

**Eribulina nel trattamento di pazienti anziane
"vulnerabili" affette da carcinoma mammario in fase
metastatica:**

ELENA TRIAL

Promotore	FONDAZIONE GISCAD PER LA RICERCA SUI TUMORI. GISCAD – Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente Via Gattinoni, 4 - 20010 Vanzago(MI) tel: 0284968409 - 347.1515512 e-mail: centrotrialgiscad@yahoo.it e-mail: frontini44@yahoo.it sito web: www.giscad.org
Centro di Coordinamento	PRINCIPAL INVESTIGATOR: DR. PAOLO TRALONGO Ospedale Umberto 1, Via Testaferrata 1 Siracusa Tel. 0931.722464 mail: tralongo@raosr.it

Sommario

<u>Contesto and Introduzione</u>	<u>3</u>
<u>Obiettivo dello studio</u>	<u>10</u>
<u>Disegno dello studio</u>	<u>10</u>
<u>Criteri d'inclusione</u>	<u>11</u>
<u>Criteri d'esclusione</u>	<u>11</u>
<u>Trattamento</u>	<u>13</u>
<u>Criteri di Valutazione</u>	<u>13</u>
<u>Considerazioni statistiche</u>	<u>14</u>
<u>Referenze</u>	<u>15</u>

Contesto e Introduzione

Il cancro è una malattia dell'invecchiamento. Le proporzioni sia di pazienti anziani in tutto il mondo che di pazienti anziani con cancro sono in aumento. Più del 60% dei nuovi tumori e più del 70% dei decessi per cancro si verificano in persone di età superiore ai 65 anni[1]. Delle 268.600 donne stimate a cui è stato diagnosticato un cancro al seno negli Stati Uniti nel 2019, quasi la metà aveva 65 anni o più, con un tasso di sopravvivenza relativo atteso $> 90\%$ a 5 anni [2]. "Sopravvivenza relativa" è il termine preferito per descrivere la prognosi dei malati di cancro più anziani perché tiene conto del rischio di morire di cancro e di morte per altre cause. Esiste un delicato equilibrio tra trattamento “eccessivo” e sotto-trattamento della malattia avanzata, in cui il mantenimento della qualità della vita (QoL) rappresenta una priorità.

Gli obiettivi principali del trattamento per MBC sono controllare i sintomi e prolungare la sopravvivenza, riducendo al minimo la tossicità e mantenendo la qualità della vita (QoL). Per queste ragioni, il trattamento di scelta in pazienti ormono-sensibili è il trattamento endocrino, per la sua efficacia e tollerabilità [3]. La chemioterapia è una modalità di trattamento preferenziale nei pazienti ormono-resistenti o nei pazienti con imminente pericolo di vita. Negli anziani un trattamento chemioterapico un trattamento a più farmaci può essere gravato da maggiore tossicità; motivo per cui in tale ambito, l'approccio sequenziale ad agente singolo è il trattamento più appropriato per preservare la qualità della vita e ridurre il rischio di tossicità. Diversi studi hanno dimostrato che la terapia di combinazione può raggiungere un tasso di risposta più elevato e una sopravvivenza libera da progressione più lunga ma senza un impatto

significativo sulla sopravvivenza globale. Negli anziani in particolare, la combinazione è associata a una maggiore tossicità. Molti farmaci, come epirubicina, idarubicina, doxorubicina liposomiale, capecitabina, taxani, gemcitabina, vinorelbina orale ed endovenosa sono stati studiati in pazienti anziani con metastasi e mostrano profili di risposta e tossicità diversi rispetto ai pazienti più giovani [4].

