

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2018 • Volume 17 • N. 3 (Estratto)

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

**Il trattamento del paziente anziano
fragile con carcinoma polmonare
non a piccole cellule in stadio IV**

**The treatment of the frail elderly
patient with non-small cell lung
cancer in stage IV**

Vittorio Gebbia*, Dario Piazza°

**Oncologo Medico, Casa di Cura La Maddalena, Università di Palermo, Palermo, Italia*

°Clinical Data Manager, Palermo, Italia

Comitato Scientifico Editoriale:

ALLEGRA C.
ALTAMURA C.
AMBROSIONI E.
BASSETTI M.
BELLIA V.

BIANCHI PORRO G.
CACCIAPUOTI F.
CAMANNI F.
CARRATÙ L.
CARRUS P.

CONCIA E.
CRINÒ L.
DAL PALÙ C.
DE GRANDIS D.
DI BIAGIO A.

ESPOSITO S.
FERRARA P.
LUISETTI M.
MALERBA M.
MANCINI M.

OLIVIERI D.
PUDDU P.
SCAGLIONE F.
SIRTORI C.
STERNIERI E.

TODESCO S.
VAIRA D.
VISCOLI C.

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2018 **MEDIZIONI** S.r.l. - Cod.15/18
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma
tel. 06.81153040 - fax. 06.81153063
medizioni@medizioni.it

Vol. 17 - n. 3/2018 - settembre-dicembre
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Estratto finito di stampare nel mese di 2018

Il trattamento del paziente anziano fragile con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IV

The treatment of the frail elderly patient with non-small cell lung cancer in stage IV

Vittorio Gebbia*, Dario Piazza°

*Oncologo Medico, Casa di Cura La Maddalena, Università di Palermo, Palermo, Italia

°Clinical Data Manager, Palermo, Italia

Abstract

This article analyzes different treatments of non-small cell lung cancer (NSCLC) considered as the “disease of the elderly”, because the median age at diagnosis is about 70 years. Currently, the choice of medical treatment of patients at this stage is based on several factors: histology, biomolecular alterations, PD-L1 expression level and clinical features of the patient. Numerous factors can influence the tolerability and effectiveness of therapy in the elderly (alterations in physiology, polytherapy, loss of functional integrity, reduction of social support and limited financial resources, presence of multiple comorbidities). It is important the multidimensional geriatric evaluation (CGA) used to evaluate elderly patients with cancer, difficult to implement in routine practice because it requires a lot of time and work. In the unselected elderly patient, frequently affected by comorbidity and fragility, chemotherapy with a third-generation single-agent regimen remains the recommended therapeutic choice in the balance amongst efficacy, disease control and risk of toxicity. Chemotherapy in oral formulation also allows to reduce the hospital accesses for its administration, which are frequently difficult for these patients and their care-givers.

Il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) è notevolmente migliorato nel corso degli ultimi decenni grazie all'identificazione e introduzione, nella pratica clinica, di nuovi farmaci attivi e alla combinazione delle varie modalità terapeutiche. In particolare l'integrazione di chirurgia, radioterapia, chemioterapia, l'introduzione delle terapie a bersaglio molecolare e il più recente avvento dell'immunoterapia hanno radicalmente modificato l'algoritmo terapeutico.

Il NSCLC è da considerare principalmente una malattia degli anziani, in quanto l'età mediana alla diagnosi è di circa 70 anni; tuttavia c'è una scarsità di evidenze per orientare le decisioni terapeutiche in questa popolazione. Questo gruppo, e in particolare

