



134

**APPROCCIO AL MICROCITOMA POLMONARE
NEL PAZIENTE ANZIANO E CON PS \geq 2**





APPROCCIO AL MICROCITOMA POLMONARE NEL PAZIENTE ANZIANO E CON PS ≥ 2

Circa un terzo dei pazienti affetti da carcinoma del polmone a piccole cellule ha un'età superiore a 70 anni. Nei pazienti anziani, il performance status (PS) e le comorbidità, piuttosto che l'età cronologica, dovrebbero guidare la decisione terapeutica. Pertanto, pazienti anziani con un buon PS (0-1) e senza patologie concomitanti maggiori dovrebbero ricevere un trattamento chemio-radioterapico simile a quello riservato ai pazienti adulti. Nel SCLC, in considerazione della elevata chemiosensibilità, l'utilizzo della chemioterapia non è messo in discussione nel paziente anziano e con PS ≥ 2 .

Piuttosto è da valutare quale regime di chemioterapia effettuare in questa categoria di pazienti, definiti fragili per PS o comorbidità. L'utilizzo di regimi standard in diversi studi retrospettivi ha evidenziato che la tossicità riportata in questa tipologia di pazienti è rilevante per cui non può considerarsi ottimale. La riduzione empirica di dose è un approccio attuabile nella pratica clinica, utilizzando eventualmente schemi che prediligano il carboplatino rispetto al cisplatino, evitando schemi a base di antracicline, sulla base delle specifiche comorbidità. Sicuramente l'approccio ottimale è quello di disegnare studi clinici specifici per gli anziani allo scopo di identificare schemi chemioterapici appropriati [86].

Nella malattia limitata, una metanalisi ha dimostrato che il vantaggio in sopravvivenza dimostrato dalla radioterapia toracica non era evidente in pazienti con età ≥ 70 anni [9]. Al contrario, analisi retrospettive non giustificano un approccio per l'anziano (≥ 70 anni) diverso da quello utilizzato nei pazienti giovani [12, 87-89]. Infatti, uno studio retrospettivo, condotto sul gruppo di pazienti anziani randomizzati nell'ambito di uno studio di confronto tra chemio-radioterapia concomitante con dose giornaliera di radioterapia singola o doppia, ha sottolineato come sia i risultati di sopravvivenza (16% per i pazienti anziani versus 22% dei pazienti d'età inferiore a 70 anni, $p = 0.051$) che il controllo locale erano simili tra i due gruppi di età. Sebbene nell'anziano sia stata riportata una maggiore incidenza di eventi avversi correlati al trattamento combinato, tossicità ematologica grave (grado 4-5: 84% versus 61%; $p = 0.01$) e tossicità di grado 5 (10% versus 1%; $p = 0.01$), non vi è evidenza a sfavore di un trattamento standard nell'anziano con buon performance status [89]. Tuttavia, sono stati condotti studi di fase II, disegnati specificamente per pazienti anziani con SCLC in fase di malattia limitata, che hanno utilizzato due cicli di chemioterapia in combinazione con la radioterapia a dosi ridotte ed hanno riportato risultati interessanti sia in termini di attività che di tollerabilità [90, 91]. Un'altra metanalisi, che ha valutato il ruolo della PCI, ha riportato un miglioramento della sopravvivenza a 3 anni del 5.4%. Tale miglioramento non era dipendente dall'età [50]. Tuttavia, studi clinici hanno mostrato un peggioramento delle funzioni neuro-cognitive con alterazioni cerebrali visibili alla tomografia computerizzata potenzialmente correlate alla PCI [56, 92]. Pertanto, l'uso della PCI dovrebbe essere accuratamente valutato nei pazienti anziani per la maggiore frequenza di alterazioni neuro-cognitive presenti in questa popolazione.

