

Cáncer de pulmón en el paciente anciano

REGINA GIRONÉS SARRIÓ

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

RESUMEN

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte por neoplasia en nuestro país. La mediana de edad al diagnóstico son 70 años y aproximadamente la mitad de los pacientes se engloba dentro del grupo de población geriátrica. Existe una ausencia de evidencia científica robusta en el manejo del cáncer de pulmón en el anciano en todos sus estadios: el inicial, localmente avanzado y metastásico. La principal causa de la falta de evidencia es la escasa representación de la población anciana en los ensayos clínicos. Debido al deterioro funcional fisiológico y físico asociado al envejecimiento, la mayoría de ancianos no cumplen los criterios de inclusión de los ensayos no específicos para población anciana. Se deben incluir el *performance status*, la comorbilidad, situación cognitiva y psicológica, polifarmacia, soporte social y las preferencias del paciente antes de aplicar tratamientos generalmente estudiados en población más joven.

El propósito de este artículo es revisar la evidencia existente respecto al manejo del paciente anciano con cáncer de pulmón en estadio inicial, localmente avanzado y metastásico.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón. Anciano. Evaluación geriátrica. Comorbilidad.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN EN EL PACIENTE ANCIANO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define anciano a la persona de 65 años o más. Sin embargo, en los países industrializados, 70 años se considera

ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of cancer-associated mortality in our country. The median age at diagnosis is 70 years of age and thus about one-half of patients with lung cancer fall into the elderly subgroup. There is dearth of high level of evidence regarding the management of lung cancer in the elderly in the three broad stages of the disease including early-stage, locally advanced, and metastatic disease. A major reason for the lack of evidence is the underrepresentation of the elderly in prospective randomised clinical trials. Due to the typical decline in physical and physiologic function associated with aging, most elderly patients do not meet the stringent eligibility criteria set forth in age-unselected clinical trials. In addition to performance status, ideally, comorbidity, cognitive, and psychological function, polypharmacy, social support, and patient preferences should be taken into account before applying prevailing treatment paradigms often derived in younger, healthier patients to the care of the elderly patient with lung cancer.

The purpose of this chapter was to review the existing evidence of management of early-stage, locally advanced disease, and metastatic lung cancer in the elderly.

KEYWORDS: Lung cancer. Elderly. Geriatric assessment. Comorbidity.

una edad más apropiada para la definición de anciano (1). Se espera un incremento de la población anciana en los próximos 15 años (2) y con este envejecimiento poblacional, aumenta la incidencia y la prevalencia de patologías asociadas a la edad como el cáncer. El cáncer de pulmón es uno de los tumores con mayor incidencia

y mortalidad en el ser humano; es la primera causa de muerte por cáncer en la población (primera en varones, tercera en mujeres) (3). Es una de las neoplasias más asociadas al envejecimiento. El 40 % de los casos se diagnostican a partir de los 70 años (mediana de edad 68 años). La relación con el envejecimiento parece determinada por el aumento del riesgo de exposición a sustancias químicas cancerígenas, como el tabaco, la aparición de enfermedades pulmonares crónicas con la progresión a fibrosis pulmonar y aparición de metaplasia escamosa, asociado a las características genéticas y la susceptibilidad del huésped (4).

El cáncer de pulmón en nuestro país continúa siendo una enfermedad de varones. El perfil del paciente anciano con cáncer de pulmón es el de un varón exfumador con una mediana de edad de 76 años con histología epidermoide. El perfil en la mujer es de anciana no fumadora con mediana de edad de 80 años con histología de adenocarcinoma (5). La histología de carcinoma microcítico supone el 20 % de los subtipos en varones como en mujeres y predomina en varones fumadores (4). Se ha descrito un incremento en la proporción de ancianos con carcinoma microcítico de pulmón que ha pasado del 23 % en 1975 al 44 % en 2010 (6) e incluso se ha incrementado en la proporción de mujeres ancianas con CMP (del 25 % en 1975 al 49 % en 2010) (6).

Se ha descrito una relación inversa entre la edad y la incidencia de mutaciones activadoras (7,8). Este fenómeno probablemente esté relacionado con la mayor exposición del sexo masculino al tabaco y el desarrollo de enfermedades pulmonares crónicas secundarias a este, así como mayor exposición laboral a sustancias cancerígenas. El envejecimiento per se no parece ser la causa fundamental de la enfermedad; generalmente se acepta que a medida que se prolonga la vida del individuo, aumenta proporcionalmente el periodo de exposición a numerosos cancerígenos, lo cual incrementa el riesgo para el cáncer. Otros factores de riesgo son la exposición al asbesto, al radón y a las radiaciones ionizantes.

La población anciana con cáncer de pulmón suele tener asociada comorbilidad, generalmente relacionada con el hábito tabáquico (9). La mayoría son exfumadores (72-90 % frente al 27-10 %) y tienen una media de comorbilidad medida por Charlon de 3 (0-9). Suelen estar polimedicados, con una media de toma de seis fármacos al día (0-12) (9). Las comorbilidades más frecuentes son las enfermedades cardiovasculares, hipertensión y EPOC (10). Más del 25 % de los pacientes tienen antecedentes de otras neoplasias, generalmente relacionadas con el tabaco (9). La comorbilidad y la presencia de otras neoplasias previas son los principales criterios de inclusión en los ensayos clínicos para pacientes con cáncer de pulmón, independientemente de la edad (11,12).

PAPEL DE LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA EN CÁNCER DE PULMÓN

El envejecimiento es un proceso fisiológico asociado a la disminución progresiva de la reserva funcional de los sistemas orgánicos (principalmente de riñón, hígado, corazón y médula ósea). Esto genera una disminución de la tolerancia al estrés, por una menor reserva funcional y, por lo tanto, la consiguiente reducción en la tolerancia al estrés, donde incluimos la quimioterapia citotóxica (13). Esta situación pone en riesgo de mayor toxicidad a los pacientes ancianos. Sin embargo, ni la edad cronológica ni la valoración oncológica estándar nos permite conocer la reserva funcional del paciente. Identificar qué pacientes pueden beneficiarse más del tratamiento estándar y qué pacientes están en riesgo de toxicidad es imprescindible en la toma de decisiones de los pacientes ancianos con cáncer.