Riassunto

In questo articolo vengono analizzati diversi trattamenti del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) considerato come la “malattia degli anziani”, perché l'età mediana alla diagnosi è di circa 70 anni. Attualmente la scelta del trattamento medico dei pazienti in tale stadio si basa su diversi fattori: istologia, alterazioni biomolecolari, livello di espressione di PD-L1 e caratteristiche cliniche del paziente. Numerosi fattori possono influenzare la tollerabilità e l'efficacia della terapia negli anziani (alterazioni della fisiologia, la politerapia, la perdita dell'integrità funzionale, la riduzione del sostegno sociale e risorse economiche limitate, presenza di comorbidità multiple). Importante è la valutazione geriatrica multidimensionale (CGA) adottata per valutare i pazienti anziani affetti da cancro. Purtroppo è difficile da implementare nella pratica di routine perché richiede molto tempo e molto lavoro. Nel paziente anziano non selezionato, frequentemente affetto da comorbidità e fragilità, la chemioterapia con un regime ad agente singolo di terza generazione rimane la scelta terapeutica raccomandata nel bilancio tra efficacia, controllo di malattia e rischio di tossicità. La chemioterapia in formulazione orale consente, in aggiunta, di ridurre gli accessi in ospedale per la sua somministrazione, accessi frequentemente impegnativi per questi pazienti e i loro care-givers.

gli anziani fragili, è notoriamente sottorappresentato nelle sperimentazioni cliniche. Dati di analisi retrospettive hanno rivelato che solo il 32% dei pazienti che partecipavano agli studi di fase II e III su NSCLC erano anziani.

Nello stadio avanzato gli obiettivi del trattamento sono la cronicizzazione della malattia e il miglioramento della qualità di vita del paziente, da ottenere mediante il controllo della neoplasia e dei sintomi a essa correlati. Attualmente la scelta del trattamento medico dei pazienti in tale stadio si basa su diversi fattori: l'istologia, la presenza di alterazioni biomolecolari, il livello di espressione di PD-L1 e le caratteristiche cliniche del paziente. Quest'ultima valutazione è cruciale, in quanto numerosi fattori pos-

sono influenzare la tollerabilità e l'efficacia della terapia negli anziani, tra cui alterazioni della fisiologia, la politerapia, la perdita dell'integrità funzionale, la riduzione del sostegno sociale e risorse economiche limitate. La presenza di comorbidità multiple può, inoltre, portare a una diminuzione della sopravvivenza.

È importante valutare se il paziente abbia maggiori probabilità di morire di cancro o di patologie legate all'età. Il performance status (PS) è il principale fattore prognostico nel tumore del polmone, ma non è in grado di prevedere con precisione il risultato nei pazienti anziani. La valutazione geriatrica multidimensionale (CGA) è stata adottata per valutare i pazienti anziani affetti da cancro e può aiutare a identificare gli individui che sono fit e hanno maggiori probabilità di beneficiare del trattamento standard rispetto a quelli che sono vulnerabili e necessitano di regimi chemioterapici personalizzati, o quelli che sono fragili e sono candidati solo per le cure di supporto. Tuttavia la CGA è difficile da implementare nella pratica di routine perché richiede molto tempo e molto lavoro. In uno studio prospettico il tempo medio per condurre la CGA era di 80 minuti per paziente (1). La Società Internazionale di Oncologia Geriatrica raccomanda però l'uso di strumenti di screening per identificare i pazienti che necessitano di un'ulteriore valutazione geriatrica. Recentemente è stato introdotto l'uso del cosiddetto questionario G8, uno strumento di screening che contiene 8 domande. Il punteggio totale del G-8 è compreso tra 0 e 17. Un punteggio più alto indica un migliore stato di salute, un paziente con un punteggio pari o inferiore a 14 è guidato a sottoporsi a una valutazione geriatrica completa. Ciò premesso, nel decidere se fornire o meno un trattamento attivo, le due domande principali sono le seguenti: il paziente muore per cancro o, più probabilmente, per altri motivi o comorbidità? Quali sono le aspettative del paziente e quale tossicità terapeutica è disposto a tollerare?

