



HAL
open science

**Revue systématique et méta-analyse portant sur
l'intérêt des inhibiteurs de checkpoints immunitaires en
péri-opératoire chez les personnes âgées atteintes de
CBNPC résécable : projet ECLIPSE (Early Cancer of
the Lung and Immunotherapy in Perioperative Settings
for the Elderly)**

Eva Plissonneau

► **To cite this version:**

Eva Plissonneau. Revue systématique et méta-analyse portant sur l'intérêt des inhibiteurs de checkpoints immunitaires en péri-opératoire chez les personnes âgées atteintes de CBNPC résécable : projet ECLIPSE (Early Cancer of the Lung and Immunotherapy in Perioperative Settings for the Elderly). Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04785165

HAL Id: dumas-04785165

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04785165v1>

Submitted on 15 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

ANNEE 2024 - N° 24 – 159

Revue systématique et méta-analyse portant sur l'intérêt des inhibiteurs de checkpoints immunitaires en péri-opératoire chez les personnes âgées atteintes de CBNPC résécable : projet ECLIPSE (Early Cancer of the Lung and Immunotherapy in Perioperative Settings for the Elderly)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le 28/10/24 à 17h30

pour obtenir le Diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Eva PLISSONNEAU

Né(e) le 12/11/1995 à La Roche sur Yon (85)

La composition du jury est la suivante :

Président :	Christophe BORG	Professeur
Directeur de la thèse :	Emeline ORILLARD	Praticien Hospitalier
Juges :	Olivier ADOTEVI	Professeur
	Hamadi ALMOTLAK	Praticien Hospitalier
	Laure DE DECKER	Professeur
	Virginie WESTEEL	Professeur



UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ
U.F.R. SCIENCES DE LA SANTE
BESANÇON

DIRECTEUR

P PROFESSEUR THIERRY MOULIN

DIRECTEURS ADJOINTS

PROFESSEUR XAVIER BERTRAND

DOYEN PHARMACIE

PROFESSEUR MALIKA BOUHADDI

DIRECTEUR DES ETUDES

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

MME CAROLE COINTEAU

DEPARTEMENT MEDECINE

PROFESSEUR Emmanuel HAFFEN

DIRECTEUR DES ÉTUDES

PROFESSEUR JEAN-PAUL FEUGEAS

ASSESEUR 1ER CYCLE

PROFESSEUR MARIE-FRANCE SERONDE

ASSESEURS 2EME CYCLE

PROFESSEUR CATHERINE CHIROUZE

ASSESEURS 3EME CYCLE

PROFESSEUR THIBAUT DESMETTRE

COORDINATEUR MEDECINE

PROFESSEUR BENOIT DE BILLY

COORDINATEUR CHIRURGIE

PROFESSEUR BENOIT DINET

COORDINATEUR MEDECINE GENERALE

DEPARTEMENT PHARMACIE

PROFESSEUR XAVIER BERTRAND

DOYEN PHARMACIE

PROFESSEUR LHASSANE ISMAILI

DIRECTEUR DES ETUDES

PROFESSEUR SAMUEL LIMAT

COORDINATEURS 3E CYCLE

PROFESSEUR VIRGINIE NERICH

DEPARTEMENT MAÏEUTIQUE

BEATRICE LIEGEON VAN EIS (SAGE-FEMME) COORDINATEURS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT ODONTOLOGIE

DOCTEUR EDOUARD EUVRARD (PAST)

COORDINATEURS PEDAGOGIQUES

DOCTEUR SOPHIE PECHOUX (PAST)

PROFESSEUR CHRISTOPHE MEYER

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ORTHOPHONIE

ALAIN DEVEVEY (MCF)

COORDINATEURS PEDAGOGIQUES

PROFESSEUR ELOI MAGNIN

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : KINESITHERAPIE

CHRISTOPHE DINET (KINÉSITHÉRAPIE -
BESANÇON)

COORDINATEURS PEDAGOGIQUES

ALEXANDRE KUBICKI (KINESITHERAPIE -
MONTBELAIRD) (MCF)

YOSHIMASA SAGAWA (MCF)

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE

GAELE BLERVAQUE (MAST)

COORDINATRICES PEDAGOGIQUES

JULIE LAPREVOTTE (MAST)

DEPARTEMENT SCIENCES INFIRMIERES

ALINE CHASSAGNE (MCF)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
CHRISTINE MEYER (SOINS INFIRMIERS IFSI)	
DOCTEUR ANTOINE THIERY-VUILLEMIN (MCU-PH)	
PROFESSEUR FABRICE VUILLIER	COORDINATEUR PEDAGOGIQUE IPA

DEPARTEMENT DE PEDAGOGIE

PROFESSEUR CLEMENT PRATI	RESPONSABLE
PROFESSEUR SEBASTIEN PILI-FLOURY	CENTRE DE SIMULATION
PROFESSEUR BENOIT DINET	
DOCTEUR FRANK VERHOEVEN	
STEPHANIE PARIS (MAIEUTIQUE)	
MARC PUDLO (PHARMACIE)	
ALAIN DEVEVEY (REEDUCATION)	
VERONIQUE GRATTARD (REEDUCATION)	
LAURENCE GANDON (INFIRMIER)	

RELATIONS HUMAINES DE L'UFR

PROFESSEUR SYLVIE NEZELOF	ASSESEUR
---------------------------	----------

COMMISSION SCIENTIFIQUE DE L'UFR

PROFESSEUR VIRGINIE WESTEEL	ASSESEUR RECHERCHE - PRESIDENTE
PROFESSEUR FREDERIC AUBER	VICE-PRESIDENT

CHARGES DE MISSIONS

FORMATION CONTINUE

COORDINATEURS

MME SYLVIE BOBILLIER-CHAUMONT
DEVAUX (MCF)

HISTOIRE DE LA MEDECINE

PROFESSEUR LAURENT TATU
DOCTEUR PHILIPPE MERCET

COORDINATEURS

RELATIONS INTERNATIONALES

PROFESSEUR KATY JEANNOT
DOCTEUR SOPHIE BOROT (MCU-PH)
DOCTEUR OLEG BLAGOSKLONOV (MCU-PH)

COORDINATEURS

ALUMNI-USB

PROFESSEUR GILLES CAPELLIER
PROFESSEUR GABRIEL CAMELOT (EMERITE)

COORDINATEUR
PRESIDENT HONORAIRE

MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Olivier	ADOTEVI	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	AUBER	CHIRURGIE INFANTILE
M.	François	AUBIN	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
M.	Jamal	BAMOULID	IMMUNOLOGIE
Mme	Cindy	BARNIG	PNEUMOLOGIE
Mme	Djamila	BENNABI	PSYCHIATRIE ADULTES
M.	Guillaume	BESCH	ANESTHESIE REANIMATION
M.	Frédéric	BIBEAU	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
Mme	Alessandra	BIONDI	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Christophe	BORG	CANCÉROLOGIE
M.	Hatem	BOULAHDOUR	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
Mme	Catherine	CHIROUZE	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Romain	CHOPARD	CARDIOLOGIE
M	Sidney	CHOCRON	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
Mme	Cécile	COURIVAUD	NÉPHROLOGIE
M.	Siamak	DAVANI	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Benoît	DE BILLY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Eric	DECONINCK	HÉMATOLOGIE
M	Eric	DELABROUSSE	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Thibaut	DESMETTRE	MÉDECINE D'URGENCE (DISPONIBILITE)
M.	Vincent	DI MARTINO	HÉPATOLOGIE
M.	Didier	DUCLoux	NÉPHROLOGIE
M.	Jean-Paul	FEUGEAS	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M	Patrick	GARBUIO	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Anne-Sophie	GAUTHIER	OPHTALMOLOGIE
M.	Emmanuel	HAFEN	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Georges	HERBEIN	VIROLOGIE
M.	Bruno	HEYD	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Didier	HOCQUET	HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
Mme	Katy	JEANNOT	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M	François	KLEINCLAUSS	UROLOGIE
M.	Paul	KUENTZ	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
M.	Zaher	LAKKIS	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
M.	Daniel	LEPAGE	ANATOMIE
M.	Quentin	LEPILLER	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE, HYGIENE HOSPITALIERE
M.	Eloi	MAGNIN	NEUROLOGIE
Mme	Nadine	MAGY-BERTRAND	MEDECINE INTERNE
M.	Frédéric	MAUNY	BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MÉDICALE
M.	Nicolas	MENEVEAU	CARDIOLOGIE
M.	Christophe	MEYER	CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Fabrice	MICHEL	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION (DISPONIBILITE)
Mme	Laurence	MILLON	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
M.	Nicolas	MOTTET	GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE
M.	Thierry	MOULIN	NEUROLOGIE

M	Sylvie	NEZELOF	PÉDOPSYCHIATRIE
M	Laurent	OBERT	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Andréas	PERROTTI	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
M.	Sébastien	PILI-FLOURY	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	Gaël	PITON	MEDECINE INTENSIVE REANIMATION
M.	Clément	PRATI	RHUMATOLOGIE
M	Jean-Luc	PRETET	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Rajeev	RAMANAH	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Simon	RINCKENBACH	CHIRURGIE VASCULAIRE
M	Emmanuel	SAMAIN	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	François	SCHIELE	CARDIOLOGIE
Mme	Marie-France	SERONDE	CARDIOLOGIE
M	Laurent	TATU	ANATOMIE
M.	Laurent	TAVERNIER	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M.	Thierry	THEVENOT	HÉPATOLOGIE
M.	Laurent	THINES	NEUROCHIRURGIE
M.	Gérard	THIRIEZ	PÉDIATRIE
M.	Pierre	TIBERGHIE	IMMUNOLOGIE
M.	Eric	TOUSSIROT	THÉRAPEUTIQUE
M.	Pierre	VANDEL	PSYCHIATRIE d'ADULTES (DISPONIBILITE)
M.	Fabrice	VUILLIER	ANATOMIE
Mme	Lauriane	VULLIEZ COADY	PEDO-PSYCHIATRIE
Mme	Lucine	VUITTON	GASTRO-ENTEROLOGIE
Mme	Virginie	WESTEEL-KAULEK	PNEUMOLOGIE

PROFESSEURS EMÉRITES

M.	Jean-Luc	BRESSON	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M	Gilles	CAPELLIER	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
M.	Jean-Luc	CHOPARD	MEDECINE LEGALE
M.	Alain	CZORNY	NEUROCHIRURGIE
M.	Bernard	DELBOSC	OPHTALMOLOGIE
M.	Gilles	DUMOULIN	PHYSIOLOGIE
M.	Dominique	FELLMANN	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M.	Georges	MANTION	CHIRURGIE GÉNÉRALE
Mme	Christiane	MOUGIN	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Bernard	PARRATTE	ANATOMIE
M.	Patrick	PLESIAT	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Christophe	ROUX	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Daniel	SECHTER	PSYCHIATRIE D'ADULTES
Mme	Dominique	VUITTON	IMMUNOLOGIE
M.	Daniel	WENDLING	RHUMATOLOGIE

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	Clotilde	AMIOT	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
Mme	Anne-Pauline	BELLANGER	PARASITOLOGIE
M.	Matthieu	BEREAU	THERAPEUTIQUE
Mme	Sophie	BOROT	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
Mme	Malika	BOUHADDI	PHYSIOLOGIE
M.	Kévin	BOUILLER	MALADIES INFECTIEUSES (DELEGATION MISSION D'ETUDE)
M.	Paul	CALAME	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
M.	Yann	CHAUSSY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Alain	COAQUETTE	VIROLOGIE
Mme	Elsa	CURTIT	CANCÉROLOGIE
M.	Etienne	DAGUINDAU	HEMATOLOGIE
M.	Maxime	DESMARETS	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMISE DE LA SANTE ET PREVENTION
Mme	Julie	GIUSTINIANI	PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE
M.	François	LOISEL	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Tania	MARX	MEDECINE D'URGENCE
Mme	Elisabeth	MEDEIROS	NEUROLOGIE
M	Patrice	MURET	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Mme	Charlée	NARDIN	DERMATOLOGIE
M.	Fabien	PELLETIER	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
Mme	Isabelle	PLUVY	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE (DELEGATION MISSION D'ETUDE)
Mme	Anaïs	POTRON	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Zohair	SELMANI	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Antoine	THIERY-VUILLEMIN	CANCÉROLOGIE (DISPONIBILITE)
M.	Frank	VERHOEVEN	RHUMATOLOGIE
Mme.	Delphine	WEIL - VERHOEVEN	HEPATOLOGIE
M	Hadrien	WINISZEWSKI	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Rémi	BARDET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Francis	BERTHIER	PR associé ANESTHESIE-REANIMATION
Mme	Hélène	BIGEARD- JOUFFROY	MCF associé PARODONTOLOGIE
Mme	Anne-Lise	BOLOT	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Benoit	DINET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Edouard	EUVRARD	PR associé CHIRURGIE ORALE (ODONTOLOGIE)
Mme	Catherine	GAY	PR associé GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
M.	Abdo	KHOURY	PR associé Médecine d'urgence
Mme	Aurora	LEBEAU-JEUNET	MCF ASSOCIE MEDECINE GENERALE
M.	Thierry	LEPETZ	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	José-Philippe	MORENO	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Sophie	PECHOUX	MCF associé DENTISTERIE RESTAURATRICE (ODONTOLOGIE)
M.	Jean-Michel	PERROT	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thomas	RODRIGUEZ	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Christine	ROMAGNA	PR associé CHIRURGIE ORAL
Mme	Esther	SZWARC	MCF associé SANTE AU TRAVAIL

PHARMACIE

PROFESSEURS

M.	Xavier	BERTRAND	MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE
Mme	Céline	DEMOUGEOT	PHARMACOLOGIE
Mme	Francine	GARNACHE-OTTOU	HÉMATOLOGIE
Mme	Corine	GIRARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Yann	GODET	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	GRENOUILLET	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
M.	Yves	GUILLAUME	CHIMIE ANALYTIQUE
M.	Lhassane	ISMAILI	CHIMIE ORGANIQUE
M.	Samuel	LIMAT	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Frédéric	LIRUSSI	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
M.	Dominique	MEILLET	PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
Mme	Virginie	NERICH	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Yann	PELLEQUER	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Bernard	REFOUVELET	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
M.	Philippe	SAAS	IMMUNOLOGIE (DISPONIBILITE)
Mme	Marie-Christine	WORONOFF-LEMSI	PHARMACIE CLINIQUE

PROFESSEUR EMÉRITE

Mme	Laurence	NICOD	BIOLOGIE CELLULAIRE
-----	----------	--------------	---------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES

Mme	Auréli	BAGUET	BIOCHIMIE
M.	Arnaud	BEDUNEAU	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Laurent	BERMONT	BIOCHIMIE
M.	Oleg	BLAGOSKLONOV	BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
Mme	Oxana	BLAGOSKLONOV	GÉNÉTIQUE
Mme	Céline	BOUVIER-SLEKOVEC	HYGIENE PREVENTION RISQUES INFECTIEUX
M.	Eric	CAVALLI	CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE
Mme	Anne-Laure	CLAIRET	PHARMACIE
M.	Jean-Patrick	DASPET	BIOPHYSIQUE
Mme	Sylvie	SYLVIE BOBILLIER-CHAUMONT DEVAUX	PHYSIOLOGIE
Mme	Jeanne	GALAINÉ	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
Mme	Marie	KROEMER	SCIENCES DU MEDICAMENT ET AUTRES PRODUITS DE SANTE
Mme	Isabelle	LASCOMBE	BIOCHIMIE / ISIFC
Mme	Carole	MIGUET ALFONSI	TOXICOLOGIE
M.	Johnny	MORETTO	PHYSIOLOGIE
M.	Brice	MOULARI	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Frédéric	MUYARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Marc	PUDLO	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
M.	Florian	RENOSI	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
MME	Nathalie	RUDE	BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatISTIQUES
M.	François	SENEJOUX	PHARMACOGNOSIE
Mme	Perle	TOTOSON	PHARMACOLOGIE

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M	Lionel	PAZART	PAST PHARMACIE SCIENCES DU MEDICAMENT
Mme	Florence	VAN LANDUYT	PAST PHARMACIE CLINIQUE – OFFICINE

PROFESSIONS DE SANTE

Mme	Aline	CHASSAGNE	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES INFIRMIERES
M.	Alain	DEVEVEY	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES LANGAGE- ORTHOPHONIE
M.	Alexandre	KUBICKI	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
M.	Yoshimasa	SAGAWA JUNIOR	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
MME	Geneviève	MERELLE	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Sophie	SALTARELLI	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Christine	BRET-LEGRAND	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Alice	BOULLAUD	PROFESSEUR CERTIFIEE - ERGOTHERAPIE
MME	Gaëlle	BLERVAQUE	MAST ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE
MME	Julie	LAPREVOTTE	MAST ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE

AUTRES ENSEIGNANTS

MME	Lise	FIARDET	PROFESSEUR AGREGEE ANGLAIS
MME	Vanessa	MARTIN	PROFESSEUR AGREGEE ANGLAIS
M.	Nicolas	MICHAUD	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS
M.	Charles Dale	SANTANA	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS

Mise à jour 17/06/2024

Dédicaces aux membres du jury

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Christophe BORG,

Professeur des Universités, Faculté de Médecine, Université de Franche Comté

Vous me faites le grand honneur de juger mon travail et de présider le jury de cette thèse. Après m'avoir soutenue dès les premiers pas, parfois difficiles, de l'internat, en étant toujours présent et disponible, votre enthousiasme et votre persévérance sur ce dernier semestre resteront un modèle afin de voir plus loin que la routine.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Olivier ADOTEVI,

Professeur des Universités, Faculté de Médecine, Université de Franche Comté

Vous me faites l'honneur de juger mon travail de thèse, portant sur les domaines de l'oncologie thoracique et de l'immunothérapie que vous connaissez si bien.

Monsieur le Docteur Hamadi ALMOTLAK,

Professeur des Universités, Faculté de Médecine, Université de Franche Comté

Tu me fais l'honneur de participer à mon jury, m'ayant appris les ficelles de l'oncologie par ton savoir encyclopédique mais bien ancré dans la réalité, et une disponibilité constante. Tu m'as permis de développer une confiance, une autonomie et un savoir être qui me seront d'une grande aide toute ma vie.

Madame le Professeur Laure DE DECKER,

Professeur des Universités, Faculté de Médecine, Université de Nantes

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse, des années après m'avoir appris à soigner les personnes âgées. Vos enseignements durant mon externat sont restés et resteront ancrés dans ma mémoire.

Madame le Professeur Virginie WESTEEL,

Professeur des Universités, Faculté de Médecine, Université de Franche Comté

Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse et d'être, à chaque RCP, un modèle à la fois de rigueur et de subtilité de réflexion. Votre maîtrise de l'oncologie thoracique est une véritable inspiration.

Dédicace à la directrice de thèse

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Emeline ORILLARD,

Praticien Hospitalier, Faculté de Médecine, Université de Franche Comté

Il est difficile d'exprimer en quelques lignes l'ampleur de ma gratitude, à toi qui m'as fait la joie d'accepter d'être ma directrice de thèse.

J'avais pu profiter dès les premiers semestres de l'internat de ta gentillesse, de ta patience et de ta capacité d'écoute. Je comptais sur ces qualités humaines mais ne m'attendais pas à un tel investissement avec des encouragements de tous les instants, malgré les circonstances qui n'étaient pas toujours simples.

Par tes conseils et commentaires toujours pertinents, tu as apporté une clarté et un enrichissement indispensables à ce travail, qui n'aurait pas pu être finalisé ainsi sans ton aide. Je suis fière d'être allée jusqu'au bout et c'est grâce à toi !

Tu es et restera un modèle pour moi, comme oncologue et comme personne.

Je te souhaite tout le bonheur du monde, avec Victor et Marius comme dans l'équipe d'oncologie, et n'oublierai pas tout ce que tu m'as apporté.

J'ai hâte de pouvoir travailler à nouveau avec toi.

Remerciements

A ma famille,

A Maman, la meilleure relectrice de l'univers, qui m'a toujours soutenue et accompagnée, avec des conseils avisés que j'écoute avec de plus en plus d'attention avec les années, puisqu'ils finissent toujours par se vérifier !

A Papa, le soleil qui éclaire n'importe quelle situation, d'une blagounette qui tombe à pic pour remonter le moral ou d'un magnifique tableau pour rêver plus loin, et que je sais pouvoir appeler à tout moment pour me sortir d'une bêtise...

A Clément, petit-(frère)requin, plus discret et silencieux qu'un ninja ;)

A mes grands-parents, ceux qui sont partis, ceux qui restent, que j'aime de tout mon cœur. A Mamie, qui traverse même la France pour venir me voir aujourd'hui !

A mes oncles et tantes, à mes cousin(e)s, pour être la meilleure famille dans laquelle je pouvais naître, je n'en reviens pas d'avoir la chance d'en faire partie.

A mes chats, qui sont dans mon cœur. Surtout Sekhmet, qui s'est tant assis sur le clavier qu'il aurait pu écrire toute une thèse, lui aussi.

A mes amis,

A Lisa, tu es ma meilleure amie, comme ma sœur, depuis tellement d'années. Notre lien perdure malgré la distance et j'ai hâte qu'on reprenne nos grands projets !

A Florence, qui est une perle rare, made in USA, toujours à mes côtés aussi.

A mes co-internes (et jeunes chefs), qui éclairent mon quotidien.

A mes amis de Vendée et de Nantes, que je n'oublie pas.

A mes collègues,

Aux chefs qui m'ont formée, et avec qui je suis ravie de travailler.

Aux secrétaires, qui nous sauvent la vie, tous les jours et avec le sourire.

Aux infirmières et aides-soignantes, qui font un métier si difficile tout en restant tellement humaines, vous êtes le cœur de notre service.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité, dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Sommaire

Introduction	1
1. Les cancers du poumon	3
2. Prise en charge des CBNPC localisés.....	14
3. Place de l'immunothérapie en péri-opératoire	21
4. Les personnes âgées	31
5. Problématique	34
Article	37
1. Abstract.....	39
2. Plain language summary.....	42
3. Summary of findings.....	44
4. Background.....	45
5. Objectives	53
6. Methods	53
7. Results	62
8. Discussion.....	70
9. Authors' conclusions.....	75
Discussion.....	77
1. Mieux évaluer les personnes âgées	79
2. Mieux sélectionner les patients.....	80
3. Optimiser les stratégies multimodales	81
4. Prévenir et dépister	82
Conclusion	83
Annexes	87
Bibliographie	107

Liste des abréviations

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
CBNPC	Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4)
EBUS	Endobronchial Ultrasound (= écho-endoscopie bronchique)
EGFR	Endothelial Growth Factor Receptor
EI	Effets indésirables
ESMO	European Society of Medical Oncology
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICI	Inhibiteur de Checkpoint Immunitaire
IHC	Immunohistochimie
ITT	Intention To Treat (= intention de traiter)
MPR	Major Pathological Response (= réponse histologique complète)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
pCR	pathological Complete Response (= réponse histologique complète)
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
EFS	Event Free Survival (= survie sans évènement)
DFS	Disease Free Survival (= survie sans maladie)
TEP	Tomographie par Emission de Positron
TMB	Tumor Mutational Burden (= charge mutationnelle tumorale)

Introduction

1. Les cancers du poumon

Cette 1^{ère} partie de l'introduction aborde les données épidémiologiques et les facteurs de risque des cancers broncho-pulmonaires puis expose les éléments essentiels du diagnostic et de la prise en charge d'un carcinome bronchique non à petites cellules localisé en 2024.

1.1. Épidémiologie et facteurs de risque

1.1.1. Épidémiologie

La prise en charge des cancers du poumon est un défi de santé publique majeur, avec approximativement 2,2 millions de diagnostics par an dans le monde entier, soit 11,4% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer ; et 1,8 millions de décès, correspondant à 18,0% des décès par cancer, selon l'évaluation du GLOBOCAN (1).

L'âge médian au diagnostic est de 71 ans avec 6% des cas avant 55 ans. La majorité des cancers du poumon sont diagnostiqués entre 55 ans et 75 ans et plus d'un tiers après l'âge de 75 ans (2) (figure 1).

On estime à 170 000, le nombre de personnes vivant actuellement avec un cancer du poumon en France pour une incidence annuelle d'environ 53 000 et 33 000 décès. Les cancers du poumon sont ainsi la 1^{ère} cause de décès par cancer en France (3).

1.1.2. Principaux facteurs de risque

La fréquence des cancers est déterminée par (figure 2) :

- L'évolution démographique : la croissance en nombre de personnes explique 30% des cas supplémentaires, tandis qu'on attribue 35-40% des cas au vieillissement de la population (4) ;
- L'adoption de comportements à risque et le mode de vie : le tabagisme est responsable de presque 20% des nouveaux cas de cancers, mais ce pourcentage culmine à 80% pour les cancers du poumon (3);

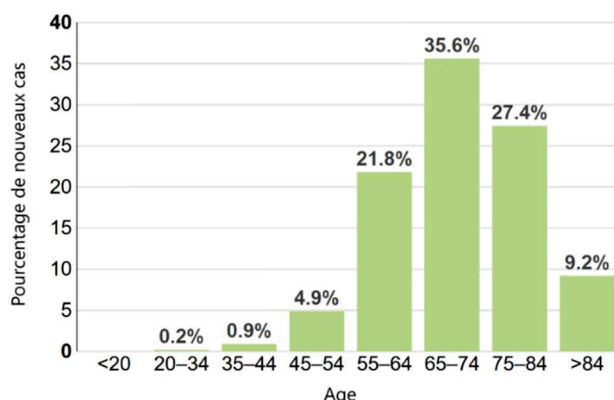


Figure 1 : incidence des cancers du poumon selon l'âge aux USA (modifié depuis seer.cancer.gov)

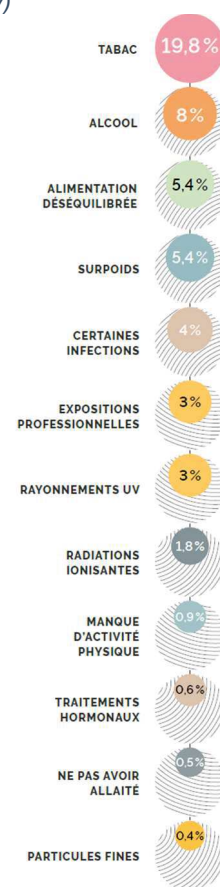
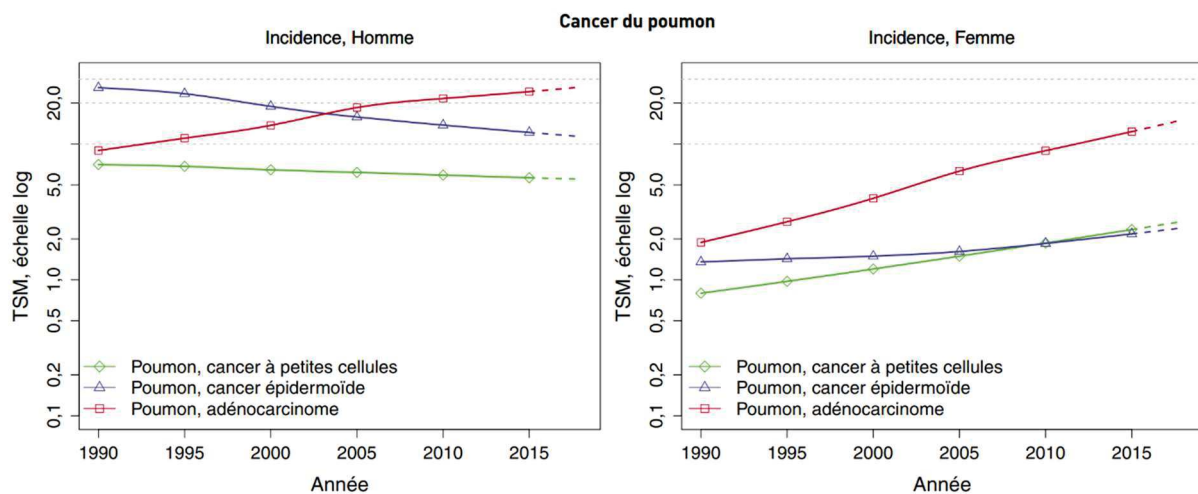


Figure 2 : proportion des cancers liés aux principaux facteurs de risque (source : e-cancer.fr)

- Les expositions environnementales : la pollution de l'air extérieur serait responsable de 0,4% des cancers (5); l'exposition domestique au radon qui est particulièrement concentré dans les sous-sols granitiques et volcaniques comme en Bretagne, dans le centre de la France, dans les Vosges et en Corse (6) ;
- Les expositions professionnelles : à des poussières minérales (principalement l'amiante), vapeurs, arsenic, goudron, etc. La reconnaissance de maladie professionnelle pourra mener à une indemnisation si la causalité est retenue (7). Il existe notamment un fond spécifique pour les victimes de l'amiante, le FIVA (8).

