

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V06230375

# Aldersrelaterede forskelle i kræftbiologi hos ældre

Odd Lilleng Gammelgaard<sup>1</sup>, Per Guldberg<sup>1, 2</sup>, Morten F. Gjerstorff<sup>1, 3, 4</sup> & Henrik Jørn Ditzel<sup>1, 3, 4, 5</sup>

1) Institut for Kræft- og Inflammationsforskning, Institut for Molekylær Medicin, Syddansk Universitet, 2) Kræftens Bekæmpelses Forskningscenter, 3) Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 4) Akademiet for Geriatrisk Kræftforskning (AgeCare), Odense Universitetshospital, 5) Institut for Klinisk Forskning, Syddansk Universitet

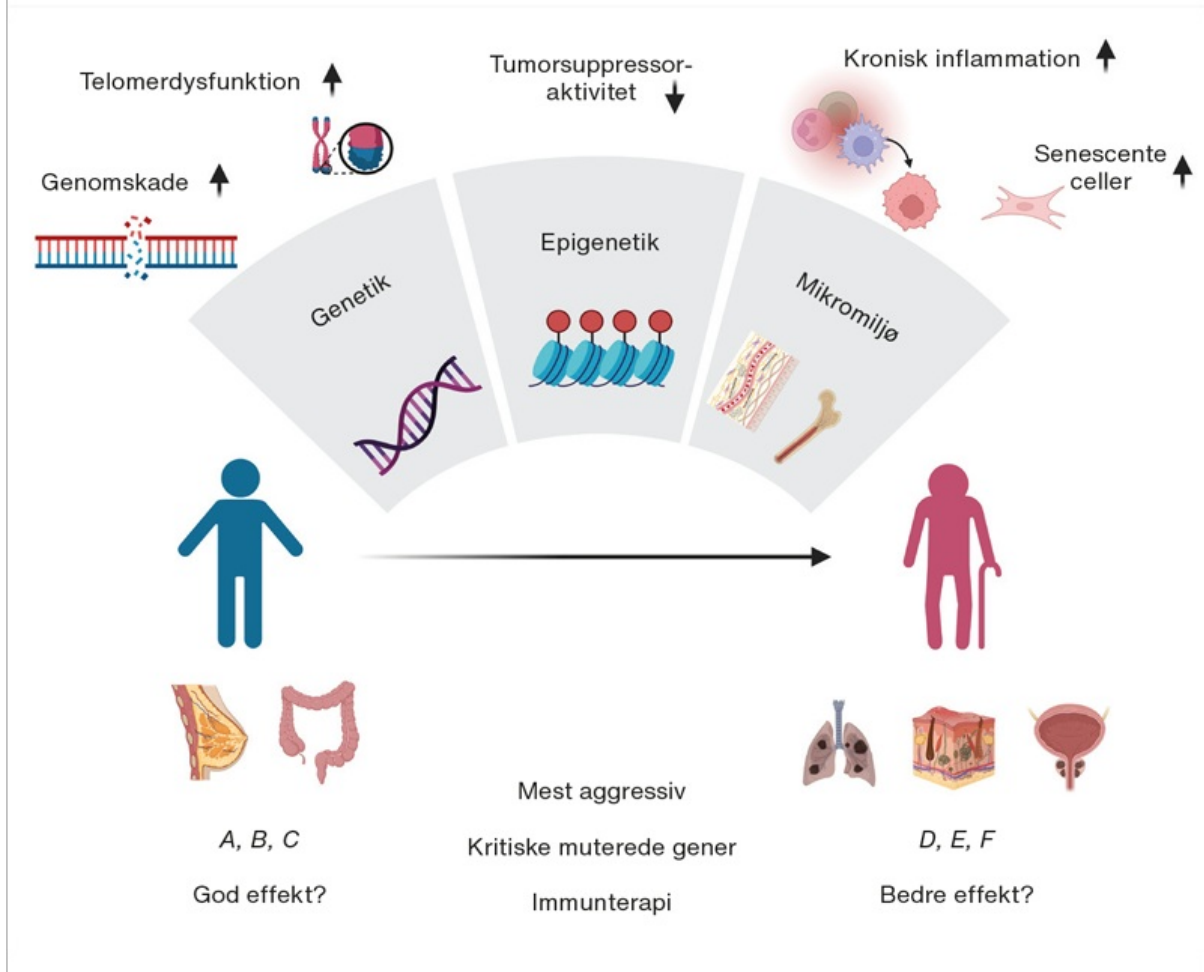
Ugeskr Læger 2023;185:V06230375

### HOVEDBUDSKABER

- Kræftbiologien er aldersafhængig.
- Aldersforskellene ses både i cancer-, bindevævs- og immunceller.
- Aldersforskellene er afgørende for behandlingsmuligheder og respons.