Un farmaco ampiamente utilizzato come agente singolo per il trattamento del SCLC in fase di malattia estesa dei pazienti anziani è stato l'etoposide orale. In realtà, uno studio randomizzato verso la combinazione CAV in pazienti a cattiva prognosi con numerosi pazienti anziani inseriti, ha notevolmente ridimensionato questo approccio rispetto alla polichemioterapia non solo nei risultati, ma anche in relazione all'effetto di palliazione dei sintomi e al miglioramento della qualità di vita [93]. I principali studi di polichemioterapia hanno utilizzato l'associazione di carboplatino ed etoposide con quest'ultimo somministrato o per via endovenosa oppure orale. Con tale associazione sono stati riportati interessanti risultati in termini di risposte obiettive e sopravvivenza ma la tossicità, prevalentemente midollare, è stata rilevante [93]. Uno studio randomizzato di fase II ha arruolato 95 pazienti a ricevere cisplatino/etoposide a dose piena con il supporto del fattore di



crescita granulocitario (G-CSF) o a dose ridotta. L'arruolamento è stato interrotto per una minore attività e peggiore sopravvivenza registrata nel braccio in cui erano somministrate le dosi ridotte [94]. Uno studio di fase III randomizzato ha confrontato, in 220 pazienti anziani, la combinazione di carboplatino + etoposide versus dosi frazionate di cisplatino + etoposide. Entrambi i bracci di trattamento prevedevano la somministrazione di G-CSF. Non è stata riportata alcuna differenza in termini di attività, efficacia e tollerabilità tra i due bracci di trattamento [62]. Per quanto concerne i pazienti con PS \geq 2, uno studio randomizzato di fase III ha confrontato in questa popolazione di pazienti affetti sia da malattia limitata che estesa, carboplatino/gemcitabina con cisplatino/etoposide. Nei 103 pazienti con malattia limitata era prevista la radioterapia toracica in caso di risposta alla chemioterapia e la PCI in caso di risposta completa. La combinazione di carboplatino/gemcitabina ha riportato risultati sovrapponibili in termini di attività ed efficacia ma con un migliore profilo di tossicità rispetto al trattamento standard sia nei pazienti con LD che nei pazienti con ED [95]. I pazienti con PS \geq 2 erano esclusi dai principali trial di chemio-immunoterapia di prima linea nel SCLC ED, per cui non sono disponibili dati solidi a riguardo [96], mentre non sussistono controindicazioni all'utilizzo del trattamento standard nei pazienti anziani fit.

RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti anziani affetti da SCLC con malattia limitata con un buon PS (0-1) e senza patologie concomitanti maggiori dovrebbero essere trattati con regimi a base di platino in combinazione con radioterapia toracica .*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *I pazienti anziani affetti da SCLC con malattia limitata con PS > 2 o in presenza di patologie concomitanti dovrebbero essere comunque considerati per un iniziale trattamento chemioterapico con successiva valutazione, in caso di miglioramento del PS, per una radioterapia toracica sequenziale.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *I pazienti anziani affetti da SCLC con malattia limitata che hanno ottenuto una risposta al trattamento chemioterapico e/o radioterapico dovrebbero essere considerati per la PCI da valutare caso per caso.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *I pazienti anziani affetti da SCLC con malattia estesa e un buon PS (0-1) senza patologie concomitanti maggiori dovrebbero essere trattati con la combinazione di chemioterapia ed immunoterapia.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *I pazienti anziani affetti da SCLC con malattia estesa e PS 2 o con patologie concomitanti maggiori dovrebbero essere comunque considerati per un iniziale trattamento chemioterapico.*