On estime à 170 000 soit 40% des nouveaux cas, le nombre de cancers évitables par l'éviction de comportements à risque en France. Le tabac étant le plus grand facteur de risque de cancer du poumon, l'incidence mondiale est directement corrélée à l'avancée de l'épidémie du tabac avec une importante hétérogénéité d'un pays à l'autre et selon les pratiques culturelles (5).

Par exemple, chez les femmes françaises, il existe une augmentation de l'incidence des cancers du poumon de plus de 4% depuis 2010, expliquée par leur adoption du tabagisme dans la deuxième partie du XXème siècle tandis qu'un plateau a été atteint chez les hommes au cours des dernières années (4) (figure 3).

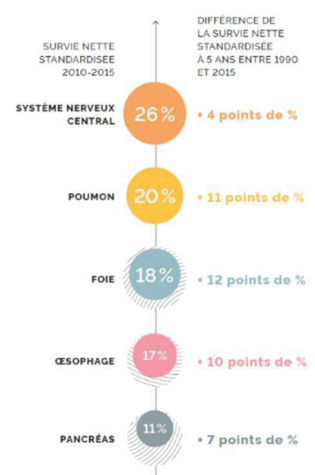


[1] TSM : Taux d'incidence standardisés sur la structure d'âge de la population mondiale et exprimés pour 100 000 personnes-années.

Figure 3 : évolution des taux d'incidence du cancer du poumon par type histologique et genre en France métropolitaine (source : e-cancer.fr)

Une stratégie nationale décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 est en place, mettant l'accent, dans ses axes principaux, sur la prévention et le dépistage. Malgré les avancées thérapeutiques des dernières années ayant permis une amélioration de la survie, les cancers des poumons gardent un pronostic sombre (figure 4).

Figure 4 : survie à 5 ans des cancers à mortalité élevée (source : e-cancer.fr)



1.2. Caractérisation histo-moléculaire des cancers du poumon

1.2.1.1. Types histologiques

Les cancers du poumon sont historiquement séparés en 2 grandes classes histologiques : les carcinomes bronchiques à petites cellules (CPBC) et les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) (figures 5 et 6). Les CBNPC représentent 85% des cas et comprennent les carcinomes épidermoïdes auxquels on oppose la sous-catégorie des carcinomes non-épidermoïdes (majoritairement constituée d'adénocarcinomes et de carcinomes à grandes cellules). L'adénocarcinome est le plus fréquent et présente une incidence en augmentation au cours des dernières années, particulièrement dans les pays développés (2).

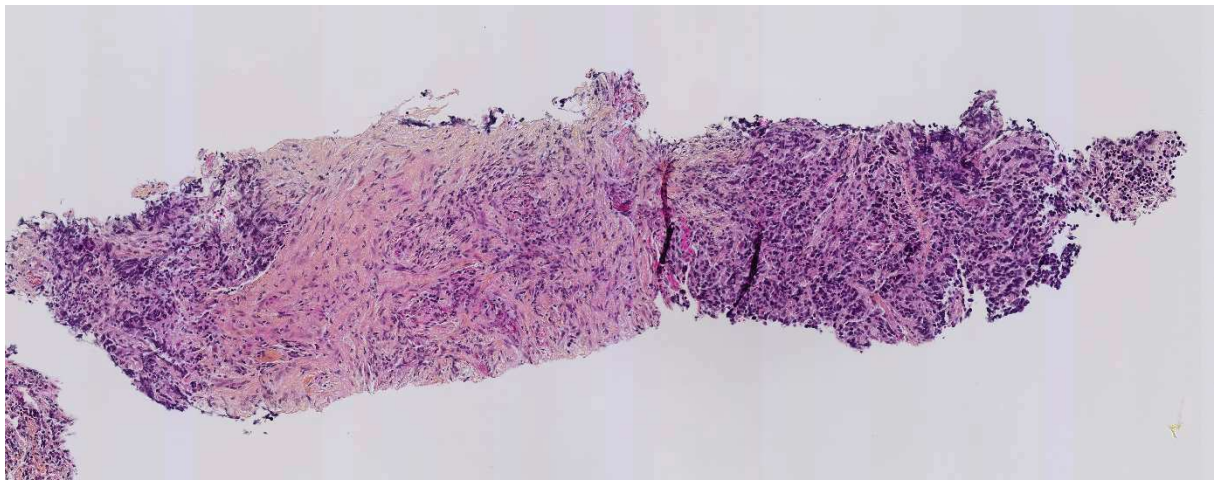


Figure 5 : histologie typique de CBPC (partie droite) avec remaniements fibrotiques (partie gauche) (fournie gracieusement par le service d'anatomopathologie du CHU de Besançon)

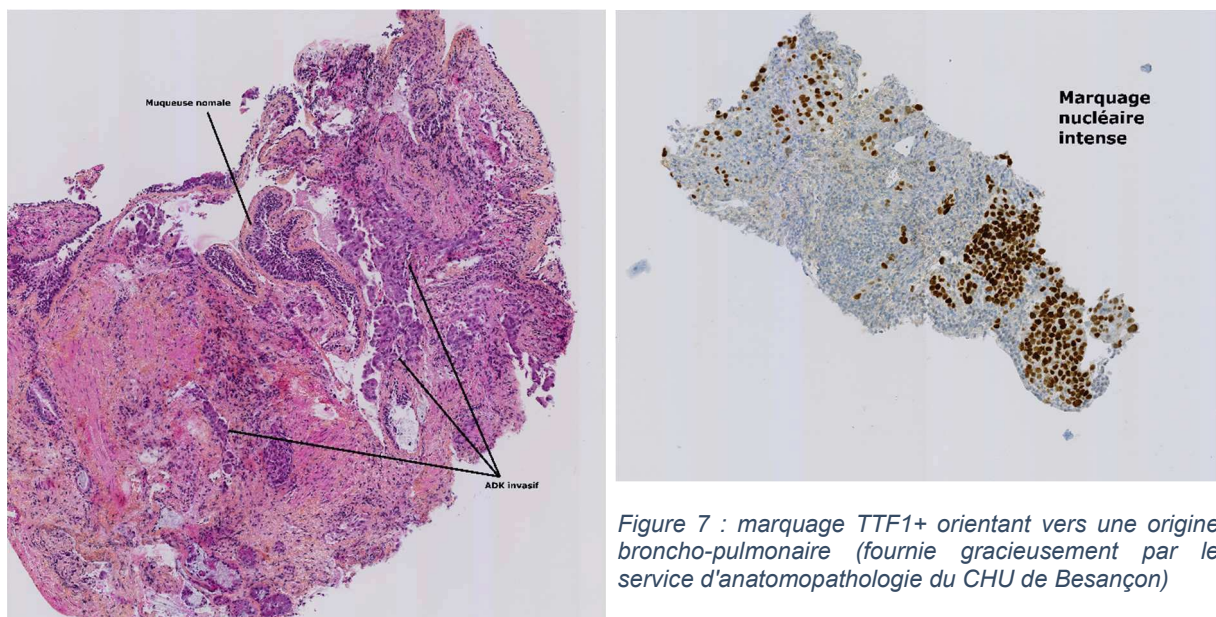


Figure 6 : histologie d'adénocarcinome invasif (CBNPC) et éléments de muqueuse bronchique normale (fournie gracieusement par le service d'anatomopathologie du CHU de Besançon)

Le diagnostic histologique est basé sur l'analyse de la morphologie des cellules et sur la détection par IHC de protéines d'intérêt avec des anticorps spécifiques (9) permettant la catégorisation selon la 5^{ème} édition de la classification des tumeurs thoraciques par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Les marqueurs immunohistochimiques essentiels sont TTF1 (Thyroid transcription factor-1) et P40 (Protein 40) (figure 7) (10).

Ces types histologiques se développent aux dépens de différentes cellules de l'arbre bronchique, ayant des rôles et des caractéristiques distincts, d'où des évolutions variables selon l'histologie. Les carcinomes épidermoïdes (développés aux dépens des cellules tapissant les bronches) apparaissent typiquement chez les hommes âgés fumeurs, tandis que les adénocarcinomes (développés aux dépens des glandes) sont plus fréquents chez les femmes jeunes non-fumeuses, du fait d'une oncogenèse différente (4).

1.1.1.1. Statut PD-L1

PD-1, exprimé sur les cellules immunitaires infiltrant les tumeurs, et PD-L1, exprimé sur les cellules présentatrices d'antigène et sur les cellules tumorales, sont des protéines d'interactions intervenant comme points de contrôle (checkpoints) régulant négativement la réponse adaptative immunitaire anti-tumorale (11). L'interaction PD-1/PD-L1, qui permet à la cellule tumorale d'échapper à la réponse immunitaire, est le mécanisme ciblé par les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) (cf : paragraphe 3.3.1).

La quantification par immunohistochimie (IHC) de l'expression du PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) (figure 6) est utilisée en routine et dans les études cliniques comme biomarqueur prédictif de la réponse aux ICI (12) puisque de multiples essais prospectifs ont démontré une corrélation entre le niveau d'expression du PD-L1 sur les tissus tumoraux et l'efficacité clinique des ICI (13). Ce test est recommandé en routine par les principales sociétés savantes internationales (14–17). On parlera respectivement de Tumor Positive Score (TPS) ou Combined Positive Score (CPS), si l'évaluation porte seulement sur les cellules tumorales ou sur l'ensemble du microenvironnement tumoral (incluant les cellules immunitaires) (18).

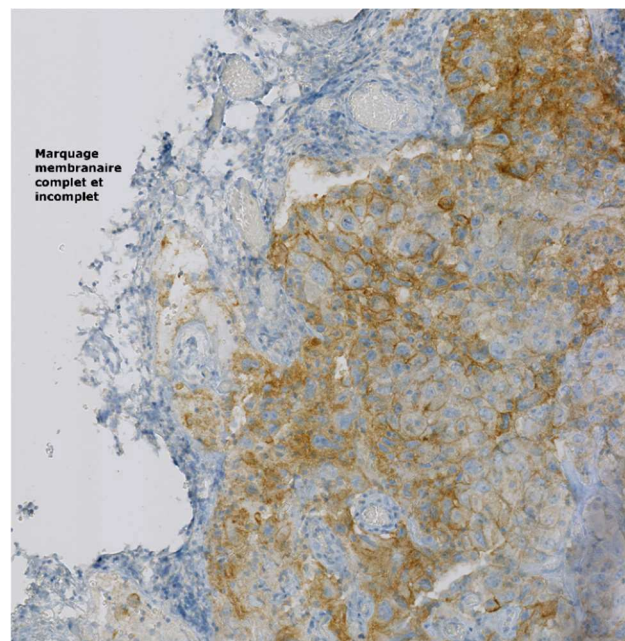


Figure 6 : marquage PD-L1 +/- intense en IHC (fourni gracieusement par le service d'anatomopathologie du CHU de Besançon)

Il existe plusieurs tests commercialisés pour la détection du PD-L1, de type TPS ou CPS, avec une grande variabilité de résultats et de conditions d'évaluation de ces différents tests. En application routinière, du fait d'une discordance entre certains des tests disponibles, se pose la question de la validité des procédures en termes de performance diagnostique et thérapeutique selon l'agent anti-PD-(L)1 ; et des seuils de PD-L1 pertinents cliniquement. Actuellement, les indications de traitement par inhibiteurs de checkpoints immunitaires sont variables selon l'origine des cancers, leur type histologique et les seuils de PD-L1 retenus. Les seuils les plus fréquemment utilisés sont 1%, 10% et 50%. Puisque seules 20 à 40% des patients répondent aux ICI, la prédiction des bons répondeurs selon l'expression du PD-L1, bien qu'imparfaite, est un critère essentiel de sélection pour identifier les patients qui bénéficieront du traitement et éviter d'exposer les autres aux potentiels effets indésirables (11).

1.2.1.2. Charge mutationnelle tumorale

Les cancers sont des maladies génétiques puisque la transformation néoplasique résulte de l'accumulation de mutations somatiques dans l'ADN des cellules atteintes. Certaines de ces mutations donnent lieu à la fabrication de néo-antigènes, des éléments reconnus et ciblés par le système immunitaire. Lorsque ces néo-antigènes sont correctement présentés aux lymphocytes, ils sont immunogènes et peuvent déclencher une réaction immunitaire, d'autant plus si ces lymphocytes ont au préalable été stimulés par une immunothérapie. Plus une tumeur présente de mutations, plus il y a de chances qu'un néo-antigène soit détecté par les cellules immunitaires et déclenche une réaction anti-tumorale (19).

De ce fait, une charge mutationnelle tumorale [ou *tumour mutational burden* (TMB)] élevée est associée à une efficacité des ICI. Dans les cancers du poumon, le TMB est amplifié chez les patients tabagiques car l'exposition chronique aux carcinogènes du tabac engendre une destruction cellulaire entraînant de nombreuses réplifications ce qui augmente le risque d'apparition de mutations. Ce même phénomène est observé dans les cancers cutanés avec l'exposition solaire, expliquant leurs excellentes réponses aux ICI (19).

L'utilisation du TMB, en combinaison avec la quantification du PD-L1 et le taux de lymphocytes T CD8+ en intra-tumoral, a démontré de bonnes valeurs prédictives pronostique (de survie globale) et thérapeutique (de réponse à un ICI) dans le cadre d'une méta-analyse (20). C'est un biomarqueur prometteur qui n'est cependant pas encore utilisé en routine du fait de problèmes de standardisation et de reproductibilité des tests, d'une complexité d'interprétation et des difficultés d'accès à la technologie (19). Pour illustrer ces difficultés, on peut citer l'essai CHECKMATE-816 qui a réalisé des analyses exploratoires dans lesquelles le TMB était reportable pour seulement 50% des patients (21).

1.2.1.3. Addictions oncogéniques en biologie moléculaire

En complément de la définition histologique des cancers du poumon, les caractéristiques moléculaires sont maintenant prises en compte, notamment la présence d'altérations de l'ADN qualifiées d'oncogènes qui jouent un rôle initiateur dans les mécanismes biologiques à l'origine du développement de tumeurs. Ces situations dites d'addiction oncogénique sont associées à une excellente réponse aux thérapies ciblées, qui en bloquant spécifiquement ces processus cellulaires, privent les cellules tumorales de leurs capacités prolifératives et d'invasivité (4).

Au cours des dernières années, d'importantes avancées thérapeutiques ont été réalisées dans ce domaine avec identification par séquençage à haut débit de nombreuses altérations moléculaires ciblables (figure 7) (22). Ainsi, les sociétés internationales recommandent des séquençages de plus en plus larges par panels de nombreux gènes voire séquençage du génome ou de l'exome complet, dès le diagnostic de CBNPC non-épidermoïde (23,24).

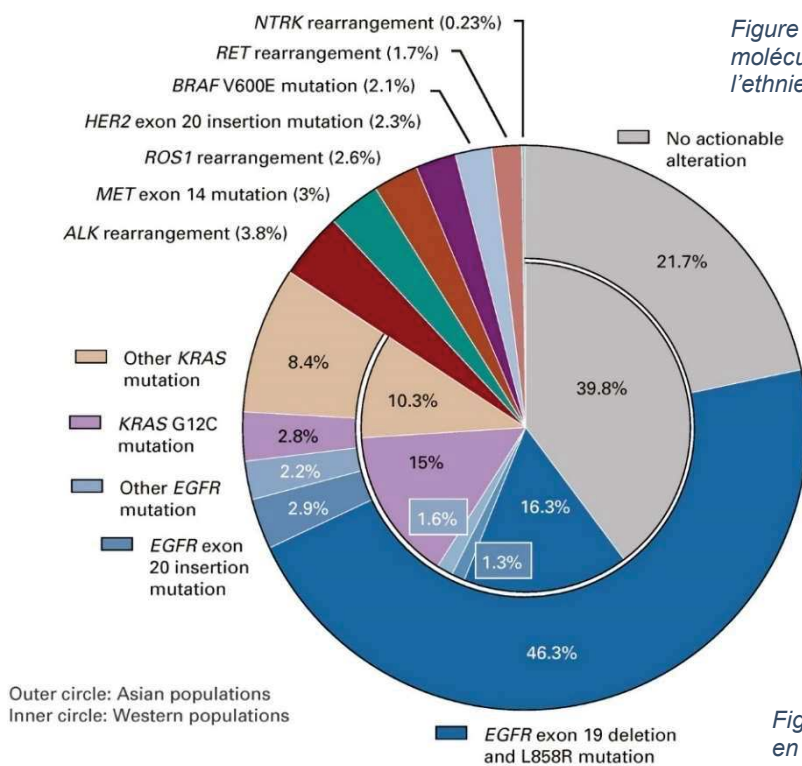


Figure 8 (à gauche) : proportion d'altérations moléculaires ciblables des CBNPC selon l'ethnie (source : Tan et al, 2022)

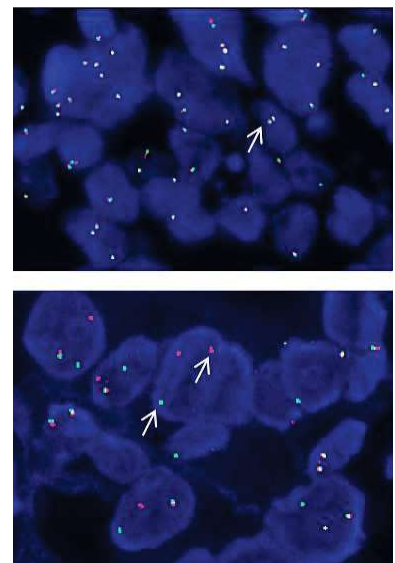


Figure 7 (à droite) : réarrangement ALK en FISH (source : Tarigopula et al, 2020)

Les patients atteints de CBNPC peuvent ainsi être divisés en 2 catégories : ceux dont la tumeur présente une altération moléculaire ciblable, qui bénéficieront d'un traitement personnalisé selon cette altération moléculaire ; et les autres qui seront traités classiquement par des protocoles de chimiothérapie et/ou immunothérapie (25).

Les addictions oncogéniques les plus fréquentes concernent les gènes EGFR (Endothelial Growth Factor Receptor), ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) et ROS 1 (ROS proto-oncogene 1). Les réarrangements d'ALK et ROS1 sont visualisables par IHC (figure 10) mais devront parfois être confirmés par FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) (figure 8) (26) ou par séquençage à haut débit.

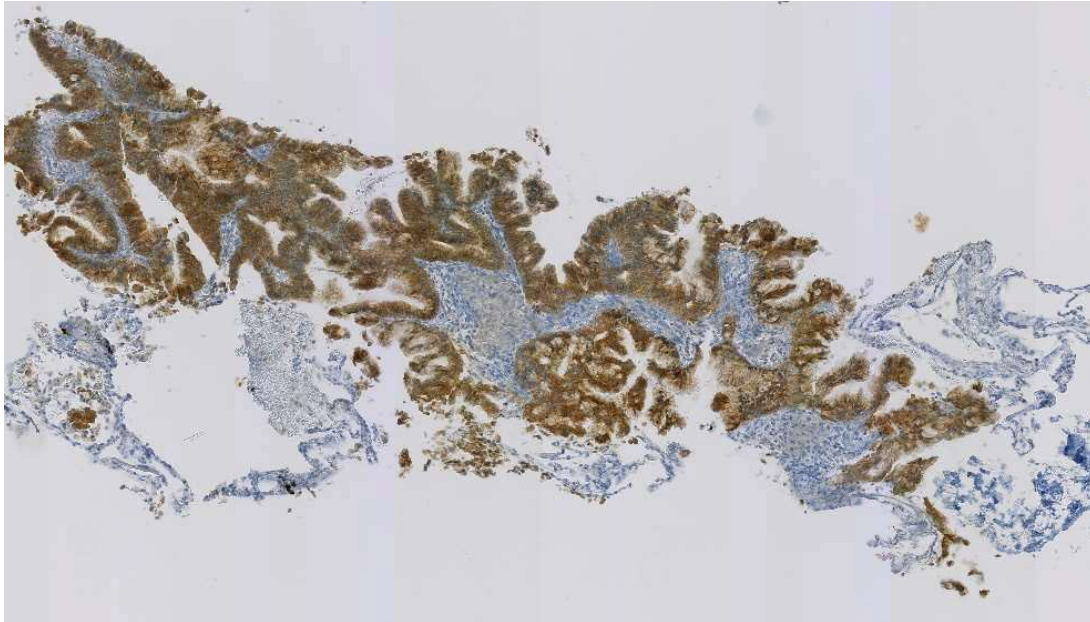


Figure 9 : IHC avec marquage ALK positif (fourni gracieusement par le service d'anatomopathologie du CHU de Besançon)

Les patients diagnostiqués de tumeurs liées à une addiction oncogénique sont typiquement non-fumeurs, avec une faible expression de PD-L1, un faible fardeau mutationnel et une raréfaction des lymphocytes infiltrant la tumeur, ce qui explique les faibles taux de réponse aux ICI retrouvés dans une série de cas rétrospective de CBNPC de stades avancés puis confirmés par les données du registre multinational IMMUNOTARGET (27,28).

1.3. Bilan d'extension et stadification

1.3.1. Bilan initial

Le diagnostic de cancer pulmonaire est affirmé par l'examen histologique. La fibroscopie bronchique permet d'obtenir des biopsies de tissu tumoral et pourra être couplée à une technique d'échographie endobronchique afin de vérifier si les ganglions médiastinaux sont envahis par la tumeur. Les prélèvements biopsiques sont parfois insuffisants pour réaliser l'ensemble des analyses anatomopathologiques et de biologie moléculaire, auquel cas on aura recours soit à une biopsie transthoracique radioguidée pour préciser l'histologie soit à un prélèvement sanguin d'ADN tumoral circulant pour les tests de biologie moléculaire (16).

On réalisera systématiquement, selon les recommandations internationales (16,17,25,29) :

- Un relevé de l'ensemble des antécédents médicaux, chirurgicaux et familiaux ;
- Un examen clinique complet évaluant les symptômes fonctionnels et objectifs, les comorbidités et l'état général du patient (avec le *performance status* de l'OMS) ;
- Un scanner injecté thoraco-abdomino-pelvien et, si possible, une IRM cérébrale à la recherche d'un envahissement ganglionnaire ou métastatique à distance ;
- Une biologie sanguine vérifiant les fonctions hématopoïétique, rénale et hépatique ;
- Une évaluation du statut PD-L1 et des altérations d'EGFR et ALK (au minimum).

Selon les résultats de ces examens, l'état général du patient et les traitements envisagés, le bilan pourra être complété par un TEP-scanner, des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR), un électrocardiogramme (ECG), une écho-endoscopie bronchique avec biopsies ganglionnaires médiastinales (EBUS) et des consultations spécialisées (oncogériatrie, anesthésie, cardiologie, etc.). Ces éléments sont cruciaux pour mettre en place une prise en charge adaptée à l'hétérogénéité des cancers du poumon et des patients, la fonction respiratoire après traitement chirurgical devant être anticipée afin de conserver une qualité de vie satisfaisante dans l'après-cancer (16,17).

L'EBUS est particulièrement important en cas de résultats équivoques du TEP-scanner, puisqu'il existe 10 à 30% de faux-positifs d'envahissement ganglionnaire médiastinal, avec un impact direct sur la question de la stadification et la résecabilité du cancer. Selon la possibilité d'inclusion en essai clinique, une exploration moléculaire plus large est également recommandée par une conférence de consensus récente de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) en vue d'un potentiel accès à des thérapies ciblées (25).

1.3.2. Classification TNM et stadification

Le bilan initial établit un diagnostic précis de la maladie selon ses caractéristiques histomoléculaires et son extension. On utilise actuellement la 8^{ème} édition de la classification TNM « Tumeur, Node, Metastasis » pour apprécier l'invasivité locale du primitif (T), l'envahissement ganglionnaire (N) et l'extension aux organes à distance (M) (cf : annexe n° 1) (29,30).

Il existe une dégradation de la survie pour chaque centimètre supplémentaire en taille du primitif, justifiant la séparation des stades T1 et T2 en sous-catégories précises. L'invasion endobronchique est à l'origine des atélectasies et pneumopathies d'aval, signalant un risque de diffusion de la maladie par les bronches, de même que l'envahissement pleural viscéral est associé à un risque de récurrence pleuro-pulmonaire plus important, en faisant des facteurs classant T2 voire T3 même pour de petites tumeurs (31).

L'envahissement d'autres organes par contiguïté, comme le diaphragme qui sépare le thorax de l'abdomen, est associé à un mauvais pronostic du fait du risque de diffusion de la maladie à distance et d'obstacles techniques pour la chirurgie, les faisant classer T4 (31).

Le nombre et la position des ganglions locorégionaux envahis doivent être évalués précisément, au besoin par biopsies sous EBUS, puisque la faisabilité et l'extension du curage ganglionnaire chirurgical sont déterminés par ces paramètres. L'envahissement de ganglions hilaires controlatéraux ou sus-claviculaires est une contre-indication car empêche la résectabilité complète (figure 13). Le statut N reflète également le risque de dissémination à distance et de récurrence, indépendamment du caractère complet ou non de la résection chirurgicale. C'est donc un élément indispensable de la décision thérapeutique à ce stade (32).

L'évaluation du « M » vise à distinguer les situations oligométastatiques, dans lesquelles il existe un petit nombre de métastases pouvant s'intégrer dans un projet potentiellement curatif avec des traitements multimodaux appropriés, des situations purement palliatives (33).

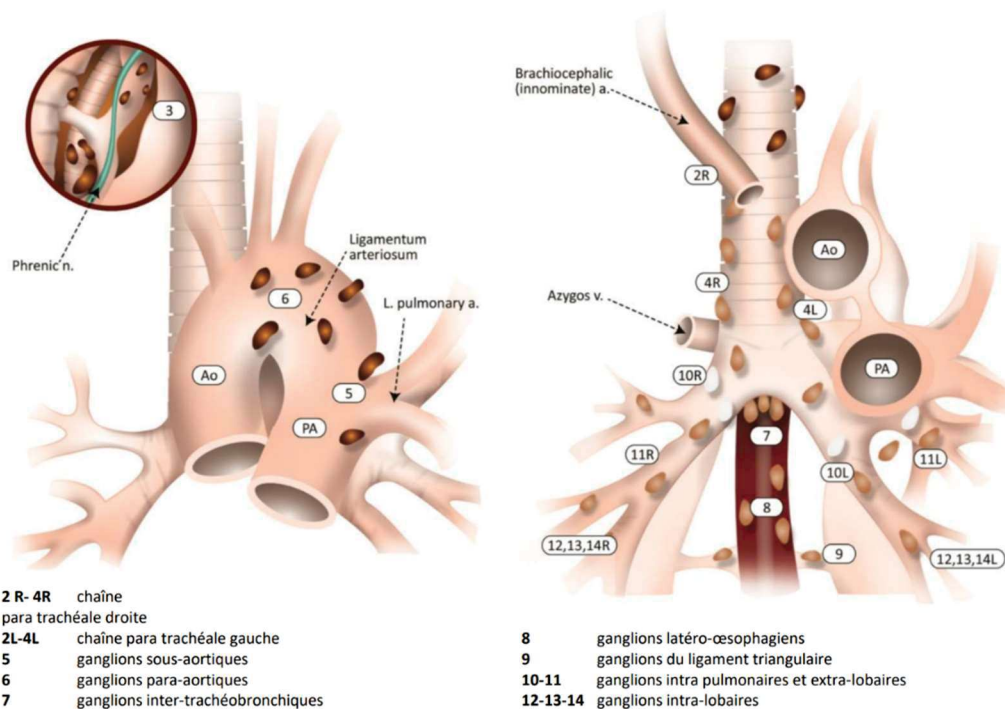


Figure 10 : Anatomie descriptive des ganglions médiastinaux (source : référentiel AURA 2019)

La combinaison des T, N et M permet la classification finale en stades qui représentent des groupes pronostiques homogènes et déterminent les possibilités thérapeutiques (29) (figure 18). Les classifications s'affinent avec le temps pour mieux préciser et homogénéiser le pronostic de chaque stade. Les études discutées dans l'article sont basées sur les 7^{ème} et 8^{ème} classifications TNM dont la différence principale, au stade localisé, est la séparation du stade IB de la 7^{ème} édition (tumeurs de 3 à 5 cm) en stade IB (3-4cm) et IIA (>4cm) dans la 8^{ème}, les tumeurs de >4cm étant enrôlées dans les essais d'immunothérapie adjuvante (29).

Dans la 8^{ème} édition, s'il existe un envahissement ganglionnaire, la maladie est classée IIB ou III. La population de stade III reste très hétérogène et la résecabilité devra être discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec des spécialistes expérimentés (29).

