




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



# Spécificités de la prise en charge par chimiothérapie chez le sujet âgé

Specificities of chemotherapy in elderly cancer patients

C. Delbado<sup>1</sup>, P. Caillet<sup>2</sup>, D. Pouessel<sup>1</sup>, E. Paillaud<sup>2</sup>,  
S. Culine<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Service d'Oncologie Médicale, Unité d'Onco-gériatrie, CHU Henri Mondor, Université Paris 12, Paris, France

<sup>2</sup>Service de Gériatrie, Unité d'Onco-gériatrie, CHU Henri Mondor, Université Paris 12, Paris, France

## MOTS CLÉS

Chimiothérapie ;  
Sujet âgé ;  
Évaluation  
gériatrique

## Résumé

La prise en charge du cancer chez le sujet âgé est un problème majeur de santé publique en raison du vieillissement de la population, de l'augmentation du risque de cancer avec l'âge et des progrès thérapeutiques. Le vieillissement est caractérisé par une diminution de la réserve fonctionnelle de multiples organes qui est susceptible d'influencer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des agents de chimiothérapie. Le développement de nouvelles molécules mieux tolérées, administrées de manière hebdomadaire ou par voie orale et des thérapeutiques de support permet de proposer aujourd'hui des stratégies thérapeutiques mieux adaptées aux sujet âgés. Cependant, la littérature manque de références scientifiques permettant d'individualiser des posologies et des schémas d'administration spécifiques dans cette population. Cet article présente une revue des spécificités de la prise en charge par chimiothérapie des pathologies tumorales chez le sujet âgé.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Chemotherapy;  
Elderly patient;  
Geriatric assessment

## Abstract

The management of cancer in the elderly patients is becoming a major problem of public health. The population is becoming older, the risk of cancer is increasing with age and therapeutic tools are improving. The numerous pharmacological changes of age might influence the pharmacokinetic and pharmacodynamic variables of many drugs, in particular the agents of chemotherapy. The development of news drugs, with less toxicity, administrated weekly or orally, and of supportive care (hematological growth

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : stephane.culine@hmn.aphp.fr

factors, nutritional support) allows proposing specific treatment to elderly patients with cancer. However, evidence-based medicine data are lacking to define optimal schedules in this population due to low inclusion rates in clinical trials. This paper explores the specificities of chemotherapy in elderly patients with cancer.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

La prise en charge du cancer chez le sujet âgé est devenue un problème de santé publique lié au vieillissement de la population, à l'augmentation du risque de cancer avec l'âge (probablement en relation avec une accumulation des anomalies génétiques liées à la sénescence) et aux progrès thérapeutiques. En 2060, les prévisions estiment que 30 % de la population de l'union européenne sera âgée de plus de 65 ans. En France, les personnes âgées de plus de 85 ans devraient représenter environ 4 % de la population en 2030 (source INSU, Eurostar, mise à jour 06.05.2008). En 2007, l'espérance de vie était de 83,64 ans chez les femmes et 77,35 chez les hommes (source INSU, Eurostar, mise à jour le 6 mai 2008). Dans les sociétés occidentales, 60 % des cancers sont diagnostiqués chez des patients âgés de plus de 65 ans. En France, sur la période 1978-2000, 50 % des décès par cancer sont survenus chez les sujets de plus de 70 ans et 14 % chez les sujets de plus de 80 ans [1]. Les cancers les plus fréquemment représentés sont les cancers de la prostate, du colon/rectum, du poumon et du sein. Environ deux tiers des patients nécessiteront la délivrance d'une chimiothérapie au cours de leur prise en charge.

## Position du problème

La question du rapport bénéfice/risque des traitements proposés pour une pathologie cancéreuse, qui doit être prise en compte lors de toute décision thérapeutique, est encore plus cruciale dans la population âgée dans la mesure où l'impact du traitement sur la qualité de vie revêt une importance majeure. Or, les sujets âgés représentent une population très hétérogène, de sorte que l'élaboration d'une stratégie ne saurait reposer uniquement sur l'âge, et nécessite l'élaboration d'un programme de soins personnalisé, adaptée à chaque patient. Idéalement le traitement devrait être "à la carte" et prendre en compte l'ensemble des caractéristiques d'un patient donné (présence et nombre de syndromes gériatriques, fonctions rénale et hépatique, nombre et type de comorbidités, traitements au long cours et interactions médicamenteuses, mobilité, dépendance, tissu social, etc.).

