



TRATTAMENTO DEL NSCLC AVANZATO/METASTATICO, SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER, NEL PAZIENTE ANZIANO E CON PS 2

Il carcinoma polmonare è un tumore frequente nell'età avanzata. Difatti, oltre il 50% dei pazienti affetti da neoplasia polmonare ha più di 65 anni e circa il 30% ha più di 70 anni [164]. Il limite di età oltre il quale il paziente può essere definito anziano resta ancora controverso. Gli studi epidemiologici indicano i 65 anni come età limite per individuare un anziano, ma generalmente negli studi clinici vengono utilizzati i 70 anni, età in cui si cominciano ad evidenziare maggiormente i processi della senescenza [165]. Un altro aspetto da considerare è una ridotta funzionalità d'organo, soprattutto quella renale, epatica e midollare, che potrebbero determinare un incremento degli effetti collaterali correlati alla chemioterapia. A questo, vanno poi aggiunte le patologie concomitanti, soprattutto quelle cardiovascolari. Tutti fattori da tenere in considerazione per la scelta della chemioterapia della malattia metastatica poiché essa si avvale di regimi a base di platino con tutte le problematiche di tossicità ad esso correlate.

La chemioterapia con agente singolo è stato il primo approccio terapeutico all'anziano affetto da NSCLC metastatico. Infatti, il primo studio randomizzato di fase III mai condotto negli anziani, denominato ELVIS (Elderly Lung cancer Vinorelbine Italian Study), ha evidenziato su 161 pazienti che la vinorelbina (30 mg/m² al giorno 1 e 8 ogni 3 settimane) era in grado di migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto (sopravvivenza mediana 27 versus 21 settimane; p = 0.04) senza gravare sulla tossicità [166]. Al momento è stato condotto un solo studio randomizzato di fase III, che ha confrontato direttamente due monochemioterapie. In questo studio, la vinorelbina (25 mg/m², giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) è stata confrontata con il docetaxel (60 mg/m², al giorno 1, ogni 3 settimane). Sono stati arruolati un totale di 182 pazienti. Il docetaxel ha riportato una risposta obiettiva (22.7% versus 9.9%; p = 0.019) e una PFS (5.4 versus 3.1 mesi; p < 0.001) statisticamente superiori alla vinorelbina. Inoltre, il docetaxel ha determinato una OS mediana migliore della vinorelbina (14.3 versus 9.9 mesi; p = 0.065) anche se non statisticamente significativa con la sopravvivenza ad un anno del 58.6% e del 36.7%, rispettivamente. La principale tossicità è stata la neutropenia di grado 3-4 (82.9% per il docetaxel e 69.3% per la vinorelbina; p = 0.031) [167]. Il più ampio studio randomizzato di fase III mai condotto nei pazienti anziani affetti da NSCLC avanzato è lo studio MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study) che ha randomizzato oltre 700 pazienti a ricevere la combinazione di gemcitabina (1000 mg/m²) + vinorelbina (25 mg/m²), somministrate al giorno 1 e 8 ogni 3 settimane, versus una monochemioterapia con gemcitabina (1200 mg/m², giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) oppure vinorelbina (30 mg/m², al giorno 1 e 8, ogni 3 settimane). Tale combinazione non ha mostrato alcun vantaggio in termini di risposte obiettive, tempo alla progressione, sopravvivenza mediana e qualità di vita rispetto alla terapia con agente singolo, differendo solo per il profilo di tossicità che nel complesso è stato accettabile [168]. Pertanto, la monochemioterapia con farmaco di terza generazione è raccomandata nei pazienti anziani affetti da NSCLC avanzato. La scelta dell'agente singolo dovrebbe essere basata sul profilo di tossicità del farmaco, sulla farmacocinetica e sulle comorbidità del paziente da trattare.

I primi dati sulla terapia a base di platino nei pazienti anziani con NSCLC in fase avanzata provengono da analisi retrospettive di grandi studi randomizzati. Tre studi randomizzati di fase III prospettici hanno testato combinazioni a base di platino in pazienti con età > 70 anni. Complessivamente questi studi hanno sottolineato che l'approccio terapeutico ai pazienti



anziani mediante schemi a base di platino con dosi piene, normalmente impiegate anche per pazienti più giovani, pur non riportando risultati particolarmente interessanti risultano anche gravati di importanti tossicità [169-171]. Pertanto, è auspicabile ristudiare schemi a base di platino nuovamente nella popolazione anziana. Diversi studi clinici, prospettici, di fase II, dedicati specificamente alla popolazione anziana, hanno testato combinazioni di platino con farmaci di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina, taxani) esplorando schemi innovativi e dosi attenuate di platino. I risultati cumulativi di due studi di fase III, denominati MILES 3 e 4, di confronto tra cisplatino in combinazione con pemetrexed, nell'istologia non squamosa, o con gemcitabina versus pemetrexed o gemcitabina come agente singolo, a fronte di un vantaggio in PFS (HR 0.76; $p = 0.005$) e risposte obiettive (15.5% versus 8.5%; $p = 0.02$) a favore degli schemi a base di cisplatino, non ha riportato alcuna differenza in OS (HR 0.86; $P = 0.14$) con un peggioramento del profilo di tossicità [172]. Pertanto, solo in pazienti anziani ben selezionati con un buon performance status (PS) e senza patologie concomitanti maggiori una combinazione a base di platino con dosi attenuate potrebbe essere una valida opzione terapeutica.

Una consensus di esperti sull'argomento ha individuato dei fattori considerati rilevanti per definire lo stato generale del paziente: età, performance status, funzionalità renale, cardiopatia, accidenti vascolari cerebrali, ipertensione non controllata, neuropatia, perdita dell'udito, metastasi cerebrali sintomatiche, disturbi psichiatrici severi, assenza del supporto di un badante. Sulla valutazione di questi fattori è stato tracciato un algoritmo che può essere di aiuto nella pratica clinica consentendo di suddividere i pazienti con NSCLC "unfit" in tre gruppi principali: pazienti non suscettibili di un trattamento con regimi contenenti cisplatino; pazienti non suscettibili di un trattamento con regimi contenenti carboplatino; pazienti non suscettibili di un trattamento con monochemioterapia [173].