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Figure 11 : stades selon la 8^{ème} édition du TNM (source : référentiel AURA 2024)

Une 9^{ème} édition de cette classification TNM est en cours d'étude afin d'affiner

les groupes pronostiques et les prises en charge adaptées, proposant :

- La séparation du groupe N2 en N2a et N2b selon le nombre de ganglions médiastinaux envahis, qui a un impact direct sur la résecabilité et le risque de récurrence ;
- La séparation du groupe M1c en M1c1 et M1c2 selon le nombre d'organes extra-thoraciques envahis, ce qui est pris en compte pour d'éventuels traitements focaux complémentaires (29).

1.4. Évolution naturelle et pronostic

1.4.1. Généralités

On estime à 20% le taux de survie à 5 ans des personnes diagnostiquées d'un cancer du poumon, tous stades confondus, avec une meilleure survie chez les femmes (24% versus 18% chez les hommes) (34). Le pronostic varie fortement selon des facteurs pronostiques et thérapeutiques, ce qui implique de s'adapter pour offrir les meilleures options aux patients.

1.4.2. Selon le stade

Les taux de survie relative à 5 ans des patients atteints de CBNPC dépendent des possibilités thérapeutiques et donc du stade initial (figure 12). La survie est directement corrélée aux différentes catégories de la classification TNM (figures 13 et 14) (31,32), ce qui en fait un facteur pronostique majeur. La charge tumorale, c'est à dire le nombre d'organes envahis est un facteur important, corrélé aux symptômes et au risque de résistance puisqu'un cancer avancé sera plus hétérogène avec d'éventuels contingents réfractaires aux traitements.

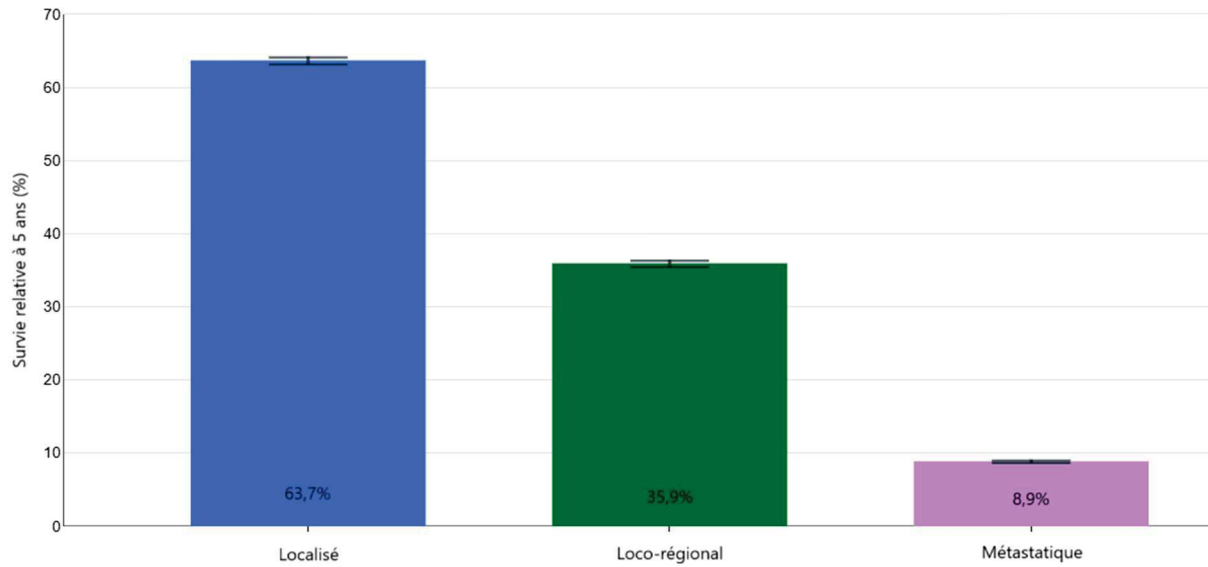


Figure 12 : survie relative à 5 ans en fonction du stade au diagnostic (modifié d'après la SEER database)

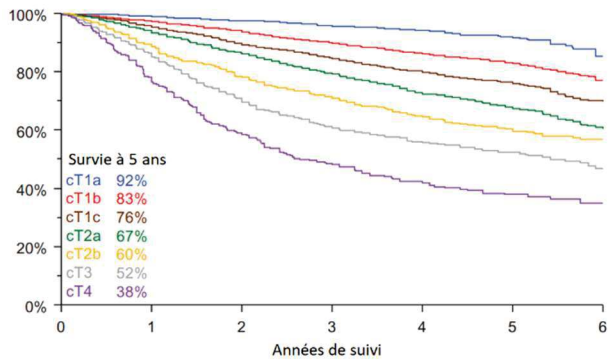


Figure 15 : taux de survie à 5 ans selon le statut T du TNM, (modifié d'après Rami-Porta et al, 2015)

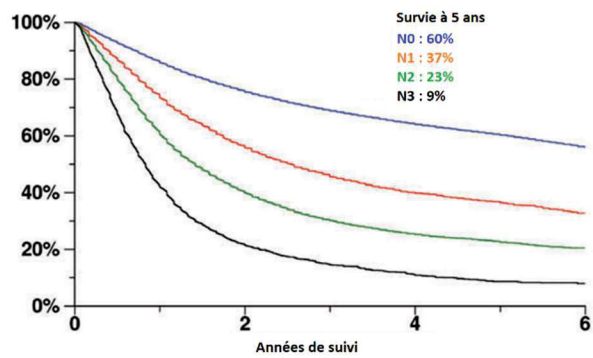


Figure 14 : taux de survie à 5 ans selon le statut N du TNM, (modifié d'après Asamura et al, 2015)

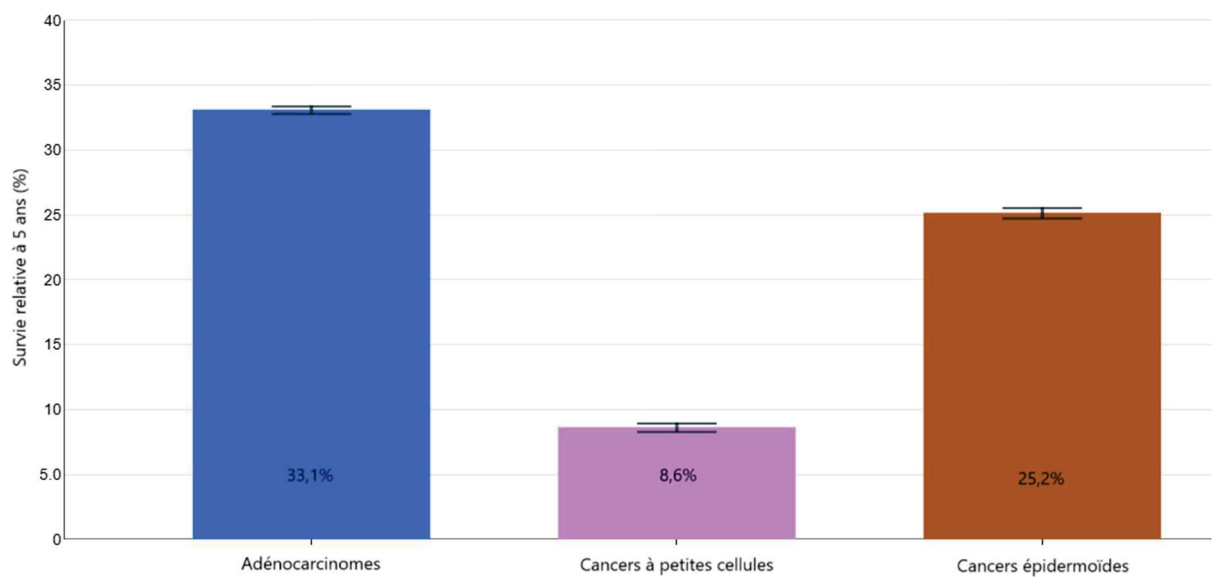


Figure 13 : survie relative à 5 ans selon le type histologique (modifié d'après la SEER database)

1.4.3. Selon l'histologie

Le type histologique a une importante capitale puisque chaque sous-type présente des modes d'extension, des réponses aux traitements et des survies globale et sans récurrence très distincts (figure 15) (9). Par exemple, la chimiothérapie adjuvante offre une meilleure survie sans récurrence aux adénocarcinomes s'ils présentent une architecture majoritairement lésionnelle, acinaire et/ou papillaire (35). Le sous-type lésionnelle est souvent indolent avec une faible invasivité à distance (36), tandis que les carcinomes bronchiques à petites cellules sont des maladies extrêmement agressives avec un potentiel métastatique précoce (37).

1.4.4. Selon l'âge

Le pronostic se dégrade avec l'avancée en âge (figure 16) du fait de multiples facteurs qui sont détaillés dans la section dédiée (cf : partie 4. Les personnes âgées).

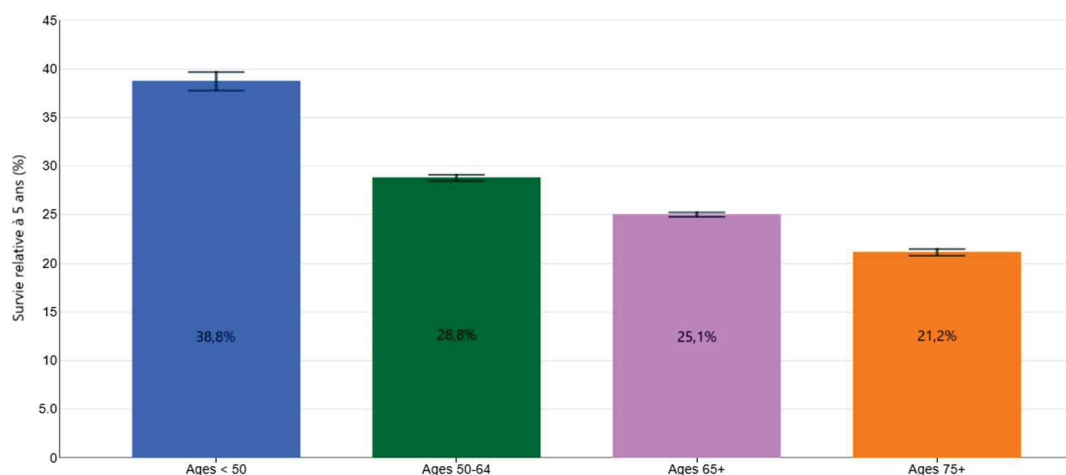


Figure 16 : survie relative à 5 ans en fonction de l'âge au diagnostic (modifié d'après la SEER database)

2. Prise en charge des CBNPC localisés

Cette 2^{ème} partie explique les standards de prise en charge des CBNPC localisés, avant l'arrivée des ICI. L'efficacité de ces derniers sera exposée dans la partie 3.

2.1. Grands principes des traitements au stade localisé

2.1.1. Généralités

La chirurgie doit être proposée en priorité aux patients atteints de CBNPC au stade localisé et pourra être associée à des traitements péri-opératoires, qui comprennent les traitements néoadjuvants (avant la chirurgie) et/ou adjuvants (après la chirurgie), selon la stadification TNM, le type histologique et la caractérisation moléculaire (29).

On qualifie les cancers de stades I à IIIA de « résécables » car accessible à un traitement curatif axé sur la chirurgie. Les patients sont dits « opérables » s'il n'y a pas de contre-indication à la réalisation de la chirurgie, du fait de comorbidités ou d'une capacité respiratoire insuffisante. L'objectif principal est de guérir le patient tout en limitant les séquelles fonctionnelles (17). Au cours des dernières années, de nombreuses avancées thérapeutiques ont eu lieu, à un rythme rapide entraînant un changement drastique des pratiques et la nécessité de réorganiser le parcours du patient, rendant toujours plus essentiel le travail de collaboration multidisciplinaire. Ces découvertes ont ouvert de nouvelles perspectives mais également révélé de nombreuses lacunes dans les connaissances actuelles (25).

L'implémentation des traitements systémiques péri-opératoires a été compliqué par :

- L'hétérogénéité des cancers du poumon avec des difficultés techniques d'évaluation du stade précis (surtout au niveau des ganglions médiastinaux) et de caractérisation histo-moléculaire (matériel souvent trop exigü sur les biopsies) ;
- Les comorbidités des patients qui sont fréquemment âgés, fumeurs avec des comorbidités cardiovasculaires et des emphysèmes pulmonaires ;
- Les effets indésirables des traitements, notamment de la chimiothérapie, à l'origine de complications pouvant empêcher la chirurgie ;
- Les délais importants nécessaires à l'évaluation des survies en essai clinique (38).

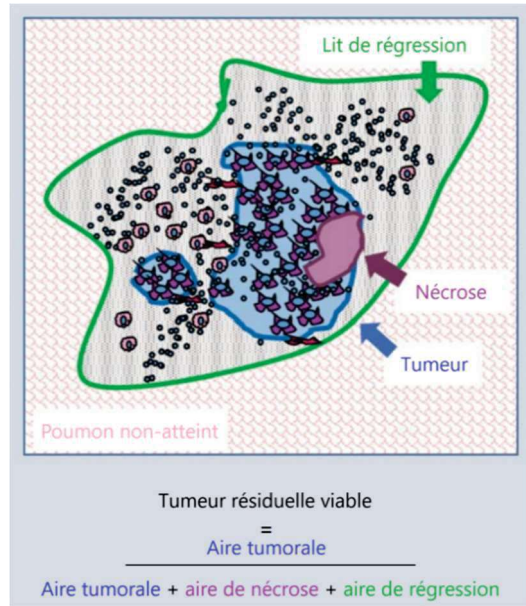
2.1.2. Rationnel des traitements péri-opératoires

La chimiothérapie néoadjuvante a initialement été développée dans les cancers du sein localement avancés ou inopérables d'emblée avec pour objectif premier de réduire la taille du cancer (*downstaging*) afin de le rendre résécable ou de réaliser une chirurgie moins destructrice (39,40). Les mêmes principes peuvent s'appliquer aux cancers du poumon mais les recommandations actuelles limitent les indications de traitements péri-opératoires aux cancers du poumon résécables d'emblée (29).

Le 2^{ème} avantage des traitements néoadjuvants, est de pouvoir évaluer rapidement l'efficacité des traitements par le calcul des taux de réponse histologiques sur la pièce opératoire, en quantifiant le pourcentage de résidu tumoral viable, la régression et la nécrose sur le site du primitif et dans les nœuds lymphatiques (figure 17). Les critères histologiques les plus fréquemment utilisés sont la réponse histologique complète (pCR pour *pathological Complete Response*), définie par l'absence de cellule tumorale vivace ; et la réponse histologique majeure (MPR pour *Major Pathological Response*), s'il reste moins de 10% de cellules tumorales résiduelles (41).

La corrélation de la réponse histologique à la survie a été évaluée prospectivement au cours de l'essai CHECKMATE-816 qui testait une chimio-immunothérapie néoadjuvante versus chimiothérapie seule. L'analyse a démontré une capacité forte du taux de cellules tumorales résiduelles à prédire la survie sans événement. Ainsi, la réponse histologique, qui peut être évaluée beaucoup plus rapidement que la survie à long terme est devenue un critère d'évaluation incontournable dans les essais cliniques (41).

Figure 17 : calcul du pourcentage de résidu tumoral viable (modifié d'après Deutsch et al, 2024)



Enfin, le 3^{ème} avantage majeur des traitements péri-opératoires est de réduire le risque micrométastatique. En effet, la chirurgie seule ne suffit pas à guérir les patients dans de nombreux cas du fait du passage de cellules tumorales dans la circulation sanguine. L'administration de traitements systémiques permet de détruire ces cellules cancéreuses circulantes pour prévenir le risque de récurrence locorégionale et métastatique (42).

2.2. Chirurgie

La chirurgie carcinologique est la base du traitement des cancers pulmonaires résécables. Elle devra être adaptée aux caractéristiques histologiques et à l'extension de la maladie, permettre une résection complète en monobloc du primitif +/- avec curage ganglionnaire médiastinal (stades II et III) et être réalisée par un chirurgien expérimenté (16).

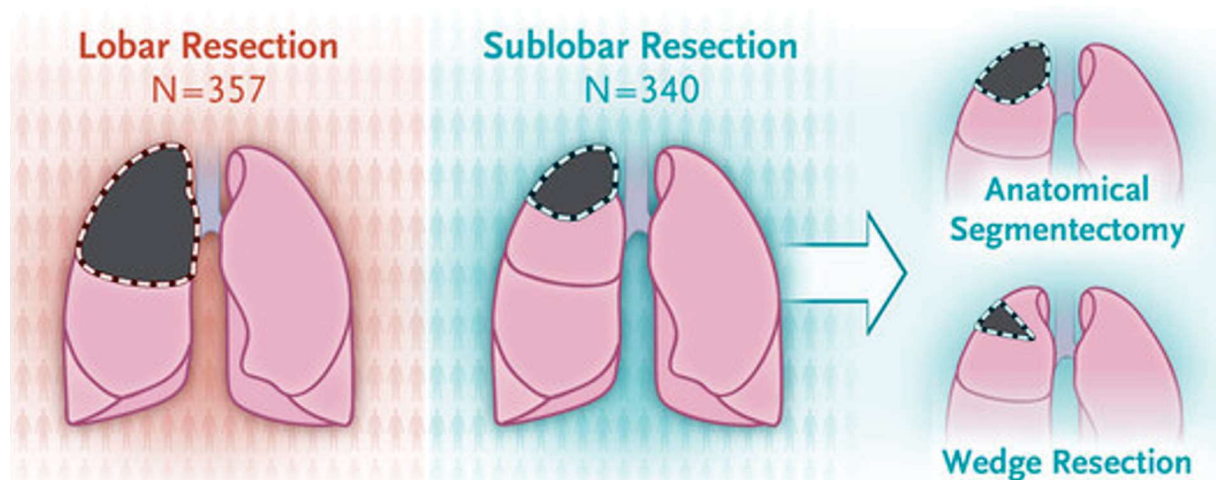


Figure 18 : étendue des différentes techniques de chirurgie pulmonaire (Altorki et al, 2023)

La lobectomie est actuellement le standard de prise en charge, la segmentectomie donnant des résultats équivalents pour les adénocarcinomes et la résection « wedge » semblant inférieure avec des taux de récurrence plus importants (16) (figure 18). La pneumectomie doit être évitée du fait de sa morbidité et ne représente plus que 5-10% des interventions (43,44).

On différencie l'opérabilité, c'est-à-dire la capacité du patient à supporter la chirurgie en fonction de son état général, ses comorbidités et ses capacités fonctionnelles ; de la résécabilité, inhérente à la possibilité technique de résection complète (25). La résécabilité des tumeurs de stade I et II est habituellement statuée simplement sur l'imagerie pré-opératoire. En revanche, les stades III étant plus complexes, ils doivent être étudiés au cas par cas en RCP, en fonction de la taille et de l'invasion du primitif, notamment au niveau des structures vasculaires et bronchiques, et de l'extension ganglionnaire N2 (16,38).

Au cours des dernières décennies, la prise en charge des CBNPC localisés s'est améliorée avec un nombre plus important de patients rendus accessibles à la chirurgie (réduction du tabagisme et de ses complications, diagnostics plus précoces, meilleure stadification grâce au TEP-scanner et à l'IRM cérébrale) (38). De même, les progrès des techniques chirurgicales sont associés à une amélioration des survies et à une réduction de la morbidité (45,46). La chirurgie mini-invasive par thoracoscopie +/- robot-assistée est privilégiée devant une efficacité équivalente, une morbidité réduite et une meilleure qualité de vie (16,47).

L'expérience du chirurgien est cruciale puisque les chirurgiens opérant fréquemment des cancers du poumon ont de meilleurs résultats, en terme de taux de résection et de survie, tout en parvenant à réaliser des chirurgies carcinologiques chez des patients plus fragiles (en terme d'âge, de comorbidités et de statut socio-économique) (48). Ces observations sont renforcées dans le cas des chirurgies réalisées après chimio-immunothérapie car, sans en réduire la faisabilité et la sécurité, le traitement néoadjuvant peut créer une inflammation locale gênant le geste chirurgical et nécessitant des temps opératoires allongés voire une conversion en thoracotomie (49). L'examen histologique extemporané, c'est-à-dire en cours de chirurgie, pour indiquer au chirurgien si la résection est complète et éviter des résections étendues est recommandé quand il est possible, surtout si les chirurgies sont complexes (25).

2.3. Radiothérapie

La radiothérapie est l'administration ciblée de radiations ionisantes pour créer des lésions de l'ADN aboutissant à la destruction des cellules prises dans le champ d'irradiation.

Le développement de techniques telles que la modulation d'intensité, la stéréotaxie, les guidages dynamiques par IRM et la protonthérapie, rendent le ciblage plus précis et permettent à la fois une meilleure efficacité et une réduction de la toxicité (38,50).

La radiothérapie stéréotaxique (SABR) dans les CBNPC de stade précoce semble donner des résultats comparables à la chirurgie mais n'est pour l'instant le standard de prise en charge que pour les stades I chez des patients non-opérables ou refusant la chirurgie (16,51). Elle est de plus en plus utilisée dans les populations à haut risque chirurgical, et notamment chez les personnes âgées et/ou comorbides en routine clinique (16).

La radiothérapie post-opératoire doit être discutée en cas de maladie en résection incomplète, avant la réalisation de la chimiothérapie adjuvante (17) mais n'a pas démontré de bénéfice en cas d'envahissement ganglionnaire N2 non-prévu (16,52).

2.4. Chimiothérapie

Les chimiothérapies sont des molécules cytotoxiques qui entraînent l'apoptose des cellules en cours de méiose selon plusieurs mécanismes :

- Les sels de platine (carboplatine et cisplatine) causent des cassures dans l'ADN,
- Les taxanes (docetaxel et paclitaxel) et vinca-alcaloïdes (vinorelbine) empêchent la mobilisation du cytosquelette cellulaire lors de la division en cellules filles,
- Le pemetrexed interrompt des processus métaboliques folate-dépendants essentiels à la réplication cellulaire (53).

Les chimiothérapies utilisées dans les cancers du poumon sont des doublets à base de platine, c'est-à-dire qu'on associe le cisplatine ou le carboplatine à une 2^{ème} molécule qui pourra être un taxane, de la vinorelbine, ou du Pemetrexed, en fonction des caractéristiques de la maladie, de l'état général et des comorbidités du patient (16).

L'analyse poolée du groupe LACE en 2008 sur les essais de chimiothérapie adjuvante à base de Cisplatine retrouvait un bénéfice absolu en survie globale à 5 ans de 5,4% pour les stades II à III avec une absence de bénéfice voire un effet délétère chez les patients avec une tumeur de stade I ou un état général altéré (54). Un essai randomisé de phase III réalisé dans les suites, spécifiquement sur des tumeurs de 3 à 5 cm (stade IB de la 7^{ème} édition du TNM), ne retrouvait pas de bénéfice à la chimiothérapie adjuvante par carboplatine et paclitaxel dans la population globale de l'étude. En revanche, le sous-groupe des tumeurs >4cm semblait bénéficier de ce traitement (55).

Suite à ces études, l'European Society of Medical Oncology (ESMO) recommande la chimiothérapie adjuvante pour tous les CBNPC de stades IIB et III (de la 8^{ème} édition du TNM) et de la discuter en cas de stade IIA (ancien stade IB avec un T > 4cm) (16,17), de préférence par cisplatine (objectif d'exposition à 300mg/m² en 3-4 cycles) et vinorelbine. Les combinaisons avec pemetrexed pour les CBNPC non-épidermoïdes et gemcitabine, docetaxel, paclitaxel et/ou carboplatine sont également autorisées (17).

En terme de taux de réponse et de réduction du stade de la maladie, la chimiothérapie néoadjuvante donne un bénéfice absolu équivalent à celui de la chimiothérapie adjuvante, estimé à environ 5% (56). Le choix de stratégie entre chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante était donc laissé à la discrétion des médecins en pratique clinique (16).

La chimiothérapie adjuvante à base de platine, parfois combinée à une radiothérapie était l'ancien standard, offrant des résultats insuffisants avec environ 60% de récurrence à 5 ans pour les stades II, 40% pour les stades IIIA et 25% pour les stades IIIB (25). Une étude rétrospective de la chimiothérapie adjuvante chez les patients de 75 ans et plus, avec un CBNPC de stade IB-III A, a démontré un bénéfice par rapport à l'absence de traitement adjuvant avec une survie sans récurrence de 60% à 5 ans (57). Malgré ces résultats positifs, seuls 25% des personnes âgées reçoivent la chimiothérapie adjuvante si indiquée (versus 60% pour les <70 ans) (58).

Il existe un rationnel fort pour combiner la chimiothérapie avec l'immunothérapie afin d'optimiser l'efficacité de ces traitements car, bien qu'on retienne historiquement la cytotoxicité de la chimiothérapie, elle entraîne d'autres effets « *off-target* » dont une coopération avec les systèmes immunitaires inné et adaptatif pour éradiquer les tumeurs. Ces effets sont notamment l'augmentation de la présentation de néo-antigènes, l'inhibition des cellules myéloïdes suppressives et l'augmentation du ratio de lymphocytes T cytotoxiques/régulateurs. Certaines chimiothérapies sont particulièrement efficaces en combinaison avec l'immunothérapie par induction d'une mort cellulaire immunogène (59).

2.5. Thérapies ciblées

Dans le cadre du CBNPC résécable, seuls les anti-EGFR et les anti-ALK ont des AMM.

Les altérations moléculaires du gène de l'EGFR sont multiples, avec des fréquences et conséquences cliniques bien différentes. Les plus fréquentes (mutation L858R de l'exon 21 et délétions dans l'exon 19), appelées altérations « classiques », sont associées à une sensibilité aux anti-EGFR classiques (60). Le développement des anti-EGFR s'est fait par générations, chacune plus efficace et pouvant cibler un panel d'altérations plus large que la précédente.

L'Osimertinib est un anti-EGFR de 3^{ème} génération, le seul à avoir une AMM au stade localisé résecable, qui sera administré après la chimiothérapie adjuvante pendant 3 ans pour les tumeurs de stades IB-III présentant une altération classique de l'EGFR, selon le schéma validé dans l'essai de phase III ADAURA (61,62).

La 2^{ème} thérapie ciblée ayant récemment prouvé son efficacité au stade localisé est l'Alectinib, qui cible les altérations moléculaires du gène ALK. Elle a été testée en adjuvant pendant 2 ans vs la chimiothérapie adjuvante dans l'essai ALINA (63) mais n'a pas encore d'AMM à ce stade.

Les CBNPC présentant des altérations d'EGFR ou ALK doivent recevoir ces thérapies ciblées adjuvantes efficaces plutôt que l'immunothérapie péri-opératoire qui donne un faible bénéfice.

2.6. Soins de support et qualité de vie à long terme

Le développement des cancers est lié à des mutations dans des gènes suppresseurs de tumeur ou oncogènes, donnant à une cellule des propriétés prolifératives, d'angiogenèse, d'échappement au système immunitaire et à la mort apoptotique, d'invasion locale et à distance par des métastases (64). Les cancers détournent la machinerie cellulaire, les ressources énergétiques et les nutriments afin d'alimenter leur propre croissance. Cela entraîne une altération de l'état général à laquelle peuvent se surajouter des complications mécaniques et des déficiences d'organes, variables selon la localisation, qui peuvent fortement grever la qualité de vie des patients.

Les symptômes les plus fréquents des cancers du poumon au stade localisé sont :

- L'altération de l'état général, avec asthénie, anorexie et amaigrissement pouvant rapidement devenir profonde, engendrer une dénutrition, une perte d'autonomie et une mauvaise tolérance des traitements,
- Les signes respiratoires, notamment la dyspnée, la toux et l'encombrement,
- Les douleurs thoraciques pouvant nécessiter des antalgiques de palier III.

Les traitements anti-cancéreux entraînent des EI, variables selon la classe thérapeutique, qu'il faudra anticiper et prévenir autant que possible. Des adaptations posologiques pourront être discutées en fonction des objectifs du traitement et de l'état général du patient, le but étant de conserver une qualité de vie acceptable tout en offrant une véritable chance de guérison.

Le sevrage tabagique permet de réduire le risque de complications (notamment pendant les traitements), le risque de récurrence ou de second cancer et d'améliorer la qualité de vie (3).

Les sociétés internationales recommandent unanimement le sevrage tabagique dès le début de la prise en charge d'un cancer du poumon (16,23,29). La pratique d'une activité physique régulière et une nutrition adaptée sont également des facteurs pronostiques majeurs, avec un impact direct sur l'efficacité et la tolérance du traitement (29).

Chez les patients traités et guéris, un suivi personnalisé sera nécessaire pour prendre en charge les séquelles liées aux traitements et les comorbidités, détecter une récurrence de ce cancer ou l'apparition d'un second cancer et accompagner le sevrage tabagique. La surveillance devra être adaptée au patient et aux caractéristiques de la maladie puisque le risque de récurrence est variable selon l'extension initiale et l'agressivité de la tumeur (16).

