

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/36359> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Aaldriks, Ab

Title: The role of geriatric assessment prior to chemotherapy in elderly patients with cancer

Issue Date: 2015-11-17

Chapter

Summary and general discussion
Samenvatting en algemene discussie

7



Summary and general discussion

The decision to treat elderly patients with cancer aged 70 years or older with chemotherapy is generally based on clinical judgment of the clinician, in combination with the evidence obtained from clinical studies performed in younger age groups. This clinical judgment often falls short to characterize the actual condition of the elderly in full details. The instrument of geriatric assessment (GA) might be helpful to detect these hidden shortcomings and may aid clinical decision making with regard to the feasibility of treatment with chemotherapy and prediction of survival in the elderly patients with cancer. This thesis is the result of clinical research on certain elements of GA that might be useful for routine daily oncology practice, in order to select the proper patients and improve the outcome of treatment with chemotherapy.

Summary

Chapter 2 describes the role of GA on 202 patients with a mean age of 77 years (range 71-92 years), all treated at the Reinier de Graaf hospital in Delft. The majority were women (55%), and most of the patients had colorectal cancer (30%) followed by haematological malignancies (18%) and breast cancer (17%). The GA consisted of the Mini Nutritional Assessment (MNA), Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE), Groningen Frailty Index (GFI) and Mini Mental State Examination (MMSE). Furthermore, among 51 patients the assessment by MMSE and GFI was repeated after at least four cycles of chemotherapy or at six months after start of treatment with the aim to assess the impact of the given chemotherapy. At baseline, adversities were detected in 33% of patients on the MNA, in 37% on the GFI, in 10% on the MMSE and in 15% on the IQCODE. The percentage of patients who could not complete at least four cycles of chemotherapy was significantly different in comparison with patients who underwent four or more cycles with respect to the average scores on the MNA and MMSE ($p = 0.001$ and $p = 0.04$, respectively). The mortality rate after the start of chemotherapy was higher for patients with low (vs. high) MNA scores and high (vs. low) GFI scores, with hazard ratios (HRs) of 2.19 (95% confidence interval [CI]: 1.42-3.39; $p < 0.001$) and 1.80 (95% CI: 1.17-2.78; $p = 0.007$), respectively. After adjustment for sex, age, purpose of chemotherapy and type of malignancy, the increased HRs for mortality persisted. The post-chemotherapy evaluation by GFI and MMSE showed a significant deterioration for the MMSE ($p = 0.041$) but not for the GFI ($p = 0.476$). In conclusion, inferior test results of MNA, and for a lesser extent of the MMSE, were predictive for the inability to complete 4 cycles

of chemotherapy, while patients with unfavourable MNA and GFI scores showed increased mortality rates.

Chapter 3 concentrates on the results of the outcome of GA in 55 patients with breast cancer, who had a mean age of 76 years (range 70-88 years, 20% were older than 80 years). Apart from the above mentioned GA, also the results of laboratory tests at baseline for serum albumin, haemoglobin, creatinine and lactate dehydrogenase (LDH) were taken into consideration in relation to the outcome of palliative chemotherapy. Twenty-one patients underwent post-chemotherapy evaluation by GFI and MMSE. Abnormal test results were present in 42% patients for MNA, 51% for GFI, 18% for IQCODE and 9% for MMSE. Laboratory tests were abnormal in 13%, 33%, 78% and 84% of the patients, respectively for creatinin, albumin, haemoglobin and LDH. Besides the inverse correlation of MNA and GFI ($r = -0.43$; $P < 0.001$) and the inverse correlation of IQCODE and MMSE ($r = -0.36$; $P = 0.01$), no significant correlations between the GA tests results and laboratory tests results were found. However, disability according to WHO-performance status was correlated with an inferior test result of MNA ($r = -0.28$, $p = 0.04$) and GFI ($r = 0.38$, $p = 0.004$).

There was no significant difference between the number of patients ($n = 39$) who underwent at least 4 cycles of chemotherapy compared to patients who underwent less than 4 cycles ($n = 16$) with regard to GA and laboratory parameters (neither after adjusting for age, comorbidity and WHO performance status). Inferior MNA and GFI scores were associated with increased mortality, with HRs of 3.05 (95% CI: 1.44-6.45; $p = 0.004$) and 3.40 (95% CI: 1.62-7.10; $p = 0.001$), respectively. When MNA and GFI were combined in one multivariate Cox regression model, both GA parameters independently contributed to early mortality ($p = 0.04$ for MNA and $p = 0.02$ for GFI). The median survival difference between normal versus abnormal MNA (well nourished vs. malnourished) and normal versus abnormal GFI (not frail vs. frail) was more than 12 months for both tests. The post-chemotherapy evaluation by GFI and MMSE showed worsening of the physical aspects of the GFI ($p = 0.05$). **In conclusion**, neither GA tests nor laboratory tests were predictive for the chance to complete chemotherapy in this cohort of patients. However, abnormal baseline results of MNA and/or GFI were strongly associated with an increased mortality risk, which could not be demonstrated for abnormal laboratory tests.

The analysis of the role of GA in 143 patients with colorectal cancer for its predictive value on the feasibility of treatment with chemotherapy and survival, separately for patients treated with adjuvant intent ($n = 54$) or palliative intent ($n = 89$), is described in **Chapter 4**. Mean age was 75 years (range 70-92 years),

12% of patients were 80 years and older, 59% were men. At baseline, 28% of the patients showed abnormalities on the MNA, 24% on the GFI, 13% on the IQCODE and 8% on the MMSE. The mean scores of the GA tests were not significantly different between adjuvant and palliatively treated patients. Mean number of chemotherapy cycles was similar for adjuvant and palliatively treated patients (6.3 and 6.2, respectively; $p = 0.41$). With respect to the probability of receiving less than four cycles of chemotherapy, only the result of the MNA test was significantly predictive ($p = 0.008$) and only for palliatively treated patients. This finding persisted after adjusting for age, sex, number of co-morbidities and laboratory values. Patients with poor MNA- and GFI-scores had a higher risk of mortality with HRs of 2.95 (95% CI: 1.79-4.85; $p < 0.001$) and 2.38 (95% CI: 1.41-4.02; $p = 0.001$), respectively, again only when treated in palliative setting. This persisted after adjustment for age, sex, number of comorbidities, and laboratory values of haemoglobin, creatinine and LDH (HRs 2.76 and 2.72, both $p < 0.001$, respectively). In addition, adjusting for performance status, number of medications and serum albumin showed similar results in sensitivity analyses. The median survival differences between normal versus abnormal MNA test (i.e. well nourished vs. malnourished) and between normal versus abnormal GFI test (i.e. not frail vs. frail) were 9 and 10 months, respectively. Longitudinal follow-up by GFI and MMSE tests showed significant deterioration in GFI scores, especially of the physical elements limited to the palliatively treated group. **In conclusion**, poor MNA scores were predictive for the chance to receive less than four cycles of chemotherapy, and poor scores for MNA and GFI showed independently increased HRs for mortality for palliatively treated patients only.

Chapter 5 describes the prognostic value of the used GA in relation to the age-adjusted IPI for patients with a mean age of 78 years (range 70-86 years; $n = 44$) diagnosed with aggressive non-Hodgkin lymphoma (91% had diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)) and treatment with R-CHOP. Fifty-seven percent were women and 46% were 80 years or older. The majority of patients either belonged to the low-intermediate risk category of the age-adjusted IPI (one risk factor, $n = 21$) or to the high-intermediate risk category (two risk factors, $n = 18$). At baseline, 34% of the patients showed shortcomings on the MNA, 43% on the GFI, 11% on the IQCODE and 5% on the MMSE. Laboratory tests showed low albumin in 32%, low haemoglobin in 25%, elevated creatinine in 30% and elevated LDH in 86% of the patients. Abnormal results of the MNA and GFI tests, and low haemoglobin levels were associated with not being able to complete the intended chemotherapy, adjusted for sex, age, comorbidity and univariate laboratory values with $p \leq 0.1$ (odds ratio 8.29, 9.17 and 5.41, respectively). With respect

to survival probabilities, frailty by abnormal GFI and low haemoglobin showed increased HRs for mortality, 2.55 and 4.90 respectively (adjusted for sex, age, comorbidity, age-adjusted IPI and univariate laboratory values with $p < 0.10$). **In conclusion**, this cohort of patients with aggressive NHL showed, that (risk of) malnutrition, measured with the MNA, frailty, measured with the GFI, and low haemoglobin level were predictive for early treatment withdrawal, and abnormal GFI and haemoglobin were, independent of the age-adjusted IPI, predictive for an increased mortality risk.

A detailed analysis on the question, which elements of the chosen geriatric screening program were independently predictive for feasibility of chemotherapy and mortality in the whole cohort of 494 patients forms the subject of **Chapter 6**. Men and women were almost equally divided. The mean age was 75 years (range 70-92 years). Most of the patients had cancer of the lower digestive tract (29%), followed by haematological malignancies (22%), upper digestive tract cancers (13%) and breast cancer (12%). Fifty-eight percent of the patients were treated with palliative intent. The GA showed shortcomings on the MNA in 36%, on the GFI in 30%, on the IQCODE in 13% and on the MMSE in 9% of the patients. In multivariable adjusted models, the MNA proved to be predictive for feasibility of chemotherapy with an odds ratio of 2.30 (95% CI: 1.48-3.58; $p < 0.001$). With respect to survival, abnormal tests for MNA and GFI were independently predictive for mortality with HRs of 1.86 (95% CI: 1.48-2.34; $p < 0.001$) and 1.77 (95% CI: 1.41-2.22; $p < 0.001$), respectively. Concerning the individual items of the MNA and the GFI, three items of the MNA were predictive for feasibility of chemotherapy: 'psychological distress and/or acute disease in the past three months', 'dementia or depression' and 'using >3 prescript drugs' with odds ratios of 2.10, 3.44 and 1.96, respectively. Two items of the MNA and one item of the GFI: 'declining food intake in past 3 months', 'using >3 prescript drugs', and 'dependent shopping', were independently predictive for mortality with HRs of 1.82, 1.38 and 1.77, respectively. Subsequently, the independent predictive items for mortality were summed, and this sum score was analyzed using the multivariable adjusted Cox regression model. In comparison with patients without any positive item, patients with one, two or three positive item showed HRs for mortality of 1.58, 2.32 and 5.58, respectively. This sum score was called the Geriatric Prognostic Index (GPI). The median survival by application of the GPI was 2.26 years with score 0, 1.34 years with score 1, 0.95 years with score 2 and 0.56 years with score 3. **In conclusion**, a poor MNA score was predictive for not completing four cycles of chemotherapy (feasibility of chemotherapy), while poor MNA and GFI scores were predictive for an increased risk for mortality in this cohort of 494

patients with a variety of malignancies and treatments. The GPI can help to identify the elderly patient at increased risk for mortality. This instrument offers the oncologist an opportunity for fine-tuning of the treatment plan. We would like to advise that patients scoring 0-1 can be offered chemotherapy, a more thorough CGA might be of help for patients scoring 2, and the use of chemotherapy is questionable in patients scoring 3 points.