Le vieillissement est caractérisé par une diminution de la réserve fonctionnelle de multiples organes, susceptible d'influencer la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) de nombreux médicaments, en particulier des agents de chimiothérapie [2]. Si les modifications physiologiques associées au vieillissement ont été étudiées avec attention au cours des dernières années, la littérature manque clairement de références scientifiques permettant d'individualiser des posologies et des schémas d'administration spécifiques pour les sujets âgés. Les critères d'inclusions excluent, en effet,

la plupart du temps les patients de plus de 65 ans des essais thérapeutiques, ou sélectionnent ceux dont le vieillissement est harmonieux, de sorte qu'ils ne représentent que 25 % de l'ensemble des patients inclus et que les résultats ne permettent pas d'étendre les conclusions à l'ensemble des sujets âgés [3,4]. Ce problème est crucial en oncologie dans la mesure où les agents de chimiothérapie sont connus pour leur index thérapeutique étroit. Une analyse de la littérature a montré qu'en raison d'une réduction arbitraire des doses de chimiothérapie chez le sujet âgé, les toxicités rapportées dans les essais étaient souvent contradictoires [5].

Dans cet article, seront définies dans un premier temps les caractéristiques physiologiques propres aux sujets âgés, puis l'apport des outils à disposition pour l'évaluation du statut gériatrique sera envisagé [6,7].

## Caractéristiques physiologiques du vieillissement

### Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est le devenir des médicaments au sein de l'organisme et comprend les phases d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'excrétion [2,8]. Ces différentes phases peuvent faire l'objet d'altérations ou de modifications chez le sujet âgé.

### Absorption

Au cours des dernières années, l'oncologie a été marquée par le développement de molécules administrées par voie orale, qu'il s'agisse d'agents de chimiothérapie (fluoropyrimidines, vinorelbine) ou de thérapies ciblées. Ce mode d'administration paraît attractif chez le sujet âgé, car ne nécessitant ni mise en place d'une voie veineuse centrale ni hospitalisation. Cependant, il a été décrit une réduction de l'absorption des médicaments chez le sujet âgé en raison de la diminution de la motilité intestinale, d'une diminution de la vascularisation splanchnique, de la diminution de la sécrétion des enzymes digestifs et de l'atrophie de la muqueuse digestive, ce qui peut significativement diminuer la disponibilité des traitements par voie orale.

### Volume de distribution

Un des changements majeurs décrits chez le sujet âgé est une modification du volume de distribution (Vd) des médicaments, en raison des modifications physiologiques

des liquides corporels et de la composition tissulaire. Le Vd dépend principalement de la composition du corps, de l'albumine sérique et de la concentration en globules rouges. Avec les changements physiologiques liés à l'âge, la partie grasseuse augmente tandis que la partie aqueuse diminue. Les volumes de distribution de certains médicaments sont ainsi modifiés (une diminution du Vd pour les médicaments hydrosolubles et une augmentation du Vd pour les médicaments liposolubles). De plus le sujet âgé présente une diminution des concentrations plasmatiques d'albumine et de la concentration d'hémoglobine, qui peuvent modifier le Vd, mais également altérer la distribution des médicaments se liant aux globules rouges ou à l'albumine. Certains produits de chimiothérapies (les anthracyclines, les taxanes et les épipodophylotoxines) se lient fortement aux globules rouges et une anémie peut ainsi significativement augmenter la toxicité de ces agents. La correction de l'anémie avec des facteurs de croissance type érythropoïétine est donc préconisée car l'anémie est souvent le seul composant du Vd qui peut être corrigé [9]. Par ailleurs, la correction de l'anémie permet d'améliorer la qualité de vie du patient et la tolérance cardiaque au traitement. Une prescription d'érythropoïétine est proposée lorsque la valeur d'hémoglobine est inférieure à 11 g/dl. Une supplémentation ferrique par voie intraveineuse peut également être recommandée en fonction des valeurs du bilan ferrique.

En raison de la dénutrition fréquemment observée chez le sujet âgé pour des raisons diverses (difficultés à cuisiner, à faire ses courses, isolement social, perte de la convivialité du repas ou état dépressif), une diminution de l'albumine sérique est très fréquemment retrouvée, encore aggravée par la pathologie tumorale. Plusieurs médicaments se lient à l'albumine, la fraction libre des médicaments est alors augmentée et peut être responsable d'une diminution de l'activité anti tumorale ou d'une augmentation de la toxicité. Une correction de l'albumine sérique doit être une priorité absolue chez le sujet âgé. Cependant, malgré les progrès dans le support nutritionnel par voie orale, parentérale ou entérale, une normalisation de l'albumine sérique reste difficile à atteindre en raison du catabolisme augmenté et de l'anorexie majeure liée à la maladie tumorale.