I pazienti anziani sono sottorappresentati negli studi clinici. Inoltre, a causa dei rigorosi criteri di ammissibilità dei trials clinici, i pazienti anziani arruolati sono selezionati in modo rigido e riflettono solo i soggetti più idonei ed in buone condizioni generali, che non rappresentano la realtà della pratica clinica [5]. Ne scaturisce che i risultati di questi studi non possono essere tradotti direttamente nella pratica clinica, dove i pazienti anziani sono spesso fragili e soffrono di molteplici patologie concomitanti. Esistono numerosi studi che hanno dimostrato l'efficacia clinica dell'eribulina nel carcinoma mammario metastatico, sia nella popolazione adulta che negli anziani. I dati sulla sicurezza sono simili a tutte le età. Gli studi pubblicati fino ad oggi non sono selezionati per le pazienti anziane.

E' opinione condivisa dalla comunità scientifica che il paziente anziano *FIT* (normale stato funzionale) debba sottoporsi ai trattamenti utilizzati per la popolazione più giovane, mentre il “*fragile*” (scarsa riserva funzionale) debba essere escluso da trattamenti specifici e indirizzato a terapie di supporto. Tra questi due gruppi c'è un terzo gruppo di pazienti, definiti “*vulnerabili*”, per i quali ci sono pochi dati specifici cui riferirsi per la pratica clinica.

Analisi retrospettive hanno valutato l'impatto della terapia in termini di attività, efficacia e tossicità nelle pazienti anziane affetti da MBC, facendo emergere ipotesi terapeutiche da valutare prospetticamente in questo

sottogruppo di pazienti. Viceversa, pochi sono gli studi clinici prospettici pubblicati anche se per alcuni sono già disponibili i risultati [6-7].

La task force multidisciplinare della European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) e della International Society of Geriatric Oncology (SIOG) ha stabilito raccomandazioni per la gestione delle persone anziane con cancro alla mammella. I topics decisionali suggeriti dovrebbero considerare : (a) età fisiologica-stato funzionale, (b) aspettativa di vita, (c) potenziali rischi rispetto ai benefici assoluti, (d) tolleranza al trattamento, (e) preferenza del paziente e (f) potenziali barriere al trattamento [8].

L'invecchiamento è associato a cambiamenti fisiologici dello stato funzionale, della funzione organica e della farmacocinetica, ed ancora è associato ad una diminuzione della riserva del midollo osseo, della tolleranza al farmaco e della massa corporea magra. A questo va aggiunto che gli anziani hanno più comorbidità e tendono a tollerare meno i trattamenti medici rispetto ai più giovani. La stima dell'aspettativa di vita e la capacità di sottoporsi al trattamento potrebbero essere migliorate dalla gestione collaborativa geriatrica/oncologica e da una valutazione geriatrica [9, 10].

Esistono molti strumenti per aiutare il medico a determinare l'età fisiologica del paziente, il che consente una stratificazione del rischio più appropriata e più personalizzata. Anche se non esiste, attualmente , nessun metodo standard per la valutazione geriatrica, tuttavia, la valutazione geriatrica completa (CGA) include misure di funzione, comorbidità, nutrizione, farmaci, problemi socioeconomici e sindromi geriatriche [11]. C'è una forte evidenza, nella popolazione anziana in generale, che l'utilizzo del CGA al fine di identificare e controllare la gestione - in particolare comorbidità, depressione e nutrizione - migliora la compliance, la tollerabilità al trattamento,

la qualità della vita (QoL) e la sopravvivenza. In questo contesto il CGA può contribuire alla gestione del paziente [12-13].

Per personalizzare la scelta del trattamento all'interno di un gruppo di pazienti anziani affetti da MBC, sarebbe importante eseguire una valutazione geriatrica completa (CGA) che consentirebbe di suddividere i pazienti anziani in tre categorie principali: fit, pre-frail (vulnerabili) e frail. I pazienti anziani fit hanno una prognosi, una tolleranza al trattamento e un risultato simili rispetto ai loro omologhi più giovani. D'altra parte, i pazienti vulnerabili sperimentano una significativa tossicità correlata al trattamento e di solito a loro viene proposta una chemioterapia ad agente singolo la cui scelta dovrebbe tenere conto del profilo di tossicità dell'agente atteso, della farmacocinetica, della funzione organica e delle comorbidità. Per la terza categoria di pazienti, i fragili, sono raccomandate solo le migliori cure di supporto o approcci individualizzati. Più recentemente è stato suggerito l'impiego, in contesti di ricerca clinica, di una batteria di strumenti (Geriatric Core Dataset-G-CODE) utili a categorizzare i pazienti in relazione allo stato funzionale (14).