General discussion

In the Netherlands, the life expectancy for men increased from 76 years to 79 years and for women from 81 years to 83 years during the decade 2000-2010. In this decade, the chance for a 65 years old man to reach the age of 80 years increased from 52% to 63% and for a woman from 71% to 75%. For a large part, this may be explained by declining cancer deaths, as the incidence and mortality of patients with cancer increases with age. Sixty percent of all cancers and 70% of cancer mortality is found above 65 years of age [1]. Therefore, adult oncologists are, in fact, geriatric oncologists [2]. The estimated life expectancy and how treatment might affect function and quality of life is of utmost importance, as stated recently by Hyman Muss in an interview for the ASCO Post [3]. There are several tools to predict the life expectancy of elders [3-6]. An example of an online tool for the estimated life expectancy is given by ePrognosis [3, 7, 8]. However, these tools have not yet been studied and validated specifically within the oncology population, and they should be explored in uniform cancer populations [9]. Nevertheless, by using the information of ePrognosis, one aspect for fine-tuning of the treatment plan can be covered. To cover other aspects, a geriatric-focused assessment is mandatory in order to avoid both undertreatment and excessive toxicity of the treatment plan [2]. Because of the heterogeneity in the aging process, a cut-off score of age for the use of geriatric assessment before (and during!) treatment of the elderly patients with cancer is not well defined [9]. However, the prevalence of age-related changes (e.g. dementia, decline of visual and hearing function, congestive heart failure etc.) increases sharply after 70 years of age [10, 11] and therefore we used a cut-off score of ≥ 70 years. An international expert panel reached consensus, that GA should be performed in patients of 70 years and over, and in younger patients with special issues or concerns [12].

The International Society of Geriatric Oncology (SIOG) formulated a consensus statement on the role for geriatric assessment in older patients with cancer [9]. The consensus concentrated on the answers for seven questions, in short: 1. What is the rationale for GA? 2. What extra information is given by GA?

3. Will GA predict complications? 4. What is the impact of GA on overall survival? 5. What is the impact of GA on treatment decisions? 6. What should be covered by GA? and 7. How should GA be organized and implemented? [9]. An extensive review of the literature provided answers on these questions. GA can detect relevant health care problems in older patients with cancer that are under- or unrecognized with a standard history and physical examination [13], and which elements have significant effects on complications of treatment [14-17], change of treatment plan [18, 19] and survival outcomes [20-22]. The domains that should be covered by GA comprise: demography and social status, comorbidity, functional status, cognition, depression, nutrition, fatigue, polypharmacy, and prevalent geriatric syndromes [9]. An international expert panel considered functional status, comorbidity and cognition as the most important domains [12]. A recent survey among haematologists in the Netherlands showed, that in daily practice geriatric assessments are rarely carried out, and that especially comorbidity and shortcomings with ADL are considered important for the decision to treat with curative intent or not [23]. Furthermore, cardiovascular comorbidity, cognitive disorders (especially dementia) and untreated depression formed common reasons for dose-reductions in advance or palliative treatment only, especially in the over-eighties [24].

An instrument mentioned by the SIOG-consensus is the MNA, which measures nutritional status in a broad sense. The MNA screens on eighteen items, of which eleven items are directly related to nutrition while seven items cover other aspects of well-being: two items on IADL, three items on comorbidity, one item on polypharmacy and one item on psychological health. Roughly one-third of the patients included in our studies showed shortcomings on the MNA (ranging from 28 to 42%). In case of such shortcomings, risks were increased for not completing four cycles of chemotherapy (except for 55 patients with breast cancer) as well as for overall mortality. The Eastern Cooperative Oncology Group found weight loss before the start of chemotherapy to have a negative impact on survival in a group of 3047 patients [25]. More recent studies confirmed the meaning of the nutritional status for mortality [20, 21]. An example that gives support for the MNA to predict the risk of severe non-hematologic toxicity after chemotherapy in older patients is shown with the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH-score) [15]. This thesis, together with several reports in the literature, underscores the importance of the MNA as a risk profiling tool before chemotherapy is offered to the older patient with cancer, both with respect to toxicity and mortality risk.

The GFI is an instrument considered to assess frailty and contains two ADL items, two IADL items, one on polypharmacy, cognition and nutrition each, three physical fitness items, and five psychosocial items. The GFI may aid as a case finder for elderly patients who would benefit from integrated (geriatric) care [26]. As a screening test for frailty the GFI has been tested in elderly patients both without cancer [26, 27] and with cancer [27-30]. The threshold for frail vs. non-frail is ≥ 4 points. However, in patients with cancer a cut-off value of ≥ 3 points seems more sensitive for the detection of frailty in comparison with a full comprehensive geriatric assessment [28]. Abnormal scores of the GFI (≥ 4 points) were identified in 30% of the patients investigated in the studies of this thesis (ranging from 24 to 51% for the different cohorts). Patients with shortcomings showed a higher risk for mortality after start of treatment with chemotherapy. Similarly, an elevated risk of mortality was found in patients after surgery for gastric cancer [30]. Thus, the studies in this thesis emphasize the importance of the GFI to identify elderly patients at increased risk for mortality after the start of chemotherapy. A more detailed comprehensive geriatric assessment with the help of a geriatrician might be helpful for these patients, in order to identify frailty as precise as possible. Further studies should explore whether intervention aimed at specific domains of frailty and malnutrition may help to improve outcome.

The MMSE is often used to screen for cognitive problems in elderly patients with cancer. Screening for cognition is also mentioned as an important domain by consensus panels [9, 12]. The patients in the studies of this thesis showed cognitive problems in 5-10% on the MMSE and 11-18% on the IQCODE. Some of the analyses reported in this thesis showed a correlation with the risk of mortality, but these relationships were generally less strong than the relationships with the above mentioned GFI and MNA. Only the cohort study described in Chapter 2, showed statistically significant association between a low MMSE score and the risk of not completing the intended chemotherapy. Moreover, the MMSE worsened significantly during chemotherapy in this cohort. It has to be stressed, that the patients underwent screening after the decision for the start of chemotherapy had been made by their (hemato-)oncologist, which choice would most likely be affected by overt symptoms of cognitive dysfunction. As included patients were therefore unlikely to have obvious cognitive problems, our findings may be prone to some selection bias. Nevertheless, a previous study also found evidence for an abnormal MMSE test to be predictive of non-hematologic toxicity in the CRASH score [15]. Findings therefore suggest that patients with cognitive impairment may require a modification of their treatment regimen or increased supervision during their treatment [31, 32].

One might suppose that patients who have been treated with chemotherapy before, would show more signs of frailty and therefore would have a worse prognosis in comparison with patients without previous chemotherapy. Among the 494 patients with various types of cancer described in chapter six, there were 74 patients who had already received chemotherapy before inclusion in the protocol comprising geriatric assessment. The groups of 420 and 74 patients did not differ significantly with respect to age-groups and gender. However, significantly more patients were treated with curative intent in the group of 420 patients who did not receive any chemotherapy in the past versus the group who did receive chemotherapy before (46% versus 20%, $p < 0.001$). This may explain that Cox regression analysis showed an increased HR for mortality of 1.35 (95% confidence interval: 1.03-1.75; $p = 0.03$) in the previous chemotherapy group. Anyhow, the percentages of patients with an adverse score for GA at baseline were not significantly different among the two groups, as shown in table 1. Moreover, previous chemotherapy was not an effect modifier for the predictive effect of the GPI on mortality ($p=0.44$ for interaction term), as shown in table 2. From this analysis we conclude that there was no significant difference in the GPI as a predictor for mortality, whether or not chemotherapy was given previously.

Table 1. Base-line characteristics according to previous chemotherapy in 494 patients.