Como en otros tipos de cáncer, al valorar un paciente anciano con cáncer de pulmón, conviene tener claro si el paciente tiene más probabilidades de fallecer por su neoplasia o por otros procesos relacionados con la edad. Existen diversos factores pronósticos relacionados con la probabilidad de muerte en un intervalo de tiempo dado. De ellos, el estado funcional según la escala ECOG es el factor pronóstico más robusto en cáncer de pulmón (14). Sin embargo, en ocasiones, se ha mostrado insuficiente para predecir la evolución en pacientes ancianos con cáncer de pulmón (15).

La evaluación geriátrica (EG) comprende diferentes dominios del estado de salud: estado funcional, estado cognitivo/afectivo, comorbilidades, polifarmacia, nutrición y parámetros sociales/ambientales. El manejo del paciente anciano con cáncer en base a valoración geriátrica y a intervenciones geriátricas ha demostrado disminuir la toxicidad, ingresos y estancias hospitalarias, mejorar la calidad de vida, modificar la estrategia terapéutica, sin modificar el beneficio en supervivencia, entre otros parámetros, en ensayos clínicos aleatorizados (16). Esto también se ha demostrado en cáncer de pulmón (17-19).

PAPEL DE LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA EN ESTADIOS INICIALES

Existen diversas formas de clasificar el riesgo y de prever la evolución posquirúrgica. En la literatura existen datos sobre la importancia de la edad en la evaluación del riesgo quirúrgico en el paciente con cáncer de pulmón: un ejemplo lo constituye la Physiological and Operative Severity Score for enumeration of Mortality and Morbidity (POSSUM) (20).

En una evaluación prospectiva realizada desde la International Society of Geriatric Oncology (SIOG)

sobre 460 pacientes, conocida como Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly (PACE) (21), se identificó la fatiga, la dependencia a actividades de la vida diaria (ABVD) y actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) y el grado establecido según la American Society Anesthesiologists como los predictores más importantes de complicaciones posquirúrgicas y de estancia en el hospital. Por tanto, la evaluación PACE puede mejorar el proceso de decisión terapéutica. Aún más, en el grupo específico de los pacientes ancianos con cáncer de pulmón, la EG, al igual que la comorbilidad, ha demostrado valor pronóstico independiente para el desarrollo de complicaciones posquirúrgicas en pacientes octogenarios sometidos a cirugía (22,23).

PAPEL DE LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA EN ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS

El valor de la EG en estadios localmente avanzados candidatos a tratamiento con quimiorradioterapia concomitante y su capacidad predictiva de toxicidad ha sido publicado de forma reciente mediante un estudio prospectivo (24). Tanto la EG como la detección mediante VES-13 han demostrado su valor pronóstico independiente y han permitido distinguir tres grupos con evolución diferente.

PAPEL DE LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA EN ESTADIOS AVANZADOS

Una revisión sistemática publicada en 2016 analizó 23 publicaciones de 18 estudios que contemplaban dos o más dominios de la EG en cáncer de pulmón avanzado (25). La edad de los pacientes incluidos en los artículos osciló entre 73-81 años, con una mediana de 76 años. Al revisar la relevancia de la EG en este grupo se demostró que los déficits geriátricos son altamente prevalentes en los pacientes ancianos con cáncer de pulmón, incluso en pacientes con buen estado funcional (*performance status*) según la escala ECOG. Así, pese a que la población anciana con cáncer de pulmón avanzado que fue incluida en los estudios seleccionados tenía buen *performance status* (PS), la prevalencia de déficits geriátricos fue alta, con una mediana del 29 % para el deterioro cognitivo y del 70 % para los déficits en AIVD. La disfuncionalidad física, medida de forma objetiva, y el estado nutricional se correlacionaron de forma consistente con la mortalidad. Según los resultados de este estudio, la información que aporta la evaluación geriátrica comporta cambios en el tratamiento oncológico y en las intervenciones no oncológicas. En esta revisión se demuestra que la EG puede detectar déficits no reflejados en el PS, lo cual coincide con lo reflejado años antes en la

literatura (25). Los déficits en los dominios geriátricos han demostrado tener valor predictivo para mortalidad y están asociados con la probabilidad o no de completar el tratamiento. No se demuestra en esta revisión que la edad cronológica sea una variable asociada con la supervivencia, lo cual conviene tener en consideración en las decisiones terapéuticas.

El valor de la EG en la decisión de tratamiento quimioterápico ha sido analizado en un ensayo fase III aleatorizado (26). Tras valoración geriátrica, los pacientes asignados a tratamiento estándar tuvieron mayor toxicidad y menor uso de quimioterapia combinada que aquellos tratados en base a clasificación geriátrica. Casi un tercio de los pacientes del grupo experimental no recibió tratamiento activo por considerarse frágiles, sin impacto en la supervivencia.

Por último, aunque este punto debería ser el primero considerado, a la hora de valorar al paciente anciano con cáncer de pulmón deberían tenerse en cuenta cuáles son sus preferencias y sus expectativas de vida. Una gran proporción de los pacientes desearían ser partícipes de la decisión terapéutica (19).

MANEJO DEL PACIENTE ANCIANO POR ESTADIOS

ESTADIOS INICIALES

Papel de la cirugía en el paciente anciano

La literatura científica avala el papel de la cirugía en el manejo del paciente anciano con cáncer (27,28). Es importante destacar esta situación dado que por la edad cronológica los ancianos están en riesgo de infratratamiento, poniendo en riesgo su supervivencia específica por cáncer (29). Este fenómeno se relaciona con la experiencia quirúrgica de los centros; áreas geográficas con volúmenes de cirugía altos presentan mayor porcentaje de cirugías en pacientes mayores de 65 años (30).