## Métabolisme

Le métabolisme hépatique est influencé par l'âge, mais de manière mal caractérisée et la conséquence de ces changements sur les agents de chimiothérapie est inconnue. Une diminution du flux sanguin hépatique (1 % par an) et de la masse hépatique a été rapportée. Le foie utilise deux types réactions différentes pour inactiver et excréter les médicaments.

- les réactions d'oxydation et de réduction (type I) permettent de rendre le médicament hydrosoluble ; cet ensemble de réactions est catalysé principalement par le cytochrome P450 ;
- les réactions de conjugaison (type II) avec un groupe hydrosoluble, par exemple un glucuronate, un sulfate ou un acétate ; le médicament devenu hydrosoluble est ensuite excrété par la bile ou par les urines.

Une étude chez 226 patients âgés de plus de 70 ans en bonne santé a montré une diminution de l'activité du cytochrome P450 d'environ 30 % [10]. Cette diminution peut être encore plus marquée dans la population âgée dite fragile, de sorte que les agents nécessitant un métabolisme hépatique (comme par exemple l'ifosfamide) doivent être évités dans cette population.

En raison des nombreuses comorbidités liées à l'âge, le nombre de médicaments prescrits (polymédication) majeure de manière significative le risque d'interactions médicamenteuses. Certains patients peuvent être suivis par plusieurs médecins prescrivant des médicaments différents, ayant des effets antagonistes. La plupart des médicaments sont métabolisés par le cytochrome P450 et peuvent avoir une action activatrice ou inhibitrice sur son activité, entraînant ainsi un changement dans le métabolisme des agents de chimiothérapie avec un risque accru de toxicité ou de manque d'efficacité.

L'uridine diphosphate glucuronyltransférase (UGT-1A1) est une enzyme hépatique responsable de la détoxification de certains médicaments par glucuroconjugaison (réaction de type II). Cette enzyme est soumise à un polymorphisme génétique, et des mutations de l'UGT-1A1 rendant l'enzyme non fonctionnel sont responsables de la maladie de Gilbert. Un agent de chimiothérapie (l'irinotecan) est détoxifié par l'UGT-1A1, qui convertit son métabolite actif (SN38) en métabolite inactif (SN38G). La diminution de l'activité de l'UGT-1A1 est donc responsable d'une augmentation de la toxicité de l'irinotecan, principalement de diarrhées profuses et retardées et de neutropénies. Une étude rétrospective a suggéré que l'âge avancé était associé à une fréquence augmentée de diarrhées retardées. Cependant, l'analyse de plusieurs essais de phase III ayant évalué une chimiothérapie à base d'irinotecan (FOLFIRI) n'a pas montré de différence significative en terme de réponses objectives et de toxicités chez des patients de plus de 70 ans par rapport à la population plus jeune et ne plaide donc pas pour une diminution initiale des doses initiales d'irinotecan [11]. Néanmoins, des précautions supplémentaires doivent être prises chez le sujet âgé. Une prévention de la neutropénie par des facteurs de croissance et l'utilisation précoce des anti-diarrhéiques, une bonne hydratation et éventuellement une antibiothérapie sont nécessaires.

Une autre enzyme hépatique, la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) a un rôle majeur dans le métabolisme et la détoxification de certains agents de chimiothérapie, en particulier les fluoropyrimidines, dont le 5-fluorouracile (5FU) est le chef de file. Cette enzyme est soumise à un polymorphisme génétique. L'incidence des mutations hétérozygotes de cet enzyme dans la population serait de 3 %, les homozygotes étant plus rares (environ 0.1 %). L'homozygotie est une contre indication absolue aux fluoropyrimidines, entraînant un risque mortel en cas d'administration. Les patients hétérozygotes présentent des risques de toxicités sévères de grade 3 ou 4 [12]. Les gens âgés semblent présenter une diminution de la concentration de la DPD au niveau hépatique qui peut expliquer une toxicité accrue du 5FU. Une revue rétrospective chez des patients de plus de 70 ans recevant de la chimiothérapie adjuvante ou palliative à base de 5FU, a montré une augmentation significative des mucites de grade 3/4 (19 % vs 11 % ; p = 0,02) chez les

patients recevant du 5FU en situation adjuvante [13]. Mais une méta-analyse incluant des patients recevant du 5 FU dans la même indication n'a pas montré de différence significative entre les gens âgés et jeunes, hormis la leucopénie [14].

