva con urgenza[108]. Inoltre, lo stato nutrizionale ed il rischio di malnutrizione nel paziente anziano neoplastico sono inoltre fattori indipendenti predittivi di comparsa di depressione durante il trattamento antineoplastico[109].

La valutazione dello stato nutrizionale nel paziente anziano oncologico deve tenere conto di diversi fattori:

1. Lo stato nutrizionale prima della malattia;
2. Istotipo e sede di neoplasia;
3. Tossicità dei trattamenti locali e sistemici

La valutazione dello stato nutrizionale deve includere i seguenti parametri: - perdita di peso, BMI, valutazione della composizione corporea, introito nutrizionale con la dieta, dosaggio dei parametri di laboratorio quali albumina e proteina C-reattiva e strumenti multidimensionali di valutazione. Alcuni di questi strumenti di screening dello stato nutrizionale, quali il “Malnutrition universal screening tool” (MUST), il “Short nutritional assessment questionnaire (SNAQ)” ed il “Nutritional Risk Score” (NRS) non sono stati validati nella popolazione anziana.

Viceversa, il Mini Nutritional Assessment (MNA), anche nella sua versione ridotta (MNS-short form), ha dimostrato di essere uno strumento valido nel definire lo stato nutrizionale nel paziente anziano ed il suo impatto in termini prognostici in studi di coorte prospettici [110].

Uno studio di coorte prospettico su 131 pazienti di età superiore ai 60 anni ospedalizzati ha valutato la capacità del “Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)” di correlare con la prognosi in confronto con il MNA. In questo studio l'indice GNRI ha dimostrato un maggiore valore prognostico nella descrizione e classificazione dello stato nutrizionale e delle complicanze associate allo stato nutrizionale oltreché una maggiore semplicità di utilizzo rispetto al MNA [111].

Considerata la complessa patogenesi della malnutrizione nel paziente oncologico anziano, la valutazione dello stato nutrizionale deve essere inclusa nell'ambito della VGM [112]. La valutazione delle modificazioni dello stato nutrizionale (in particolare, perdita di peso e riduzione dell'introito di cibo) è stata inserita anche in un test di screening di definizione del rischio geriatrico (G8) il cui valore predittivo di declino funzionale nonché il ruolo prognostico è stato recentemente dimostrato in uno studio prospettico randomizzato condotto su 937 pazienti anziani (età superiore a 70 anni) con tumori di differenti sedi [57].

Per quanto riguarda invece la valutazione della composizione corporea e la definizione dello stato di sarcopenia e cachessia, attualmente uno dei metodi più validi è rappresentato dalla misurazione della massa muscolare tramite esame TC condotto a livello della 2° e 3° vertebra lombare, con il vantaggio che tale parametro può essere raccolto al momento della rivalutazione strumentale di routine eseguita dal paziente oncologico per la stadiazione e rivalutazione dello stato di malattia [113].

Trattamento della malnutrizione/cachessia nel paziente oncologico anziano

Sintesi dei livelli di evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti anziani malnutriti o a rischio di malnutrizione o fragili, l'utilizzo di supplementi nutrizionali per os è raccomandato al fine di migliorare l'introito energetico/proteico e lo stato nutrizionale	Positiva forte

Descrizione delle evidenze

Almeno due metanalisi della letteratura dimostrano che in pazienti anziani malnutriti o a rischio di malnutrizione o fragili l'uso di supplementi nutrizionali per os possa migliorare l'introito energetico, proteico e di micronutrienti, lo stato nutrizionale e in alcuni casi la sopravvivenza. Tali evidenze derivano da alcuni studi di fase III randomizzati condotti specificatamente su una vasta popolazione di pazienti anziani e da metanalisi della letteratura [114-117] (**Livello di evidenza 1++**). Dal punto di vista della supplementazione proteica e aminoacidica, la “International Cachexia Society” e le linee guida ESPEN raccomandano per le persone anziane una ingestione giornaliera di 1-1,5 grammi di proteine/kg [118, 119]. Bisogna a questo proposito sottolineare che gli aminoacidi essenziali costituiscono lo stimolo primario per la sintesi proteica e, insieme all'esercizio fisico, sono capaci di aumentare la quantità netta di sintesi proteica

muscolare anche nel paziente anziano[120]. In uno studio a lungo termine in una popolazione di pazienti anziani sarcopenici la somministrazione di 8 grammi/die di aminoacidi essenziali per 18 mesi ha aumentato la massa muscolare, ridotto i livelli di infiammazione e migliorato la sensibilità insulinica[121]. Naturalmente, la dose di aminoacidi somministrata deve tenere in considerazione le policomorbidità del paziente oncologico anziano e la funzionalità renale.

Sintesi dei livelli di evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	I supplementi nutrizionali orali (proteico/calorici a base di aminoacidi e/o vitamine) dovrebbero essere usati nei pazienti anziani oncologici in caso di malnutrizione[116].	Positiva forte

Viceversa non vi sono attualmente studi clinici randomizzati controllati diretti sulla popolazione anziana che dimostrino l'efficacia del supporto nutrizionale enterale e parenterale sull'aumento della massa magra, sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita.

Sintesi dei livelli di evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	La nutrizione entrale e la nutrizione parenterale dovrebbero essere prese in considerazione solo nei casi che non hanno una breve aspettativa di vita e la cui cachessia è secondaria a cause di ostruzione od ostacolo nel tratto digestivo.	Positiva debole

*Opinione espressa dal panel

E' indicato un trattamento farmacologico della malnutrizione/cachessia nel paziente oncologico anziano?

Raccomandazione: Attualmente non esistono sufficienti evidenze per raccomandare una specifica terapia farmacologica per il trattamento della cachessia neoplastica nei pazienti oncologici anziani. I progestinici di sintesi sono associati ad un miglioramento del peso corporeo, dell'appetito e del benessere generale ma possono essere associati ad importanti effetti collaterali.

Forza della raccomandazione. POSITIVA DEBOLE

Descrizione delle evidenze

Per quanto riguarda la terapia farmacologica della cachessia, attualmente sono molto poche le esperienze specificatamente condotte nella popolazione anziana.

Una metanalisi pubblicata nel 2013 ha valutato che almeno 23 studi hanno testato l'efficacia del megestrolo acetato in pazienti oncologici con tumori di differenti sedi (tumori del polmone, pancreas e tratto gastroenterico, testa-collo, tumori ginecologici e altri). Gli studi hanno dimostrato che l'utilizzo del progestinico nella popolazione oncologica generale induce un aumento significativo del peso corporeo (tre studi), dell'appetito (quattro studi), e miglioramento della qualità della vita (due studi inclusi)[122]. Uno studio randomizzato, doppio-cieco, versus placebo, condotto specificatamente su una popolazione di pazienti anziani con cachessia da differenti cause, incluso il cancro, non ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di aumento di peso, appetito e qualità di vita nei pazienti trattati con megestrolo acetato rispetto a quelli trattati con placebo [123, 124] (**Livello di evidenza 1++**).

E' da sottolineare che è stata documentata la possibilità di aumento di mortalità, in virtù in particolare dell'aumento rischio tromboembolico, in pazienti geriatrici ospedalizzati e/o allettati con perdita di peso associata a patologia neoplastica in trattamento con megestrolo acetato [39].

Stessa cautela deve essere utilizzata per i cortisonici che si sono dimostrati efficaci nell'indurre aumento di peso, appetito e miglioramento del senso di benessere, ma che, se somministrati per lunghi periodi, potrebbero comportare una maggiore incidenza di effetti indesiderati nella popolazione di anziani "fragili"[125] (**Livello di evidenza 3**).

Sintesi dei livelli di evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	I progestinici di sintesi potrebbero essere usati nel trattamento della cachessia geriatrica, valutando per ogni singolo caso il rapporto rischio/beneficio[123].	Positiva debole

Altri studi hanno valutato l'uso di altri farmaci quali grelina e agenti anabolizzanti[126]. In particolare un analogo della grelina, l'anamorelin, in due studi randomizzati in doppio cieco che hanno arruolato una popolazione totale di quasi mille pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato, ha determinato un aumento della massa magra rispetto al placebo, non è stata registrata una differenza significativa tra i bracci di trattamento per quanto riguarda l'altro endpoint primario dello studio, ossia la variazione di forza muscolare misurata con il dinamometro[127]. Il vantaggio in termini di peso corporeo e di miglioramento dei sintomi di anoressia e cachessia è stato significativamente favorevole per il braccio con anamorelin anche nella popolazione specifica dei pazienti anziani (età >65 anni)[128].

Inoltre, Garcia e coll. hanno pubblicato i risultati di un'analisi integrata di due studi di fase 2 randomizzati versus placebo, in doppio cieco dimostrando un beneficio in termini di miglioramento di massa magra nei pazienti trattati con anamorelin rispetto al placebo[129].

Per quanto riguarda invece l'uso di agenti anabolizzanti, Dobs e coll. hanno condotto uno studio randomizzato, doppio cieco versus placebo in una popolazione di 159 pazienti neoplastici con cachessia, dimostrando un aumento significativo della massa magra nel braccio con enobosarm, un modulatore selettivo del recettore per gli androgeni. Il trattamento sperimentale è stato inoltre ben tollerato[130].

Alcuni studi pur dimostrando un aumento significativo della massa magra, in alcuni casi hanno riportato anche un'augmentata incidenza di effetti collaterali nei pazienti anziani. Al fine di ridurre le tossicità nella terapia farmacologica del paziente anziano devono essere tenuti in considerazione: l'eventuale presenza di comorbidità, le insufficienze di organi o apparati, il performance status e la prognosi, la polifarmacoterapia ovvero la presenza di medicamenti simultanei che possono aumentare il rischio di interazioni fra farmaci e di conseguenti reazioni indesiderate (tossicità, mancanza di efficacia)[126].

Inoltre, nel paziente anziano così come nell'adulto le linee guida sottolineano come una volta che si instaura il processo cachettico severo (cachessia refrattaria) ogni intervento di tipo nutrizionale e farmacologico non sembra modificare in maniera significativa lo stato del paziente e la sua sopravvivenza. La possibilità di intervenire precocemente modificando eventuali deficit nutrizionali o rallentando il processo di sarcopenia potrebbe essere in grado di modificare la storia naturale della cachessia nel paziente anziano.

Sintesi dei livelli di evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti anziani malnutriti o a rischio di malnutrizione o fragili, l'esercizio fisico in associazione ad un'adeguata supplementazione nutrizionale potrebbe migliorare la massa muscolare e la capacità funzionale	Positiva debole

Descrizione delle evidenze:

L'analisi sistematica della letteratura non ha identificato al momento trials clinici randomizzati di qualità elevata (ma solo studi di bassa qualità e con alto rischio di bias) sull'efficacia dell'esercizio clinico in associazione al supporto nutrizionale in pazienti anziani oncologici malnutriti o a rischio di malnutrizione[131, 132].

Nonostante il basso livello delle evidenze (Livello di evidenza 1-) nelle persone anziane oncologiche con malnutrizione o a rischio di malnutrizione dovrebbe essere raccomandato lo svolgimento di attività fisica in aggiunta al supporto nutrizionale, dal momento che il muscolo è ancora capace di rispondere allo stimolo anabolico, specialmente in associazione a supplementazione adeguata, e pertanto l'esercizio può aiutare a contrastare il declino della funzione e forza muscolare. Naturalmente, l'attività fisica deve essere personalizzata e prima di intraprenderla devono essere valutate eventuali controindicazioni[133]

6. Valutare il paziente anziano: il risk assessment nel paziente sottoposto a chemioterapia.

La valutazione geriatrica è in grado di predire la tossicità da chemioterapia nel paziente anziano?

Descrizione delle evidenze.

Gli obiettivi principali del trattamento oncologico nel paziente fragile/vulnerabile sono il controllo dei sintomi, la risposta o stabilità alla terapia con tossicità minime/accettabili, il miglioramento o il mantenimento della qualità di vita. I pazienti, definibili "fit" secondo i criteri della VGM, possono tollerare una terapia standard anche con finalità di guarigione (dipendente ovviamente dal tipo e stadio di neoplasia); pazienti cosiddetti fragili sono candidati alla sola terapia palliativa o a schemi di trattamento adeguatamente ridimensionati allo scopo di ridurre il rischio di sviluppare tossicità. Tutti i pazienti definiti non fit e non fragili, spesso definiti "vulnerabili", richiedono un trattamento personalizzato, con schemi di terapia che prevedono farmaci con profilo di tossicità migliore e dosaggio spesso adeguato alle condizioni generali del paziente (Tabella 4 e Tabella 5).

Alcuni studi hanno valutato la capacità di alcuni elementi clinico-laboratoristici di orientare il percorso terapeutico stratificando il paziente per classi di rischio. Due studi americani hanno individuato due score di rischio per i paziente anziani sottoposti a chemioterapia.

Nel primo studio sono stati valutati 500 pazienti con 65 anni e più affetti da diversi tipi di tumori e trattati con diversi regimi chemioterapici. È stato sviluppato uno schema di stratificazione del rischio per la tossicità di grado 3-5 da chemioterapia. Sono stati identificati 7 fattori di rischio indipendenti (età > 73 aa, tipo di cancro, dose standard, polichemioterapia, cadute negli ultimi sei mesi, disabilità alle IADL e diminuzione dell'attività sociale). In base a questi fattori la scala, che va da 1 a 7, predice il rischio di grave tossicità correlata alla chemioterapia dal 23% al 100% [134] (**Livello di evidenza 2+**).

Nel secondo studio in 562 pazienti con diverse forme tumorali, è stato valutato il rischio individuale di grave tossicità da chemioterapia (tossicità ematologiche di grado 4 o tossicità non-ematologica di grado 3-4 secondo il Common Toxicity Criteria v. 3.0.). Sono state analizzate numerose variabili cliniche (età, sesso, BMI, pressione diastolica, stadio del cancro, comorbidità (CIRS-G), polifarmacoterapia, emocromo, test epatici, LDH, clearance della creatinina, albumina, stato di salute auto-valutata, ECOG PS, IADL, GDS, MMSE, valutazione nutrizionale (MNA), invasione del midollo, chemioterapia precedente, e la risposta del tumore). La tossicità attesa da chemioterapia (chemotox) è stata corretta utilizzando il MAX2 score [135]; è stato quindi determinato l'indice di rischio, il CRASH score. Usando il CRASH score, LDH, pressione diastolica, e chemotox risultavano le migliori variabili predittive di tossicità ematologica severa. ECOG-PS, Mini-Mental Status, Mini Nutritional Assessment and chemotox si sono dimostrate le migliori variabili predittive di tossicità non ematologica severa. Il CRASH score identifica 4 categorie (0-3, 4-6, 7-9, >9) di pazienti con rischio variabile di tossicità da 61% al 100% [136] (**Livello di evidenza 2+**).

Un trial multicentrico francese ha arruolato 348 pazienti affetti da diverse forme tumorali, chemo-naive che sono stati sottoposti ad una valutazione geriatrica abbreviata prima di ricevere una prima linea di chemioterapia. L'end point principale dello studio era la ricerca di fattori predittivi della mortalità precoce (<6 mesi). La malattia avanzata (odds ratio [OR], 3.9; 95% CI, [1.58 to 9.73]), un basso MNA score (OR 2.77; 95% CI, [1.24 - 6.18]), sesso maschile (OR, 2.40; 95% CI, [1.2 - 4.82]), e un lungo GUG (get up and go test) (OR, 2.55; 95% CI, [1.32 - 4.94]) erano fattori associati a maggiore rischio di mortalità precoce [137] (**Livello di evidenza 2+**).

Una pooled analysis di quattro studi, tre osservazionali e un randomizzato in doppio cieco, ha mostrato come i pazienti anziani affetti da diversi tipi di tumori solidi, valutati dalla VES-13 avevano un rischio di 2.39 (1.59–3.60) volte aumentato di sviluppare tossicità ematologica di grado 3/4 ($p < 0.0001$) e di 1.70 (1.06–2.71) ($p 0.027$) volte di avere tossicità non ematologica di grado 3/4 se il loro score basale era superiore a 3[138].

Un recente studio francese, il ESOGIAGFPC- GECP 08-02, ha randomizzato 494 pazienti anziani affetti da neoplasia del polmone non a piccole cellule avanzata a ricevere trattamento chemioterapico secondo un approccio oncologico standard oppure un approccio orientato in base alla valutazione geriatrica [17]. I risultati del trial hanno evidenziato un'assenza di differenze significative tra i due gruppi per quanto concerne il tasso di risposte obiettive, il tasso di controllo di malattia. I pazienti trattati secondo un'orientamento geriatrico tuttavia sviluppavano complessivamente minori tossicità di ogni grado. Inoltre, il rapporto di pazienti trattati con chemioterapia standard e quelli trattati con sola BSC differivano significativamente tra i due gruppi con riduzione del rischio di under e overtreatment.

Sintesi dei livelli di evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	La valutazione geriatrica dovrebbe essere usata con cautela nei pazienti anziani per predire la tossicità da chemioterapia[136]	Positiva Debole

Stadi	Descrizione	Trattamento
Primo	Non limitazioni nelle normali attività. Non significative comorbidità.	Terapia standard con adeguata terapia di supporto
Intermedio (Vulnerabile)	Punteggio 3 o maggiore al VES-13 Punteggio 14 o minore al G8 Dipendente in due o più IADL Comorbidità di grado moderato	Terapia come primo stadio dopo riabilitazione. Altrimenti, precauzionalmente iniziare con terapia a dosaggio ridotto Adeguato Caregiver.
Secondario (Fragile)	Definito da una o più caratteristiche seguenti: - ADL dipendente - Una o più Sindromi Geriatriche Altra definizione - aumento 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 stato funzionale. Terapia palliativa che può comprendere l'uso di una chemioterapia a basso dosaggio con terapia di supporto.
Breve aspettanza di vita	Aspettativa di vita inferiore ai 3 mesi. Assenza di riserve funzionali.	Solo terapia palliativa.

Tabella 3: Valutazione Geriatrica Multidimensionale e strategie di trattamento

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

Tabella 4: Algoritmo di trattamento del paziente anziano con tumore

7. Farmacologia clinica degli antitumorali nel paziente anziano

L'uso razionale di un farmaco prevede la conoscenza di alcune informazioni fondamentali in numerosi ambiti:

- Le dosi tollerate e la via di somministrazione più appropriata
- I rischi di tossicità ed il relativo decorso clinico
- Le vie principali di eliminazione e le regole di un eventuale aggiustamento di dose in caso di disfunzione di organi escretori
- le principali interazioni tra farmaci della stessa classe o di classi diverse.

Il ridotto rapporto tra la dose efficace e la dose tossica (indice terapeutico) che caratterizza i farmaci antineoplastici, e le modificazioni età correlate dei sistemi d'organo, rendono cruciale conoscere il comportamento cinetico, ovvero 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, tabella 7 [139].

PARAMETRI	MODIFICAZIONI	MECCANISMI FISIOPATOLOGICI
Assorbimento gastrointestinale	Diminuito	Diminuita superficie mucosa Diminuita circolazione splancica 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

Tabella 5: Variazione dei parametri farmacocinetici nel paziente oncologico anziano.

Nella Tabella 6 e 7 sono passati in rassegna alcuni farmaci antitumorali la cui farmacologia clinica è largamente condizionata nel paziente oncologico anziano in relazione alle modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche tipiche della senescenza [140-160].

FARMACO	MODIFICAZIONI FARMACOCINETICHE LEGATE ALL'INVECCHIAMENTO	CONSEGUENZE CLINICHE	REF
Paclitaxel	Diminuzione della clearance del paclitaxel sia libero che totale ed aumento dell'AUC.	Aumento della tossicità $G \geq 3$. Maggiore rischio di neutropenia a parità di dose.	Lichtman et al[161] Smorenburg et al[157]
Docetaxel	Diminuzione della clearance del 7% oltre i 70 anni).	Maggiore rischio di neutropenia a parità di dose.	Bruno et al[142] Minami et al[155]
Vinorelbina	Diminuzione della clearance della vinorelbina con conseguente aumento della AUC.	Maggiore rischio di tossicità ematologica.	Gauvin et al[146]

FARMACO	MODIFICAZIONI FARMACOCINETICHE LEGATE ALL'INVECCHIAMENTO	CONSEGUENZE CLINICHE	REF
Capecitabina	A causa della riduzione della massa magra le formule di Crockfort-Gault può sovrastimare la clearance della creatinina, che dunque dovrebbe essere corretta per età o misurata sulle urine delle 24 ore.	Rischio di sovradosaggio se la dose non viene adattata alla corretta clearance della creatinina.	[106]
Metotrexate	Clearance della quota libera e totale del methotrexate inversamente proporzionale all'età.	Maggiore rischio di tossicità.	Bressolle et al[141]
Oxaliplatino	La clearance è correlata con la velocità di filtrazione glomerulare.	Nessun rischio se viene monitorata la funzionalità renale.	Dees[144], Graham et al[147]
Etoposide	Aumento della quota libera per calo delle proteine plasmatiche, riduzione della clearance renale.	Valutare le proteine totali e correggere la clearance della creatinina per età o misurarla sulle urine delle 24 ore Considerare un maggiore rischio di tossicità ematologica a parità di dose rispetto ai giovani.	Toffoli[160], Miller[154], Ando et al[140]
Doxorubicina	Lieve diminuzione della total body clearance. Modesta correlazione tra età e volume di distribuzione .	Diminuzione età-correlata della conta deineutrofili al nadir.	Li et al[151] Dees et al[144]

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)

Se da un lato appare necessario trattare i pazienti anziani con tutti i farmaci a disposizione, è altrettanto importante ridurre gli effetti collaterali, tabella 11 [162-168], delle terapie 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.

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

Tabella 7. – La tossicità da farmaci antitumorali nel paziente anziano

Vi sono almeno tre principi a cui attenersi nell'adattamento della dose del farmaco antitumorale in presenza o per prevenire eventuali tossicità, ovvero:

1. il monitoraggio plasmatico del farmaco e/o dei suoi metaboliti attivi;
2. l'adattamento della dose in relazione alla funzionalità degli apparati emuntori;
3. la riduzione della dose in relazione al grado di tossicità sviluppata in corso di trattamento e/o riciclo, obiettivamente sia clinicamente che con parametri di laboratorio, tabelle, 7, 8, 9 e 10 [169, 170].

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

Tab. 8 - Criteri di valutazione della funzionalità epatica e dosi consigliate nel trattamento con Antracicline

L'adattamento della dose in relazione alla **funzionalità degli apparati emuntori** è essenziale per compensare il declino della funzione di escrezione associata all'età e per minimizzare gli effetti tossici dei farmaci antitumorali.

Farmaci antitumorali a **prevalente escrezione renale** possono risultare particolarmente tossici in caso di riduzione del filtrato glomerulare, condizione relativamente comune nell'anziano. Eventuali modificazioni delle dosi, anche iniziali, del farmaco antitumorale devono essere correlate al filtrato glomerulare del soggetto secondo apposite formule (es Cockcroft-Gault per la stima della clearance della creatinina o la formula di Kintzel-Dorr); le dosi successive, tuttavia, vanno modulate in relazione all'andamento della funzionalità renale e l'eventuale comparsa di complicanze.

Le dosi di farmaci antitumorali a prevalente escrezione biliare o inattivazione epatica dovrebbero essere adeguatamente adattate ai parametri di funzionalità epatica (Tab 10 e 12). Prendendo come esempio una classe omogenea di antitumorali prevalentemente eliminati per via epatica quali le antracicline, in presenza di alterazioni della funzionalità epatica le dosi potranno essere ridotte fino al 25% della dose standard.

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.

Per ultimo, un criterio legato all'osservazione corrente in corso di trattamento chemioterapico, non solo nell'anziano, è lo **sviluppo di tossicità obiettivamente** 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, è preferibile 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).

Antitumorale	Cr Cl (mL/min)	Riduzione di dose
Daunorubicina[171]	Creatinina > 265 µmol/L	50%
Epirubicina[172]	Sono necessarie dosi iniziali più basse a giudizio clinico se creatinina sierica è > 440µmol/L	
Idarubicina[173, 174]	≥ 50	100%
	10-50	75%
	< 10	50%

Antitumorale	Cr Cl (mL/min)	Riduzione di dose
Ciclofosfamide[175]	≥ 10	100%
	< 10	75%
Citarabina[176, 177]	> 60	100%
	46-60	60%
	31-45	50%
	< 30	Sospendere
Gemcitabina[178]	Non sono riportati criteri di riduzione di dose, utile comunque cautela in caso di insufficienza renale	
6-Mercaptopurina[179]	50-80	<u>Intervalli di dose (h)</u> 24-36
	10-50	48
Mitomicina C[180, 181]	≥ 10	100%
	< 10	75%
Procarbazina[182]	Non sono riportati criteri di riduzione di dose, utile comunque cautela in caso di insufficienza renale	
6- Tioguanina[183, 184]	Non sono riportati criteri di riduzione di dose, utile comunque cautela in caso di insufficienza renale	
Capecitabina[185-187]	50-80	100%
	30-50	75%
	< 30	Sospendere
Acido Zoledronico[188]	> 60	4,0 mg
	50-60	3,5 mg
	40-49	3,3 mg
	30-39	3,0 mg

Tabella 9 - Adattamento della dose (in %) di alcuni farmaci antitumorali escreti per via renale in caso di insufficienza renale

	% di farmaco escreto nelle urine	% di farmaco escreto nella bile	Fosfatasi alcalina	AST/ALT	Bilirubina (µmol/L)	Dose		
Doxorubicina[189]	< 10 (3-10)	40-50		2-3 x ULN	-	75%		
				> 3 x ULN ^{Nor}	20-51	50%		
				-	51-85	25%		
				-	> 85	Omettere		
Doxorubicina liposomiale pegilata[190]	5,5%					Carcinoma ovaricoo mammario	Sarcoma di Kaposi	
						<21	100%	100%
						21-51	75%	50%
						>51	50%	25%
Epirubicina[172]	<10 (9-10% entro le 48 h; 20-27% entro 4 giorni)	40		2-4 x ULN ^{Nor}	21-51	50%		
				>4 x ULN ^{Nor}	> 51	25%		
				Controindicato nell'insufficienza epatica severa				
Daunorubicina[171]	14-25	40		-	26-51	75%		
				-	52-85	50%		
				-	>85	Non raccomandato		
Idarubicina[173]	<10	17		AST 60 - 180 IU/L or	40-86	50%		
				-	>86	Omettere		
Mitoxantrone[191, 192]	<10 (6-11)	25		Controindicato nell'insufficienza epatica severa				
Paclitaxel[193]	14	71		<10 x ULN and	≤1,25 x ULN	175 mg/m ²		
				<10 x ULN and	1,26-2 x ULN	135 mg/m ²		
				<10 x ULN and	2,01-5 x ULN	90 mg/m ²		
				≥10 x ULN or	>5 x ULN	Non raccomandato		
Abraxane®[194, 195]	4	20		<10 x ULN and	≤1,25 x ULN	260 mg/m ² (100%)		
				<10 x ULN and	1,26-2 x ULN	ridurre a 200 mg/m ²		
				<10 x ULN and	2,01-5 x ULN	ridurre a 130 mg/m ²		
				>10 x ULN or	>5 x ULN	Non raccomandato		
Docetaxel[196, 197] (3weeks)	5-6	80		<2,5 x ULN and	< 1,5 x ULN	-	100 mg/m ²	
				2,5-6 x ULN and	1,5-3,5 x ULN	-	75 mg/m ²	
				>6 x ULN e	>3,5 x ULN or	>ULN	omettere	
Vincristina[198]	10-20	80			<25	100%		
					26-50	50%		
					>50	25%		

Antitumorale	% di farmaco escreto nelle urine	% di farmaco escreto nella bile	Fosfatasi alcalina	AST/ALT	Bilirubina (µmol/L)	Dose
Vinblastina[199]	<1	95			25-50	50%
					>50	25%
Vinorelbina[200]	18	46			<35	100%
					36-50	50%
					>50	25%
Clorambucile[201]	<1	/	Dovrebbe essere considerata una riduzione di dose nell'insufficienza epatica			
Ciclofosfamida[202]	5-25	31-66	Non è richiesto un aggiustamento di dose sulla base della funzionalità epatica			
Citarabina[177, 203, 204]	11	/	Ridurre la dose del 50% in caso di bilirubinemia totale >34 µmol/L ed aumentare la dose ai cicli successivi se ben tollerata			
5-Fluorouracile[205-209]	<10	/		AST >180 U/L OR	>85 micromol/L	Omettere
Gemcitabina[178]	92-98	/			> 27 micromol/L	Partire con dose di 800 mg/m ²
6-Mercaptopurina[210]	7-40	/	Dovrebbe essere considerata una riduzione di dose nell'insufficienza epatica			
Procarbazina[206, 211-213]	25-70	Minima		AST/GGT >5ULN OR	>25 µmol/L	Omettere fino a normalizzazione della funzionalità epatica
				ALT or AST 1.6-6 ULN	>85 micromol/	
6-Tioguanina[183, 184]	54 (5h) 75 (24h)	Non riportato	Pur in mancanza di linee guida specifiche, dovrebbe essere considerata una riduzione di dose in caso di insufficienza epatica			

Tabella 10- Farmaci antitumorali a prevalente escrezione biliare ea prevalente inattivazione epatica ed extraepatica (<20% del farmaco escreto nelle urine e <20% di farmaco escreto nelle urine come metabolita attivo).