La mortalidad posoperatoria de los pacientes ancianos sometidos a cirugía torácica ha ido disminuyendo con el tiempo gracias a la mejora de las técnicas quirúrgicas. La lobectomía se continúa considerado el tratamiento estándar en estadios iniciales, aunque las técnicas mínimamente invasivas se asocian a una menor mortalidad (31). La neumonectomía aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad posoperatoria en los ancianos y debe evitarse (32). Se plantea también si la linfadenectomía mediastínica sistemática se puede ahorrar en pacientes de edad avanzada al no aumentar supervivencia pero sí morbilidad y mortalidad perioperatoria (33,34). Se necesitan datos más robustos para recomendar aunque la naturaleza menos invasiva de este procedimiento hace que sea atractivo para pacientes de edad avanzada (35).

Papel de la radioterapia en estadios iniciales

En pacientes con comorbilidades u otras razones de inoperabilidad diagnosticados de un CPNM estadio I y con ubicación periférica, la radioterapia estereotáctica (radiocirugía, radioterapia estereotáctica corporal, etc.) es el tratamiento de elección; presenta tasas de control local del 90 % a 5 años en comparación con la radioterapia convencional, < 50 % (36,37). Cuando la radioterapia estereotáctica no sea posible (tumores > 5 cm, centrales, etc.), la radioterapia radical con esquemas de hiperfraccionamiento parece ser la opción más razonable, aunque hoy día sigue habiendo escasez de datos prospectivos multicéntricos (38,39).

Papel de la quimioterapia adyuvante en estadios iniciales en pacientes ancianos

Los ancianos están infrarrepresentados en los ensayos de adyuvancia, menos del 10 % de los mayores de 75 años están incluidos. Esto condiciona un sesgo de selección y además reduce la validez externa de los datos aportados.

En el metaanálisis LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation), no se detectaron diferencias en la eficacia o toxicidad en pacientes de edad avanzada. Sí observó una diferencia significativa en la reducción de dosis y número de ciclos, lo que sugiere que esos pacientes tienden a ser tratados en la práctica con dosis más bajas para preservar la eficacia y la tolerabilidad (40).

Resultados de un análisis poblacional retrospectivo canadiense conducido por Cuffe y cols. analizaron 2763 pacientes con CPNM de edad avanzada (≥ 70 años). El uso de quimioterapia adyuvante en estos pacientes aumentó del 3,3 % (periodo 2001-2003) al 16,2 % (periodo 2004-2006), aunque se mantuvo inferior en comparación con los pacientes más jóvenes (periodo 2004-2006, 42,7 %, $p < 0,001$). La combinación de cisplatino-vinorelbina fue el doblete más frecuentemente utilizado en todos los grupos de edad; sin embargo, se observó una tendencia en el uso de regímenes basados en carboplatino, como carboplatino más paclitaxel, en pacientes de edad avanzada. La administración de quimioterapia adyuvante se asoció con un beneficio de supervivencia significativo en los ancianos (aunque no para pacientes mayores de 80 años, $n = 282$), con una tolerabilidad similar a la de los pacientes < 70 años (41,42).

La quimioterapia adyuvante está asociada con un beneficio de supervivencia en los ancianos y, por lo tanto, no se debe negar a estos pacientes. Las decisiones sobre los tratamientos deben tener en cuenta el beneficio absoluto estimado, la esperanza de vida, la tolerancia al tratamiento, la presencia de comorbilidades y las preferencias del paciente (43).

ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS

El estadio III representa un grupo heterogéneo de pacientes donde las indicaciones de tratamiento son controvertidas. Si sumamos la escasa evidencia en pacientes de 70 años o más, nos encontramos con una de las áreas más difíciles en la toma de decisiones terapéuticas. El abordaje multidisciplinar es básico en este estadio.

Papel de la cirugía

Aquellos pacientes en los que se puede obtener una resección completa son los candidatos a cirugía (sobre todo N0-N1). Esta indicación puede implicar deterioro funcional del paciente y precisa del estudio eficaz de la reserva funcional, pulmonar y cardíaca del anciano antes de someterlo al acto quirúrgico (43). El riesgo relativo de la morbilidad y la mortalidad posoperatoria se puede predecir calculando la FEV1 y la DLCO. Pacientes con valores mayores del 40 % se consideran candidatos a cirugía. Por otro lado, pacientes con valores bajos se deben someter a una valoración más exhaustiva mediante la prueba de ejercicio cardiopulmonar: los pacientes con un elevado riesgo de complicaciones posquirúrgicas presentan un VO_2 max inferior a 10 ml/kg. De igual importancia es valorar el riesgo cardíaco previo a una resección pulmonar, como por ejemplo mediante el índice Revised Cardiac Risk Index (RCRI) (44,45).

La quimioterapia adyuvante tras una resección pulmonar (N0/N1) con esquemas basados en cisplatino se considera el tratamiento estándar, sin embargo, no existen datos específicos para población anciana con enfermedad locorregional sometida a cirugía y tratada con adyuvancia (46).

El papel de la radioterapia posoperatoria es controvertido, con datos que apuntan a un efecto deletéreo en N0-N1 y un posible beneficio en N2, sin datos específicos en población anciana (47).

NEOADYUVANCIA

Los ancianos también están infrarrepresentados en los ensayos que han valorado el papel del tratamiento neoadyuvante en estadios localmente avanzados. Los estudios publicados ofrecen beneficio en términos de mejoría en la tasa de resección, con datos controvertidos debido a su diseño, cierre precoz por falta de reclutamiento, diferentes brazos control, etc. A pesar de que existe un mayor riesgo de toxicidad en los pacientes que reciben quimiorradioterapia neoadyuvante y que no existe evidencia de beneficio en supervivencia global, tanto la quimioterapia neoadyuvante como la quimiorradioterapia neoadyuvante pueden ofrecerse como tratamiento neoadyuvante. En los estudios publicados hasta la actualidad, la población

que se ha investigado incluye pocos pacientes ancianos. De hecho, la mayoría de los grupos tienen medianas de edad de alrededor de 60 años. No existen estudios aleatorizados en población anciana que valoren el beneficio de la neoadyuvancia, ya sea con quimioterapia o con quimiorradioterapia en ancianos, aunque probablemente deberíamos elegir la opción con una menor toxicidad e individualizar las decisiones (48).