Per quanto riguarda la combinazione di chemio-immunoterapia, non esistono studi clinici randomizzati pubblicati che ne valutino il profilo di efficacia e sicurezza nella popolazione anziana. Tuttavia, dati di real-world sulla monoterapia con immunoterapia sembrano supportarne l'utilizzo in anziani "fit", in assenza di controindicazioni cliniche [174]. In merito a tale argomento, un expert panel meeting di AIOT ha confermato che l'età non è di per sé una limitazione per il trattamento con immunoterapia, laddove l'età deve infatti essere considerata come un surrogato di una potenziale fragilità. Complessivamente, l'efficacia della immunoterapia nella popolazione anziana è supportata dalle evidenze, così come la buona tollerabilità per quanto riguarda la monoterapia. Al contrario, relativamente alla chemio-immunoterapia, la tollerabilità è limitata principalmente dalla tossicità dei componenti chemioterapici delle terapie di combinazione [175].

La classificazione del (PS) dei pazienti oncologici proposta dall'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), ampiamente adottata in tutto il mondo, definisce PS 2 come pazienti sintomatici e costretti a letto, anche se per meno del 50% della giornata [176]. Tali pazienti rappresentano una significativa proporzione dei casi di carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, già alla diagnosi, sia a causa dei sintomi legati alla malattia sia per la presenza di patologie concomitanti sintomatiche [177]. I pazienti con PS 2 hanno una prognosi nettamente peggiore rispetto a quelli che alla diagnosi presentano un PS migliore: la sopravvivenza mediana è, infatti, nell'ordine di 3-5 mesi, con una percentuale di sopravvissuti a 12 mesi inferiore al 20% [178]. Il sottogruppo di pazienti con PS 2 è sicuramente sottorappresentato nella popolazione di pazienti inseriti in sperimentazione clinica, e questo, ad oggi, pregiudica moltissimo la forza delle raccomandazioni possibili per questo tipo di pazienti [179]. Ad esclusione di due studi randomizzati pubblicati nel 2013, la maggior parte delle evidenze disponibili sul trattamento di questa categoria



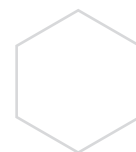
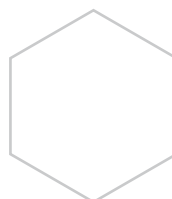
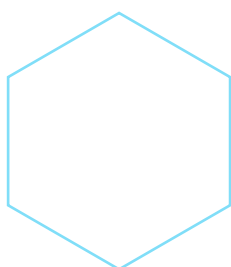
di pazienti, è basata sulle analisi del limitato sottogruppo di pazienti con PS 2 inseriti in studi non dedicati a tale popolazione, ma in cui i pazienti PS 2 erano eleggibili insieme con i pazienti considerati "fit" (PS 0-1). Naturalmente, l'analisi di tali sottogruppi è confusa da un inevitabile "bias" di selezione, e un'evidenza più solida può venire solo da studi dedicati [179]. Il primo studio comparava il trattamento con carboplatino e pemetrexed al solo pemetrexed come prima linea di terapia, per i pazienti con NSCLC e PS 2, con obiettivo primario la sopravvivenza (OS). I risultati hanno evidenziato che l'ORR era 23.8% vs. 10.3% ($p = 0.32$) a favore della combinazione. I risultati in sopravvivenza hanno confermato la maggiore efficacia della doppietta verso la monoterapia: sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana 5.8 vs. 2.8 (HR, 0.46; 95% CI, 0.35 to 0.63; $P < .001$); OS mediana 9.3 vs. 5.3 mesi (HR, 0.62; 95% CI, 0.46 to 0.83; $P = .001$). Il profilo di tossicità ha evidenziato una maggiore incidenza di anemia nel braccio di combinazione. Questo studio ha confermato che i pazienti con ECOG PS 2 possono beneficiare di un trattamento con doppietta a base di platino in prima linea, con miglioramento statisticamente significativo in ORR, PFS ed OS [180]. Il secondo studio, il CAPPA-2, aveva come obiettivo primario quello di valutare la differenza in efficacia tra il trattamento standard con gemcitabina 1200 mg/mq q1,8 q 21 ed il braccio sperimentale con cisplatino 60 mg/mq e gemcitabina 1000 mg/mq 1,8 q 21. I risultati ottenuti su 57 pazienti, hanno dimostrato che i pazienti trattati con l'associazione di cisplatino e gemcitabina hanno avuto un miglioramento in PFS (mediana 1.7 vs. 3.3 mesi, HR 0.49, 95% CI 0.27-0.89, $p=0.017$), in OS (mediana 3.0 mesi vs. 5.9 con cisplatino gemcitabina HR 0.52, 95% CI 0.28-0.98, $p=0.039$) ed in tasso di risposta (4% vs. 18% $p=0.19$) [181]. Pur non esistendo ulteriori studi dedicati ai pazienti con PS 2 che abbiano dimostrato l'efficacia della chemioterapia rispetto alla sola terapia di supporto, un'importante evidenza in tal senso veniva già dalla metanalisi del 1995, che ha dimostrato per i pazienti con NSCLC avanzato un significativo beneficio per la chemioterapia (in particolare per la chemioterapia contenente platino) rispetto alla sola terapia di supporto, in termini di prolungamento della sopravvivenza globale [132, 182]. L'analisi per sottogruppi in base al PS confermava il beneficio del trattamento contenente platino sia per i pazienti con buon PS che per quelli con PS scaduto. Va sottolineato però che la chemioterapia contenente platino, è comunque associata ad una tossicità non trascurabile, e probabilmente tale da non rendere fattibile il trattamento in molti pazienti che presentino condizioni scadute. Naturalmente, la prognosi assoluta dei pazienti con PS 2 si conferma peggiore rispetto ai pazienti in migliori condizioni, essendo la proporzione di pazienti vivi a 1 anno nel gruppo trattato con chemioterapia pari al 34%, 26% e 14%, rispettivamente nei pazienti con PS 0, 1 e 2.