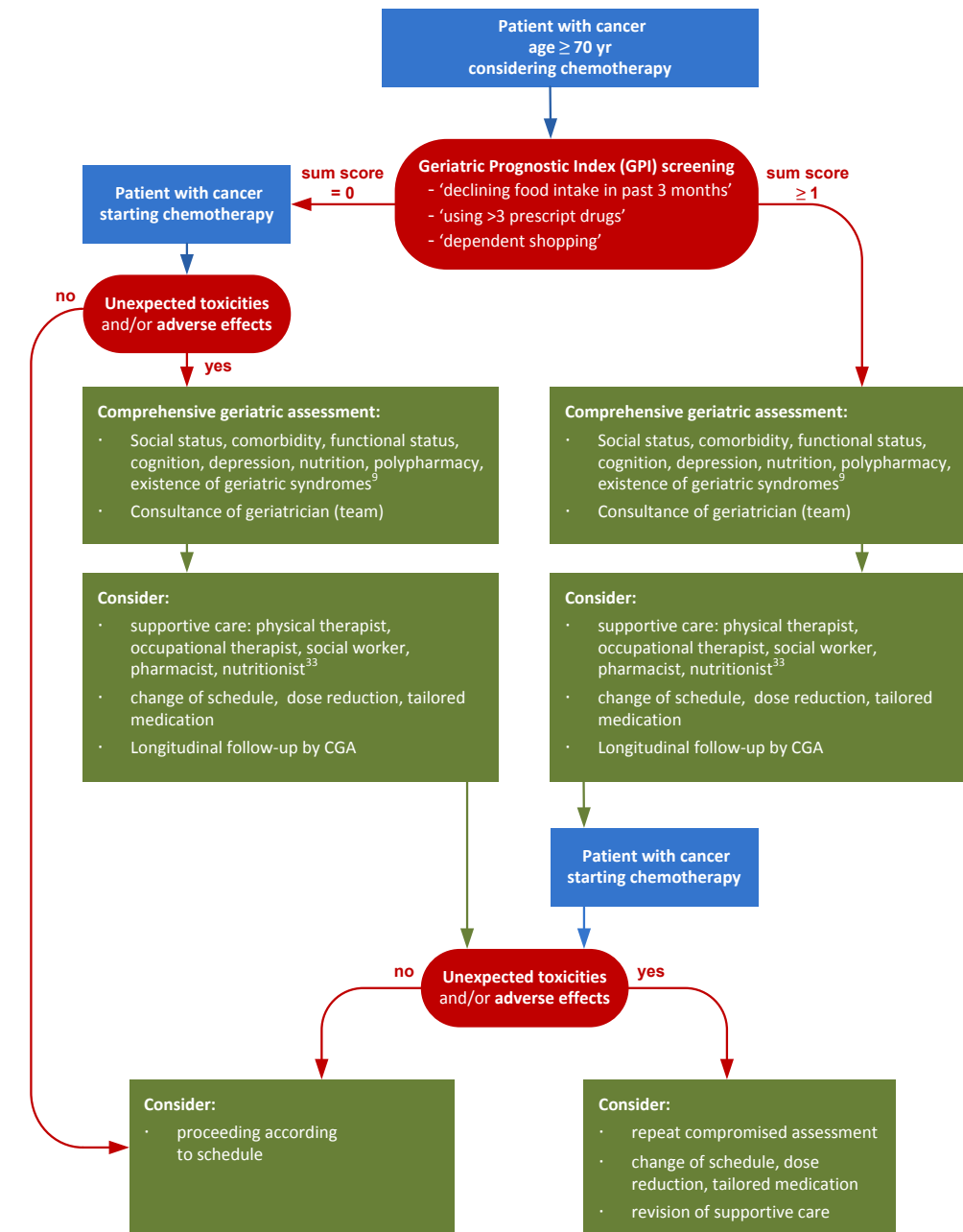
	No previous chemotherapy (n=420)	Previous chemotherapy (n=74)	p-value
Male gender	213 (50.7%)	33 (44.6%)	0.33
Age groups:			
70-74 yr	200 (47.6%)	37 (50.0%)	0.67
75-79 yr	145 (34.5%)	25 (33.8%)	
≥ 80 yr	75 (17.9%)	12 (16.2%)	
Curative intent	191 (45.5%)	15 (20.3%)	< 0.001
Adverse base-line score of GA			
MNA	153 (36.8%)	21 (28.4%)	0.16
GFI	131 (31.3%)	18 (24.3%)	0.23
IQCODE	52 (12.6%)	10 (14.7%)	0.64
MMSE	40 (9.6%)	4 (5.5%)	0.26

Table 2. Risk of mortality in relation to the GPI score according to previous chemotherapy.

GPI score	Median survival (months)	Adjusted hazard ratios (CI)	P-Value for trend	P-value for interaction
No Previous Chemotherapy (n=420)				
Score 0 (n=154)	29	Ref.	< 0.001	0.44
Score 1 (n=152)	15	1.58 (1.21-2.08)		
Score 2 (n=90)	10	2.40 (1.76-3.24)		
Score 3 (n=21)	5	5.20 (3.18-8.49)		
Previous Chemotherapy (n=74)				
Score 0 (n=34)	16	Ref.	0.09	
Score 1 (n=23)	14	1.04 (0.54-2.01)		
Score 2 (n=14)	9	1.39 (0.69-2.81)		
Score 3 (n=3)	7	7.60 (1.94-29.7)		

Hazard ratios (with 95% confidence intervals [CI]) were calculated using Cox regression analysis, and models were adjusted for sex, age, purpose of treatment, and type of malignancy.

Flowchart



Our in-depth analysis that included all items of the MNA and the GFI on the risk for mortality after the start of chemotherapy identified two items of the MNA and one item of the GFI as independent risk factors. On the basis of these three items the Geriatric Prognostic Index (GPI) was constructed to help the medical (hemato-)oncologist in identifying the elderly patient with cancer at increased risk for mortality before chemotherapy is started. Just by asking the following three questions important prognostic information may be uncovered: 'declining food intake in past 3 months', 'using > 3 prescript drugs', and 'dependence in shopping'. In case of a high score, a more elaborate comprehensive geriatric assessment by a geriatrician is warranted to tailor a more detailed treatment plan before chemotherapy should be considered. The meaning of these findings and recommendations for clinical practice should be investigated in future research. However, so far these recommendations are only applicable for patients of whom the clinician decided for treatment with chemotherapy on clinical grounds and furthermore, need to be validated in other cohorts.

How should the knowledge, obtained by a geriatric assessment in clinical oncology be incorporated into clinical practice? In the ideal situation the elderly patient's needs are covered by a geriatric oncologist. However, both the fields of geriatrics and oncology are evolving rapidly and therefore, in practice, cooperative actions of oncologists (trained in the basic principles of geriatrics) and geriatricians (trained in applying cancer-specific geriatric assessments) will be necessary to optimize the care for the elderly with cancer [33]. This can be accomplished in so-called geriatric oncology units or by a geriatric consultation team (GCT) [9, 33]. The advantage of the model with a GCT is, that the direct relationship between the patient and the oncologist is not interrupted and that the onco-geriatric team is available for guidance if further geriatric-related issues occur. A possible disadvantage might be the organization for longitudinal follow-up of geriatric issues [9]. GCT's (consisting of a geriatrician and geriatrics-trained nurse practitioner or physician's assistant) should be embedded into an existing oncology clinic, and should participate actively in a multidisciplinary team [9, 33]. Recently, the role of the pharmacist in the multidisciplinary team was advised to further explore the potential adverse effects of polypharmacy, complex drug-drug interactions, and potentially inappropriate medication [34].

Mohile et al defined four goals for research in geriatric oncology [35]:

1. Incorporate geriatric assessment tools into clinical trials that predict adverse outcomes for older adults with cancer.
2. Test the ability of a geriatric assessment model of care for improving outcomes of older cancer patients.

3. Understand the impact of oncology therapeutics in the general population of older cancer patients.
4. Identify and test interventions to improve symptoms and maintain quality of life of older cancer patients.

The clinical research described in this thesis focused on the roles of the MNA and the GFI, both for feasibility of treatment with chemotherapy and as predictors for overall survival. Whether intervention strategies, after having identified specific shortcomings, will lead to better outcomes and will help to maintain quality of life, form challenging questions that still need to be resolved. On the basis of the results described in this thesis and in view of the current literature, we propose the following recommendations as is depicted in the flow chart below when chemotherapy is considered in an elderly patient with cancer.

The elderly patients with cancer, increasing rapidly in numbers in the coming decades, deserve nothing less than an optimal inventory of coexisting geriatric problems which predict the feasibility of certain therapeutic strategies, of which chemotherapy is an important part. Furthermore, this gives a better insight in the overall life expectancy in order to choose the proper treatment-plan without the risk of over- or under treatment [2]. Elderly-specific studies on intervention strategies, based on GA, to improve the outcome of treatment should be developed and the elderly should be encouraged to participate herein. These kind of studies have been performed in younger age groups with positive outcome for an exercise related program in breast cancer patients [36] and, currently, a study protocol on the effect of physical exercise in elderly breast cancer survivors is running in the Netherlands (the Climb Every Mountain study) [37]. Thus, the research is evolving, although much effort still lies ahead in the coming decade on the development of tumor-specific studies. The studies of this thesis can be used for background information, upon which these developments can be built. We hope that this thesis may contribute to the development of standardized instruments and may help to let the GA become part of routine care in the elderly oncology patient. The use of computerized measurements may facilitate this incorporation.