L'étude IFCT-0302, un essai de phase 3 français, a évalué l'apport des scanners thoraco-abdominaux et fibroscopies bronchiques en plus de la surveillance clinique avec radiographies thoraciques à un rythme semestriel puis annuel dans le cadre du suivi post-opératoire. Cette étude a retrouvé une tendance non-statistiquement significative à l'amélioration de la survie globale de 8,5 à 10,3 ans et détecté des seconds primitifs chez 3,0 versus 4,5% des patients suivis (65). Il n'existe pas de recommandation formelle mais un consensus en faveur d'un scanner thoracique injecté, pouvant être réalisé en alternance avec des radiographies thoraciques, tous les 6 mois pendant les deux ans suivant le traitement puis tous les ans, de préférence par scanners à faible dose pour limiter les risques liés à l'irradiation répétée (29).

3. Place de l'immunothérapie en péri-opératoire

Cette 3^{ème} partie aborde les principes de l'immunothérapie et expose les données disponibles de la littérature concernant les ICI dans la prise en charge du CBNPC localisé résécable.

3.1. Système immunitaire bronchique

Les voies respiratoires inférieures débutent au niveau de la trachée qui se divise en deux bronches souches, elles-mêmes ramifiées en bronches de plus en plus petites. Les plus fines sont les bronchioles et se terminent par des alvéoles, où ont lieu les échanges gazeux entre l'air des alvéoles et les capillaires sanguins pour assurer l'oxygénation du sang (66). Des vaisseaux lymphatiques drainent ce tissu bronchique, acheminant des cellules immunitaires vers les nœuds lymphatiques ou les détruisant sur place, pour protéger le tractus respiratoire qui est une porte d'entrée infectieuse fréquente (figure 19).

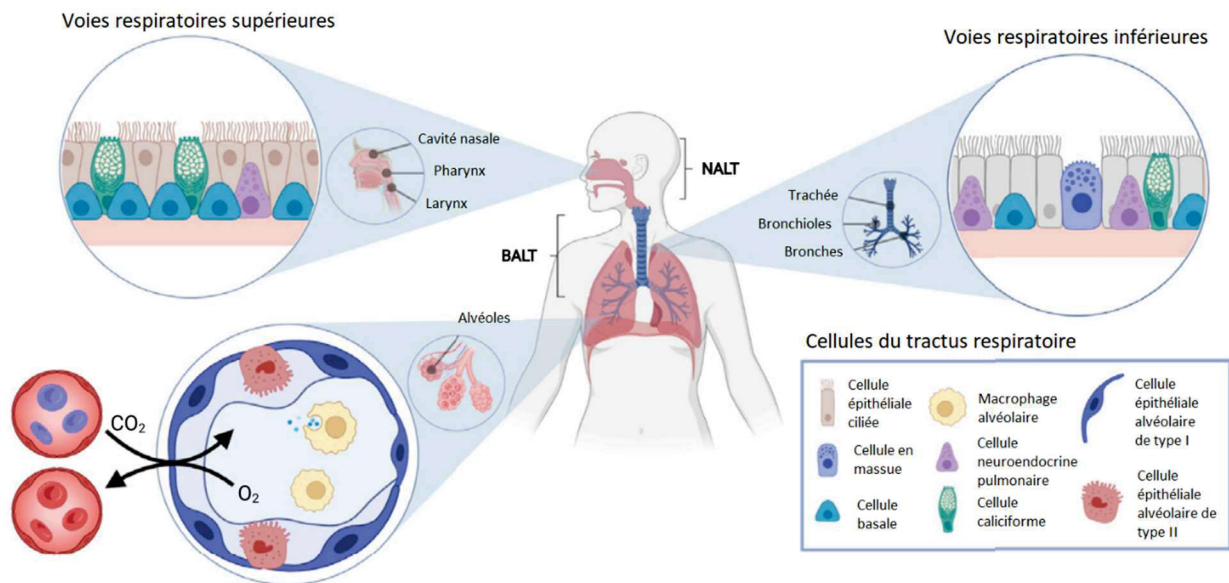


Figure 19 : éléments du tractus respiratoire (modifié depuis Mettelman et al, 2022)

Les cellules immunitaires, résidentes ou circulantes, échantillonnent les pathogènes au niveau de la barrière alvéolo-capillaire afin de déclencher une réponse immédiate par l'immunité innée et l'activation de l'immunité adaptative. La réponse adaptative est initiée par les cellules dendritiques qui détectent le pathogène et le présentent aux lymphocytes dans les ganglions. Une fois activés, les lymphocytes migrent vers le tractus respiratoire et attaquent les pathogènes soit par contact direct (immunité cellulaire exercée par les lymphocytes T), soit par sécrétion d'anticorps spécifiques de l'antigène (immunité humorale par les lymphocytes B) (figure 20) (67). Le système immunitaire peut, de même qu'il lutte contre les micro-organismes infectieux, déclencher une réponse immunitaire anti-tumorale spécifiques (68).

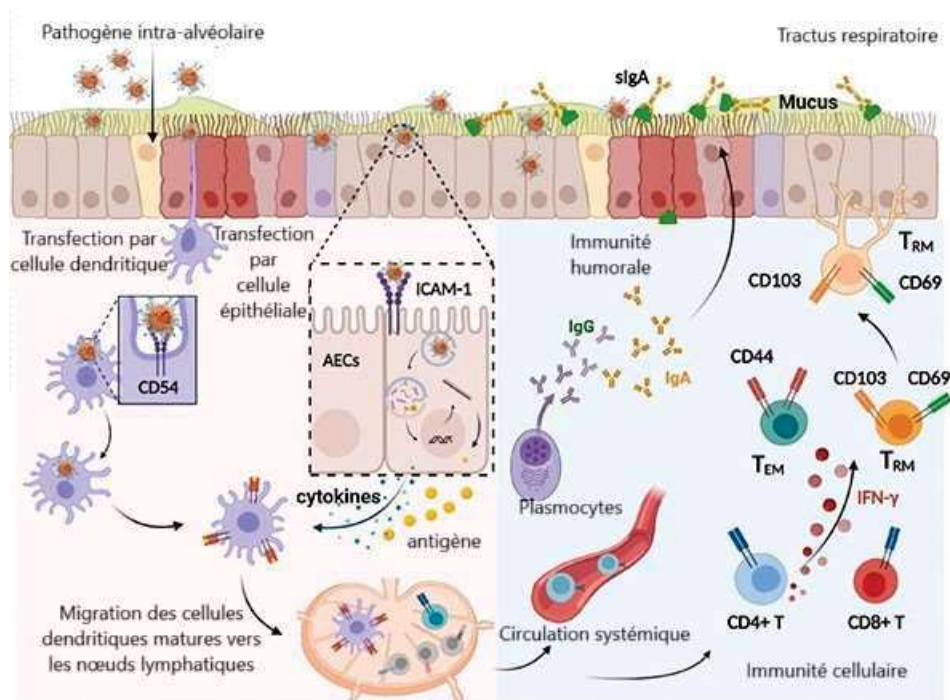


Figure 20 : système immunitaire associé aux muqueuses bronchiques (modifié depuis Sun et al, 2023)

3.2. Micro-environnement tumoral et immunosurveillance

L'immunosurveillance est le mécanisme par lequel des cellules immunitaires sont capables de détecter des pathogènes étrangers, comme les bactéries et virus mais aussi les cellules cancéreuses, et de les détruire (69,70). L'association entre le système immunitaire et la tumorigenèse a été théorisée au début du 20^{ème} siècle. Robert Schreiber a ensuite défini les trois « E » de l'immuno-édition du cancer : Elimination des cellules cancéreuses par le système immunitaire, Equilibre entre cellules cancéreuses et système immunitaire, puis Echappement tumoral (70). Pendant la phase d'Equilibre, l'immuno-édition implique la sélection de cellules tumorales mutées sous l'influence du système immunitaire (69).

Les nouveaux variants échappent ensuite au système immunitaire par une grande variété de mécanismes. L'un de ces mécanismes est lié à des signaux inhibiteurs, particulièrement les checkpoints inhibiteurs, qui s'opposent à l'amplification continue des lymphocytes T après leur activation par les cellules dendritiques et répriment la réponse immunitaire antitumorale, menant à une dysfonction lymphocytaire T (12). Ces lymphocytes T dysfonctionnels présentent un maintien durable et intense de la co-expression de divers checkpoints inhibiteurs à leur surface, incluant PD-L1, CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4), LAG-3 (Lymphocyte-Activation Gene 3) et TIGIT (T-cell Immunoglobulin and ITIM domain), entre autres (figures 22 et 23). L'inversement de la dysfonction cellulaire T pour restaurer l'immunité antitumorale est l'un des objectifs clés de l'immunothérapie anti-cancéreuse (71,72).

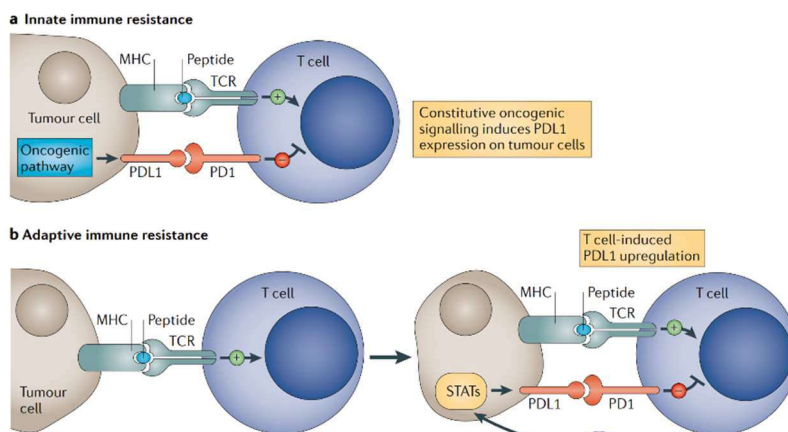
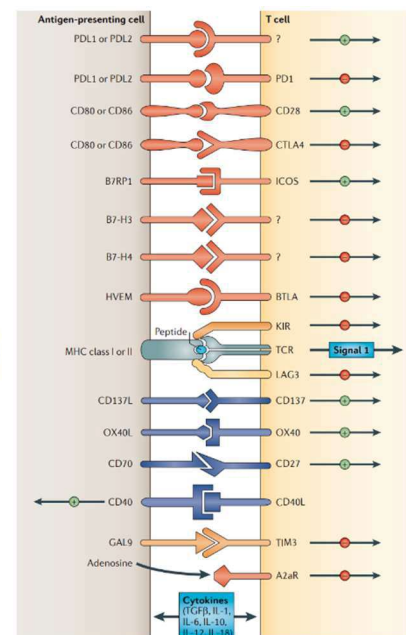


Figure 22 : expression de PD-L1 par les cellules tumorales pour échapper à la destruction (source : Pardoll et al, 2012)

Figure 21 (à droite) : co-récepteurs régissant les interactions lymphocyte/cellule tumorale (source : Pardoll et al, 2012)



3.3. L'immunothérapie

3.3.1. Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires

Les ICI sont des anticorps monoclonaux bloquant la liaison du checkpoint immunitaire à son ligand (par exemple, PD-1/PD-L1 ou CTLA-4/CD80-86), pour restaurer l'immunité antitumorale T en revigorant les lymphocytes T épuisés. Les ICI pertinents actuellement dans le cadre du traitement des CBNPC résécables sont :

- Les anti-PD1 : le nivolumab (OPDIVO, Bristol-Myers-Squibb) et le pembrolizumab (KEYTRUDA, Merck Sharp & Dohme) sont respectivement des anticorps monoclonaux de type IgG4 humain et humanisé qui se lient aux récepteurs PD-1 des lymphocytes T activés et bloquent l'interaction avec le PD-L1 exprimé par les cellules tumorales ;
- Les anti-PD-L1 : l'atezolizumab (TECENTRIQ, Roche) qui est un anticorps type IgG1 Fc-modifié humanisé et le durvalumab (IMFINZI, AstraZeneca), un anticorps humain de type IgG1k, bloquent également l'interaction PD-1/PD-L1 en se fixant au PD-L1 ;

D'autres ICI existent mais sans application en pratique clinique actuellement dans le cadre des CBNPC localisés : ce sont principalement les anti-CTLA4, anti-TIGIT et anti-LAG-3.

3.3.2. Autres types d'immunothérapie

Il existe une série d'étapes menant à la destruction tumorale effective par la réponse immunitaire, que Chen et al. ont définies comme le Cycle de l'Immunité Tumorale. A la plupart de ces étapes, il sera possible d'optimiser ce processus pour augmenter l'efficacité antitumorale du système immunitaire. On notera principalement la synergie avec les traitements détruisant les cellules tumorales (e.g. la chimiothérapie) et le développement dynamique de vaccins thérapeutiques et de CAR-T cells ciblant ces processus (68) (figure 23).

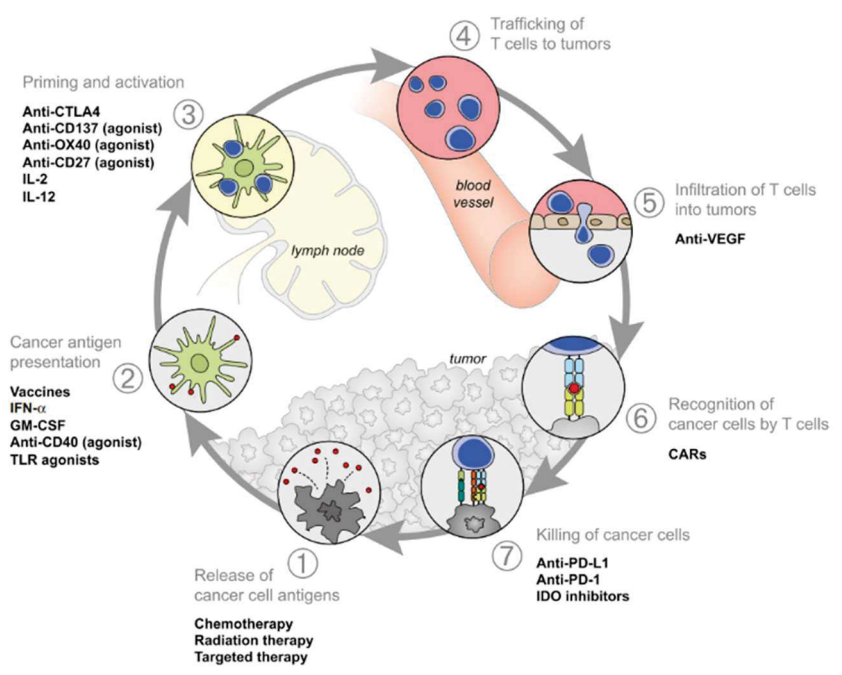


Figure 23 Cycle de l'immunité tumorale et thérapies le ciblant (source : Chen et al, 2019)

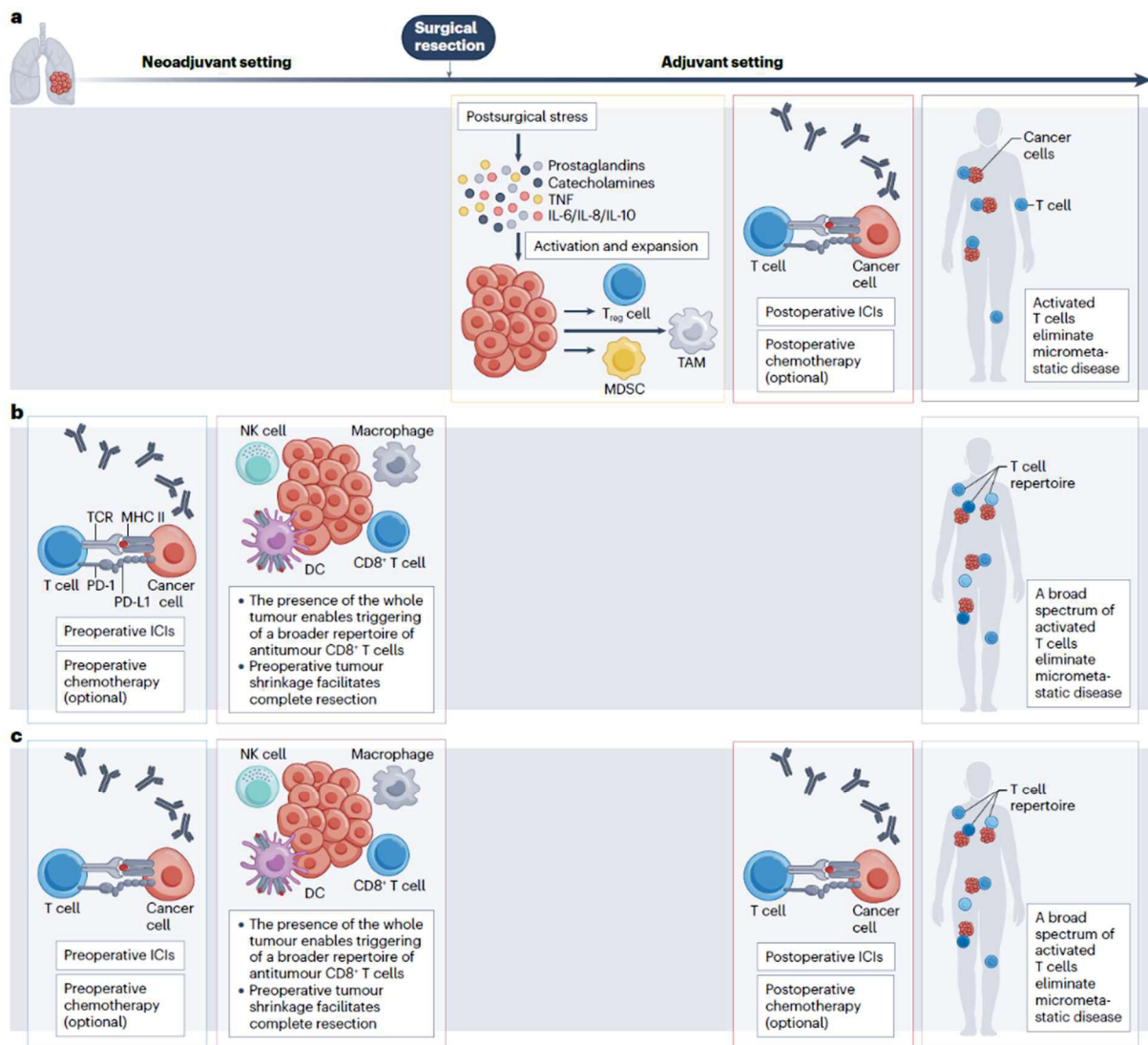


Figure 24 : avantages des différentes stratégies péri-opératoires (source : Mountzios et al, 2023)

3.3.3. Rationnel de l'immunothérapie péri-opératoire

Le concept de l'immunothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante est d'amorcer une réponse immunitaire contre les néo-antigènes tumoraux existants et d'éliminer la maladie micrométastatique avant qu'elle se manifeste cliniquement ou radiologiquement. L'approche optimale n'est pas encore établie (42), le rationnel des séquences est illustré par la figure 24.

L'immunothérapie adjuvante a le potentiel de renforcer les résultats insuffisants de la chimiothérapie adjuvante dans la lutte contre la maladie micrométastatique qui pourrait être plus efficace du fait d'un fardeau tumoral moindre et d'une hétérogénéité tumorale modérée favorisant les chances d'éradication complète de cette maladie. De plus, la chirurgie affecte l'immunité en générant un stress post-opératoire à l'origine d'une immunosuppression majorée au niveau du lit tumoral et en systémique. L'administration d'ICI en adjuvant permettrait d'inverser ce phénomène, d'activer l'immunité antitumorale et de cibler des cellules tumorales potentiellement relarguées dans la circulation sanguine par le geste chirurgical (42).

De son côté, l'immunothérapie néoadjuvante profite de la présence de nombreux néo-antigènes tumoraux non-modifiés par une pression de sélection préalable, ce qui favorise une réponse spécifique lymphocytaire T de spectre large, robuste et capable de mémoire. L'utilisation pré-opératoire offre une opportunité unique d'évaluation de la réponse au traitement et de biomarqueurs. La réduction du volume tumoral peut faciliter et réduire l'extension du geste chirurgical (42).

La stratégie péri-opératoire combine les avantages théoriques des deux approches.

3.4. Efficacité des inhibiteurs de checkpoints immunitaires

Les résultats des études mentionnées ci-dessous sont détaillés dans le tableau n°3 de la revue Cochrane (cf : annexe 2.7.).

3.4.1.1. Données de la littérature en situation néoadjuvante

CHECKMATE-816, un essai de phase III randomisé étudiant l'ajout du nivolumab à une chimiothérapie à base de platine avant la chirurgie de CBNPC résécables de stades IB à IIIA (selon la 7ème édition du TNM) a démontré un bénéfice significatif pour ses objectifs primaires, la survie sans évènement (EFS) et la pCR, sans majoration des toxicités (figures 25 et 26).

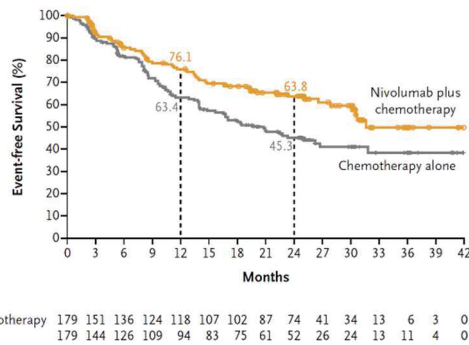


Figure 25 : courbes de survie sans évènement de CHECKMATE-816 (source : Forde et al, 2022)

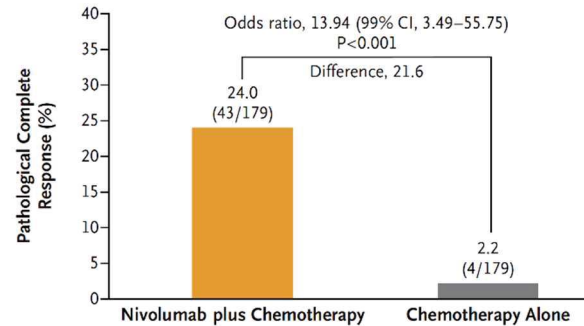


Figure 26 : taux de réponse histologique complète dans CHECKMATE-816 (source : Forde et al, 2022)

Le bénéfice était particulièrement marqué dans certains sous-groupes : les stades IIIA, les tumeurs PD-L1 $\geq 1\%$, les carcinomes non-épidermoïdes et en association au Carboplatine. Les données de survie globale sont encore immatures (28). À la suite de cette étude, le Nivolumab a été le premier ICI approuvé en néoadjuvant en Europe (73). C'est le seul disposant d'une AMM au stade localisé en France, en combinaison à la chimiothérapie à base de platine pour les tumeurs PD-L1 $\geq 1\%$ sans altération d'EGFR et ALK (74). L'IASLC recommandait récemment cette chimio-immunothérapie néoadjuvante pour tous les stades III résécables, quel que soit le PD-L1 (25).

Une étude exploratoire a retrouvé d'excellentes performances prédictives de la profondeur de la réponse histologique à prévoir l'EFS, supérieures à celles de l'ADN tumoral circulant et de la réponse scanographique, en faveur de l'utilisation de ces résultats histologiques comme marqueurs d'efficacité de substitution aux survies (41), avec à la clé une possibilité de désescalade thérapeutique en adjuvant en cas de réponse complète.

3.4.1.2. Données de la littérature en situation adjuvante

L'essai IMPOWER-010 a évalué l'atezolizumab adjuvant pendant 1 an dans les CBNPC réséqués de stades IB à IIIA après chimiothérapie adjuvante. Un test hiérarchique de la survie sans maladie (DFS) a démontré un bénéfice significatif dans les stades II-IIIa quel que soit le PD-L1 mais des chiffres à la limite de la significativité dans la population en ITT incluant les stades IB (75,76). Le bénéfice en survie globale n'était significatif que dans les stades II-IIIa de PD-L1 $\geq 50\%$ et à la limite de la significativité pour les stades II-IIIa avec PD-L1 $\geq 1\%$ (75).

L'essai KEYNOTE-091/PEARLS a évalué le pembrolizumab adjuvant, après la chimiothérapie adjuvante, dans les CBNPC de stades IB-IIIa quel que soit le PD-L1 avec en objectif principal la DFS qui s'est révélée améliorée dans la population globale et pour la population avec PD-L1 $\geq 50\%$ (figure 27). L'évaluation de la survie globale à 3 ans de suivi ne retrouvait pas de bénéfice significatif dans la population globale mais restait immature (77).

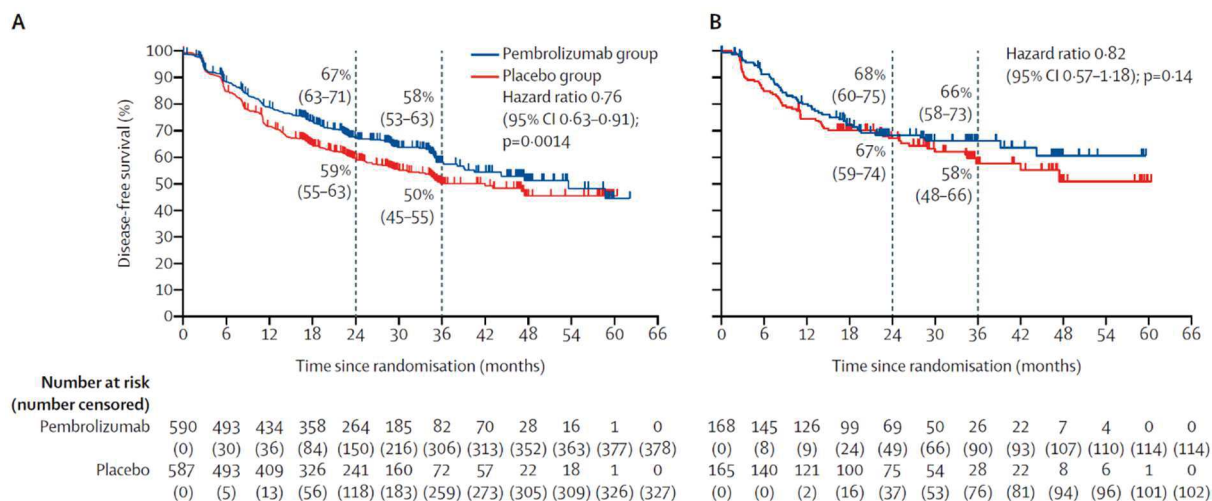


Figure 27 : survie sans récurrence dans PEARLS : (A) PD-L1 ≥ 1%, (B) PD-L1 ≥ 50% (source : O'Brien et al, 2022)

La chimiothérapie adjuvante doit être réalisée avant l'immunothérapie, suivant les schémas de ces essais. Lors de sa dernière conférence de consensus, l'IASLC recommandait l'immunothérapie adjuvante en cas de PD-L1 ≥ 50%, proposait de la discuter au cas par cas pour des PD-L1 entre 1 et 49% et la déconseillait en cas de PD-L1 < 1% (25).

1.1.1.1. Données de la littérature en situation péri-opératoire

NADIM-II était un essai de phase II randomisé espagnol qui a évalué, dans des stades IIIA et IIIB résécables, l'utilisation de nivolumab combiné à 3 cycles de chimiothérapie néoadjuvante et poursuivi en post-opératoire pendant 6 mois, en comparaison à la chimiothérapie néoadjuvante seule. Son objectif primaire était la pCR, pour laquelle l'ajout du nivolumab a amené un bénéfice absolu de 30% (78).

L'essai KEYNOTE-671, une phase III randomisée, a testé la combinaison de 4 cycles de chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine +/- pembrolizumab péri-opératoire dans les CBNPC résécables de stades II à IIIB (N2) avec pour co-objectifs primaires l'EFS et la survie globale. L'analyse à 3 ans de suivi est positive pour ces deux objectifs un bénéfice absolu de 19% en survie sans événement et de 7% en survie globale avec une toxicité acceptable et une qualité de vie maintenue (79,80) (figure 28).