## Excrétion

Le taux de filtration glomérulaire diminue graduellement avec l'âge (perte de 0,75 ml/min par an à partir de 40 ans), même en l'absence de pathologie spécifique (hypertension artérielle, maladie rénale etc.). L'excrétion rénale de certains médicaments à élimination rénale (cisplatine, carboplatine, méthotrexate) est ainsi altérée, conduisant à une accumulation du médicament dans l'organisme, à une exposition prolongée à la chimiothérapie et exposant ainsi à un risque accru de toxicités. La créatinine plasmatique n'est pas corrélée de manière fiable à la diminution de la filtration glomérulaire, en raison de la diminution de la masse musculaire avec l'âge. L'utilisation des formules habituelles (Cockcroft, Wright) pour calculer la clairance est donc peu adaptée aux gens âgés, car elles sont basées sur le poids et la créatinine plasmatique. D'autres formules (de type MDRD pour Modification of Diet in Renal Disease) estimant la clairance de la créatinine plutôt que la créatinine plasmatique doivent être utilisées. Dans une étude menée chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique, l'équation MDRD semblait la plus fiable pour estimer la filtration glomérulaire [15]. L'équation MDRD développée à partir de cette étude, prenant en compte la créatinine plasmatique, l'âge, le sexe, le poids, l'ethnie et la concentration d'albumine, semble donc être la mieux adaptée au sujet âgé. Les agents de chimiothérapie excrétés par le rein doivent donc être utilisés avec beaucoup de précaution chez le sujet âgé et un certain nombre de règles doivent être respectées : calculer la clairance rénale avec la formule la plus appropriée (MDRD), choisir dans la classe thérapeutique l'agent le moins influencé par la fonction rénale et le moins néphrotoxique, assurer une bonne hydratation et éviter d'autres médicaments néphrotoxiques, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les diurétiques [16].

## Pharmacodynamie

La PD est l'effet du médicament sur l'organisme. Des changements de la PD liés à l'âge peuvent influencer la toxicité, mais également causer une résistance aux agents de chimiothérapie [17]. La réserve fonctionnelle du sujet âgé est beaucoup moins importante que celle du sujet jeune, rendant les tissus plus à risque de complications liées aux agents cytotoxiques. En effet, la diminution de la réserve en cellules souches peut compromettre la réparation des tissus se réparant rapidement après une agression (par exemple le tissu hématopoïétique, les muqueuses ou les phanères). Ce phénomène explique le risque accru de toxicité hématologique chez le sujet âgé, rendant l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique indispensable. Les recommandations européennes et américaines préconisent l'utilisation de GCSF en prophylaxie primaire lorsque le risque de survenue de neutropénie fébrile est de 10 à 20 % [17]. Le risque de

neutropénie fébrile est aggravé par l'âge, un mauvais état général et nutritionnel et les comorbidités.

Le vieillissement est également caractérisé par une altération de certains tissus ne se réparant pas après un traumatisme (cellules nerveuses et cardiaques par exemple). Certains agents de chimiothérapie peuvent ainsi entraîner une insuffisance irréversible de l'organe (neuropathie sensorielle ou motrice après cisplatine ou insuffisance cardiaque aux anthracyclines). Par exemple, une étude a montré que les adduits du cisplatine étaient éliminés des monocytes circulants en 24 heures chez les gens de moins de 50 ans et en 90 heures après 70 ans [18]. Il existe donc un délai dans la réparation de l'ADN expliquant une toxicité accrue chez les gens âgés. L'administration d'agents de chimiothérapie cardiotoxique et neurotoxique doit donc se faire avec la plus grande prudence, en ayant soigneusement mesuré la balance risque/bénéfice. Si la balance est en faveur de l'utilisation de ces produits, la prescription d'anthracyclines doit s'effectuer uniquement après un bilan cardiologique complet (avec mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche). Il n'y a pas de données claires concernant la prévention des complications neurologiques, mais un examen neurologique complet doit être effectué avant et pendant le traitement pour évaluer la toxicité et diminuer ou interrompre le traitement en cas de nécessité.