References

1. <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/home/default.htm>.
2. Lichtman SM, *Polypharmacy: Geriatric Oncology Evaluation Should Become Mainstream*. J Clin Oncol 2015. **33**(13): p. 1422-3.
3. Piana R, *Our aging population: Challenges in Caring for Older Patients with Cancer. A conversation with Hyman Muss, MD*. The ASCO Post, 2015. **6**(5): p. 9-12.
4. Carey EC, Walter LC, Lindquist K and Covinsky KE, *Development and validation of a functional morbidity index to predict mortality in community-dwelling elders*. J Gen Intern Med, 2004. **19**(10): p. 1027-33.
5. Schonberg MA, Davis RB, McCarthy EP and Marcantonio ER, *External validation of an index to predict up to 9-year mortality of community-dwelling adults aged 65 and older*. J Am Geriatr Soc, 2011. **59**(8): p. 1444-51.
6. Gagne JJ, Glynn RJ, Avorn J, Levin R and Schneeweiss S, *A combined comorbidity score predicted mortality in elderly patients better than existing scores*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(7): p. 749-59.
7. <http://eprognosis.ucsf.edu/default.php>.
8. Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA, Widera EW and Smith AK, *Prognostic indices for older adults: a systematic review*. JAMA, 2012. **307**(2): p. 182-92.
9. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al., *International society of geriatric oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer*. J Clin Oncol, 2014. **32**(24): p. 2595-603.
10. Balducci L and Extermann M, *Management of cancer in the older person: a practical approach*. Oncologist, 2000. **5**(3): p. 224-37.
11. Piccirillo JF, Vlahiotis A, Barrett LB, Flood KL, Spitznagel EL and Steyerberg EW, *The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum*. Crit Rev Oncol Hematol, 2008. **67**(2): p. 124-32.
12. O'Donovan A, Mohile SG and Leech M, *Expert consensus panel guidelines on geriatric assessment in oncology*. Eur J Cancer Care (Engl), 2015 Mar 11. doi: 10.1111/ecc.12302. [Epub ahead of print]
13. Wedding U, Kodding D, Pientka L, Steinmetz HT and Schmitz S, *Physicians' judgement and comprehensive geriatric assessment (CGA) select different patients as fit for chemotherapy*. Crit Rev Oncol Hematol, 2007. **64**(1): p. 1-9.
14. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al., *Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study*. J Clin Oncol, 2011. **29**(25): p. 3457-65.
15. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, 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**(13): p. 3377-86.
16. Aparicio T, Jouve JL, Teillet L, Gargot D, Subtil F, Le Brun-Ly V, et al., *Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: ancillary results of FFCD 2001-02 phase III study in first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients*. J Clin Oncol, 2013. **31**(11): p. 1464-70.
17. Hoppe S, Rainfray M, Fonck M, Hoppenreys L, Blanc JF, Ceccaldi J, et al., *Functional decline in older patients with cancer receiving first-line chemotherapy*. J Clin Oncol, 2013. **31**(31): p. 3877-82.
18. Caillet P, Canoui-Poitaine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, et al., *Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study*. J Clin Oncol, 2011. **29**(27): p. 3636-42.
19. Decoster L, Kenis C, Van Puyvelde K, Flamaing J, Conings G, De Greve J, et al., *The influence of clinical assessment (including age) and geriatric assessment on treatment decisions in older patients with cancer*. J Geriatr Oncol, 2013. **4**(3): p. 235-41.
20. Kanesvaran R, Li H, Koo KN and Poon D, *Analysis of prognostic factors of comprehensive geriatric assessment and development of a clinical scoring system in elderly Asian patients with cancer*. J Clin Oncol, 2011. **29**(27): p. 3620-7.
21. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccaldi J, Mertens C, et al., *Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer*. J Clin Oncol, 2012. **30**(15): p. 1829-34.
22. Merli F, Luminari S, Rossi G, Mammi C, Marcheselli L, Ferrari A, et al., *Outcome of frail elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma prospectively identified by Comprehensive Geriatric Assessment: results from a study of the Fondazione Italiana Linfomi*. Leuk Lymphoma, 2014. **55**(1): p. 38-43.
23. van der Poel MW, Mulder WJ, Ossenkoppele GJ, Maartense E, Wijermans P, Hoogendoorn M, et al., *Comorbidity and treatment decision-making in elderly non-Hodgkin's lymphoma patients: a survey among haematologists*. Neth J Med, 2015. **72**(3): p. 165-9.
24. van der Poel MW, Mulder WJ, Ossenkoppele GJ, Maartense E, Hoogendoorn M, Wijermans P, et al., *Factors that influence treatment decision-making in elderly DLBCL patients: a case vignette study*. Ann Hematol, 2015 Apr 14. doi: 10.1007/s00277-015-2358-3 [Epub ahead of print].
25. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al., *Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Med, 1980. **69**(4): p. 491-7.
26. Slaets JP, *Vulnerability in the elderly: frailty*. Med Clin North Am, 2006. **90**(4): p. 593-601.27. Smets IH, Kempen GI, Janssen-Heijnen ML, Deckx L, Buntinx FJ and van den Akker M, *Four screening instruments for frailty in older patients with and without cancer: a diagnostic study*. BMC Geriatr, 2014. **14**: p. 26.

28. Baitar A, Van Fraeyenhove F, Vandebroek A, De Droogh E, Galdermans D, Mebis J, et al., *Evaluation of the Groningen Frailty Indicator and the G8 questionnaire as screening tools for frailty in older patients with cancer*. J Geriatr Oncol, 2013. **4**(1): p. 32-8.
29. Baitar A, Van Fraeyenhove F, Vandebroek A, De Droogh E, Galdermans D, Mebis J, et al., *Geriatric screening results and the association with severe treatment toxicity after the first cycle of (radio)chemotherapy*. J Geriatr Oncol, 2014. **5**(2): p. 179-84.
30. Tegels JJ, de Maat MF, Hulsewe KW, Hoofwijk AG and Stoot JH, *Value of geriatric frailty and nutritional status assessment in predicting postoperative mortality in gastric cancer surgery*. J Gastrointest Surg, 2014. **18**(3): p. 439-45; discussion 445-6.
31. Gorin SS, Heck JE, Albert S and Hershtman D, *Treatment for breast cancer in patients with Alzheimer's disease*. J Am Geriatr Soc, 2005. **53**(11): p. 1897-904.
32. Gupta SK and Lamont EB, *Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia*. J Am Geriatr Soc, 2004. **52**(10): p. 1681-7.
33. Magnuson A, Dale W and Mohile S, *Models of Care in Geriatric Oncology*. Curr Geriatr Rep, 2014. **3**(3): p. 182-189.
34. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andreu-Sendecki J and Chapman A, *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. **33**(13): p. 1453-9.
35. Mohile S, Dale W, Magnuson A, Kamath N and Hurria A, *Research priorities in geriatric oncology for 2013 and beyond*. CancerForum, 2013. **37**(3): p. 216-21.
36. van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, Geleijn E, Kieffer JM, Buffart LM, et al., *Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial*. J Clin Oncol, 2015. **33**(17): p. 1918-27.
37. Fontein DB, de Glas NA, Duijm M, Bastiaannet E, Portielje JE, Van de Velde CJ, et al., *Age and the effect of physical activity on breast cancer survival: A systematic review*. Cancer Treat Rev, 2013. **39**(8): p. 958-65.

Samenvatting en algemene discussie

Het besluit om patiënten met kanker van 70 jaar en ouder te behandelen met chemotherapie is grotendeels gebaseerd op het klinische oordeel van de behandelend arts, welke in belangrijke mate gebaseerd is op wetenschappelijk onderzoek van jongere patiëntengroepen. Het klinische oordeel schiet vaak te kort om gedetailleerd de actuele conditie van de oudere patiënt te typeren. Het instrument geriatrisch assessment (GA) kan helpen om verborgen problemen op te sporen en de besluitvorming met betrekking tot de haalbaarheid van de behandeling met chemotherapie en de overleving van de oudere patiënt met kanker te onderbouwen. Dit proefschrift is het resultaat van onderzoek met de gekozen onderdelen van het GA die van belang zouden kunnen zijn in de oncologische praktijk van alledag, teneinde de uitkomst van de behandeling met chemotherapie te verbeteren.

Samenvatting

Hoofdstuk 2 beschrijft de rol van het GA bij 202 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 77 jaar (met een spreiding van 71-92 jaar) die allen behandeld werden in het Reinier de Graafgasthuis in Delft. De meerderheid was vrouw (55%) en de meesten hadden darmkanker (30%) gevolgd door hematologische maligniteiten (18%) en borstkanker (17%). Het GA bestond uit de 'Mini Nutritional Assessment' (MNA), 'Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly' (IQCODE), 'Groningen Frailty Index' (GFI) en 'Mini Mental State Examination' (MMSE). Bovendien werden bij 51 patiënten de MMSE en de GFI herhaald na tenminste 4 kuren of 6 maanden na de start van de chemotherapie met het doel de gevolgen van de chemotherapie op de testcores te kunnen beoordelen. Voor aanvang van de chemotherapie werden de volgende percentages tekortkomingen geregistreerd: met de MNA bij 33% van de patiënten, met de GFI bij 37%, met de MMSE bij 10%, en met de IQCODE bij 15%. Het percentage van de patiënten die 4 kuren niet konden afmaken verschilde significant van de groep die wel 4 of meer kuren hadden gekregen ten aanzien van de gemiddelde uitkomsten van de MNA ($p = 0.001$) en MMSE ($p = 0.04$). Het sterftecijfer na de start van de chemotherapie was verhoogd bij patiënten met een lage (versus hoge) MNA score en een hoge (versus lage) GFI score, met 'hazard ratios' (HRs) van respectievelijk 2.19 (95% 'confidence' interval [CI]: 1.42-3.39; $p < 0.001$) en 1.80 (95% CI: 1.17-2.78; $p = 0.007$). De verhoogde HR's persisteerden na correctie voor geslacht, leeftijd, doel van de chemotherapie en soort maligniteit. De evaluatie van de MMSE en GFI na de chemotherapie liet een significante verslechtering zien

bij de MMSE ($p = 0.04$), maar niet bij de GFI ($p = 0.48$). **Samenvattend** bleken slechtere resultaten bij de MNA, en in mindere mate met de MMSE, voorspellend voor het niet afronden van tenminste 4 chemotherapie-kuren, terwijl patiënten met tekortkomingen met de MNA en GFI een verhoogd sterfterisico lieten zien.