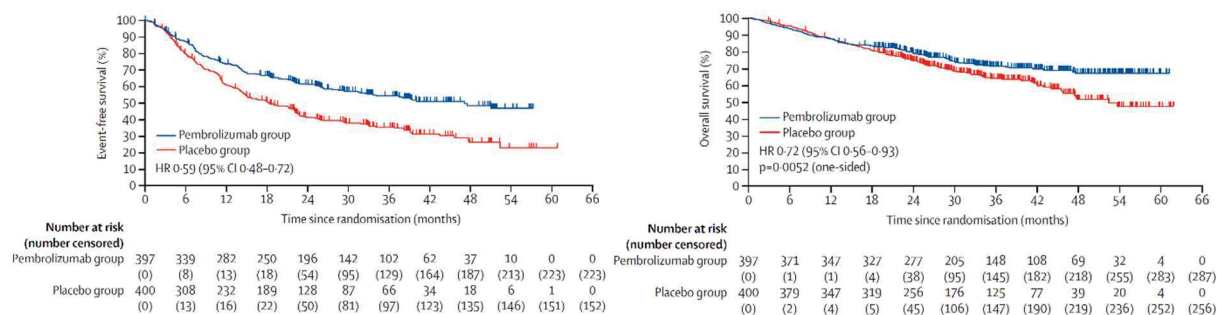


Figure 28 : survies sans événement et globale dans KEYNOTE-671 (source : Spicer et al, 2024)

L'essai AEGEAN a évalué le durvalumab péri-opératoire associé à une chimiothérapie néoadjuvante à l'encontre de CBNPC de stades II à IIIB (N2) résécables et a démontré une augmentation significative de l'EFS, l'un de ses co-objectifs primaires, dans la population excluant les patients présentant des altérations d'EGFR ou ALK avec un bénéfice absolu de 9% à 1 an. Le 2^{ème} objectif principal était le taux de pCR, également significativement augmenté, de 13%, sans majoration des toxicités. On note dans cette étude un bénéfice de survie corrélé au niveau d'expression PD-L1 et à la consommation tabagique. L'amélioration de l'EFS était particulièrement importante pour les stades IIIA tandis que la pCR était rendue bien plus fréquente dans les stades II. A noter qu'un sous-groupe de patients EGFR mutés, inclus avant les résultats de l'essai ADAURA validant l'intérêt de l'osimertinib dans cette sous-population, n'a pas tiré de bénéfice de l'ajout de l'immunothérapie et a été exclu de l'analyse en ITT modifiée, ce qui renforce la recommandation d'éviter l'immunothérapie en cas d'addiction oncogénique (81).

L'essai RATIONALE-315 testait le tislelizumab, en association à une chimiothérapie néoadjuvante de 3 à 4 cycles, puis en adjuvant pendant 1 an dans une population de stades II à IIIA (selon la 8^{ème} édition du TNM) résécables et sans altération d'EGFR ou ALK. Ses objectifs principaux sont la MPR et l'EFS, tous les deux atteints à moins de 2 ans de suivi et présentés en conférence ESMO (plénière virtuelle, ESMO congress 2023) (figures 29 et 30).

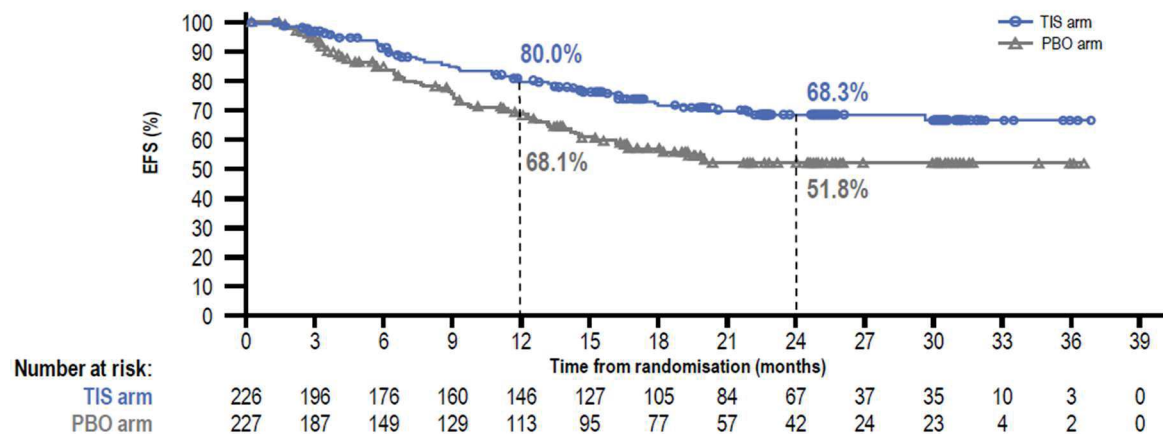


Figure 29 : survie sans évènements dans l'essai RATIONALE-315 (source : ESMO virtual plenary)

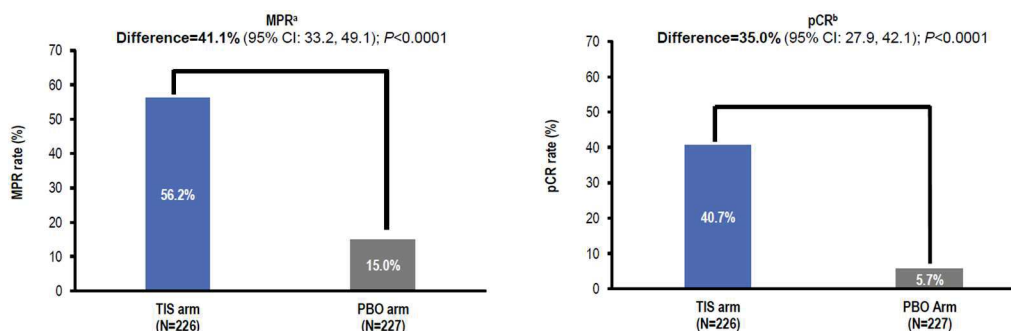


Figure 30 : réponses histologiques dans l'essai RATIONALE-315 (source : ESMO virtual plenary)

L'essai CHECKMATE-77T a évalué 4 cycles de chimio-immunothérapie néoadjuvante suivis d'un an de nivolumab adjuvant dans des stades II à IIIB (8^{ème} TNM) avec l'EFS comme objectif primaire, qui s'est avérée positive avec un bénéfice absolu de 20% à 2 ans de suivi. Les réponses histologiques étaient également fortement améliorées, au prix d'une toxicité acceptable (7% d'effets indésirables de grades 3-4 supplémentaires) (82).

L'essai NEOTORCH, phase III randomisée chinoise, présente la particularité d'avoir combiné le toripalimab à une chimiothérapie péri-opératoire décomposée en 3 cycles avant la chirurgie puis 1 cycle après la chirurgie, suivis d'une année de toripalimab adjuvant. Les co-objectifs primaires, l'EFS et la MPR étaient significativement augmentés, sans surtoxicité. La survie globale était à la limite de la significativité statistique à seulement 18 mois de suivi (83).

L'IASLC recommandait récemment de discuter une immunothérapie adjuvante après chimio-immunothérapie néoadjuvante au cas par cas (25).

3.5. Tolérance

Des effets indésirables peuvent résulter de la stimulation du système immunitaire causée par les ICI avec une perte de la tolérance du soi. De multiples mécanismes sont proposés pour expliquer ces EI immuno-induits, tels que l'induction d'un syndrome inflammatoire ou l'exacerbation d'un terrain auto-immun pré-existant (31). Bien qu'ils puissent affecter n'importe quel système ou organe, ils impactent le plus souvent la peau, le tractus gastro-intestinal, les glandes endocrines, le poumon ou le foie (32).

La fréquence des EI immuno-induits dépend de l'ICI utilisé. En monothérapie, ils sont plus fréquents avec les anti-CTLA4 (effets indésirables tous grades chez 87% des patients traités dont 29% de grades 3-4) qu'avec les anti-PD1 (72-75% et 14-20%, respectivement) ou les anti-PD-L1 (66% et 15%, respectivement). L'incidence des EI immuno-induits est augmentée en cas de combinaison d'un anti-PD-L1 et d'un anti-CTLA4 (33).

La majorité des EI immuno-induits apparaissent dans les 10 premières semaines suivant l'initiation des ICI, bien que des événements tardifs après l'arrêt du traitement soit occasionnellement reportés (34). Le délai d'apparition est souvent dicté par l'organe affecté (35). Depuis leur arrivée sur le marché, des effets secondaires mortels associés à l'immunothérapie ont été décrits. Ils sont plus fréquents avec la combinaison d'anti-PD-L1 et anti-CTLA4 (1.23%) qu'avec les monothérapies par anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-CTLA4 (0.36%, 0.38% et 1.08% respectivement) (36).

4. Les personnes âgées

Cette 4^{ème} partie se focalise sur les défis inhérents à la prise en charge des personnes âgées en oncologie et décrit les modifications immunologiques liées au vieillissement.

4.1. Le vieillissement physiologique

Le vieillissement est un processus par lequel, avec le temps, se produisent une réduction des ressources physiologiques et des capacités fonctionnelles d'un individu avec un risque accru de maladies, dont les cancers (84). L'OMS retient un seuil à 60 ans pour définir une personne âgée, tandis qu'en pratique clinique, la gériatrie se concentre sur les patients de plus de 75 ans, qui seront dits polypathologiques s'ils présentent au moins 3 maladies chroniques (84,85).

L'âge chronologique ne reflète que très partiellement l'âge physiologique, qui est impacté par les habitudes et événements de vie, pouvant être délétères ou au contraire favoriser le « bien vieillir » ; et par des processus génétiques et épigénétiques (86). Ces changements peuvent s'avérer positifs par une adaptation voire une transcendance des obstacles posés par le vieillissement qui n'ont pas nécessairement à affecter le bien-être (87).

4.1. Le vieillissement pathologique

A partir de 75 ans, la présence simultanée d'au moins deux maladies chroniques est néanmoins fréquente avec apparition de risques dus à la polypathologie, à la polymédication et à une multiplicité de prescripteurs. De plus, les approches thérapeutiques doivent s'adapter aux vulnérabilités fonctionnelles, sociales et psychologiques des patients (85).

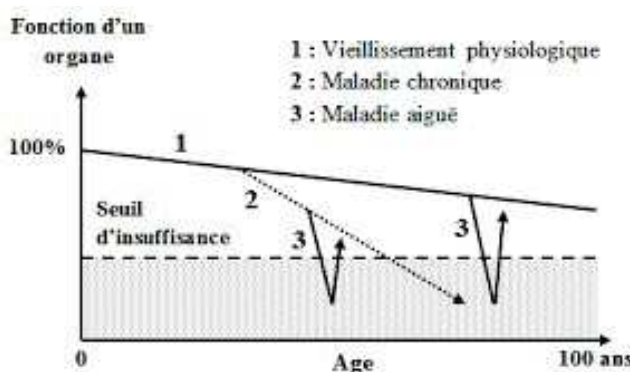


Figure 31 : modèle 1+2+3 de Bouchon

d'organe. La 2^{ème} représente les maladies chroniques (e.g. un cancer du poumon) qui

Pour illustrer le vieillissement et ses conséquences, Dr Bouchon a développé en 1984 le modèle dit « 1+2+3 de Bouchon », particulièrement efficace pour expliquer les situations cliniques gériatriques, souvent multifactorielles. La 1^{ère} courbe montre l'effet du vieillissement physiologique avec une diminution progressive des fonctions

accélèrent la dégradation et peuvent aboutir à un stade d'insuffisance. La 3^{ème} courbe illustre le risque de décompensation aiguë pouvant aggraver rapidement la situation mais réversible.

On voit qu'une personne âgée avec une maladie chronique aura moins de marge avec le seuil d'insuffisance par rapport à une personne restée sur la courbe du vieillissement physiologique (88) (figure 29). Une personne polypathologique cumulera plusieurs « courbes 2 ».

4.1.1. Défauts de prise en charge chez les personnes âgées

En cancérologie, les personnes âgées sont souvent diagnostiquées tardivement car les signes cliniques, notamment l'asthénie et l'anorexie sont mis sur le compte du vieillissement. Des décisions arbitraires sont parfois prises par les soignants et la famille, partant du principe qu'une personne âgée préférera sacrifier la durée du temps à vivre pour une meilleure qualité de vie, sera trop fragile pour supporter les traitements et qu'une prise en charge complète ne vaut pas le coup à un âge avancé. Cette fragilité supposée mène à des défauts de prise en charge chez les patients ≥ 75 ans. Pourtant une prise en charge précoce permettrait de réaliser des traitements moins invasifs avec moins de chimiothérapie et de réduire drastiquement les séquelles engendrées par les traitements oncologiques tout en améliorant l'espérance de vie.

4.2. Principes fondamentaux de l'oncogériatrie

4.2.1. Evaluation oncogériatrique

Les objectifs de l'évaluation oncogériatrique sont de personnaliser la prise en charge en tenant compte de l'hétérogénéité et de la complexité des personnes âgées, en dépistant les patients fragiles, en prévenant les décompensations, en ajustant les thérapeutiques oncologiques et en optimisant leur suivi. Cela requiert une approche multidisciplinaire, de l'anticipation et des soins de support adaptés afin d'éviter une dégradation de l'état général, une perte d'indépendance et une mortalité précoce.

Plusieurs outils sont utilisés pour l'évaluation des personnes âgées en oncologie :

- Le G8 est un test de dépistage, simple et rapide, réalisable en consultation, qui posera l'indication de consultation oncogériatrique s'il est ≤ 14 (cf : annexe n°1.3) ;
- L'évaluation oncogériatrique proprement dite, réalisée par les oncogérites spécialisés, est une analyse multidimensionnelle des fragilités potentielles et aboutira à la catégorisation du patient en robuste, polypathologique/ dépendant ou fragile ; elle aboutira à un conseil d'adaptation du protocole thérapeutique si cela est nécessaire.

- Le G-CODE est un outil de recherche clinique évaluant synthétiquement les principales dimensions oncogériatriques et réalisable en consultation (cf : annexe n°1.4) ;

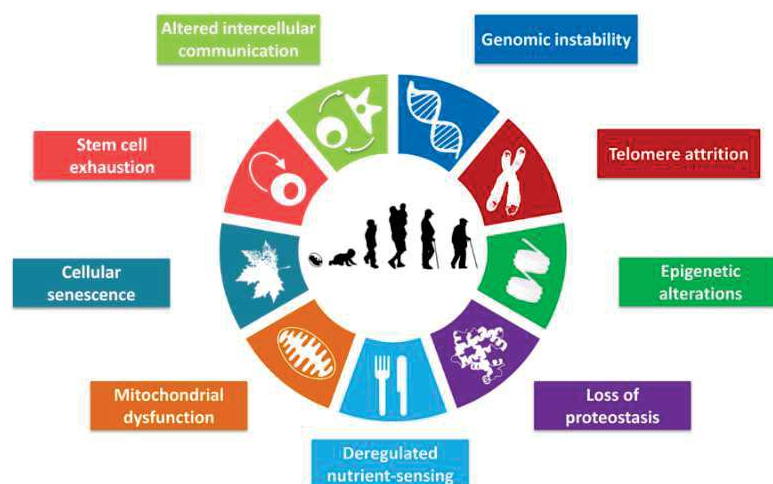
Un suivi rapproché sera souvent nécessaire du fait du risque d'altération de la pharmacocinétique et de majoration des complications des traitements systémiques en lien avec le déclin fonctionnel multiviscéral et la polymédication (89,90).

4.3. Immunosénescence

L'altération fonctionnelle progressive liée au vieillissement peut également affecter le système immunitaire, définissant l'immunosénescence (91), qui génère un déclin de l'efficacité du système immunitaire, entraîne une vulnérabilité accrue aux maladies infectieuses avec une réduction des capacités de réponse aux nouveaux antigènes (notamment les vaccins), et un sur-risque de pathologies graves comme le cancer. L'immunosénescence dans la population âgée est caractérisée par une réduction en nombre des cellules naïves du sang circulant avec une augmentation relative de la fréquence des cellules mémoire.

Ce processus, associé à une élévation des cytokines pro-inflammatoires, est appelé « inflamm-aging » en anglais, les altérations fonctionnelles clés de l'immunosénescence, étant nommées « Hallmarks of aging » (91).

Figure 32 : Hallmarks of aging
(source : Lopez-Otin et al, 2013)



Certains lymphocytes T mémoires modifient leur phénotype : ils perdent l'expression de CD28, acquièrent des marqueurs de cellules NK (CD57+) et expriment KLRG1. Ces lymphocytes T sénescents ont une faible capacité de prolifération et de production d'interleukin-2 (92).

De récentes études ont démontré que les patients traités par ICI pour un CBNPC avec de nombreux lymphocytes T sénescents ont des taux de réponse et survies plus faibles, faisant des lymphocytes T sénescents un biomarqueur circulant de progression sous ICI (93) Sur la base de ces résultats biologiques, il était escompté que les patients âgés auraient une mauvaise réponse clinique aux ICI. Cependant, dans la majorité des essais, les analyses de sous-groupes sont en faveur d'une efficacité des ICI chez les patients définis comme âgés. Leur inclusion dans les études et essais actuels reste insuffisante pour l'assurer (93,94).

5. Problématique

5.1. Immunothérapie chez les personnes âgées

Il n'y a pas de recommandations spécifiques sur l'utilisation d'ICI chez les personnes âgées avec un cancer du poumon du fait du manque de données dans cette population particulière. Bien qu'une majorité des cancers du poumon soient diagnostiqués chez des personnes de plus de 70 ans, elles sont significativement sous-représentées dans les essais cliniques (95).

Les recommandations de pratique clinique de diverses sociétés internationales ((American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ESMO) proposent que les patients fragiles ou comorbides de plus de 70 ans soient soigneusement évalués devant le risque d'effets indésirables liés au traitement (96,97). La Société International d'Oncologie Gériatrique (SIOG) a publié des recommandations spécifiques pour les patients âgés atteints de CBNPC, en association avec le groupe de travail « Personnes âgées et cancer du poumon » de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) (98).

De façon générale, les décisions de traitement ne devraient pas être basées sur l'âge chronologique mais sur une évaluation gériatrique exhaustive incluant l'espérance de vie des patients, leur statut fonctionnel, cognitif et émotionnel ainsi que la présence de comorbidités.

5.2. Objectifs et hypothèses

5.2.1. Objectifs du travail de thèse

Ce travail de thèse est une revue systématique, rédigée sous forme d'article, couplée à une méta-analyse réalisées sur les données d'essais cliniques randomisés et contrôlés évaluant l'ajout d'un ICI en néoadjuvant et/ou adjuvant, en combinaison à la chimiothérapie ou en monothérapie, chez les personnes âgées atteintes de CBNPC résécables. Nous l'avons nommé "projet ECLIPSE" pour Early Cancer of the Lung and Immunotherapy in Perioperative Settings for the Elderly. La rédaction de cet article suit les recommandations de la Cochrane.

L'objectif est d'agrèger des données robustes sur l'efficacité et la tolérance des ICI dans ces conditions pour 2 populations de personnes âgées : les plus de 65 ans et les plus de 75 ans.

5.2.2. Méthode Cochrane

La collaboration Cochrane est une organisation internationale, indépendante et à but non-lucratif, composée de nombreux groupes dont le Lung Cancer Group basé à Besançon.

C'est une référence internationale ayant pour objectif d'établir des données de haute qualité pour guider les décisions de santé. Pour cela, elle a développé une méthode, détaillée dans le « Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions » (99), que nous avons suivie rigoureusement tout au long de ce travail.

Les grands principes de cette méthode sont :

- Une revue de la littérature exhaustive pour collecter les données correspondant aux critères d'éligibilité prédéfinis afin de répondre à une question précise ;
- Une minimisation des biais par l'utilisation de méthodes systématiques et documentées à l'avance dans un protocole ;
- Une validation par la Cochrane du projet de revue et méta-analyse ;
- Des recommandations méthodologiques précises développées dans le Handbook avec double-lecture au moment de la revue systématique, de l'extraction des données et de l'évaluation du risque de biais ;
- La soumission et relecture par un comité spécialisé avant publication.

Cette revue a suivi le protocole « Immunotherapy for non-small cell lung cancer in the elderly population: a generic protocol », publié en 2021, et a été autorisée en janvier 2024.

La double-lecture a été réalisée par Dr Emeline ORILLARD et moi-même avec arbitrage quand nécessaire par Mme Corynne MARCHAL et expertise statistique par Mme Reem MALOUF, exerçant dans le cadre du Lung Cancer Group de la collaboration Cochrane.

Article

1. Abstract

The references cited in this review are available online (cf: annexe 2.8).

Rationale

Lung cancer is typically a cancer of the elderly since it is detected at the median age of 71, and more than one third of the people diagnosed with lung cancer are over 75 years old. Immune checkpoint inhibitors (ICI) have revolutionised the treatment of cancers, including lung cancer. Neoadjuvant and/or adjuvant ICI targeting the PD-1/PD-L1 axis are currently the standard of care for resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC) worldwide, regardless of PD-L1 expression. These ICI are commonly used in combination with platinum-based chemotherapy and have shown superior effectiveness in the curative intent. The concept of immunosenescence, which refers to aging-related alterations in the immune system, most notably a reduction in T-mediated response efficiency, raises the question of whether ICI are safe and effective for use in the elderly population.

Objectives

This review focused on effectiveness and safety of ICI +/- chemotherapy compared to no treatment or placebo +/- chemotherapy administered before and/or after surgery in elderly people diagnosed at an early resectable stage of NSCLC, according to the level of PD-L1.

Search methods

We searched for all eligible randomised controlled trials (RCT) in electronic databases (CENTRAL, MEDLINE, and Embase), in trial registries (ClinicalTrials.gov and WHO Platform), in the references of eligible studies, in the meeting abstracts of the main conferences (AACR, ASCO, ELCC, ESMO, ESMO IO, IASLC, and WCLC) and from the FDA and EMA agencies websites. The search was performed up to 6 February 2024.

Eligibility criteria

We included parallel designed RCT comparing ICI +/- chemotherapy compared to no treatment or placebo +/- chemotherapy for early-stage resectable NSCLC. We excluded studies comparing differential sequencing of ICI or combination of ICI with alternate interventions (i.e. radiotherapy or immunomodulators).

Outcomes

Our critical outcomes were overall survival and treatment-related adverse events. Our important outcomes were disease-free survival, event-free survival, pathological complete response rate and major pathological response rate.

Risk of bias

Two review authors independently used the version 2 of the Cochrane risk of bias tool for randomised trials (RoB 2) to assess bias in the included studies.

Synthesis methods

We synthesised results for each outcome and pooled data where possible (using a random-effects model by the DerSimonian and Laird methods for all outcomes, and a fixed-effect model for primary outcomes as sensitivity analyses; the generic inverse-variance method for fixed-effect model for time-to-event outcomes; the Mantel-Haenszel method for dichotomous outcomes and the inverse-variance method for continuous outcomes). Where this was not possible due to the nature or the amount of the data, we narratively summarised the results. Three authors independently assessed the certainty of the evidence, using the five GRADE considerations for each outcome.

Included studies

We included a total of nine studies with 5543 participants, of whom 2532 were ≥ 65 years old (45.7% of all participants). In seven studies, we were not able to obtain the exact number of participants ≥ 75 years old.

The inclusion criteria were similar across studies: adults presenting with a resectable NSCLC (stages II-III A/B according to the 8th edition of TNM classification), with an Eastern Cooperative Oncology Group performance status score of 0 or 1. People ≥ 70 years old were excluded from one study. NSCLC with known alterations in EGFR and ALK genes were excluded from six of the nine included studies.

Synthesis of results

Due to lack of data, we were not able to perform meta-analyses for outcomes in people \geq 75 years old; for treatment-related adverse events; or according to PD-L1 expression. The following results relate to people \geq 65 years old only.

Overall survival at any time point

Three studies, involving 590 participants, provided data which aggregation showed an Hazard-Ratio (HR) of 0.89 (95% Confidence Interval (CI) from 0.66-1.20) with moderate-certainty evidence (downgraded for risk of bias).

Disease-free survival at any time point

Two studies, involving 744 participants, provided data which aggregation showed an HR of 0.80 (95% CI from 0.57-1.11) with very-low certainty evidence (downgraded for risk of bias, imprecision and inconsistency).

Event-free survival at any time point

Seven studies, involving 1531 participants, provided data which aggregation showed an HR of 0.63 (95% CI from 0.54-0.74) with moderate-certainty evidence (downgraded for risk of bias).

Pathological complete response

Five studies, involving 1043 participants, provided data which aggregation showed an event Risk Ratio (RR) of 5.01 (95% CI from 3.35-7.49) with moderate-certainty evidence (downgraded for risk of bias).

Major pathological response

Five studies, involving 1043 participants, provided data which aggregation showed an event RR of 2.93 (95% CI from 2.30-3.74) with low certainty evidence (downgraded for risk of bias and imprecision).

Authors' conclusions

Administration of ICI in adjuvant, neoadjuvant or both settings may lead to little to no improvement in overall survival with moderate-certainty evidence in people \geq 65 years old.

The available data is of very-low certainty evidence concerning the disease-free analysis; therefore, we are not able to draw any conclusions about the effects of adjuvant ICI in people ≥ 65 years old.

Neoadjuvant and perioperative ICI probably increase event-free survival at any time point, pathological complete response rate and major pathological response rate by a clinically significant amount with low-certainty evidence in people ≥ 65 years old.

Not enough data is available to evaluate these outcomes in people ≥ 75 years old. No study provided data related to treatment-related adverse events in elderly people. We did not find data stratified by PD-L1 expression in elderly participants from the nine included studies. We classified twelve studies as ongoing because no data is available yet for our populations of interest.

Funding

This Cochrane review had no dedicated funding.

Registration

Registration awaiting. Protocol available via DOI: [10.1002/14651858.CD014907](https://doi.org/10.1002/14651858.CD014907).

2. Plain language summary

Do treatments (immunotherapy alone or in combination with chemotherapy) given before and/or after surgery can improve care of elderly people diagnosed with early-stage non-small cell lung cancer?

Key messages

For people ≥ 65 years old with non-small cell lung cancer (NSCLC) that can be removed by operation (resectable), the administration of immunotherapy alone or combined with chemotherapy before and/or after surgery improves the tumour response and extends the time before the cancer comes back. We do not have enough data to determine if it prolongs life, and if it has the same effect for people ≥ 75 years old. The benefit of the addition of immunotherapy only after the surgery is uncertain.

What is resectable non-small cell lung cancer?

NSCLC is the most frequent type of lung cancer representing 80 to 85% of all cases. It is mainly detected in older people with an average age at diagnosis of 71. If it has not spread out of the lung and if the person is fit enough, it is possible to remove the tumour by surgery. However, the cancer can come back leading to death in 30 to 55% of the cases. Multimodal treatments are used to try to prevent the cancer from coming back.

How is resectable non-small cell lung cancer treated?

The use of chemotherapy, drugs that destroy cancer cells, before or after surgery, demonstrated a modest improvement in people's survival. Immunotherapy has recently revolutionised the treatments of lung cancer. It has a synergistic action with chemotherapy by stimulating the immune system to find and fight the tumour cells. Using immunotherapy before and/or after surgery improves the chances to cure the cancer or at least prevent it from coming back too soon.

What did we want to find out?

The ageing process affects the immune system, reducing its capacity to fight cancer: this is called immunosenescence. We wanted to find out if, despite immunosenescence, the use of immunotherapy remains effective in people of 65 years and older, to cure lung cancer and to prolong life without unwanted events.

What did we do?

We searched for reliable studies that examined the effect of immunotherapy alone or in combination with chemotherapy before and or after surgery, in people \geq 65 years old. We compared and summarised their results and rated our confidence in the evidence, based on factors such as study methods and sizes.

What did we find?

We found data in nine studies that involved 2532 participant of 65 years or older. In these studies, immunotherapy alone or in combination with chemotherapy was compared to placebo or to no treatment +/- chemotherapy, either only before surgery, only after or both.

For people ≥ 65 years old, we identified a benefit of the addition of immunotherapy before +/- after surgery on tumour response on tissue analysis and on the delay before relapse of the cancer. However, the evidence was uncertain for survival and for the time before recurrence when immunotherapy was given only after surgery. For people ≥ 75 years old, we did not find enough data to conduct specific analyses.

What are the limitations of the evidence?

Our confidence in most of the evidence is moderate because of some concerns about how the studies were conducted. We are not confident in the estimation of the effect on delay without relapse with immunotherapy only after surgery because there were only two studies providing data for this analysis.

How up to date is this evidence?

The evidence is up to date to 6 February 2024.