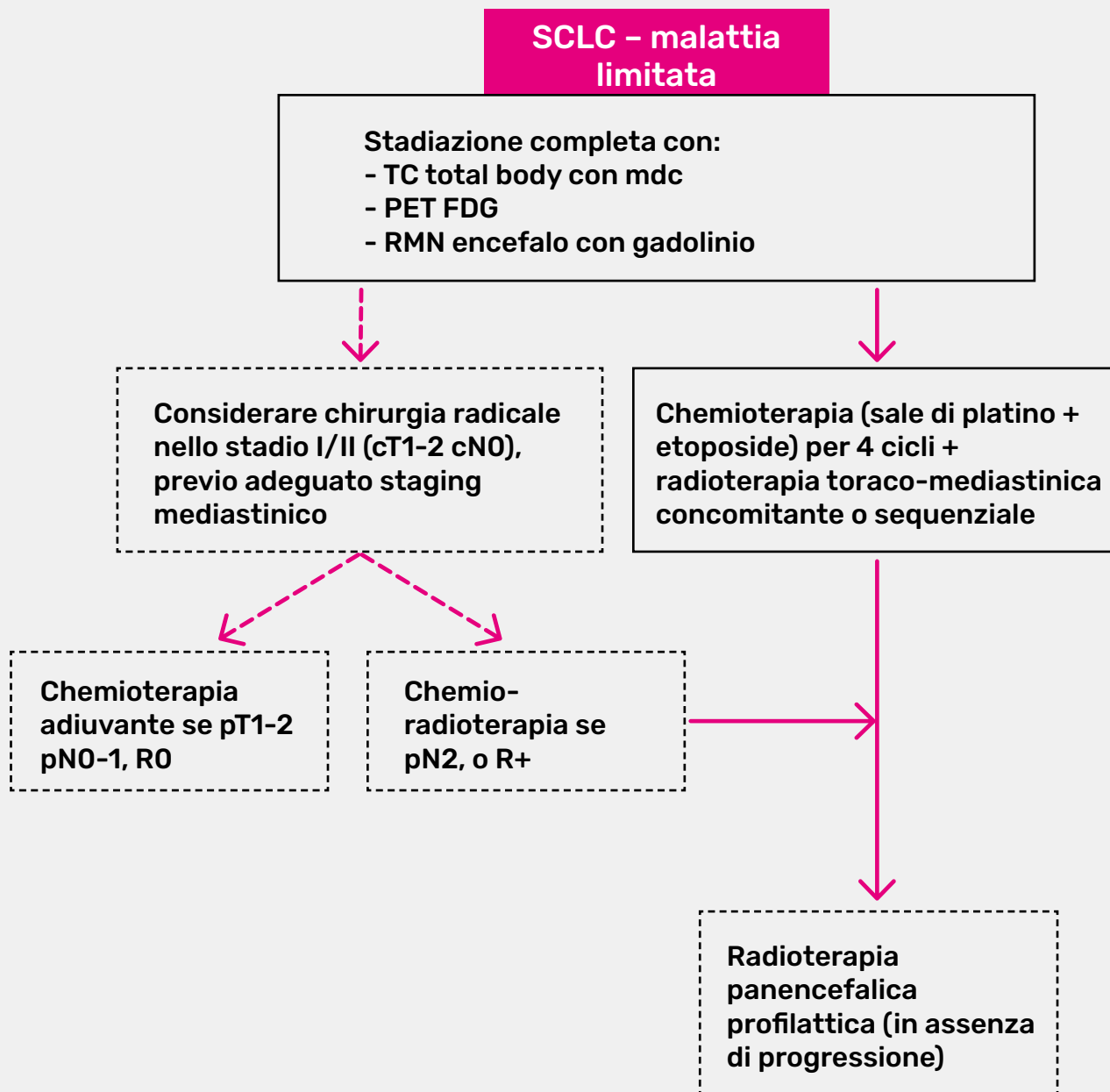
LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



ALGORITMO DI TRATTAMENTO

a.