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 [214, 215]. Anche se le evidenze disponibili sono limitate vi sono una serie di indicazioni per la pratica clinica condivise dalla comunità scientifica che riportiamo di seguito:

Indicazioni per la pratica clinica:

1. Il ricorso a modificazioni della dose sulla base solo dell'età non appare giustificato.
2. Nel soggetto anziano in buone condizioni generali viene raccomandata la terapia standard [15, 63] (**Livello di evidenza 3**).
3. La riduzione di dose nei soggetti anziani deve seguire valutazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche, Tabella 6.
4. Considerare la riduzione dell'assorbimento gastrico, specie dopo gli 85 anni quando si usino trattamenti orali quali, le fluoropirimidine, l'idarubicina, la vinorelbina (**Livello di evidenza 4**).
5. Considerare la concentrazione emoglobinica. Molti farmaci, tra cui le antracicline, i taxani, le epipodofilotossine 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 (**Livello di evidenza 4**).
6. Correggere eventuali deficit idroelettrolitici e/o carenze nutrizionali [95] (**Livello di evidenza 3**).

7. 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 9,10,11 [216, 217] (**Livello di evidenza 3**).

Sintesi dei livelli di evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	L'adattamento della posologia dei farmaci tumorali in base a elementi clinico-laboratoristici dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti oncologici anziani.	Positiva debole

*Opinione espressa dal panel

Il paziente anziano oncologico, oltre a costituire una popolazione frequentemente esclusa dalle sperimentazioni cliniche, è particolarmente esposto al rischio di insorgenza di reazioni avverse da interazioni farmaco-farmaco soprattutto a causa dei pluritrattamenti farmacologici (polifarmacoterapia), a fronte di una ridotta funzionalità di organi e apparati. Un'utile consultazione per il clinico sono i criteri di Beers recentemente aggiornati, ovvero una lista di farmaci che il paziente anziano deve evitare o ricevere con specifiche precauzioni in relazione a specifiche sindromi o malattie. Il 50% dei pazienti anziani affetti da tumore prende almeno 5 farmaci al giorno [161].

Recentemente Nightingale et al hanno pubblicato i risultati di uno studio retrospettivo finalizzato ad indagare l'entità del problema "polifarmacoterapia" in una coorte di 234 pazienti oncologici anziani, con età mediana 79.9 anni. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a valutazione geriatrica multidimensionale, che includeva un'intervista del paziente da parte di un farmacista, e sono stati raccolti i dati relativi ai farmaci a prescrizione medica, i prodotti di autoprescrizione, preparati erboristici ed omeopatici. Ne è risultato che il 51% della popolazione in studio assumeva continuativamente farmaci potenzialmente inappropriati. La polifarmacia ed il carico di patologie associate erano significativamente correlate alla frequenza di prescrizioni potenzialmente pericolose[218].

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:

1. Farmaci ad alta estrazione epatica;
2. Farmaci ad elevato legame proteico;
3. Farmaci eliminati prevalentemente inalterati dal rene o i cui metaboliti eliminati dal rene siano ancora attivi;
4. 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 [219-221].

8. Farmacovigilanza nel paziente oncologico anziano

Le reazioni avverse da farmaci in pazienti ultrasessantacinquenni in ambito oncologico sono aumentate in misura maggiore rispetto ad altre classi di farmaci nell'ultimo decennio, passando da poco più di un centinaio di segnalazioni nel 2001 a raggiungere quasi le 3000 segnalazioni nel 2011. Il Decreto Legislativo 8/4/2003 n.95 ha introdotto importanti modificazioni alla precedente legge (44/97) sulla farmacovigilanza. Con il nuovo decreto l'obbligatorietà della segnalazione di ogni sospetta reazione avversa viene mantenuta non per tutti gli eventi ma solo per reazioni avverse gravi o inattese o per farmaci da sottoporre a monitoraggio attivo su indicazioni del Ministero della Salute. Il monitoraggio delle reazioni avverse da farmaci, ovvero la Farmacovigilanza è una parte molto importante della Farmacologia Clinica, ancor di più in ambito pediatrico e geriatrico.

Nel corso del 2016, nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), sono state registrate 35.503 segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci che corrispondono ad un tasso di segnalazione di 600 segnalazioni circa per milione di abitanti. Questo valore rappresenta un ottimo risultato poiché è stato ampiamente superato il Gold Standard richiesto dall'OMS per un buon sistema di farmacovigilanza fissato a 300 segnalazioni all'anno per milione di abitanti che è da considerarsi il buon frutto degli sforzi compiuti in un passato recente caratterizzato dalla introduzione della D.Lgs. 95/2003. Delle 35.503 segnalazioni registrate nel 2016, quelle relative ai farmaci antineoplastici (classe ATC L) sono pari a 9.145, di cui 4.833 per la fascia d'età superiore a 65 anni.

In genere, le segnalazioni sopra i 65 anni sono più numerose rispetto ad altre fasce d'età per il trattamento di alcune patologie caratteristiche dell'invecchiamento. In ambito oncologico (ATC: L) si osserva che il 50% delle segnalazioni si registra nei pazienti con età superiore a 65 anni rispetto ai 45% di segnalazioni nell'intervallo tra i 18 e 64 anni, mentre le segnalazioni sotto i 17 anni rappresentano il 5%. Questa distribuzione evidenzia che l'uso degli antitumorali, a differenza della distribuzione anagrafica, incide maggiormente sulla fascia superiore della popolazione. Questo aumento è la risultante di un insieme di valutazioni non solo legate ad una diagnosi corretta, ma in particolare alla conoscenza completa delle modificazioni anche fisiologiche di organi e apparati che possono influenzare in modo consistente la farmacoterapia e sono importanti nel definire schemi e dosaggi in specie per farmaci il cui range terapeutico è ristretto. I farmaci dovrebbero essere sempre considerati come una potenziale causa di danno iatrogeno specie nell'anziano. La popolazione anziana infatti risulta quella più esposta all'insorgenza di reazioni avverse e a interazioni tra farmaci. I soggetti con età superiore a 65 anni hanno un rischio di sviluppare patologie iatrogene quasi doppio rispetto ai soggetti più giovani; infatti, circa un terzo dei ricoveri ospedalieri dovuti ai farmaci avvengono proprio in questo segmento di età, dovuto anche all'utilizzo contemporaneo di più farmaci che può portare alla comparsa di tossicità importante negli anziani. In Tabella 10, sono riportate le reazioni avverse segnalate nel 2016 per principio attivo di farmaci antineoplastici (classe ATC: L) in pazienti con età superiore a 65 anni e con un numero di segnalazioni superiore a 25.

Tabella 11: Reazioni avverse Anno 2016. Reazioni avverse a farmaci antineoplastici (Classe L) in pazienti con età superiore a 65 anni, segnalazioni 2016, fonte AIFA.

SEGNALAZIONI	N.
SEGNALAZIONI ADR (segnalazione in Italia)	35503
SEGNALAZIONI ADR (Farmaci ONCO-EMATOLOGICI)	9145
SEGNALAZIONI ADR (Farmaci ONCO-EMATOLOGICI Paz >=65 anni)	4833

Tabella 11 bis

RIPARTIZIONI per tipologia di farmaco (paz => 65 anni con segnalazioni di ADR da onco-ematologici)	PRESENZA in N. schede
BIOLOGICI (ANTIC. MONOCLONALI)	1248
TERAPIA ENDOCRINA	419
IMMUNOSTIMOLANTI-IMMUNOSOPPRESSORI	347
CHEMIOTERAPICI, antimetaboliti, alcaloidi, ecc.	2819

Tabella 12: Tipologia di Reazioni avverse più frequenti a Farmaci antineoplastici (Classe L) in pazienti con età superiore a 65 anni, segnalazioni 2015, fonte AIFA.

REAZIONE AVVERSA SEGNALATA	N.
Diarrea	286
Neutropenia	282
Progressione di malattia	255
Eritema della cute, arrossamento	237
Dolore	221
Astenia	220
Piastrinopeina	146
Anemia	131
Vomito	130
Vomito	130
Dispnea	116
Edema	114
Mucosite	84
Leucopenia	76

REAZIONE AVVERSA SEGNALATA	N.
Parestesia	69
Polmonite	62
Versamento pleurico	49
Trombocitopenia	46
Cefalea	40
Tosse	40
Ipertensione arteriosa	40
Transaminasi alterate	39
Allergia	33
Affaticamento	30
Pancitopenia	30
Trombosi	30
Emorragia	30
Stomatite	29
Artralgia	28
Mancata risposta terapeutica	28
Sindrome da eritrodismetesia palmo-plantare	25
Insufficienza respiratoria	20
Broncospasmo	16
Alopecia	14

Tabella 13: Reazioni avverse per principio attivo, farmaci antineoplastici (Classe L) in pazienti con età superiore a 65 anni, segnalazioni 2016, fonte AIFA.

PRINCIPIO ATTIVO CHEMIOTERAPICI	SEGNALAZIONI
Lenalidomide	429
Paclitaxel	404
Oxaliplatino	328
Gemcitabina	281
Carboplatino	232
Capecitabina	155
Pirfenidone	131
Irinotecan	130
Cisplatino	117
Permetrexed	101
Cisplatino	107
Ciclofosfamida	87
Dasatinib	83
Fluorouracile	69
Docetaxel	58
Epirubicina	58
Doxorubicina	52
Metotrexate	38
Epotoside	34
Vincristina	32
PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICI	
Bevacizumab	225
Rituximab	169
Cetuximab	151
Sunitinib	127
Trastuzumab	112
Vemurafenib	81
Sorafenib	79
Everolimus	73
Erlotinib	61
Panitumumab	54
Aflibercept	50
Bortezomib	36
Ipilimumab	30
PRINCIPIO ATTIVO ORMONI	
Biclutamide	67
Exemestane	65
Letrozolo	59
Leuprorelina	52
Abiraterone	45
Anastrozolo	40

Una considerazione riguarda l'analisi comparativa delle segnalazioni che risultano molto rappresentate per farmaci a bersaglio biomolecolare che, come è noto, hanno avuto un significativo aumento nel loro utilizzo. Infatti, l'introduzione di nuove molecole con azione mirata su differenti bersagli espressi dal tumore, utilizzati da soli o in combinazione con terapie tradizionali, con minore tossicità ha costituito uno dei settori più fiorenti di ricerca in oncologia clinica negli ultimi anni. Sembrava che si fosse realizzato un insieme di nuove terapie combinate precisamente mirate, meno tossiche e più efficaci, e invece i dati di farmacovigilanza ci evidenziano che la tossicità delle nuove terapie oncologiche è un aspetto statisticamente significativo delle segnalazioni, tale da influenzare negativamente la qualità della vita del paziente oncologico. D'altra parte la farmacovigilanza rappresenta un momento fondamentale e continuo di conoscenza di un farmaco, in relazione sia all'efficacia che agli effetti collaterali dello stesso. Questo è particolarmente vero per le somministrazioni prolungate che nel paziente anziano trovano largo impiego in relazione alla cronicità di alcune patologie.

In particolare accanto alle tossicità usuali, Tabella 12, alla cui gestione il medico era preparato, compaiono quelle a livello della cute e del tessuto sottocutaneo, risultate le più numerose, in particolare da farmaci neoplastici a target molecolare: erlotinib, sorafenib, cetuximab, anche di recente introduzione quali il panitumumab che compare in 89 segnalazioni.

Il rapporto beneficio/danno di un trattamento non è una caratteristica predefinita ma può variare per lo stesso trattamento secondo vari fattori. Solitamente occorre tempo per acquisire tutte le informazioni necessarie a definire sia il beneficio che il danno di un trattamento. La definizione del rapporto beneficio/danno di un trattamento è un processo permanente che richiede la collaborazione fattiva di tutti gli i soggetti interessati. Il numero di soggetti che svilupperanno problemi su base iatrogena è destinato a crescere in modo consistente sia sul piano clinico che dei costi. Ogni prodotto "sicuro" comporta rischi ragionevoli, considerato il beneficio atteso e le alternative disponibili. La gestione di queste nuove tossicità richiede una conoscenza clinica e un impegno che sarà sempre più gravoso in futuro[139].

9. Appendice 1.

CAPECITABINA [106, 222]		
Warfarin	Aumenta l'effetto anticoagulante.	Monitorare più frequentemente l'INR ed adattare la dose di Warfarin.
Fenitoina	Aumenta i livelli plasmatici di fenitoina, con rischio di effetti collaterali maggiori.	Monitorare i livelli plasmatici di fenitoina e considerare la sostituzione con un altro antiepilettico.
CARBOPLATINO [107]		
Warfarin	Aumenta l'effetto anticoagulante.	Monitorare più frequentemente l'INR e adattare la dose di Warfarin.
Fenitoina	Riduce l'assorbimento/aumenta il metabolismo.	Monitorare i livelli plasmatici di fenitoina per adeguamento della posologia.
CICLOFOSFAMIDE[55, 111, 223]		
Amiodarone	Aumentato rischio di fibrosi polmonare, probabilmente per effetto additivo.	Evitare l'associazione se possibile, altrimenti monitorare attentamente il paziente.
Idroclorotiazide	Aumenta l'effetto mielosoppressivo della ciclofosfamide con meccanismo ignoto.	Evitare l'associazione, se possibile, favorendo altre categorie di diuretici.
Succinylcholine	Ciclofosfamide inibisce la colinesterasi plasmatica, per cui riduce il metabolismo della succinilcolina e ne prolunga l'effetto di blocco neuromuscolare.	Ridurre i dosaggi di succinilcolina, adattandoli ai livelli plasmatici di colinesterasi.
Succo di pompelmo	L'attivazione della ciclofosfamide è ridotta o rallentata a causa dell'inibizione del CYP3A4.	Evitare il succo di pompelmo nelle 48 ore precedenti ed il giorno della somministrazione di ciclofosfamide.
CISPLATINO [224]		
Aminoglicosidi, diuretici dell'ansa (furosemide)	Rischio aumentato di ototossicità da cisplatino.	Evitare l'associazione per periodi prolungati.
Aminoglicosidi e farmaci nefrotossici	Rischio di aumentata nefrotossicità da cisplatino.	Evitare l'associazione per periodi prolungati.
Fenitoina	Riduce i livelli plasmatici di Fenitoina con rischio di crisi epilettiche non controllate.	Monitorare i livelli plasmatici di fenitoina e considerare la sostituzione con un altro antiepilettico.

DOCETAXEL[197]		
Ketoconazolo e Ritonavir	Il ketoconazolo inibisce il CYP3A4 e riduce la clearance di docetaxel del 49%. Di conseguenza i livelli plasmatici di docetaxel risultano raddoppiati.	Evitare l'associazione. Se ciò non è possibile ridurre la dose di docetaxel del 50%.
DOXORUBICINA [225]		
Barbiturici (Fenobarbital)	Aumentano il metabolismo della doxorubicina attraverso l'induzione di CYP3A4.	Monitorare attentamente la terapia.
Ciclosporina	Metabolismo della doxorubicina ridotto dalla ciclosporina tramite competizione per il CYP3A4 e inibizione della glicoproteina-P.	Considerare riduzione di dose della doxorubicina.
Stavudina	La doxorubicina inibisce la fosforilazione e quindi l'attivazione della stavudina.	Evitare l'uso concomitante.
Streptozocina	Aumenta l'emivita della doxorubicina.	Cautela nell'associazione per il rischio di maggiore tossicità da doxorubicina.
ERLOTINIB [94]		
Carbamazepina, e fenitoina	Riducono le concentrazioni di Erlotinib, riducendone potenzialmente l'attività.	Evitare l'uso concomitante.
Ciprofloxacina	Aumenta le concentrazioni plasmatiche di Erlotinib, aumentandone potenzialmente gli effetti collaterali.	Monitorare gli effetti collaterali di Erlotinib, adattando la dose se necessario.
Antiacidi, inibitori di pompa	Riducono la solubilità di erlotinib e quindi i suoi livelli plasmatici e l'attività.	Evitare l'associazione se possibile. Nel caso degli antiacidi allontanare le assunzioni di molte ore. Per la ranitidina a duplice assunzione giornaliera, assumere erlotinib almeno due ore prima e 10 ore dopo l'assunzione di ranitidina.
Succo di pompelmo e Ketoconazolo	Inibiscono il metabolismo di erlotinib mediato da CYP3A4 e, di conseguenza, ne aumentano l'attività.	Evitare l'associazione, eventualmente ridurre la dose di erlotinib in base alla tossicità.
ETOPOSIDE[72]		
Warfarin	Aumenta l'effetto anticoagulante di Warfarin.	Monitorare più frequentemente l'INR ed adattare la dose di Warfarin.
EVEROLIMUS[226]		
Verapamil, Ketoconazolo, succo di pompelmo	Inibiscono CYP3A4 e quindi aumentano i livelli plasmatici e l'attività di Everolimus.	Se non è possibile evitare l'associazione, ridurre la dose di everolimus a 5 mg/die.

FLUOROURACILE[74]		
Phenytoin	Aumenta I livelli plasmatici di fenitoina, con rischio di effetti collaterali maggiori.	Monitorare I livelli plasmatici di fenitoina e considerare la sostituzione con un altro antiepilettico.
Warfarin	Aumenta l'effetto anticoagulante di Warfarin.	Monitorare più frequentemente l'INR ed adattare la dose di Warfarin.
GEFITINIB[77]		
Carbamazepina, e fenitoina	Riducono la concentrazione plasmatica di gefitinib, riducendone potenzialmente l'attività.	Evitare l'uso concomitante.
Warfarin	Aumenta l'effetto anticoagulante di Warfarin.	Monitorare più frequentemente l'INR ed adattare la dose di Warfarin.
GEMCITABINA[75]		
Warfarin	Aumenta l'effetto anticoagulante di Warfarin.	Monitorare più frequentemente l'INR ed adattare la dose di Warfarin.
IMATINIB[76, 78]		
Hypericum perforatum	Riduce le concentrazioni seriche di Imatinib e quindi l'attività antitumorale.	Sconsigliarne l'assunzione durante la chemioterapia.
IRINOTECAN[81]		
Anticonvulsanti (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina)	Inducono il citocromo p450 e con vari meccanismi aumentano la clearance dell'irinotecan.	Evitare l'associazione. Se non è possibile sostituirli Può essere necessario aumentare la dose di irinotecan sulla base della tossicità.
Hypericum perforatum	Inibisce il CYP3A4 e riduce le concentrazioni seriche di Imatinib e quindi l'attività antitumorale.	Sconsigliarne l'assunzione durante la chemioterapia
MERCAPTOPURINA[227]		
Allopurinolo	Aumenta i livelli plasmatici di mercaptopurina, aumentandone la tossicità ematologica ed epatica.	Ridurre la dose di mercaptopurina del 25-33%.
METOTREXATE[115]		
FANS	Riducono la clearance del Metotrexate, possono aumentare la tossicità.	Evitare l'associazione.
Sulfometoxazolo-Trimetoprim	Riducono la clearance del Metotrexate, possono aumentarne la tossicità.	Evitare l'associazione.
OXALIPLATINO[116]		
Warfarin	Aumenta l'effetto anticoagulante di Warfarin con meccanismo non noto.	Monitorare più frequentemente l'INR ed adattare la dose di Warfarin.

PACLITAXEL[123]		
Warfarin	Aumenta l'effetto anticoagulante di Warfarin.	Monitorare più frequentemente l'INR ed adattare la dose di Warfarin.
SUNITINIB[228]		
Carbamazepina, Fenitoina	Riducono le concentrazioni di Erlotinib, riducendone potenzialmente l'attività.	Evitare l'uso concomitante (necessario altrimenti aumentare la dose di Sunitinib, monitorando gli effetti collaterali).
TAMOXIFENE[229, 230]		
Paroxetina ed altri inibitori reuptake serotonina	Inibiscono CYP2D6 riducendo l'attivazione del tamoxifene e quindi la sua attività antitumorale.	Evitare l'associazione.
Warfarin	Aumenta l'effetto anticoagulante di Warfarin.	Monitorare più frequentemente l'INR ed adattare la dose di Warfarin.
VEMURAFENIB[231]		
Succo di pompelmo	Può aumentare i livelli plasmatici di vemurafenib inibendone il metabolismo nella parete intestinale da parte di CYP3A4.	Evitare il consumo di succo di pompelmo durante il trattamento con vemurafenib.
Destrometorfano	L'AUC del destrometorfano aumenta del 47% a causa dell'inibizione di CYP2D6 da parte di vemurafenib.	Monitorare il paziente per rischio di tossicità da destrometorfano.
Midazolam	L'AUC di midazolam diminuisce del 39% a causa dell'inibizione di CYP3A4 da parte di vemurafenib.	Monitorare per il rischio di ridotta efficacia di vemurafenib.
Warfarin	I livelli plasmatici di warfarin possono diminuire del 20% a causa dell'inibizione di CYP2C9 da parte di vemurafenib.	Controllare più frequentemente l'INR ed adeguare la posologia di warfarin.
VINCRISTINA[204]		
Carbamazepina	La carbamazepina riduce i livelli plasmatici e quindi l'attività della vincristina perché ne induce il metabolismo mediato dal CYP3A4.	Evitare l'associazione.
Ciclosporina, Eritromicina, Fluconazolo, Isoniazide, Itraconazolo, ketonazolo	Aumentata la neurotossicità di vincristina.	Evitare l'associazione, se questa è inevitabile monitorare adeguatamente la tossicità da vincristina.
Verapamil	Vincristina e verapamil competono per il legame alle proteine plasmatiche.	Monitorare la tossicità da vincristina in caso di assunzione continuativa di verapamil.

10. Schede di valutazione geriatrica.

ADL- Scala di autonomia nelle attività quotidiane	
LAVARSI È autonomo Riceve assistenza solo nella pulizia di una parte del corpo (es schiena, gambe) Riceve assistenza in due o più parti del corpo	 1 1 0
VESTITI Può indossare gli indumenti e vestirsi senza alcuna assistenza Può indossare gli indumenti e vestirsi senza alcuna assistenza eccetto per l'allacciatura delle scarpe o poche altre operazioni difficili Riceve assistenza per vestirsi o rimane parzialmente svestito	 1 1 0
ALIMENTARSI: senza assistenza senza assistenza (tranne un aiuto nel tagliare la carne o nell'imburrare il pane) riceve assistenza per alimentarsi	 1 1 0
SPOSTARSI: entra ed esce dal letto, si alza dalla sedia e si siede senza assistenza (fa uso del bastone o di altro supporto) riceve assistenza per entrare o uscire dal letto, o sedersi o alzarsi dalla sedia è allettato/a	 1 0 0
USO DEI SERVIZI IGIENICI: raggiunge la toilette, ne fa uso conveniente, si sistema i vestiti ed esce senza alcuna assistenza (usa il bastone come supporto, fa uso della padella o del pappagallo di notte) Riceve assistenza per andare alla toilette, per ripulirsi, per vestirsi, per l'utilizzo del vaso da notte Non è in grado di andare alla toilette per l'evacuazione di feci e urine	 1 0 0
CONTINENZA: è in grado di controllare autonomamente la vescica e l'intestino (senza incidenti occasionali) è saltuariamente incontinente è incontinente, usa il catetere, è necessaria una supervisione	 1 0 0

Katz S et al. Gerontologist 1970; 10: 20-30.

IADL- Scala di autonomia nelle attività strumentali della vita quotidiana	Pre evento (o tre mesi fa)
USARE IL TELEFONO Usa il telefono di propria iniziativa, alza la cornetta e compone il numero Compone solo alcuni numeri ben conosciuti Risponde al telefono ma non è capace di comporre il numero Non è assolutamente capace di usare il telefono	1 1 1 0
FARE ACQUISTI Fa tutte le proprie spese senza aiuto Fa piccoli acquisti senza aiuto Ha bisogno di essere accompagnato/a quando deve acquistare qualcosa È completamente incapace di fare acquisti	1 0 0 0
CUCINARE Organizza, prepara e serve i propri pasti in modo adeguato e senza aiuto Prepara pasti adeguati se gli sono forniti gli ingredienti Scalda e serve pasti preparati oppure prepara cibi senza mantenere una dieta adeguata Ha bisogno di qualcuno che prepari i pasti	1 0 0 0
FARE IL BUCATO Fa tutto il bucato da solo Lava piccole cose (calze, fazzoletti etc) Tutta la biancheria deve essere lavata da altri	1 1 0
SPOSTAMENTI Si sposta da solo sui mezzi pubblici o usa l'auto Per sostarsi usa il taxi ma non i mezzi pubblici Usa i mezzi pubblici se assistito/a o accompagnato da qualcuno/a Può spostarsi soltanto in taxi o auto con l'aiuto di qualcuno Non si sposta con alcun tipo di mezzo di trasporto	1 1 1 0 0
ASSUMERE FARMACI Prende le medicine che gli/le sono state prescritte in dosi e tempi giusti Prende le medicine se sono state preparate in anticipo e in dosi separate Non è in grado di prendere le medicine da solo	1 0 0
CURA DELLA CASA Governa la casa da solo/a o con assistenza occasionale (es lavori pesanti) È in grado di compiere i lavori domestici non pesanti (es lavare piatti, fare il letto) È in grado di compierei lavori domestici non pesanti ma non riesce a tenere oulita la casa in modo adeguato Ha bisogno di aiuto in ogni operazione di governo della casa È completamente disinteressato/a al governo della casa	1 1 1 0 0
MANEGGIARE DENARO Si occupa delle proprie finanze in maniera autonoma, è capace di tenere i conti, firma assegni, va in banca riscuotere la pensione È in grado di fare piccoli acquisti ma ha bisogni di aiuto per le operazioni più complesse (es operazioni bancarie) È incapace di maneggiare il denaro	1 1 0

Lawton MP et al. Gerontologist 1969; 9: 179-186.