Numerosi farmaci di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel), che quando somministrati come agenti singoli sono sicuramente caratterizzati da un profilo di tollerabilità migliore rispetto alla polichemioterapia contenente platino, hanno dimostrato, in studi randomizzati, vantaggio in termini di sopravvivenza globale e/o qualità di vita rispetto alla sola terapia di supporto [166, 182, 183]. Pur ribadendo che nessuno di questi studi era dedicato ai pazienti con PS 2, la mono-chemioterapia con un farmaco di terza generazione appare quindi, per questi pazienti, un trattamento efficace e fattibile in termini di tollerabilità. La scelta del farmaco specifico dovrebbe essere basata sul profilo di tossicità e sul tipo di comorbidità presentate dal paziente. Dati a sostegno dell'impiego di una combinazione a 2 farmaci contenente carboplatino vengono dall'analisi per sottogruppi di uno studio CALGB (Cancer And Leukemia Group B) di confronto tra carboplatino + paclitaxel versus paclitaxel da solo [184]. Tale studio prevedeva l'inclusione di pazienti con PS compreso tra 0 e 2. In particolare, 107 pazienti (il 18% della popolazione in studio) presentavano PS 2. La combinazione di carboplatino e paclitaxel ha prodotto, nel sottogruppo di pazienti con PS 2, un beneficio statisticamente



significativo in termini di sopravvivenza globale rispetto al paclitaxel da solo. La combinazione era associata, come prevedibile, ad un rischio più elevato di tossicità ematologica, di nausea e/o vomito e di tossicità severa in generale. In conclusione, pur essendo dimostrata l'efficacia della chemioterapia anche nei pazienti con PS 2, esistono poche dimostrazioni solide, ovvero ottenute in studi dedicati, dell'opportunità - in termini di rapporto rischio/beneficio - di somministrare a questi pazienti la poli-chemioterapia contenente platino, che rappresenta invece il trattamento standard per i pazienti "fit".

Le evidenze sull'utilizzo della immunoterapia nei pazienti con PS 2 sono ancor più limitate, poiché i pazienti con queste caratteristiche cliniche non sono stati inclusi nei principali studi clinici con immunoterapici. Sebbene lo studio PePS 2 abbia valutato positivamente la tollerabilità e l'attività di pembrolizumab in pazienti con ECOG PS2, solamente 9/60 pazienti inclusi in questo studio hanno ricevuto il trattamento in prima linea [185]. Inoltre, diversi studi di real-world sull'utilizzo di immunoterapia in linee successive, evidenziano una OS dimezzata per i pazienti con PS 2 rispetto a quelli con PS 0-1 [186-188]. Di notevole interesse una recente evidenza relativa ai pazienti con NSCLC avanzato con PD-L1 iperespresso e PS2 trattati con pembrolizumab nel setting di prima linea, dove è emerso che i pazienti con PS2 correlato al carico di malattia avevano outcomes nettamente peggiori sia in termini di OS che PFS rispetto a coloro con PS2 determinato dalle comorbidità [189]. Inoltre, sempre più studi retrospettivi stanno evidenziando come il PS 2 sia, insieme ad altre caratteristiche cliniche, un fattore prognostico negativo indipendente per il trattamento con monoimmunoterapia di prima linea, essendo anche associato ad effetti detrimental [190-192]. Lo studio IPSOS è stato il primo studio di fase 3 randomizzato condotto nella popolazione unfit al platino (per età, comorbidità, o PS 2-3), che ha confrontato la immunoterapia con atezolizumab rispetto alla monochemioterapia nella prima linea di trattamento [193]. Nonostante la conferma di una prognosi sfavorevole, la OS è risultata superiore nei pazienti che hanno ricevuto atezolizumab (OS a 2 anni 24% vs 12%)[193]. Anche in questo setting, AIOT ha riunito un panel di esperti per definire delle opinioni condivise. Gli esperti hanno concluso che le limitate evidenze sono a favore di una buona tollerabilità della monoimmunoterapia nei pazienti con NSCLC PS2. Tuttavia, un alert sulla tollerabilità è stato posto sulle terapie di combinazione, principalmente in relazione alle chemioterapie associate ed alla aggiunta degli anti-CTLA4. Gli esperti hanno inoltre concluso che l'efficacia della immunoterapia può complessivamente essere ipotizzata nel setting del PS2, che tuttavia rimane una categoria prognosticamente sfavorevole rispetto ai pazienti con PS 0-1 [194].





RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da NSCLC avanzato, non oncogene-addicted, e PS 2, la chemioterapia produce un beneficio rispetto alla sola terapia di supporto in termini di sopravvivenza globale e qualità di vita. Tali pazienti sono pertanto candidati a ricevere un trattamento chemioterapico di I linea.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Per i pazienti anziani fragili con PS 2 affetti da NSCLC avanzato, non oncogene-addicted, e senza patologie concomitanti che ne controindichino l'impiego, nella pratica clinica una mono-chemioterapia con un farmaco di III generazione appare la scelta preferibile. Combinazioni contenenti platino (carboplatino oppure dosi ridotte di cisplatino) rappresentano una possibile alternativa.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Per i pazienti anziani non fragili, affetti da NSCLC avanzato, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, ben selezionati con un buon performance status (PS 0-1), senza patologie concomitanti maggiori e con adeguata funzionalità d'organo, nella pratica clinica la chemioterapia con regimi di III generazione a base di platino con dosi attenuate in associazione o meno ad immunoterapia a seconda dell'istotipo del tumore è una opzione terapeutica alternativa alla monochemioterapia.*

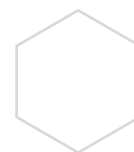
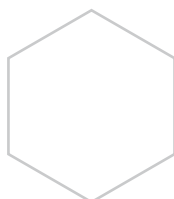
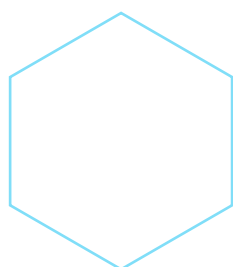
LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Nei pazienti fragili, PS 2, affetti da NSCLC non oncogene-addicted con espressione di PD-L1 ≥ 50%, l'indicazione ad un trattamento monoimmunoterapico in prima linea è raccomandato. Nei pazienti con PD-L1 < 50%, le combinazioni di chemio-immunoterapia devono essere valutate caso per caso, anche in base al profilo di tossicità.*