Enfin, une augmentation de la P-glycoprotéine, codée par les gènes de la famille de multi-drogue-résistance (MDR-1) et responsable de l'effluve des médicaments hors des cellules, a été décrite chez les gens de plus de 60 ans porteurs d'une leucémie myéloïde chronique. Une augmentation de la P-glycoprotéine accélère l'externalisation du médicament hors de la cellule et induit une diminution de l'efficacité du traitement.

## Évaluation gériatrique

Désignée dans la littérature anglo-saxonne sous le terme de « Comprehensive Geriatric Assessment » ou CGA, l'évaluation gériatrique globale ou « standardisée » constitue une évaluation multidimensionnelle, souvent pluridisciplinaire, qui permet d'appréhender l'état de santé d'un malade âgé dans sa globalité en précisant ses comorbidités, son état psychologique et ses capacités fonctionnelles [6,19,20]. Elle permet d'établir une prise en charge thérapeutique globale du malade âgé fragile et de préciser les modalités du suivi à moyen et long terme. La CGA utilise des outils d'évaluation standardisés, validés et reconnus internationalement [2,21,22].

L'évaluation des comorbidités doit être rigoureuse car celles-ci constituent des facteurs pronostiques importants indépendants du cancer, et sont associées à une diminution de l'espérance de vie. Elles peuvent être source de complications au cours des traitements anticancéreux, constituer des contre-indications à ces traitements, ou compromettre la tolérance de la chimiothérapie. La Cumulative Illness Rating Scale permet le repérage systématique des comorbidités. Elle établit un score en fonction de la sévérité de l'atteinte de 13 groupes d'organes [23]. L'existence d'une polymédication doit être recherchée en raison des interactions médicamenteuses potentielles avec les agents cytotoxiques. L'autonomie

physique est évaluée par les échelles ADL (Activities of Daily Living) pour les activités de la vie quotidienne [24] et IADL (Instrumental Activities of Daily Living) pour les activités instrumentales [25]. Une dépendance pour les ADL est corrélée à une réduction de l'espérance de vie, tandis qu'une dépendance pour les IADL est corrélée à une réduction de la tolérance à la chimiothérapie. La marche et le risque de chute sont appréciés par le « Timed get up and go » [26] et le test d'appui monopodal [27]. L'évaluation de l'état nutritionnel repose sur la recherche d'une perte de poids récente et involontaire, sur la mesure du poids et de la taille pour calculer l'indice de masse corporelle et sur une échelle de risque nutritionnel, le MNA (Mini Nutritional Assessment) [28]. La dénutrition est associée à une augmentation de la morbidité (notamment infectieuse) et de la toxicité de la chimiothérapie. Les fonctions cognitives sont évaluées par le MMS [29]. L'état thymique est précisé par la recherche de symptômes dépressifs et l'échelle GDS (Geriatric Depression Scale) à 15 items [30]. Une altération cognitive et/ou thymique peut compromettre la bonne compréhension des traitements proposés et l'observance thérapeutique. Enfin, le tissu social du patient âgé cancéreux doit être précisé pour s'assurer de la possibilité d'une prise en charge adaptée en cas de complications.

Grâce à la mise en évidence des syndromes gériatriques et des facteurs de fragilités pouvant favoriser l'émergence de complications liées aux traitements anticancéreux, la CGA permet de définir un plan de soins personnalisé pour chaque malade âgé cancéreux. Elle donne une estimation individuelle de l'espérance de vie qui permet de mieux appréhender le rapport bénéfice/risque des thérapeutiques anticancéreuses proposées et constitue ainsi une aide à la décision thérapeutique [31]. Sa complexité et son intérêt justifient la mise en place d'une collaboration quotidienne entre gériatres et oncologues médicaux afin d'optimiser la prise en charge des patients.

## Conclusion

La prise en charge du cancer du sujet âgé est devenue un problème majeur de santé publique lié au vieillissement de la population et à l'augmentation du risque de cancer avec l'âge. Les personnes âgées sont largement sous-représentées dans les études cliniques et les modalités optimales de la chimiothérapie dans cette population sont mal codifiées. Ce manque de données conduit trop fréquemment à une prise en charge inadaptée, soit par absence complète de traitement, soit par réduction a priori des doses de chimiothérapie, et donc à une possible perte de chance. Cette situation est encore plus marquée lorsque le patient est considéré comme « fragile » par l'évaluation gériatrique. Il est donc urgent de construire des études de recherche clinique d'oncogériatrie incorporant une évaluation multidimensionnelle prenant en compte en particulier les paramètres pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et l'évaluation gériatrique globale. Encore faudra-t-il avoir défini la méthodologie optimale pour les conduire !