Mini Mental State Examination (MMSE)

ORIENTAMENTO

Chiedere la data, poi, interrogare il paziente rispetto alle domande a cui non viene data risposta (es “che stagione è?”):

- Giorno del mese
- Mese
- Anno
- Giorno della settimana
- Stagione

In che “regione”, “provincia”, “città”, “ospedale” e a quale “piano” siamo?

- Regione
- Provincia
- Città
- Ospedale
- Piano

REGISTRAZIONE

Nominare 3 parole casa, pane, gatto -al ritmo di una per secondo-, poi chiedere al pz di ripeterli

- Casa
- Pane
- Gatto

Contare i tentativi (non più di sei) e registrarli

....

ATTENZIONE E CALCOLO

Fare eseguire la prova a) e la prova b) ed assegnare il punteggio migliore ottenuto

a) Chiedere al pz di **SOTTRARRE 7 DA 100 PER 5 VOLTE**

- 93
- 86
- 79
- 72
- 65

b) Fargli pronunciare lettera per lettera “CARNE” AL CONTRARIO

- E
- N
- R
- A
- C

MEMORIA DI RIEVOCAZIONE

- Casa
- Pane
- Gatto

LINGUAGGIO

a) Chiedere di IDENTIFICARE UN OROLOGIO E UNA MATITA

- Matita
- Orologio

b) Far RIPETERE la frase “TIGRE CONTRO TIGRE”

- Frase

c) Chiedere di eseguire un comando a tre livelli:

- Prenda il foglio con la mano destra
- Lo pieghi a metà
- Lo butti per terra

d) Mostrare al pz un foglio con su scritto “CHIUDA GLI OCCHI” e chiedergli di fare ciò che legge

- Chiusura occhi

e) Far SCRIVERE UNA FRASE che contenga un soggetto e un verbo e che sia comprensibile

- Frase

PRASSIA DI COSTRUZIONE

Far copiare un DISEGNO con due poligoni intersecati

(1 punto se sono conservati tutti i lati e gli angoli e se i lati intersecanti formano un quadrilatero)

- Disegno

PUNTEGGIO TOTALE

Grezzo / 30 Corretto /30

MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT

Cognome:		Nome:		
Sesso:	Età:	Peso, kg:	Altezza, cm:	Data:

Risponda alla prima parte del questionario indicando, per ogni domanda, il punteggio appropriato. Sommi il punteggio della valutazione di screening e, se il risultato è uguale o inferiore a 11, completi il questionario per ottenere una valutazione dello stato nutrizionale.

Screening	
A Presenta una perdita dell' appetito? Ha mangiato meno negli ultimi 3 mesi? (perdita d'appetito, problemi digestivi, difficoltà di masticazione o deglutizione) 0 = grave riduzione dell'assunzione di cibo 1 = moderata riduzione dell'assunzione di cibo 2 = nessuna riduzione dell'assunzione di cibo	<input type="checkbox"/>
B Perdita di peso recente (<3 mesi) 0 = perdita di peso > 3 kg 1 = non sa 2 = perdita di peso tra 1 e 3 kg 3 = nessuna perdita di peso	<input type="checkbox"/>
C Motricità 0 = dal letto alla poltrona 1 = autonomo a domicilio 2 = esce di casa	<input type="checkbox"/>
D Nell' arco degli ultimi 3 mesi: malattie acute o stress psicologici? 0 = sì 2 = no	<input type="checkbox"/>
E Problemi neuropsicologici 0 = demenza o depressione grave 1 = demenza moderata 2 = nessun problema psicologico	<input type="checkbox"/>
F Indice di massa corporea (IMC) = peso in kg / (altezza in m)² 0 = IMC <19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23	<input type="checkbox"/>
Valutazione di screening (totale parziale max. 14 punti)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12-14 punti: stato nutrizionale normale 8-11 punti: a rischio di malnutrizione 0-7 punti: malnutrito	
Per una valutazione più approfondita, continuare con le domande G-R	
Valutazione globale	
G Il paziente vive autonomamente a domicilio? 1 = sì 0 = no	<input type="checkbox"/>
H Prende più di 3 medicinali al giorno? 0 = sì 1 = no	<input type="checkbox"/>
I Presenza di decubiti, ulcere cutanee? 0 = sì 1 = no	<input type="checkbox"/>
J Quanti pasti completi prende al giorno? 0 = 1 pasto 1 = 2 pasti 2 = 3 pasti	<input type="checkbox"/>
K Consuma? <ul style="list-style-type: none"> • Almeno una volta al giorno dei prodotti lattiero-caseari? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> • Una o due volte la settimana uova o legumi? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> • Oni giorno della carne, del pesce o del pollame? sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 0.0 = se 0 o 1 sì 0.5 = se 2 sì 1.0 = se 3 sì	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
L Consuma almeno due volte al giorno frutta o verdura? 0 = no 1 = sì	<input type="checkbox"/>
M Quanti bicchieri beve al giorno? (acqua, succhi, caffè, té, latte...) 0.0 = meno di 3 bicchieri 0.5 = da 3 a 5 bicchieri 1.0 = più di 5 bicchieri	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
N Come si nutre? 0 = necessita di assistenza 1 = autonomamente con difficoltà 2 = autonomamente senza difficoltà	<input type="checkbox"/>
O Il paziente si considera ben nutrito? (ha dei problemi nutrizionali) 0 = malnutrizione grave 1 = malnutrizione moderata o non sa 2 = nessun problema nutrizionale	<input type="checkbox"/>
P Il paziente considera il suo stato di salute migliore o peggiore di altre persone della sua età? 0.0 = meno buono 0.5 = non sa 1.0 = uguale 2.0 = migliore	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Q Circonferenza brachiale (CB, cm) 0.0 = CB < 21 0.5 = CB ≤ 21 CB ≤ 22 1.0 = CB > 22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
R Circonferenza del polpaccio (CP in cm) 0 = CP < 31 1 = CP ≥ 31	<input type="checkbox"/>
Valutazione globale (max. 16 punti)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Screening	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Valutazione totale (max. 30 punti)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Valutazione dello stato nutrizionale	
24-30 da 24 a 30 punti <input type="checkbox"/>	stato nutrizionale normale
17-23.5 da 17 a 23,5 punti <input type="checkbox"/>	rischio di malnutrizione
meno 17 punti <input type="checkbox"/>	cattivo stato nutrizionale

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. *Overview of MNA® - Its History and Challenges*. J Nut Health Aging 2006; 10: 456-465.
 Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. *Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF)*. J. Gerontol 2001; 56A: M366-377.
 Guigoz Y. *The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us?* J Nutr Health Aging 2006; 10: 466-487.
 © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
 © Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M
 Per maggiori informazioni : www.mna-elderly.com

Vulnerable Elders Survey (VES - 13)

(Un punteggio totale ≥ 3 individua il paziente vulnerabile)

1. Età

(1 punto per età compresa tra i 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 attività fisiche?

	Nessuna	Poca	Qualche	Molte	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 3 a-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 a fare la spesa?

sì* no

No

sì* no

Non lo fai? E' per problemi di salute?

sì* no

b. Maneggiare i soldi (come fare i conti o pagare le bollette)?

Sì? Ti aiutano nel maneggiare il denaro?

sì* no

No

sì* no

Non lo fai? E' 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 lo fai? E' 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 lo fai? E' 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 lo fai? E' per problemi di salute?

sì* no

G8 Screening tool			
Un punteggio totale ≤ 14 individua il paziente vulnerabile			
	Items	Possible answers	Score
A	L'apporto alimentare è diminuito negli ultimi tre mesi?	0: perdita di appetito grave 1: perdita di appetito moderata 2: nessuna perdita di appetito
B	Perdita di peso negli ultimi 3 mesi?	0: perdita di peso superiore a 3 Kg 1: non lo sa 2: perdita di peso tra 1 e 3 kg 3: nessuna perdita di peso
C	Mobilità	0: costretto a letto o su una sedia 1: capace ad alzarsi dal letto/sedia ma non di uscire 2: capace di uscire
E	Problemi neuropsicologici	0: demenza o depressione grave 1: demenza lieve 2: nessun problema psicologico
F	Body Mass Index (weight in kg/height in m ²)	0: BMI BMI < 19 1: BMI 19 \geq BMI < 21 2: BMI 21 \geq BMI < 23 3: BMI BMI \geq 23
H	Prende più di tre medicine al giorno?	0: si 1: no
P	In generale, in confronto ad altre persone della Sua età, come considera il suo stato di salute?	0: cattivo 0,5: non lo sa 1: discreto 2: buono
	Età	0: >85 1: 80-85 2: <80
	Punteggio totale (0-17)	

SAOP 2 Questionario di Screening

Nome: _____ UR# _____ Et : _____ Diagnosi: _____ Medico _____

1. Vive con qualcuno che la pu  assistere se ha bisogno di aiuto? S  No
2. Si sente triste per la maggior parte del tempo? S  No
3. Ha perso interesse nelle sua abituali attivit  o interessi (hobby, cibo, sesso, passare del tempo con gli amici/famiglia)? S  No
4. In una scala da 1 a 10, giudichi la sua attuale qualit  di vita (10 significa la migliore, 1   la peggiore)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
peggiore migliore

5. In una scala da 1 a 10, giudichi il suo attuale stato di salute (10 significa eccellente, 1   scadente)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
[scadente] [discreto] [Buono] [Eccellente]

6. Attivit  della Vita Giornaliera:

� in grado di vestirsi da solo ?	S�	S� ma con aiuto	No
� in grado di mangiare da solo?	S�	S� ma con aiuto	No
Usa un bastone, un walker, o una sedia a rotelle?	S�	S� occasionalmente	No
Ha bisogno di aiuto ad alzarsi dal letto/sedia?	S�	S� occasionalmente	No
Ha incontinenza/perde le urine?	S�	Occasionalmente	No
Ha bisogno di aiuto nel fare la doccia o il bagno?	S�	Occasionalmente	No
� inciampata o caduta nell'ultimo anno?	S�		No
� in grado di guidare?	S�	Non ho mai guidato	No
� in grado di cucinare da solo?	S�	S� ma con aiuto	No
� in grado di uscire a fare acquisti?	S�	Si ma con aiuto	No
� in grado di occuparsi delle proprie finanze?	S�	Si ma con aiuto	No
� in grado di usare il telefono?	S�	Si ma con aiuto	No
Si ricorda di prendere le sue medicine?	S�	S� ma con aiuto	No

7. Ha perso 3 Kg o pi  negli ultimi 6 mesi non intenzionalmente? S  No
8. Il suo appetito   diminuito negli ultimi 3 mesi? S  No
9. C'  stato un cambiamento nel tipodi cibi che mangia? S  No
10.   sempre in grado di provvedere al pagamento dei suoi farmaci? S  No
11. Riesce a riposare (dormire) in maniera adeguata? S  No

Fermarsi qui per favore. Grazie!

***Le nominerò 3 parole (casa, pane, gatto) e le chiederò di ripetermele adesso e dopo qualche minuto per testare il suo livello di memoria.

12. Pronunci la parola “carne” al contrario lettera per lettera. e-n-r-a-c..... 5
punti=_____

13. Che giorno è oggi/la data di oggi? Mese.____Data____Anno.____, Giorno____. 4
punti=_____

14. Mi può ripetere le tre parole che le ho nominato prima? 1[] 2[] 3[].... 3
punti=_____ Totale=_____

15. Quantemedicine, erbe o vitamine sta prendendo? _____ Nessuno []

Informazioni aggiuntive:

ECOG PS:_____ Peso solito=_____ Peso attuale=_____

Nutrizione: BMI_____ MNAs_____ Riferimento: No Sì

SW: GDS_____ MMSE_____ Riferimento: No Sì

CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE FOR GERIATRICS (CIRS-G)

Miller, Paradis, and Reynolds 1991

PATIENT _____ AGE _____

RATER _____ DATE _____

Instructions: Please refer to the CIRS-G manual. Write brief descriptions of the medical problem(s) that justified the endorsed score on the line following each item. (Use reverse side for more writing space).

RATING STRATEGY

- 0- No problem
- 1- Current mild problem or past significant problem
- 2- Moderate disability or morbidity/requires “first line” therapy
- 3- Severe/ constant significant disability/ “uncontrollable” chronic problems
- 4- Extremely severe/ immediate treatment required/ end organ failure/ severe impairment in function

SCORE

HEART..... _____

VASCULAR..... _____

HEMATOPOIETIC..... _____

RESPIRATORY..... _____

EYES, EARS, NOSE, THROAT AND LARYNX..... _____

UPPER GI..... _____

LOWER GI..... _____

LIVER..... _____

RENAL..... _____

GENITOURINARY..... _____

MUSCLOSKELETAL/INTEGUMENT..... _____

NEUROLOGICAL..... _____

ENDOCRINE/METABOLIC AND BREAST..... _____

PSYCHIATRIC ILLNESS..... _____

TOTAL NUMBER OF CATEGORIES ENDORSED..... _____

TOTAL SCORE..... _____

Severity index: (total score/total number of categories endorsed)..... _____

Number of categories at level 3 severity..... _____

Number of categories at level 4 severity..... _____

SPPB (SHORT PHYSICAL PERFORMANCE BATTERY)

Test per valutare la funzionalità degli arti inferiori.

3 sezioni diverse:

1. valutazione dell'equilibrio in 3 prove :

- il mantenimento della posizione a piedi uniti per 10"
- il mantenimento della posizione di semi-tandem per 10" (alluce di lato al calcagno)
- il mantenimento della posizione tandem sempre per 10" (alluce dietro al tallone)

il punteggio varia da un minimo di 0 se il paziente non riesce a mantenere la posizione a piedi uniti per almeno 10" a un massimo di 4 se riesce a compiere tutte e tre le prove

2. valutazione del cammino (gait) su 4 metri lineari

il punteggio della sezione varia sulla base del tempo occorrente per la prova da 0 se incapace, a 4 se riesce ad assolvere il compito in meno di 4,1"

3. valutazione della capacità di eseguire, per 5 volte consecutive, il sit to stand da una sedia senza utilizzare gli arti superiori che per la prova devono essere incrociati davanti al petto

il punteggio varia da 0 se incapace a 4 se la prova è svolta in meno di 11,2".

Il punteggio totale della scala ha quindi un range da 0 a 12

Punteggio	0	1	2	3	4
Equilibrio Prova	Piedi paralleli	Semitandem 0 – 9"	Tandem 0-2"	Tandem 3" – 9"	Tandem 10"
Cammino m 4 Tempo	Incapace	>7,5"	7,4" - 5,4"	5,3" - 4,1"	<4,1"
SIT to STAND Tempo	Incapace	<16,6"	16,6" - 13,7"	13,6" - 11,2"	<11,2"

Punteggio totale SPPB X / 12

CRASH (Chemotherapy Risk Age Scale for High Risk Patients) Scoring Analysis

<u>Chemotherapy risk</u> (see table)		
<u>Hematologic risk factors</u>		
Diastolic blood pressure (greater than 72 = 1)		
IADL (less than 26 = 1)		
LDH (greater than 459 = 2)*		
<u>Non-hematologic risk factors</u>		
ECOG PS (1-2 = 1; 3-4 = 2)		
MMS (less than 30 = 2)		
MNA (less than 28 = 2)		
Heme score (incl. chemo risk)		
Non-heme score (incl. chemo risk)		
Combined score (count chemo risk only once)		

Individual risk

Sample	CRASH score (points / % with severe toxicity)			Risk Category
	Heme subscore	Non-Heme subscore	Combined score	
Derivation (n=347)	0-1: 7% 2-3: 23% 4-5: 54% Greater than 5: 100%	0-2: 33% 3-4: 46% 5-6: 67% Greater than 6: 93%	0-3: 50% 4-6: 58% 7-9: 77% Greater than 9: 79%	Low Int-Low Int-High High
Validation	0-1: 12% 2-3: 35% 4-5: 45% Greater than 5: 50%	0-2: 42% 3-4: 59% 5-6: 66% Greater than 6: 100%	0-3: 61% 4-6: 72% 7-9: 77% Greater than 9: 100%	

Ref: Extermann et al., ASCO 2010

Warning: This score is for use by oncologists familiar with chemotherapy administration. It is aimed at supporting clinical decision making and should in no way supersede it. It is to be used in addition to drug-specific dose adaptations. Further individual or treatment plan characteristics might lead the oncologist to depart from these risk estimates.

* Moffitt ULN = 618

Physician's Signature

Time Date

Printed Name

Pager Number

Linee guida

TUMORI DELL'ANZIANO (Parte specialistica)

11. Terapia del carcinoma della prostata nell'anziano

Introduzione

Il trattamento del tumore della prostata nell'anziano (> 70aa) dovrebbe prevedere la valutazione da parte del clinico del "risk - assessment" in grado di fornire un programma terapeutico in base alle informazioni ricavate dalla :

Valutazione della presenza del numero, tipo e severità di patologie croniche (comorbidità /multimorbidità) in particolare obesità, diabete, osteoporosi , patologie cardiovascolari

1. Valutazione della speranza di vita
2. Valutazione dello stato nutrizionale

In generale per i pazienti considerabili "Fit" le raccomandazioni terapeutiche ricalcano quelle fornite per i pazienti adulti. Per i pazienti non fit (vulnerabili o fragili) si dovrà pianificare un percorso terapeutico adattato e personalizzato in base allo stadio della malattia, profilo di tossicità dei trattamenti disponibili (per gli strumenti di screening e di valutazione vedi Tumori dell'Anziano Parte Generale)

11.1 Terapia della malattia organo-confinata

11.1.1 Trattamenti locali con fini di radicalità

La prostatectomia radicale è consigliabile a pazienti fit con speranza di vita > 10 aa

La radioterapia è consigliabile a pazienti fit e vulnerabili con speranza di vita > 10 aa

11.1.2 Terapia di deprivazione androgenica:

Nei pazienti con malattia ad alto rischio secondo i criteri di D'Amico e considerati fragili per trattamenti curativi si può prendere in considerazione la terapia di deprivazione androgenica che ha dimostrato assicurare un seppur modesto vantaggio in sopravvivenza globale, anche se non in mortalità cancro specifica né in sopravvivenza libera da sintomi[232]. Va posta tuttavia attenzione al rischio di sviluppare una sindrome metabolica e osteoporosi.

Per quanto riguarda le modalità di somministrazione, le evidenze disponibili mostrano che il trattamento intermittente non è inferiore al trattamento continuativo e di questo si deve tener conto se la finalità è la qualità di vita del paziente[233].

11.2 Terapia della malattia metastatica (M1)

11.2.1 Terapia della malattia ormonosensibile

QUESITO 1: Nel paziente anziano (>= 70 anni) fit con tumore della prostata metastatico ormono sensibile "high volume according to Chaarted study" il trattamento chemiormonale è consigliabile rispetto al solo trattamento ormonale?

QUESITO 2: Nel paziente anziano (≥ 70 anni) unfit con tumore della prostata metastatico ormono sensibile "high volume according to Chaarted study" il trattamento chemiormonale è consigliabile rispetto al solo trattamento ormonale?

Il trattamento con LH RH agonisti o antagonisti è il trattamento di elezione del carcinoma della prostata avanzato ormono sensibile (HSPC) anche nell'anziano. La sospensione dell'antiandrogeno alla recidiva biochimica è una procedura di seconda linea standard ma non vi è evidenza di beneficio in sopravvivenza.

In fase di ormono resistenza (CRPC) non vi sono evidenze nell'anziano a favore di un trattamento continuativo con LH RH. In caso di alto rischio di osteoporosi, è consigliabile una valutazione della massa ossea sia basale che in corso di trattamento e la prescrizione di un supplemento di calcio e vitamina D o difosfonati. Per quanto riguarda l'indicazione di associare docetaxel all'ormonoterapia in caso di malattia rapidamente progressiva o diffusamente metastatica, fino al 2014, l'ADT rappresentava il trattamento di base esclusivo in questa fase della malattia. Recentemente, tre studi [234-236] ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di ADT con o senza docetaxel nel cancro alla prostata metastatica ormonosensibile. La maggioranza dei pazienti inclusi negli studi soffriva di una malattia metastatica all'esordio. Una meta-analisi dei dati ha rivelato che l'aggiunta di docetaxel allo standard di cura impatta significativamente sulla sopravvivenza nel braccio sperimentale con un'OS mediana di > 13 mesi nello studio CHAARTED e > 18 mesi nello studio STAMPEDE. L'aggiunta di docetaxel ad ADT ha anche migliorato il tempo di sopravvivenza libero da progressione. In base a questi risultati L'aggiunta di docetaxel ad ADT dovrebbe essere considerato il nuovo standard di cura per gli uomini considerati FIT per chemioterapia in prima linea con il cancro della prostata sensibile all'ormone M1 Iniziare il trattamento per la prima volta[237]. L'acido zoledronico non migliora significativamente la sopravvivenza né diminuisce l'incidenza di eventi scheletrici in questo setting. L'età media in tutte e tre gli studi era di 63, 64 e 65 anni pertanto sono necessarie ulteriori informazioni per stabilire se questi dati possono essere estrapolati e applicati alla popolazione anziana[234]. È probabile che i pazienti anziani affetti da neoplasia della prostata metastatica ormonosensibile, con malattia definita ad alto volume, che sono In grado di ricevere docetaxel oltre ad ADT (chemio FIT) possono beneficiare di un tale regime. Nel caso di pazienti anziani definibili UNFIT (vedi parte generale) il rapporto rischio/beneficio dovrebbe essere ben valutato nell'ambito di una valutazione oncogeriatrica e discusso con cura con ogni paziente. Nel paziente fragile non è raccomandabile

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nel paziente anziano (≥ 70 anni) fit con tumore della prostata metastatico ormono sensibile "high volume according to Chaarted study" il trattamento chemiormonale deve essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica rispetto al trattamento ormonale.	Positiva forte

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nel paziente anziano (≥ 70 anni) unfit con tumore della prostata metastatico ormono sensibile "high volume according to Chaarted study" il trattamento chemiormonale dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica rispetto al trattamento ormonale.	Positiva debole

11.3 Chemioterapia

L'età avanzata non è una controindicazione assoluta all'utilizzo di agenti citotossici.

L'analisi per gruppi di rischio condotto nell'ambito dello studio TAX 327 che confrontava docetaxel trisettimanale verso mitoxantrone, ha dimostrato che il vantaggio in termini di sopravvivenza è simile nel gruppo di pazienti anziani (≥ 68 aa) rispetto al gruppo dei pazienti più giovani[238].

A conferma di ciò uno studio retrospettivo condotto su pazienti di età 75 anni trattati con docetaxel trisettimanale o settimanale ha mostrato un tasso di risposte simili a quelle dei pazienti più giovani e un buon profilo di tollerabilità[239].

Infine più recentemente uno studio clinico randomizzato di fase 3 ha mostrato che docetaxel somministrato con schedula bisettimanale è associato ad un vantaggio di sopravvivenza di 2.5 mesi e una minor numero di eventi collaterali di grado 3-4 rispetto al regime tri settimanale[240]. Più recentemente uno studio osservazionale prospettico condotto su pazienti con più di 70 anni di età ha dimostrato un beneficio complessivo conferito dal ricevere docetaxel anche se a dosi ridotte o a schema modificato come è avvenuto in più che nella metà dei casi[241].

Cabazitaxel è approvato per il trattamento del mCRPC in seconda linea dopo docetaxel

Lo studio registrativo TROPIC ha documentato che il vantaggio in sopravvivenza è simile anche nel sottogruppo di pazienti anziani (>65 aa) entrati nello studio, ma mostra anche un lieve eccesso di eventi avversi di grado 3-4 (neutropenia febbrile) in questo gruppo[242, 243]. La pubblicazione di dati relativi all'utilizzo di cabazitaxel nell'ambito di "early access program" italiano e europei ha in parte ridimensionato questo dato grazie ad un più attento e scrupoloso utilizzo di misure preventive della tossicità ematologica e gastrointestinale [244]. In uno studio osservazionale prospettico condotto su oltre 700 pazienti trattati con cabazitaxel è emerso che nel gruppo di pazienti anziani (> 70 aa) era più comune l'utilizzo di fattori di crescita granulocitari e che l'età > 75 aa, il numero basale di neutrofili $< 4000/mm^3$ erano associati a un maggior rischio di neutropenia febbrile[245].

Cabazitaxel va quindi riservato a pazienti anziani selezionati ed è raccomandabile in questi pazienti l'uso di fattori di crescita granulocitari in profilassi primaria [246].

11.4 Terapia ormonale di seconda linea con farmaci di nuova generazione

Abiraterone acetato è un agente approvato per l'utilizzo in combinazione con il prednisone per la terapia del mCRPC e la cui efficacia è stata provata sia in pazienti chemio-naive con malattia asintomatica o paucisintomatica e in assenza di lesioni viscerali, che in pazienti che progrediscono dopo trattamento con docetaxel. L'analisi dei dati nell'ambito del gruppo di pazienti anziani (> 75 aa) entrati nei due studi registrativi, ha documentato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza in assenza di progressione ossea in entrambi gli studi [247, 248].

Per quanto riguarda la tollerabilità abiraterone si è dimostrato inoltre efficace nel controllo del dolore e nel migliorare la qualità di vita[249]. Questo dato è osservabile nell'analisi dei sottogruppi di anziani degli studi registrativi e confermato da uno studio prospettico osservazionale italiano condotto in persone con ≥ 80 anni [250-252].

L'abiraterone ha un metabolismo epatico e questo consente l'utilizzo anche in pazienti con deficit della funzionalità epatica, mentre l'associazione con basse dosi di steroide per tempi prolungati, nonostante un'analisi retrospettiva nel sottogruppo di pazienti anziani trattati nell'ambito degli studi COU-AA-301 e COU-AA-302 non abbia evidenziato un eccesso di eventi avversi nei pazienti anziani, prudenzialmente ne limita l'uso in pazienti diabetici o a rischio di scompenso diabetico[253].

Enzalutamide è un antagonista dei recettori per gli androgeni che ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza globale, la qualità di vita e di ritardare gli eventi scheletrici in confronto con placebo sia in pazienti con malattia ormonoresistente progrediti dopo trattamento con docetaxel [253-255] che chemio-naive[256].

L'analisi retrospettiva nel sottogruppo dei pazienti anziani entrati negli studi registrativi ha evidenziato che non vi sono differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza e di tollerabilità[257], anche se è bene sottolineare un dato emerso nell'ambito dello studio Preval che mostra un eccesso di cadute nel

gruppo di pazienti anziani (> 75 aa). Questo dato non è sicuramente ascrivibile ad un effetto diretto del farmaco, ma probabilmente alla coesistenza di sintomi iatrogeni (mialgia, miastenia, dolore lombare e astenia) che in pazienti fragili espongono al rischio di cadute [258].

11.5 Terapia con difosfonati e inibitori di RANKL

Nei paziente con malattia metastatica ossea resistente alla castrazione ad alto rischio di frattura si possono utilizzare i farmaci bone targeted come i difosfonati e il denosumab previa valutazione della funzionalità renale, della calcemia e l'adozione di misure preventive per ridurre il rischio di sviluppare la necrosi dell'osso mandibolare (ONJ). Tuttavia l'uso routinario di questi farmaci non è raccomandato nei pazienti anziani[259].