LIVELLO DI EVIDENZA III

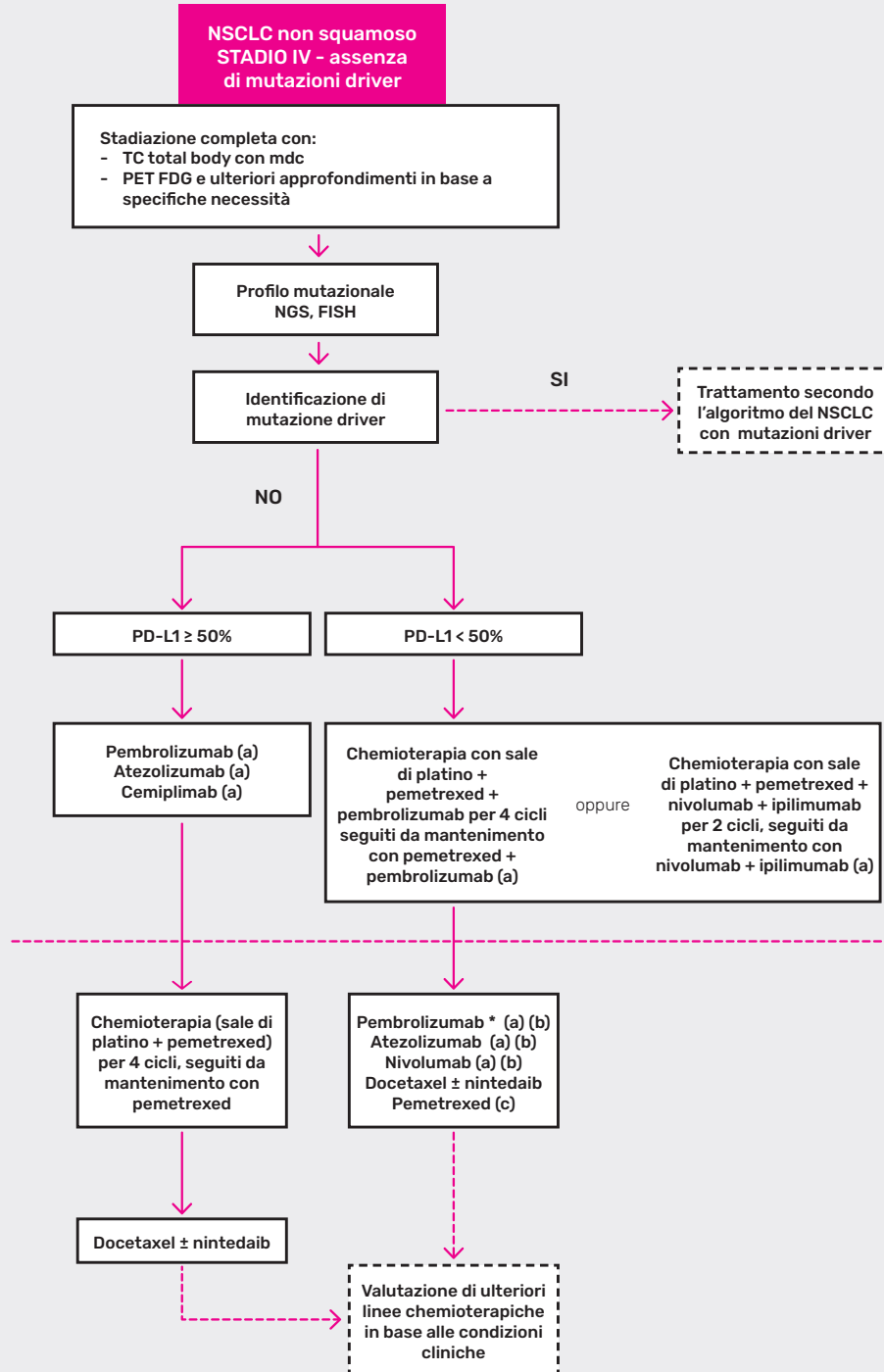
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B





ALGORITMO DI TRATTAMENTO NEL NSCLC STADIO IV NON DRIVER

a.