Gli anziani sono affetti da diverse condizioni legate all'età, tra cui una o più malattie croniche gravi, in particolare le malattie cardiovascolari, il diabete e la BPCO [15]. A causa della presenza di comorbidità, utilizzano un gran numero di farmaci ad alto rischio di eventi avversi. La terapia correlata al cancro, l'aggiunta di nuovi farmaci, sia per il trattamento attivo del cancro che per la terapia di supporto, aumenta ulteriormente il rischio di eventi avversi farmacologici e di interazioni farmaco-farmaco dovute allo stato farmacocinetico/farmacodinamico alterato dei pazienti e alle ristrette finestre terapeutiche associate agli agenti antineoplastici [16,17]. Le comorbidità sono sempre più riconosciute come un problema clinico critico nella cura medica, in parte

perché sono predittori indipendenti di eventi avversi, tra cui il peggioramento della qualità della vita (QoL), la mortalità, l'aumento di bisogno di assistenza sanitaria, la disabilità e le complicanze del trattamento al di là degli effetti del singolo condizioni [18]. Le comorbidità influenzano l'aspettativa di vita, la tolleranza alla terapia del cancro e le prognosi della malattia. Molti farmaci antitumorali utilizzati nella terapia dei pazienti sono metabolizzati dall'enzima citocromo P450 (CYP450). Il sistema CYP450, una famiglia di circa 50 enzimi che metabolizzano molti farmaci, si trova principalmente nel fegato e, in misura minore, nella parete intestinale. La maggior parte dei farmaci viene metabolizzata da 6 enzimi specifici: CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1. I primi tre enzimi hanno il significato clinico più importante. In particolare il CYP3A4 metabolizza circa il 50% di tutti i farmaci [19] .

A causa dell'aumento dell'uso di antracicline e taxani come terapia per il carcinoma mammario in stadio iniziale, molti tumori delle pazienti sono resistenti a questi agenti al momento della recidiva della malattia, riducendo così il numero di opzioni di trattamento per l'MBC. Inoltre, anche quando questi agenti possono essere usati per trattare l'MBC, nella maggior parte dei casi si verifica un fallimento del trattamento; di conseguenza, il tasso di sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con MBC è solo del 27 % [20].

Lo scopo più importante del trattamento per MBC, in particolare nelle pazienti anziane, è quello di ridurre al minimo la tossicità al fine di mantenere o migliorare la qualità della vita [21]. In questa condizione, la misurazione della qualità della vita correlata alla salute (HRQL) fornisce dati aggiuntivi per valutare l'effetto del trattamento. Idealmente, qualsiasi guadagno nella sopravvivenza dovrebbe anche essere accompagnato da un miglioramento dell'HRQL o almeno dell' HRQL stabile [22].

Eribulina è un analogo sintetico dell'alichondrin B, un inibitore dei microtubuli non taxano estratto dalla spugna marina, *Halichondria okada*. Essa presenta un nuovo meccanismo d'azione ed è attivo sulle cellule tumorali resistenti ad altri agenti antimicrotubuli. L'eribulina è metabolizzata prevalentemente dal CYP3A4. Sebbene l'eribulina inibisca in modo competitivo l'idrossilazione del testosterone 6, la disidratazione della nifedipina e le attività di idrossilazione della *R* warfarin 10 del CYP3A4, non induce né inibisce l'attività epatica del CYP3A4 a concentrazioni clinicamente rilevanti. Eribulina non sembra avere effetti sul metabolismo di altri agenti terapeutici da parte del CYP3A4, e i dati suggeriscono che eribulina non inibisce il metabolismo dei farmaci somministrati insieme e che verrebbero metabolizzati dal CYP3A4, suggerendo un rischio minimo di interrelazioni in ambito clinico farmaco-farmaco. In sostanza eribulina è metabolizzata principalmente dal CYP3A4, e pur tuttavia, non sembra influenzare il metabolismo di altri agenti terapeutici dal CYP3A4 [23].