12. Terapia del carcinoma ovarico e della cervice nelle pazienti anziane

12.1 Terapia del carcinoma ovarico nelle pazienti anziane

Il tumore ovarico rappresenta il settimo tumore più comune nel mondo con circa il 4% di nuovi casi all'anno. E' raro in donne al di sotto dei 40 anni, ove la forma istologica più rappresentata è il tumore a cellule germinali. Sopra i 40 anni più del 90% dei tumori è di tipo epiteliale, con un rischio che aumenta con l'età, con un picco nella settima decade [260].

Quasi la metà di tutte le pazienti con neoplasia ovarica ha più di 65 anni alla diagnosi, con più del 70% delle morti per questa malattia nella stessa fascia di età.

Con l'invecchiamento della popolazione, il numero di donne anziane affette da questa neoplasia tende ad aumentare.

Il tumore ovarico potrebbe quindi essere definito come una malattia delle donne anziane. La malattia si diffonde in maniera "insidiosa" presentandosi nella maggior parte dei casi in stadio avanzato al momento della diagnosi. Molti studi hanno riportato un rischio di morte aumentato di due volte nelle donne con più di 65 anni. Sono state proposte varie teorie per spiegare la differente sopravvivenza nelle donne anziane, incluse: 1) una maggiore aggressività della neoplasia in età avanzata; 2) una resistenza insita alla chemioterapia; 3) fattori individuali relativi alla paziente, come le comorbidità; 4) il pregiudizio da parte del medico in merito alle pazienti anziane che porta a sottotrarle (inadeguata chirurgia, chemioterapia non ottimale, scarso arruolamento negli studi clinici) [2].

Infatti, rispetto alle donne più giovani, le donne anziane con carcinoma ovarico sono sottoposte meno a chirurgia e chemioterapia, sviluppano maggiore tossicità e hanno un outcome peggiore. Inoltre sono meno rappresentate nei trials clinici.

Il Performance Status da solo si è mostrato essere uno strumento inadeguato nel predire la tossicità nelle pazienti anziane sottoposte a chemioterapia[261].

Di fronte a questa alta variabilità clinica, gli oncologi hanno bisogno di prendere più confidenza con il CGA al fine di meglio identificare le pazienti vulnerabili a maggiore rischio di complicanze. Sono disponibili molti strumenti per la valutazione geriatrica delle capacità fisiologiche e funzionali della paziente anziana per individuare il trattamento migliore [262].

Il trattamento ottimale della neoplasia ovarica è la giusta integrazione di chirurgia e chemioterapia. Il trattamento chemioterapico cardine è l'associazione di un taxano (paclitaxel, docetaxel) con un platino-derivato (carboplatino, cisplatino). Lo studio GOG 158 ha stabilito il regime carboplatino e paclitaxel come terapia standard di cura. Questa schedula può essere ben tollerata dalle pazienti anziane con una tossicità non-ematologica <10% e una buona compliance al trattamento (l'87% delle pazienti avevano completato sei cicli) [261, 263].

Per quanto concerne l'introduzione dei farmaci antiangiogenetici, l'impiego del bevacizumab nella neoplasia ovarica è stato valutato in combinazione con la chemioterapia e come trattamento di mantenimento post-chemioterapia. Il farmaco è stato ampiamente studiato in diversi setting: nella chemioterapia a base di platino

in prima linea, nella malattia “platino-sensibile” (recidiva > 6 mesi dopo il completamento di un trattamento a base di platino), e nella malattia “platino-resistente” (recidiva ≤ 6 mesi dopo il completamento di un trattamento a base di platino).

Gli studi ICON7 e GOG218 sono i primo due studi che hanno valutato l’aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia dopo una chirurgia per carcinoma ovarico avanzato (per approfondimenti si rimanda al capitolo LG “Tumori dell’ovaio”)[264].

Lo studio ROSiA, recentemente pubblicato da Selle et al. (2018) è uno studio osservazionale internazionale a braccio singolo condotto con l’obiettivo di valutare la prosecuzione in extended della terapia in frontline contenente bevacizumab in pazienti ≥ 70 anni, con carcinoma ovarico epiteliale stadio II-IV o stadio I-IIA G3. Una post-hoc analisi ha valutato la safety e l’efficacia in base all’età delle pazienti (vedi quesito) [265].

Ulteriori studi si rendono necessari per valutare l’impiego della polichemioterapia e del farmaco antiangiogenetico nelle pazienti anziane (≥ 70 anni) con tumore ovarico epiteliale, stadio III-IV, trattato con chirurgia di debulking, con maggiore attenzione alla valutazione geriatrica multidimensionale e alla gestione delle tossicità.

12.2 Terapia del carcinoma della cervice nelle pazienti anziane

Il tumore della cervice uterina rappresenta la seconda neoplasia nel sesso femminile al di sopra dei 65 anni, ed è la causa di morte più frequente nei tumori ginecologici.

La distribuzione dei nuovi casi in base all’età è bimodale, con un picco nella fascia dei 30-39 anni e un altro a 60-69 anni. Attualmente il 10-20% delle pazienti con carcinoma della cervice riceve la diagnosi a un’età >65 anni. Comunque, a causa dell’invecchiamento della popolazione, questa neoplasia verrà diagnosticata in un maggior numero di pazienti anziane.

L’età resta un controverso fattore prognostico indipendente. Precedenti analisi hanno dimostrato che le pazienti giovani con carcinoma della cervice non solo hanno una malattia più aggressiva rispetto a quelle più anziane, ma anche un rischio maggiore di mortalità. In altri studi invece, l’età avanzata sembra essere associata a un aumento della mortalità cancro-relata. Altri studi ancora non hanno evidenziato differenze tra i due gruppi. Pertanto il ruolo dell’età come fattore prognostico rimane tuttora controverso.

Le pazienti anziane con carcinoma cervicale ricevono un trattamento differente rispetto a quelle più giovani. Generalmente queste pazienti vengono sottoposte a procedure meno invasive, come una chirurgia minore, negli stadi iniziali, e a modifiche dei trattamenti standard negli stadi avanzati. Una proporzione significativa di pazienti anziani con questa neoplasia viene candidata a sola terapia di supporto, anche se la motivazione che sostiene questa decisione non è ancora del tutto ben stabilita. Fattori che possono contribuire nella scelta sono un ridotto performance status, uno stadio avanzato di malattia e la presenza di multiple comorbidità [266, 267].

Come da LG AIOM, a cui si rimanda per approfondimenti, la chemioterapia a base di platino concomitante alla radioterapia rappresenta il trattamento standard per la malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi.

Uno studio condotto dal Gynecologic Oncology Group ha dimostrato che il trattamento chemioterapico con cisplatino settimanale concomitante a radioterapia ha un outcome simile nella pazienti sotto e sopra i 55 anni, anche se con una maggiore tossicità ematologica nel secondo gruppo.

Una popolazione di pazienti con età > 65 anni può rappresentare una sfida clinica dal momento che potrebbe non essere idonea per i trattamenti standard somministrati a pazienti più giovani.

Partendo da queste considerazioni, Diver EJ ha condotto un’analisi retrospettiva con l’obiettivo di capire meglio i modelli di trattamento e gli outcomes clinici in pazienti anziane con carcinoma cervicale rispetto a quelle più giovani. La conclusione è che le donne di età superiore a 65 anni affette da carcinoma cervicale vengono meno indirizzate a trattamento chirurgico e hanno una ridotta sopravvivenza globale. Questi risultati riflettono un’aumentata selezione verso trattamenti chemioradioterapici oppure radioterapici esclusivi rispetto all’approccio chirurgico in questo setting di pazienti, non dipendente dallo stadio FIGO.

Queste osservazioni sono in linea con altri studi in cui si mostrava che le pazienti anziane ricevono trattamenti meno aggressivi, incluse una chirurgia minore e una chemioterapia con dosi più basse. Sicuramente le comorbidità giocano un ruolo importante nella decisione, ma non sono le uniche spiegazioni.

Molti studi condotti su pazienti anziane con carcinoma cervicale hanno mostrato una tollerabilità alla chirurgia, alla chemioterapia e alla radioterapia simile tra le pazienti anziane e quelle più giovani[266]. Una recente revisione della letteratura conclude che nonostante il carcinoma della cervice rappresenti uno dei tumori più comuni nella donna, vi sono dati limitati nella popolazione anziana affetta da carcinoma cervicale; nei trials clinici le pazienti > 65 anni sono scarsamente rappresentate e questo conduce a un “dilemma” decisionale nell’impostazione terapeutica. Pertanto la terapia ottimale in questo setting di pazienti non è ancora ben definita [268].

CONCLUSIONI

In considerazione di quanto esposto nei due precedenti paragrafi, la problematica della gestione delle pazienti anziane con carcinoma ovarico e cervicale è di grande rilevanza.

In attesa di studi clinici dedicati a questo setting di pazienti, possiamo solo trarre conclusioni in base ad analisi di dati estrapolati dalle casistiche di trials clinici condotti su popolazioni più ampie

13. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO 1: è raccomandato l'uso della VGM, dove fattibile, per la gestione dei pazienti anziani affetti da tumore solido?						
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti anziani affetti da tumore solido l'uso della VGM dovrebbe essere preso in considerazione in prima istanza nei centri dove è fattibile.						
Forza della raccomandazione:POSITIVA FORTE						
Descrizione evidenze						
Corre et al hanno randomizzato 494 pazienti affetti da neoplasia del polmone non a piccole cellule ad un approccio clinico con ausilio della VGM vs una gestione standard. L'allocazione del trattamento basato sulla VGM non aumenta la sopravvivenza o il time to treatment failure TTF ma riduce il rischio di tossicità						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: la VGM è in grado di identificare problemi clinici età correlati non altrimenti diagnosticabili con le misure standard. L'impatto di questa accuratezza diagnostica sugli outcome oncologici deve ancora essere però completamente chiarita						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
8	1	0	0	9	0	0
Implicazioni per le ricerche future: sono necessari ulteriori studi randomizzati per valutare il reale ruolo della VGM nella gestione clinica del paziente anziano affetto da cancro.						
Qualità delle Evidenze						
La qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: Gli autori non forniscono informazioni sufficienti per escludere il rischio di selection bias. Le caratteristiche basali sono bilanciate tra i due gruppi ad eccezione di una maggiore percentuale di pazienti con ADL di 6 nel braccio VGM (89.3% vs 82.1%). Si tratta di uno studio in aperto ma la valutazione della progressione di malattia è stata effettuata da un gruppo di clinici in cieco. Tuttavia è stato riscontrato un alto rischio di performance e detection bias per i restanti out come soggettivi (asthenia e treatment discontinuation for toxicity). Alto rischio di selective out come reporting bias per l'outcome overall survival in quanto gli autori riportano come unico risultato il p-value. I risultati degli out come di danno sono stati considerati, in generale, imprecisi a causa del basso numero di eventi.						
Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA						

QUESITO 2: il test di screening G8 dovrebbe essere utilizzato per diagnosticare la vulnerabilità nei pazienti anziani con cancro?
RACCOMANDAZIONE:

Nel paziente anziano con cancro il test di screening G8 dovrebbe essere preso in considerazione in prima istanza per diagnosticare la vulnerabilità

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Sono stati presi in considerazione tre studi per un totale di 1780 pazienti valutabili.

Lo studio più corposo in termini di casistica (Soubeyran et al, 2014) ha preso in considerazione, secondo un disegno di coorte multicentrico prospettico, ben 1674 pazienti, di cui sono stati ritenuti eleggibili 1435 casi. Sono stati considerati eleggibili pazienti ultrasettantenni in attesa di una prima linea o entro il secondo ciclo di trattamento antitumorale in relazione ad un tumore solido o linfoma non Hodgkin.

Obiettivo primario è stato validare, comparativamente alla valutazione geriatrica multidimensionale (CGA), il G8 come strumento di screening per identificare i pazienti con diagnosi di neoplasia di età superiore ai 70 anni meritevoli di geriatric assessment.

Sono stati presi in considerazione come outcomes la sensibilità e la specificità del test che sono risultati rispettivamente del 76.5% e del 64.4%.

Un secondo studio caso-controllo (Smets Ineke HGJ, 2014), sempre prendendo come comparazione la CGA, ha valutato 108 pazienti con cancro e 290 senza patologia oncologica reclutati rispettivamente in ospedale o in altra sede dai medici di famiglia.

Sono stati selezionati pazienti di età ≥ 70 anni e l'obiettivo è stato confrontare con la CGA quattro test di screening, compreso il G8, per evidenziare un'eventuale fragilità.

Anche in questo caso gli outcomes presi in considerazione sono stati la sensibilità e la specificità del test. Per quanto riguarda il G8 si è osservata una sensibilità dell'87% e del 75% rispettivamente per i pazienti con diagnosi di tumore e per i pazienti non portatori di neoplasia, mentre la specificità è stata del 68% per ambedue i gruppi.

Infine, uno studio pubblicato da Hentschel L (2016) è stato condotto su un campione decisamente più ridotto di 84 pazienti di cui 30 sono stati valutati "frail" alla CGA.

Tre strumenti di screening (Vulnerable Elders Survey o VES-13, Predictor of Toxicity o POT e G8) sono stati confrontati con la più esaustiva CGA e sono stati valutati solo la sensibilità ed il valore predittivo negativo (NPV). Per il G8 la sensibilità è stata del 38.3% ed il NPV del 76.3%.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
9	0	0	0	9	0	0

Implicazioni per le ricerche future: il test G8 fornisce un utile strumento di screening per valutare lo stato funzionale del paziente anziano con cancro e rappresenta, allo stato attuale, una metodica valida, ancorché non completamente esaustiva, al fine di selezionare i pazienti ai quali risparmiare la più complessa CGA. Si resta in attesa nel prossimo futuro di conferme in tal senso sulla scorta di eventuali studi randomizzati.

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi:

La qualità degli studi inclusi è stata valutata attraverso la QUADAS-2 checklist: non ci sono abbastanza informazioni per capire se per l'intero campione o solo per una parte di esso sia stata effettuata una verifica con il reference standard alla diagnosi e se i risultati del test di screening siano stati interpretati in cieco. Non è possibile escludere la possibilità di una selezione nell'ambito delle casistiche prese in esame e negli studi non sono incluse informazioni sul numero di pazienti persi al follow-up.

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

Quesito 3: Nel paziente anziano (≥ 70 anni) fit con tumore della prostata metastatico ormono sensibile "high volume according to Chaarted study" il trattamento chemiormonale è consigliabile rispetto al solo trattamento ormonale?

RACCOMANDAZIONE: Nel paziente anziano (≥ 70 anni) fit con tumore della prostata metastatico ormono sensibile "high volume according to Chaarted study" il trattamento chemiormonale dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica rispetto al trattamento ormonale.

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Una meta-analisi pubblicata nel 2016 da Botrel T.E.A. et al. ha incluso tre trials clinici randomizzati comprendenti 2,262 pazienti affetti da carcinoma della prostata ormononaive, metastatico o localmente avanzato ad alto rischio (mHNP), lo studio Chaarted, lo studio GETUG-AFU 15 e lo studio STAMPEDE. Gli studi includevano pazienti con diagnosi di carcinoma della prostata metastatico o localmente avanzato ad alto rischio, ormono naive (mHNP). ECOG PS 0-2 randomizzati a ricevere o un trattamento sperimentale con docetaxel q21 per 6 cicli in associazione a terapia di deprivazione androgenica (ADT) oppure un trattamento standard con sola ADT. Per quanto riguarda gli esiti di efficacia, l'overall survival (OS) negli studi CHAARTED e GETUG-AFU15 si è dimostrata a favore dei pazienti trattati nel braccio sperimentale (57,4 mesi vs 44 mesi e 62,1 vs 48,6 rispettivamente) con un effetto assoluto finale di 15 eventi in meno per 100 (intervallo compreso tra 8 e 21 eventi in meno), HR 0.67(95%CI 0.56 - 0.81). In questi due studi è stata condotta una analisi per sottogruppi, in base a carico di malattia, definiti low volume e high volume: in entrambi gli studi i pazienti affetti da mHNP high volume hanno avuto un OS significativamente più alta dei pazienti con mHNP low volume (HR 0.67, 95%CI, 0.54-0.83). L'OS nello studio STAMPEDE ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza nei pazienti trattati in braccio sperimentale con sopravvivenza mediana di 65 mesi vs 43, con un effetto assoluto finale di 8 eventi in meno per 100 (intervallo compreso tra 2 e 13 eventi in meno) HR 0.76(95%CI 0.62 - 0.92)

Per quanto riguarda il tempo libero da progressione biochimica (bPFS) è risultato superiore nei pazienti trattati con trattamento sperimentale dimostrando un effetto assoluto finale di 17 eventi in meno per 100 pazienti trattati con terapia sperimentale (intervallo compreso tra 11 e 23 pazienti in meno) HR 0.58 (95% CI 0.49-0.69); anche il tempo libero da progressione clinica (cPFS) è risultato nettamente migliore nei pazienti trattati con docetaxel + ADT (21 eventi in meno per 100 (14 -28) HR 0.56(95% CI 0.46-0.67). La risposta oggettiva, outcome giudicato importante dal panel, non era contemplato tra gli endpoint degli studi esaminati

Per quanto riguarda gli esiti di sicurezza la qualità di vita (QoL) è stata valutata come obiettivo secondario dallo studio GETUG-AFU15 ed è risultata migliore nel gruppo trattato con docetaxel + ADT (MD 1.26) (-4.73-7.25); la neutropenia di grado ≥ 3 e la neutropenia febbrile di grado ≥ 3 sono risultate essere più frequenti nel gruppo trattato con docetaxel + ADT: RR 39.37(95%CI 17.33 to 89.46) e RR 13.72(95%CI 8.01 to 23.49) rispettivamente; anche il sintomo Fatigue di grado ≥ 3 è risultato più frequente nel braccio sperimentale RR 11.79(95%CI 3.26 to 42.69).

Sulla base di questi risultati vi è una chiara evidenza che l'aggiunta di docetaxel al trattamento di deprivazione androgenica conferisca un vantaggio di sopravvivenza. Il panel ritiene che gli effetti desiderabili della applicazione della raccomandazione siano superiori agli effetti indesiderabili

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva Debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
9	0	0	0	9	0	0

Implicazioni per le ricerche future: Il panel ha valutato la popolazione oggetto degli studi esaminati rappresentativa del paziente definito Anziano Fit (vedi parte generale). Pur tuttavia auspica studi clinici controllati dedicati all'anziano affetto da mHNC.

Qualità delle evidenze

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata BASSA.

Il panel ha riscontrato alcune criticità nell'ambito della evidenze emerse dalla letteratura esaminata: L'età media nello studio CHAARTED era di 64 (range 36-88) nel braccio ADT + D e 63 (range 36-91) nel braccio ADT da solo. Nello studio GETUG-AFU 15, tutti i pazienti avevano meno di 70 anni (limite di generalizzabilità dei risultati). Lo studio Stampede non ha suddiviso la popolazione in base al volume del tumore e nello GETUG-AFU 15 la valutazione per volume del tumore è stata condotta con analisi retrospettiva, senza raggiungere la potenza statistica per rilevare una differenza significativa nei sottogruppi (risultati imprecisi).

Gli studi esaminati presentavano alcuni limiti metodologici: mancanza di sufficienti informazioni necessari per escludere il rischio di bias di selezione e attrition bias (nessuna informazione viene fornita sul numero di pazienti persi al follow-up.) per lo studio GETUG-AFU 15. Alto rischio di performance e detection bias per gli outcome soggettivi. Da segnalare che molti pazienti in trattamento con solo ADT sono stati shiftati a trattamento secondo braccio ADT + docetaxel a progressione (Cross-over). La Qualità della vita era un endpoint secondario nello studio GETUG-AFU 15 e non era un endpoint dello studio CHAARTED

Per quanto riguarda i dati sulla sicurezza (neutropenia e neutropenia febbrile e fatigue di grado >3) e i risultati dello studio STAMPEDE (popolazione target senza restrizione di età e non suddivisa in base al volume tumorale), sono stati riportati sulla popolazione complessiva, non stratificata in alto e basso volume di malattia metastatica. Ciò pone dei limiti di generalizzabilità dei risultati sulla popolazione oggetto del quesito clinico formulato dal panel.

Qualità globale delle evidenze: BASSA

Quesito 4: Nel paziente anziano (≥ 70 anni) unfit con tumore della prostata metastatico ormono sensibile "high volume according to Chaarted study" il trattamento chemiormonale è consigliabile rispetto al solo trattamento ormonale?

RACCOMANDAZIONE: Nel paziente anziano (≥ 70 anni) unfit con tumore della prostata metastatico ormono sensibile "high volume according to Chaarted study" il trattamento chemiormonale può essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica rispetto al trattamento ormonale.

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Una meta-analisi pubblicata nel 2016 da Botrel T.E.A. et al. ha incluso tre trials clinici randomizzati comprendenti 2,262 pazienti affetti da carcinoma della prostata ormononaive, metastatico o localmente avanzato ad alto rischio (mHNPc), lo studio Chaarted, lo studio GETUG-AFU 15 e lo studio STAMPEDE. Gli studi includevano pazienti con diagnosi di carcinoma della prostata metastatico o localmente avanzato ad alto rischio, ormono naive (m HNPc). ECOG PS 0-2 randomizzati a ricevere o un trattamento sperimentale con docetaxel q21 per 6 cicli in associazione a terapia di deprivazione androgenica (ADT) oppure un trattamento standard con sola ADT. Per quanto riguarda gli esiti di efficacia, l'overall survival (OS) negli studi CHAARTED e GETUG-AFU15 si è dimostrata a favore dei pazienti trattati nel braccio sperimentale (57,4 mesi vs 44 mesi e 62,1 vs 48,6 rispettivamente) con un effetto assoluto finale di 15 eventi in meno per 100 (intervallo compreso tra 8 e 21 eventi in meno), HR 0.67(95%CI 0.56 - 0.81). In questi due studi è stata condotta una analisi per sottogruppi, in base a carico di malattia, definiti low volume e high volume: in entrambi gli studi i pazienti affetti da mHNPc high volume hanno avuto un OS significativamente più alta dei pazienti con mHNPc low volume (HR 0.67, 95%CI, 0.54-0.83). L'OS nello studio STAMPEDE ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza nei pazienti trattati in braccio sperimentale con sopravvivenza mediana di 65 mesi vs 43, con un effetto assoluto finale di 8 eventi in meno per 100 (intervallo compreso tra 2 e 13 eventi in meno) HR 0.76(95%CI 0.62 - 0.92).

Per quanto riguarda il tempo libero da progressione biochimica (bPFS) è risultato superiore nei i pazienti trattati con trattamento sperimentale dimostrando un effetto assoluto finale di 17 eventi in meno per 100 pazienti trattati con terapia sperimentale (intervallo compreso tra 11 e 23 pazienti in meno) HR 0.58 (95% CI 0.49-0.69); anche il tempo libero da progressione clinica (cPFS) è risultato nettamente migliore nei pazienti trattati con docetaxel + ADT (21 eventi in meno per 100 (14 -28) HR 0.56(95% CI 0.46-0.67). La risposta oggettiva, outcome giudicato importante dal panel, non era contemplato tra gli endpoint degli studi.

Per quanto riguarda gli esiti di sicurezza la qualità di vita (QoL) è stata valutata come obiettivo secondario dallo studio GETUG-AFU15 ed è risultata migliore nel gruppo trattato con docetaxel + ADT (MD 1.26) (-4.73-7.25); la neutropenia di grado ≥ 3 e la neutropenia febbrile di grado ≥ 3 sono risultate essere più frequenti nel gruppo trattato con docetaxel + ADT: RR 39.37(95%CI 17.33 to 89.46) e RR 13.72(95%CI 8.01 to 23.49) rispettivamente; anche il sintomo Fatigue di grado ≥ 3 è risultato più frequente nel braccio sperimentale RR 11.79(95%CI 3.26 to 42.69). Sulla base di tali evidenze

Il panel ritiene che gli effetti desiderabili della applicazione della raccomandazione siano superiori agli effetti indesiderabili in anziani unfit selezionati e valutati per grado e tipo di comorbidità

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva Debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	9	0	0	9	0	0

Implicazioni per le ricerche future:

Il panel ha valutato la popolazione oggetto degli studi esaminati non del tutto rappresentativa del paziente definito *Anziano unfit* (vedi parte generale) e ritiene che siano necessari studi clinici controllati dedicati a questo segmento di popolazione

Qualità delle evidenze

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA.

Il panel ha riscontrato alcune criticità nell'ambito delle evidenze emerse dalla letteratura esaminata: l'età media nello studio CHAARTED era di 64 (range 36-88) nel braccio ADT + D e 63 (range 36-91) nel braccio ADT da solo. Nello studio GETUG-AFU 15, tutti i pazienti avevano meno di 70 anni (limiti di generalizzabilità dei risultati). Lo studio Stampede non ha suddiviso la popolazione in base al volume del tumore e nello GETUG-AFU 15 la valutazione per volume del tumore è stata condotta con analisi retrospettiva, senza raggiungere la potenza statistica per rilevare una differenza significativa nei sottogruppi (imprecisione dei risultati). Gli studi esaminati presentavano alcuni limiti metodologici: mancanza di sufficienti informazioni necessari per escludere il rischio di bias di selezione e attrition bias (nessuna informazione viene fornita sul numero di pazienti persi al follow-up.) per lo studio GETUG-AFU 15. Alto rischio di performance e detection bias per gli outcome soggettivi. Da segnalare che molti pazienti in trattamento con solo ADT sono stati shiftati a trattamento secondo braccio ADT + docetaxel a progressione (Cross-over).

La Qualità della vita era un endpoint secondario nello studio GETUG-AFU 15 e non era un endpoint dello studio CHAARTED.

Per quanto riguarda i dati sulla sicurezza (neutropenia e neutropenia febbrile e fatigue di grado >3) sono stati riportati sulla popolazione complessiva, non stratificata in alto e basso volume di malattia metastatica. Ciò pone dei limiti di generalizzabilità dei risultati alla popolazione oggetto del quesito formulato dal panel.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

QUESITO 5: Nelle pazienti anziane (≥ 70 anni) con carcinoma delle cervice uterina, stadio IB2-IVA, è indicato il trattamento chemioradioterapico con cisplatino rispetto al solo trattamento radioterapico?

RACCOMANDAZIONE: Nelle pazienti anziane (≥ 70 anni) con carcinoma delle cervice uterina, stadio IB2-IVA, il trattamento chemioradioterapico con cisplatino può essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica rispetto al solo trattamento radioterapico

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Tiernay et al ha pubblicato nel 2004 una revisione sistematica sul carcinoma della cervice uterina localmente avanzato trattato con chemioterapia neoadiuvante. Questa meta-analisi ha incluso 18 studi randomizzati, con un numero complessivo di 2074 pazienti, con l'obiettivo di definire l'efficacia della chemioterapia neoadiuvante seguita da radioterapia definitiva vs la sola radioterapia, in confronto alla chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia vs la sola radioterapia. Gli outcome valutati sono stati l'Overall Survival (OS) e la Disease Free Survival (DFS). Il cisplatino è stato il trattamento chemioterapico maggiormente impiegato con una dose pianificata compresa tra 100 e 300 mg/mq in 10-21 giorni; la dose totale della radioterapia a fasci esterni è stata 45-60 Gy, mentre quella della brachiterapia è stata di 25-40 Gy.

I risultati emersi dalla revisione sono i seguenti:

- Overall Survival (follow up: median 5.7 years): HR 1.05 (95% CI 0.93 to 1.19)
- Disease free survival (Progression free survival): HR 1.00 (95% 0.88 to 1.14)

Il timing e la dose intensity della chemioterapia neoadiuvante hanno mostrato di avere un impatto sull'efficacia del trattamento (beneficio vs effetto detrimental).