* se PD-L1 ≥ 1%

(a) in assenza di controindicazioni alla immunoterapia

(b) Se non utilizzata immunoterapia in prima linea

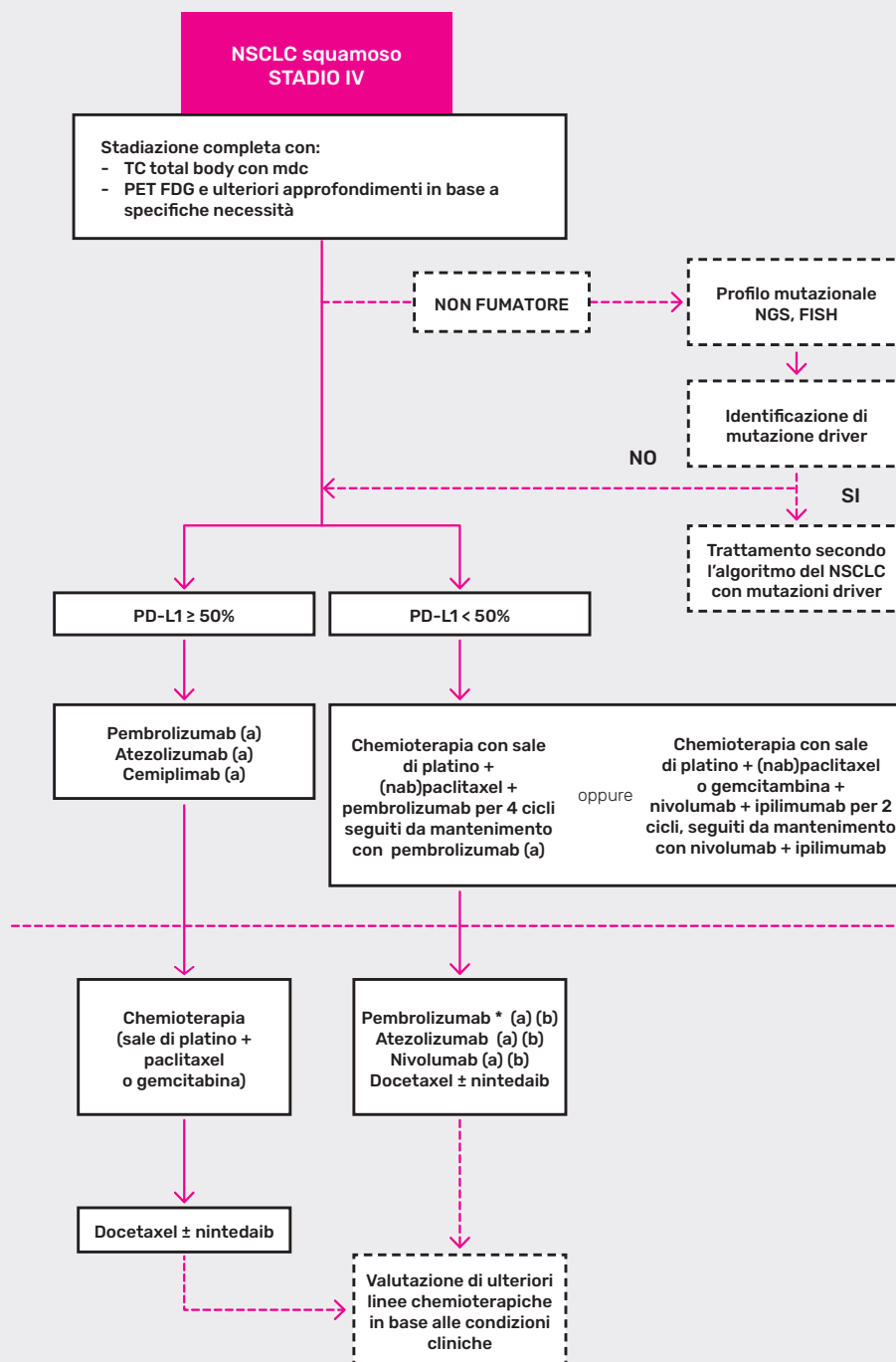
(c) Se non utilizzato nella doppietta di prima linea

N.B.: considerare monochemioterapia o doppietta con sale di platino a dosaggi personalizzati nei pazienti anziani e fragili con PS 2



ALGORITMO DI TRATTAMENTO NEL NSCLC STADIO IV NON DRIVER

b.



*se PD-L1 ≥ 1%

(a) in assenza di controindicazioni alla immunoterapia

N.B. considerare monochemioterapia o doppietta con sale di platino a dosaggi personalizzati nei pazienti anziani e fragili con PS 2



BIBLIOGRAFIA

1. Mok, T.S., et al., Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009. **361**(10): p. 947-57.
2. Fukuoka, M., et al., Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*, 2011. **29**(21): p. 2866-74.
3. Maemondo, M., et al., Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 2010. **362**(25): p. 2380-8.
4. Inoue, A., et al., Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol*, 2013. **24**(1): p. 54-9.
5. Mitsudomi, T., et al., Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010. **11**(2): p. 121-8.
6. Rosell, R., et al., Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(3): p. 239-46.
7. Zhou, C., et al., Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(8): p. 735-42.
8. Wu, Y.L., et al., First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol*, 2015. **26**(9): p. 1883-1889.
9. Sequist, L.V., et al., Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(27): p. 3327-34.
10. Yang, J.C., et al., Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(27): p. 3342-50.
11. Wu, Y.L., et al., Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(2): p. 213-22.
12. Yang, J.C., et al., Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(2): p. 141-51.
13. Park, K., et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(5): p. 577-89.
14. Paz-Ares, L., et al., Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*, 2017. **28**(2): p. 270-277.
15. Wu, Y.L., et al., Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(11): p. 1454-1466.
16. Mok, T.S., et al., Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(22): p. 2244-2250.
17. Seto, T., et al., Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(11): p. 1236-44.
18. Rosell, R., et al., Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 2017. **5**(5): p. 435-444.
19. Nakagawa, K., et al., Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. **20**(12): p. 1655-1669.
20. Mok, T.S., et al., Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2016. **376**(7): p. 629-640.
21. Soria, J.-C., et al., Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2017. **378**(2): p. 113-125.
22. Ramalingam, S.S., et al., Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*, 2020. **382**(1): p. 41-50.
23. Planchard D., et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2023 Nov 23;389(21): 1935-1948