Gli obiettivi del paziente sono infatti al centro del processo decisionale relativo alle opzioni terapeutiche. In uno studio più della metà dei pazienti anziani con tumore considerava l'aumento della sopravvivenza l'obiettivo primario del trattamento con una priorità più alta rispetto al sollievo dai sintomi, sebbene l'età, la fragilità, la depressione e lo scarso PS influenzassero significativamente l'atteggiamento verso la chemioterapia (2). I pazienti anziani in un altro studio consideravano i miglioramenti nella PFS una priorità quando i sintomi della malattia erano lievi (3). Tale percezione era detrimentalmente quando invece i sintomi della malattia erano gravi. Inoltre la somministrazione orale di chemioterapia è preferita all'infusione (4).

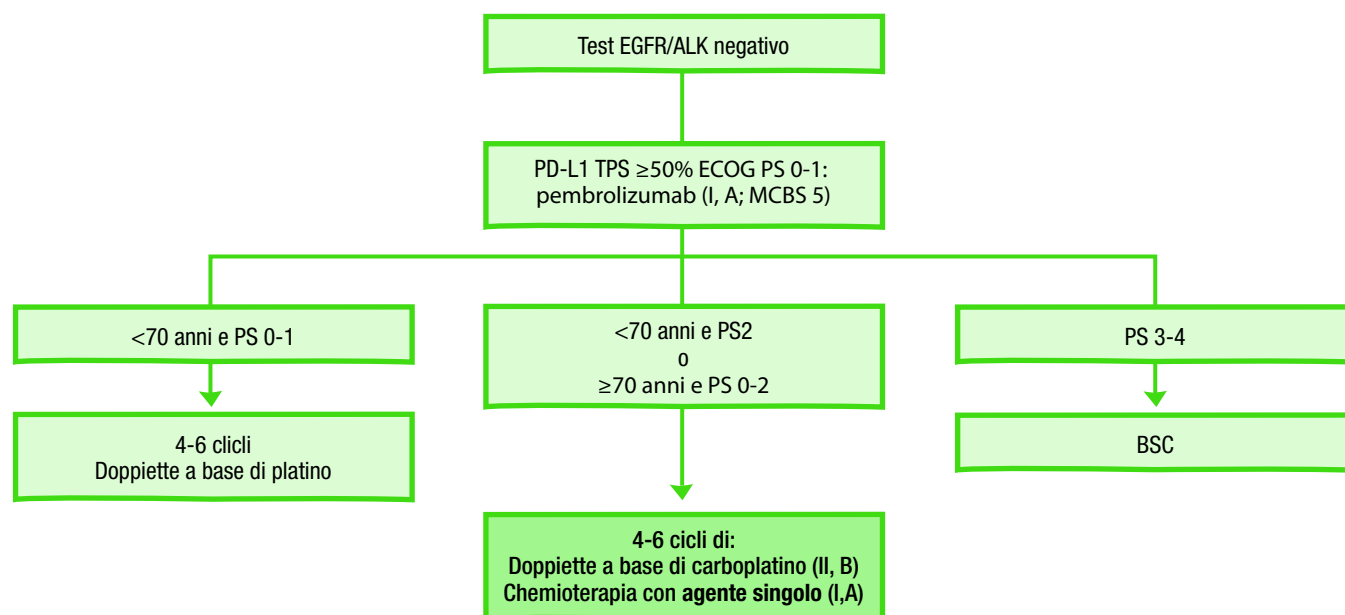
Più di un decennio fa è stato dimostrato che la terapia di prima