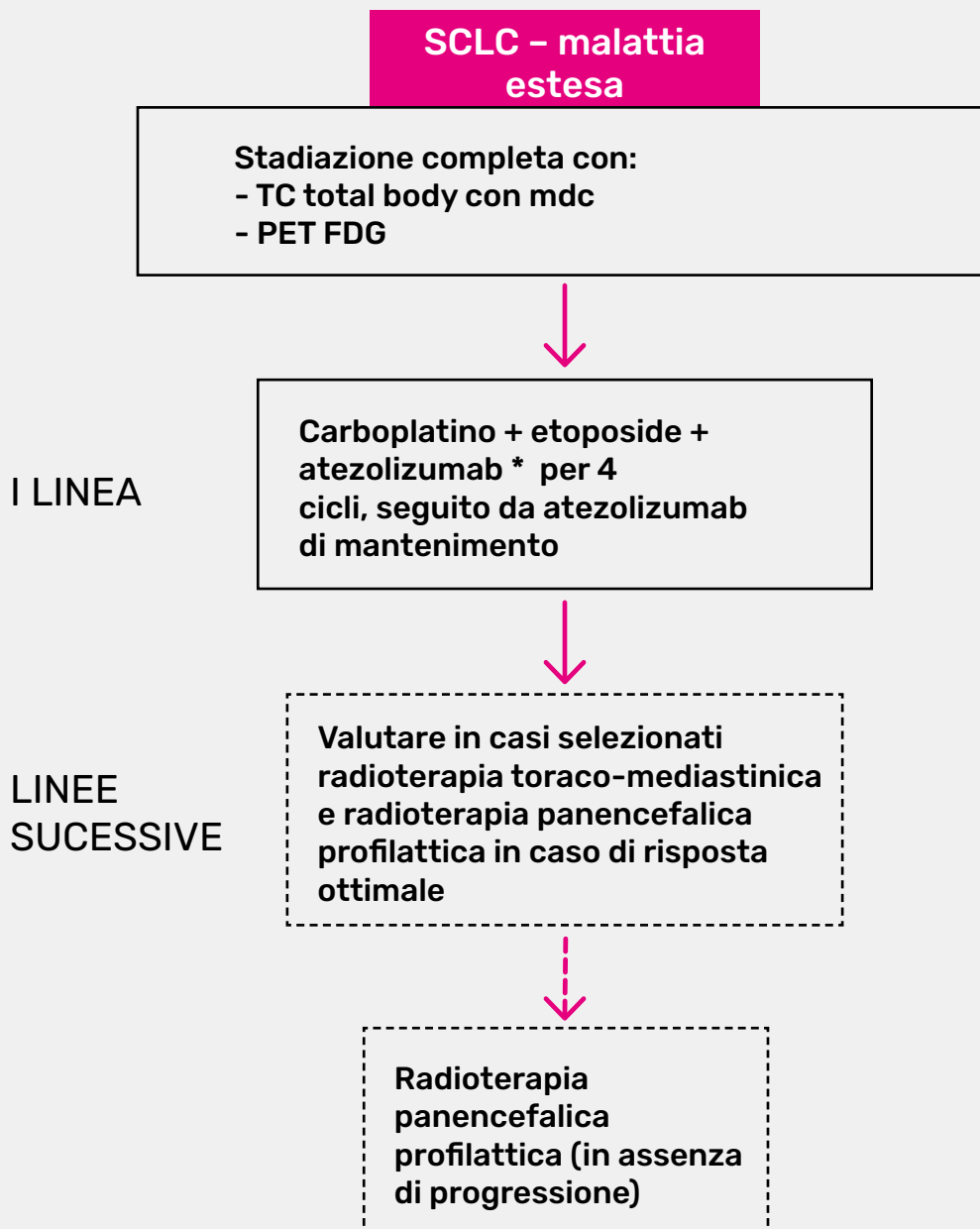


N.B.: Considerare dosaggi personalizzati o monochemioterapia nei pazienti fragili



ALGORITMO DI TRATTAMENTO

b.



*in assenza di controindicazioni alla immunoterapia

§ nei pazienti platino sensibili

N.B.: Considerare dosaggi personalizzati o monochemioterapia nei pazienti fragili



BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Travis, W.D., et al., *The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification*. *J Thorac Oncol*, 2015. **10**(9): p. 1243-1260.
3. Govindan, R., et al., *Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(28): p. 4539-44.
4. Goldstraw, P., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. *J Thorac Oncol*, 2016. **11**(1): p. 39-51.
5. Shepherd, F.A., et al., *The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals Regarding the Clinical Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming (Seventh) Edition of the Tumor, Node, Metastasis Classification for Lung Cancer*. *Journal of Thoracic Oncology*, 2007. **2**(12): p. 1067-1077.
6. van Meerbeeck, J.P., D.A. Fennell, and D.K. De Ruyscher, *Small-cell lung cancer*. *Lancet*, 2011. **378**(9804): p. 1741-55.
7. Turrisi, A.T., 3rd, et al., *Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(4): p. 265-71.
8. Perez, C.A., et al., *Randomized trial of radiotherapy to the thorax in limited small-cell carcinoma of the lung treated with multiagent chemotherapy and elective brain irradiation: a preliminary report*. *J Clin Oncol*, 1984. **2**(11): p. 1200-8.
9. Pignon, J.P., et al., *A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 1992. **327**(23): p. 1618-24.
10. Warde, P. and D. Payne, *Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis*. *J Clin Oncol*, 1992. **10**(6): p. 890-5.
11. Jänne, P.A., et al., *Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America*. *Cancer*, 2002. **95**(7): p. 1528-38.
12. Schild, S.E., et al., *Results of combined-modality therapy for limited-stage small cell lung carcinoma in the elderly*. *Cancer*, 2005. **103**(11): p. 2349-54.
13. Sundström, S., et al., *Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(24): p. 4665-72.
14. Karam, I., et al., *Outcomes of small cell lung cancer patients treated with cisplatin-etoposide versus carboplatin-etoposide*. *Am J Clin Oncol*, 2015. **38**(1): p. 51-4.
15. Rossi, A., et al., *Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(14): p. 1692-8.
16. Turrisi, A.T., et al., *Twice-Daily Compared with Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited Small-Cell Lung Cancer Treated Concurrently with Cisplatin and Etoposide*. *New England Journal of Medicine*, 1999. **340**(4): p. 265-271.
17. Schild, S.E., et al., *Results of a phase II study of high-dose thoracic radiation therapy with concurrent cisplatin and etoposide in limited-stage small-cell lung cancer (NCCTG 95-20-53)*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(21): p. 3124-9.
18. Miller, K.L., et al., *Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **56**(2): p. 355-9.
19. Roof, K.S., et al., *Radiation dose intensification in limited-stage small-cell lung cancer*. *Clin Lung Cancer*, 2003. **4**(6): p. 339-46.
20. Choi, N.C. and R.W. Carey, *Importance of radiation dose in achieving improved loco-regional tumor control in limited stage small-cell lung carcinoma: an update*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989. **17**(2): p. 307-10.
21. Bogart, J.A., et al., *70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **59**(2): p. 460-8.
22. Faivre-Finn, C., et al., *Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(8): p. 1116-1125.
23. De Ruyscher, D., et al., *Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(7): p. 1057-63.