Per quanto riguarda la tollerabilità ai trattamenti, va segnalato che, sebbene la tossicità tardiva sia stata valutata in più della metà degli studi, è stato registrato solo un numero relativamente piccolo di effetti tardivi sulla vescica, sull'intestino, e sulla vagina. Sebbene questi dati non siano sufficienti a giustificare un'analisi ufficiale, ve ne sono alcuni che suggeriscono che la tossicità tardiva possa rappresentare un maggiore problema in corso di chemioterapia adiuvante rispetto al controllo (5 vs 9, 10 vs 11 and 2 vs 1, rispettivamente). Questa meta-analisi ha però delle limitazioni: una grande eterogeneità dei dati, e solo l'8% della popolazione in studio anziana (>65 anni). Gli autori hanno concluso che il timing e la dose intensity della chemioterapia neoadiuvante a base di cisplatino sembrano avere un impatto importante sull'efficacia del trattamento, ossia se possano avere un beneficio o un effetto detrimental, e giustificano la necessità di ulteriori analisi. Il panel all'unanimità, valutata la relazione tra i benefici e i danni (a favore dei benefici), giudica che il trattamento chemioradioterapico con cisplatino possa essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica nelle pazienti anziane (≥ 70 anni) con carcinoma delle cervice uterina, stadio IB2-IVA.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	9	0	0	9	0	0

Implicazioni per le ricerche future: Ulteriori studi si rendono necessari per valutare la migliore schedula di trattamento chemioradioterapico, la sua efficacia e la sua tossicità nelle pazienti anziane (≥ 70 anni) con carcinoma delle cervice uterina, stadio IB2-IVA.

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi:

L'elevata eterogeneità dei dati analizzati in questa revisione (inconsistency) e la bassa percentuale (8%) di popolazione anziana (>65 anni) (indirectness) in studio condizionano la qualità delle evidenze e non consentono agevolmente di poter traslare questa esperienza alla realtà clinica. Per circa la metà degli studi inclusi non è stato possibile escludere il rischio di selection e attrition bias per la mancanza di informazioni su come è stata generata e tenuta nascosta la sequenza di random e sul numero di eventuali pazienti persi al follow-up, rispettivamente. Si tratta di studi in aperto: alto rischio di detection bias per gli outcome soggettivi.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

QUESITO 6: Nelle pazienti anziane fit (≥ 70 anni) con tumore ovarico epiteliale, stadio III-IV, trattato con chirurgia di debulking, è indicata l'associazione tra polichemioterapia e farmaco antiangiogenetico?

RACCOMANDAZIONE: Nelle pazienti anziane (≥ 70 anni) con tumore ovarico epiteliale, stadio III-IV, trattato con chirurgia di debulking, l'associazione tra polichemioterapia e farmaco antiangiogenetico può essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica

Forza della raccomandazione:POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio clinico di Selle et al. (2018) è uno studio osservazionale internazionale a braccio singolo con l'obiettivo di valutare la prosecuzione in extended della terapia in frontline contenente bevacizumab in pazienti ≥ 70 anni, con carcinoma ovarico epiteliale stadio II-IV o stadio I-IIA G3. Una post-hoc analyses ha valutato la safety e l'efficacia in base all'età delle pazienti. Sono state arruolate 1021 pazienti all'interno del ROSiA Study dal Dicembre 2010 a Maggio 2012. Dopo la chirurgia primaria di debulking, le pazienti sono state sottoposte a trattamento sistemico per 4-8 cicli con carboplatino (AUC5.6 q3w), paclitaxel (con schedula settimanale o trisettimanale) e bevacizumab (15 o 7.5 mg/kg ogni 3 settimane), seguiti da monoterapia con bevacizumab fino a progressione o fino a 24 mesi. L'end point primario era la safety, quello secondario la progressione-free survival (PFS). Per quanto riguarda la safety, nelle pazienti ≥ 70 anni si è osservata una maggiore incidenza di tutti i gradi di anemia (44% vs 32%), diarrea (35% vs 25%), astenia (22% vs 12%), e ipertensione arteriosa G3 (41% vs 22%), eventi tromboembolici G3 (7% vs 2%). La PFS mediana era di 23.7 mesi (95%CI, 18.6-27.9) in pazienti ≥ 70 anni vs 25.6 mesi (95%CI, 23.7-28.4) in pazienti < 70 anni. I risultati dell'OS sono ancora immaturi.

I limiti di questo studio riguardano il sottogruppo di pazienti con età ≥ 75 anni troppo piccolo per una valutazione significativa. La bassa percentuale (4%) di queste pazienti potrebbe rappresentare un bias di selezione nell'arruolamento del ROSiA Study. Un altro limite di questa analisi è l'assenza di un braccio di controllo e la mancanza di informazioni sulla valutazione geriatrica (stato funzionale, stato psicologico, funzioni cognitive, stato nutrizionale, supporto sociale), che può aiutare a identificare quali pazienti anziane possano beneficiare maggiormente dal trattamento o meno. Nonostante queste osservazioni, questa analisi esplorativa fornisce importanti informazioni sulla tollerabilità al trattamento sistemico contenente bevacizumab nelle pazienti anziane con nuova diagnosi di carcinoma ovarico, e supporta l'impiego di questo regime in questo setting di pazienti al pari delle pazienti più giovani, in cui questa terapia è disponibile. Gli autori concludono che l'età avanzata non dovrebbe precludere alla terapia antiangiogenetica con bevacizumab per carcinoma ovarico in pazienti con ≥ 70 anni selezionate; dato la maggiore prevalenza di ipertensione, le pazienti anziane devono essere monitorate con maggiore cautela e più strettamente. Il panel all'unanimità, valutata la relazione tra i benefici e i danni (a favore dei benefici), giudica che l'associazione tra polichemioterapia e farmaco antiangiogenetico possa essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica nelle pazienti anziane (≥ 70 anni) con tumore ovarico epiteliale, stadio III-IV, trattato con chirurgia di debulking.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
2	6	0	0	8	0	0

Implicazioni per le ricerche future: Ulteriori studi si rendono necessari per valutare l'impiego della polichemioterapia e farmaco antiangiogenetico nelle pazienti anziane (≥ 70 anni) con tumore ovarico epiteliale, stadio III-IV, trattato con chirurgia di debulking, con maggiore attenzione alla valutazione geriatrica multidimensionale e alla gestione delle tossicità.

Qualità delle Evidenze La qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: Questa è un'analisi esplorativa, predefinita nel piano statistico. La qualità dello studio è stata valutata in accordo alla NICE checklist. Lo studio ha ottenuto uno score pari a 6/8: non è una chiaro se le pazienti fossero state reclutate in modo consecutivo e gli outcomes non sono stati stratificati. I dati inerenti l'OS sono da considerare imprecisi perché non maturi.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

14. Bibliografia

1. De Angelis R, Sant M, Coleman MP et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23-34.
2. WG A. I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2011; 26(5-6):Suppl.1.
3. Bernabei R, Landi F, Onder G et al. Second and third generation assessment instruments: the birth of standardization in geriatric care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 308-313.
4. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 251-259.
5. Cesari M, Onder G, Russo A et al. Comorbidity and physical function: results from the aging and longevity study in the Sirente geographic area (iSIRENTE study). *Gerontology* 2006; 52: 24-32.
6. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994; 49: M85-94.
7. Rozzini R, Frisoni GB, Bianchetti A et al. Physical Performance Test and Activities of Daily Living scales in the assessment of health status in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 1109-1113.
8. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-186.
9. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW et al. Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *Jama* 1963; 185: 914-919.
10. Freyer G, Geay JF, Touzet S et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol* 2005; 16: 1795-1800.
11. Landefeld CS, Palmer RM, Kresevic DM et al. 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* 1995; 332: 1338-1344.
12. Wildiers H, Heeren P, Puts M et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2595-2603.
13. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36: 2326-2347.
14. Monfardini S, Ferrucci L, Fratino L et al. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. *Cancer* 1996; 77: 395-401.
15. Repetto L, Fratino L, Audisio RA et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 494-502.
16. Maione P, Perrone F, Gallo C et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6865-6872.
17. Corre R, Greillier L, Le Caer H et al. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1476-1483.
18. Extermann M, Aapro M, Bernabei R et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 55: 241-252.
19. Ferrucci L, Guralnik JM, Cavazzini C et al. The frailty syndrome: a critical issue in geriatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 46: 127-137.
20. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-156.
21. Given B, Given C, Azzouz F, Stommel M. Physical functioning of elderly cancer patients prior to diagnosis and following initial treatment. *Nurs Res* 2001; 50: 222-232.
22. Fried LP. Conference on the physiologic basis of frailty. April 28, 1992, Baltimore, Maryland, U.S.A. Introduction. *Aging (Milano)* 1992; 4: 251-252.
23. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 738-743.
24. P. SUCAM. Paziente anziano e paziente geriatrico. *Medicina della complessità III edizione. EDISES NAPOLI* 2010.

25. Harrison JK, Clegg A, Conroy SP, Young J. Managing frailty as a long-term condition. *Age Ageing* 2015; 44: 732-735.
26. Pamoukdjian F, Paillaud E, Zelek L et al. Measurement of gait speed in older adults to identify complications associated with frailty: A systematic review. *J Geriatr Oncol* 2015; 6: 484-496.
27. Choi HC, Son KY, Cho B et al. An implication of the short physical performance battery (SPPB) as a predictor of abnormal pulmonary function in aging people. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 54: 448-452.
28. Corsonello A, Lattanzio F, Pedone C et al. Prognostic significance of the short physical performance battery in older patients discharged from acute care hospitals. *Rejuvenation Res* 2012; 15: 41-48.
29. Fisher S, Ottenbacher KJ, Goodwin JS et al. Short Physical Performance Battery in hospitalized older adults. *Aging Clin Exp Res* 2009; 21: 445-452.
30. Freire AN, Guerra RO, Alvarado B et al. Validity and reliability of the short physical performance battery in two diverse older adult populations in Quebec and Brazil. *J Aging Health* 2012; 24: 863-878.
31. Sayers SP, Guralnik JM, Newman AB et al. Concordance and discordance between two measures of lower extremity function: 400 meter self-paced walk and SPPB. *Aging Clin Exp Res* 2006; 18: 100-106.
32. Vasunilashorn S, Coppin AK, Patel KV et al. Use of the Short Physical Performance Battery Score to predict loss of ability to walk 400 meters: analysis from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 223-229.
33. Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol* 2017; 28: 2107-2118.
34. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 629-635.
35. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39: 412-423.
36. Dam TT, Peters KW, Fragala M et al. An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 584-590.
37. Feder G, Cryer C, Donovan S, Carter Y. Guidelines for the prevention of falls in people over 65. The Guidelines' Development Group. *BMJ* 2000; 321: 1007-1011.
38. Bodenner D, Spencer T, Riggs AT et al. A retrospective study of the association between megestrol acetate administration and mortality among nursing home residents with clinically significant weight loss. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5: 137-146.
39. Cicerchia M, Ceci M, Locatelli C et al. Geriatric syndromes in peri-operative elderly cancer patients. *Surg Oncol* 2010; 19: 131-139.
40. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 780-791.
41. Paillaud E, Liuu E, Laurent M et al. Geriatric syndromes increased the nutritional risk in elderly cancer patients independently from tumoursite and metastatic status. The ELCAPA-05 cohort study. *Clin Nutr* 2014; 33: 330-335.
42. Ferrat E, Paillaud E, Caillet P et al. Performance of Four Frailty Classifications in Older Patients With Cancer: Prospective Elderly Cancer Patients Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35: 766-777.
43. Overcash JA, Beckstead J, Moody L et al. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA) for use in the older cancer patient as a prescreen: scoring and interpretation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59: 205-210.
44. Retornaz F, Monette J, Batist G et al. Usefulness of frailty markers in the assessment of the health and functional status of older cancer patients referred for chemotherapy: a pilot study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 518-522.
45. Hurria A, Hurria A, Zuckerman E et al. A prospective, longitudinal study of the functional status and quality of life of older patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1119-1124.
46. Fried LP TC, Walston J, et al. . Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci* 2001; 56A:M146-M156.
47. Bollwein J, Volkert D, Diekmann R et al. Nutritional status according to the mini nutritional assessment (MNA(R)) and frailty in community dwelling older persons: a close relationship. *J Nutr Health Aging* 2013; 17: 351-356.
48. Biganzoli L, Boni L, Becheri D et al. Evaluation of the cardiovascular health study (CHS) instrument and the Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) in elderly cancer patients. Are we still missing the right screening tool? *Ann Oncol* 2013; 24: 494-500.
49. Ingram SS, Seo PH, Martell RE et al. Comprehensive Assessment of the Elderly Cancer Patient: The Feasibility of Self-Report Methodology. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 770-775.

50. Roehrig B, Hoeffken K, Pientka L, Wedding U. How many and which items of activities of daily living (ADL) and instrumental activities of daily living (IADL) are necessary for screening. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62: 164-171.
51. Mohile SG, Bylow K, Dale W et al. A pilot study of the vulnerable elders survey-13 compared with the comprehensive geriatric assessment for identifying disability in older patients with prostate cancer who receive androgen ablation. *Cancer* 2007; 109: 802-810.
52. Rodin MB, Mohile SG. A practical approach to geriatric assessment in oncology. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1936-1944.
53. Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C et al. Detecting disabilities in older patients with cancer: comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey-13. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2046-2050.
54. Castagneto B, Di Pietrantonj C, Stevani I et al. The importance of negative predictive value (NPV) of vulnerable elderly survey (VES 13) as a pre-screening test in older patients with cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 708.
55. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier S et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012; 23: 2166-2172.
56. Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 19-26.
57. Petit-Moneger A, Rainfray M, Soubeyran P et al. Detection of frailty in elderly cancer patients: Improvement of the G8 screening test. *J Geriatr Oncol* 2016; 7: 99-107.
58. Martinez-Tapia C, Canoui-Poitaine F, Bastuji-Garin S et al. Optimizing the G8 Screening Tool for Older Patients With Cancer: Diagnostic Performance and Validation of a Six-Item Version. *Oncologist* 2016; 21: 188-195.
59. Luciani A, Dottorini L, Battisti N et al. Screening elderly cancer patients for disabilities: evaluation of study of osteoporotic fractures (SOF) index and comprehensive geriatric assessment (CGA). *Ann Oncol* 2013; 24: 469-474.
60. Wedding U, Roehrig B, Klippstein A et al. Comorbidity in patients with cancer: prevalence and severity measured by cumulative illness rating scale. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 61: 269-276.
61. Repetto L LL, 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.
62. Wedding U, Honecker F, Bokemeyer C et al. Tolerance to chemotherapy in elderly patients with cancer. *Cancer Control* 2007; 14: 44-56.
63. Barnett K, Mercer SW, Norbury M et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380: 37-43.
64. Chen RC, Royce TJ, Extermann M, Reeve BB. Impact of age and comorbidity on treatment and outcomes in elderly cancer patients. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22: 265-271.
65. Smith SM, Soubhi H, Fortin M et al. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ* 2012; 345: e5205.
66. Thompson K, Dale W. How do I best manage the care of older patients with cancer with multimorbidity? *J Geriatr Oncol* 2015; 6: 249-253.
67. Daskivich TJ, Lai J, Dick AW et al. Questioning the 10-year Life Expectancy Rule for High-grade Prostate Cancer: Comparative Effectiveness of Aggressive vs Nonaggressive Treatment of High-grade Disease in Older Men With Differing Comorbid Disease Burdens. *Urology* 2016; 93: 68-76.
68. Pallis AG, Ring A, Fortpied C et al. EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. *Ann Oncol* 2011; 22: 1922-1926.
69. Tremblay D, Charlebois K, Terret C et al. Integrated oncogeriatric approach: a systematic review of the literature using concept analysis. *BMJ Open* 2012; 2.
70. Ritchie CS, Kvale E, Fisch MJ. Multimorbidity: an issue of growing importance for oncologists. *J Oncol Pract* 2011; 7: 371-374.
71. Balducci L, Goetz-Parten D, Steinman MA. Polypharmacy and the management of the older cancer patient. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 7: vii36-40.
72. Pamoukdjian F, Aparicio T, Zelek L et al. Impaired mobility, depressed mood, cognitive impairment and polypharmacy are independently associated with disability in older cancer outpatients: The prospective Physical Frailty in Elderly Cancer patients (PF-EC) cohort study. *J Geriatr Oncol* 2017; 8: 190-195.
73. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825-1832.
74. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-1536.
75. Fick DM, Cooper JW, Wade WE et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716-2724.

76. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997; 156: 385-391.
77. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 725-731.
78. [<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/criteri-di-beers>]
79. Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: beers criteria-based review. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 338-346.
80. 2017 LA. "Assistenza psico-sociale dei malati oncologici". Capitolo 1: Fornire informazioni ai pazienti, familiari/caregiver: 10.
81. Mitnick S, Leffler C, Hood VL. Family caregivers, patients and physicians: ethical guidance to optimize relationships. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 255-260.
82. Guerard EJ, Nightingale G, Bellizzi K et al. Survivorship care for older adults with cancer: U13 conference report. *J Geriatr Oncol* 2016; 7: 305-312.
83. Hamaker ME, Prins M, van Huis LH. Update in geriatrics: What geriatric oncology can learn from general geriatric research. *J Geriatr Oncol* 2018; 9: 393-397.
84. NFCPS Complete Resource Guide. 2005.
85. K SBB. AARP. 2005.
86. Given BA, Given CW, Sherwood P. The challenge of quality cancer care for family caregivers. *Semin Oncol Nurs* 2012; 28: 205-212.
87. Guay C, Auger C, Demers L et al. Components and Outcomes of Internet-Based Interventions for Caregivers of Older Adults: Systematic Review. *J Med Internet Res* 2017; 19: e313.
88. Brighi N, Balducci L, Biasco G. Cancer in the elderly: is it time for palliative care in geriatric oncology? *J Geriatr Oncol* 2014; 5: 197-203.
89. Shahi V, Lapid MI, Kung S et al. Do age and quality of life of patients with cancer influence quality of life of the caregiver? *J Geriatr Oncol* 2014; 5: 331-336.
90. Li H, Stewart BJ, Imle MA et al. Families and hospitalized elders: A typology of family care actions. *Res Nurs Health* 2000; 23: 3-16.
91. Li Q, Loke AY. A spectrum of hidden morbidities among spousal caregivers for patients with cancer, and differences between the genders: A review of the literature. *Eur J Oncol Nurs* 2013.
92. Sherwood PR, Donovan HS, Given CW et al. Predictors of employment and lost hours from work in cancer caregivers. *Psychooncology* 2008; 17: 598-605.
93. Blanc-Bisson C, Fonck M, Rainfray M et al. Undernutrition in elderly patients with cancer: target for diagnosis and intervention. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 243-254.
94. Bozzetti F. Nutritional issues in the care of the elderly patient. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48: 113-121.
95. Buford TW, Anton SD, Judge AR et al. Models of accelerated sarcopenia: critical pieces for solving the puzzle of age-related muscle atrophy. *Ageing Res Rev* 2010; 9: 369-383.
96. Roubenoff R. Sarcopenia: effects on body composition and function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 1012-1017.
97. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009; 89: 381-410.
98. Fearon K, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-495.
99. Evans WJ, Morley JE, Argiles J et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27: 793-799.
100. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB et al. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1054-1060.
101. Horstman AM, Sheffield-Moore M. Nutritional/metabolic response in older cancer patients. *Nutrition* 2015; 31: 605-607.
102. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL et al. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res* 2004; 12: 1995-2004.
103. Bartali B, Frongillo EA, Bandinelli S et al. Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 589-593.
104. Versteeg KS, Konings IR, Lagaay AM et al. Prediction of treatment-related toxicity and outcome with geriatric assessment in elderly patients with solid malignancies treated with chemotherapy: a systematic review. *Ann Oncol* 2014.
105. Aaldriks AA, van der Geest LG, Giltay EJ et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol* 2013; 4: 218-226.
106. Barao K, Abe Vicente Cavagnari M, Silva Fucuta P, Manoukian Forones N. Association Between Nutrition Status and Survival in Elderly Patients With Colorectal Cancer. *Nutr Clin Pract* 2017; 884533617706894.

107. Duc S, Rainfray M, Soubeyran P et al. Predictive factors of depressive symptoms of elderly patients with cancer receiving first-line chemotherapy. *Psychooncology* 2016.
108. Martucci RB, Barbosa MV, D'Almeida CA et al. Undernutrition as independent predictor of early mortality in elderly cancer patients. *Nutrition* 2017; 34: 65-70.
109. Abd-El-Gawad WM, Abou-Hashem RM, El Maraghy MO, Amin GE. The validity of Geriatric Nutrition Risk Index: Simple tool for prediction of nutritional-related complication of hospitalized elderly patients. Comparison with Mini Nutritional Assessment. *Clin Nutr* 2013.
110. Vandewoude M. Nutritional assessment in geriatric cancer patients. *Support Care Cancer* 2010; 18 Suppl 2: S51-56.
111. Hubbard JM, Cohen HJ, Muss HB. Incorporating biomarkers into cancer and aging research. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2611-2616.
112. Bourdel-Marchasson I, Barateau M, Rondeau V et al. A multi-center trial of the effects of oral nutritional supplementation in critically ill older inpatients. GAGE Group. Groupe Aquitain Geriatrique d'Evaluation. *Nutrition* 2000; 16: 1-5.
113. Potter JM, Roberts MA, McColl JH, Reilly JJ. Protein energy supplements in unwell elderly patients--a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25: 323-329.
114. Milne AC PJ, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Apr 15;(2):CD003288.
115. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Effectiveness of nutritional supplementation on muscle mass in treatment of sarcopenia in old age: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 10-17.
116. Bozzetti F. Tailoring the nutritional regimen in the elderly cancer patient. *Nutrition* 2015; 31: 612-614.
117. Power L, Mullally D, Gibney ER et al. A review of the validity of malnutrition screening tools used in older adults in community and healthcare settings - A MaNuEL study. *Clin Nutr ESPEN* 2018; 24: 1-13.
118. Symons TB, Sheffield-Moore M, Wolfe RR, Paddon-Jones D. A moderate serving of high-quality protein maximally stimulates skeletal muscle protein synthesis in young and elderly subjects. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 1582-1586.
119. Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R et al. Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia. *Am J Cardiol* 2008; 101: 69e-77e.
120. Ruiz Garcia V, Lopez-Briz E, Carbonell Sanchis R et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Cd004310.
121. Yeh SS, Lovitt S, Schuster MW. Usage of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 448-454.
122. Yeh SS, Marandi M, Thode HC, Jr. et al. Report of a pilot, double-blind, placebo-controlled study of megestrol acetate in elderly dialysis patients with cachexia. *J Ren Nutr* 2010; 20: 52-62.
123. Yeh SS, Lovitt S, Schuster MW. Pharmacological treatment of geriatric cachexia: evidence and safety in perspective. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8: 363-377.
124. Yaxley A, Miller MD, Fraser RJ, Cobiac L. Pharmacological interventions for geriatric cachexia: a narrative review of the literature. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 148-154.
125. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2016; 17: 519-531.
126. Currow D, Temel JS, Abernethy A et al. ROMANA 3: A phase 3 safety extension study of anamorelin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with cachexia. *Ann Oncol* 2017.
127. Garcia JM, Boccia RV, Graham CD et al. Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 108-116.
128. Dobs AS, Boccia RV, Croot CC et al. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 335-345.
129. Gine-Garriga M, Roque-Figuls M, Coll-Planas L et al. Physical exercise interventions for improving performance-based measures of physical function in community-dwelling, frail older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95: 753-769.e753.
130. Volkert D, Berner YN, Berry E et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Geriatrics. *Clin Nutr* 2006; 25: 330-360.
131. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 1510-1530.
132. Hurria A, Togawa K, Mohile SG et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3457-3465.
133. Extermann M, Bonetti M, Sledge GW et al. MAX2--a convenient index to estimate the average per patient risk for chemotherapy toxicity; validation in ECOG trials. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1193-1198.

134. Extermann M, Boler I, Reich RR et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012; 118: 3377-3386.
135. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1829-1834.
136. Luciani A, Biganzoli L, Colloca G et al. Estimating the risk of chemotherapy toxicity in older patients with cancer: The role of the Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13). *J Geriatr Oncol* 2015; 6: 272-279.
137. Cova D. BL. 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.
138. 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.
139. 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.
140. Bruno R, Vivier N, Veyrat-Follet C et al. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel. *Invest New Drugs* 2001; 19: 163-169.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. Gauvin A, Pinguet F, Culine S et al. Bayesian estimate of vinorelbine pharmacokinetic parameters in elderly patients with advanced metastatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2690-2695.
145. Graham MA, Lockwood GF, Greenslade D et al. Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1205-1218.
146. Hurria A, Fleming MT, Baker SD et al. Pharmacokinetics and toxicity of weekly docetaxel in older patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6100-6105.
147. Hurria A, Lichtman SM. Pharmacokinetics of chemotherapy in the older patient. *Cancer Control* 2007; 14: 32-43.
148. Jen JF, Cutler DL, Pai SM et al. Population pharmacokinetics of temozolomide in cancer patients. *Pharm Res* 2000; 17: 1284-1289.
149. Li J, Gwilt PR. The effect of age on the early disposition of doxorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 51: 395-402.
150. 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.
151. Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguier E et al. Influence of sex and age on fluorouracil clearance. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1171-1175.
152. 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.
153. Minami H, Ohe Y, Niho S et al. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and Cisplatin in elderly and non-elderly patients: why is toxicity increased in elderly patients? *J Clin Oncol* 2004; 22: 2901-2908.
154. 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.
155. Smorenburg CH, ten Tije AJ, Verweij J et al. Altered clearance of unbound paclitaxel in elderly patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 196-202.
156. Sorio R, Robieux I, Galligioni E et al. Pharmacokinetics and tolerance of vinorelbine in elderly patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 301-303.
157. ten Tije AJ, Verweij J, Carducci MA et al. Prospective evaluation of the pharmacokinetics and toxicity profile of docetaxel in the elderly. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1070-1077.
158. Toffoli G, Corona G, Sorio R et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral etoposide. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 511-519.
159. Lichtman SM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007; 5: 181-182.
160. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin Oncol* 1992; 19: 529-542.
161. HP L. Prevention and management of anticancer drug toxicity. The significance of clinical pharmacokinetics. *Universitatverlag Jena* 1995; 1-130.