linea con vinorelbina prolungava la sopravvivenza e migliorava il controllo dei sintomi correlati al tumore rispetto a BSC (Best Supportive Care) in pazienti di età ≥ 70 anni (5). Questi benefici sono stati ottenuti con un basso tasso di interruzione dovuto alla tossicità e in assenza di decessi dovuti al trattamento. Successivamente la formulazione orale di vinorelbina ha mostrato la medesima attività della formulazione endovenosa con la convenienza della via di somministrazione orale che consente, peraltro, una gestione ambulatoriale o domiciliare del paziente (6). Uno studio specifico di farmacocinetica nel paziente anziano (≥ 70 anni) ha mostrato che la farmacocinetica di vinorelbina orale non è influenzata dall'età (7). Vinorelbina in formulazione orale è al momento l'unica chemioterapia di seconda generazione disponibile in forma orale per il trattamento del NSCLC. Utilizzata in prima linea come agente singolo nel paziente con età ≥ 70 anni (media 74) ha mostrato un controllo di malattia nel 55% della popolazione (8) e in uno studio prospettico osservazionale su 106 pazienti anziani con età media 77 anni trattati con gemcitabina o vinorelbina orale, vinorelbina orale ha mostrato di migliorare significativamente la qualità di vita (Questionario EORTC QLQ - C30 v.3.0) rispetto al basale e rispetto ai pazienti trattati con gemcitabina (9).

I risultati con doppiette di terza generazione non a base di platino in pazienti anziani hanno mostrato vantaggi significativi per la terapia con doppiette o nessuna differenza significativa tra la terapia combinata e quella con un singolo agente. Allo stesso modo una meta-analisi degli studi che include pazienti di età compresa tra i 65 e i 79 anni ha indicato un aumento significativo della RR con regimi a base di gemcitabina rispetto alla chemioterapia con un singolo agente, ma un miglioramento non significativo della sopravvivenza a 1 anno (10). Così la terapia con un singolo agente di terza generazione (gemcitabina e vinorelbina gli unici con indicazione in monochimioterapia in prima linea) è raccomandata dalle linee guida nazionali e internazionali come trattamento di prima linea nei pazienti anziani con NSCLC metastatico (11,12) (Fig. 1, Tab. I), a esclusione dei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ in termini di Tumor Proportion Score (TPS) e buon PS (ECOG 0-1) per i quali si raccomanda l'utilizzo di pembrolizumab, unico inibitore di check-point immunitario al momento registrato e rimborsato in Italia per la prima linea del NSCLC.

Gli studi a base di cisplatino e carboplatino in pazienti con NSCLC, in termini di risultati del trattamento in base all'età, mostrano la fattibilità di queste schedule negli anziani (13), in quanto nessuno ha mostrato una differenza significativa nella sopravvivenza in base all'età, ad eccezione di un'analisi combinata dei

Figura 1. Trattamento del NSCLC EGFR/ALK negativo: Linee Guida dell'European Society of Medical Oncology (ESMO) (da: Novello S 2016; mod.).



EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase, PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: Performance Status; MCBS: Magnitude of Clinical Benefit Scale; (Livello di evidenza, Grado di raccomandazione)

Tabella I. Linee Guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) per il trattamento del NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico per pazienti anziani (≥70 anni) o con scarso PS (ECOG=2) (da: Linee Guida AIOM 2017; mod.).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	In pazienti anziani non selezionati, la monochimioterapia dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento di prima intenzione	Positiva forte
A	In pazienti anziani selezionati, una doppietta con carboplatino può essere presa in considerazione come trattamento di prima intenzione	Positiva debole
A	In pazienti con performance status 2 selezionati, un trattamento chemioterapico con agente singolo o con doppietta contenente derivato del platino a dose ridotta può essere preso in considerazione come trattamento di prima intenzione	Positiva debole

risultati di due studi del Southwestern Oncology Group (14,15); inoltre è stata riportata una tendenza non significativa verso un beneficio in termini di OS con doppiette a base di platino rispetto alla monoterapia con gemcitabina, sebbene con un aumento del rischio di tossicità.