3. Summary of findings

Outcomes	N° of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipate absolute effects* (95% CI)	
				Risk with placebo +/- chemotherapy	Risk with ICI plus placebo +/- chemotherapy
Overall Survival - Age > 65 years (at any time points)	590 (3 studies)	Moderate $\oplus\oplus\oplus\ominus^1$	HR 0.89 (0.66 to 1.19)	Study population 253 (death) per 1,000	24 fewer (death) per 1,000
Treatment-related adverse events - Age > 65 years (at any time points)	Not assessed in the included studies				
Disease Free Survival- Age > 65 years (at any time points)	808 (2 studies)	Very low $\oplus\circ\circ\circ^2$	HR 0.80 (0.57 to 1.11)	Study population Not calculable (number of events available for only one study)	
Event Free Survival - Age > 65 years (at any time points)	1531 (7 studies)	Moderate $\oplus\oplus\oplus\circ^3$	HR 0.63 (0.54 to 0.74)	Study population 485 (events) per 1,000	143 fewer (events) per 1,000 (97 fewer to 184 fewer)
Pathological complete response - Age > 65 years (at any time points)	1043 (5 studies)	Moderate $\oplus\oplus\oplus\circ^4$	RR 5.01 (3.35 to 7.49)	Study population 80 (pathological complete response) per 1,000	313 (pathological complete response) more per 1,000 (185 more to 476 more)
Major pathological response - Age > 65 years (at any time points)	1043 (5 studies)	Low $\oplus\oplus\circ\circ^5$	RR 2.93 (2.30 to 3.74)	Study population 144 (major pathological response) per 1,000	227 (major pathological response) more per 1,000 (119 more to 362 more)

Footnotes

Patient or population: elderly people with resectable non-small cell lung cancer

Setting: Hospital

Intervention: Immune checkpoint inhibitors +/- platinum-based chemotherapy

Comparison: Placebo or no treatment +/- platinum-based chemotherapy

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

1 Downgraded one point due to risk of bias (IMPOWER-010: risk of bias arising from deviations from intended interventions and selection of the reported results)

2 Downgraded three points due to risk of bias (IMPOWER-010: risk of bias arising from deviations from intended interventions, measurement of the outcome and selection of the reported results), imprecision (wide confidence interval, only 2 studies), and inconsistency (visual heterogeneity, no overlapping).

3 Downgraded one point due to risk of bias (CHECKMATE-816: risk of bias arising arising from deviations from intended interventions)

4 Downgraded one point due to risk of bias (CHECKMATE-816: risk of bias arising arising from deviations from intended interventions)

5 Downgraded twopoints due to risk of bias (CHECKMATE-816: risk of bias arising arising from deviations from intended interventions) and imprecision (wide confidence interval).

For OS, the calculation of anticipate absolute effects (95% CI) was based on data from KEYNOTE-671 and NADIM-II: 63 died/ 141 lived (ICI) VS 45 died/ 132 lived (Control).

For DFS, the calculation of anticipate absolute effects (95% CI) was based on data from PEARLS/ KEYNOTE-091 only: 118 events/ 187 events (ICI) VS 151 events/ 163 no-events (Control).

For EFS, the calculation of anticipate absolute effects (95% CI) was based on data from KEYNOTE-671, NADIM-II, NEOTORCH and RATIONALE-315 with number of events in the control group 167 of the total of 359 participants.

For pCR, the calculation of anticipate absolute effects (95% CI) was based on data from AEGEAN, CHECKMATE-77T, CHECKMATE-816, NADIM-II and RATIONALE on a total of 26 events in the control group out of a total of 528 participants.

For MPR, the calculation of anticipate absolute effects (95% CI) was based on data from AEGEAN, CHECKMATE-77T, CHECKMATE-816, NADIM-II and RATIONALE on a total of 71 events in the control group out of a total of 528 participants.

4. Background

Description of the condition

Epidemiology

Lung cancer is currently the most frequently diagnosed cancer worldwide, with an estimated 2.5 million new cases in 2022, that is 12.4% of all incident cancer cases. It is the leading cause of cancer death with around 1.8 million related deaths, corresponding to 18.7% of all cancer deaths, according to the recent GLOBOCAN evaluation. The heterogeneity across countries is mostly depending on tobacco smoking which remains the greatest risk factor, with up to 90% of lung cancers attributed to smoking. The patterns in the incidence and mortality largely reflect the advance of the tobacco epidemic, explaining a rising incidence in women from developed countries [1].

Also, the environmental exposures and air pollution seems to partially explain the incidence of lung cancer not attributable to tobacco smoking [1]. Lung cancer is a disease that particularly affects older people, since the median age at diagnosis is 71, with 72% of cases occurring in patients over the age of 65 years and 37% in elderly patients at least 75 years old [2].

Histology and molecular biology

Lung cancer is traditionally classified into two main histological groups: small cell lung carcinoma (SCLC) and non-small cell lung carcinoma (NSCLC). This latter category represents 85% of the cases and is subdivided into squamous cell carcinoma (SCC) and non-squamous cell carcinoma (large-cell carcinoma and adenocarcinoma). The most represented histology is adenocarcinoma with an incidence rising over the last years, especially in high-income countries. Adenocarcinomas tend to be more frequent in women and never-smokers [3].

In addition to the histological definition, molecular characteristics are now taken into account, such as the presence of oncogenic driver mutations that play important roles in both biological mechanisms and clinical sensitivity to treatments [4]. Molecular alterations are tested routinely using new-generation sequencing with tailored panel analysis or broad-genome testing [5]. In the perioperative situations, the epithelial growth factor receptor (EGFR) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) can be tested to allow appropriate adjuvant targeted therapies [6].

Testing and quantification of PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) expression performed by immunohistochemistry currently appears to be the main predictive biomarker performed in routine practice and is still used in most clinical studies [7]. In fact, multiple prospective clinical trials have demonstrated a correlation between the level of tissue PD-L1 expression and clinical efficacy of anti-PD-L1 therapy [8], leading to its recommendation in daily care by various international societies [9].

Alternative biomarkers are emerging, among which tumour mutational burden (TMB) seems particularly promising in order to evaluate patients' survival and response to immune checkpoint inhibitors (ICI) [10].

Treatment principles of early stages NSCLC

The majority of lung cancers are detected at metastatic stage. Prognosis depends on the histological type and stage of the cancer: five-year relative survival rates for lung cancer patients are 63.9% for those with localised disease, 34.4% when there is a loco-regional extension and 8.0% at the stage of metastatic disease [11].

For those with early-stage NSCLC (stages I to IIIA), surgery is usually offered, provided the individual is fit enough and will accept the risks of surgery. A lobectomy is generally the preferred choice and is associated to a systematic nodal dissection. When people refuse the surgery or when it is contra-indicated, definitive radiotherapy is offered, preferably with SABR (Stereotactic Ablative Radiotherapy) [6,11].

Multimodal protocols comprising surgery, systemic treatment and radiotherapy are used to maximise the chances of cure, prevent recurrences and prolong survival. Systemic treatment can be administered before surgery (i.e. neoadjuvant), after surgery (i.e. adjuvant) or both (called perioperative in this review). Currently, neoadjuvant and/or adjuvant treatments are recommended for those with resectable or resected NSCLC, depending on the stage using the Tumour, Node, Metastasis (TNM) staging system [12], histological type and molecular characteristics [6,11].

Adjuvant chemotherapy with of a platinum-based doublet is recommended for people with a resected NSCLC of stages IIB and III (8th edition of the TNM) and can be considered in stage IIA [13]. Neoadjuvant chemotherapy offers approximately the same benefit, with a 5% absolute survival improvement at 5 years and can be discussed in order to achieve a downstaging and allow a less extensive resection [14]. Cisplatin is the most commonly used drug, with a cumulative dose of 300mg/m², in 3 to 4 cycles. When cisplatin administration is not feasible, carboplatin is an accepted option. In tumours with classical alterations of EGFR (exon 19 deletions and L858R substitutions), adjuvant osimertinib is indicated for stages IB-III A [11]. Immunotherapy can be associated to chemotherapy in a synergistic combination but is usually not used when oncogenic driver are identified because of a lack of efficacy in these tumours.

Description of the intervention and how it might work

Antitumour immunity mechanisms

Immunosurveillance is a mechanism whereby cells of the immune system are able to look for and recognise foreign pathogens, such as bacteria and viruses, but also cancerous cells, and destroy them. The association between the immune system and tumorigenesis was first theorised by Robert Schreiber who subsequently defined the three “E”s of cancer immune-editing: Elimination by the host immune system of tumour cells, Equilibrium between the immune system and tumour cells, and tumour Escape. During the Equilibrium phase, immune editing involves the positive selection of mutated tumour cells under the influence of the immune system [15, 16]. The new tumour variants then escape the immune system via a variety of mechanisms.

A number of factors are involved, including innate immune system cells (e.g. dendritic cells, complement system, natural killer cells, macrophages). Dendritic cells constitute the main gateway to anti-tumour specific responses by the adaptive immune system, mediated by CD4 and CD8 T-cells [17]. After the T-cells have been primed and activated by antigen presenting cells, they develop specific responses against tumour specific antigens, infiltrate the tumour, and kill the cancerous cells [18]. At each step, inhibitory signals, particularly by immune checkpoints, oppose continued T-cell amplification and can repress the antitumour immune response, leading to dysfunctional T-cells [19].

One of the characteristics of these cells is the sustained, intense co-expression of various inhibitory immune checkpoints, including cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), PD-1, Lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3), T-cell immunoglobulin mucin-3 (TIM-3), T-cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT), among others. Reversal of T-cell dysfunction to restore antitumour immunity is one of the key objectives of cancer immunotherapy.

Immune checkpoint inhibitors mechanisms of action

Immune checkpoint inhibitors are monoclonal antibodies that block the binding of immune checkpoint to the ligand (e.g. PD-1/PD-L1 or CTLA-4/CD80-86), to enhance antitumour immunity by reinvigorating exhausted T-cells and thus exert an effective and specific anti-tumour T-cell response. The use of ICI is standard of care in many indications in lung cancer as in other locations, stages, histological types, and with different treatment regimens.

Nivolumab (OPDIVO, Bristol-Myers Squibb) [20], pembrolizumab (KEYTRUDA, Merck Sharp & Dohme) [21], toripalimab (TUOYI, Shangai Junshi Bioscience) [22], tislelizumab (TEVIMBRA, BeiGene) [23] and camrelizumab are human and humanised IgG4 monoclonal antibodies that binds to the PD-1 receptors, which are expressed on activated cytotoxic T-cells, to block the interactions with PD-L1.

PD-L1 is located on the surface of tumour cells and can be targeted by anti-PD-L1 monoclonal antibodies like atezolizumab (TECENTRIQ, Roche) [24], which is a humanised, Fc-modified IgG1 monoclonal antibody and durvalumab (IMFINZI, AstraZeneca) [25], a human monoclonal PD-L1 IgG1κ antibody.

The anti-CTLA-4 are often used in combination to anti-PD-(L)1 antibodies to induce de novo T-cell responses against tumours by preventing the interaction with CD80-86 (e.g. Ipilimumab). Numerous other therapies targeting the cancer immunity are currently under preclinical or clinical evaluation [18], often in combination to ICI.

Immunosenescence

Aging can be defined as a progressive loss of physiological integrity, leading to impaired function. This alteration also affects the immune system, and this multifactorial phenomenon is called immunosenescence [26]. This results in a decline in immune system efficacy, leading to an increased vulnerability to infectious diseases, a reduction in the ability to respond to new antigens (including vaccines), and a risk for major human pathologies, including cancer. Immunosenescence in the elderly population is characterised by a reduction in the number of peripheral blood naive cells, with a relative increase in the frequency of memory cells. This is associated with an increase of pro-inflammatory cytokines, the "inflamm-aging", which mainly affects acquired immunity, over innate immunity. These alterations are considered the hallmarks of immunosenescence [27].

Some memory T-cells modify their phenotype: they lose the expression of CD28, acquire NK cell markers (CD57+), and express KLRG1. These senescent T-cells (CD28-, CD57+, KLRG1+) have a low capacity for proliferation and interleukin-2 (IL-2) production [28]. Recent studies have demonstrated that NSCLC patients treated by ICI with high level of senescent T-cells (CD28-, CD57+, KLRG1+) have poor PFS (Progression-Free Survival), ORR (Objective Response Rate), and OS (Overall Survival). These results seem to demonstrate senescent T-cells as a novel circulating biomarker of progression to single-agent ICI in NSCLC patients [29].

Perioperative immunotherapy in early-stage NSCLC

Principles of perioperative immunotherapy

The ICI revolution is rapidly moving from metastatic to early-stage with many studies investigating the effectiveness of immunotherapies in the perioperative condition (neoadjuvant, adjuvant or both i.e. perioperative therapy), alone or in combination with platinum-based chemotherapy regimen (annexe 2.7. table 3).

The main objective of perioperative treatment is to cure people, which depends on the tumour technical resectability and quality of resection, on the person's operability and on the expected post-operative lung function. Stages I to IIIA (according to the 8th edition of TNM) are usually resectable. Some of the stages IIIB, mostly T3N2, are potentially accessible to surgery and must be discussed in multidisciplinary tumour board (MDT).

The neoadjuvant ICI have many benefits: the presence of the tumour and its high neoantigen burden enables a broad T-cell response, including tumour-specific memory T-cells; the surgery specimen provides a useful opportunity to assess pathological response and biomarkers of efficacy; the association to neoadjuvant chemotherapy enables a synergistic action via neoantigen release and promotion of a robust immune response; the shrinkage of the tumour facilitates the surgical gesture and reduces the associated morbidity [30].

Adjuvant treatments are mainly directed against micrometastatic disease which is amenable to eradication. Surgery affects the immune responses with increased levels of stress-related cytokines, growth hormones, regulatory T-cells, tumour-associated macrophages and myeloid-derived suppressor cells, all concurring to persistent immunosuppression. Adjuvant ICI administrated shortly after the surgery have thus the possibility to reverse this immunosuppressive environment, prime anti-tumour immunity and target circulating tumour cells. The combination to adjuvant chemotherapy has a synergizing potential by inducing tumour cell death and affecting neoantigen exposure [30].

Perioperative immunotherapy is an emerging combining the advantages of both adjuvant and neoadjuvant approaches [30].

Risks of perioperative immunotherapy

Immune-related adverse events (irAE) can occur as a result of the increased immune system activity induced by ICI, with a loss of self-tolerance. Various mechanisms for irAE have been suggested, such as the induction of a new inflammatory syndrome or the exacerbation of a pre-existing autoimmune condition [31]. Although irAE can affect any organ system, they most frequently affect the skin, gastrointestinal tract, endocrine glands, lung, and liver. More rarely, the nervous system, kidney, blood, muscles, joints, heart, or eyes can be affected [32]. The irAE frequency depends on the ICI used. In monotherapy, irAE are more common with anti-CTLA-4 (any treatment-related AE was documented in 87% of treated cancer patients, with 29% being grade 3 and 4) than with anti-PD-1 (72% to 75% and 14% to 20%, respectively) or anti-PD-L1 therapy (66% and 15%, respectively) [33]. The incidence of irAE is higher in patients on combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-PD-L1 antibodies. Most irAE occur within 10 weeks of ICI initiation, although late events following treatment discontinuation are occasionally reported [34]. The time scale for the main irAE is often dictated by the affected organ system [35]. Since their use, fatal toxic effects associated with ICI therapy have also been described; they are more common with combination to PD-L1 plus CTLA-4 (1.23%) compared to anti-PD-1, anti-PD-L1, or anti-CTLA-4 alone (0.36%, 0.38%, and 1.08%, respectively) [36].

These adverse events need to be taken into account as our aim is to cure people and maintain their quality of life in the long run. However, in comparison to the toxicity of chemotherapy, it does not seem a barrier.

Current challenges

A recent systematic review and meta-analysis of ICI as single agent or in combination with chemotherapy in early-stage NSCLC was conducted with the aim to discuss clinicopathological factors and treatment sequencing strategies [37]. It seems that perioperative regimens achieve better results than adjuvant treatments, but their superiority compared to neoadjuvant strategies alone is ambiguous. So far, no RCT has compared neoadjuvant versus adjuvant versus perioperative regimens for resectable NSCLC, and the optimal treatment sequencing remains unclear.

However, a RCT comparing perioperative and adjuvant ICI was conducted with melanoma participants, showing a higher EFS with the perioperative strategy [38]. A preclinical study on mice suggested that neoadjuvant ICI is superior to adjuvant ICI at prolonging survival, reducing distal recurrence and inducing anti-tumour immunity in resectable NSCLC [39].

Most trials in the neoadjuvant setting have adopted pathological response as a primary end point. ICI have been approved for use in the neoadjuvant and adjuvant settings on the basis of event-free survival and disease-free survival benefit, respectively. Still, the correlation of these end points with overall survival remains unclear in these settings. Another major challenge is the identification of clinicopathological predictive factors in order to improve participants' selection and maximise clinical outcomes [30].

Why it is important to do this review

There is no specific recommendation about the use of immunotherapy in older people with cancer because of the lack of data in this specific population. Even though a majority of lung cancer patients are over 70 years old, elderly people are significantly under-represented in clinical trials [40]. Older adults are at a higher risk for toxic effects when receiving high-risk treatments, because of their underlying comorbidities, fragilities and poly medication. A cluster-randomised trial evaluated the effect of tailored geriatric assessment and management versus the usual care provided by oncologists, showing a much lower proportion of grade 3-5 adverse events [41].

The International Society of Geriatric Oncology (SIOG) has made specific recommendations for NSCLC in the elderly, with the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Elderly Task Force and Lung Cancer Group [42]. In general, treatment decisions should not be based on chronological age, but on a comprehensive geriatric assessment, including the persons' life expectancy, their functional, cognitive, and emotional status, and the presence of comorbidities. Therefore, frail or comorbid people ≥ 70 years old should be carefully monitored from gold standard treatments to have the same benefit as their younger counterparts. A recent position paper of the Young International Society of Geriatric Oncology describes the need to generate better evidence on the use of immunotherapy in the older population as a whole [43].

To our knowledge, no study has specifically investigated perioperative (chemo-)immunotherapy in elderly persons with NSCLC. This systematic review is written as part of a protocol comprising seven reviews on elderly people at different stages and settings in NSCLC, under the Cochrane Lung Cancer Group [44]. A first review was published, evaluating ICI and platinum-based chemotherapy +/- bevacizumab for people in the first-line setting. It showed a benefit in OS and PFS for people with advanced NSCLC between 65 and 75 years old at the cost of an increased toxicity. It demonstrated no benefit for those aged 75 years and older [45].

Today, optimising the management of elderly people in thoracic oncology is a necessity, since half of people diagnosed with lung cancer are above 70 years old. ICI, designed to restore antitumour immune responses, have revolutionised the management of NSCLC. They are well established in the armamentarium for several stages of lung cancer. Unfortunately, elderly people are significantly underrepresented in general clinical trials [46]. Without any specific RCT for this population, there are a resulting lack of data and inadequate knowledge about responses of older patients to anticancer therapy. In the era of personalised medicine, it is essential to know the benefits of these treatments for elderly people in order to offer them the most appropriate treatment.

Consequently, ICI have demonstrated their efficacy and safety in RCT in early stage, locally advanced and metastatic settings. The question remains as to which therapeutic sequence is optimal in each situation and if those results can be extrapolated to the under-represented population of elderly patients in these trials.

Based on the previously discussed biological data and a recent systematic review in first-line setting, it seems that patients over 75 years of age might have a poorer clinical response to ICI [29, 45].

5. Objectives

To assess the effectiveness and safety of ICI +/- chemotherapy compared to no treatment or placebo +/- chemotherapy given before and/or after surgery in elderly people diagnosed with NSCLC at the early and resectable stage, according to the level of PD-L1 expression.

6. Methods

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

We included RCT reporting on the effectiveness or safety of ICI as treatment for elderly people with NSCLC, with or without blinding. Quasi-randomised trials, cluster, and cross-over RCT were not eligible in this review to allow for a clear estimation of the effect of the addition of ICI in perioperative settings. We included studies conducted exclusively in elderly participants as well as those that provide disaggregated data for older and younger participants.

We contacted the authors of all the fully published studies including elderly participants that did not provide results that could be included in our review. In the absence of complementary data, we excluded such studies. We applied no restrictions on language or publication status. We included meeting abstracts and unpublished online data only when sufficient data were provided and when a risk of bias assessment was possible.

Types of participants

We included studies involving participants with NSCLC. We accepted different cut-off ages (65, 70, 75, or 80 years old). According to the SIOG definition, "70 years is currently the most commonly used cut-off for defining people as elderly within the field of geriatric oncology" [47]. However, most RCT use the cut-off age of 65 years to define older adults. We accepted a cut-off age of 75 or 80 years to explore the effectiveness or safety of ICI amongst the older population.

Types of interventions

We considered studies for inclusion if researchers reported an intervention in the following setting: perioperative ICI versus placebo in localised NSCLC in elderly people, before or after surgery or both, according to the level of PD-L1 expression. We applied no restrictions on drug dosage or treatment duration.

Immune checkpoint blockade therapy is defined as the administration of drug(s), which target T-cell suppressive pathways and can include, but is not limited to: pembrolizumab and nivolumab (anti-PD-1), atezolizumab, durvalumab, and avelumab (anti-PD-L1), ipilimumab and tremelimumab (anti-CTLA-4) given as single agents or in combination.

Chemotherapy is defined as the administration of cytotoxic drug(s), and can include, but is not limited to: carboplatin, cisplatin, paclitaxel, nab-paclitaxel, vinorelbine, pemetrexed, gemcitabine, etoposide, or docetaxel given as single agents or in combination.

Other active antitumour treatment modalities such as radiotherapy are permitted.

Outcome measures

All the outcomes focused on elderly people and are at any time points. We considered elderly people as people who are above 65 years old; whatever the cut-off age used. If multiple age cut-offs were used, we pooled the results for each age group separately and treated them as separate comparisons.

Critical outcomes

- Overall survival (OS), defined as the time from randomisation to death from any cause (Definition of overall survival - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI)
- Treatment-related adverse events (TRAEs) defined as undesired effects of a drug or other type of treatment, such as surgery (Definition of adverse event - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI). We investigated the incidence of grade 3 (severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalisation or prolongation of hospitalisation indicated; disabling; limiting self-care activities of daily living), grade 4 (life-threatening consequences; urgent intervention indicated) and grade 5 events (deaths related to AEs) based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and Patient-Reported Outcomes CTCAE (PRO-CTCAE) [48].

Important outcomes

- Disease-free survival (DFS), defined as the length of time after primary treatment for a cancer ends that the patient survives without any signs or symptoms of that cancer (Definition of DFS - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI), used in adjuvant trials.
- Event-free survival (EFS), defined as the length of time after primary treatment for a cancer ends that the patient remains free of certain complications or events that the treatment was intended to prevent or delay (Definition of EFS - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI), used in perioperative and neoadjuvant trials.
- Pathological complete response (pCR), defined as the lack of all signs of cancer in tissue samples removed during surgery or biopsy after treatment (Definition of pathologic complete response - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI), used in perioperative and neoadjuvant trials.
- Major pathological response (MPR), defined as $\leq 10\%$ viable tumour cells in resected primary tumour and lymph nodes after treatment [49-54], used in perioperative and neoadjuvant trials.

Search methods for identification of studies

Electronic searches

We searched the following electronic databases to identify all published RCT, with no language restrictions:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), in the Cochrane Library (issue 2, 2024);
- MEDLINE, accessed via PubMed (inception year to 6 February 2024);
- Embase (inception year to 6 February 2024).

The search strategies for MEDLINE, CENTRAL, and Embase are available in Supplementary material 1 (annexe 2.1). We searched all databases using both controlled vocabulary (namely medical subject headings (MeSH) in MEDLINE and EMTREE in Embase) and a wide range of free-text terms. We performed the MEDLINE search using the Cochrane Highly Sensitive Search Strategy and precision-maximising version, as described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [55].

We also conducted searches in the following clinical trial registries to identify unpublished and ongoing trials: US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov/) and World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (apps.who.int/trialsearch/).

Searching other resources

We handsearched the references of eligible studies to identify additional studies for inclusion. We searched the meeting abstracts of conferences from the following sources (starting from 2 years before the date of search).

- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- European Society for Medical Oncology (ESMO);
- World Conference on Lung Cancer (WCLC);
- International Lung Cancer Research Association (IASLC);
- European Society for Medical Oncology Immuno-Oncology congress (ESMO IO);
- European Lung Cancer Conference (ELCC);
- American Association for Cancer Research (AACR).

We collected clinical study reports about the checkpoint inhibitors from the US Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) websites.

Data collection and analysis

Selection of studies

Two review authors (EP, EO) independently screened all titles and abstracts identified by electronic searching after removal of duplicates. We used Covidence to screen titles, abstracts, and full texts [56]. The same review authors obtained the full texts for all relevant studies and independently checked the eligibility of each study against review eligibility criteria. We pursued discordant evaluations by discussion to reach consensus. When necessary to reach consensus, we involved a third review author (CM).

Data extraction and management

We developed a data extraction form. Two review authors (EP, EO) independently extracted relevant data. To reach consensus, we involved a third review author (CM) when necessary. We were not blinded to the names of study authors nor to the institutions where studies were conducted and funded. When we encountered multiple publications of the same study, we chose the first publication dealing with the primary endpoint in this review as a study identifier (study ID). We extracted data corresponding to the longest follow-up time available at the time of our review. For studies with very similar IDs, we added the name of the trial to the ID for clarity reasons. If a study presents data for several interventional arms, we chose the interventional arm that is the primary objective of the named study.

We extracted the following details from each included study.

- Source: citation, study name if applicable, and contact details.
- Study details: study design, location, setting (type and stage of disease), number of participating centres, sample size, study start and completion date, study follow-up.
- Characteristics of participants: inclusion and exclusion criteria, number of participants, participant and tumour characteristics (age, sex, ethnicity, smoking status, performance status, histology, molecular status, TNM stage, PD-L1 expression, tumour mutational burden (TMB), geriatric characteristics (G-8 screening tool, Charlson index, Activities of Daily Living (ADLs), Instrumental Activities of Daily Living (IADLs)).

- Characteristics of interventions (e.g. drugs, doses, cycle duration).
- Outcomes: primary and secondary outcomes with definitions, and time points.
- Results: number of participants allocated to each group, and for each outcome of interest, sample size, summary data for each group, estimate of effect with confidence interval and P value and subgroup analyses, and whether analyses have been performed by intention-to-treat (ITT) or per-protocol methods.
- Miscellaneous: funding source.

Risk of bias assessment in included studies

Two review authors (EP, EO) independently applied version 2 of the Cochrane risk of bias tool for randomised trials (RoB 2) per Chapter 8 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, to assess quality and potential biases across the included studies [57]. We used the RoB2 Excel tool to implement RoB 2, available at <https://www.riskofbias.info/> website (current version). We rated each domain of the tool as having low risk of bias, high risk of bias, or some concerns at study level and for each outcome and each outcome measure where possible. We considered any follow-up time. We used signalling questions / tool algorithms. We provided support for our judgement of each domain with a brief description. We reached the overall risk of bias for each outcome within a study by considering all domains relevant to the outcome (i.e. both study-level entries, such as allocation sequence concealment, and outcome-specific entries, such as blinding). We provided different tables to summarise the risk of bias for each outcome, outcome measure, and time point. In case of disagreement, a third review author was consulted (CM).

Using RoB 2, we considered the following domains:

- bias arising from the randomisation process;
- bias due to deviations from intended interventions;
- bias due to missing outcome data;
- bias in measurement of the outcome; and
- bias in selection of the reported result.

For bias due to deviations from intended interventions, we used the effect of assignment to the interventions at baseline (regardless of whether the interventions were received as intended: the intention-to-treat effect), as recommended in Chapter 8 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [57].

We also considered other potential biases such as bias arising from the inclusion of an elderly subset of participants of RCT when age stratification was not considered at randomisation. We only included parallel design RCT.

Measures of treatment effect

For time-to-event outcomes (OS, DFS, EFS) we used hazard ratios (HRs) to measure treatment effects. We reported each HR along with the 95% confidence interval (CI). An HR of one indicates that the hazard rate is equivalent between experimental and control groups, whilst an HR other than one indicates differences in hazard rates between the two groups. We extracted the HR from the included studies when it was available. When it was not reported in the included study, we attempted to calculate the HR using Kaplan-Meier survival curves and the dedicated methods of Parmar and Tierney [58, 59].

For the dichotomous outcomes AEs, pCR and MPR, we used risk ratios (RRs) and 95% CIs if possible. For dichotomous outcomes related to OS, DFS and EFS at specific time points, we used RRs to estimate survival rates and 95% CIs. When OS, DFS and EFS were presented differently (time-to-event and dichotomous outcomes), we used HR.

Unit of analysis issues

The participant was the primary unit of analysis.

Dealing with missing data

When we identified missing or unclear data, we contacted the study author directly. We followed Cochrane recommendations when dealing with such issues related to data, as described in Chapter 10 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [60] and analysed only the available data. We performed sensitivity analyses to assess how sensitive results were to reasonable changes in assumptions made. We addressed the potential impact of missing data on the findings of the review in the Discussion section, and we discussed them in the context of study findings.

Reporting bias assessment

We searched online trial registries in order to investigate potential publication bias and to assess potential outcome reporting bias in the included studies.

We planned to generate funnel plots and to perform Egger's linear regression tests to investigate reporting biases for the outcomes considered when the number of trials included in a single meta-analysis was sufficient (at least 10 trials). If we found evidence of small-study effects, we performed sensitivity analyses according to regression-based adjustment methods. We followed the recommendations provided in Chapter 7 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [61].