Sundhedsvæsenet udfordres fortløbende af den stigende middellevetid, eftersom kræftforekomsten stiger eksponentielt med alderen. Livstidsrisikoen for at udvikle kræft er aktuelt henholdsvis 1:2 for mænd og 1:3 for kvinder. Årsagerne til den markante stigning i kræftforekomsten med alderen er ikke fuldt ud klarlagt, men væsentlige faktorer inkluderer aldersrelaterede genetiske og epigenetiske ændringer samt påvirkninger fra det aldrende mikromiljø (Figur 1). Når kræfttyper sammenlignes mellem yngre og ældre patienter, findes bemærkelsesværdige biologiske forskelle. I denne statusartikel gennemgås de aldersrelaterede biologiske processer i kræftinitierende celler samt ændringer i mikromiljøet, der også påvirker kræftudviklingen.

**FIGUR 1** Aldring medfører genetiske, epigenetiske og mikromiljøændringer, der påvirker udviklingen af kræft. Prognose, kritiske gener og effekt af immunterapi er påvirket heraf. F.eks. er brystkræft mere aggressiv hos yngre end ældre, yngre med melanom har andre mutationstyper end ældre, og effekten af immunterapi er højere blandt ældre patienter. De kritiske, muterede gener, hvor der ses biologiske forskelle mellem yngre og ældre, er forskellige fra kræftform til kræftform og er i figuren blot anført med symbolerne A, B og C samt D, E og F. Figuren er skabt med Biorender.



## GENETISKE OG EPIGENETISKE ALDERSRELATEREDE ÆNDRINGER

Kræft er en kompleks gruppe af sygdomme, der opstår på grund af ændringer i DNA (DNA-mutationer) i enkelte af individets celler. Under aldring akkumuleres mutationer i normalt væv som følge af øget eksponering for DNA-skadelige faktorer samt utilstrækkelige DNA-reparationssystemer [1]. Det er fortsat uklart, hvor mange mutationer der er nødvendige for at føre til malign transformation, men hastigheden, hvormed mutationer opstår, kan øges markant ved eksponering for mutagener (for eksempel tobak og UV-stråler) samt ved tab af funktion i gener, der opretholder genomisk stabilitet [2]. Sådanne gener er ofte muterede i arvelige kræftformer og er involverede i DNA-reparation, cellegenerregulering og DNA-replikation. Epigenetiske forandringer er også tæt forbundet med biologisk alder og omfatter blandt andet øget DNA-metylering af specifikke gener. Dette kan inaktivere såkaldte tumorsuppressorgener såsom *BRAC1*, *VHL* og *p16<sup>INK4a</sup>* og derved øge mutationsfrekvensen og føre til malign transformation. Akkumuleringen af mutationer spiller en vigtig rolle for

den højere kræftforekomst hos ældre, men meget tyder på, at det ikke er den eneste faktor [3], og nyere forskning viser, at normalt aldrende væv i nogle tilfælde akkumulerer sammenlignelige mutationsniveauer uden at udvikle sig til cancer [4].