Negli studi di fase II e III essa ha dimostrato attività terapeutica in pazienti con tumori solidi, in particolare in pazienti con MBC pesantemente pretrattate [24-25]. Ha ottenuto l'approvazione negli Stati Uniti e in Europa per il trattamento del carcinoma mammario metastatico pesantemente pretrattato sulla base dei risultati di un singolo studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di 762 pazienti con carcinoma mammario refrattario localmente avanzato o metastatico. Le pazienti sono state randomizzate nel ricevere eribulina o qualsiasi trattamento con agente singolo a scelta del medico (TPC), selezionato prima della randomizzazione. Questo studio ha dimostrato un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza globale (OS) nelle pazienti che erano state randomizzate a ricevere eribulina. L'OS mediana è stata di 13,1 mesi nel braccio eribulina, rispetto a 10,6 mesi nel

braccio di controllo [HR 0,81(95%CI,0,66-0,99);P 0,041]. Nel braccio TPC vinorelbina è stata utilizzata nel 25% dei pazienti [26]. Il tasso di eventi avversi di grado 3/4 non differiva significativamente tra i gruppi di età, comprese neutropenia, neutropenia febbrile e neuropatia. Questa analisi, sebbene in un numero limitato di pazienti anziane, suggerisce che i risultati di sopravvivenza con eribulina sono indipendenti dall'età. È importante sottolineare che la tossicità non appare maggiore nelle pazienti più anziane e non dovrebbe precludere la considerazione di eribulina per le pazienti anziane [27]. Esperienze presenti in letteratura confermano non solo la sicurezza e l'efficacia di eribulina nelle pazienti anziane [28-29], ma anche il preservare gli elementi legati alla qualità della vita e dei parametri geriatrici inclusi nella valutazione globale geriatrica [30].

È opinione condivisa della comunità scientifica che i pazienti anziani *FIT* debbano sottoporsi ai trattamenti utilizzati per la popolazione più giovane, mentre i *fragili* devono essere esclusi da trattamenti specifici e indirizzati a terapie di supporto. Tra questi due gruppi c'è un terzo gruppo di pazienti vulnerabili per i quali ci sono pochi dati specifici. La logica dello studio è verificare la possibilità di trattare pazienti vulnerabili con un farmaco a bassa tossicità.

In questo contesto il razionale dello studio è quello di verificare la fattibilità di un trattamento con eribulina in pazienti con carcinoma mammario in fase metastatica classificati come “*vulnerabili*” identificando la posologia più idonea all'interno di quelle previste dalla pratica clinica.

Obiettivi dello studio

Obiettivi Primari:

- Valutazione della qualità della vita e dell'impatto impatto del trattamento sullo stato funzionale
- Valutazione della variazione del punteggio degli strumenti previsti nei metodi da utilizzare

Obiettivi Secondari : PFS, TTP, OS. ORR. Gestione del farmaco (riduzione della dose e / o posticipo della dose)

I partecipanti saranno categorizzati quali “vulnerabili” [14] al basale e tale condizione è rivalutata dopo ogni ciclo, utilizzando strumenti forniti dal Geriatric Core Dataset (G-CODE) for Cancer Clinical trial. I pazienti vulnerabili saranno studiati con questionari quali il test G8, SPPB e mini COG; in particolare: G8 inferiore o uguale a 14; SPPB inferiore o uguale a a 9, Mini COG < 3).

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio osservazionale prospettico multicentrico che ha l'obiettivo di raccogliere i dati delle pazienti vulnerabili trattate con un farmaco a bassa tossicità. Si raccoglieranno i dati di 50 pazienti con tumore mammario localmente avanzato o metastatico che hanno mostrato progressione dopo almeno un regime chemioterapico per malattia avanzata. La terapia precedente deve aver previsto l'impiego di una antracicline di un taxano, in contesto adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti non siano idonei a ricevere questo trattamento.