Hoofdstuk 3 concentreert zich op de resultaten van de uitkomst van het GA bij 55 patiënten met borstkanker met een gemiddelde leeftijd van 76 jaar (met een spreiding van 70-88 jaar en van wie 20% ouder dan 80 jaar was). Naast de hierboven genoemde GA testen zijn ook de uitgangswaarden van serum albumine, hemoglobine, creatinine en lactaat dehydrogenase (LDH) in beschouwing genomen in relatie tot de uitkomst van palliatieve chemotherapie. Bij 21 patiënten werd de MMSE en de GFI herhaald na tenminste 4 kuren of 6 maanden na de start van de chemotherapie. Met de MNA waren afwijkende testresultaten aanwezig bij 42% van de patiënten, met de GFI bij 51%, met de IQCODE bij 18% en met de MMSE bij 9%. Afwijkende laboratoriumtesten van creatinine, albumine, hemoglobine en LDH waren aanwezig bij respectievelijk 13%, 33%, 78% en 84% van de patiënten. Behalve de inverse correlatie tussen de MNA en GFI ($r = -0.43$; $p < 0.001$) en tussen de IQCODE en MMSE ($r = -0.36$; $p = 0.01$), werden er geen significante correlaties tussen de GA- en laboratoriumtesten gevonden. Echter, een verminderde 'WHO-performance status' (PS) was wel gecorreleerd met slechtere uitkomsten van de MNA ($r = -0.28$, $p = 0.04$) en GFI ($r = 0.38$, $p = 0.004$). Er waren geen statistisch significante verschillen tussen het aantal patiënten ($n = 39$) die ten minste 4 kuren kregen vergeleken met de patiënten ($n = 16$) die minder dan 4 kuren kregen met betrekking tot het GA en de laboratorium parameters (ook niet na correctie voor leeftijd, comorbiditeit en PS). Slechtere MNA en GFI uitkomsten waren geassocieerd met een verhoogde mortaliteit met HRs van respectievelijk 3.05 (95% CI: 1.44–6.45; $p = 0.004$) en 3.40 (95% CI: 1.62–7.10; $p = 0.001$). Wanneer de MNA en de GFI werden gecombineerd in één multivariabel Cox-regressie model, hadden beide GA-parameters een onafhankelijke bijdrage ($p = 0.04$ voor de MNA en $p = 0.02$ voor de GFI). Het verschil van de mediane overleving met de MNA (normaal versus (kans op) ondervoeding) en de GFI (niet kwetsbaar versus kwetsbaar) was meer dan 12 maanden voor beide testen. De evaluatie van de MMSE en GFI na de chemotherapie liet een verslechtering zien van de fysieke aspecten van de GFI ($p = 0.05$). **Samenvattend** bleken noch de GA-testen, noch de laboratoriumtesten voorspellend te zijn voor de kans om de chemotherapie af te ronden in dit patiëntencohort. Echter, abnormale uitgangswaarden van de MNA en/of GFI verhoogden het mortaliteitsrisico, terwijl dit niet kon worden aangetoond voor abnormale laboratoriumtesten.

De analyse van de rol van het GA bij 143 patiënten met darmkanker voor

de voorspellende waarde van de haalbaarheid van de behandeling met chemotherapie en voor de overleving, afzonderlijk voor adjuvant ($n = 54$) en palliatief ($n = 89$) behandelde patiënten wordt beschreven in **hoofdstuk 4**. De gemiddelde leeftijd was 75 jaar (met een spreiding van 70-92 jaar van wie 12% ouder was dan 80 jaar). Voor aanvang van de chemotherapie werden tekortkomingen geconstateerd bij 28% van de patiënten met de MNA, bij 24% met de GFI, bij 13% met de IQCODE en bij 8% met de MMSE. De gemiddelde scores van de GA testen waren niet significant verschillend tussen de adjuvant en de palliatief behandelde patiënten. Het gemiddelde aantal chemotherapie cycli was gelijk voor de adjuvant en de palliatief behandelde patiënten, respectievelijk 6.3 en 6.2 ($p = 0.41$). Ten aanzien van de mogelijkheid om minder dan 4 chemotherapie cycli te krijgen bleek alleen het resultaat van de MNA significant voorspellend ($p = 0.008$), en wel alleen voor de palliatief behandelde patiënten. Deze bevinding persisteerde na correctie voor leeftijd, geslacht, aantal comorbiditeiten en laboratorium waarden. Patiënten met een slechte MNA- en GFI-score hadden een hoger mortaliteitsrisico met HRs van respectievelijk 2.95 (95% CI: 1.79-4.85; $p < 0.001$) en 2.38 (95% CI: 1.41-4.02; $p = 0.001$), wederom alleen in de palliatief behandelde groep. Dit bleef ook zo na multivariabele adjustering (HRs van respectievelijk 2.76 en 2.72, beide $p < 0.001$). Na additioneel geadjusteerd te hebben voor PS, aantal medicamenten en serum albumine lieten sensitiviteits-analyses soortgelijke uitkomsten zien. Het verschil in mediane overleving met de MNA (normaal versus (kans op) ondervoeding) en de GFI (niet kwetsbaar versus kwetsbaar) was respectievelijk 9 en 10 maanden. Longitudinaal vervolgonderzoek met de GFI en MMSE liet alleen een in de palliatief behandelde patiënten een significante achteruitgang zien in de GFI score, en wel met betrekking tot de fysieke aspecten van de GFI. **Samenvattend** bleek een slechte MNA scores voorspellend te zijn voor de kans op minder dan 4 cycli chemotherapie en slechte scores van de MNA en GFI toonden, onafhankelijk van elkaar, toegenomen HR's voor sterfte, alleen in de palliatief behandelde groep.

Hoofdstuk 5 beschrijft de prognostische waarde van het gebruikte GA in relatie tot de 'age-adjusted-International Prognostic Index' (age-adjusted-IPI) bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 78 jaar (met een spreiding van 70-86 jaar; $n = 44$) gediagnosticeerd met agressief non-Hodgkin lymfoom (NHL). Van hen had 91% een diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) en allen waren behandeld met R-CHOP. De meerderheid van de patiënten behoorde of tot de laag-intermediaire risico groep (1 risico factor, $n = 21$) of tot de hoog-intermediaire risico groep (2 risico factoren, $n = 18$). Voor aanvang van de chemotherapie werden tekortkomingen geconstateerd bij 34% van de patiënten met de MNA, bij

43% met de GFI, bij 11% met de IQCODE en bij 5% met de MMSE. Laboratorium testen toonden laag albumine bij 32% van de patiënten, laag hemoglobine bij 25%, verhoogd creatinine bij 30%, en verhoogd LDH bij 86%.

Afwijkende resultaten van de MNA en GFI en een laag hemoglobine waren geassocieerd met het niet afronden van de voorgenomen chemotherapie, in multivariabele modellen (odds ratio van respectievelijk 8.29, 9.17 en 5.41). Een afwijkende GFI en een laag hemoglobine lieten een onafhankelijk verhoogd risico op mortaliteit zien met HRs van respectievelijk 2.55 en 4.90. **Samenvattend** liet dit cohort van patiënten met agressief NHL zien dat (de kans op) ondervoeding, gemeten met de MNA, kwetsbaarheid, gemeten met de GFI, en een verlaagd hemoglobine voorspellend waren voor voortijdig staken van de behandeling en een afwijkende GFI en hemoglobine waren, onafhankelijk van de 'age-adjusted-IPI', voorspellend voor een verhoogd mortaliteitsrisico.

Een gedetailleerde analyse van de vraag, welke onderdelen van het gekozen geriatrisch screenings programma onafhankelijk voorspellend waren voor de haalbaarheid van chemotherapie en welke voor mortaliteit in het gehele cohort van 494 patiënten, vormt het onderwerp van **hoofdstuk 6**. Mannen en vrouwen waren zo goed als gelijk verdeeld. De gemiddelde leeftijd was 75 jaar (met een spreiding van 70-92 jaar). De meeste patiënten hadden maligniteiten van de lage tractus digestivus (29%), gevolgd door hematologische maligniteiten (22%), hoge tractus digestivus maligniteiten (13%) en borstkanker (12%). Achtenvijftig procent van de patiënten werd behandeld met palliatieve intentie. Het GA liet tekortkomingen zien bij 36% van de patiënten met de MNA, bij 30% met de GFI, bij 13% met de IQCODE, en bij 9% met de MMSE. In multivariabele, gecorrigeerde modellen bleek de MNA voorspellend voor de haalbaarheid van chemotherapie met een odds ratio van 2.30 (95% CI: 1.48-3.58; $p < 0.001$). Ten aanzien van de overleving waren afwijkende testuitslagen van de MNA en GFI onafhankelijk voorspellend voor mortaliteit met HRs van respectievelijk 1.86 (95% CI: 1.48-2.34; $p < 0.001$) en 1.77 (95% CI: 1.41-2.22; $p < 0.001$). Met betrekking tot de individuele items van de MNA en GFI bleken drie items van de MNA onafhankelijk voorspellend voor de haalbaarheid van chemotherapie: 'mentale stress en/of acute ziekte in de afgelopen drie maanden', 'dementie of depressie', en 'dagelijks meer dan drie voorgeschreven medicijnen' met een odds ratio van respectievelijk 2.10, 3.44 en 1.96. Twee items van de MNA ('verminderde eetlust in de afgelopen drie maanden' en 'dagelijks meer dan drie voorgeschreven medicijnen') en één item van de GFI ('afhankelijkheid voor boodschappen doen') waren onafhankelijk voorspellend voor mortaliteit met HRs van respectievelijk 1.82, 1.38 and 1.77. Vervolgens werden de onafhankelijk voorspellende items

samengenomen en werd de score geanalyseerd door middel van een multivariabel gecorrigeerd Cox regressie-model. In vergelijking met patiënten zonder één enkel positief item lieten de patiënten met één, twee of drie positieve items HR's zien van respectievelijk 1.58, 2.32 en 5.58. Deze score werd de 'Geriatric Prognostic Index' (GPI) genoemd. De mediane overleving met toepassing van de GPI was 2.26 jaar met score 0, 1.34 jaar met score 1, 0.95 jaar met score 2 en 0.56 jaar met score 3. **Samenvattend** bleek een slechte MNA-score voorspellend voor de haalbaarheid van chemotherapie, terwijl slechte MNA- en GFI- scores voorspellend waren voor mortaliteit in dit cohort van 494 patiënten met een verscheidenheid aan maligniteiten en behandelingen. De GPI kan behulpzaam zijn om oudere patiënten te identificeren met een verhoogd mortaliteitsrisico. Dit instrument biedt de oncoloog de mogelijkheid om het behandelplan af te stellen op de noden van de patiënt. We zouden willen adviseren om patiënten met een score van 0-1 standaard chemotherapie aan te bieden, terwijl een uitgebreider GA van nut kan zijn bij een score van 2. Het is discutabel of chemotherapie aangeboden moet worden bij een score van 3.