Synthesis methods

When sufficient clinically similar studies were available, we pooled their results and performed meta-analyses on ITT analyses. Due to insufficient data, we couldn't pool data according to PD-L1 tumour proportional score (TPS) or PD-L1 expression on tumour cells (TC) or immune cells (IC). Considered PD-L1 categories are as follows: 'positive' (PD-L1 TPS \geq 1% or TC1-2-3/IC1-2-3), 'negative' (PD-L1 TPS $<$ 1% or TC0/IC0), 'high' (PD-L1 TPS \geq 50% or PD-L1 TC3/IC3).

We performed meta-analyses according to recommendations in Chapter 10 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [60]. For meta-analyses, we entered data into RevMan Web [62]. One review author (EP) entered the data, and two other review authors (EO, CM) double-checked the data for accuracy.

We used a random-effects model for all outcomes, and a fixed-effect model for primary outcomes as sensitivity analyses. We applied the generic inverse-variance method for fixed-effect model for time-to-event outcomes. We applied the Mantel-Haenszel method for dichotomous outcomes and the inverse-variance method for continuous outcomes. We applied the DerSimonian and Laird method for the random-effects model [63].

Investigation of heterogeneity and subgroup analysis

We followed Cochrane recommendations for the assessment of heterogeneity [60]. We visually investigated heterogeneity using forest plots generated by RevMan Web [62]. When we detected substantial statistical heterogeneity, we investigated whether clinical or methodological heterogeneity was potentially the cause. We assessed statistical heterogeneity of treatment effects between pooled trials for each outcome considered by using the I^2 statistic to quantify the degree of heterogeneity [64]. We considered an $I^2 > 30\%$ as indicative of moderate heterogeneity, and an $I^2 > 75\%$ significant heterogeneity. If we found significant heterogeneity, we performed subgroup and sensitivity analyses to explore it. If we were unable to identify a reason for the heterogeneity, we did not pool data and provided a narrative description of the results of each study.

When at least two studies reported data for the same subgroup, we performed subgroup analyses to assess the effect of heterogeneity for each of the primary and secondary outcomes on the following subgroups.

- Clinical characteristics such as performance status (0 to 1 versus 2);
- Geriatric characteristics when available such as G-8 screening tool (> 14 versus ≤ 14), Charlson index (score 0 versus 1 to 2 versus 3 to 4 versus ≥ 5), ADLs (6/6 versus ≤ 5/6 (or abnormal)), IADLs (4/4 versus ≤ 3/4 (or abnormal)), as used in clinical practice.

We compared subgroups using the formal Test for Subgroup Differences in RevMan Web.

Equity-related assessment

This review focused on the older population, which is often left out of clinical trials because of their fragility and because of agism. It is also true in real-world settings, where elderly are sometimes denied treatments they could benefit from.

Immunotherapy is not always available to populations in low-income countries or in countries where there is no reimbursement of medical care due to financial constraints posed by these extremely expensive treatments. One of the ongoing studies, ELoN, evaluates low-dose Nivolumab in India, where access to healthcare is unequal. Most of the included and ongoing studies of our review did not enrol or enrolled only a small fraction of people from Africa and South America. We do not have specific information on other population categories at risk of healthcare inequities.

Sensitivity analysis

We investigated the robustness of the review by performing the following sensitivity analyses where appropriate:

- Using a fixed-effect model for primary outcomes;
- Excluding studies at high risk of bias;
- Excluding results from studies with incomplete data, whether the data were imputed or not.

Certainty of the evidence assessment

We created a summary of findings table using GRADEpro GDT software [65] in which we reported all the outcomes of the review.

As recommended in Chapter 14 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [66], two co-authors (EP, EO) independently assessed the certainty of the evidence, using the five GRADE considerations for study limitations, consistency of effect, imprecision, indirectness, and publication bias to assess the certainty of a body of evidence as it relates to the studies which contribute data to the meta-analyses for the prespecified outcomes. In case of disagreement, we consulted a third review author (RM). We justified any decisions to downgrade the certainty of the evidence using footnotes and made comments to aid the reader's understanding of the review where necessary.

We used the overall RoB2 judgement to feed into the GRADE assessment, as recommended in Chapters 8 and 14 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [57, 66]. We defined inconsistency using the I^2 statistical test, as recommended in Chapter 14 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [66]. We considered inconsistency in the case of heterogeneity. In the case of a single study for an outcome, we did not perform heterogeneity test.

Consumer involvement

We did not involve any consumer or stakeholder in this review.

7. Results

Description of studies

Results of the search

The following studies' references are listed from 67 to 159.

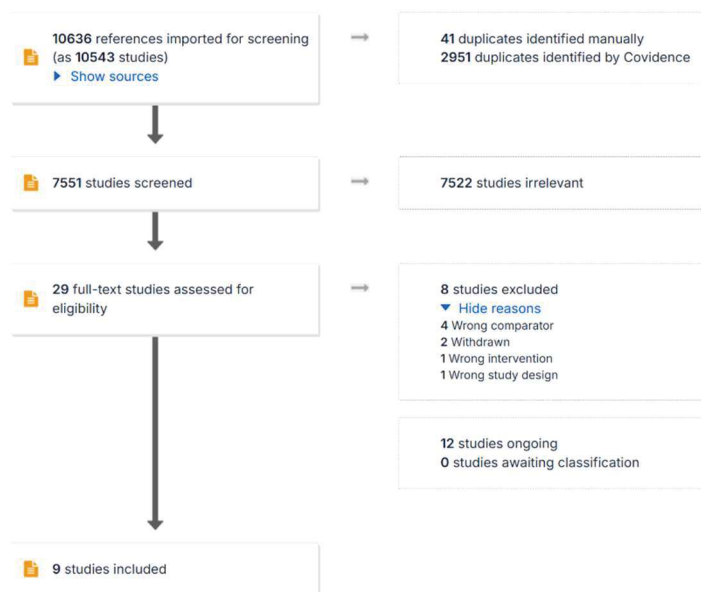


Figure 1: PRISMA study flow (source: COVIDENCE website)

We retrieved 10636 records from database searching up to 6 February 2024. After removing the duplicate references (2992 records), 7644 records remained. We excluded 7522 records based on title and abstract screening. We retrieved the remaining 122 records for full-text screening, corresponding to 29 unique studies. Of these, we identified 9 completed studies eligible for inclusion (84 references) (see Supplementary material 2 in annexe 2.2.) and 12 ongoing studies (30 references) (see Supplementary material 4 in annexe 2.3. and Table 3 in annexe 2.7.). We excluded 7 studies (8 references) with different reasons. Figure 1 depicts the study flow.

Included studies

All 9 included studies were RCT published in English between 2021 and 2024 (see Supplementary material 2 in annexe 2.2). They included a total of 5543 people with resectable NSCLC, of which 2532 were ≥ 65 years old.

Study populations

The baseline characteristics of each of the included studies can be seen in Supplementary material 8-16 (cf: annexe 2.6). The inclusion criteria were similar across studies, accepting adults aged at least 18 years presenting with an early-stage resectable NSCLC (stages IB-III A/B from the 7th edition of TNM, stages II-III A/B with the 8th edition of TNM), with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score of 0 or 1.

NADIM-II and NEOTORCH focused on advanced tumours (stages III). Molecular alterations were not systematically tested but when identified they were a criterion of exclusion from most trials (except for IMPOWER-010, KEYNOTE-671, PEARLS/KEYNOTE-091 for which it was authorised).

Overall, people aged ≥ 65 years old represented 45.7% (2532/5543) of all participants in the nine included studies. People ≥ 75 years old represented 10.5% (87/826) of all participants in the 2 studies whose authors graciously shared these numbers (AEGEAN and NADIM-II). People over 70 years old were excluded from NEOTORCH.

Almost all studies stratified participants according to PD-L1 expression, evaluated through different assays and TPS (Tumour Proportion Score) cut-offs: AEGEAN (cut-off at 1% with SP263 assay), CHECKMATE-77T (cut-off at 1% with 28-8 assay), IMPOWER-010 (cut-off at 5% with SP142 assay), KEYNOTE-671 (cut-off at 50% with 22C3 assay), NEOTORCH (cut-off at 1% with JS311 assay), PEARLS/KEYNOTE-091 (cut-offs at 1% and 50% with 22C3 assay) and RATIONALE-315 (cut-off at 1%). Most of them stratified on the disease stage (AEGEAN; CHECKMATE-77T; IMPOWER-010; KEYNOTE-671; NEOTORCH; PEARLS/KEYNOTE-091; RATIONALE-315) and histology (CHECKMATE-77T; IMPOWER-010; KEYNOTE-671; NEOTORCH; RATIONALE-315). KEYNOTE studies were also stratified by geographical region (KEYNOTE-671; PEARLS/KEYNOTE-091). Finally, IMPOWER-010 was stratified by gender. There was no stratification in CHECKMATE-816 and NADIM-II trials. None of them reported significant differences in baseline characteristics between study arms.

Settings

Six included studies were international multicentre phase III trials. NEOTORCH and RATIONALE-315 were phase III multicentre trials based only in China. NADIM-II was a phase II, multicentre trial restricted to Spain.

Study interventions and comparisons

Six included studies compared perioperative ICI (anti-PD-1 or anti-PD-L1) to placebo or no treatment in association to neoadjuvant chemotherapy (AEGEAN; CHECKMATE-77T; KEYNOTE-671; NADIM-II; NEOTORCH; RATIONALE-315). CHECKMATE-816 tested the addition of neoadjuvant ICI to perioperative chemotherapy. The two remaining studies investigated adjuvant ICI after adjuvant chemotherapy, in comparison to placebo or best supportive care (IMPOWER-010; PEARLS/ KEYNOTE-091).

The interventions of included studies are detailed in Table 1 (cf: annexe 2.7). Three to four cycles of neoadjuvant regimen were administrated in perioperative and neoadjuvant trials. Adjuvant tested regimen were usually an ICI monotherapy pursued for 1 year, except for NEOTORCH which associated a concomitant chemotherapy for the first adjuvant cycle. The adjuvant trials allowed, and even recommended, adjuvant chemotherapy before the adjuvant ICI but prohibited neoadjuvant treatments. Adjuvant radiotherapy was permitted in AEGEAN, CHECKMATE-816 and KEYNOTE-671. All chemotherapy regimens were platinum-based doublet, tailored to the histological types and peoples' fitness. No cross-over was allowed.

Study durations

The median duration of follow-up was 11.7 months in AEGEAN, 25.4 months in CHECKMATE-77T, 29.5 months in CHECKMATE-816, 65.0 months in IMPOWER-010, 36.6 months in KEYNOTE-671, 26.1 months in NADIM-II, 18.3 months in NEOTORCH, 57.1 months in PEARLS/ KEYNOTE-091, and 22.0 months in RATIONALE-315.

Study outcomes

Primary outcomes

Disease-Free Survival (DFS) was the primary outcome of the 2 adjuvant trials (IMPOWER-010 and PEARLS/ KEYNOTE-091).

Almost all perioperative and neoadjuvant trials had a co-primary endpoint with Event-Free Survival (EFS): EFS and pathological Complete Response (pCR) rate for AEGEAN and CHECKMATE-816, EFS and Major Pathological Response (MPR) rate for NEOTORCH and RATIONALE-315, EFS and Overall Survival (OS) for KEYNOTE-671. EFS was the unique primary outcome for CHECKMATE-77T and it was pCR for NADIM-II.

These primary outcomes were assessed by a blinded independent pathological or clinical review committee in AEGEAN, CHECKMATE-77T, CHECKMATE-816, NADIM-II, NEOTORCH and RATIONALE-315 studies. They were investigator-assessed in IMPOWER-010, KEYNOTE-671 and PEARLS/ KEYNOTE-091 trials.

An amendment of the protocol of IMPOWER-010 while the trial was ongoing restricted the tested population for its primary outcome of DFS to the people with stages II-III A and PD-L1 $\geq 1\%$, excluding stages IB and PD-L1 $< 1\%$ tumours of the primary analysis.

None of the studies defined safety, particularly treatment-related adverse events (TRAEs) or health-related quality of life (HRQoL), as primary outcome.

Secondary outcomes

OS was a secondary outcome in all included studies (except for KEYNOTE-671 of which it was a co-primary endpoint). pCR and MPR were secondary outcomes for each study for whom they were not a primary endpoint (AEGEAN, CHECKMATE-77T, CHECKMATE-816, KEYNOTE-671, NADIM-II, NEOTORCH and RATIONALE-315), except for adjuvant only trials which had no pathological evaluation. Safety was a frequent secondary outcome: in AEGEAN, CHECKMATE-77T, KEYNOTE-671, NADIM-II, NEOTORCH, PEARLS/ KEYNOTE-091 and RATIONALE-315. HRQoL or patient-reported outcomes (PROs) were evaluated as secondary endpoints in the 3 following studies: AEGEAN, KEYNOTE-671, RATIONALE-315. Pharmacokinetics and immunogenicity were secondary outcomes of AEGEAN and NEOTORCH. CHECKMATE-816 defined time to distant metastasis (TTDM) as an additional secondary outcome and PEARLS/ KEYNOTE-091 evaluated lung cancer specific survival (LCSS). A number of these outcomes were evaluated in different subpopulations, notably according to PD-L1 expression or stage of the disease.

Ongoing studies

We consider 12 ongoing studies for this review, which correspond to our criteria but did not provide results for patients over 65 years old. Their characteristics are summarised in Table 2 (cf: annexe 2.7). See Supplementary material 4 for further details (cf: annexe 2.3).

Excluded studies

We excluded a total of 7 studies: CATHAYA and NALAN-01 because they were withdrawn respectively for ethical concerns and difficulties enrolling, after publication of other trials results; CANOPY-N, NEOCOAST-2, Huynh 2021 because the control arms comprised ICI too; ESPADURVA because it evaluated induction chemotherapy and chemoradiotherapy which is not a current standard of treatment in this setting; and the ALCHEMIST platform which does not correspond to a specific trial.

Risk of bias in included studies

We assessed the risk of bias in the included studies using the Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) tool. Results-level RoB 2 tables include the support for the judgement of each domain assessment (cf: annexe 2.4).

Critical outcomes

Overall survival, at any time point

KEYNOTE-671 and NADIM-II were at low risk of bias, contrary to IMPOWER-010 for which there are "some concerns" due to possible deviations from intended interventions and selection of the reported results (it was an open-label trial and more patients withdrew consent in the atezolizumab arm; moreover there was a protocol amendment to the primary analysis population from the ITT population to the subpopulation of stages II-III A with PD-L1 $\geq 1\%$).

Treatment-related adverse events

No data included in meta-analysis.

Important outcomes

Disease-free survival, at any time point

PEARLS/ KEYNOTE-091 was at low risk of bias, while there is "some concerns" about IMPOWER-010 due to deviations from intended interventions, in measurement of the outcome and selection of the reported results (it was an open-label trial and more patients withdrew consent in the atezolizumab arm; the outcome was assessed by the investigators which were not blinded; and there was a protocol amendment to the primary analysis population from the ITT population to the subpopulation of stages II-III A with PD-L1 $\geq 1\%$).

Event-free survival, at any time point

Almost all studies were at low risk of bias (AEGEAN; CHECKMATE-77T; KEYNOTE-671; NEOTORCH; RATIONALE-315). CHECKMATE-816 raised "some concerns" of potential deviations from intended interventions (it was an open-label trial and 6% of people withdrew from the control arm vs none in the intervention arm).

Pathological complete response

Four of the studies with results included in the meta-analysis of this outcome were at low risk of bias (AEGEAN; CHECKMATE-77T; NADIM-II; RATIONALE-315). CHECKMATE-816 raised "some concerns" of potential deviations from intended interventions (it was an open-label trial and 6% of people withdrew from the control arm vs none in the intervention arm).

Major pathological response

Four of the studies with results included in the meta-analysis of this outcome were at low risk of bias (AEGEAN; CHECKMATE-77T; NADIM-II; RATIONALE-315). CHECKMATE-816 raised "some concerns" of potential deviations from intended interventions (it was an open-label trial and 6% of people withdrew from the control arm vs none in the intervention arm).

Synthesis of results

The summary of findings table (cf: supra) presents the review outcomes in people ≥ 65 years old treated in perioperative settings with ICI (neoadjuvant, adjuvant or both) alone or in combination to platinum-based chemotherapy for a resectable NSCLC. The analyses results are available in annexe 2.5.

Critical outcomes

Overall survival at any time point

For people aged ≥ 65 years old

Three studies provided data for the analysis 1.1 (IMPOWER-010; KEYNOTE-671; NADIM-II). There may be no improvement of overall survival by administration of ICI, but the evidence is uncertain with a Hazard-Ratio (HR) of 0.89 (95% Confidence Interval (CI) from 0.66-1.20; $p = 0.44$; $I^2 = 0\%$; 590 participants; moderate-certainty evidence).

For people aged 65 to 75 years old

Only NADIM-II provided useable information: at approximately 39 months of follow-up, 29.2% (7/24) of participants had died in the intervention arm and 37.5% (3/8) in the control arm. The HR was 0.62 (0.16-2.39).

For people aged \geq 75 years old

No data available yet.

Treatment-related adverse events

For people aged \geq 65 years old

Only NADIM-II provided useable information: at approximately 39 months of follow-up, 25.0% of participants presented grade \geq 3 adverse events (7/28) in the intervention arm and 9.1% (1/11) in the control arm.

For people aged 65 to 75 years old

Only NADIM-II provided useable information: at approximately 39 months of follow-up, 25.0% of participants presented grade \geq 3 adverse events (6/24) in the intervention arm and 0.0% (0/8) in the control arm.

For people aged \geq 75 years old

Only NADIM-II provided useable information: at approximately 39 months of follow-up, 25.0% of participants presented grade \geq 3 adverse events (1/4) in the intervention arm and 33.3% (1/3) in the control arm.

Important outcomes

Disease-free survival at any time point

For people aged \geq 65 years old

Two studies provided data for the analysis 2.1 (IMPOWER-010; PEARLS/ KEYNOTE-091). There may be no improvement of DFS by addition of adjuvant only ICI, but the evidence is uncertain with a HR of 0.80 (95% CI from 0.57-1.11; $p = 0.19$; $I^2 = 53\%$; 744 participants; very-low certainty evidence).

For people aged 65 to 75 years old

No data available yet.

For people aged ≥ 75 years old

No data available yet.

Event-free survival at any time point

For people aged ≥ 65 years old

Seven studies provided data for the Analysis 3.1 (AEGEAN; CHECKMATE-77T; CHECKMATE-816; KEYNOTE-671; NADIM-II; NEOTORCH; RATIONALE-315). Neoadjuvant and perioperative ICI probably increase people's EFS in combination to platinum-based chemotherapy compared to placebo or no treatment associated to the same chemotherapy backbone with a HR of 0.63 (95% CI from 0.54-0.74; $p < 0.00001$; $I^2 = 10\%$; 1531 participants; moderate-certainty evidence). The heterogeneity is due to the results of NADIM-II which included a low number of participants ($n = 39$).

For people aged 65 to 75 years old

Only NADIM-II provided useable information: at approximately 39 months of follow-up, 41.7% (10/24) of participants had an event in the intervention arm and 75.0% (6/8) in the control arm. The HR was 0.42 (0.15-1.17).

For people aged ≥ 75 years old

No data available yet.

Pathological complete response

For people aged ≥ 65 years old

Five studies provided data for the analysis 4.1 (AEGEAN; CHECKMATE-77T; CHECKMATE-816; NADIM-II; RATIONALE-315). Neoadjuvant and perioperative ICI probably increase pCR rate in combination to platinum-based chemotherapy compared to placebo or no treatment associated to the same chemotherapy backbone with an event Risk Ratio (RR) of 5.01 (95% CI from 3.35-7.49; $p < 0.00001$; $I^2 = 0\%$; 1043 participants; moderate-certainty evidence).

For people aged 65 to 75 years old

Only NADIM-II provided useable information: 42% (10/24; 95% CI 22-63) of participants had a pCR in the intervention arm and 0% (0/8; 95% CI 0-37) in the control arm.

For people aged \geq 75 years old

Only NADIM-II provided useable information: 25% (1/4; 95% CI 1-81) of participants presented a pCR in the intervention arm and 0% (0/3; 95% CI 0-71) in the control arm.

Major pathological response

For people aged \geq 65 years old

Five studies provided data for the analysis 5.1 (AEGEAN; CHECKMATE-77T; CHECKMATE-816; NADIM-II; RATIONALE-315). Neoadjuvant and perioperative ICI may increase MPR rate in combination to platinum-based chemotherapy compared to placebo or no treatment associated to the same chemotherapy backbone with an event RR of 2.93 (95% CI from 2.30-3.74; $p < 0.00001$; $I^2 = 0\%$; 1043 participants; low certainty evidence).

For people aged 65 to 75 years old

Only NADIM-II provided useable information: 62% (15/24, 95% CI 41-81) of participants presented a MPR in the intervention arm and 25% (2/8; 95% CI 3-65) in the control arm.

For people aged \geq 75 years old

Only NADIM-II provided useable information: 50% of participants presented a MPR (2/4; 95% CI 7-93) in the intervention arm and 0% (0/3; 95% CI 0-71) in the control arm.

8. Discussion

Summary of main results

We obtained data for 2532 participants from nine studies comparing ICI alone or in combination to a platinum-based doublet chemotherapy, in perioperative settings in people 65 years and older with early-stage resectable NSCLC.

Overall, the use of ICI +/- combined to platinum-based chemotherapy in perioperative settings compared to placebo or no treatment +/- platinum-based chemotherapy for people aged ≥ 65 years old:

- may not lead to a difference in overall survival at any follow-up time point;
- may not lead to a difference in disease-free survival at any follow-up time point (with adjuvant immunotherapy only);
- probably increase event-free survival at any follow-up time point (with neoadjuvant or perioperative immunotherapy);
- probably increase pathological complete response rate (with neoadjuvant or perioperative immunotherapy);
- probably increase major pathological response rate (with neoadjuvant or perioperative immunotherapy).

For the treatment-related adverse events and class categories of 65 to 75 years old and ≥ 75 years old, we do not have enough evidence for a meta-analysis yet. We could not assess the impact of PD-L1 expression in our populations of interest, due to lack of data.

Limitations of the evidence included in the review

Overall completeness and applicability of evidence

The following limitations may affect the strength of the conclusions of this review.

Data completeness in included studies

The studies identified were sufficient to address three of the important outcomes for people aged ≥ 65 years old: EFS, pCR and MPR. However, the evidence was not sufficient to fully address the two critical outcomes, overall survival and treatment-related adverse events (of grade 3 or higher), and the DFS, in any age category of interest.

This can be explained by two main reasons: first, most of our included studies are conducted in perioperative settings while numerous studies of neoadjuvant only and adjuvant only are ongoing; secondly, many results are still immature, particularly for overall survival assessment, while pathological results are available quickly.

All but one included studies did not provide evidence about participants ≥ 75 years old who are still insufficiently included in clinical trials, despite a progressive enhancement of their proportion over the last years.

Indeed, it is estimated that, for all types of cancer, cancer survivors aged over 75 will account for 50% of those in 2040 [160]. Based on the current available data, we cannot conclude to ICI efficacy in elderly ≥ 75 years old.

We could not evaluate the effect of adding ICI to platinum-based chemotherapy depending on PD-L1 status, because of the lack of data within a particular age group. Moreover, despite the inclusion of elderly in these studies, none evaluated geriatric assessment.

No data is available yet regarding the use of a doublet immunotherapy but the ongoing study NCT05487391 (QL1706-304) evaluate a bispecific antibody (anti-CTLA4 and anti-PD-1) [161]; and CHECKMATE-816 had an arm with Nivolumab and Ipilimumab from which no data has been shared to this day.

Enrolment inequities

Two studies enrolled participants from China only and another from Spain only. Most studies were international with a vast majority of patients from Europe, North America and Asia. The rest of the world (including South America and Africa) represented about 10% only of the enrolment. Therefore, our findings should be taken with precautions in these underrepresented populations.

Furthermore, the included studies accepted only fit people, i.e. OMS performance status of 0-1. The potential advantages of ICI remains an open question for people with poorer general condition treated for a resectable NSCLC.

Molecular alterations

Where investigated, participants with actionable molecular biomarkers (notably EGFR mutations and ALK translocations) were excluded from the studies, except for IMPOWER-010, KEYNOTE-671 and PEARLS/ KEYNOTE-091. They were found in less than 10% of these studies' participants, consequently the results presented here cannot be generalised to people presenting these molecular alterations.

The IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) recently published recommendations from an international expert panel, emphasising the necessity of biomarker testing in resectable NSCLC, early multidisciplinary approach and the preference for adjuvant targeted therapy for people with sensitising EGFR and ALK tumour alterations [162]. Adjuvant Osimertinib and Alectinib are approved by FDA and EMA for stages IB-IIIa resected NSCLC with a sensitising EGFR or ALK alteration [163-166].

Certainty of the evidence

All nine included studies were RCT.

We judged that two studies raised "some concerns" due to deviations from intended interventions (CHECKMATE-816, IMPOWER-010) because there were slight imbalances of withdrawal between arms (6 participants (3.4%) in the control arm vs none in the intervention arm of CHECKMATE-816; 20 participants (4.0%) in the control arm vs 33 participants (6.5%) in the intervention arm of IMPOWER-010). IMPOWER-010 raised "some concerns" in two other domains: measurement of the outcome for DFS because the outcome was assessed by the investigators which were not blinded to the interventions; and selection of the reported results due to a protocol amendment to the primary analysis population from the ITT population to the subpopulation of stages II-IIIa with PD-L1 \geq 1%. We did not identify any risk of bias due to the randomisation process or from missing outcome data.

Using the GRADE framework, our assessment of the certainty of the evidence ranged from moderate to very low (cf: Summary of findings, supra). We downgraded the certainty of the evidence for several outcomes due to risk of bias, inconsistency of results due to heterogeneity, and for imprecision, when the sample size or number of events was not optimal for an outcome or confidence intervals were wide.

Specifically, we downgraded the certainty of the evidence by one level for overall survival, EFS and pCR, due to risk of bias. For DFS, we downgraded the certainty of evidence by three levels: one due to risk of bias, one for imprecision (analysis was based on only two studies with a total of 744 participants and wide confidence intervals) and another due to inconsistency (visual heterogeneity with no overlapping). For MPR, we downgraded the certainty of evidence by two levels: one due to risk of bias, and one for imprecision (wide confidence interval).

In addition, eight of the nine included studies were funded by pharmaceutical companies, which in some cases intervened in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication. We thus identified potential conflicts of interest for authors in these studies. The exception is NADIM-II which was funded by institutional grants and whose funders had no role in conducting the trial.

Limitations of the review processes

We applied predefined eligibility criteria for study selection, and we followed our prespecified review methodology in performing risk of bias assessment and data analysis. We used a sensitive search strategy, with no restrictions on language and publication status. We think it is unlikely that we overlooked relevant eligible studies. Only RCT were considered for inclusion. We obtained relevant data on survival and pathological outcomes from most studies. We were unable to generate a funnel plot to explore publication bias, so this cannot be ruled out. Two review authors independently and thoroughly analysed the risk of bias in the included studies using the Cochrane risk of bias 2 tool. We do not know if there are other unpublished trial reports. We prespecified all outcomes and subgroups in the review before completing the analysis.

Agreements and disagreements with other studies or reviews

To the best of our knowledge, this is the first meta-analysis that compares the effects of ICI monotherapy or combination to platinum-based chemotherapy versus platinum-based chemotherapy alone, specifically for people aged 65 years and older with resectable NSCLC. However, we describe other recent meta-analyses below whose results bear on and further illuminate the results of this review.

Banna and colleagues analysed data from eight RCT (involving 3387 participants) that evaluated the addition of a neoadjuvant or perioperative ICI to neoadjuvant chemotherapy for stages IB-IIIB, including initially unresectable NSCLC for one study [167]. They showed similar effects in participants over 65 years old (HR of 0.62 (95% CI, 0.52-0.75)) and in younger participants (HR of 0.54 (95% CI, 0.46-0.64)) for 2-year EFS; and for pCR with respectively RR of 6.76 (95% CI, 3.57-12.79) and 10.68 (95% CI, 2.06-55.35). No other endpoints were analysed.

Nuccio and colleagues included eight RCT in their systematic review and meta-analysis, aiming to identify clinicopathological factors and perform an indirect comparison between treatment strategies [37]. They found no significant differences of ICI effects between participants over and below 65 years old with respectively: HR of 0.65 (95% CI, 0.53-0.81) and 0.58 (95% CI, 0.47-0.72) for EFS; HR of 0.78 (95% CI, 0.62-0.99) and 0.71 (95% CI, 0.57-0.88) for DFS; and RR of 3.81 (95% CI, 1.89-7.71) vs 10.35 (95% CI, 0.95-112.45 with a high heterogeneity, $I^2 = 67%$) for pCR. Their data was mostly based on studies included in our meta-analysis (AEGEAN; CHECKMATE-816; IMPOWER-010; KEYNOTE-671; NADIM-II; PEARLS/ KEYNOTE-091).