QUIMIORRADIOTERAPIA

Se consideran irreseccables a aquellos pacientes en los que, incluso tras un tratamiento de inducción, una resección R0 no es posible. Actualmente se considera que el tratamiento de elección para estos pacientes es la quimiorradioterapia concomitante.

Los paneles de expertos recomiendan esquemas basados con platino en pacientes *fit* en ausencia de contraindicaciones, sin suficiente evidencia de qué fármaco acompaña mejor al cisplatino, pero los alcaloides de la vinca probablemente sean los mejor tolerados. En los pacientes no candidatos a cisplatino como consecuencia de su estado general o comorbilidades nos podemos plantear esquemas basados en carboplatino, tratamiento secuencial o radioterapia como tratamiento único (49,50).

Faltan estudios prospectivos realizados en población anciana que nos ayuden a determinar el manejo adecuado de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado no operables. Recientemente, se ha publicado un estudio en el que el objetivo principal es determinar el valor pronóstico de la valoración geriátrica y su poder predictivo de toxicidad en población anciana. Se incluyeron 85 pacientes ancianos (≥ 75 años) a los que se les realizó una valoración geriátrica y también el test de screening de fragilidad (VES-13). Los pacientes clasificados como *fit* y *medium-fit* recibieron tratamiento concomitante con quimioterapia y radioterapia, mientras que los *unfit* fueron candidatos a tratamiento de soporte. Se detectaron un 37 % de pacientes *fit* y un 48 % de pacientes *medium-fit*, que comparados con el 15 % de pacientes clasificados como *unfit*, tuvieron una mayor supervivencia global (23,9, 16,9 y 9,3 meses, respectivamente). Tanto la valoración geriátrica como la escala de screening mostraron ser valores pronósticos independientes; por lo tanto, utilizarlas en la práctica diaria puede ayudar a detectar a aquellos pacientes *fit* para recibir un tratamiento concomitante (24).

El estándar de tratamiento de radioterapia consiste en un régimen de RT fraccionada de 60-63 Gy administrada en fracciones de 1,8-2 Gy. Los datos del resultado de la radioterapia de intensidad modulada son confusos y por el momento no han demostrado beneficio de forma prospectiva (45). No disponemos de datos de estudios prospectivos en ancianos que valoren diferentes regímenes de radioterapia.

ESTADIOS METASTÁSICOS

Quimioterapia

Carcinoma no microcítico

La quimioterapia continúa siendo un pilar de tratamiento en los pacientes con cáncer de pulmón metastásico, sobre todo en ausencia de mutaciones activadoras o elevadas expresiones de PDL-1.

El tratamiento de elección para la población anciana durante los años noventa ha sido vinorelbina en monoterapia. Demostró aumentar de forma estadísticamente significativa la supervivencia global y calidad de vida en población anciana, comparado con el mejor tratamiento paliativo (51). Actualmente, el tratamiento de elección son las combinaciones de platino en base a ensayos clínicos específicos para población anciana (52-57).

El ensayo francés fase III IFCT-0501 incluyó 451 pacientes entre 70 y 89 años de edad, con PS 0-2 y un índice de comorbilidad de Charlson menor de 2. El doblete carboplatino y paclitaxel se asoció a un aumento en la supervivencia global (SG) (10,3 frente a 6,2 meses; HR 0,64; IC 95 % 0,52-0,78, $p < 0,0001$) frente a vinorelbina o gemcitabina en pacientes con CNMP localmente avanzado o metastásico. Observaron aumento de los efectos secundarios en el grupo de terapia combinada, pero sin que esto supusiera un empeoramiento de la calidad de vida de los enfermos.

Datos retrospectivos del registro SEER-Medicare concluyen que carboplatino-paclitaxel se asocia de forma significativa a mejor supervivencia frente a carboplatino-gemcitabina o carboplatino-docetaxel (8 meses frente a 7,3 y 7,5 meses, respectivamente) (49). El desarrollo de formulaciones menos tóxicas, como nab-paclitaxel (formulación ligada a proteínas), combinado con carboplatino se ha establecido como tratamiento estándar en ancianos con histología escamosa (52-57). Sin embargo, las combinaciones con cisplatino no han conseguido demostrar beneficio en los estudios más recientes.

Por otro lado, bevacizumab y pemetrexed han demostrado prolongar SLP y SG cuando se añaden a dobletes de platino. Análisis post-hoc de grupos de pacientes ancianos han mostrado resultados mixtos para supervivencia, a veces con incremento de toxicidad, por lo que la adición de bevacizumab en ancianos debe hacerse con precaución (58).

A pesar de lo expuesto, en mayores de 80 años el beneficio de los dobletes de platino es menos claro y sería necesario estudiar caso por caso (59).

Existe escasa información sobre tratamientos en segunda línea en personas ancianas. En una revisión retrospectiva, Wu y cols. (60) estudiaron a 461 pacientes, 293 menores de 70 años y 168 con 70 años o más, tratados en segunda línea, la mayoría con quimioterapia convencional. No encontraron diferencias en las tasas de respuesta y SG entre ancianos y jóvenes, con toxicidad

dades aceptables, por lo que concluyen que la edad en sí misma no debe excluir la indicación de un tratamiento de segunda línea. Por lo tanto, en los enfermos con buen estado general se pueden plantear tratamientos en segunda línea como docetaxel, erlotinib, pemetrexed en los no escamosos o, incluso, en tercera línea (erlotinib). De nuevo, los que presentan mal estado general (PS 3-4) pueden tratarse solo con el mejor tratamiento sintomático y de soporte posible.