Der er betydelige variationer i de histologiske vævstyper, hvor kræft kan opstå, alt efter aldersgruppe. Således er 80% af kræfttilfælde, der opstår hos ældre, af typen karcinomer, mens karcinomer udgør mindre end 10% af alle kræfttilfælde hos yngre patienter [5]. Hvorfor aldring medfører en markant stigning i forekomsten af karcinomer er endnu ikke fuldt afklaret. Aldersrelateret telomerforkortelse er en sandsynlig årsag. Telomerer er beskyttelsesstrukturer ved enderne af vores kromosomer, der forkortes under celledelinger. Telomerlængden opretholdes af såkaldt telomeraseaktivitet, som aftager med alderen. Når telomererne bliver tilstrækkeligt korte, vil normale celler gennemgå en proces kaldet senescens, hvor deres deling irreversibelt stopper. Hvis disse senescensprogrammer kompromitteres, kan der forekomme voldsom genetisk omstrukturering. Sådanne omstruktureringer, der er karakteristiske for karcinomer, kan bidrage til malign transformation og genaktivering af telomerase, så de nu maligne celler kan fortsætte med at dele sig [6]. Aktiverende mutationer i telomeraserelaterede gener forekommer hyppigt i cancer. Disse observationer understøttes af forsøg på mus, der ligesom yngre mennesker har en lav forekomst af karcinomer og telomerforkortelse. Hvis musenes telomeraseaktivitet og senescensprogrammer kompromitteres, stiger forekomsten af karcinomer markant hos ældre mus [7]. Telomerustabilitet er også blevet foreslået som en forklaring på, hvorfor skrumpelever, der medfører gradvis telomerforkortning, ofte efterfølges af leverkræft [8]. Dog er det ikke klart, hvordan og hvorfor nedsat telomeraseaktivitet og senescensprogrammer primært fører til karcinomer frem for andre vævstyper med behov for celledeling. Lavere delingshastighed i mesenkymale celler og øget følsomhed over for telomerforkortelse i lymfoide celler er blevet foreslået som mulige årsager til den lavere forekomst af kræft i disse celler sammenlignet med karcinomer [5].

## Genetisk forskellige karakteristika mellem tumorer diagnosticeret hos yngre versus ældre patienter

Tumorer hos ældre patienter har en relativt høj forekomst af cytidin-til-thymidin-mutationer samt øget niveau af klonale mutationer (mutationer, der opstår tidligt i tumordannelsen). Tumorer hos ældre har samtidig oftere skader i DNA-reparationssystemerne sammenlignet med tumorer hos yngre patienter [9, 10]. Dog udviser lungeadenokarcinomer og endometriekarcinomer hos yngre en overraskende tendens til en højere mutationsbyrde end hos ældre patienter [11].

Kritiske gener for cellevækst og celledeling muteres både hos yngre og ældre patienter, men der er bemærkelsesværdige forskelle. De aldersrelaterede forskelle er typisk kræftspecifikke og viser i visse tilfælde modsatrettede tendenser på tværs af forskellige kræftformer. For eksempel har yngre med gliom og melanom oftere *BRAF*-mutationer end ældre patienter, mens *BRAF*-mutationer forekommer hyppigere hos ældre end yngre patienter med tarmkræft [12, 13] (Tabel 1). I ikkesmåcellet lungekræft forekommer genomiske ændringer i epidermal vækstfaktor-receptor (EGFR)-signalvejen i omkring 17% af tilfældene, hvilket har vigtige behandlingsmæssige konsekvenser. Ældre patienter har oftere exon 21 L858R-mutationer, mens yngre oftere har exon 19-deletioner [14, 15]. Behandlingsmulighederne er generelt bedre hos unge, da patienter med exon 19-deletioner er mere responsive over for tyrosinkinasehæmmere. Desuden forekommer targetterbare rearrangeringer af *ALK*, *ROS1* og *RET* hyppigst hos yngre patienter med lungekræft [15]. Ældre patienter med tarmkræft har tendens til at have flere højresidige tumorer [16, 17] samt en højere forekomst af genpromotermetyleringer og/eller mikrosatellitinstabile fænotyper [18]. *KRAS*-, *BRAF*- og *APC*-mutationer forekommer hyppigere, mens *TP53*- og *CTNNB1*-mutationer forekommer mindre hyppigt hos ældre patienter med tarmkræft [11, 19]. I lighed med tarmkræft forekommer *TP53*-mutationer sjældnere hos ældre med lavgradsgliom end hos yngre patienter. Ligeledes forekommer *IDH1*- og *ATRX*-mutationer sjældnere hos ældre med gliom sammenlignet med yngre patienter [9]. Brystkræft diagnosticeret hos ældre kvinder synes generelt at