Criteri d'inclusione

Carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico confermato istologicamente

- HER-2 negativo
- Età ≥ 70 anni
- Paziente definito "Vulnerabile" in base ai questionari scelti.
- Aspettativa di vita > 3 mesi
- Requisiti di laboratorio (prima dell'inizio del trattamento):
- Ematologia (Neutrofili $> 2,0 \times 10^9 / L$; Piastrine $> 100 \times 10^9 / L$; Emoglobina $> 10g / dL$);
- Funzione epatica (bilirubina totale $< 1,5$ UNL; ASAT (SGOT) e ALAT (SGPT) $< 2,5$ UNL; fosfatasi alcalina $< 2,5$ UNL).
- Funzione renale (Creatinina < 1.25 UNL o $< 120 \mu mol / l$. In presenza di valori borderline o se il valore di creatinina plasmatica è > 1 UNL o $> 100 \mu mol / l$, la clearance della creatinina calcolata secondo il Cockcroft-Gault, deve essere $\geq 60 mL / min$);
- LVFE $> 50\%$
- Consenso informato scritto

Criteri d'esclusione

- Pazienti non “vulnerabili”
- HER2 positivo
- Pazienti con carcinosi meningea

- Pazienti con metastasi del sistema nervoso centrale, a meno che i pazienti non abbiano completato la terapia locale e la malattia sia stabile per almeno 4 settimane (valutata mediante TC senza evidenza di edema cerebrale) e non necessitino di corticosteroidi o anticonvulsivanti
- Neuropatia motoria o sensoriale di grado ≥ 2 (secondo NCI-CTC per eventi avversi v. 4)
- Ridotta funzionalità ematologica o renale

Pazienti con ASAT o ALAT $> 1,5$ UNL associati a fosfatasi alcalina $> 2,5$ UNL

- Anamnesi di seconda neoplasia primaria, ad eccezione del carcinoma in situ della cervice, carcinoma cutaneo non melanomatoso adeguatamente trattato
- Altri tumori maligni trattati almeno 5 anni prima senza evidenza di recidiva.

La valutazione basale della malattia comprende generalmente RX, ECO, TAC (se clinicamente appropriato), esame cardiologico, valutazione della vulnerabilità, tests di laboratorio (emocromo, azotemia, creatinina, glicemia, bilirubina tot e frazionata, proteine totali , protidogramma, transaminasi, fosfatasi alcalina, elettroliti, es urine, Cea, Ca 15.3). Verrà somministrato anche un tool sulla QoL.

Routinariamente ad ogni ciclo viene eseguita la valutazione clinica e di laboratorio; e solitamente ai cicli 1,3,6 rivalutazioni dello stato funzionale, test QoL e risposta alla malattia con gli esami strumentali previsti nella pratica clinica (ECO, Rx...).

La neurotossicità definita ad ogni ciclo secondo i criteri CTCAE versione

4.02.

Trattamento

In relazione ai dati di letteratura e pratica clinica, si inizia un trattamento di 4-6 cicli a dosi standard. La dose può essere modificata in relazione alla tollerabilità, come da normale pratica clinica. Eribulina 1,23 mg / m², da somministrare per via endovenosa nell'arco di 2-5 minuti, nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni. L'uso di fattori di crescita per i globuli bianchi è lasciato alla discrezione del medico e sarà tenuto in considerazione.

Criteri di valutazione

I pazienti prima della prima dose di eribulina saranno valutabili per lo stato funzionale e la qualità di vita (QoL).

La qualità della vita sarà valutata, dopo ogni ciclo, in base alla EQ-5D, che è uno Standard dello stato di salute sviluppato dal Gruppo Euro QoL al fine di fornire una semplice misura generica di salute per la valutazione clinica. Applicabile a un'ampia gamma di condizioni di salute e trattamenti, fornisce un profilo descrittivo e un unico valore di indice per lo stato di salute che può essere utilizzato nella valutazione clinica dell'assistenza sanitaria e nelle indagini sulla salute della popolazione [31-24] .