*Conflits d'intérêts* : aucun.

## Références

- [1] Remontet L, Esztève J, Bouvier AM. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2003;51:3-30.
- [2] Balducci L and Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The Oncologist* 2000;5:224-37.
- [3] Talarico L, Cheng G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a seven-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol* 2004;22:4626-31.
- [4] Huchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer treatment trials. *N Engl J Med* 1999;341:2061-7.
- [5] Lichtman SM, Wienders H, Chatelut E, Steer C, Budman D, Morrison VA, 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;25:1832-43.
- [6] Extermann M, Hurria A. Comprehensive Geriatric Assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1824-31.
- [7] Balducci L. Pharmacology of antineoplastic medications in older cancer patients. *Oncology* 2009;23:78-85.
- [8] Balducci L, Corcoran MB. Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:193-212.
- [9] Pierelli L, Perillo A, Gregg S, Salerno G, Panici PB, Menichella G, et al. Erythropoietin addition to granulocyte-colony stimulating factor abrogates life-threatening neutropenia and increases peripheral blood progenitor-cell mobilization after epirubicin, paclitaxel and cisplatin in combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:1288-96.
- [10] Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: analysis of 226 subjects with equal pathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:331-9.
- [11] Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, Douillard JY, Hecker H, Stephens RJ, et al. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26:1443-51.
- [12] Gamelin E, Boisdron-Celle M, Guerin Meyer V, Delva R, Lortholary A, Genevieve F, et al. Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio, fluorouracil (5-FU) pharmacokinetic parameters, and tolerance in patients with advanced colorectal cancer: a potential interest for predicting 5-FU toxicity and determining optimal 5-FU dosage. *J Clin Oncol* 1999;17:1105-10.
- [13] Popescu RA, Norman A, Ross PJ, Parikh B, Cunningham D. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol* 1999;17:2412-8.
- [14] Sargent D, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001;345:1091-7.
- [15] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
- [16] Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, Steer C, Chatelut E, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007;43:14-34.
- [17] Aapro M, Cameron Da, Pettenquell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guideline for the use of granulocyte-colony

- stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoma and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:2433-53.
- [18] Rudd GN, Hartley JA, Souhami RL. Persistence of cisplatin-induced DNA interstrand crosslinking in peripheral blood mononuclear cells from elderly and younger individuals. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995;35:323-6.
- [19] Wieland D, Hirth V. Comprehensive geriatric assessment. *Cancer Control* 2003;10:454-62.
- [20] Repetto L, Venturino A, Fratino L, Serraino D, Troisi G, Gianni W, Pietropaolo M. Geriatric oncology: a clinical approach to the older patient with cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:870-80.
- [21] Bernabei R, Venturiero V, Tarsitani P, Gambassi G. The comprehensive geriatric assessment: when, where, how? *Critic Rev Oncol Hematol* 2000;33:45-56.
- [22] Chen CH, Kenefick AL, Tang ST, McCorkle R. Utilization of comprehensive geriatric assessment in cancer patients. *Critic Rev Oncol Hematol* 2004;49:53-67.
- [23] Conwell Y, Forbes NT, Cox C, Caine ED. Validation of a measure of physical illness burden at autopsy: the cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:38-41.
- [24] Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970; 10: 20-30.
- [25] Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-86.
- [26] Podsiadlo D, Richardson S. The timed "up and go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 142-8.
- [27] Vellas B, Rubenstein LZ, Ousset PJ, Faisant C, Kostek V, Nourhashemi F, et al. One-leg standing balance and functional status in a population of 512 community living elderly persons. *Aging Clin Ex Res* 1997;9:95-8.
- [28] Guigoz Y, Vellas B, Garry JP. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional status of elderly patients. *Facts and Research in Gerontology* 1994 (suppl: nutrition):21-60.
- [29] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini Mental State", a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
- [30] Scheikh JI, Yesavage JA. Geriatric depression scale (GDS), recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol* 1986;5:161-73.
- [31] Girre V, Falcou MC, Gisselbrecht M, Gridel G, Mosseri V, Bouleuc C, et al. Does a geriatric oncology consultation modify the cancer treatment plan for elderly patients? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:724-30.