være mindre aggressiv, og incidensen af stadium III- og stadium IV-brystkræft hos ældre er lavere sammenlignet med yngre kvinder. Forekomsten af brystkræft, hvor tumoren hverken udtrykker østrogen- eller progesteronreceptorer og ikke er human epidermal vækstfaktor-receptor 2 (HER2)-amplificeret (tripelnegativ brystkræft), falder med alderen, mens luminal A- og luminal B-subtyperne, der udtrykker østrogenreceptorer, er mere udbredte hos ældre kvinder. Generelt har kvinder, der får diagnosticeret luminal A- eller tripelnegativ brystkræft som ældre, en bedre prognose sammenlignet med dem, der får diagnosticeret disse subtyper som yngre [20].

**TABEL 1** Repræsentative, biologiske forskelle mellem yngre og ældre patienter med kræft.

Kræfttype	Kategori	Yngre patienter	Ældre patienter
Generelt	Somatiske mutationer	Få	Mange
	SCNA	Få	Mange
	Klonale mutationer	Få	Mange
	DNA-reparationsskader	Sjældne	Hyppige
Lungekræft	<i>EGFR</i> exon 21 L858R-mutationer	Sjældne	Hyppige
	<i>EGFR</i> exon 19-deletioner	Hyppige	Sjældne
	<i>ALK</i> -rearrangeringer	Hyppige	Sjældne
	<i>ROS1</i> -rearrangeringer	Hyppige	Sjældne
	<i>RET</i> -rearrangeringer	Hyppige	Sjældne
Tarmkræft	Højgradstumorer	Sjældne	Hyppige
	MSI	Sjælden	Hyppig
	Genpromotermetyleringer	Sjældne	Hyppige
	<i>BRAF</i> -mutationer	Sjældne	Hyppige
	<i>KRAS</i> -mutationer	Sjældne	Hyppige
	<i>APC</i> -mutationer	Sjældne	Hyppige
	<i>TP53</i> -mutationer	Sjældne	Hyppige
	<i>CTNNB1</i> -mutationer	Sjældne	Hyppige
Brystkræft	Højgradstumorer	Hyppige	Sjældne
	Luminal A-prognoser	Værre	Bedre
	TNBC-prognoser	Værre	Bedre
	TNBC-prævalenser	Høje	Lave
	Luminal A-prævalenser	Lave	Høje
	Luminal B-prævalenser	Lave	Høje
	<i>TP53</i> -mutationer	Hyppige	Sjældne
	<i>ARID1A</i> -mutationer	Hyppige	Sjældne
	<i>AKT1</i> -mutationer	Hyppige	Sjældne
	<i>GATA3</i> -mutationer	Hyppige	Sjældne
	<i>MAP2K4</i> -mutationer	Hyppige	Sjældne
	<i>PIK3CA</i> -mutationer	Sjældne	Hyppige
	<i>MLL3</i> -mutationer	Sjældne	Hyppige
	<i>CDH1</i> -mutationer	Sjældne	Hyppige
<i>MAP3K1</i> -mutationer	Sjældne	Hyppige	
Gliom	<i>TP53</i> -mutationer	Hyppige	Sjældne
	<i>IDH1</i> -mutationer	Hyppige	Sjældne
	<i>ATRX</i> -mutationer	Hyppige	Sjældne
	<i>BRAF</i> -mutationer	Hyppige	Sjældne

MSI = mikrosatellitinstabilitet; SCNA = somatic copy number alterations; TNBC = tripelnegativ brystkræft.

Samlet set er der åbenlyse, biologiske forskelle mellem kræft hos ældre og yngre patienter. En bryst- eller

tarmkræftdiagnose er typisk mere aggressiv hos yngre end hos ældre. Omvendt er lungekræft, prostatakræft og melanom mere aggressive hos ældre end hos yngre patienter. Hvordan og hvorfor disse forskelle opstår, samt hvilke terapeutiske implikationer de har, er stadig uklart.