24. Cho BC., et al. LBA14 Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results from MARIPOSA, a phase III, global, randomized, controlled trial. *Ann Oncol* S1306
25. Gristina, V., et al., The significance of epidermal growth factor receptor uncommon mutations in non-small cell lung cancer: A systematic review and critical appraisal. *Cancer Treatment Reviews*, 2020. **85**: p. 101994.
26. Passaro, A., et al., Recent Advances on the Role of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of NSCLC With Uncommon, Non Exon 20 Insertions, EGFR Mutations. *Journal of Thoracic Oncology*, 2020.
27. Yang, J.C., et al., Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(7): p. 830-8.
28. Cho, J.H., et al., Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol*, 2020. **38**(5): p. 488-495.
29. Zhou, C., et al., OA04.03 Mobocertinib in NSCLC With EGFR Exon 20 Insertions: Results From EXCLAIM and Pooled Platinum-Pretreated Patient Populations. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021. **16**(3, Supplement): p. S108.
30. Riely, G.J., et al., 1261MO Updated results from a phase I/II study of mobocertinib (TAK-788) in NSCLC with EGFR exon 20 insertions (exon20ins). *Annals of Oncology*, 2020. **31**: p. S815-S816.
31. Yun, J., et al., Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET Bispecific Antibody, in Diverse Models of EGFR Exon 20 Insertion-Driven NSCLC. *Cancer Discov*, 2020. **10**(8): p. 1194-1209.
32. Park, K., et al., Amivantamab (JNJ-61186372), an anti-EGFR-MET bispecific antibody, in patients with EGFR exon 20 insertion (exon20ins)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*, 2020. **38**(15_suppl): p. 9512-9512.
33. Zhou C. et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *N Engl J Med* 2023;389:2039-2051
34. Janne, P.A., et al., AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015. **372**(18): p. 1689-99.
35. Yang, J.C., et al., Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(12): p. 1288-1296.
36. Goss, G., et al., Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 2016. **17**(12): p. 1643-1652.
37. Papadimitrakopoulou, V.A., et al., Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol*, 2020. **31**(11): p. 1536-1544.
38. Passaro A. et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2022, May;33 (5):466-487
39. Mok T, et al. Nivolumab + chemotherapy versus chemotherapy in patients with EGFR-mutated metastatic non-small cell lung cancer with disease progression after EGFR tyrosine kinase inhibitors in CheckMate 722. Oral presentation at: ESMO Asia; Singapore; 2022
40. Yang J., et al. Pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant, EGFR-mutant, metastatic nonsquamous NSCLC: Phase 3 KEYNOTE-789 study. Oral presentation at: ASCO 2023
41. Nogami N., et al. IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain. *J Thorac Oncol* 2022 Feb;17(2):309-323
42. Lu S., et al. Sintilimab plus bevacizumab biosimilar IBI305 and chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): first interim results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022 Sep;23(9):1167-1179
43. Passaro, A., et al., Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. *Nature Cancer*, 2021.
44. Oxnard, G.R., et al., TATTON: a multi-arm, phase Ib trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in EGFR-mutant lung cancer. *Annals of Oncology*, 2020. **31**(4): p. 507-516.
45. Mazieres J., et al. LBA52 - Tepotinib + osimertinib for EGFRm NSCLC with MET amplification (METamp) after progression on first-line (1L) osimertinib: Initial results from the INSIGHT 2 study. Oral presentation at: ESMO 2022
46. Ahn MJ, et al., EP08.02-140 MET Biomarker-based Preliminary Efficacy Analysis in SAVANNAH: savolitinib+osimertinib in EGFRm NSCLC Post-Osimertinib. Presented at: WCLC 2022
47. Passaro A., et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol* 2024 Jan;35(1):77-90



48. Leigh N, et al. Subcutaneous Amivantamab Plus Lazertinib Vs Intravenous Amivantamab Plus Lazertinib In EGFR-mutated, Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): PALOMA-3, A Phase 3, Global, Randomized, Controlled Trial. 2024 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. May 31, 2024
49. Weickhardt, A.J., et al., Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2012. **7**(12): p. 1807-1814.
50. Yu, H.A., et al., Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol*, 2013. **8**(3): p. 346-51.
51. Xu, Q., et al., First-line continual EGFR-TKI plus local ablative therapy demonstrated survival benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with oligoprogressive disease. *J Cancer*, 2019. **10**(2): p. 522-529.
52. Mu, Y., et al., Clinical Modality of Resistance and Subsequent Management of Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Failing Treatment with Osimertinib. *Target Oncol*, 2019. **14**(3): p. 335-342.
53. Kwak, E.L., et al., Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2010. **363**(18): p. 1693-703.
54. Soda, M., et al., Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 2007. **448**(7153): p. 561-6.
55. Antoniu, S.A., Crizotinib for EML4-ALK positive lung adenocarcinoma: a hope for the advanced disease? Evaluation of Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;**363**(18):1693-703. *Expert Opin Ther Targets*, 2011. **15**(3): p. 351-3.
56. Shaw, A.T., et al., Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2013. **368**(25): p. 2385-94.
57. Solomon, B.J., et al., First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2014. **371**(23): p. 2167-77.
58. Solomon, B.J., et al., Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(22): p. 2251-2258.
59. Soria, J.C., et al., First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 2017. **389**(10072): p. 917-929.
60. Nakagawa, K., et al., Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2020. **139**: p. 195-199.
61. Peters, S., et al., Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2017. **377**(9): p. 829-838.
62. Mok, T., et al., Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*, 2020. **31**(8): p. 1056-1064.
63. Camidge, D.R., et al., Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*, 2020. **38**(31): p. 3592-3603.
64. Shaw, A.T., et al., First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(21): p. 2018-2029.
65. Solomon BJ. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. *J Clin Oncol* 2024 May 31;JCO2400581. doi: 10.1200/JCO.24.00581
66. Selvaggi, G., et al., ID:1882 Phase III Randomized Study of Ensartinib vs Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) POSITIVE NSCLC Patients: eXalt3. *Journal of Thoracic Oncology*, 2020. **15**(10, Supplement): p. e41-e42.
67. Shaw, A.T., et al., Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2014. **370**(13): p. 1189-1197.
68. Kim, D.W., et al., Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(4): p. 452-463.
69. Novello, S., et al., Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol*, 2018. **29**(6): p. 1409-1416.
70. Shaw, A.T., et al., Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(7): p. 874-886.
71. Cho, B.C., et al., ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*, 2017. **12**(9): p. 1357-1367.
72. Huber, R.M., et al., Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. *J Thorac Oncol*, 2020. **15**(3): p. 404-415.