Algemene discussie

In Nederland is de levensverwachting in de jaren 2000-2010 voor mannen gestegen van 76 jaar naar 79 jaar en voor vrouwen van 81 jaar naar 83 jaar. De kans om 80 jaar te worden voor een 65-jarige man laat in dit decennium een stijging zien van 52% naar 63% en voor een vrouw van 71% naar 75%. Voor een groot gedeelte is dit te verklaren door een daling van de sterfte ten gevolge van kanker; immers, met stijgende leeftijd nemen de incidentie en de mortaliteit ten gevolge van kanker toe. Zestig procent van alle kankers en 70% van de mortaliteit ten gevolge van kanker wordt gezien na de leeftijd van 65 jaar [1]. Daarom zijn oncologen in feite geriater-oncologen [2]. De geschatte levensverwachting en de wijze waarop de behandeling het functioneren en de kwaliteit van leven beïnvloedt, is uitermate belangrijk, zoals benadrukt door Hyman Muss in een interview voor de ASCO Post [3].

Er zijn verschillende hulpmiddelen om de levensverwachting van ouderen te schatten [3-6]. Een voorbeeld van een 'online' hulpmiddel voor de geschatte levensverwachting betreft 'ePrognosis' [3, 7, 8]. Echter, dergelijke hulpmiddelen zijn nog niet bestudeerd binnen de oncologische populatie en behoren verder te worden onderzocht per tumorsoort [9]. Desalniettemin, door gebruik te maken van de informatie van ePrognosis kan één aspect voor een goed afgestemd behandelplan worden meegenomen. Voor het wegen van andere aspecten is een

geriatrisch georiënteerde beoordeling vereist, teneinde onderbehandeling en bovenmatige toxiciteit van het behandelplan te vermijden [2]. Vanwege de heterogeniteit van het verouderingsproces is een afkapwaarde voor de leeftijd, vanaf welke een geriatrische beoordeling ('geriatric assessment' (GA)) moet worden gebruikt vóór (en tijdens!) de behandeling van de oudere patiënt met kanker niet goed gedefinieerd [9]. Echter, de prevalentie van leeftijdsgebonden aandoeningen (zoals dementie, achteruitgang van visus en gehoor, hartfalen, etc.) stijgt fors na de leeftijd van 70 jaar [10, 11] en daarom gebruikten wij deze afkapwaarde. Een internationaal panel van deskundigen kwam ook tot consensus, dat GA uitgevoerd moet worden bij patiënten van zeventig jaar en ouder, alsmede bij jongere patiënten met speciale problemen of zorgvragen [12].

De 'International Society of Geriatric Oncology' (SIOG) formuleerde consensus over de rol van het GA bij oudere patiënten met kanker [9]. De consensus concentreerde zich op de antwoorden van zeven vragen, in het kort: "1. Wat is de rationale voor het GA? 2. Welke extra informatie wordt verstrekt door het GA? 3. Kan het GA complicaties voorspellen? 4. Wat betekent het voor de totale overleving? 5. Wat betekent het voor de besluitvorming van de behandeling? 6. Wat moet meegenomen worden bij het GA? en 7. Hoe moet het GA georganiseerd en geïmplementeerd worden?" [9]. Een uitgebreid overzicht van de literatuur geeft antwoorden op deze vragen. GA kan bij oudere patiënten met kanker relevante gezondheidsproblemen vaststellen die niet onderkend of niet herkend zijn bij standaard anamnese en lichamelijk onderzoek [13] en die significante effecten hebben op complicaties van de behandeling [14-17], wijziging van het behandelplan [18, 19] en uitkomst van de overleving [20-22]. De domeinen die meegenomen behoren te worden bij het GA omvatten: demografische en sociale status, comorbiditeit, functionele status, cognitie, depressie, voeding, vermoeidheid, polyfarmacie en bestaande geriatrische syndromen [9]. Een internationaal panel van deskundigen beschouwde functionele status, comorbiditeit en cognitie als de meest belangrijke domeinen [12]. Een enquête onder Nederlandse hematologen liet zien, dat in de dagelijkse praktijk GA's zelden worden uitgevoerd en dat met name comorbiditeit en tekortkomingen bij de ADL van belang werden geacht ten aanzien van de intentie om wel of niet curatief te behandelen [23]. Bovendien vormden cardiovasculaire comorbiditeit, cognitieve stoornissen (vooral dementie) en onbehandelde depressie veel voorkomende redenen om op voorhand dosis-reductie toe te passen of alleen palliatief te behandelen, met name bij 80-plussers [24].

Eén van de instrumenten, aangegeven in de SIOG consensus, betreft de

MNA, waarmee de voedingsstatus in brede zin gemeten wordt. De MNA screent op achttien items, waarvan elf items direct gerelateerd zijn aan voeding en zeven items aan andere aspecten van welzijn: twee items over IADL, drie items over comorbiditeit, één item over polyfarmacie, en één item over psychische gezondheid. Ongeveer een derde van de patiënten (variërend van 28% tot 42%) in onze studies lieten tekortkomingen zien bij de MNA. Bij zulke tekortkomingen was er een verhoogd risico zowel om vier chemotherapie cycli niet af te maken (met uitzondering van 55 patiënten met borstkanker) als voor de totale sterfte. De 'Eastern Cooperative Oncology Group' vond in een groep van 3047 patiënten, dat gewichtsverlies voor de start van de chemotherapie een negatief effect had op de overleving [25]. Recentere studies bevestigden het belang van de voedingsstatus met betrekking tot mortaliteit [20, 21]. Een voorbeeld, dat steun geeft aan de MNA als voorspellende factor voor het risico van ernstige niet-hematologische toxiciteit na chemotherapie bij oudere patiënten, betreft de 'Chemotherapy Risk Assessment Scale voor High-Age Patients (CRASH-score)' [15]. Al met al ondersteunt dit proefschrift, samen met verscheidene rapportages in de literatuur, het belang van de MNA als risicoprofiel voor chemotherapie bij de oudere patiënt met kanker, zowel voor wat betreft toxiciteit als mortaliteit.

De GFI is een instrument met het doel kwetsbaarheid te beoordelen en bevat twee items over de ADL, twee items over de IADL, één item over respectievelijk polyfarmacie, cognitie en voeding, drie items over fysieke fitheid, en vijf psychosociale items. De GFI kan helpen bij het identificeren van oudere patiënten die zouden kunnen profiteren van geïntegreerde (geriatrische) zorg [26]. De GFI is als screenings instrument voor kwetsbaarheid getest bij oudere patiënten, zowel zonder [26, 27] als met kanker [27-30]. De drempelwaarde voor kwetsbaar versus niet-kwetsbaar is ≥ 4 punten. Echter, bij patiënten met kanker lijkt een afkapwaarde van ≥ 3 punten gevoeliger voor de detectie van kwetsbaarheid in vergelijking met een volledig uitgevoerd CGA [28]. Tekortkomingen met de GFI (≥ 4 punten) werden gevonden in 30% van de patiënten in de studies van dit proefschrift (variërend van 24% tot 51% in de verschillende cohorten). Patiënten met tekortkomingen vertoonden een verhoogd risico op mortaliteit na aanvang van de behandeling met chemotherapie. Evenzo werd er een verhoogd sterfte-risico gevonden na operatie bij patiënten met maagkanker [30]. Aldus benadrukken de studies in dit proefschrift het belang van de GFI om oudere patiënten met een verhoogd risico op mortaliteit te identificeren na de start van de chemotherapie. Een gedetailleerd CGA, met behulp van een geriater, kan nuttig zijn voor deze patiënten om kwetsbaarheid zo precies mogelijk te identificeren. Vervolgstudies

moeten onderzoeken of interventie, gericht op specifieke domeinen van kwetsbaarheid en ondervoeding, kunnen helpen bij het verbeteren van de uitkomsten.

De MMSE wordt vaak gebruikt voor de screening op cognitieve problemen bij oudere patiënten met kanker. Screening van cognitie wordt ook genoemd als belangrijk domein door de consensus-panels [9, 12]. De patiënten in de studies van dit proefschrift lieten cognitieve problemen zien in 5%-10% met de MMSE en in 11%-18% met de IQCODE. Sommige van de gerapporteerde analyses in dit proefschrift laten een correlatie zien met het sterfterisico, maar deze relaties waren minder sterk en minder consistent dan de relaties met de hiervoor genoemde GFI en MNA. Alleen de beschreven cohort-studie van hoofdstuk 2 laat een significante associatie zien tussen een lage MMSE-score en het risico om de beoogde chemotherapie niet af te maken. Bovendien was er een significante verslechtering geobserveerd met de MMSE tijdens chemotherapie in dit cohort. Het moet worden benadrukt dat de patiënten de screening ondergingen nadat de beslissing was genomen om te starten met chemotherapie door hun (hemato-) oncoloog. Hierbij is het waarschijnlijk dat de keuze werd beïnvloed door duidelijke symptomen van cognitieve dysfunctie. Omdat het onwaarschijnlijk geacht werd dat de geïnccludeerde patiënten duidelijke cognitieve problemen hadden, kunnen onze bevindingen beïnvloed zijn door selectie bias. Desalniettemin werden er in een eerdere studie ook aanwijzingen gevonden dat een afwijkende MMSE-test voorspellend was voor niet-hematologische toxiciteit in de CRASH score [15]. Deze bevindingen suggereren dan ook dat patiënten met cognitieve achteruitgang baat kunnen hebben bij aanpassing van hun behandelplan of een intensiever toezicht tijdens de behandeling [31, 32].