## ALDERSRELATEREDE MIKROMILJØÆNDRINGER

### Senescens

Som beskrevet tidligere fører aldring til akkumulering af senescente, stromale celler. Disse celler gennemgår epigenetiske forandringer, der resulterer i en markant øget udskillelse af specifikke faktorer [21]. Cellerne kan have en gavnlig rolle som mediatorer af immunreaktioner, men dyremodeller tyder på, at senescente celler ofte medvirker til at fremme kræftprogressionen ved at 1) omstrukturere ekstracellulære matrixkomponenter, 2) tiltrække protumorigene immunceller samt 3) producere metabolitter, der kan gøre kræften mere aggressiv [22, 23]. Den samlede effekt heraf er fortsat uklar, men dyreforsøg indikerer, at disse effekter kan påvirke kræftudviklingen. For eksempel har transplantationsforsøg med human, tripelnegativ brystkræft (som jf. ovenstående har værst prognose hos yngre patienter) vist, at aldersrelaterede ændringer i dyrenes knoglemarv fører til mindre aggressiv vækst i aldrende mus [24].

### Ekstracellulære matrixkomponenter

Aldring fører også til markante ændringer i ekstracellulære matrixkomponenter og deres krydsbinding, hvilket resulterer i øget vævsstivhed. Øget vævsstivhed er forbundet med tumorprogression [25], men mekanismerne, hvormed dette påvirker kræftceller, er stadig i de fleste tilfælde uklare. Det er imidlertid vist, at yngre og aldrende fibroblaster producerer forskellige ekstracellulære matrixkomponenter i varierende grad. Et bemærkelsesværdigt eksempel herpå er hyaluronan and proteoglycan link protein 1 (HAPLN1), som er et protein, der produceres af yngre, men ikke aldrende fibroblaster. Når HAPLN1 administreres til mus med melanom, reduceres mængden af viscerale metastaser, mens mængden af lymfatiske metastaser øges [26]. Tilsvarende observationer genfindes blandt ældre patienter med melanom, hvor forekomsten af viscerale metastaser er højere end lymfatiske metastaser. Dette er forbundet med en dårligere prognose og indikerer, at den kræftprogression påvirkes af den biokemiske sammensætning af ekstracellulære komponenter.

### Immunsystemet

Akkumuleringen af senescente celler i forbindelse med aldring resulterer i en tilstand med lettere, kronisk inflammation (»inflammaging«), der fører til en stigning i niveauerne af forskellige, inflammatoriske cytokiner samt en øget forekomst af cirkulerende myeloide suppressorceller (MDSC'er) [27]. MDSC'er er en gruppe umodne myeloide celler, der har evnen til at hæmme T-cellers funktionalitet, og som er blevet forbundet med resistens over for forskellige typer behandling. Samtidig bidrager aldringsrelateret thymusatrofi til nedsat funktion af T-celler og reduktion i antallet af naive T-celler hos ældre individer. Disse ændringer i immunsystemet kompromitterer immunovervågningen og disponerer sandsynligvis ældre for udvikling af kræft. I overensstemmelse hermed har dyreforsøg vist, at visse kræfttyper afvises eller hæmmes hos yngre mus, men vokser aggressivt hos ældre mus [28].

### Immunterapi

Immunterapi, især behandling med immuncheckpointhæmmere, som er målrettet programmeret celledød-protein 1 (PD-1), PD-ligand 1 (PD-L1) og cytotoxisk T-lymfocyt-associeret antigen 4 (CTLA-4), spiller en stadig vigtigere rolle inden for onkologi. Som tidligere beskrevet kan en reduktion i frekvensen og funktionen af T-celler – samt en øget forekomst af immunsuppressiv celler – bidrage til kompromitteret immunovervågning af transformerende celler. Ikke desto mindre afviger sammensætningen af tumorinfiltrerende lymfocytter ikke

signifikant mellem yngre og ældre patienter med melanom og tarmkræft [15]. Der er kun gennemført få studier, der direkte har undersøgt sammenhængen mellem alder og respons på immuncheckpointterapi, men både et udenlandsk og et større, dansk studie har vist bedre respons på anti-PD-1-behandling hos ældre patienter med melanom [29, 30]. Retrospektive pancanceranalyser har fundet tilsvarende trends [10]. Den højere mutationsbyrde og øgede følsomhed over for  $\gamma$ -interferon hos ældre er muligvis årsagen hertil [13]. Det aldrende mikromiljø synes i tillæg direkte at kunne påvirke effekten af immuncheckpointterapi, idet studier har vist, at responset på anti-PD1-behandling hos melanomer i genetisk identiske mus er bedre hos ældre sammenlignet med yngre mus [30]. En dybere forståelse af disse aldersrelaterede forskelle er afgørende for stratificering og behandling af melanom og sandsynligvis også andre kræftformer hos ældre.