73. Shaw, A.T., et al., Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(12): p. 1590-1599.
74. Solomon, B.J., et al., Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(12): p. 1654-1667.
75. Shaw, A.T., et al., ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(16): p. 1370-1379.
76. Davies, K.D., et al., Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2012. **18**(17): p. 4570-9.
77. Shaw, A.T., et al., Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2014. **371**(21): p. 1963-71.
78. Mazières, J., et al., Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(9): p. 992-9.
79. Landi, L., et al., Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. *Clin Cancer Res*, 2019. **25**(24): p. 7312-7319.
80. Moro-Sibilot, D., et al., Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. *Ann Oncol*, 2019. **30**(12): p. 1985-1991.
81. Long-Term Efficacy and Safety of Entrectinib in ROS1 Fusion-Positive NSCLC. *JTOCRR 2022 Jun*;3(6):100322
82. Cho, B.C., et al., MA11.07 Phase 1/2 TRIDENT-1 Study of Repotrectinib in Patients with ROS1+ or NTRK+ Advanced Solid Tumors. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021. **16**(3, Supplement): p. S174-S175.
83. Yun, M.R., et al., Repotrectinib Exhibits Potent Antitumor Activity in Treatment-Naïve and Solvent-Front-Mutant ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*, 2020. **26**(13): p. 3287-3295.
84. Shaw, A.T., et al., Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*, 2019. **20**(12): p. 1691-1701.
85. Naoki, K., et al., Missense mutations of the BRAF gene in human lung adenocarcinoma. *Cancer Res*, 2002. **62**(23): p. 7001-3.
86. Planchard, D., et al., Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(5): p. 642-50.
87. Planchard, D., et al., Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(10): p. 1307-1316.
88. Mazieres, J., et al., Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*, 2019. **30**(8): p. 1321-1328.
89. Drilon, A., et al., Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? *J Thorac Oncol*, 2017. **12**(1): p. 15-26.
90. Drilon, A., et al., OA12.02 Updated Antitumor Activity of Crizotinib in Patients with MET Exon 14-Altered Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2018. **13**(10): p. S348.
91. Camidge, D.R., et al., Crizotinib in Patients With MET-Amplified NSCLC. *J Thorac Oncol*, 2021.
92. Mazieres J., et al. Tepotinib treatment in Patients With MET Exon 14-Skipping Non-Small Cell Lung Cancer: Long-term Follow-up of the VISION Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. Published online June 04, 2023.
93. Wolf, J., et al., Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(10): p. 944-957.
94. Drilon, A., et al., Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(9): p. 813-824.
95. Griesinger F., et al., Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. *Ann Oncol* 2022 Nov; **33** (11): 1168-1178.
96. Zhou C., et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. *N Engl J Med* 2023;389:1839-1850
97. Demetri G. et al., Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Can Res* 2022 Apr1; **28**(7): 1302-1312.
98. Drilon A. Efficacy and Safety of Larotrectinib in Patients With Tropomyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Lung Cancers. *JCO Precis Oncol* 2022 Jan; 6:e2100418
99. Li BT, et al., Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386:241-251



100. Nakagawa, K., et al., OA04.05 Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Overexpressing Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Interim Results of DESTINY-Lung01. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021. **16**(3, Supplement): p. S109-S110.
101. Goto K., et al. LBA55 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (Pts) with HER2-mutant metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results from the phase 2 DESTINY-Lung02 trial. Presented at ESMO 2022
102. Skoulidis, F. and J.V. Heymach, Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*, 2019. **19**(9): p. 495-509.
103. Moore, A.R., et al., RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020. **19**(8): p. 533-552.
104. Skoulidis F., et al., Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med* 2021; **384**:2371-2381.
105. Janne P., et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *N Engl J Med* 2022; **387**:120-131.
106. de Langen AJ., et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023 Mar 4;**401**(10378):733-746
107. Mok T., et al. KRYSTAL-12: Phase 3 study of adagrasib versus docetaxel in patients with previously treated advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a KRASG12C mutation. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 17; abstr LBA8509)
108. Schoenfeld, A.J., et al., Clinical and molecular correlates of PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinomas. *Ann Oncol*, 2020. **31**(5): p. 599-608.
109. Addeo, A., et al., Immunotherapy in Non-small cell lung cancer harbouring driver mutations. *Cancer Treatment Reviews*, 2021: p. 102179.
110. Sun, L., et al., Association Between KRAS Variant Status and Outcomes With First-line Immune Checkpoint Inhibitor-Based Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*, 2021.
111. Reck, M., et al., Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2016. **375**(19): p. 1823-1833.
112. Reck, M., et al., Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%. *Journal of Clinical Oncology*. **0**(0): p. JCO.21.00174.
113. Brahmer, J.R., et al., Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(12): p. 1600-1609.
114. Herbst, R.S., et al., Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(14): p. 1328-1339.
115. Sezer, A., et al., Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2021. **397**(10274): p. 592-604.
116. Gandhi, L., et al., Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018. **378**(22): p. 2078-2092.
117. Gadgeel, S., et al., Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2020. **38**(14): p. 1505-1517.
118. Paz-Ares, L., et al., Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018.
119. Paz-Ares, L., et al., A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*, 2020. **15**(10): p. 1657-1669.
120. Garassino MC., et al., Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10;**41**(11):1992-1998
121. Novello S., et al., Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10;**41**(11):1999-2006.
122. West, H., et al., Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. **20**(7): p. 924-937.
123. Gogishvili M., et al., Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med* 28, 2374-2380 (2022)
124. Hellmann, M.D., et al., Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2019. **381**(21): p. 2020-2031.
125. Paz-Ares, L., et al., First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. **22**(2): p. 198-211.



126. Passaro, A., I. Attili, and F. de Marinis, CheckMate 9LA: broadening treatment options for patients with non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*, 2021. **22**(2): p. 157-159.
127. Rizvi, N.A., et al., Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, 2020.
128. Leighl, N.B., et al., CCTG BR.34: A randomized trial of durvalumab and tremelimumab +/- platinum-based chemotherapy in patients with metastatic (Stage IV) squamous or nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*, 2020. **38**(15_suppl): p. 9502-9502.
129. Johnson ML, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *Journal of Clinical Oncology* 41, no. **6** (February 20, 2023) 1213-1227
130. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*, 1995. **311**(7010): p. 899-909.
131. Schiller, J.H., et al., Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2002. **346**(2): p. 92-98.
132. Kelly, K., et al., Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(13): p. 3210-8.
133. Scagliotti, G.V., et al., Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(21): p. 4285-91.
134. Le Chevalier, T., et al., Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer*, 2005. **47**(1): p. 69-80.
135. Douillard, J.Y., et al., Comparison of docetaxel- and vinca alkaloid-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials. *J Thorac Oncol*, 2007. **2**(10): p. 939-46.
136. Grossi, F., et al., Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. *Oncologist*, 2009. **14**(5): p. 497-510.
137. Klastersky, J., et al., A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol*, 1990. **8**(9): p. 1556-62.
138. Rosell, R., et al., Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol*, 2002. **13**(10): p. 1539-49.
139. Zatloukal, P., et al., Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *Lung Cancer*, 2003. **41**(3): p. 321-31.
140. Scagliotti, G.V., et al., Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(21): p. 3543-51.
141. Scagliotti, G., et al., The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist*, 2009. **14**(3): p. 253-63.
142. Socinski, M.A., et al., Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(17): p. 2055-62.
143. Rossi, A., et al., Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(11): p. 1254-62.
144. Sandler, A., et al., Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2006. **355**(24): p. 2542-50.
145. Reck, M., et al., Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(8): p. 1227-34.
146. Reck, M., et al., Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol*, 2010. **21**(9): p. 1804-1809.
147. Crinò, L., et al., Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, M019390): a phase 4 study. *Lancet Oncol*, 2010. **11**(8): p. 733-40.
148. Ramalingam, S.S., et al., Pemetrexed, Bevacizumab, or the Combination As Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: ECOG-ACRIN 5508. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(26): p. 2360-2367.
149. Seto, T., et al., Randomized Phase III Study of Continuation Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: COMPASS (WJOG5610L). *J Clin Oncol*, 2020. **38**(8): p. 793-803.