Carcinoma microcítico

No existen en la actualidad estudios específicos en enfermedad avanzada y población anciana, por lo que se aplican las indicaciones para la población general, considerando estado general y con las ayudas de las distintas escalas geriátricas de cara a poder establecer la posible tolerancia al tratamiento de los pacientes. El tratamiento se basa en regímenes de quimioterapia de dos fármacos, uno de ellos cisplatino o carboplatino, junto a etopósido o irinotecán, y se considera la posibilidad de emplear topotecán o amrubicina en segunda línea (61-63).

Dianas terapéuticas

En los últimos años hemos asistido a un importante avance en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado mediante el desarrollo de fármacos que actúan sobre dianas terapéuticas.

El tipo histológico y la presencia o ausencia de mutaciones genéticas, en la práctica, las del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la fusión del gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y, más recientemente, la determinación de ROS 1 y PDL1 son actualmente de vital importancia a la hora de definir la estrategia terapéutica.

El empleo de inhibidores de tirosina quinasa en pacientes ancianos con mutación del gen EGFR está claramente recomendado como tratamiento único en primera línea por su buena relación entre la eficacia y toxicidad en términos de SLP, SG, tasa de respuesta objetiva y calidad de vida (64). Inicialmente los estudios con inhibidores EGFR en población anciana se realizaron en población no seleccionada, sin poder demostrar beneficio en supervivencia. Se confirma la eficacia de estas terapias como primera línea en estudios realizados específicamente en personas mayores de 75 años con buen estado general (65,66) e incluso en pacientes mayores de 80 años con mal estado clínico (PS 2-4), en los que se han documentado tasas de respuestas del 66 % y supervivencia media de 17,8 meses, con mejorías del estado clínico en el 79 % de los enfermos (59) y con resultados similares a los de la población general.

El metaanálisis que analiza el efecto de los EGFR-TKI en población anciana con tumores portadores de mutación EGFR, estratificó por subgrupos de edad y demostró mayor eficacia de los EGFR-TKI en prolongar la SLP en pacientes ancianos (HR 0,39; $p = 0,008$) frente a los pacientes más jóvenes (HR 0,48; $p = 0,04$).

Inhibidores de quinasa del linfoma anaplásico

La quinasa del linfoma anaplásico (ALK) es un receptor tirosina-quinasa transmembrana que pertenece a la superfamilia del receptor insulínico (45). El gen de fusión *EML4-ALK* es responsable de cerca del 3 % de los CPCNP, adenocarcinomas en la mayoría de los casos (67). Los fármacos disponibles no han sido estudiados de forma específica en población anciana. Disponemos de análisis de subgrupos de edad, con el punto de corte en 65 años, lo cual actualmente es discutible. No existe evidencia de menor eficacia por criterio de edad, por lo que la recomendación debe ser idéntica a la población adulta con mutaciones activadoras ALK. Los datos de toxicidad también proceden de revisiones retrospectivas con punto de corte en 65 años (16 % en el análisis de los tres ensayos PROFILE: 1001, 1005, 1007 con crizotinib). El porcentaje de toxicidad grado 2-4 fue mayor en el grupo de más edad (15 frente al 7 %), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (67). Ceritinib y alectinib ofrecen datos en población anciana también de revisiones retrospectivas de los ensayos de indicación. Hasta el momento, los datos disponibles de ceritinib y alectinib en pacientes ancianos son insuficientes, de forma especial si consideramos que los reordenamientos de ALK son muy poco frecuentes y más propios de pacientes jóvenes. Por tanto, será complicado disponer de estudios específicos en este grupo de edad.

Los reordenamientos de los genes de ROS1 son menos frecuentes que los de EGFR con frecuencias en torno al 1-2 %. Otras mutaciones que actualmente empiezan a tratarse con terapias dirigidas son las mutaciones y amplificaciones de MET, mutaciones de BRAF (V600E), reordenamientos de RET y mutaciones de HER2 entre otros. De nuevo carecemos de datos específicos en población anciana.

Papel de la inmunoterapia en población anciana con cáncer de pulmón

La inmunoterapia ha irrumpido en el tratamiento estándar del cáncer de pulmón metastásico y ha modificado la historia natural de esta situación, incrementando el porcentaje de largos supervivientes.

En particular, el envejecimiento se asocia con una disminución en la función del sistema inmunitario, llamada inmunosenescencia, que puede explicar la susceptibilidad

de enfermedades asociada a la edad como infecciones y una respuesta deficiente a los tratamientos y de la vacunación. La inmunosenescencia induce alteraciones inmunidad innata y adaptativa; es en la inmunidad adaptativa donde se describe un declive más significativo, inmunidad donde se incluyen los linfocitos T y B (68). Estudios en animales y humanos han revelado una reducción de la actividad de las células T relacionada con la edad (particularmente con los linfocitos TCD4), incluyendo una reducida capacidad para proliferar y sobrevivir tras una estimulación el receptor de células T (TCR) y una reducida función efectora y de actividad citotóxica.

Otros cambios notables asociados a la edad y con relación a la inmunosenescencia descritos son la regulación positiva de receptores inhibitorios de superficie (como PD-1 y LAG-3), una disminución de moléculas coestimuladoras, altas concentraciones de citocinas inflamatorias, alta prevalencia de anticuerpos, capacidad reducida de respuesta antígenos exógenos de linfocitos B y disminución del número o deterioro de la función de células presentadoras de antígenos (CPA) como las células dendríticas y los macrófagos.

Parece estimable pues que este fenómeno de inmunosenescencia pueda estar afectando a la eficacia y/o seguridad de estos tratamientos.

Hasta la fecha, no hay ensayos aleatorizados fase III sobre la eficacia de terapias anti-PD1/PD-L1 en pacientes de pulmón ancianos con cáncer de pulmón de célula no pequeña avanzado.