De aldersrelaterede effekter fra mikromiljøet er fortsat ved at blive afdækkede. Det står dog klart, at de spiller en afgørende rolle for, at cancercellerne kan undslippe immunovervågning og sprede sig.

## KONKLUSION

Antallet af kræfttilfælde stiger med alderen. Der er betydelige genetiske, epigenetiske og mikromiljørelaterede forskelle mellem tumorer hos yngre og ældre patienter med kræft, hvilket påvirker tumorens aggressivitet og behandlingsrespons. Forståelsen af disse forskelle er begrænset, men en dybere indsigt vil sandsynligvis forbedre forebyggelse, diagnosticering og behandling af kræft hos ældre patienter.

**Korrespondance** Odd Lilleng Gammelgaard & Henrik Jørn Ditzel. E-mail: [ogammelgaard@health.sdu.dk](mailto:ogammelgaard@health.sdu.dk) & [hditzel@health.sdu.dk](mailto:hditzel@health.sdu.dk)

**Antaget** 9. august 2023

**Publiceret på** [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 22. januar 2024

**Interessekonflikter** ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Taksigelser** til læge, ph.d.-studerende *Nete Lundager Klokke Rausgaard*, Forskningsenheden for Gynækologi og Obstetrik, Klinisk Institut, Syddansk Universitet, og Gynækologisk Obstetrik Afdeling, Odense Universitetshospital, for korrekturlæsning og kommentering.

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2023;185:V06230375

## SUMMARY

### Age-related differences in cancer biology in older patients

Odd L. Gammelgaard, Per Guldborg, Morten F. Gjerstorff & Henrik J. Ditzel

Ugeskr Læger 2023;185:V06230375

Aging impacts cancer development with incidence rising exponentially. Age-related genetic and epigenetic changes, along with the aging microenvironment, contribute to cancer development. In older individuals, tumours manifest a heightened mutational burden and distinct genetic changes which differ significantly from tumours observed in younger patients. The aging microenvironment accumulates senescent cells, altered matrix, and a dysregulated immune system. Age-related changes in the immune system fuel tumour development and treatment resistance. Understanding these processes is crucial for optimized treatment of older patients with cancer, as discussed in this review.