24. De Ruyscher, D., et al., Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol*, 2016. **27**(10): p. 1818-28.
25. Curran, W.J., Jr., Combined-modality therapy for limited-stage small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 2001. **28**(2 Suppl 4): p. 14-22.
26. Brodin, O., et al., Local failure in patients treated with radiotherapy and multidrug chemotherapy for small cell lung cancer. *Acta Oncol*, 1990. **29**(6): p. 739-46.
27. Kies, M.S., et al., Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 1987. **5**(4): p. 592-600.
28. Liengswangwong, V., et al., Limited-stage small-cell lung cancer: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol*, 1994. **12**(3): p. 496-502.
29. Bradley, J.D., et al., Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(16): p. 3248-54.
30. van Loon, J., et al., 18FDG-PET based radiation planning of mediastinal lymph nodes in limited disease small cell lung cancer changes radiotherapy fields: a planning study. *Radiother Oncol*, 2008. **87**(1): p. 49-54.
31. Simon, M., A. Argiris, and J.R. Murren, Progress in the therapy of small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004. **49**(2): p. 119-33.
32. Bozcuk, H., et al., Does maintenance/consolidation chemotherapy have a role in the management of small cell lung cancer (SCLC)? A metaanalysis of the published controlled trials. *Cancer*, 2005. **104**(12): p. 2650-7.
33. Roviello, G., et al., No Advantage in Survival With Targeted Therapies as Maintenance in Patients With Limited and Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Literature-Based Meta-Analysis of Randomized Trials. *Clin Lung Cancer*, 2016. **17**(5): p. 334-340.
34. Rossi, A., et al., Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*, 2010. **70**(2): p. 119-28.
35. Peters, S., et al., LBA84 Consolidation ipilimumab and nivolumab vs observation in limited stage SCLC after chemo-radiotherapy: Results from the ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. *Annals of Oncology*, 2020. **31**: p. S1211.
36. Senan, S., et al., 67TiP - ADRIATIC: A phase III trial of durvalumab \pm tremelimumab after concurrent chemoradiation for patients with limited stage small cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 2019. **30**: p. ii25.
37. Senan, S., et al., Design and Rationale for a Phase III, Randomized, Placebo-controlled Trial of Durvalumab With or Without Tremelimumab After Concurrent Chemoradiotherapy for Patients With Limited-stage Small-cell Lung Cancer: The ADRIATIC Study. *Clin Lung Cancer*, 2020. **21**(2): p. e84-e88.
38. Yu, J.B., et al., Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2010. **5**(2): p. 215-9.
39. Schreiber, D., et al., Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer*, 2010. **116**(5): p. 1350-7.
40. Higgins, G.A., T.W. Shields, and R.J. Keehn, The solitary pulmonary nodule. Ten-year follow-up of veterans administration-armed forces cooperative study. *Arch Surg*, 1975. **110**(5): p. 570-5.
41. Miller, A.B., W. Fox, and R. Tall, Five-year follow-up of the Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus. *Lancet*, 1969. **2**(7619): p. 501-5.
42. Barnes, H., et al., Surgery for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(4).
43. Shields, T.W., et al., Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1982. **84**(4): p. 481-8.
44. Lad, T., et al., A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest*, 1994. **106**(6 Suppl): p. 320S-323S.
45. Koletsis, E.N., et al., Current role of surgery in small cell lung carcinoma. *J Cardiothorac Surg*, 2009. **4**: p. 30.
46. Wakeam, E., et al., Surgical Treatment for Early Small Cell Lung Cancer: Variability in Practice and Impact on Survival. *Ann Thorac Surg*, 2017. **104**(6): p. 1872-1880.
47. Yang, C.F., et al., Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(10): p. 1057-64.



48. Shepherd, F.A., et al., Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small-cell carcinoma of the lung. *Journal of Clinical Oncology*, 1988. **6**(5): p. 832-838.
49. Gregor, A., et al., Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer*, 1997. **33**(11): p. 1752-8.
50. Auperin, A., et al., Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*, 1999. **341**(7): p. 476-84.
51. Suwinski, R., S.P. Lee, and H.R. Withers, Dose-response relationship for prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. **40**(4): p. 797-806.
52. Kotalik, J., et al., Practice guideline on prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **50**(2): p. 309-16.
53. Johnson, B.E., et al., Neurologic, computed cranial tomographic, and magnetic resonance imaging abnormalities in patients with small-cell lung cancer: further follow-up of 6- to 13-year survivors. *J Clin Oncol*, 1990. **8**(1): p. 48-56.
54. Komaki, R., et al., Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. **33**(1): p. 179-82.
55. Le Pechoux, C., et al., Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*, 2009. **10**(5): p. 467-74.
56. Le P echoux, C., et al., Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). *Ann Oncol*, 2011. **22**(5): p. 1154-1163.
57. Noda, K., et al., Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2002. **346**(2): p. 85-91.
58. Hanna, N., et al., Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(13): p. 2038-43.
59. Lara, P.N., Jr., et al., Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(15): p. 2530-5.
60. Liu, Z.L., et al., Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*, 2018. **14**(Supplement): p. S1076-s1083.
61. Skarlos, D.V., et al., Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol*, 1994. **5**(7): p. 601-7.
62. Okamoto, H., et al., Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer*, 2007. **97**(2): p. 162-9.
63. Pavan, A., et al., Immunotherapy in small-cell lung cancer: from molecular promises to clinical challenges. *J Immunother Cancer*, 2019. **7**(1): p. 205.
64. Horn, L., et al., First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018. **379**(23): p. 2220-2229.
65. Paz-Ares, L., et al., Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2019. **394**(10212): p. 1929-1939.
66. Rudin, C.M., et al., Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol*, 2020. **38**(21): p. 2369-2379.
67. Leal, T., et al., Randomized phase II clinical trial of cisplatin/carboplatin and etoposide (CE) alone or in combination with nivolumab as frontline therapy for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): ECOG-ACRIN EA5161. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. **38**(15_suppl): p. 9000-9000.
68. Gadgeel, S.M., et al., Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC). *J Thorac Oncol*, 2018. **13**(9): p. 1393-1399.
69. Paesmans, M., et al., Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer*, 2000. **89**(3): p. 523-33.