Los datos más sólidos que encontramos respecto a esta población son los datos publicados de los estudios CheckMate-017 (nivolumab frente a docetaxel en segunda línea para pacientes con carcinoma escamoso de pulmón avanzado) y CheckMate-057 (nivolumab frente a docetaxel en segunda línea para pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado). No existe diferencia en beneficio por grupo de edad salvo en el subgrupo ≥ 75 años no mostró diferencias estadísticamente significativas, efecto atribuible posiblemente al pequeño tamaño muestral (29 y 43 paciente en ambos estudios).

El estudio CheckMate-171 (69) es un estudio fase II de brazo único de tratamiento con nivolumab en pacientes diagnosticados de cáncer escamoso de pulmón diseminado, ECOG 2 y/o edad ≥ 70 años tras uno o más tratamientos sistémicos con platino. En este estudio, el 100 % de los pacientes cumplía el criterio de edad. Los resultados muestran que la tolerabilidad y la eficacia del nivolumab en pacientes ancianos son comparables con las observadas en la población general (14 % de toxicidad G3-4 y medias de supervivencia global de 11,2 meses).

Más recientemente la eficacia y seguridad del nivolumab en pacientes con edad ≥ 75 años (68 pacientes evaluables por respuesta) con diagnóstico de CPCNP avanzado no escamoso ha sido evaluada por el programa de uso expandido en Italia. Estos datos nos han revelado una tasa de control de enfermedad del 42,9 %, con

un ILP y una SG de 3,2 y 7,6 meses, respectivamente. Los resultados de seguridad fueron consistentes con lo escrito anteriormente (el porcentaje de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue del 11,4 %).

Con relación a pacientes ancianos tratados con pembrolizumab (otro anticuerpo humanizado IgG4 anti-PD-1), existen datos de análisis de subgrupos por edad, > 65 y < 65 años; no obstante, estos análisis no están potenciados estadísticamente para esto, aunque sí demuestran un beneficio similar a favor de recibir tratamiento con pembrolizumab para ambos subgrupos.

En un estudio pivotal aleatorizado fase II/III (KEYNOTE-010), 1034 pacientes con una expresión de al menos un 1 % de PD-L1 fueron reclutados para establecer el rol de pembrolizumab (en dos diferentes dosis de 2 y 10 mg/kg) como segunda línea frente a docetaxel (45). En este estudio, el pembrolizumab demostró un aumento de SG independiente de la dosis administrada (HR: 0,71, $p = 0,0008$ con 2 mg/kg; HR: 0,61, $p < 0,0001$ con 10 mg/kg). En el análisis de SG predefinido por subgrupos de edad, este estudio mostró una reducción significativa del riesgo de muerte del 24 % en pacientes > 65 años (HR: 0,76; IC 95 %: 0,57-1,02) (70).

Los resultados se reproducen nuevamente en la fase III (KEYNOTE-024), que compara pembrolizumab como primera línea de tratamiento en pacientes con una expresión PD-L1 igual o superior al 50 %, con quimioterapia basada en platino (71).

El beneficio del pembrolizumab con respecto a la SLP fue evidente en todos los subgrupos examinados, incluida la edad de los pacientes (en 141 pacientes con edades < 65 años: HR 0,61; en 164 pacientes con edades ≥ 65 años: HR 0,45).

Finalmente, otros anticuerpos como el atezolizumab en segunda línea en comparación con docetaxel también han demostrado tener beneficio en SG en pacientes ancianos; la mediana de la SG fue de 14,1 y 9,2 meses para 397 pacientes ≥ 65 años, respectivamente (HR 0,66) (72).

La muestra de población anciana incluida en los ensayos clínicos sigue siendo poco representativa para poder aplicarla a la práctica clínica. Todos estos resultados deben tomarse con cautela a la hora de confirmar el impacto de la inmunoterapia en esta población. No obstante, demostrada la tendencia al beneficio en los diferentes ensayos y dado el aumento de población anciana tratable, tendremos que esperar los resultados de más estudios y no dejar de utilizar la inmunoterapia en estos pacientes si sus condiciones lo permiten.

Papel de los cuidados paliativos en cáncer de pulmón avanzado en el anciano

En un ensayo prospectivo se estableció la eficacia de la incorporación precoz del cuidado paliativo en el

paciente con cáncer de pulmón avanzado, mejorando la calidad de vida medida mediante la escala FACT-L (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung). En este ensayo, no solo mejoraron los parámetros de calidad de vida sino también la supervivencia global, de forma estadísticamente significativa (11,8 meses versus 8,9 meses, $p = 0,02$). En un subanálisis por género y edad de este ensayo, se detectaron diferencias en cuanto al impacto en calidad de vida y supervivencia. Específicamente, los varones jóvenes se beneficiaron más en términos de calidad de vida y estado de ánimo que las mujeres y los ancianos. Deberá valorarse de forma prospectiva el beneficio y los objetivos de la intervención precoz en la población anciana (73).

CONCLUSIONES

Las recomendaciones de manejo de la población anciana con cáncer de pulmón generalmente son similares a las recomendaciones de las guías clínicas de cáncer de pulmón del adulto. Sin embargo, esta población presenta un incremento de riesgo de toxicidad, tanto con cirugía, radioterapia y quimioterapia, lo que aporta un estrecho margen de beneficio terapéutico si no se evalúan bien los riesgos y los beneficios. La valoración geriátrica en esta población ha demostrado estimar expectativa de vida, modificar las decisiones terapéuticas y ajustar la opción de tratamiento para evitar la toxicidad.

Conflicto de intereses: la autora declara que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Regina Gironés Sarrió
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia
e-mail: reginagiro@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Rao A, Sharma N, Gajra A. Management of Lung Cancer in the Elderly. *Cancer Treat Res* 2016;170:251-84. DOI: 10.1007/978-3-319-40389-2_12
2. United Nations: World Population Aging Report 2019. Available from: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Report.pdf>
3. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España. Madrid: SEOM; 2021. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf
4. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlbeln H, et al. Cigarette smoking and lung cancer-relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012;131(5):1210-9.