150. Paz-Ares, L.G., et al., PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(23): p. 2895-902.
151. Brahmer, J., et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2015. **373**(2): p. 123-35.
152. Borghaei, H., et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2015. **373**(17): p. 1627-39.
153. Borghaei, H., et al., Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2021. **39**(7): p. 723-733.
154. Herbst, R.S., 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): p. 1540-50.
155. Herbst, R.S., et al., Long-Term Outcomes and Retreatment Among Patients With Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the KEYNOTE-010 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. **38**(14): p. 1580-1590.
156. Rittmeyer, A., et al., Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2017. **389**(10066): p. 255-265.
157. Shepherd, F.A., et al., Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(10): p. 2095-103.
158. Fossella, F.V., et al., Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(12): p. 2354-62.
159. Hanna, N., et al., Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(9): p. 1589-97.
160. Reck, M., et al., Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(2): p. 143-55.
161. Gottfried, M., et al., Efficacy and Safety of Nintedanib Plus Docetaxel in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma: Complementary and Exploratory Analyses of the Phase III LUME-Lung 1 Study. *Target Oncol*, 2017. **12**(4): p. 475-485.
162. Shepherd, F.A., et al., Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005. **353**(2): p. 123-32.
163. Passaro A., et al., Managing Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer: Treatment and Novel Strategies. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 20;40(6):598-610
164. Bray, F., et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018. **68**(6): p. 394-424.
165. Balducci, L., Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer*, 2000. **36**(14): p. 1741-54.
166. 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**(1): p. 66-72.
167. Kudoh, S., et al., Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol*, 2006. **24**(22): p. 3657-63.
168. Gridelli, C., et al., Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 2003. **95**(5): p. 362-72.
169. Quoix, E., 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**(9796): p. 1079-88.
170. Abe, T., et al., Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin versus docetaxel monotherapy every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(6): p. 575-81.
171. Biesma, B., et al., Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study. *Ann Oncol*, 2011. **22**(7): p. 1520-1527.
172. Gridelli, C., et al., Cisplatin-Based First-Line Treatment of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Joint Analysis of MILES-3 and MILES-4 Phase III Trials. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(25): p. 2585-2592.
173. De Marinis, F., et al., Treatment of Unfit Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Definition Criteria According an Expert Panel. *Clin Lung Cancer*, 2015. **16**(6): p. 399-405.



174. Grossi, F., et al., Use of nivolumab in elderly patients with advanced squamous non-small-cell lung cancer: results from the Italian cohort of an expanded access programme. *Eur J Cancer*, 2018. **100**: p. 126-134.
175. Gridelli C, et al. Immunotherapy in the first-line treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of an International Experts Panel Meeting by the Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT). *ESMO Open*. 2023 Mar **23**;(2):101192
176. Oken, M.M., et al., Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 1982. **5**(6): p. 649-55.
177. Buccheri, G., D. Ferrigno, and M. Tamburini, Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*, 1996. **32a**(7): p. 1135-41.
178. Pirker, R., et al., Prognostic factors in patients with advanced non-small cell lung cancer: data from the phase III FLEX study. *Lung Cancer*, 2012. **77**(2): p. 376-82.
179. Gridelli, C., et al., Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol*, 2004. **15**(3): p. 419-26.
180. Zukin, M., et al., Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(23): p. 2849-53.
181. Morabito, A., et al., Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs. gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: the CAPPA-2 study. *Lung Cancer*, 2013. **81**(1): p. 77-83.
182. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(28): p. 4617-25.
183. Anderson, H., et al., Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer*, 2000. **83**(4): p. 447-53.
184. Lilenbaum, R.C., et al., Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol*, 2005. **23**(1): p. 190-6.
185. Middleton, G., et al., Pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer of performance status 2 (PePS2): a single arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 2020.
186. Crino, L., et al., Italian Cohort of Nivolumab Expanded Access Program in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a Real-World Population. *Oncologist*, 2019. **24**(11): p. e1165-e1171.
187. Juergens, R.A., et al., Real-world benefit of nivolumab in a Canadian non-small-cell lung cancer cohort. *Curr Oncol*, 2018. **25**(6): p. 384-392.
188. Passaro, A., et al., Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Performance Status 2: Clinical Decision Making With Scant Evidence. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(22): p. 1863-1867.
189. Facchinetti, F., et al., First-line pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. *Eur J Cancer*, 2020. **130**: p. 155-167.
190. Passaro, A., et al., Clinical features affecting survival in metastatic NSCLC treated with immunotherapy: a critical review of published data. *Cancer Treatment Reviews*, 2020: p. 102085.
191. Banna, G.L., et al., The lung immuno-oncology prognostic score (LIPS-3): a prognostic classification of patients receiving first-line pembrolizumab for PD-L1 \geq 50% advanced non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*, 2021. **6**(2): p. 100078.
192. Passaro, A., et al., 104P Fast progression in high PD-L1 NSCLC treated with pembrolizumab in first-line: A prognostic scoring system based on clinical features. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021. **16**(4, Supplement): p. S754-S755.
193. Lee S-M., et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet* 2023 Aug 5;402(10400):451-463
194. Gridelli C, et al. First-line immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an International Expert Panel Meeting by the Italian Association of Thoracic Oncology. *ESMO Open*. 2022 Feb;**7**(1):100355