---

## REFERENCER

1. Abascal F, Harvey LMR, Mitchell E et al. Somatic mutation landscapes at single-molecule resolution. *Nature*. 2021;593(7859):405-410. doi: 10.1038/s41586-021-03477-4.
2. Martincorena I, Campbell PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science*. 2015;349(6255):1483-9. doi: 10.1126/science.aab4082.
3. Robinson PS, Coorens THH, Palles C et al. Increased somatic mutation burdens in normal human cells due to defective DNA polymerases. *Nat Genet*. 2021;53(10):1434-1442. doi: 10.1038/s41588-021-00930-y.
4. Martincorena I, Roshan A, Gerstung M et al. Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science*. 2015;348(6237):880-6. doi: 10.1126/science.aaa6806.
5. DePinho RA. The age of cancer. *Nature*. 2000;408(6809):248-54. doi: 10.1038/35041694.
6. Maciejowski J, de Lange T. Telomeres in cancer: tumour suppression and genome instability. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(3):175-186. doi: 10.1038/nrm.2016.171.
7. Artandi SE, Chang S, Lee SL et al. Telomere dysfunction promotes non-reciprocal translocations and epithelial cancers in mice. *Nature*. 2000;406(6796):641-5. doi: 10.1038/35020592.
8. Urabe Y, Nouse K, Higashi T et al. Telomere length in human liver diseases. *Liver*. 1996;16(5):293-7. doi: 10.1111/j.1600-0676.1996.tb00748.x.
9. Li CH, Haider S, Boutros PC. Age influences on the molecular presentation of tumours. *Nat Commun*. 2022;13(1):208. doi: 10.1038/s41467-021-27889-y.
10. Wang X, Langevin AM, Houghton PJ, Zheng S. Genomic disparities between cancers in adolescent and young adults and in older adults. *Nat Commun*. 2022;13(1):7223. doi: 10.1038/s41467-022-34959-2.
11. Chatsirisupachai K, Lagger C, de Magalhaes JP. Age-associated differences in the cancer molecular landscape. *Trends Cancer*. 2022;8(11):962-971. doi: 10.1016/j.trecan.2022.06.007.
12. Chatsirisupachai K, Lesluyes T, Paraoan L et al. An integrative analysis of the age-associated multi-omic landscape across cancers. *Nat Commun*. 2021;12(1):2345. doi: 10.1038/s41467-021-22560-y.
13. Lee W, Wang Z, Saffern M et al. Genomic and molecular features distinguish young adult cancer from later-onset cancer. *Cell Rep*. 2021;37(7):110005. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110005.
14. Zhong W, Zhao J, Huang K et al. Comparison of clinicopathological and molecular features between young and old patients with lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(2):1031-1035.
15. Van Herck Y, Feyaerts A, Alibhai S et al. Is cancer biology different in older patients? *Lancet Healthy Longev*. 2021;2(10):e663-e677. doi: 10.1016/S2666-7568(21)00179-3.
16. Yang L, Xiong Z, He W et al. Proximal shift of colorectal cancer with increasing age in different ethnicities. *Cancer Manag Res*. 2018;10:2663-2673. doi: 10.2147/CMAR.S166548.
17. Kotake K, Asano M, Ozawa H et al. Tumour characteristics, treatment patterns and survival of patients aged 80 years or older with colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2015;17(3):205-15. doi: 10.1111/codi.12826.
18. Barault L, Charon-Barra C, Jooste V et al. Hypermethylator phenotype in sporadic colon cancer: study on a population-based series of 582 cases. *Cancer Res*. 2008;68(20):8541-6. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1171.
19. Lieu CH, Golemis EA, Serebriiskii IG et al. Comprehensive genomic landscapes in early and later onset colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2019;25(19):5852-5858. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0899.
20. Liedtke C, Rody A, Gluz O et al. The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(3):667-73. doi: 10.1007/s10549-015-3491-3.
21. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:99-118. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.
22. Krtolica A, Parrinello S, Lockett S et al. Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(21):12072-7. doi: 10.1073/pnas.211053698.
23. Liu D, Hornsby PJ. Senescent human fibroblasts increase the early growth of xenograft tumors via matrix metalloproteinase secretion. *Cancer Res*. 2007;67(7):3117-26. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3452.
24. Marsh T, Wong I, Sceneay J et al. Hematopoietic age at onset of triple-negative breast cancer dictates disease aggressiveness and progression. *Cancer Res*. 2016;76(10):2932-43. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3332.

25. Ahmadzadeh H, Webster MR, Behera R et al. Modeling the two-way feedback between contractility and matrix realignment reveals a nonlinear mode of cancer cell invasion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(9):E1617-E1626. doi: 10.1073/pnas.1617037114.
26. Ecker BL, Kaur A, Douglass SM et al. Age-related changes in HAPLN1 increase lymphatic permeability and affect routes of melanoma metastasis. *Cancer Discov*. 2019;9(1):82-95. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0168.
27. Verschoor CP, Johnstone J, Millar J et al. Blood CD33(+)HLA-DR(-) myeloid-derived suppressor cells are increased with age and a history of cancer. *J Leukoc Biol*. 2013;93(4):633-7. doi: 10.1189/jlb.0912461.
28. Fane M, Weeraratna AT. How the ageing microenvironment influences tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(2):89-106. doi: 10.1038/s41568-019-0222-9.
29. Bastholt L, Schmidt H, Bjerregaard JK. Age favoured overall survival in a large population-based Danish patient cohort treated with anti-PD1 immune checkpoint inhibitor for metastatic melanoma. *Eur J Cancer*. 2019;119:122-131. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.022.
30. Kugel CH 3rd, Douglass SM, Webster MR et al. Age correlates with response to anti-PD1, reflecting age-related differences in intratumoral effector and regulatory T-Cell populations. *Clin Cancer Res*. 2018;24(21):5347-5356. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1116.