Una recente metanalisi dimostra, nei pazienti NSCLC di età superiore ai 70 anni, che il rapporto beneficio-rischio della doppiet-

ta rispetto al singolo agente non è stabilito (16): comprendeva 10 studi, tra cui 2.605 pazienti (età media 74; 1.866 uomini e 620 donne; 654 stadio IIIB e 1.677 stadio IV; 839 tumori squamati delle cellule, 968 adenocarcinomi, 521 altri tipi patologici). L'OS a un anno non migliorava significativamente per le doppiette rispetto ai singoli agenti (HR 0,92; 95% CI: 0,82-1,03). Tuttavia la chemioterapia a doppio farmaco migliorava significativamente

Tabella II. Raccomandazioni sull'utilizzo degli inibitori del check point immunitario nel NSCLC in base alle evidenze di letteratura (da: Remon J 2018; mod.).

Questione	Evidenza
• ICIs in pazienti con NSCLC e metastasi cerebrali (BM)	Risultati preliminari da studi di fase II e programmi di <i>expanded access</i> riportano attività e sicurezza degli inibitori di PD 1 in pazienti con NSCLC pretrattato e metastasi cerebrali asintomatiche. Non è noto se una precedente radioterapia possa aumentare l'attività e l'efficacia degli ICIs in pazienti sintomatici. Non esistono ancora dati di associazione di ICIs in pazienti con NSCLC e BM.
• ICIs in pazienti con NSCLC e Performance Status scadente (PS ≥ 2)	Il sottogruppo di pazienti con PS ≥ 2 è generalmente sottorappresentato negli studi pivotali con ICIs ed i risultati sono molto scarsi in termini di risposte, OS e sicurezza. Al momento attuale non è possibile avallare l'utilizzo degli ICIs nel sottogruppo di pazienti con scarso PS.
• ICIs in pazienti con NSCLC e disturbi autoimmuni al basale	Nonostante l'evidenza nel NSCLC sia limitata, alcuni dati riportano efficacia e sicurezza con inibitori di PD-L1 in pazienti con malattia autoimmune asintomatica e controllata. Tuttavia in pazienti con malattia autoimmune più grave o sintomatica, efficacia e sicurezza non sono note. La decisione terapeutica deve basarsi sulla valutazione dei benefici e dei potenziali rischi. Se il paziente venisse trattato, è fortemente raccomandato uno stretto monitoraggio.
• ICIs in pazienti con NSCLC e dipendenti da terapia con steroidi o antibiotici	Nel setting di <i>real world</i> in coorti di pazienti con NSCLC e una terapia basale con prednisone oltre i 20 mg, il trattamento con ICIs è associato ad outcomes peggiori. Inoltre, l'utilizzo di antibiotici entro 6 settimane dall'inizio del trattamento con anti-PD1 è correlato ad una più breve PFS e OS. Queste conclusioni si basano su coorti di studi retrospettivi e sarebbero auspicabili ulteriori evidenze. In ogni caso nei pazienti in trattamento con più di 20 mg al giorno di steroidi l'efficacia degli ICIs potrebbe essere ridotta.
• Efficacia e tossicità degli ICIs in pazienti anziani con NSCLC	L'efficacia e la tossicità degli ICIs nei pazienti sotto i 75 anni è simile a quella nei pazienti più giovani. Tuttavia nei pazienti anziani il rischio di EA di grado 3-5 o le interruzioni di trattamento a causa di EA così come il ricorso a trattamenti immunosoppressivi sono superiori rispetto ai pazienti più giovani. In questo sottogruppo di pazienti occorre prestare cautela nell'utilizzo di ICIs.
• ICIs nel NSCLC <i>oncogene addicted</i>	In generale i tumori <i>oncogene addicted</i> quando trattati con ICIs sono associati a minori risposte e OS rispetto ai tumori wild-type. L'associazione di ICIs e TKIs non sembra aumentare l'attività clinica pur non peggiorando il profilo di tossicità tranne nel caso delle polmoniti con l'associazione osimertinib e durvalumab o la tossicità epatica ed i rash con ceritinib e nivolumab. In conclusione, il momento ottimale in cui introdurre la terapia con ICIs in questo sottogruppo di pazienti deve ancora essere chiarito.
• Ritrattamento con ICIs dopo la comparsa di eventi avversi immunocorrelati (ir-AE)	Circa un quarto dei pazienti con NSCLC che ritardavano la somministrazione di ICIs (a causa di un evento avverso immunocorrelato) e a cui veniva effettuata nuovamente la somministrazione sviluppava la stessa o una nuova tossicità con circa il 5% di mortalità correlata. Quasi tutti gli ir-AE ricorrenti sono stati maneggevoli e miglioravano con il trattamento. Tuttavia non vi sono al momento a disposizione dati di beneficio in sopravvivenza con l'approccio di <i>re-challenge</i> .
• ICIs schedule e durata del trattamento	I dati disponibili suggeriscono che gli ICIs somministrati con schedula <i>flat</i> anziché in base al peso offrano simile efficacia e sicurezza. Tuttavia non è noto se la dose di ICIs abbia un impatto sull'insorgenza di ir-AE tardivi. Quindi in pazienti trattati con dose flat uno stretto monitoraggio a lungo termine è fortemente raccomandato. La durata del trattamento con ICIs è una questione dibattuta. Sarebbe importante cercare e validare il tempo ottimale dopo il quale interrompere la terapia con ICIs nei pazienti con un prolungato beneficio clinico.