162. Iber FL, Murphy PA, Connor ES. Age-related changes in the gastrointestinal system. Effects on drug therapy. *Drugs Aging* 1994; 5: 34-48.
163. Jules-Elysee K, White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990; 11: 1-20.
164. Kaplan RS, Wiernik PH. Neurotoxicity of antineoplastic drugs. *Semin Oncol* 1982; 9: 103-130.
165. LC M. Hemopoiesis and aging. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB: *Comprehensive geriatric oncology*. Hardwood Academic Publishers, London 1998; 399-412.
166. Zagonel V PA, 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.
167. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995; 21: 33-64.
168. Twelves CJ, Dobbs NA, Michael Y et al. Clinical pharmacokinetics of epirubicin: the importance of liver biochemistry tests. *Br J Cancer* 1992; 66: 765-769.
169. Benjamin R. Clinical Pharmacology of Daunorubicin. *Cancer Treat Rep* 1981; 4: 109-110.
170. Pfizer CI. PHARMORUBICIN® product monograph. Kirkland, Quebec 2005.
171. Basow De. Idarubicin. UpToDate 18.3 ed. Waltham, Massachusetts: UpToDate® 2011.
172. Lexi-Drugs OdotI. Idarubicin hydrochloride. 2011.
173. Aronoff GR BJ, Brier ME, Golper TA. Drug Prescribing in Renal Failure. 72-73 1999.
174. DRUGDEX® EdotI. Cytarabine. Thomson MICROMEDEX® 2006.
175. Rose Be. Cytarabine. <http://www.uptodate.com>. Waltham, Massachusetts: 2006.
176. Venook AP EM, Rosner GL, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of gemcitabine in patients with hepatic or renal dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9565. *JCO* 2000; 18(14): 2780-2787.
177. Dorr RT V-HD. Cancer chemotherapy handbook. 2nd ed. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange 1994; 680-685.
178. Aronoff GR BJ, Brier ME, Golper TA. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. 2007.
179. Rose Be. Mitomycin. UpToDate 15.2 ed. Waltham, Massachusetts: UpToDate® 2007.
180. sigma-tau PI. MATULANE® Product Monograph. Scarborough, Ontario 2008.
181. Anonymous. Thioguanine: Drug Information. In: Rose BD, editor. UpToDate Wellesley, Massachusetts 2006.
182. Martindale. The Complete Drug Reference [database on the Internet]. Thioguanine. hompson MICROMEDEX 2006.
183. Hoffman-La Roche L. XELODA® product monograph. Mississauga, Ontario 2011.
184. Jhaveri KD FC, Shah M, et al. A retrospective observational study on the use of capecitabine in patients with severe renal impairment (GFR <30 mL/min) and end stage renal disease on hemodialysis. *J Oncol Pharm Practice* 2012; 18(1): 140-147.
185. Poole C GJ, Twelves C, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (XELODA®) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49: 225-234.
186. EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000336/WC500051730.pdf.
187. Rose Be. Doxorubicin: Drug Information. Waltham, Massachusetts: UpToDate® 2005.
188. Trissel L. Handbook on Injectable Drugs. 13th ed. Houston: American Society of Health-System Pharmacists 2005; 535-542.
189. Hospira Healthcare C. Mitoxantrone Injection, USP Product Monograph. Saint-Laurent, Quebec 2007.
190. Rose Be. Mitoxantrone. UpToDate 15.3 ed. Waltham, Massachusetts: UpToDate® 2008.
191. Basow De. Paclitaxel. Waltham, Massachusetts: UpToDate® 2012.
192. Basow De. Paclitaxel (nanoparticle albumin bound). Waltham, Massachusetts: UpToDate® 2010.
193. DRUGDEX® EdotI. Paclitaxel Protein-Bound. Thomson MICROMEDEX® 2010.
194. Hospira Healthcare C. DOCETAXEL FOR INJECTION® product monograph. Saint-Laurent, Quebec 2011.
195. Parsons M, Senior H, Mei-Hu Chen X et al. Assessment without action; a randomised evaluation of the interRAI home care compared to a national assessment tool on identification of needs and service provision for older people in New Zealand. *Health Soc Care Community* 2013; 21: 536-544.
196. Perry M. The Chemotherapy Source Book. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 489-490.
197. Repchinsky C. Vinblastine, CPhA monograph, Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Ottawa, Ontario: Canadian Pharmacists Association 2006.
198. Glaxo W. Navelbine product monograph. Mississauga: Ontario 1998.
199. GlaxoSmithKline I. LEUKERAN® Product Monograph. 2002.
200. http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/37BE9D9E-8E5A-48C2-ABA1-953637C4A5C0/53404/CyclophosphamideMonograph_1October2011.pdf 2011.
201. Mayne Pharma CI. Cytarabine Injection Product Monograph. Montreal, Quebec 2003.

202. Lore Decoster KVP, Supriya Mohile, Ulrich Wedding, Umberto Basso, Giuseppe Colloca, Siri Rostoft, Janine Overcash, Hans Wildiers, Christopher Steer, Gretchen Kimmick, Ravindran Kaneshvaran, Andrea Luciani, Catherine Terret, Arti Hurria, Cindy Kenis, Ricardo Audisio, Martine Extermann. Screening tools in older cancer patients: systematic review and SIOG consensus. *Ann Oncol* 2014; in press.
203. Fleming GF SR, Schumm LP, et al. Phase I and pharmacokinetic study of 24-hour infusion 5-fluorouracil and leucovorin in patients with organ dysfunction. *Ann.Oncol* 2003; 4(7): 1142-1147.
204. Floyd J MI, Sachs B, et al. . 2006;33(1):50-67. Hepatotoxicity of Chemotherapy. *Sem Onc* 2006; 33(1): 50-67.
205. Hotta T TK, Aarii K, et al. Toxicity during 1-LV/5 FU adjuvant chemotherapy as a modified RPMI regimen for patients with colorectal cancer. *Oncol.Rep* 2005; 14(2): 433-439.
206. Koren G BK, Seto A, et al. The effects of impaired liver function on the elimination of antineoplastic agents. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 363-371.
207. Roderburg C DON, Fuchs R, et al. Safe use of FOLFOX in two patients with metastatic colorectal carcinoma and severe hepatic dysfunction. *Clin.Colorectal Cancer* 2011; 10(1): E6-9.
208. DRUGDEX E. Mercaptopurine. Thompson MICROMEDEX® 2006; Available from <http://www.micromedex.com>.
209. BC Cancer Agency N-OTG. (CNPROC) BCCA Protocol Summary for Standard Procarbazine for Second-line Treatment of Recurrent Brain Tumours. *ancouver, British Columbia: BC Cancer Agency* 2009.
210. BC Cancer Agency N-OTG. (CNMODPCV) BCCA Protocol Summary for Modified PCV Chemotherapy of Brain Tumours Using Procarbazine, Lomustine (CCNU) and VinCRISStine. *Vancouver, British Columbia: BC Cancer Agency* 2011.
211. King PD PM. Hepatotoxicity of Chemotherapy. *The Oncologist* 2001; 6: 162-176.
212. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1824-1831.
213. Minisini AM, De Faccio S, Ermacora P et al. Cognitive functions and elderly cancer patients receiving anticancer treatment: a prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 71-79.
214. Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients--an analysis of the medical literature. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1832-1843.
215. Wildiers H. Mastering chemotherapy dose reduction in elderly cancer patients. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2235-2241.
216. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K et al. Evaluation of a Pharmacist-Led Medication Assessment Used to Identify Prevalence of and Associations With Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use Among Ambulatory Senior Adults With Cancer. *J Clin Oncol* 2015.
217. Hurria A, Lichtman SM. Clinical pharmacology of cancer therapies in older adults. *Br J Cancer* 2008; 98: 517-522.
218. Lichtman S.M. MK, Boparai. Anticancer Drug Therapy in the Older Cancer Patient: Pharmacology and Polypharmacy. *Current Treatment Options in Oncology* 2008; Volume 9: 191-203.
219. Wasil T, Lichtman SM. Clinical pharmacology issues relevant to the dosing and toxicity of chemotherapy drugs in the elderly. *Oncologist* 2005; 10: 602-612.
220. Kolesar JM, Johnson CL, Freeberg BL et al. Warfarin-5-FU interaction--a consecutive case series. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1445-1449.
221. Bhagat R, Sporn TA, Long GD, Folz RJ. Amiodarone and cyclophosphamide: potential for enhanced lung toxicity. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 1109-1111.
222. McEvoy G. *American Hospital Formulary Service*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists 2004.
223. Pitceathly C, Maguire P. The psychological impact of cancer on patients' partners and other key relatives: a review. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1517-1524.
224. Rubenstein LZ, Josephson KR, Wieland GD et al. Effectiveness of a geriatric evaluation unit. A randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1984; 311: 1664-1670.
225. Sobotka L, Schneider SM, Berner YN et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: geriatrics. *Clin Nutr* 2009; 28: 461-466.
226. Pfizer L. SUTENT® product monograph. 2006; New York, New York.
227. Borges S DZ, Li L, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80(1): 61-74.
228. Wolters KHI. Tamoxifen. *Drug Facts and Comparisons*. St. Louis, MO: Drug Facts and Comparisons 2006.
229. Limited H-LR. ZELBORAF® product monograph. Mississauga, Ontario 2012.
230. Studer UE, Collette L, Whelan P et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008; 53: 941-949.

231. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 895-903.
232. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163-1177.
233. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737-746.
234. Gravis G, Fizazi K, Joly F et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 149-158.
235. Vale CL, Burdett S, Ryzewska LH. Correction to *Lancet Oncol* 2016; 17: 248, 252. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016; 17: e46.
236. Berthold DR, Pond GR, Soban F et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242-245.
237. Italiano A, Ortholan C, Oudard S et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2009; 55: 1368-1375.
238. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 117-124.
239. Droz JP, Efstathiou E, Yildirim A et al. First-line treatment in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: A prospective international registry. *Urol Oncol* 2016; 34: 234.e221-239.
240. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-1154.
241. Bahl A, Oudard S, Tombal B et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 2402-2408.
242. Bracarda S, Gernone A, Gasparro D et al. Real-world cabazitaxel safety: the Italian early-access program in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2014; 10: 975-983.
243. Heidenreich A, Bracarda S, Mason M et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1090-1099.
244. Ozguroglu M OS, Sartor AO, et al. G-CSF prophylaxis reduces the occurrence of neutropenia in men receiving cabazitaxel plus prednisone for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2011; 29:abstr 144.
245. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 152-160.
246. Sternberg CN, Castellano D, Daugaard G et al. Abiraterone acetate for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy: final analysis of a multicentre, open-label, early-access protocol trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1263-1268.
247. Logothetis CJ, Basch E, Molina A et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1210-1217.
248. Maines F, Caffo O, De Giorgi U et al. Safety and Clinical Outcomes of Abiraterone Acetate After Docetaxel in Octogenarians With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of the Italian Compassionate Use Named Patient Programme. *Clin Genitourin Cancer* 2016; 14: 48-55.
249. Mulders PF, Molina A, Marberger M et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol* 2014; 65: 875-883.
250. Smith MR, Rathkopf DE, Mulders PF et al. Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in Elderly (75 Years or Older) Chemotherapy Naïve Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol* 2015; 194: 1277-1284.
251. Fizazi K, Scher HI, Miller K et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1147-1156.

252. Cella D, Ivanescu C, Holmstrom S et al. Impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after chemotherapy: additional analyses from the AFFIRM randomized clinical trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 179-185.
253. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187-1197.
254. Loriot Y, Miller K, Sternberg CN et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 509-521.
255. Sternberg CN, de Bono JS, Chi KN et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol* 2014; 25: 429-434.
256. Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol* 2016; 27: 286-294.
257. Aapro M, Saad F. Bone-modifying agents in the treatment of bone metastases in patients with advanced genitourinary malignancies: a focus on zoledronic acid. *Ther Adv Urol* 2012; 4: 85-101.
258. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 41: 3-14.
259. Tew WP. Ovarian cancer in the older woman. *J Geriatr Oncol* 2016; 7: 354-361.
260. Freyer G TW, Moore KN. Treatment and Trials: Ovarian cancer in older women. ASCO Educational book 2013.
261. Lichtman SM. How I treat ovarian cancer in older women. *J Geriatr Oncol* 2014; 5: 223-229.
262. Grunewald T, Ledermann JA. Targeted Therapies for Ovarian Cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 41: 139-152.
263. Selle F, Colombo N, Korach J et al. Safety and Efficacy of Extended Bevacizumab Therapy in Elderly (≥ 70 Years) Versus Younger Patients Treated for Newly Diagnosed Ovarian Cancer in the International ROSiA Study. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28: 729-737.
264. Diver EJ, Hinchcliff EM, Gockley AA et al. Assessment of treatment factors and clinical outcomes in cervical cancer in older women compared to women under 65 years old. *J Geriatr Oncol* 2018; 9: 516-519.
265. Caires IQ, Souza KT, Negrao MV et al. Definitive chemoradiotherapy for advanced cervical cancer: should it be different in the elderly? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 192: 86-89.
266. Venkatesulu BP, Mallick S, Rath GK. Patterns of care of cervical cancer in the elderly: A qualitative literature review. *J Geriatr Oncol* 2017; 8: 108-116.



Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile e evidence to decision framework



Question 1: VGM compared to no VGM for management of elderly patients with solid tumours

Setting: inpatients

Bibliography: Corre R. "Use of comprehensive Geriatric Assessment for the management of elderly patients with advanced non small cell lung cancer: a phase III Randomized ESOGIA_GFPC-GECP 08-02 study" J Clin Oncol 34:1476-1783

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	VGM	no VGM	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment failure free survival (follow up: median 4.5 months)												
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	not serious	none	214/243 (88.1%)	235/251 (93.6%)	HR 0.91 (0.76 to 1.10)	2 fewer per 100 (from 6 fewer to 2 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Overall Survival (follow up: median 4.5 months)												
1	randomised trials	serious ^{a,d}	not serious	serious ^c	not serious	none	-/251	-/243	not estimable		⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Grade 3-4 neutropenia (follow up: median 4.5 months; assessed with: NCI-CTCAE ver. 4.0)												
1	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^c	serious ^e	none	32/243 (13.2%)	28/251 (11.2%)	RR 1.18 (0.73 to 1.90)	2 more per 100 (from 3 fewer to 10 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Grade 3-4 Thrombocytopenia (follow up: median 4.5 months; assessed with: NCI-CTCAE ver. 4.0)												
1	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^c	serious ^e	none	19/243 (7.8%)	9/251 (3.6%)	RR 2.18 (1.01 to 4.72)	4 more per 100 (from 0 fewer to 13 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Grade 3-4 Asthenia (follow up: median 4.5 months; assessed with: NCI-CTCAE ver. 4.0)												
1	randomised trials	serious ^{a,f}	not serious	serious ^c	serious ^e	none	33/243 (13.6%)	27/251 (10.8%)	RR 1.26 (0.78 to 2.03)	3 more per 100 (from 2 fewer to 11 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	VGM	no VGM	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment discontinuation for toxicity												
1	randomised trials	serious ^{a,f}	not serious	serious ^c	not serious	none	11/243 (4.5%)	28/251 (11.2%)	RR 0.41 (0.21 to 0.80)	7 fewer per 100 (from 2 fewer to 9 fewer)	⊕⊕○○ LOW	

CI:Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR:Risk ratio

Explanations

- We have some concerns about selection bias due to the lack of information. Baseline characteristics were well balanced, except that more patients in theCGA (VGM) arm than in the standard arm had an ADL score of 6 (89.3% vs 82.1%). This was an open label study but disease progression was assessed by a panel of investigators blinded to the group allocation.
- The number of events by arm was not reported. We calculated the number of events using the method explained by Parmar M.B. et al. (Statist. Med. 17, 2815D28 34 (1998)) and we decide to downgrade for outcome selective reporting bias.
- Study population was defined as patients with Non-small-Cell lung cancer. Our question population was "patients with a solid tumors".
- For this outcome, only the p-value had reported. We decide to downgrade for outcome selective reporting bias. Authors stated that "OS was not significantly different between the standard and CGA arm"
- Inferential calculation of RR. We decide to downgrade for imprecision due to the low number of events.
- High risk of performance and detection bias

QUESTION 1

Should VGM vs. no VGM be used for management of elderly patients with solid tumours?	
POPULATION:	management of elderly patients with solid tumours
INTERVENTION:	VGM
COMPARISON:	no VGM
MAIN OUTCOMES:	Treatment failure free survival; Overall Survival; Grade 3-4 neutropenia; Grade 3-4 Thrombocytopenia; Grade 3-4 Asthenia; Treatment discontinuation for toxicity;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>The studies have shown the importance to administer VGM in clinical practice to detect and manage some age related problems.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Freyer G, Geay JF, Touzet S et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. <i>Ann Oncol</i> 2005; 16: 1795-1800. 2. Landefeld CS, Palmer RM, Kresevic DM et al. A randomized trial of care in a hospital medical unit especially designed to improve the functional outcomes of acutely ill older patients. <i>N Engl J Med</i> 1995; 332: 1338-1344. 3. Wildiers H, Heeren P, Puts M et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2014; 32: 2595-2603. 4. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018; 36: 2326-2347. 	<p>The panel consider VGM an high priority in older cancer patients regardless they will receive cancer treatment or not</p>
Desirable Effects		

How substantial are the desirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	VGM has a significant impact on geriatric outcome but less on oncological ones.
		Risk with no VGM	Risk with VGM				
	Treatment failure free survival (TTFS) follow up: median 4.5 months	Study population 94 per 100	92 per 100 (88 to 95)	HR 0.91 (0.76 to 1.10)	494 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c}	
	Overall Survival follow up: median 4.5 months	Study population 0 per 100	0 per 100 (0 to 0)	not estimable	494 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,d}	
	Grade 3-4 neutropenia assessed with: NCI-CTCAE ver. 4.0 follow up: median 4.5 months	Study population 11 per 100	13 per 100 (8 to 21)	RR 1.18 (0.73 to 1.90)	494 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,e}	
	Grade 3-4 Thrombocytopenia assessed with: NCI-CTCAE ver. 4.0 follow up: median 4.5 months	Study population 4 per 100	8 per 100 (4 to 17)	RR 2.18 (1.01 to 4.72)	494 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,e}	
	Grade 3-4 Asthenia assessed with: NCI-CTCAE ver. 4.0 follow up: median 4.5 months	Study population 11 per 100	14 per 100 (8 to 22)	RR 1.26 (0.78 to 2.03)	494 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,e,f}	
	Treatment discontinuation for toxicity	Study population 11 per 100	5 per 100 (2 to 9)	RR 0.41 (0.21 to 0.80)	494 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,f}	
<p>a. We have some concerns about selection bias due to the lack of information. Baseline characteristics were well balanced, except that more patients in the CGA (VGM) arm than in the standard arm had an ADL score of 6 (89.3% vs 82.1%). This was an open label study but disease progression was assessed by a panel of investigators blinded to the group allocation.</p> <p>b. The number of events by arm was not reported. We calculated the number of events using the method explained by Parmar M.B. et al. (Statist. Med. 17, 2815D2834 (1998)) and we decide to downgrade for outcome selective reporting bias.</p>							

- c. Study population was defined as patients with Non-small-Cell lung cancer. Our question population was "patients with a solid tumors".
- d. For this outcome, only the p-value had reported. We decide to downgrade for outcome selective reporting bias. Authors stated that "OS was not significantly different between the standard and CGA arm"
- e. Inferential calculation of RR. We decide to downgrade for imprecision due to the low number of events.
- f. High risk of performance and detection bias

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Treatment failure free survival (TFFS) follow up: median 4.5 months	Study population		HR 0.91 (0.76 to 1.10)	494 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c}	
		94 per 100	92 per 100 (88 to 95)				
	Overall Survival follow up: median 4.5 months	Study population		not estimable	494 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,d}	
		0 per 100	0 per 100 (0 to 0)				
	Grade 3-4 neutropenia assessed with: NCI-CTCAE ver. 4.0 follow up: median 4.5 months	Study population		RR 1.18 (0.73 to 1.90)	494 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,e}	
		11 per 100	13 per 100 (8 to 21)				
Grade 3-4 Thrombocytopenia assessed with: NCI-CTCAE ver. 4.0 follow up: median 4.5 months	Study population		RR 2.18 (1.01 to 4.72)	494 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,e}		
	4 per 100	8 per 100 (4 to 17)					
Grade 3-4 Asthenia assessed with: NCI-CTCAE ver. 4.0	Study population		RR 1.26 (0.78 to 2.03)	494 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,e,f}		
	11 per 100	14 per 100 (8 to 22)					
							None

	follow up: median 4.5 months						
	Treatment discontinuation for toxicity	Study population 11 per 100 5 per 100 (2 to 9)		RR 0.41 (0.21 to 0.80)	494 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,f}	
<p>a. We have some concerns about selection bias due to the lack of information. Baseline characteristics were well balanced, except that more patients in the CGA (VGM) arm than in the standard arm had an ADL score of 6 (89.3% vs 82.1%). This was an open label study but disease progression was assessed by a panel of investigators blinded to the group allocation.</p> <p>b. The number of events by arm was not reported. We calculated the number of events using the method explained by Parmar M.B. et al. (Statist. Med. 17, 2815D2834 (1998)) and we decide to downgrade for outcome selective reporting bias.</p> <p>c. Study population was defined as patients with Non-small-Cell lung cancer. Our question population was "patients with a solid tumors".</p> <p>d. For this outcome, only the p-value had reported. We decide to downgrade for outcome selective reporting bias. Authors stated that "OS was not significantly different between the standard and CGA arm"</p> <p>e. Inferential calculation of RR. We decide to downgrade for imprecision due to the low number of events.</p> <p>f. High risk of performance and detection bias</p>							
<p>Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE				ADDITIONAL CONSIDERATIONS		
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	See table of evidence above				<p>Overall quality of the evidence was considered VERY LOW for the following study limitations:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. We have some concerns about selection bias due to the lack of information. Baseline characteristics were well balanced, except that more patients in the CGA (VGM) arm than in the standard arm had an ADL score of 6 (89.3% vs 82.1%). This was an open label study but disease progression was assessed by a panel of investigators blinded to the group allocation. 2. The number of events by arm was not reported. We calculated the number of events using the method explained by Parmar M.B. et al. (Statist. Med. 17, 2815D2834 (1998)) and we decide to downgrade for outcome selective reporting bias. 3. Study population was defined as patients with Non-small-Cell lung cancer. Our question population was "patients with a solid tumors". 4. For this outcome, only the p-value had reported. We decide to downgrade for outcome selective reporting bias. Authors stated that "OS was not significantly different between the standard and CGA arm" 5. Inferential calculation of RR. We decide to downgrade for imprecision due to the low number of events High risk of performance and detection bias 		

Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	No evidence found	NA
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	See table of evidence above	VGM adds some relevant clinical information to PS. Panel considers the desirable effects more relevant than undesirable ones by far.
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No evidence found	NA
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	No evidence found	VGM use in oncology is widely accepted. The panel considers intervention useful and feasible for key stakeholders.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	No evidence found	All the oncological department could implement the use of VGM by training the staff and dedicating specific slots

Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
--	--	--	--

Question 2: Should Screening test G8 be used to diagnose the vulnerability in elderly patients with cancer?

Bibliography: Soubeyran P. et al (2014) PLoS ONE 9(12): e115060;

Hentschel L. et al. *Oncol Res Treat* 2016, 39:210-216;

Smets I. HGJ. Et al. *BMC Geriatrics* 2014, 14:26

Sensitivity	0.78 (95% CI: 0.76 to 0.80)
Specificity	0.64 (95% CI: 0.62 to 0.67)

Prevalences	-%		
-------------	----	--	--

Outcome	No of studies (No of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	<i>pre-test probability of 0%</i>	
True positives (patients with the vulnerability)	3 studies 1780 patients	cohort & case-control type studies	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	740 (720 to 770)	⊕⊕⊕○ MODERATE
False negatives (patients incorrectly classified as not having the vulnerability)								260 (230 to 280)	
True negatives (patients without the vulnerability)	3 studies 1780 patients	cohort & case-control type studies	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	640 (620 to 670)	⊕⊕⊕○ MODERATE
False positives (patients incorrectly classified as having the vulnerability)								360 (330 to 380)	

Explanations

a. The quality of studies was assessed according to the QUADAS-2 checklist. It was not clear if the whole sample or a random selection of the sample, received verification using a reference standard of diagnosis and if the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard. There was no information about the number of withdrawals from the study

QUESTION 2

Should Screening test G8 be used to diagnose the vulnerability in elderly patients with cancer?

POPULATION:

elderly patients with cancer

INTERVENTION:

Screening test G8

CONFLICT OF INTERESTS:

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No evidence found	Yes, the problem is a priority in order to better classify the functional status of the elderly patient with cancer and to identify the best modality of the clinical pathway.

Test accuracy

How accurate is the test?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE				ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very inaccurate <input type="radio"/> Inaccurate <input type="radio"/> Accurate <input checked="" type="radio"/> Very accurate <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Test result	Number of results per 1000 patients tested (95% CI)	N^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	
	Prevalence 0%				
	True positives patients with the vulnerability	740 (720 to 770)	1780 (3)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
	False negatives patients incorrectly classified as not having the vulnerability	260 (230 to 280)			
	True negatives patients without the vulnerability	640 (620 to 670)	1780 (3)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
False positives patients incorrectly classified as having the vulnerability	360 (330 to 380)				
<p>a. The quality of studies was assessed according to the QUADAS-2 checklist. It was not clear if the whole sample or a random selection of the sample, received verification using a reference standard of diagnosis and if the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard. There was no information about the number of withdrawals from the study</p>					

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial 	See table of evidence above	

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		The desirable anticipated effects are very substantial because the assessment of the older patient simply age-based might result misleading for the identification of the best diagnostic and therapeutic strategy
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	See table of evidence above	The undesirable anticipated effects were considered to be moderate as a consequence of low, but no negligible cases of false negative results.
Certainty of the evidence of test accuracy What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	See table of evidence above	<p>The quality of the evidence was considerate MODERATE.</p> <p>The quality of studies was assessed according to the QUADAS-2 checklist. It was not clear if the whole sample or a random selection of the sample, received verification using a reference standard of diagnosis and if the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard. There was no information about the number of withdrawals from the study</p>
Certainty of the evidence of test's effects What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low 		

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 		
Certainty of the evidence of management's effects What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 		
Certainty of the evidence of test result/management How certain is the link between test results and management decisions?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 		
Certainty of effects What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 		
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or 	No evidence found	

variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability		No important uncertainty or variability because the score of this test may vary from 1 to 17 and patients with score > 14 are considered to be “Fit”. On the contrary, when the G8 score is ≤ 14 the patients are defined as a “Vulnerable”. In this case, in order to classify the patient as “Unfit” or “Frail”, a more comprehensive assessment by a geriatrician is needed.
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	See table of evidence above	The balance favors the intervention because the scale of the benefits is well over the adverse effects.
Equity What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	No evidence found	Probably no impact as a consequence of the possibility of using this test even for small centers.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No	No evidence found	Yes, because the key stakeholders are very interested in using this

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		tool.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No evidence found	Yes, because the G8 test is very easy to administer, in less than five minutes, and even by paramedical personnel.

Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>
--	--	--	---

Question 3: ADT + Docetaxel compared to ADT alone in fit elderly patients (> 70 years) with metastatic prostatic hormone sensitive "high volume" tumor

Bibliography: Botrel T.E.A. et al. "Efficacy and safety of combined androgen deprivation therapy (ADT) and docetaxel compared with ADT alone for metastatic Hormone-naive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis" PloS ONE 11(6):e0157660;
James N.D. et al. Lancet 2016; 387:1163-77

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ADT + Docetaxel	ADT alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
overall survival- CHARTED and GETUG-AFU15 trials												
2	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious ^c	serious ^d	none	202/355 (56.9%)	244/341 (71.6%)	HR 0.67 (0.56 to 0.81)	15 fewer per 100 (from 8 fewer to 21 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Overall survival - STAMPEDE trial (follow up: median 43 months)												
1	randomised trials	not serious ^e	not serious	serious ^f	not serious	none	350/724 (48.3%)	144/362 (39.8%)	HR 0.76 (0.62 to 0.92)	8 fewer per 100 (from 2 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
bPFS												
2	randomised trials	serious ^{a,g}	not serious	not serious ^c	serious ^d	none	254/355 (71.5%)	303/341 (88.9%)	HR 0.58 (0.49 to 0.69)	17 fewer per 100 (from 11 fewer to 23 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Clinical or radiographic progression												
2	randomised trials	serious ^{a,g}	not serious	not serious ^c	serious ^d	none	205/355 (57.7%)	266/341 (78.0%)	HR 0.56 (0.46 to 0.67)	21 fewer per 100 (from 14 fewer to 28 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ADT + Docetaxel	ADT alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Quality of life												
1 ^h	randomised trials	serious _{a,g}	not serious	serious ^{c,i}	not serious	none	80	80	-	MD 1.26 higher (4.73 lower to 7.25 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Objective response - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Neutropenia grade >=3												
3	randomised trials	serious _{a,e,g}	serious ^j	serious ^{c,f,k}	serious ^l	none	174/1181 (14.7%)	6/1770 (0.3%)	RR 39.37 (17.33 to 89.46)	13 more per 100 (from 6 more to 30 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Febrile Neutropenia grade >=3												
3	randomised trials	serious _{a,e,g}	not serious	serious ^{c,f,k}	serious ^l	none	122/1181 (10.3%)	15/1770 (0.8%)	RR 13.72 (8.01 to 23.49)	11 more per 100 (from 6 more to 19 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Fatigue grade >=3												
2	randomised trials	serious _{a,g}	not serious	not serious ^{c,k}	serious ^l	none	29/589 (4.9%)	2/586 (0.3%)	RR 11.79 (3.26 to 42.69)	4 more per 100 (from 1 more to 14 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI:Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR:Risk ratio

Explanations

- a. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.
- b. Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome
- c. Studies population were not elderly. Median age in CHAARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were <70 years old. We decide to not downgrade for indirectness
- d. We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups.
- e. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.
- f. This trial did not divided the population by tumor volume. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness. In addition, eligibility patients had not age restrictions.
- g. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials
- h. Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHAARTED study endpoint
- i. Results available only for CHAARTED trial and only for the overall population
- j. I²=31%
- k. Safety data were reported on the overall population, not stratified in high and low volume of metastatic disease
- l. We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events

QUESTION 3

Should ADT + Docetaxel vs. ADT alone be used for fit elderly patients (> 70 years) with metastatic prostatic hormone sensitive "high volume" tumor?

POPULATION:	fit elderly patients (> 70 years) with metastatic prostatic hormone sensitive "high volume" tumor
INTERVENTION:	ADT + Docetaxel
COMPARISON:	ADT alone
MAIN OUTCOMES:	overall survival- CHARTED and GETUG-AFU15 trials; Overall survival - STAMPEDE trial; bPFS; Clinical or radiographic progression; Quality of life; Objective response; Neutropenia grade ≥ 3 ; Febrile Neutropenia grade ≥ 3 ; Fatigue grade ≥ 3 ;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer in men, representing 19% of all newly reported cases (estimated new cases in 2017, n = 161,360).¹ It is responsible for 8% of all deaths resulting from cancer in men (estimated deaths in 2017, n = 26,730).</p> <p>Morris M.J. JCO 2018, 36; 1-19</p>	

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with ADT alone	Risk with ADT + Docetaxel				
	overall survival-CHAARTED and GETUG-AFU15 trials	Study population		HR 0.67 (0.56 to 0.81)	696 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c,d}	
		72 per 100	57 per 100 (51 to 64)				
	Overall survival - STAMPEDE trial follow up: median 43 months	Study population		HR 0.76 (0.62 to 0.92)	1086 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{e,f}	
		40 per 100	32 per 100 (27 to 37)				
	bPFS	Study population		HR 0.58 (0.49 to 0.69)	696 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,d,g}	
		89 per 100	72 per 100 (66 to 78)				
	Clinical or radiographic progression	Study population		HR 0.56 (0.46 to 0.67)	696 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,d,g}	
	78 per 100	57 per 100 (50 to 64)					
Quality of life	The mean quality of life was 0	MD 1.26 higher (4.73 lower to 7.25 higher)		-	160 (1 RCT) ^h	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,g,i}	
Objective response - not reported	-	-		-	-	-	
Neutropenia grade >=3	Study population		RR 39.37 (17.33 to 89.46)	2951 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,e,f,g,j,k,l}		
	0 per 100	13 per 100 (6 to 30)					

Febrile Neutropenia grade >=3	Study population		RR 13.72 (8.01 to 23.49)	2951 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,e,f,g,k,l}	
	1 per 100	12 per 100 (7 to 20)				
Fatigue grade >=3	Study population		RR 11.79 (3.26 to 42.69)	1175 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,g,k,l}	
	0 per 100	4 per 100 (1 to 15)				

- m. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.
- n. Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome
- o. Studies population were not elderly. Median age in CHAARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were <70 years old. We decide to not downgrade for indirectness
- p. We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups.
- q. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.
- r. This trial did not divided the population by tumor volume. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness. In addition, eligibility patients had not age restrictions.
- s. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials
- t. Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHAARTED study endpoint
- u. Results available only for CHAARTED trial and only for the overall population
- v. I²=31%
- w. Safety data were reported on the overall population,not stratified in high and low volume of metastatic disease
- x. We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with ADT alone	Risk with ADT + Docetaxel				
	overall survival-CHAARTED and GETUG-AFU15 trials	Study population 72 per 100	57 per 100 (51 to 64)	HR 0.67 (0.56 to 0.81)	696 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c,d}	
	Overall survival - STAMPEDE trial follow up: median 43 months	Study population 40 per 100	32 per 100 (27 to 37)	HR 0.76 (0.62 to 0.92)	1086 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{e,f}	
	bPFS	Study population 89 per 100	72 per 100 (66 to 78)	HR 0.58 (0.49 to 0.69)	696 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,d,g}	
	Clinical or radiographic progression	Study population 78 per 100	57 per 100 (50 to 64)	HR 0.56 (0.46 to 0.67)	696 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,d,g}	
	Quality of life	The mean quality of life was 0	MD 1.26 higher (4.73 lower to 7.25 higher)	-	160 (1 RCT) ^h	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,g,i}	

Objective response - not reported	-	-	-	-	-	
Neutropenia grade ≥ 3	Study population		RR 39.37 (17.33 to 89.46)	2951 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,e,f,g,j,k,l}	
	0 per 100	13 per 100 (6 to 30)				
Febrile Neutropenia grade ≥ 3	Study population		RR 13.72 (8.01 to 23.49)	2951 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,e,f,g,k,l}	
	1 per 100	12 per 100 (7 to 20)				
Fatigue grade ≥ 3	Study population		RR 11.79 (3.26 to 42.69)	1175 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,g,k,l}	
	0 per 100	4 per 100 (1 to 15)				

- a. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.
- b. Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome
- c. Studies population were not elderly. Median age in CHARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were <70 years old. We decide to not downgrade for indirectness
- d. We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups.
- e. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.
- f. This trial did not divided the population by tumor volume. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness. In addition, eligibility patients had not age restrictions.
- g. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials
- h. Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHARTED study endpoint
- i. Results available only for CHARTED trial and only for the overall population
- j. I²=31%
- k. Safety data were reported on the overall population, not stratified in high and low volume of metastatic disease
- l. We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	See table of evidence above	<p>The overall quality of the evidence was considered LOW for these reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias. 2. Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome 3. Studies population were not elderly. Median age in CHARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were <70 years old. We decide to not downgrade for indirectness 4. We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups. 5. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up. 6. This trial did not divided the population by tumor volume. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness. In addition, eligibility patients had not age restrictions. 7. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials 8. Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHARTED study endpoint 9. Results available only for CHARTED trial and only for the overall population 10. I²=31% 11. Safety data were reported on the overall population, not stratified in high and low volume of metastatic disease <p>We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events</p>
Values		

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	no evidence found	Possibly important uncertainty or variability in most elderly people
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	no evidence found	Th panel is favor to intervention in view of cost – effectiveness advantage
Equity		
What would be the impact on health equity?		

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	no evidence found	Probability non impact because of the feasibility of standard treatment

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	no evidence found	yes because the key stakeholders are interested in applying treatment

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		

Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>
---	--	--	--

Question 4 : ADT + Docetaxel compared to ADT alone in unfit elderly patients (> 70 years) with metastatic prostatic hormone sensitive "high volume" tumor
Setting: inpatients

Bibliography: Botrel T.E.A. et al. "Efficacy and safety of combined androgen deprivation therapy (ADT) and docetaxel compared with ADT alone for metastatic Hormone-naive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis" PloS ONE 11(6):e0157660; James N.D. et al. Lancet 2016; 387:1163-77

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ADT + Docetaxel	ADT alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
overall survival- CHAARTED and GETUG-AFU15 trials												
2	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	serious ^d	none	202/355 (56.9%)	244/341 (71.6%)	HR 0.67 (0.56 to 0.81)	15 fewer per 100 (from 8 fewer to 21 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Overall survival - STAMPEDE trial (follow up: median 43 months)												
1	randomised trials	not serious ^e	not serious	very serious ^f	not serious	none	350/724 (48.3%)	144/362 (39.8%)	HR 0.76 (0.62 to 0.92)	8 fewer per 100 (from 2 fewer to 13 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
bPFS												
2	randomised trials	serious ^{a,g}	not serious	serious ^c	serious ^d	none	254/355 (71.5%)	303/341 (88.9%)	HR 0.58 (0.49 to 0.69)	17 fewer per 100 (from 11 fewer to 23 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Clinical or radiographic progression												
2	randomised trials	serious ^{a,g}	not serious	serious ^c	serious ^d	none	205/355 (57.7%)	266/341 (78.0%)	HR 0.56 (0.46 to 0.67)	21 fewer per 100 (from 14 fewer to 28 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ADT + Docetaxel	ADT alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 ^h	randomised trials	serious ^{a,g}	not serious	serious ^{c,i}	not serious	none	80	80	-	MD 1.26 higher (4.73 lower to 7.25 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Objective response - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Neutropenia grade ≥3												
3	randomised trials	serious ^{a,e,g}	serious ^j	very serious ^{c,f,k}	serious ^l	none	174/1181 (14.7%)	6/1770 (0.3%)	RR 39.37 (17.33 to 89.46)	13 more per 100 (from 6 more to 30 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Febrile Neutropenia grade ≥3												
3	randomised trials	serious ^{a,e,g}	not serious	very serious ^{c,f,k}	serious ^l	none	122/1181 (10.3%)	15/1770 (0.8%)	RR 13.72 (8.01 to 23.49)	11 more per 100 (from 6 more to 19 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Fatigue grade ≥3												
2	randomised trials	serious ^{a,g}	not serious	serious ^{c,k}	serious ^l	none	29/589 (4.9%)	2/586 (0.3%)	RR 11.79 (3.26 to 42.69)	4 more per 100 (from 1 more to 14 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI:Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR:Risk ratio

Explanations:

- a. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralized nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.
- b. Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome
- c. Studies population were not elderly. Median age in CHAARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were <70 years old. We decide to downgrade for indirectness
- d. We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups.
- e. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.
- f. This trial did not divided the population by tumor volume. In addition, eligibility patients had not age restrictions. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness.
- g. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials
- h. Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHAARTED study endpoint
- i. Results available only for CHAARTED trial and only for the overall population
- j. I²=31%
- k. Safety data were reported on the overall population, not stratified in high and low volume of metastatic disease

We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events

QUESTION 4

Should ADT + Docetaxel vs. ADT alone be used for unfit elderly patients (> 70 years) with metastatic prostatic hormone sensitive "high volume" tumor?

POPULATION:	unfit elderly patients (> 70 years) with metastatic prostatic hormone sensitive "high volume" tumor
INTERVENTION:	ADT + Docetaxel
COMPARISON:	ADT alone
MAIN OUTCOMES:	overall survival- CHAARTED and GETUG-AFU15 trials; Overall survival - STAMPEDE trial; bPFS; Clinical or radiographic progression; Quality of life; Objective response; Neutropenia grade >=3; Febrile Neutropenia grade >=3; Fatigue grade >=3;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer in men, representing 19% of all newly reported cases (estimated new cases in 2017, n = 161,360).¹ It is responsible for 8% of all deaths resulting from cancer in men (estimated deaths in 2017, n = 26,730).</p> <p>Morris M.J. JCO 2018, 36; 1-19</p>	
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with ADT alone	Risk with ADT + Docetaxel				
	overall survival-CHAARTED and GETUG-AFU15 trials	Study population		HR 0.67 (0.56 to 0.81)	696 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c,d}	
		72 per 100	57 per 100 (51 to 64)				
	Overall survival - STAMPEDE trial follow up: median 43 months	Study population		HR 0.76 (0.62 to 0.92)	1086 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{e,f}	
		40 per 100	32 per 100 (27 to 37)				
	bPFS	Study population		HR 0.58 (0.49 to 0.69)	696 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,d,g}	
		89 per 100	72 per 100 (66 to 78)				
	Clinical or radiographic progression	Study population		HR 0.56 (0.46 to 0.67)	696 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,d,g}	
		78 per 100	57 per 100 (50 to 64)				
Quality of life	The mean quality of life was 0	MD 1.26 higher (4.73 lower to 7.25 higher)	-	160 (1 RCT) ^h	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,g,i}		
Objective response - not reported	-	-	-	-	-		
Neutropenia grade ≥3	Study population		RR 39.37 (17.33 to 89.46)	2951 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,e,f,g,j,k,l}		
	0 per 100	13 per 100 (6 to 30)					
Febrile Neutropenia grade ≥3	Study population		RR 13.72 (8.01 to 23.49)	2951 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,e,f,g,k,l}		
	1 per 100	12 per 100					

		(7 to 20)				
Fatigue grade >=3	Study population		RR 11.79 (3.26 to 42.69)	1175 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,g,k,l}	
	0 per 100	4 per 100 (1 to 15)				
<p>l. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.</p> <p>m. Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome</p> <p>n. Studies population were not elderly. Median age in CHAARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were <70 years old. We decide to downgrade for indirectness</p> <p>o. We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups.</p> <p>p. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.</p> <p>q. This trial did not divided the population by tumor volume. In addition, eligibility patients had not age restrictions. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness.</p> <p>r. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials</p> <p>s. Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHAARTED study endpoint</p> <p>t. Results available only for CHAARTED trial and only for the overall population</p> <p>u. I2=31%</p> <p>v. Safety data were reported on the overall population,not stratified in high and low volume of metastatic disease</p> <p>w. We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events</p>						
<p>Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>						

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with ADT alone	Risk with ADT + Docetaxel				
	overall survival-CHAARTED and GETUG-AFU15 trials	Study population		HR 0.67 (0.56 to 0.81)	696 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c,d}	
		72 per 100	57 per 100 (51 to 64)				
	Overall survival - STAMPEDE trial follow up: median 43 months	Study population		HR 0.76 (0.62 to 0.92)	1086 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{e,f}	
		40 per 100	32 per 100 (27 to 37)				
	bPFS	Study population		HR 0.58 (0.49 to 0.69)	696 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,d,g}	
		89 per 100	72 per 100 (66 to 78)				
	Clinical or radiographic progression	Study population		HR 0.56 (0.46 to 0.67)	696 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,d,g}	
		78 per 100	57 per 100 (50 to 64)				
Quality of life	The mean quality of life was 0	MD 1.26 higher (4.73 lower to 7.25 higher)	-	160 (1 RCT) ^h	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,g,i}		
Objective response - not reported	-	-	-	-	-		
Neutropenia grade ≥3	Study population		RR 39.37 (17.33 to 89.46)	2951 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,e,f,g,j,k,l}		
	0 per 100	13 per 100 (6 to 30)					
Febrile Neutropenia grade ≥3	Study population		RR 13.72 (8.01 to 23.49)	2951 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,e,f,g,k,l}		
	1 per 100	12 per 100					

		(7 to 20)				
Fatigue grade >=3	Study population		RR 11.79 (3.26 to 42.69)	1175 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,g,k,l}	
	0 per 100	4 per 100 (1 to 15)				
<p>a. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.</p> <p>b. Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome</p> <p>c. Studies population were not elderly. Median age in CHAARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were <70 years old. We decide to downgrade for indirectness</p> <p>d. We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups.</p> <p>e. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.</p> <p>f. This trial did not divided the population by tumor volume. In addition, eligibility patients had not age restrictions. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness.</p> <p>g. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials</p> <p>h. Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHAARTED study endpoint</p> <p>i. Results available only for CHAARTED trial and only for the overall population</p> <p>j. I²=31%</p> <p>k. Safety data were reported on the overall population,not stratified in high and low volume of metastatic disease</p> <p>l. We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events</p>						
<p>Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>						

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>See table of evidence above</p>	<p>The overall quality of the evidence was considered VERY LOW for these reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias. 2. Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome 3. Studies population were not elderly. Median age in CHAARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were <70 years old. We decide to downgrade for indirectness 4. We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups. 5. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up. 6. This trial did not divided the population by tumor volume. In addition, eligibility patients had not age restrictions. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness. 7. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials 8. Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHAARTED study endpoint 9. Results available only for CHAARTED trial and only for the overall population 10. I2=31% 11. Safety data were reported on the overall population,not stratified in high and low volume of metastatic disease <p>We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events</p>
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	no evidence found	Possibly important uncertainty or variability in most elderly people
<h3>Balance of effects</h3>		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	see table of evidence above	The panel is favor to intervention in view of cost-effectiveness advantage
<h3>Equity</h3>		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	no evidence found	Probability non impact because of the feasibility of standard treatment
<h3>Acceptability</h3>		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	no evidence found	yes because the key stakeholders are interested in applying treatment
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	no evidence found	yes because the intervention is feasible

Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
--	--	---	--

Question 5: Chemo-radiotherapy compared to radiotherapy alone in elderly, fit, patients with cervix cancer (IB2-IVA stage)

Setting: inpatients

Bibliography: Tierney J et al. Cochrane Database of Systematic Review 2004, Issue 2. Art No.: CD001774

Certainty assessment							Ne of patients		Effect		Certainty	Importance
Ne of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Chemo-radiotherapy	radiotherapy alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival (follow up: median 5.7 years)												
18	randomised trials	not serious ^a	serious ^b	serious ^c	not serious	none ^d	548/1026 (53.4%)	531/1048 (50.7%)	HR 1.05 (0.93 to 1.19)	2 more per 100 (from 3 fewer to 6 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Disease free survival (Progression free survival)												
17	randomised trials	serious ^{a,e}	not serious ^f	serious ^c	serious ^g	none ^d	^h	^h	HR 1.00 (0.88 to 1.14)	1 fewer per 100 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Adverse events (gastrointestinal, anemia, skin toxicity)												
9	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^c	very serious ⁱ	none ^d	Authors stated that "Although late toxicity data were reported for more than half the trials, only a relatively small number of late effects on the bladder (91), intestine (117) and vagina (79) were recorded. [...] Although these data were not sufficient to warrant formal analysis, there is little to suggest that serious late toxicity is greater problem in the neoadjuvant chemotherapy arm compared with the control arm (5 vs 9, 10 vs 11 and 2 vs 1, respectively)."			⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Explanations:

- a. I²= 62%
- b. Only 8% of studies population was elderly (>65). Cisplatin was the main drug in all the chemotherapy regimens, with a planned total dose of between 100 to 320 mg/m² in 10 to 28 day cycles. Both the external beam radiotherapy dose and intracavity radiotherapy varied (40 to 60.8 and 18 to 80 Gy respectively).
- c. Authors did not evaluate this risk of bias (funnel plot not present)
- d. Unclear risk of selection and attrition bias for almost half the trials
- e. Results reported for the overall population (not by arm): 938 events and 1724 patients
- f. Data not reported
- g. Progression free survival was not a study outcome. We decided to use disease free survival as a proxy and to downgrade the quality of the evidence by one level for imprecision
- h. High risk of detection bias
- i. Very low number of events

QUESTION 5

Should Chemo-radiotherapy with cisplatin vs. radiotherapy alone be used for elderly, fit, patients with cervix cancer (IB2-IVA stage) ?	
POPULATION:	elderly, fit, patients with cervix cancer (IB2-IVA stage)
INTERVENTION:	Chemo-radiotherapy with cisplatin
COMPARISON:	radiotherapy alone
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival; Disease free survival (Progression free survival); Quality of life; Adverse events (gastrointestinal, anemia, skin toxicity);
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Yes, the problem is a priority in order to assure the treatment standard in this setting of patients.</p>	
Desirable Effects		

How substantial are the desirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with radiotherapy alone	Risk with Chemo-radiotherapy				
	Overall Survival follow up: median 5.7 years	Study population 51 per 100	52 per 100 (48 to 57)	HR 1.05 (0.93 to 1.19)	2074 (18 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c,d}	
	Disease free survival (Progression free survival)	Study population 0 per 100 ^e	NaN per 100 (NaN to NaN) ^e	HR 1.00 (0.88 to 1.14)	(17 RCTs) ^e	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d,f,g,h}	
	Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	
Adverse events (gastrointestinal, anemia, skin toxicity)	Authors stated that "Although late toxicity data were reported for more than half the trials, only a relatively small number of late effects on the bladder (91), intestine (117) and vagina (79) were recorded. [...] Although these data were not sufficient to warrant formal analysis, there is little to suggest that serious late toxicity is greater problem in the neoadjuvant chemotherapy arm compared with the control arm (5 vs 9, 10 vs 11 and 2 vs 1, respectively)."		-	(9 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d,i}		
<p>a. I2= 62%</p> <p>b. Only 8% of studies population was elderly (>65). Cisplatin was the main drug in all the chemotherapy regimens, with a planned total dose of between 100 to 320 mg/m2 in 10 to 28 day cycles. Both the external beam radiotherapy dose and intracavity radiotherapy varied (40 to 60.8 and 18 to 80 Gy respectively).</p> <p>c. Authors did not evaluated this risk of bias (funnel plot not present)</p> <p>d. Unclear risk of selection and attrition bias for almost half the trials</p> <p>e. Results reported for the overall population (not by arm): 938 events and 1724 patients</p> <p>f. Data not reported</p> <p>g. Progression free survival was not a study outcome. We decided to use disease free survival as a proxy and to downgrade the quality of the evidence by one level for imprecision</p> <p>h. High risk of detection bias</p> <p>i. Very low number of events</p>							
Undesirable Effects							
How substantial are the undesirable anticipated effects?							

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ● Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with radiotherapy alone	Risk with Chemo-radiotherapy				
	Overall Survival follow up: median 5.7 years	Study population		HR 1.05 (0.93 to 1.19)	2074 (18 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c,d}	
	Disease free survival (Progression free survival)	Study population		HR 1.00 (0.88 to 1.14)	(17 RCTs) ^e	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d,f,g,h}	
	Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	
Adverse events (gastrointestinal, anemia, skin toxicity)	Authors stated that "Although late toxicity data were reported for more than half the trials, only a relatively small number of late effects on the bladder (91), intestine (117) and vagina (79) were recorded. [...] Although these data were not sufficient to warrant formal analysis, there is little to suggest that serious late toxicity is greater problem in the neoadjuvant chemotherapy arm compared with the control arm (5 vs 9, 10 vs 11 and 2 vs 1, respectively)."		-	(9 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d,i}		
<p>j. I²= 62%</p> <p>k. Only 8% of studies population was elderly (>65). Cisplatin was the main drug in all the chemotherapy regimens, with a planned total dose of between 100 to 320 mg/m² in 10 to 28 day cycles. Both the external beam radiotherapy dose and intracavity radiotherapy varied (40 to 60.8 and 18 to 80 Gy respectively).</p> <p>l. Authors did not evaluated this risk of bias (funnel plot not present)</p> <p>m. Unclear risk of selection and attrition bias for almost half the trials</p> <p>n. Results reported for the overall population (not by arm): 938 events and 1724 patients</p> <p>o. Data not reported</p> <p>p. Progression free survival was not a study outcome. We decided to use disease free survival as a proxy and to downgrade the quality of the evidence by one level for imprecision</p> <p>q. High risk of detection bias</p> <p>r. Very low number of events</p>							

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	1.	<p>The overall quality of the evidence was VERY LOW. Studies limitations:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Only 8% of studies population was elderly (>65). Cisplatin was the main drug in all the chemotherapy regimens, with a planned total dose of between 100 to 320 mg/m² in 10 to 28 day cycles. Both the external beam radiotherapy dose and intracavity radiotherapy varied (40 to 60.8 and 18 to 80 Gy respectively). 2. Authors did not evaluated this risk of publication bias (funnel plot not present) 3. Unclear risk of selection and attrition bias for almost half the trials 4. Progression free survival was not a study outcome. We decided to use disease free survival as a proxy and to downgrade the quality of the evidence by one level for imprecision. Disease-free survival results reported for the overall population (not by arm): 938 events and 1724 patients 5. High risk of detection bias (disease free survival outcome) <p>Very low number of adverse events. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence for imprecision</p>

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	No evidence found	Probably no important uncertainty or variability in order to offer the standard therapy.

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL

		CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ● Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	See table of evidence above	The balance does not favor either the intervention or the comparison because of insufficient data.
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	No evidence found.	The resource requirements have moderate costs especially in order of antineoplastic agent, and then in order of radiation therapy.
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input checked="" type="radio"/> No included studies 	<p>No included studies available about the certainty of evidence of resource requirements.</p>	
<p>Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> No included studies 	<p>No included studies available about the cost-effectiveness.</p>	
<p>Equity What would be the impact on health equity?</p>		
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>No evidence found.</p>	<p>Probably no impact because of the feasibility of this treatment in a large part of oncology centers.</p>
<p>Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p>		
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No 	<p>No evidence found</p>	<p>Yes, because the key stakeholders</p>

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<p>are interested in applying this treatment.</p>
<p>Feasibility Is the intervention feasible to implement?</p>		
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>No evidence found</p>	<p>Probably yes because of the possibility of performing chemoradiation in the same center or in oncology center close to radiation center.</p>

Type of recommendation

<p>Strong recommendation against the intervention</p> <p><input type="radio"/></p>	<p>Conditional recommendation against the intervention</p> <p><input type="radio"/></p>	<p>Conditional recommendation for the intervention</p> <p><input checked="" type="radio"/></p>	<p>Strong recommendation for the intervention</p> <p><input type="radio"/></p>
--	---	--	--

Question 6: The association of bevacizumab and chemotherapy compared to [comparison] in elderly (>70 years) patients with epithelial ovarian cancer stage III-IV

Setting: inpatients

Bibliography: Selle F. et al. International journal of gynecologic cancer, 2018 28 (4): 729-737

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	The association of bevacizumab and chemotherapy	-	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Progression free survival												
1	observational studies	not serious ^a	not serious	not serious	not serious ^b	none	70/121 (57.9%)	-	-	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Overall survival												
1	observational studies	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^{b,c}	none	33/121 (27.3%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Hypertension - grade 3-4												
1	observational studies	not serious ^a	not serious	not serious	not serious ^b	none	50/121 (41.3%)	-	-	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Thromboembolic events grade 3-4												
1	observational studies	not serious ^a	not serious	not serious	not serious ^b	none	9/121 (7.4%)	-	-	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Anemia grade 3-4 - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval

Explanations:

- Quality of this study was assessed according to the NICE checklist. The study obtained a 6/8 score: there is not an explicit statement that patients were recruited consecutively and outcomes were not stratified
- This was an exploratory analysis that was predefined in the statistical plan
- OS data were immature

QUESTION 6

Should the association of bevacizumab and chemotherapy be used for elderly (>70 years) patients with epithelial ovarian cancer stage III-IV?