5. Gironés Sarrió R, Torregrosa MD, López P, Gómez-Codina J, Rosell R. Smoking habits in elderly lung cancer patients: still no changes in epidemiology? A single-center experience. *Clin Transl Oncol* 2010;12(10):686-91.
6. Abdel-Rahman O. Changing epidemiology of elderly small cell lung cancer patients over the last 40 years; a SEER database analysis. *Clin Respir J* 2018;12(3):1093-9.
7. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(3-4):183-92.
8. Sacher AG, Dahlberg SE, Heng J, Mach S, Jänne PA, Oxnard GR. Association between younger age and targetable genomic alterations and prognosis in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2016;2(3):313-20.
9. Gironés R, Torregrosa D, Maestu I, Gómez-Codina J, Tenias JM, Rosell Costa R. Comprehensive geriatric assessment (CGA) of elderly lung cancer patients: a single-center experience. *J Geriatr Oncol* 2012;3(2):98-103.
10. Janssen-Heijnen ML, Smulders S, Lemmens VE, Smeenk FW, van Geffen HJ, Coebergh JW. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2004;59(7):602-7.
11. Vardy J, Dadasovich R, Beale P, Boyer M, Clarke SJ. Eligibility of patients with advanced non-small cell lung cancer for phase III chemotherapy trials. *BMC Cancer* 2009;9:130.
12. Aapro M, Kohne CH, Cohen HJ, Extermann M. Never too old? Age should be a barrier to enrollment in cancer clinical trials. *Oncologist* 2005;10:198-204.
13. Balducci L. Extermann management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5:224-37.
14. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9(9):1618-26.
15. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, 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(2):494-502.
16. Li D, Sun C-L, Kim H, Chung V, Koczywas M, Fakih M, et al. Geriatric assessment-driven intervention (GAIN) on chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2020;38:(Suppl 15):120210.
17. Maione P, Perrone F, Gallo C, Manzione L, Piantadosi F, Barbera S, et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. *J Clin Oncol* 2005;23(28):6865-72.
18. Maestu I, Muñoz J, Gómez-Aldaraví L, Esquerdo G, Yubero A, Torregrosa MD, et al. Assessment of functional status, symptoms and comorbidity in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with gemcitabine and vinorelbine. *Clin Trans Oncol* 2007;9(2):99-105.
19. Gironés R, Torregrosa D, Gómez-Codina J, Maestu I, Tenias JM, Rosell R. Lung cancer chemotherapy decisions in older patients: the role of patient preference and interactions with physicians. *Clin Transl Oncol* 2012;14(3):183-9.
20. Karl RC, Smith SK, Fabri PJ. Validity of major cancer operations in elderly patients. *Ann Surg Oncol* 1995;85:107-13.
21. PACE (Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly). Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65(2):156-63.
22. Saji H, Ueno T, Nakamura H, Okumura N, Tsuchida M, Sonobe M, et al. A proposal for a comprehensive risk scoring system for predicting postoperative complications in octogenarian patients with medically operable lung cancer: JACS1303. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;0:1-7.