70. Jeremic, B., et al., Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(7): p. 2092-9.
71. Slotman, B.J., et al., Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, 2015. **385**(9962): p. 36-42.
72. Palma, D.A., et al., Thoracic Radiotherapy for Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Clin Lung Cancer*, 2016. **17**(4): p. 239-44.
73. Slotman, B., et al., Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2007. **357**(7): p. 664-72.
74. Takahashi, T., et al., Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(5): p. 663-671.
75. Cheng, S., et al., Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol*, 2007. **2**(4): p. 348-54.
76. von Pawel, J., et al., Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(2): p. 658-67.
77. O'Brien, M.E., et al., Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(34): p. 5441-7.
78. Eckardt, J.R., et al., Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(15): p. 2086-92.
79. Baize, N., et al., Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2020. **21**(9): p. 1224-1233.
80. Inoue, A., et al., Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(33): p. 5401-6.
81. von Pawel, J., et al., Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(35): p. 4012-9.
82. Trigo, J., et al., Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol*, 2020. **21**(5): p. 645-654.
83. Farago, A.F., et al., ATLANTIS: a Phase III study of lurbinectedin/doxorubicin versus topotecan or cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine in patients with small-cell lung cancer who have failed one prior platinum-containing line. *Future Oncol*, 2019. **15**(3): p. 231-239.
84. Antonia, S.J., et al., Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(7): p. 883-895.
85. Chung, H.C., et al., Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol*, 2020. **15**(4): p. 618-627.
86. Rossi, A., et al., Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *Oncologist*, 2005. **10**(6): p. 399-411.
87. Quon, H., et al., The influence of age on the delivery, tolerance, and efficacy of thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **43**(1): p. 39-45.
88. Siu, L.L., et al., Influence of age on the treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1996. **14**(3): p. 821-8.
89. Yuen, A.R., et al., Similar outcome of elderly patients in intergroup trial 0096: Cisplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy administered once or twice daily in limited stage small cell lung carcinoma. *Cancer*, 2000. **89**(9): p. 1953-60.
90. Murray, N., et al., Abbreviated treatment for elderly, infirm, or noncompliant patients with limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1998. **16**(10): p. 3323-8.
91. Jeremic, B., et al., Carboplatin, etoposide, and accelerated hyperfractionated radiotherapy for elderly patients with limited small cell lung carcinoma: a phase II study. *Cancer*, 1998. **82**(5): p. 836-41.
92. Crossen, J.R., et al., Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol*, 1994. **12**(3): p. 627-42.
93. Girling, D.J., Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. *Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Lancet*, 1996. **348**(9027): p. 563-6.



94. Ardizzoni, A., et al., *Platinum-etoposide chemotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter phase II study assessing attenuated-dose or full-dose with lenograstim prophylaxis--a Forza Operativa Nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (FONICAP-GSTPV) study.* *J Clin Oncol*, 2005. **23**(3): p. 569-75.
95. Lee, S.M., et al., *Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer.* *Thorax*, 2009. **64**(1): p. 75-80.
96. Friedlaender, A., et al., *The Role of Performance Status in Small-Cell Lung Cancer in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors.* *Clinical Lung Cancer*, 2020. **21**(6): p. e539-e543.