Men kan veronderstellen dat patiënten, die eerder met chemotherapie zijn behandeld meer tekenen van kwetsbaarheid tonen en daarom een slechtere prognose hebben, in vergelijking met patiënten die niet eerder met chemotherapie zijn behandeld. Onder de in hoofdstuk 6 beschreven 494 patiënten met een verscheidenheid aan kanker bevonden zich 74 patiënten, die chemotherapie hadden gehad vóór deelname aan het protocol met GA. De groepen van 420 en 74 patiënten verschilden niet significant met betrekking tot leeftijdscohorten en geslacht. Echter, in de groep van 420 patiënten zonder eerdere chemotherapie werden significant vaker patiënten in opzet curatief behandeld, in vergelijking met de groep waarin eerder chemotherapie was toegediend (41% versus 20%, $p < 0.001$). Dit kan de verklaring zijn dat Cox regressie analyse een verhoogde HR voor mortaliteit liet zien van 1.35 (95% BI: 1.03-1.75; $p = 0.03$) in de groep die eerder met chemotherapie was behandeld. Hoe dan ook, het aandeel van patiënten met een afwijkende uitgangsscore van GA verschilde niet significant

tussen de twee groepen, zie tabel 1. Bovendien bleek eerdere chemotherapie niet van invloed op de voorspellende waarde van de GPI voor mortaliteit ($p = 0.44$ voor interactie), zie tabel 2. Concluderend: er was geen significant verschil voor de GPI als risicofactor voor mortaliteit, of nu wel of niet eerder chemotherapie was gegeven.

Tabel 1. Kenmerken van de 494 patiënten in relatie tot eerdere chemotherapie.

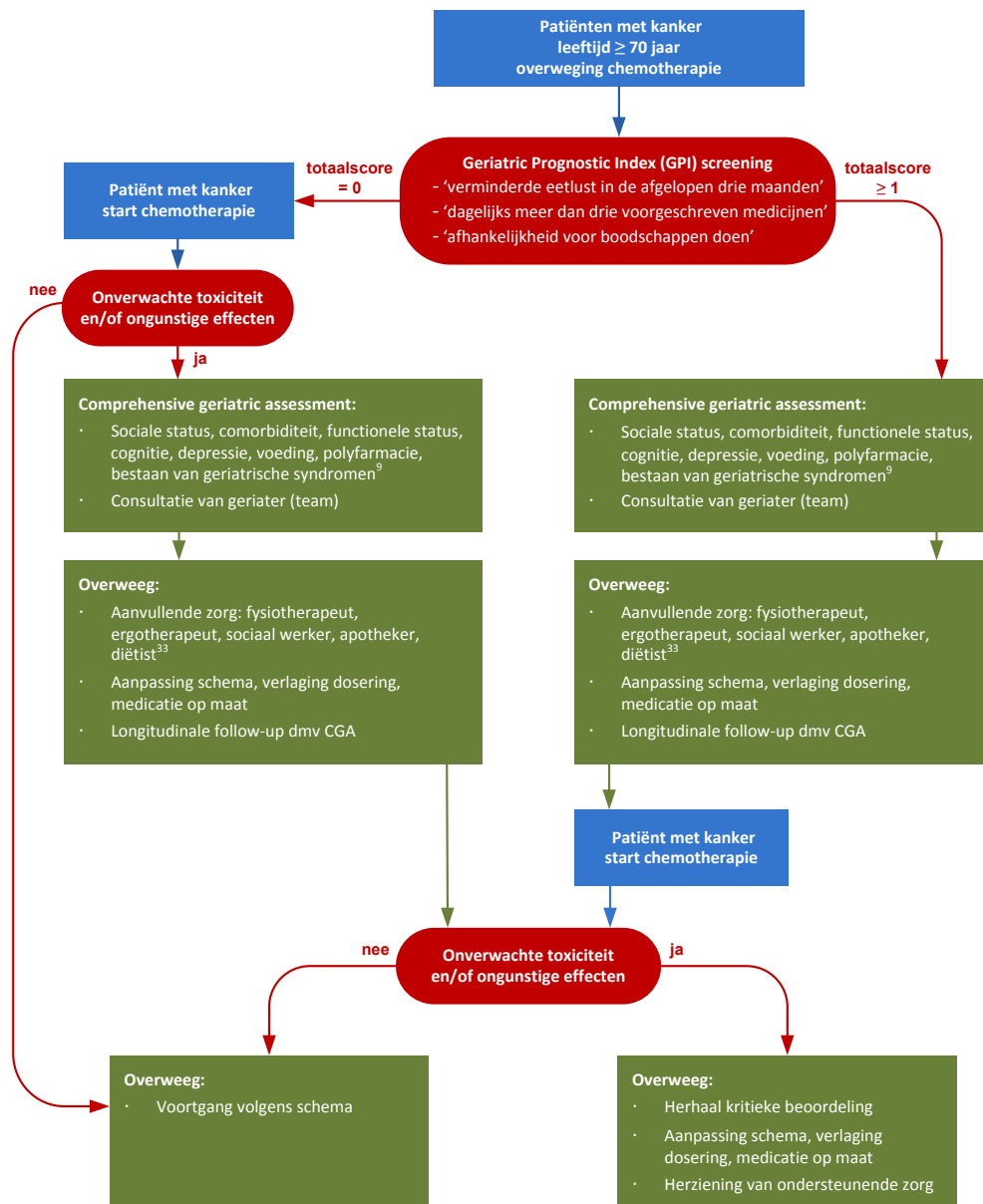
	Geen eerdere chemotherapie (n=420)	Eerder chemotherapie (n=74)	p-waarde
Mannelijk geslacht	213 (50.7%)	33 (44.6%)	0.33
Leeftijdsgroepen:			
70-74 jr	200 (47.6%)	37 (50.0%)	0.67
75-79 jr	145 (34.5%)	25 (33.8%)	
≥ 80 jr	75 (17.9%)	12 (16.2%)	
In opzet curatieve behandeling	191 (45.5%)	15 (20.3%)	< 0.001
Afwijkende uitgangsscore GA:			
MNA	153 (36.8%)	21 (28.4%)	0.16
GFI	131 (31.3%)	18 (24.3%)	0.23
IQCODE	52 (12.6%)	10 (14.7%)	0.64
MMSE	40 (9.6%)	4 (5.5%)	0.26

Tabel 2. Mortaliteitsrisico voor de GPI score in relatie tot eerdere chemotherapie.

GPI score	Mediane overleving (maanden)	Gecorrigeerde hazard ratios (BI)	P-waarde voor trend	P-waarde voor interactie
Geen eerdere chemotherapie (n=420)				
0 punten (n=154)	29	Ref.	< 0.001	0.44
1 punt (n=152)	15	1.58 (1.21-2.08)		
2 punten (n=90)	10	2.40 (1.76-3.24)		
3 punten (n=21)	5	5.20 (3.18-8.49)		
Eerder chemotherapie (n=74)				
0 punten (n=34)	16	Ref.	0.09	
1 punt (n=23)	14	1.04 (0.54-2.01)		
2 punten (n=14)	9	1.39 (0.69-2.81)		
3 punten (n=3)	7	7.60 (1.94-29.7)		

Hazard ratios (met 95% BI) zijn berekend dmv Cox regressie analyse, en de modellen werden gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd, doel van de behandeling en soort maligniteit.

Stroomdiagram



In onze gedetailleerde analyse, waarbij alle items werden meegenomen van de MNA en de GFI met betrekking tot het sterfterisico na de start met chemotherapie, werden twee items van de MNA en één item van de GFI als onafhankelijke risico factor geïdentificeerd. Op basis van deze drie items werd de 'Geriatric Prognostic Index (GPI)' samengesteld om de drukbezette (hemato-)oncoloog te helpen bij het identificeren van de oudere patiënt met kanker met een verhoogd sterfterisico. Alleen al door het stellen van de volgende drie vragen kan belangrijke prognostische informatie worden onthuld: 'Heeft u een verminderde eetlust in de afgelopen drie maanden?', 'Gebruikt u dagelijks meer dan drie voorgeschreven medicijnen?' en 'Bent u afhankelijk van anderen voor boodschappen doen?'. In het geval van een hoge score is een meer uitgebreid CGA geïndiceerd voor het nauwkeurig afstemmen van het behandelplan dat nodig kan zijn bij het streven naar een betere uitkomst. De betekenis van deze bevindingen en adviezen voor de klinische praktijk zal in de toekomst nader onderzocht moeten worden. Echter, momenteel zijn deze aanbevelingen alleen van toepassing bij patiënten voor wie de clinicus behandeling met chemotherapie op klinische gronden wenselijk achtte. Bovendien moeten de bevindingen gevalideerd worden in een ander cohort.

Hoe moet de kennis, tot nu toe verkregen door het GA in de geriatrische oncologie, in de klinische praktijk worden toegepast? In de ideale situatie zal in de behoeften van de oudere patiënt voorzien worden door geriater-oncologen. Echter, zowel het vakgebied van de geriatrie als de oncologie ontwikkelt zich snel en daarom zal, praktisch gesproken, samenwerking van oncologen (getraind in de basisprincipes van de geriatrie) en geriater-oncologen (getraind in het toepassen van kanker specifieke GA's) noodzakelijk zijn om de zorg voor ouderen met kanker te optimaliseren [33]. Dit kan worden gerealiseerd op geriatrische oncologie afdelingen of door een geriatrisch consultatie team (GCT) [9, 33]. Het voordeel van het model met een GCT is dat de directe relatie tussen de patiënt en de oncoloog niet wordt verstoord en dat het team beschikbaar is voor begeleiding als later geriatrie-gerelateerde problemen optreden. Een mogelijk nadeel betreft de organisatie voor longitudinaal vervolgen van de geriatrische problemen [9]. Een GCT (bestaande uit een geriater en geriatrisch opgeleide 'nurse practitioner' of 'physician's assistant') zou zelfs kunnen worden ingebed in een bestaande oncologische kliniek en zou actief moeten participeren in een multidisciplinair team [9, 33]. Recent werd de rol voor de apotheker benadrukt binnen het multidisciplinaire team, voor het in kaart brengen van de mogelijk nadelige gevolgen van polyfarmacie, gecompliceerde interacties tussen geneesmiddelen en potentieel ondoelmatige medicatie [34].