23. Kulason K, Nouchi R, Hoshikawa Y, Noda M, Okada Y, Kawashima R. Indication of cognitive change and associated risk factor after thoracic surgery in the elderly: a pilot study *frontiers in aging*. *Neuroscience* 2017;9:1-10.
24. Antonio M, Saldaña J, Linares J, Ruffinelli JC, Palmero R, Navarro A, et al. Geriatric assessment may help decision-making in elderly patients with inoperable, locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2018;118(5):639-47.
25. Schulkes KJ, Hamaker ME, van den Bos F, van Elden LJ. Relevance of a geriatric assessment for elderly patients with lung cancer-a systematic review. *Clin Lung Cancer* 2016;17(5):341-9.e3.
26. Corre R, Greillier L, Le Caër H, Audigier-Valette C, Baize N, Bérard H, et al. Use of a comprehensive geriatric assessment for the management of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the phase III randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 study. *J Clin Oncol* 2016;34:1476-83.
27. Guerra M, Neves P, Miranda J. Surgical treatment of non-small cell lung cancer in octogenarians. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16(5):673-80.
28. Rivera C, Dahan M, Bernard A, Falcoz PE, Thomas P. Surgical treatment of lung cancer in the octogenarians: results of a nationwide audit. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:981-6.
29. Wang S, Wong ML, Hamilton N, Davoren JB, Jahan TM, Walter LC. Impact of age and comorbidity on nonsmall-cell lung cancer treatment in older veterans. *J Clin Oncol* 2012;30:1447-55.
30. Gray SW, Landrum MB, Lamont EB, McNeil BJ, Jaklitsch MT, Keaying NL. Improved outcomes associated with higher surgery rates for older patients with early stage nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2012;118:1404-11.
31. McKenna RJ Jr, Houck W, Fuller CB. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases. *Ann Thorac Surg* 2006;81:421-5.
32. Zuin A, Marulli G, Breda C, Bulf R, Schiavon M, Rebusso A, et al. Pneumonectomy for lung cancer over the age of 75 years: is it worthwhile? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10:931-5.
33. Okasaka T, Usami N, Taniguchi T, Kawaguchi K, Okagawa T, Suzuki H, et al. Can non-performance of radical systematic mediastinal lymphadenectomy be justified in elderly lung cancer patients? An evaluation using propensity-based survival analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:27-33.
34. Shapiro M, Mhango G, Kates M, Weiser TS, Chin C, Swanson SJ, et al. Extent of lymph node resection does not increase perioperative morbidity and mortality after surgery for stage I lung cancer in the elderly. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:516-22.
35. Nakanishi R, Yamashita T, Oka S. Video-assisted thoracic surgery lobectomy for non-small cell lung cancer in patients with a Charlson comorbidity index score of two or more. *J Thorac Oncol* 2010;5:56-61.
36. Lindberg K, Nyman J, Riesenfeld Källskog V, Hoyer M, Lund JÅ, Lax I, et al. Long-term results of a prospective phase II trial of medically inoperable stage I NSCLC treated with SBRT-the Nordic experience. *Acta Oncol* 2015;54:1096-104.
37. Versteegen NE, Lagerwaard FJ, Hashemi SM, Dahele M, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after SABR for early stage non-small-cell lung cancer: optimizing follow-up schedules for salvage therapy. *J Thorac Oncol* 2015;10:1195-200.
38. Mauguen A, Le Pe´choux C, Saunders MI, Schild SE, Turrisi AT, Baumann M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2788-97.
39. Cheung P, Faria S, Ahmed S, Chabot P, Greenland J, Kurien E, et al. Phase II study of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for stage T1-3 N0 M0 non-small cell lung cancer. *NCIC CTG BR.25*. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(8).
40. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-9.
41. Cuffe S, Booth CM, Peng Y, Darling GE, Li G, Kong W, et al. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2012;30:1813-21.
42. Park S, Kim IR, Baek KK, Lee SJ, Chang WJ, Maeng CH, et al. Prospective analysis of quality of life in elderly patients treated with adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24:1630-9.
43. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl_4):iv1-21.
44. Tabchi S, Kassouf E, Rassy EE, Kourie HR, Martin J, Campeau M, et al. Management of stage III non-small cell lung cancer. *Cancer* 2012;118(18):4478-85.
45. Huisman MG, Kok M, de Bock GH, van Leeuwen BL. Delivering tailored surgery to older patients: Preoperative geriatric assessment domains and screening tools -a systematic review of systematic reviews. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(1):1-14.
46. Park S, Kim IR, Baek KK, Lee SJ, Chang WJ, Maeng CH, et al. Prospective analysis of quality of life in elderly patients treated with adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24:1630-9.
47. Wisnivesky JP, Halm EA, Bonomi M, Smith C, Mhango G, Bagiella E. Postoperative radiotherapy for elderly patients with stage III lung cancer. *Cancer* 2012;118:4478-85.
48. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442-50.
49. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomized controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOGO301). *Lancet Oncol* 2012;13:671-8.
50. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, Bonner JA, McGinnis WL, Mailliard JA, et al. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2003;21:3201-6.
51. The ELVIS Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:66-72.
52. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1079-88.
53. Russo A, Rizzo S, Fulfaro F, Adamo V, Santini D, Vincenzi B, et al. Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a literature-based meta-analysis. *Cancer* 2009;115:1924-31.
54. Zhu J, Sharma DB, Gray SW, Chen AB, Weeks JC, Schrag D. Carboplatin and paclitaxel with vs without bevacizumab in older patients with advanced non-small cell lung cancer. *JAMA* 2012;307:1593-601.
55. Socinsky MA, Langer CJ, Okamoto I, Hon JK, Hirsh V, Dakhil SR, et al. Safety and efficacy of weekly nab[®]-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24(2):314-21.
56. Gridelli C, Chen T, Ko A, Ong TJ, O'Brien M, Socinski M, et al. P1.48: nab-paclitaxel+carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: outcomes in elderly patients with squamous histology: track: advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2016;11(10S):S213.
57. Gridelli C, Rossi A, Di Maio M, Leo S, Filipazzi V, Favaretto AG, et al. Rationale and design of MILES-3 and MILES-4 studies: two randomized phase 3 trials comparing single-agent

- chemotherapy versus cisplatin-based doublets in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014;15(2):166-70.
58. Langer CJ, Socinski MA, Patel JD, Sandler AB, Schiller JH, Leon L, et al. Isolating the role of bevacizumab in elderly patients with previously untreated nonsquamous non-small cell lung cancer: secondary analyses of the ECOG 4599 and point-break trials. *Am J Clin Oncol* 2016;39(5):441-7.
 59. Meoni G, Cecere FL, Lucherini E, Di Costanzo F. Medical treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: a review of the role of chemotherapy and targeted agents. *J Geriatr Oncol* 2013;4:282-90.
 60. Wu CH, Fan WC, Chen YM, Chou KT, Shih JF, Tsai CM, et al. Second-line therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy is as effective as for younger patients. *J Thorac Oncol* 2010;5:376-9.
 61. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):400-19.
 62. Fruh M, De Ruysscher D, Popat S, Crino L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):99-105.
 63. Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Small Cell Lung Cancer. Version 2. 2021. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf
 64. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shivdasani P, et al. MET Exon 4 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age in stage-dependent MET genomic amplification and c-Met overexpression. *J Clin Oncol* 2016;34(7):721-30.
 65. Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, Kobayashi K, Harada M, Okinaga S, et al. First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study. *J Thorac Oncol* 2012;7:1417-22.
 66. Roviello G, Zanotti L, Cappelletti MR, Gobbi A, Dester M, Paganini G, et al. Are EGFR tyrosine kinase inhibitors effective in elderly patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer? *Clin Exp Med* 2018;18(1):15-20.
 67. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703.
 68. Funakoshi T, Muss H, Moschos S. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Immunol Res* 2016;4(Suppl. 1):A159.
 69. Popat S, Ardizzoni A, Ciuleanu T, Cobo Dols M, Laktionov K, Szilasi M, et al. 1303PD Nivolumab in previously treated patients with metastatic squamous NSCLC: results of a European single-arm, phase 2 trial (CheckMate 171) including patients aged \geq 70 years and with poor performance status. *Annals of Oncology* 2017;28(Suppl. 5):v460-96.
 70. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540-50.
 71. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-33.
 72. Barlesi F, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel S, Hida T, et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl. 9):ix139-56.
 73. Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A, Pirl WF, Park ER, Jackson VA, et al. Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(8):834-41. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.5046