l'ORR (HR 1,51; 1,22-1,86; $p < 0,001$). L'OS non è migliorata significativamente né dalle doppiette a base di platino (HR 0,90, 0,70-1,16), né da quelle senza platino (HR 0,94, 0,84-1,07). ORR, ma non OS, è migliore fra le doppiette che includono un taxano (docetaxel e paclitaxel) (HR 1,72; 1,28-2,33) ad eccezione di paclitaxel, con un significativo beneficio in OS e ORR. La trombocitopenia, neutropenia di tutti i gradi e l'anemia erano significativamente più frequenti con le doppiette rispetto ai singoli agenti (HR 1,26, 1,15-1,39; 1,75, 1,11-2,77 e 1,33, 1,17-1,52 rispettivamente). La trombocitopenia e l'anemia di grado 3/4, ma non la neutropenia, erano significativamente più frequenti con le doppiette (HR 2,13, 1,01-4,49 e 1,84, 1,29-2,63 rispettivamente). Recentemente gli inibitori di check-point immunitario anti-PD-1 e anti-PD-L1 hanno apportato risultati importanti nel trattamento del NSCLC, così come di svariate altre neoplasie e molti di questi composti hanno ricevuto l'approvazione delle autorità regolatorie e sono entrati nella pratica clinica. Tuttavia anche negli studi clinici che hanno portato alla registrazione di questi farmaci, la popolazione di pazienti anziani (>65 anni) è poco rappresentata e i risultati in questo setting di pazienti è estrapolato da analisi di sottogruppo, non essendo al momento disponibili studi clinici randomizzati con gli agenti target anti PD-1/PD-L1 nella popolazione anziana (17).

Un aspetto importante relativo all'età e all'utilizzo di farmaci immunoterapici è il fenomeno dell'immunosenescenza, ossia il de-

clino delle capacità immunitarie dell'individuo (18). In pazienti anziani di età superiore a 65 anni osservati retrospettivamente si sono osservati fenomeni di importante stimolazione della crescita tumorale dopo somministrazione di inibitori del check-point immunitario, probabilmente proprio a causa delle alterate funzioni immunitarie (19).