Lo stato funzionale verrà valutato al basale e dopo ogni ciclo con il GCore Dataset (G8, SPPB, mini-COG, Performance Status, Charlson Comorbidity Index, ...) (14).

La tossicità sarà valutata in base ai criteri NCI-CTC v.4(Common Toxicity Criteria per eventi avversi (CTCAE v.4) NCI 2009) [32] .

Il tasso di risposta sarà effettuato ogni tre cicli e valutato secondo criteri RECIST [33] come da pratica clinica. La sopravvivenza globale (OS) sarà misurata dall'inizio della terapia con eribulina fino al follow-up finale o al decesso per qualsiasi causa. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) sarà misurata dalla prima dose di eribulina alla progressione della malattia o alla morte.

Considerazioni Statistiche

Nello studio osservazionale in cui l'obiettivo principale è quello di verificare l'impatto del farmaco sulla qualità della vita e lo stato funzionale dei pazienti, l'analisi statistica che s'intende utilizzare è l'analisi fattoriale ed eventuale test dell'ANOVA per eventuali sottogruppi con Correlazione di Pearson per analizzare la relazione tra punteggi ottenuti nei questionari. Tutte le variabili continue saranno riassunte usando statistiche descrittive: numero di pazienti, media, deviazione standard, mediana, valore minimo e massimo. Tutte le variabili categoriali saranno riassunte usando frequenze e percentuali.

I dati relativi agli eventi (PFS e OS) saranno stimati utilizzando il metodo Kaplan Meyer e il confronto dei risultati tra sottogruppi categoriali sarà realizzato utilizzando il log-rank test. L'analisi univariata verrà utilizzata per determinare quali caratteristiche basali potrebbero essere associate a PFS e OS. Per coloro che risultano essere associati a PFS e OS ($P \leq 0.10$) gli HR saranno calcolati utilizzando l'analisi di regressione multivariata di Cox. Il livello di significatività sarà fissato a $P < 0,05$ nei test a due code. I confronti dei tassi di risposta tra i sottogruppi di pazienti definiti da diversi

metodi di valutazione geriatrica (C-Core) saranno effettuati utilizzando il test chi quadrato di Pearson.

Bibliografia

1. Yancik R, Ries LA. Cancer in older persons: an international issue in an aging world. *Semin Oncol* 2004;31:128-36.
2. Carol E. DeSantis, Jiemin Ma, Mia M. Gaudet, et al. Breast Cancer Statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:438-451.
3. F. Cardoso¹, E. Senkus, A. Costa et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology* 29: 1634–1657, 2018
4. Spazzapan S, Crivellari D, Bedard P, et al. Therapeutic management of breast cancer in the elderly. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12:945-960.
5. Karlynn BrintzenhofeSzoc, Jessica L. Krok-Schoen, Beverly Canin et al. The underreporting of phase III chemo-therapeutic clinical trial data of older patients with cancer: A systematic review. *Journal of Geriatric Oncology* 2020; 11: 369–379 .
6. Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005;23:1-7.
7. Denise A Yardley. Taxanes in the elderly patient with metastatic breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2015;7 293–301
8. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncology* 2012;13:148-60