POPULATION:	elderly (>70 years) patients with epithelial ovarian cancer stage III-IV
INTERVENTION:	The association of bevacizumab and chemotherapy
COMPARISON:	
MAIN OUTCOMES:	Progression free survival; Overall survival; Hypertension - grade 3-4; Thromboembolic events grade 3-4; Anemia grade 3-4;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

Problem Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		Yes, the problem is a priority in order to not preclude bevacizumab therapy on elderly fit patients with ovarian cancer.
Desirable Effects		

How substantial are the desirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with [comparison]	Risk with The association of bevacizumab and chemotherapy				
	Progression free survival	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
		0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
	Overall survival	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	
		0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
	Hypertension - grade 3-4	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)					
Thromboembolic events grade 3-4	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}		
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)					
Anemia grade 3-4 - not reported	-	-	-	-	-		
	<p>d. Quality of this study was assessed according to the NICE checklist. The study obtained a 6/8 score: there is not an explicit statement that patients were recruited consecutively and outcomes were not stratified</p> <p>e. This was an exploratory analysis that was predefined in the statistical plan</p> <p>f. OS data were immature</p>						

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with [comparison]	Risk with The association of bevacizumab and chemotherapy				
	Progression free survival	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
		0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
	Overall survival	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	
		0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
	Hypertension - grade 3-4	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)					
Thromboembolic events grade 3-4	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}		
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)					
Anemia grade 3-4 - not reported	-	-	-	-	-		
<p>a. Quality of this study was assessed according to the NICE checklist. The study obtained a 6/8 score: there is not an explicit statement that patients were recruited consecutively and outcomes were not stratified</p> <p>b. This was an exploratory analysis that was predefined in the statistical plan</p> <p>c. OS data were immature</p>							

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	See table of evidence above	Overall quality of the evidence was VERY LOW because of the following limitations: Quality of this study was assessed according to the NICE checklist. The study obtained a 6/8 score: there is not an explicit statement that patients were recruited consecutively and outcomes were not stratified. OS data were considered imprecise because immature.

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	No evidence found	Possibly no important uncertainty or variability in order to offer the standard therapy in this setting of patients.

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>See the evidence above</p>	<p>CONSIDERATIONS</p> <p>The balance probably favors the intervention because of an advantage in terms of PFS, despite an higher incidence of principal side effects of bevacizumab.</p>
<p>Equity What would be the impact on health equity?</p>		
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>no evidence found</p>	<p>Probably no impact because of the feasibility of this therapy in a large part of oncology centers.</p>
<p>Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p>		
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>



<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	no evidence found	Yes, because the key stakeholders are interested in performing this schedule.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	no evidence found	Yes, because of this schedule is practicable in all oncolgy centers.

Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
--	---	---	--



Appendice 2: Strategie di ricerca e Flow di selezione degli studi



Quesito 1

((((((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR ((tumo*r[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma[Title/Abstract] OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR "solid tumor*[Title/Abstract])))))))) AND (((((((((((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh])) OR (elderly population[Title/Abstract] OR elderly[Title/Abstract] OR elderly patients[Title/Abstract] OR aged[Title/Abstract])) OR (70 years old[Title/Abstract] OR >70 years old[Title/Abstract])) OR (70 years old[Title/Abstract] OR >70 years old[Title/Abstract])))) AND ((("Geriatric Assessment"[Mesh]) OR "geriatric assessment"[Title/Abstract]))

Quesito 2

((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR ("late stage cancer"[Title/Abstract] OR "stage iv"[Title/Abstract] OR "advanced cancer"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract] OR tumo*r[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma[Title/Abstract] OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract])))) AND (((((((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh])) OR (elderly population[Title/Abstract] OR elderly[Title/Abstract] OR elderly patients[Title/Abstract] OR aged[Title/Abstract])) OR (70 years old[Title/Abstract] OR >70 years old[Title/Abstract])) AND (((("G8 screening"[Text Word]) OR ("G8 screening"[Title/Abstract] OR "G8 screening tool"[Title/Abstract])))) OR G8[Title/Abstract])) AND (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))

Quesito 3 e 4

("Prostatic Neoplasms"[Mesh] OR (prostat*[TI] AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti]))) AND ("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR metasta*[ti]) AND (((docetaxel[TI] OR Taxoids[MAJR] OR "Antineoplastic Agents"[MAJR] OR chemother*[ti]) AND (LHRH[TI] OR anti-androgen therapy[TI] OR "Androgen Deprivation"[TI] OR adt[ti] OR "Hormones, Hormone Substitutes, and Hormone Antagonists/agonists"[Mesh] OR "Hormones, Hormone Substitutes, and Hormone Antagonists/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Hormones, Hormone Substitutes, and Hormone Antagonists/therapeutic use"[Mesh] OR "Gonadotropin-Releasing Hormone/agonists"[Mesh] OR "Gonadotropin-Releasing Hormone/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "androgen receptor inhibitor"[TI]) OR chemo-hormonal[ti] OR "chemohormonal"[ti]) AND (senior[tiab] OR older[tiab] OR elderly[tiab] OR elder[tiab] OR geriatr*[tiab] OR aged[tiab] OR aged[mh]) AND ENG[LA] Filters: From 2010/01/01

Quesito 5

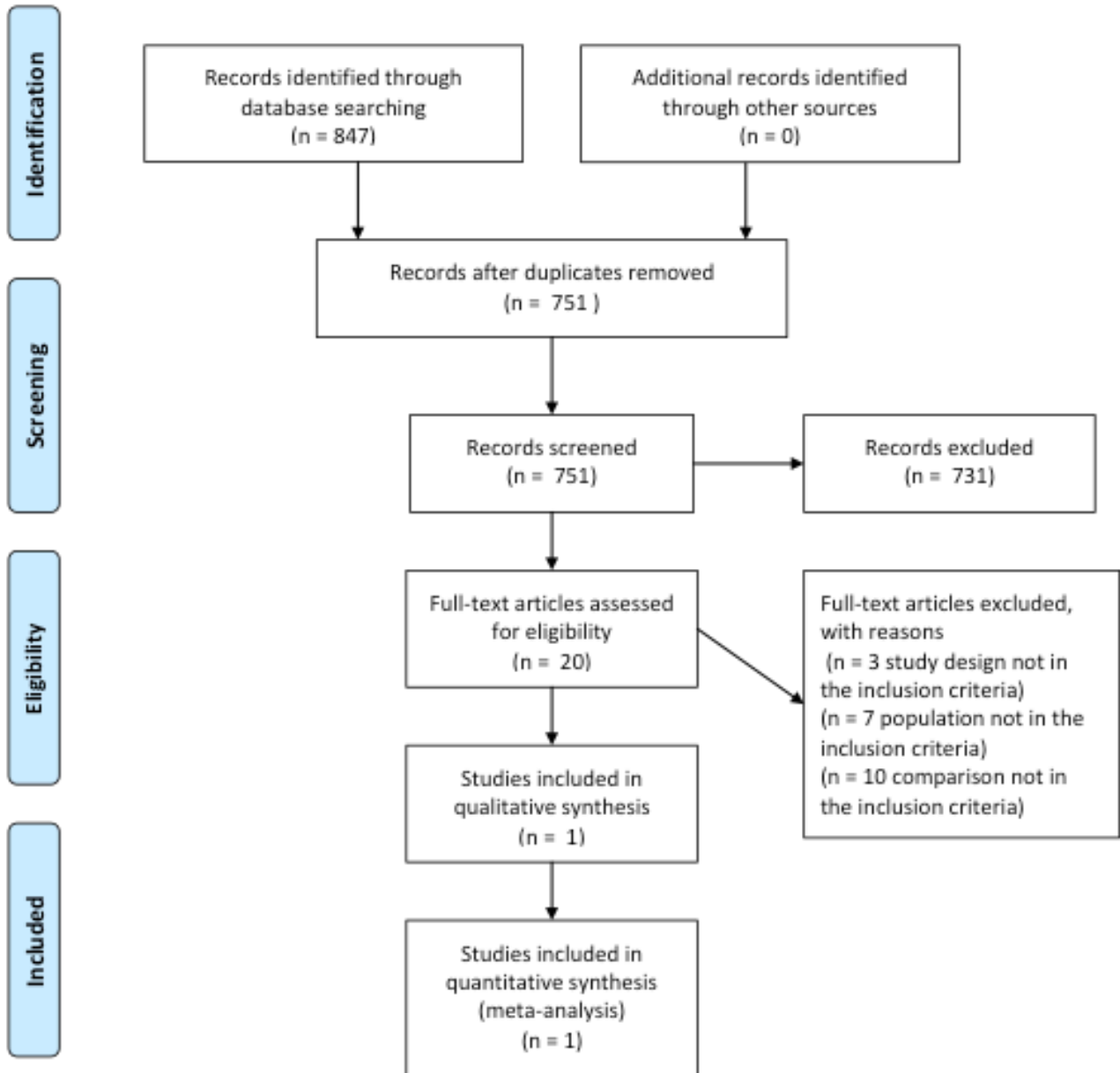
((((((((((((((("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]) OR "Uterine Cervical Neoplasm"[Title/Abstract]) OR "Cervical Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cervix Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Uterine Cervix"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Cervix"[Title/Abstract] OR "Uterine Cervical Cancer"[Title/Abstract]))))))) AND (((Stage IB2 OR stage II OR stage IIA OR stage IIIA1 OR stage IIA2 OR stage IIB OR stage III OR stage IIIA OR stage IIIB OR stage IVA))) OR stage IB2-IVA))) AND (((((((((((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh])) OR (elderly population[Title/Abstract] OR elderly[Title/Abstract] OR elderly patients[Title/Abstract] OR aged[Title/Abstract])) OR (70 years old[Title/Abstract] OR >70 years old[Title/Abstract]))))))) AND (((("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR ("Combined Modality Therapy"[Mesh]) OR "Radiotherapy"[Mesh])) OR ("alone radiotherapy"[Title/Abstract] OR chemoradiotherapy[Title/Abstract])))) AND (((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))))))) 'Stage IB2' OR 'stage II' OR 'stage IIA' OR 'stage IIIA1' OR 'stage IIA2' OR 'stage IIB' OR 'stage III' OR 'stage IIIA' OR 'stage IIIB' OR 'stage IVA' OR 'stage IB2-IVA'

Quesito 6

((((((((((((((("Ovarian epithelial cancer"[Supplementary Concept]) OR "Ovarian Neoplasms"[Mesh])) OR (((("Ovarian Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Ovary Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Ovary Cancer"[Title/Abstract] OR "Ovarian Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of Ovary"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Ovary"[Title/Abstract])) OR "Ovarian epithelial cancer"[Title/Abstract])))) AND ((("late stage cancer"[Text Word] OR "stage iv"[Text Word] OR "stage III"[Text Word] OR "advanced cancer"[Text Word] OR "metastatic cancer"[Text Word]))))))) AND (((("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR "Angiogenesis Inhibitors"[Mesh]) OR ((("Neovascularization Inhibitors"[Text Word] OR "Angiogenic Antagonists"[Text Word] OR "Angiogenic Inhibitors"[Text Word] OR "Angiostatic Agents"[Text Word] OR "Antagonists, Angiogenic"[Text Word] OR "Anti-Angiogenetic Agents"[Text Word] OR "Anti-Angiogenic Drugs"[Text Word] OR "Anti Angiogenic Drugs"[Text Word] OR "Antiangiogenic Agents"[Text Word] OR "Inhibitors, Angiogenic"[Text Word] OR "Angiogenetic Antagonists"[Text Word] OR "Factor Inhibitors, Angiogenesis"[Text Word] OR "Combined Antineoplastic Agents"[Text Word] OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Regimens"[Text Word] OR "Drug Combinations, Antineoplastic"[Text Word] OR "Anticancer Drug Combinations"[Text Word] OR "Antineoplastic Drug Combinations"[Text Word] OR "Antineoplastic Chemotherapy Protocols"[Text Word])))) AND (((("Debulking Surgical Procedure"[Title/Abstract] OR "Cytoreduction Surgical Procedures"[Mesh])) AND (((((((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh])) OR (elderly population[Title/Abstract] OR elderly[Title/Abstract] OR elderly patients[Title/Abstract] OR aged[Title/Abstract])) OR (70 years old[Title/Abstract] OR >70 years old[Title/Abstract]))))))) AND (((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals[mh] NOT humans[mh])))))))



PRISMA 2009 Flow Diagram Quesito 1

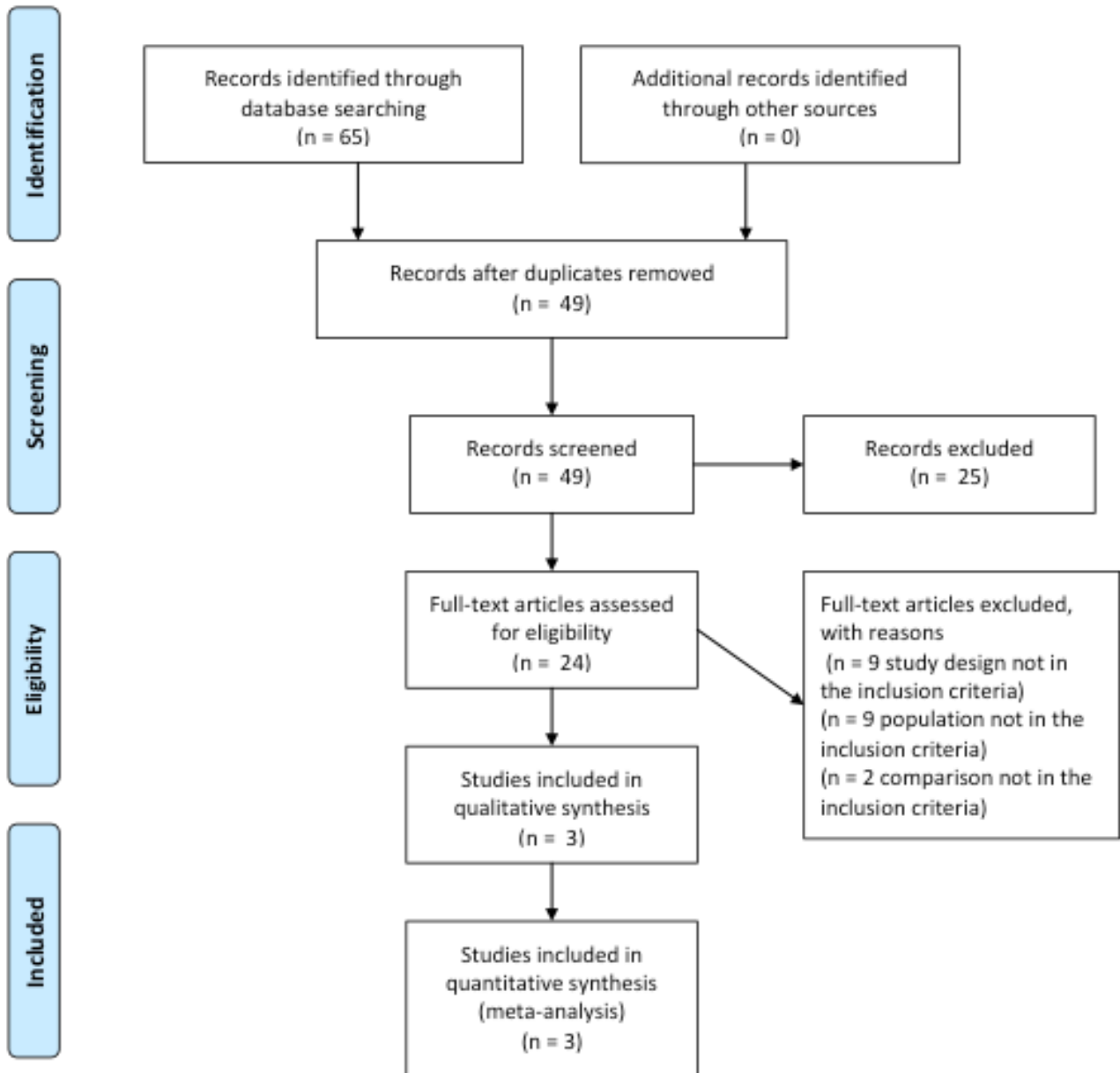


From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.



PRISMA 2009 Flow Diagram Quesito 2

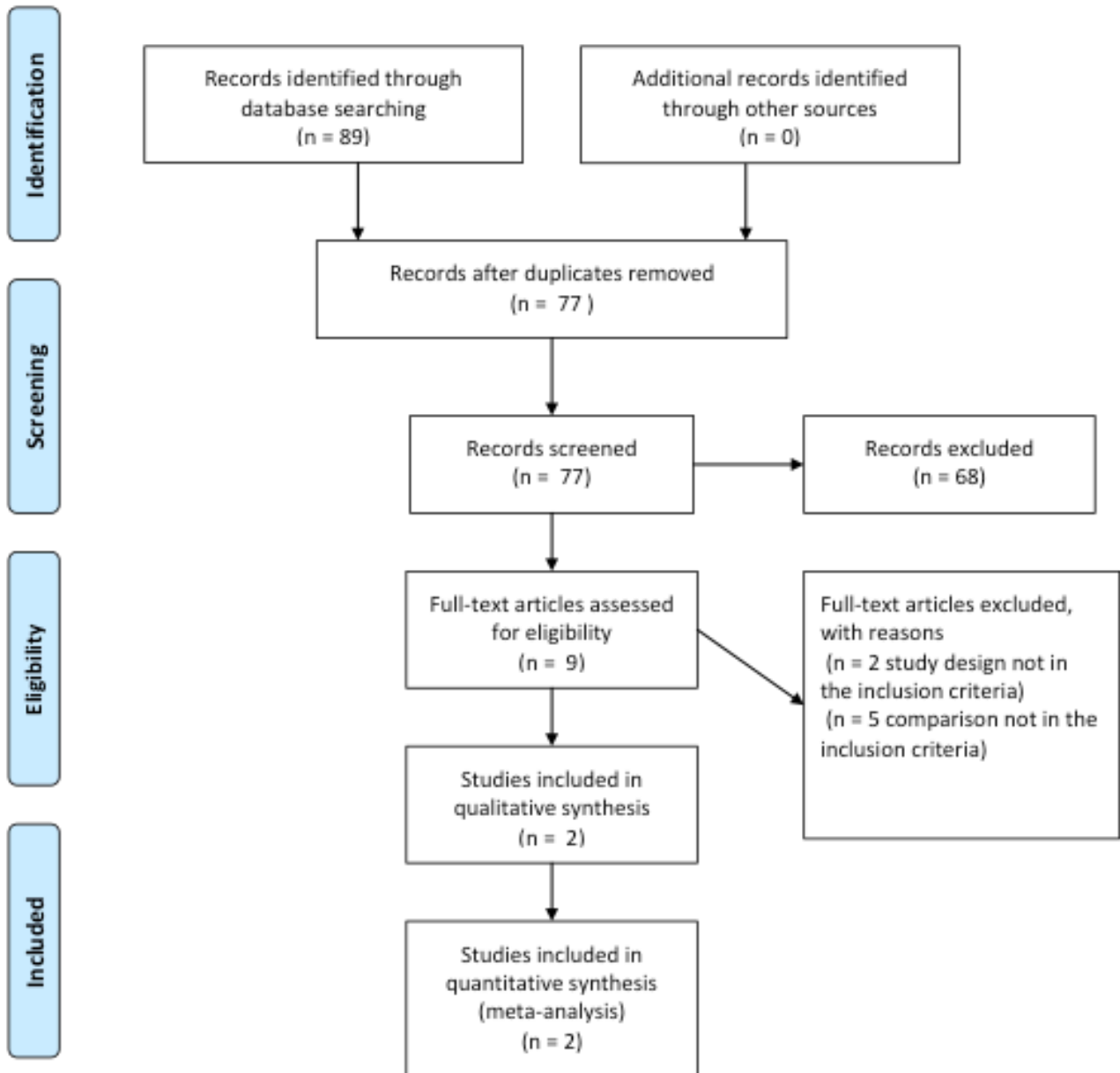


From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.



PRISMA 2009 Flow Diagram Quesito 3 e 4

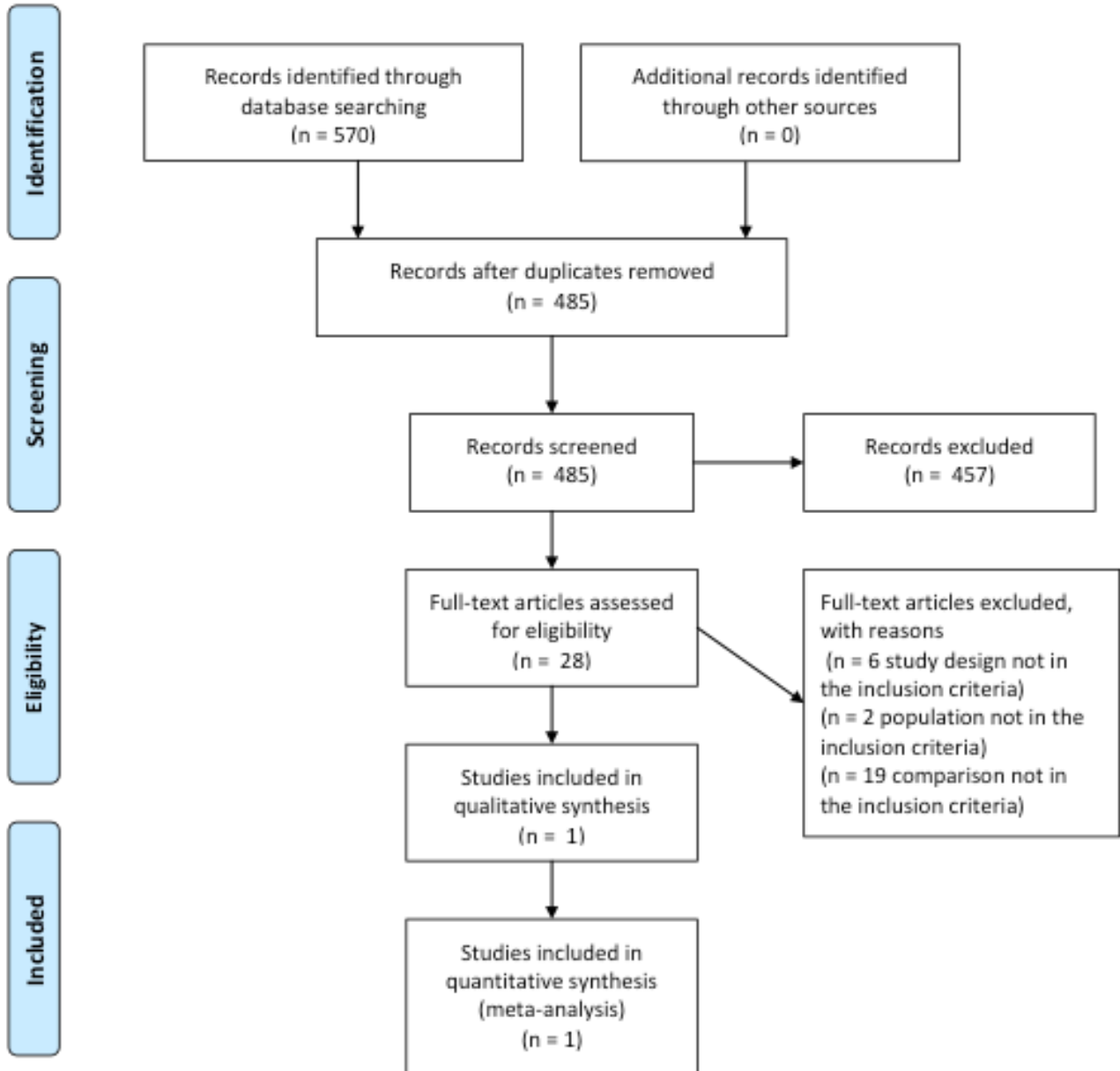


From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.



PRISMA 2009 Flow Diagram Quesito 5

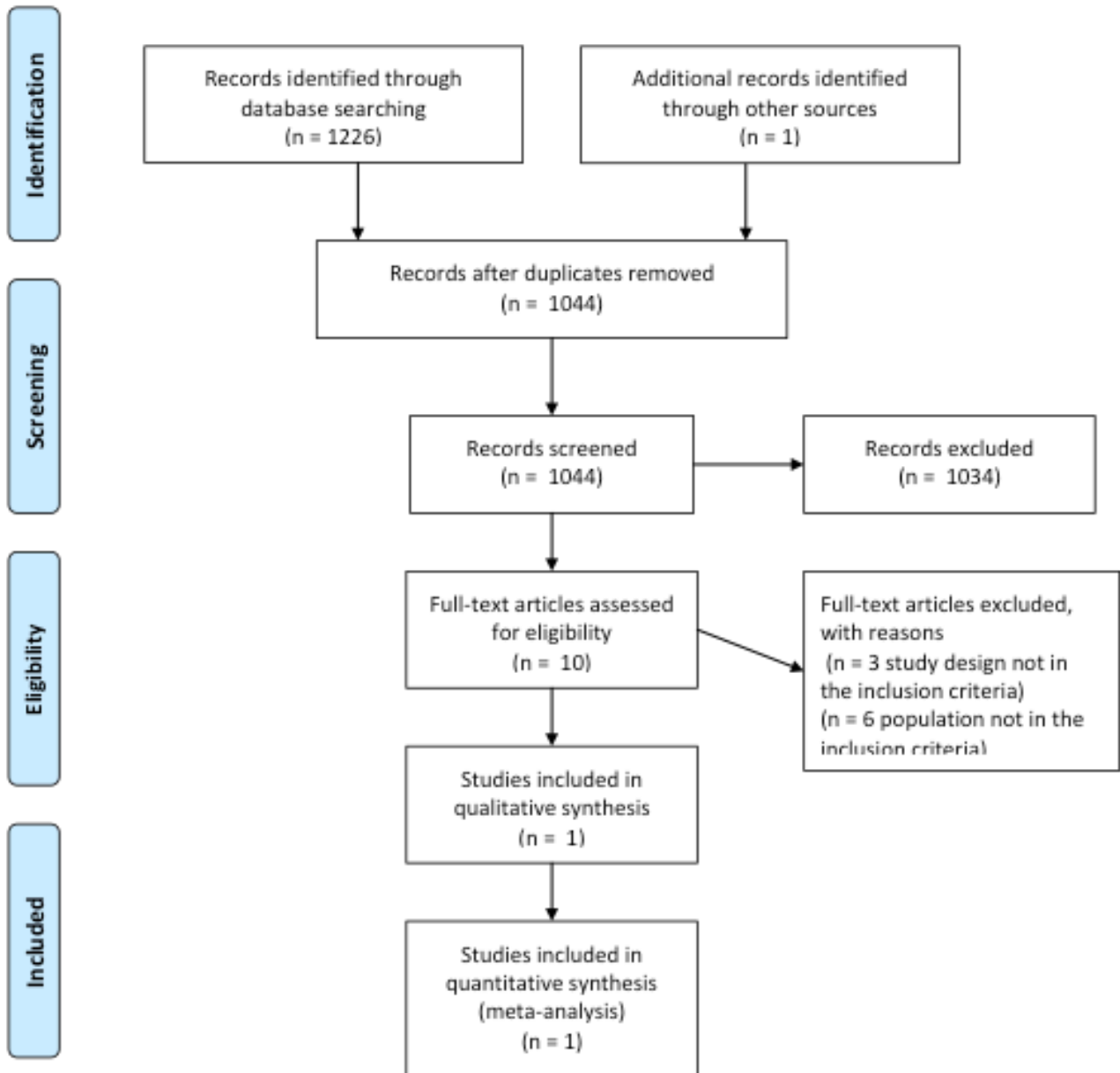


From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.



PRISMA 2009 Flow Diagram Quesito 6



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.