Mohile en anderen definieerden vier doelen voor verder onderzoek in geriatrische oncologie [35]:

1. Incorporeer GA instrumenten in klinisch onderzoek die nadelige uitkomsten voorspellen voor de oudere volwassenen met kanker;
2. Onderzoek de mogelijkheid van een GA zorgmodel om de uitkomst van de oudere patiënt met kanker te verbeteren;
3. Verkrijg meer inzicht op de invloed van de oncologische behandeling in de algemene populatie van de oudere patiënt met kanker;
4. Identificeer en onderzoek interventies om de symptomen te verbeteren en de kwaliteit van leven van ouderen patiënten met kanker te behouden.

Het klinisch onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift richtte zich op de prognostische rol van de MNA en de GFI, voor zowel de haalbaarheid van de behandeling met chemotherapie als voor de overleving. Of interventie strategieën, na opsporing van specifieke tekortkomingen, zullen resulteren in betere uitkomsten en of deze zullen helpen om de kwaliteit van leven te behouden, zijn uitdagende vragen die nu nog niet zijn beantwoord. Op grond van de in dit proefschrift beschreven resultaten en met in achtneming van de huidige literatuur worden de volgende aanbevelingen voor de behandeling met chemotherapie bij oudere patiënten met kanker in het stroomdiagram weergegeven.

De oudere patiënten met kanker, in aantal snel toenemend de komende decennia, verdienen niets minder dan een optimale inventarisatie van reeds bestaande geriatrische problemen welke nadelige uitkomsten voorspellen en aangepakt moeten worden [2]. Onderzoek naar interventiestrategieën die specifiek gericht zijn op ouderen, op basis van GA, zullen verder ontwikkeld moeten worden om de uitkomst van de behandeling te verbeteren en ouderen moeten worden aangemoedigd om aan deze onderzoeken deel te nemen. Dit type onderzoek werd verricht met positief resultaat door middel van fysieke training bij patiënten met borstkanker in jongere leeftijdsgroepen [36] en momenteel is er een lopend onderzoek naar het effect van fysieke training bij oudere patiënten met borstkanker (de 'Climb Every Mountain'-studie) [37]. De onderzoeken zijn dus in ontwikkeling, maar in het komend decennium zal nog veel inspanning geleverd moeten worden voor het uitvoeren van tumorspecifieke studies. De onderzoeken in dit proefschrift kunnen gebruikt worden als achtergrondinformatie en een eerste stap vormen waarop deze ontwikkelingen gebaseerd kunnen worden. We hopen dat dit proefschrift een bijdrage kan leveren aan het ontwikkelen van gestandaardiseerd instrumentarium en daarmee, dat het GA

een routine onderdeel wordt van de zorg bij de oudere patiënt met kanker. Het toepassen van computer-technologie zal het gebruik van dit instrumentarium vergemakkelijken.

Referenties

1. <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/home/default.htm>.
2. Lichtman SM, *Polypharmacy: Geriatric Oncology Evaluation Should Become Mainstream*. J Clin Oncol 2015. **33**(13): p. 1422-3.
3. Piana R, *Our aging population: Challenges in Caring for Older Patients with Cancer. A conversation with Hyman Muss, MD*. The ASCO Post, 2015. **6**(5): p. 9-12.
4. Carey EC, Walter LC, Lindquist K and Covinsky KE, *Development and validation of a functional morbidity index to predict mortality in community-dwelling elders*. J Gen Intern Med, 2004. **19**(10): p. 1027-33.
5. Schonberg MA, Davis RB, McCarthy EP and Marcantonio ER, *External validation of an index to predict up to 9-year mortality of community-dwelling adults aged 65 and older*. J Am Geriatr Soc, 2011. **59**(8): p. 1444-51.
6. Gagne JJ, Glynn RJ, Avorn J, Levin R and Schneeweiss S, *A combined comorbidity score predicted mortality in elderly patients better than existing scores*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(7): p. 749-59.
7. <http://eprognosis.ucsf.edu/default.php>.
8. Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA, Widera EW and Smith AK, *Prognostic indices for older adults: a systematic review*. JAMA, 2012. **307**(2): p. 182-92.
9. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al., *International society of geriatric oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer*. J Clin Oncol, 2014. **32**(24): p. 2595-603.
10. Balducci L and Extermann M, *Management of cancer in the older person: a practical approach*. Oncologist, 2000. **5**(3): p. 224-37.
11. Piccirillo JF, Vlahiotis A, Barrett LB, Flood KL, Spitznagel EL and Steyerberg EW, *The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum*. Crit Rev Oncol Hematol, 2008. **67**(2): p. 124-32.
12. O'Donovan A, Mohile SG and Leech M, *Expert consensus panel guidelines on geriatric assessment in oncology*. Eur J Cancer Care (Engl), 2015 Mar 11. doi: 10.1111/ecc.12302. [Epub ahead of print]
13. Wedding U, Koding D, Pientka L, Steinmetz HT and Schmitz S, *Physicians' judgement and comprehensive geriatric assessment (CGA) select different patients as fit for chemotherapy*. Crit

- Rev Oncol Hematol, 2007. **64**(1): p. 1-9.
14. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al., *Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study*. J Clin Oncol, 2011. **29**(25): p. 3457-65.
 15. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, 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**(13): p. 3377-86.
 16. Aparicio T, Jouve JL, Teillet L, Gargot D, Subtil F, Le Brun-Ly V, et al., *Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: ancillary results of FFCD 2001-02 phase III study in first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients*. J Clin Oncol, 2013. **31**(11): p. 1464-70.
 17. Hoppe S, Rainfray M, Fonck M, Hoppenreys L, Blanc JF, Ceccaldi J, et al., *Functional decline in older patients with cancer receiving first-line chemotherapy*. J Clin Oncol, 2013. **31**(31): p. 3877-82.
 18. Caillet P, Canoui-Poitrine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, et al., *Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study*. J Clin Oncol, 2011. **29**(27): p. 3636-42.
 19. Decoster L, Kenis C, Van Puyvelde K, Flamaing J, Conings G, De Greve J, et al., *The influence of clinical assessment (including age) and geriatric assessment on treatment decisions in older patients with cancer*. J Geriatr Oncol, 2013. **4**(3): p. 235-41.
 20. Kanesvaran R, Li H, Koo KN and Poon D, *Analysis of prognostic factors of comprehensive geriatric assessment and development of a clinical scoring system in elderly Asian patients with cancer*. J Clin Oncol, 2011. **29**(27): p. 3620-7.
 21. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccaldi J, Mertens C, et al., *Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer*. J Clin Oncol, 2012. **30**(15): p. 1829-34.
 22. Merli F, Luminari S, Rossi G, Mammi C, Marcheselli L, Ferrari A, et al., *Outcome of frail elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma prospectively identified by Comprehensive Geriatric Assessment: results from a study of the Fondazione Italiana Linfomi*. Leuk Lymphoma, 2014. **55**(1): p. 38-43.
 23. van der Poel MW, Mulder WJ, Ossenkoppele GJ, Maartense E, Wijermans P, Hoogendoorn M, et al., *Comorbidity and treatment decision-making in elderly non-Hodgkin's lymphoma patients: a survey among haematologists*. Neth J Med, 2015. **72**(3): p. 165-9.
 24. van der Poel MW, Mulder WJ, Ossenkoppele GJ, Maartense E, Hoogendoorn M, Wijermans P, et al., *Factors that influence treatment decision-making in elderly DLBCL patients: a case vignette study*. Ann Hematol, 2015 Apr 14. doi 10.1007/s00277-015-2358-3 [Epub ahead of print].
 25. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al., *Prognostic effect of*

- weight loss prior to chemotherapy in cancer patients*. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med, 1980. **69**(4): p. 491-7.
26. Slaets JP, *Vulnerability in the elderly: frailty*. Med Clin North Am, 2006. **90**(4): p. 593-601.
 27. Smets IH, Kempen GI, Janssen-Heijnen ML, Deckx L, Buntinx FJ and van den Akker M, *Four screening instruments for frailty in older patients with and without cancer: a diagnostic study*. BMC Geriatr, 2014. **14**: p. 26.
 28. Baitar A, Van Fraeyenhove F, Vandebroek A, De Droogh E, Galdermans D, Mebis J, et al., *Evaluation of the Groningen Frailty Indicator and the G8 questionnaire as screening tools for frailty in older patients with cancer*. J Geriatr Oncol, 2013. **4**(1): p. 32-8.
 29. Baitar A, Van Fraeyenhove F, Vandebroek A, De Droogh E, Galdermans D, Mebis J, et al., *Geriatric screening results and the association with severe treatment toxicity after the first cycle of (radio)chemotherapy*. J Geriatr Oncol, 2014. **5**(2): p. 179-84.
 30. Tegels JJ, de Maat MF, Hulsewe KW, Hoofwijk AG and Stoot JH, *Value of geriatric frailty and nutritional status assessment in predicting postoperative mortality in gastric cancer surgery*. J Gastrointest Surg, 2014. **18**(3): p. 439-45; discussion 445-6.
 31. Gorin SS, Heck JE, Albert S and Hershman D, *Treatment for breast cancer in patients with Alzheimer's disease*. J Am Geriatr Soc, 2005. **53**(11): p. 1897-904.
 32. Gupta SK and Lamont EB, *Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia*. J Am Geriatr Soc, 2004. **52**(10): p. 1681-7.
 33. Magnuson A, Dale W and Mohile S, *Models of Care in Geriatric Oncology*. Curr Geriatr Rep, 2014. **3**(3): p. 182-189.
 34. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrel-Sendecki J and Chapman A, *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. **33**(13): p. 1453-9.
 35. Mohile S, Dale W, Magnuson A, Kamath N and Hurria A, *Research priorities in geriatric oncology for 2013 and beyond*. CancerForum, 2013. **37**(3): p. 216-21.
 36. van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, Geleijn E, Kieffer JM, Buffart LM, et al., *Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial*. J Clin Oncol, 2015. **33**(17): p. 1918-27.
 37. Fontein DB, de Glas NA, Duijm M, Bastiaannet E, Portielje JE, Van de Velde CJ, et al., *Age and the effect of physical activity on breast cancer survival: A systematic review*. Cancer Treat Rev, 2013. **39**(8): p. 958-65.