Una recente pubblicazione pone in luce questioni ancora aperte sull'utilizzo degli inibitori di check point immunitario nel NSCLC (Tab. II) (20). Tra queste l'utilizzo nei pazienti con PS2, per cui alla luce degli scarsi risultati in termini di risposte, OS e sicurezza non se ne avvalga l'utilizzo, e nei pazienti anziani. Si sottolinea come l'efficacia e la tossicità degli inibitori di check point immunitario nei pazienti sotto i 75 anni sia simile a quella nei pazienti più giovani, ma con un rischio superiore di eventi avversi di grado 3-5 o di interruzioni di trattamento a causa degli stessi, per cui occorre prestare particolare precauzione nel loro utilizzo in questa categoria di pazienti, in particolare se l'età è superiore a 75 anni.

Alla luce di quanto sopra esposto, nel paziente anziano non selezionato, frequentemente affetto da comorbidità e fragilità, la chemioterapia con un regime ad agente singolo di terza generazione rimane la scelta terapeutica raccomandata nel bilancio tra efficacia, controllo di malattia e rischio di tossicità. La chemioterapia in formulazione orale consente, in aggiunta, di ridurre gli accessi in ospedale per la sua somministrazione, accessi frequentemente impegnativi per questi pazienti e i loro care-givers.

Bibliografia

1. Horgan AM, Leigh NB, Coate L et al. Impact and feasibility of a comprehensive geriatric assessment in the oncology setting: a pilot study. *Am J Clin Oncol* 2012;35(4):322–328.
2. Sterlacci W, Stockinger R, Schmid T et al. The elderly patient with surgically resected non-small cell lung cancer--a distinct situation? *Exp Gerontol* 2012;47(3):237–242.
3. Bridges JFP, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer Amst Neth* 2012;77(1):224–231.
4. Jensen LH, Osterlind K, Rytter C. Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine in combination with carboplatin in the treatment of advanced NSCLC. *Lung Cancer Amst Neth* 2008;62(1):85–91.
5. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. *The Oncologist* 2001;6(Suppl. 1):4–7.
6. Jassem J, Ramlau R, Karnicka-Młodkowska H et al. A multicenter randomized phase II study of oral vs. intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2001;12(10):1375–1381.
7. Puozzo C, Gridelli C, Jaworski M. Pharmacokinetics of navelbine oral in elderly patients. *Tumori* 2002;88(1 Suppl. 1):S75–S76.
8. Gridelli C, Manegold C, Mali P et al. Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: a multicentre phase II trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2004;40(16):2424–2431.
9. Bordonaro S, Vizzini L, Spinnato F et al. Oral chemotherapy in elderly patients with advanced non small cell lung carcinoma. *WCRJ* 2014;1(2):e223.
10. Russo A, Rizzo S, Fulfarò F et al. Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a Literature-based Meta-analysis. *Cancer* 2009;115(9):1924–1931.
11. Associazione Italiana di Oncologia Medica: linee guida neoplasie del polmone. Edizione 2017 [Internet]. 2017. Available from: http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/LG/2017_LGAIOM_Polmone.pdf
12. Novello S, Barlesi F et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl. 5):v1-v27.
13. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2014;25(7):1270–1283.
14. Frasci G, Lorusso V, Panza N et al. Gemcitabine plus vinorelbine yields better survival outcome than vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) phase III trial. *Lung Cancer Amst Neth* 2001;34(Suppl. 4):S65–S69.
15. Comella P, Frasci G, Carnicelli P et al. Gemcitabine with either paclitaxel or vinorelbine vs paclitaxel or gemcitabine alone for elderly or unfit advanced non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 2004 ;91(3):489–497.
16. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Valeyre D, Sebbane G, Morere J-F. Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: a meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84(3):340–349.
17. Casaluze F, Sgambato A, Maione P, Spagnuolo A, Gridelli C. Lung cancer, elderly and immune checkpoint inhibitors. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 13):S1474–81.
18. Daste A, Domblides C, Gross-Goupil M et al. Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2017;82:155–166.
19. Champiat S, Derclé L, Ammari S et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017;23(8):1920–1928.
20. Remon J, Vilariño N, Reguart N. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): Approaches on special subgroups and unresolved burning questions. *Cancer Treat Rev* 2018;64:21–29.