9. Stotter A, Tahir M, Pretorius R, Robinson T. Experiences of a multidisciplinary elderly breast cancer clinic: using the right specialists, in the same place, with time. In: Reed M, Audisio R, eds. Management of breast cancer in older women. London: Springer, 2010.
10. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, et al. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer* 2010; 46:1502–13.
11. Repetto L, Frattino L, Audisio RA, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002;20:494–502.
12. Clough-Gorr KM, Stuck AE, Thwin SS, Silliman RA. Older breast cancer survivors: geriatric assessment domains are associated with poor tolerance of treatment adverse effects and predict mortality over 7 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2010;28:380–86.
13. Yancik R, Wesley MN, Ries LAG, et al. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA* 2001;285:885-892.
14. Paillaud E et Al, Multidisciplinary development of Geriatric Core Dataset for clinical research in older patients with cancer, : a French initiative with international survey, *Eur J Cancer*, 103: 61-68, 2018
15. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:433–440.
16. Mostafa R. Mohamed,A, Erika Ramsdale,A, Kah Poh Loh, et al. Associations of Polypharmacy and Inappropriate Medications with Adverse Outcomes in Older Adults with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Oncologist* 2020; 25: e94–e108

17. Repetto L, Di Bartolomeo C. Management of Breast Cancer in Older Women. M.W. Reed and R.A. Audisio (eds.), DOI 10.1007/978-1-84800-265-4_20, Springer-Verlag London Limited 2010.
18. Marloes G.M. Derks, A Cornelis J.H. Van De Velde, A Daniele Giardiello. et al. Impact of Comorbidities and Age on Cause-Specific Mortality in Postmenopausal Patients with Breast Cancer. *The Oncologist* 2019;24: e467-e474
19. Song X, Varkera H, Eichelbaum M, et al. Treatment of lung cancer patients and concomitant use of drugs interacting with cytochrome P450 isoenzymes. *Lung Cancer* 2011;74:103-111.
20. A Moreno-Aspitia, E A Perez. Treatment Options for Breast Cancer Resistant to Anthracycline and Taxane. *Mayo Clin Proc* 2009;84:533–545.
21. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of illness in the aged: The index of ADL. A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963;185:914-919.
22. MV Karamouzis, G Ioannidis, G Rigatos. Quality of life in metastatic breast cancer patients under chemotherapy or supportive care: a single-institution comparative study. *Eur J Cancer* 2007;16:433-8.
23. Zhang ZY, King BM, Pelletier RD, et al. Delineation of the interactions between the chemotherapeutic agent eribulin mesylate (E7389) and human CYP3A4. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62:707–16.
24. E Muñoz-Couselo, J Pérez-García, J Cortés. Eribulin mesylate as a microtubule inhibitor for treatment of patients with metastatic breast cancer. *OncoTargets and Therapy* 2011;4 : 185–192
25. J Cortes, AJ Montero, S Gluck, et al. Eribulin mesylate, a novel microtubule inhibitor in the treatment of breast cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2012 ;38: 143–15.

26. J Cortes, J O'Shaughnessy, D Loesch. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *The Lancet* 2011; 377: 914-23
27. Twelves C, Vahdat LT, Cortes J, et al. The relationship between age and survival outcomes for eribulin in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl; abstr 1060).
28. Hyman Muss, Javier Cortes, Linda T.Vahdat et al. Eribulin Monotherapy in Patients Aged 70 Years and Older With Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist* 2014;19:318–327
29. Rebecca Pedersini, Pierluigi di Mauro, Vito Amoroso, Maria Chiara Parati, Antonella Turla, Mara Ghilardi, Lucia Vassalli, Mara Ardine, Alberto Dalla Volta, Sara Monteverdi, Karen Borgonovo, Antonio Ghidini, Mary Cabiddu, Edda Lucia Simoncini, Fausto Petrelli, Alfredo Berruti, Sandro Barni. Efficacy of Eribulin mesylate in older patients with breast cancer: A pooled analysis of clinical trial and real-world data. *J Geriatr Oncol*, <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.03.0>
30. Silvana Leo, A Ermenegildo Arnoldi, B Lazzaro Repetto et al. Eribulin Mesylate as Third or Subsequent Line Chemotherapy for Elderly Patients with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: A Multicentric Observational Study of GIOGer (Italian Group of Geriatric Oncology)-ERIBE. *The Oncologist* 2019;24:e232–e240
31. Pickard AS, Wilke CT, et al. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics* 2007.
32. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14
33. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumours. *JNCI* 92(3) 2000: 205-216.