Sorin and colleagues focused on the neoadjuvant setting with eight RCT (involving a total of 3387 people) [168]. They retrieved similar results, in favour of a maintained benefit of EFS by the addition of neoadjuvant ICI to a backbone of neoadjuvant chemotherapy across age categories with a cut-off at 65 years: HR of 0.52 (95% CI, 0.41-0.66) for younger participants vs 0.70 (95% CI, 0.55-0.88) for participants \geq 65 years old. This analysis was based solely on CHECKMATE-816 and KEYNOTE-671. They did not evaluate the other outcomes according to age.

Numerous systematic reviews and meta-analyses were published in the last year, but they did not consider the impact of age on perioperative ICI outcomes.

Thus, our review is the only one to obtain pooled data from so many trials (nine studies), in a homogeneous population (early-stage resectable NSCLC), with treatments that allow us to evaluate only the effect of intensification by the addition of ICI to platinum-based chemotherapy treatment, in people aged \geq 65 years old. There is a major lack of data specifically for the elderly population in the available literature.

9. Authors' conclusions

Implications for practice

The use of neoadjuvant and/or adjuvant ICI in combination to a platinum-based doublet chemotherapy for people aged 65 years and older with early-stage resectable NSCLC probably extend their EFS and improve pathological results when compared to chemotherapy alone. The effect on overall survival is not clear and we need more mature data to inform decision-making.

The analysis of DFS seems to indicate that the addition of immune checkpoint inhibitors only as an adjuvant treatment provide a less profound recurrence-free survival than perioperative and neoadjuvant regimen, but data from the ongoing adjuvant trials is awaited.

Our meta-analysis was solely done in the subgroup of people aged \geq 65 years old, since we were not able to retrieve enough data from the published literature about participants \geq 75 years old and specifically between 65 and 75 years old.

Despite epidemiological reports showing that the median age at diagnosis of lung cancer is 71 years old and a high proportion of elderly in the incident cases (72% \geq 65 years old, of which 37% \geq 75 years old), the proportion of participants in the nine studies included in our meta-analysis above 65 years old was only 45.7%; and only 10.5% of participants \geq 75 years old in the 2 studies whose authors graciously provided the information. One of the included studies specifically excluded people over 70 years old.

Therefore, the study populations were not representative of the real-world lung cancer population. It is urgent to at least broaden the inclusion criteria to better reflect the people cared for in the daily practice, and ideally complete the current data with trials dedicated to elderly people, including a specific geriatric assessment.

Implications for research

None of the nine studies included in this meta-analysis and twelve ongoing studies specifically targeted people older than 65 years old and we have very few information on people over 70 or 75 years. Consequently, our analyses are based on results for less than half of the total number of participants included. We found no strong evidence evaluating the addition of ICI to platinum-based chemotherapy in people older than 75 years. One of the included studies excluded elderly \geq 70 years old.

Considering that non-small cell lung cancer is a major public health objective, due to the high incidence, morbidity and mortality of lung cancer; the expensive aspect of drugs, notably ICI; and the risk of treatment-related adverse events, RCT specifically designed for elderly people are essential to tailor treatment in this specific population. The age categories should be detailed in all published papers.

Moreover, important outcomes, such as health-related quality of life are insufficiently documented and published to inform clinical practice's choices. Future studies can also include systematic geriatric assessment of elderly participants and develop biomarkers, to improve selection of people most likely to benefit from the different strategies, e.g. drugs (ICI, chemotherapy, targeted therapies, etc), sequencing (perioperative, neoadjuvant, adjuvant), and intensity (combinations or monotherapy).

Discussion

1. Mieux évaluer les personnes âgées

1.1. Essais adaptés aux personnes âgées

D'après nos données, l'implémentation des ICI améliore les résultats histologiques et la survie sans récurrence chez les personnes âgées de plus de 65 ans, de la même façon que ce qui a été démontré dans la population globale de ces essais cliniques. Nous manquons encore cruellement de données sur les patients les plus âgés, ayant plus de 75 ans, et de tolérance. Néanmoins, les données de tolérance dans les populations globales étaient encourageantes, sans nouveau signal de toxicité induit par l'ajout de l'immunothérapie.

L'intérêt de ce travail est de pouvoir appliquer les avancées thérapeutiques de ces essais chez les personnes âgées, et il semble raisonnable d'offrir à notre population âgée un accès à ces traitements efficaces et probablement bien tolérés.

Pour confirmer à la fois ces données de survie, d'efficacité histologique et de tolérance, la solution idéale serait de mettre en place des essais cliniques dédiés aux personnes âgées. Cela permettrait la collecte de données spécifiques à cette population par des outils d'évaluation oncogériatrique, au moment de l'inclusion et au cours du suivi, afin d'améliorer la compréhension des interactions entre fragilités individuelles et les effets des ICI en termes d'efficacité, d'effets indésirables et d'impact sur la qualité de vie des patients.

Par ailleurs, les essais cliniques actuels publient peu de données de qualité de vie, qui sont pourtant un déterminant majeur pour les choix thérapeutiques conjoints avec les patients. Nous conseillons donc la collecte et publication systématique de ces résultats d'essais cliniques, qu'ils soient dédiés aux personnes âgées ou réalisés en population générale. Un développement des registres pour avoir plus de données en vie réelle serait intéressant.

1.2. (Re)évaluer en pratique clinique

En pratique clinique, on remarque à la fois un recours insuffisant à l'évaluation oncogériatrique et un défaut de personnalisation des traitements, pouvant aboutir à une surtoxicité et à une dégradation de la qualité de vie qui aurait pu être évitable. Il semble essentiel de réaliser, au minimum un G8 au début de toute prise en charge d'un patient de 75 ans ou plus ; et idéalement des réévaluations régulières pouvant s'appuyer sur l'outil standard G-CODE, au diagnostic puis tout au long du traitement et du suivi afin de poursuivre l'adaptation et la personnalisation de la prise en charge.

2. Mieux sélectionner les patients

Afin d'optimiser l'utilisation des ICI en péri-opératoire, se pose la question d'améliorer la sélection des patients grâce aux biomarqueurs prédictifs ou par une meilleure évaluation de la réponse histologique et de la maladie résiduelle (42).

De même que pour le TMB, le statut des microsatellites est lié à une instabilité génomique. C'est un excellent marqueur de réponse aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires dans d'autres organes, notamment en cancérologie digestive (100), mais on ne retrouve que peu de phénotypes instables des microsatellites dans les cancers du poumon (101).

De nombreuses autres approches prédictives sont explorées, basées sur des analyses de tissu ou d'ADN tumoral circulant (signatures géniques tumorales, de présentation antigénique, de profilage du micro-environnement), sans application clinique concrète à ce jour. Les obstacles principaux à ces techniques peuvent être matériels (difficulté d'accès à des prélèvements de tissus, technologies de pointe indisponibles dans certains centres) ou inhérents à l'évolutivité du cancer qui entraîne une hétérogénéité inter- et intra-individuelle variable dans le temps. De ce fait, des approches dynamiques avec des analyses peu invasives répétées dans le temps se développent (e.g. biologie moléculaire sur ADN tumoral circulant, ratio neutrophiles/lymphocytes, radiomique, microbiote, etc.) (102).

Dans les essais AEGEAN et CHECKMATE-77T, l'élimination de l'ADN tumoral circulant en péri-opératoire était fortement corrélée aux résultats histologiques, notamment à la pCR. Il a également été démontré que l'obtention d'une pCR était associée à de meilleures EFS et survie. De ce fait et au vu fait de la facilité de prélèvements d'ADN tumoral circulant, par simple prise de sang, ces analyses pourraient devenir des marqueurs de substitution pour guider la prise en charge adjuvante (LBA49 et 50 du congrès de l'ESMO 2024).

Le développement de techniques interventionnelles comme l'EBUS et de classifications dédiées à la réévaluation après immunothérapie sont d'autres méthodes pour améliorer la précision de la stadification des maladies et mieux personnaliser la prise en charge. Par exemple, les scanners et TEP-scanners utilisés pour caractériser la morphologie et l'activité des lésions donnent parfois des faux-positifs au niveau des ganglions médiastinaux après administration d'ICI, ce qui peut remettre en question la chirurgie. En effet, les ICI ont un effet pro-inflammatoire, peu ou pas observé après chimiothérapie. Les critères iRECIST sont développés pour standardiser les mesures et l'évaluation de la réponse en essai clinique et éviter de récuser une chirurgie du fait d'une évaluation inadéquate (103).

3. Optimiser les stratégies multimodales

3.1. Trouver la séquence thérapeutique optimale

Bien que ce ne soit pas l'objectif de notre étude, nos données concernant les séquences thérapeutiques péri-opératoires semblent converger avec les résultats de l'essai SWOG S1801 dans le mélanome qui montraient une supériorité en EFS de la stratégie péri-opératoire par rapport à l'adjuvant seul (104). Des études pré-cliniques chez la souris ont démontré une meilleure élimination des micrométastases par les ICI néoadjuvants (105). Le manque de données disponibles en adjuvant, pourrait être lié à un biais de publication négatif. Actuellement, aucune étude randomisée ne compare ces différentes séquences.

3.2. Perspectives d'association avec la radiothérapie

L'association de la radiothérapie, qui a des effets immunostimulants, avec l'immunothérapie a un rationnel fort mais ces combinaisons n'ont pour l'instant pas démontré d'efficacité, probablement du fait de protocoles inadaptés favorisant au contraire une action immunosuppressive sur le microenvironnement tumoral dont les lymphocytes (106) (figures 26 et 27).

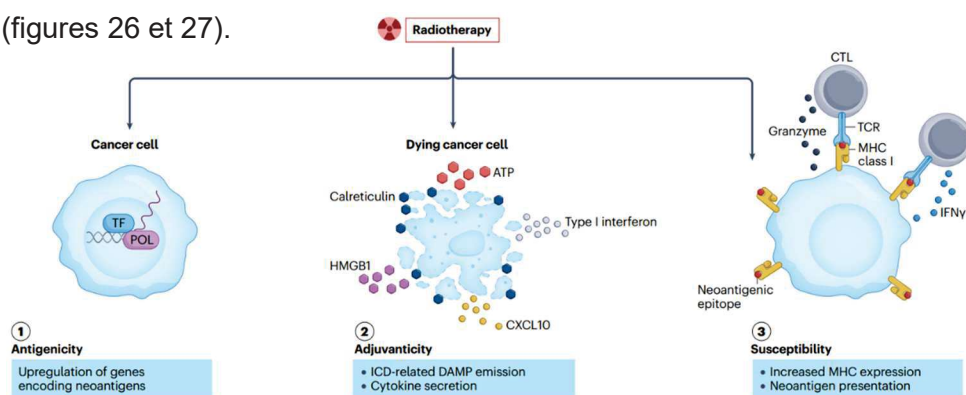


Figure 33 : effets immunostimulants de la radiothérapie (source : Galluzzi et al, 2023)

Des essais sont en cours, combinant SABR et ICI au lieu de la chirurgie, afin de trouver des alternatives efficaces, moins invasives et ainsi diminuer les séquelles des traitements (107). Des essais dédiés aux personnes âgées seraient particulièrement pertinents.

3.3. Association avec d'autres immunothérapies

De multiples combinaisons d'ICI avec d'autres ICI (anti-CTLA4, anti-TIGIT, anti-LAG-3 notamment) ou avec des immunothérapies de mécanismes différents sont à l'étude, incluant l'évaluation de vaccins, de CAR-T cells et d'anti-interleukines (108–111).

4. Prévenir et dépister

4.1. Mise en place d'un dépistage généralisé

La majorité des patients sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie, du fait du caractère longtemps asymptomatique des cancers pulmonaires. Le dépistage à un stade précoce pourrait permettre d'offrir une perspective de guérison en intervenant plus tôt (16).

Le dépistage par radiographies thoraciques et/ou examens cytologiques des crachats n'a pas montré de bénéfice en morbi-mortalité (16). Un large essai ayant comparé les radiographies thoraciques au scanner thoracique à faible dose en dépistage chez environ 53 000 fumeurs et anciens fumeurs américains a démontré une réduction de la mortalité liée au cancer du poumon de 20% grâce à la surveillance par scanner (112). Une coopération néerlandais-belge dans le cadre de l'essai NELSON a identifié des critères de sélection de la population à risque et une technique d'analyse multicouche des scanners réduisant le risque de faux-positif avec une diminution de la mortalité par cancer du poumon estimée à 25% par le dépistage par scanners thoraciques à faible dose (113).

Il n'existe actuellement pas de dépistage organisé des cancers du poumon en France, du fait de nombreux obstacles tels que le risque de cancers radio-induits et de surdiagnostic ainsi que les aspects organisationnel et socio-économique (3). Un programme pilote mandaté par la Haute Autorité de santé (HAS) est en cours à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), l'étude CASCADE, pour évaluer la balance bénéfice/risque en vie réelle chez des fumeuses avec l'aide de l'intelligence artificielle (114).

4.2. Lutte contre le tabagisme

La mise en place de politiques de prévention de lutte contre le tabac (e.g. campagnes d'information, interdiction de fumer dans les lieux publics, augmentation du prix) permet de faire reculer progressivement sa consommation (3). Ces mesures se heurtent à une sous-estimation du risque par les consommateurs de tabac et à des difficultés de sevrage en lien avec les dépendances physique et psychologique qui nécessitent un accompagnement adapté (115,116). La lutte contre le tabagisme, qui reste la 1^{ère} cause de cancers du poumon, est un axe essentiel développé dans les derniers plans cancer. Les mesures adoptées ont permis une décélération de l'incidence des cancers du poumon, qui reste cependant insuffisante. L'incorporation d'un accompagnement au sevrage tabagique en pratique clinique est essentielle afin de donner toutes leurs chances aux patients.

Conclusion

Les carcinomes bronchiques non à petites cellules sont les plus fréquents des cancers du poumon et restent associés à une mortalité élevée malgré les avancées thérapeutiques des dernières années.

Les personnes âgées composent une population hétérogène, dans laquelle se pose la question de l'efficacité et de la tolérance des traitements validés dans la population standard des essais thérapeutiques.

L'association de la chimiothérapie à l'immunothérapie, avant et/ou après le geste chirurgical, a démontré d'importants bénéfices en termes de réponse histologique et de survie sans récurrence dans la population générale avec une tendance à l'amélioration de la survie globale bien que les résultats restent pour l'instant immatures.

La question de l'applicabilité de ces résultats aux patients âgés est posée dans cette revue de la littérature et méta-analyse réalisée selon la méthode Cochrane dans le cadre du Lung Cancer Group.

Nous avons démontré un bénéfice de l'ajout d'inhibiteurs de checkpoints en pré-opératoire, en termes de réponses histologiques (complète et majeure) et de survie sans récurrence pour les patients âgés de 65 ans et plus.

Les résultats concernant la survie sans récurrence après traitement adjuvant seul et de survie globale sont incertains, du fait d'une immaturité des données disponibles. Il existe très peu de données accessibles chez les patients âgés de 75 ans et plus ou concernant la tolérance des traitements dans cette population d'intérêt.

Le manque de données d'essais cliniques dans la population âgée est une problématique bien connue en gériatrie. Des essais dédiés aux personnes âgées comportant des évaluations oncogériatriques sont nécessaires afin de mieux appréhender l'efficacité et la tolérance des ICI pour guider la prise en charge en routine clinique et pouvoir discuter avec les patients âgés du rapport bénéfice/ risque et de l'impact sur leur qualité de vie.

De façon plus globale, il est nécessaire de mieux identifier les patients pouvant tirer un bénéfice des ICI, au moyen de facteurs prédictifs cliniques, radiologiques et biomoléculaires fiables ; d'intervenir le plus précocement possible ; et d'optimiser les séquences et combinaisons thérapeutiques pour guérir le plus de personnes possible.

Annexes

1. Annexes de l'introduction

1.1. 8^{ème} édition du TNM

	Tx	Tumeur primitive non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome à invasion minimale
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
T – Tumeur (plus grande dimension)	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe , OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(ux).
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
	M1c	Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul ou plusieurs organes

1.2. Questionnaire de dépistage G8

Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	<input type="checkbox"/> Anorexie sévère	0
	<input type="checkbox"/> Anorexie modérée	1
	<input type="checkbox"/> Pas d'anorexie	2
Perte récente de poids (< 3 mois)	<input type="checkbox"/> Perte de poids > 3 kg	0
	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	1
	<input type="checkbox"/> Perte de poids entre 1 et 3 kg	2
	<input type="checkbox"/> Pas de perte de poids	3
Motricité	<input type="checkbox"/> Du lit au fauteuil	0
	<input type="checkbox"/> Autonome à l'intérieur	1
	<input type="checkbox"/> Sort du domicile	2
Problèmes neuropsychologiques	<input type="checkbox"/> Démence ou dépression sévère	0
	<input type="checkbox"/> Démence ou dépression modérée	1
	<input type="checkbox"/> Pas de problème psychologique	2
Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille) ² en kg / m ²)	<input type="checkbox"/> IMC < 19	0
	<input type="checkbox"/> 19 ≤ IMC ≤ 21	1
	<input type="checkbox"/> 21 ≤ IMC < 23	2
	<input type="checkbox"/> IMC ≥ 23	3
Prend plus de 3 médicaments	<input type="checkbox"/> Oui	0
	<input type="checkbox"/> Non	1
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	<input type="checkbox"/> Moins bonne	0
	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	0,5
	<input type="checkbox"/> Aussi bonne	1
	<input type="checkbox"/> Meilleure	2
Age	<input type="checkbox"/> > 85 ans	0
	<input type="checkbox"/> 80-85 ans	1
	<input type="checkbox"/> < 80 ans	2

Si score ≤ 14 réalisation d'une évaluation gériatrique

1.3. Evaluation par G-CODE

Référence : Paillaud E et al. Multidisciplinary Development of a Geriatric COre DatasEt (G-CODE) for clinical research in older patients with cancer: a French initiative with international survey
European Journal of Cancer sous press Article reference: EJC10776

1. Statut Social : 2 questions

“Vivez-vous seul ?” O/N,

Pour les patients vivant en EPHAD/maison de retraite, la réponse est non

“Avez-vous une personne ou un soignant capable de vous aider ?”, O/N

Répondre oui à la question suppose que le patient a un aidant principal ou un cercle familial, d'amis ou de voisins capables de l'aider

2. Autonomie : ADL (anormale si <6/6), 4-IADL (anormale si <4/4);

ADL scored according to the following table from Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al: *Studies of illness in the aged: The index of ADL—A standardized measure of biological and psychosocial function.* JAMA 1963; 185:914-9), and score for each item as: 1: independence (left column) – ½: need some help (center column) – 0: dependence (right column):

Autonomie au domicile : ADL Score :/6

1 : autonome ½ : aide partielle 0 : aide totale

ADL	Coter	
Hygiène corporelle	1	Autonome pour sa toilette
	½	A besoin d'aide pour se laver une partie du corps
	0	Aide totale
Habillage	1	Autonome pour le choix des vêtements et l'habillage.
	½	A besoin d'une aide partielle pour s'habiller sans tenir compte des lacets
	0	Dépendant(e)
Aller aux toilettes	1	Autonome pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller
	½	Doit être accompagné(e) ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou s'habiller
	0	Ne peut aller aux toilettes seul
Marche	1	Se met au lit, se lève du lit et se lève d'une chaise sans aide
	½	A besoin de l'aide d'un tiers pour se lever ou se déplacer
	0	Ne se déplace pas, grabataire ou chaise roulante
Continence	1	Continent
	½	Incontinence occasionnelle
	0	Incontinent(e)
Repas	1	Mange seul
	½	Aide pour couper la viande ou peler ses fruits
	0	Dépendant(e)

Autonomie au domicile : 4-IADL Score :/4

IADL scored according to the following table from Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* 1969; 9(3): 179-86. And Barberger-Gateau P, Dartigues JF, Letenneur L. Four Instrumental Activities of Daily Living Score as a predictor of one-year incident dementia. *Age Ageing*. 1993 Nov;22(6):457-63.

IADL – Activités courantes	
<u>Aptitude à utiliser le téléphone : coter 0 ou 1 selon réponse</u> 1 Se sert normalement du téléphone 1 Compose quelques numéros très connus 1 Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément 0 N'utilise pas le téléphone spontanément ou incapable de l'utiliser	
<u>Moyens de transport : coter 0 ou 1 selon réponse</u> 1 Utilise les transports publics de façon indépendante ou conduit sa propre voiture 1 Organise ses déplacements en taxi mais n'utilise aucun transport public 1 Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un ou accompagné(e) 0 Déplacements limités, en taxi ou en voiture, avec l'aide de quelqu'un 0 Ne se déplace pas	
<u>Responsabilité à l'égard de son traitement : coter 0 ou 1 selon réponse</u> 1 Responsable de la prise correcte de ses traitements (doses et rythmes) 0 Responsable de la prise de ses traitements s'ils sont préparés à l'avance 0 Incapable de prendre seul(e) ses traitements, même s'ils sont préparés à l'avance	
<u>Aptitude à manipuler l'argent : coter 0 ou 1 selon réponse</u> 1 Gère ses finances de façon autonome (chèques, budget, loyer, factures, opérations bancaires, ...) 1 Se débrouille pour les achats quotidiens mais a besoin d'aide pour les opérations bancaires, les achats importants, 0 Incapable de manipuler l'argent	
Score IADL activités courantes	___ / 4

3. Mobilité : Time Up and Go test (anormal si >20 secondes)

TUG scored according to the following table from Podsiadlo D, Richardson S. The Timed "Up & Go": A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatric Society* 1991, 39 (2), 142-148.

Lors de l'évaluation, la personne évaluée doit être assise, le dos bien appuyé au dossier de la chaise. L'évaluateur doit donner les directives suivantes : « À la commande GO, vous devez vous lever, marcher trois mètres à une vitesse habituelle, vous retourner et revenir vous assoir sur la chaise le dos appuyé. Il doit démarrer le chronomètre à « Go » et l'arrêter quand le dos de la personne touche au dossier de la chaise. L'évaluateur doit ensuite inscrire le temps que la personne évaluée a mis à effectuer l'activité.

Inviter la personne à :

- Se lever d'un fauteuil avec accoudoirs :
- Traverser la pièce - distance de 3mètres :
- Faire demi-tour :
- Revenir s'asseoir :

Fait : 1 ; Ne fait pas : 0 ; Non réalisable Score: ___/4

Temps nécessaire : ___ secondes.

4. Nutrition : perte de poids non intentionnelle de >10% en 6 mois et IMC(< 21kg/m²)

Perte de poids non intentionnelle en 6 mois (anormale >10%)

Indice de masse corporelle (poids en kg/ (taille en m²) < 21

5. Etat cognitif : Rappel des 3 mots et test de l'horloge

Mini-Cog scored according to the following table from Borson S, Scanlan JM, Chen PJ et al. *The Mini-Cog as a screen for dementia: Validation in a population-based sample.* J Am Geriatr Soc 2003;51:1451-1454. And Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. *The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly.* Int J Geriatr Psychiatry. 2000;15(11):1021-7.

Folstein MF et al. *J Psychiatr Res* 1975 ;12 :189-98

Belmin J et al *Presse Med* 2007 ;36 :1183-90

Ferruci L et al *J Am Geriatr Soc* 1996;44:1326-31

1. Rappel des 3 mots : Mémoriser les trois mots suivants :

- Clé
- Citron
- Ballon

2. Test de la montre/horloge

Dessiner une montre, placer les chiffres indiquant les heures dans le cadran (de 1 à 12), puis indiquer 11h10 avec les aiguilles

A Intégrité du contour de l'horloge (maximum 2 points)

2 : présente, sans distorsion majeure 1 : incomplète ou distorsion mineure 0 : absente ou totalement déformée

B Présence et successions des chiffres (maximum 4 points)

4 : Tous présents dans le bon ordre avec le minimum d'erreurs dans la disposition spatiale

3 : tous présents, mais erreurs dans la disposition spatiale

2 : -chiffres manquants ou surajoutés sans distorsion majeure dans la disposition spatiale

-chiffres placés dans sens inverse, chiffres tous présents mais distorsion majeure dans disposition spatiale

1 : -chiffres manquants ou surajoutés ET distorsion majeure dans la disposition spatiale

0 : absence ou faible représentation des chiffres

C Présence et positionnement des aiguilles (maximum 4 points)

4 : les aiguilles sont bien positionnées et la différence de taille est respectée

3 : erreurs mineures dans la position des aiguilles ou pas de différence de taille entre les deux aiguilles

2 : erreurs majeures dans la position des aiguilles incluant « 11h moins 10 »

1 : seulement une aiguille ou pauvre présentation des deux aiguilles

0 : pas d'aiguille ou multiplication du nombre d'aiguilles (persévérations)

Score total : /10

Score 8-10 : déclin cognitif peu probable ; Score ≤ 7 : possibilité de déclin cognitif (une évaluation

supplémentaire est nécessaire) ou Score simplifié : Score = 2 ou 0 (2 =horloge correct/ 0= incorrect ou non réalisé)

3. Rappel des 3 mots : Score = 0-3 (1 point par mot correct)

6. Etat thymique: Mini-GDS (anormale si ≥ 1/4) :

Mini-GDS scored according to the following table from Cheng, S.-T., & Chan, A.C.M. (2005). *Comparative performance of long and short forms of the geriatric depression scale in mildly demented Chinese.* International Journal of Geriatric Psychiatry, 20, 1131-1137. And Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F. *Development and contribution of a brief French version of the Yesavage Geriatric Depression Scale [in French].* Encephale. 1997;23:91-99

Mini-GDS		
Vous sentez-vous souvent découragé(e) et triste ?	Oui = 1	Non = 0
Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	Oui = 1	Non = 0
Etes-vous heureux(se) la plupart du temps ?	Oui = 0	Non = 1
Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?	Oui = 1	Non = 0
	Score	___ / 4

7. Comorbidité: Index de morbidité de Charlson ajusté(max=24).

Updated CCI scored according to the following table from *Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. Am J Epidemiol. 2011;173(6):676-82*

Index de morbidité de Charlson ajusté

Cocher les cases des pathologies présentes et compter les points (le cancer doit être coté)

- Tumeur solide métastatique : 6 pts
- SIDA : 4pts
- Maladie hépatique modérée à sévère : 4 pts
- N'importe quelle tumeur incluant leucémie et lymphome : 2 pts
- Maladie hépatique légère : 2 pts
- Hémiplégie : 2pts
- Insuffisance cardiaque congestive : 2 pts
- Démence : 2pts
- Maladie chronique pulmonaire : 1pt
- Maladie rhumatologique : 1 pt
- Maladie rénale : 1pt
- Diabète avec complications chroniques : 1pt

Score maximum :/24

2. Annexes de l'article

Les annexes de l'article (supplementary material) étant trop volumineuses pour l'inclusion en papier dans ce manuscrit, ils sont rendus accessibles en ligne :

2.1. Search Strategies

<https://1drv.ms/u/s!AoAuNpGmzkv4q2R2JtHCiUcgG4rZ?e=1RRJj5>

2.2. Characteristics of Included Studies

<https://1drv.ms/u/s!AoAuNpGmzkv4q2VHpx-EbnmRBOqD?e=0rBeNi>

2.3. Characteristics of Ongoing Studies

<https://1drv.ms/u/s!AoAuNpGmzkv4q2Jrklw10pFlbTci?e=HBXeES>

2.4. Risks of Bias

<https://1drv.ms/u/s!AoAuNpGmzkv4q2NqGL5LU9gne9vG?e=qsckSe>

2.5. Analyses

https://1drv.ms/u/s!AoAuNpGmzkv4q2H-1Ck_OIDIKcLY?e=U8enUv

2.6. Baseline Characteristics of patients in Included Studies

<https://1drv.ms/b/s!AoAuNpGmzkv4q2jLNP6-GDhj7Kos?e=5p7D7N>

2.7. Supplementary tables

<https://1drv.ms/b/s!AoAuNpGmzkv4q2vs-B1HNeuGI7vE?e=Y0RsC4>

2.8. References

https://1drv.ms/w/s!AoAuNpGmzkv4q2_yi8lckohTneeE?e=HjJo9A

3. Table des illustrations

Figure 1 : incidence des cancers du poumon selon l'âge aux USA (modifié depuis seer.cancer.gov).....	3
Figure 2 : proportion des cancers liés aux principaux facteurs de risque (source : e-cancer.fr)	3
Figure 3 : évolution des taux d'incidence du cancer du poumon par type histologique et genre en France métropolitaine (source : e-cancer.fr).....	4
Figure 4 : survie à 5 ans des cancers à mortalité élevée (source : e-cancer.fr).....	4
Figure 5 : histologie typique de CBPC (partie droite) avec remaniements fibrotiques (partie gauche) (fournie gracieusement par le service d'anatomopathologie du CHU de Besançon)	5
Figure 6 : marquage PD-L1 +/- intense en IHC (fourni gracieusement par le service d'anatomopathologie du CHU de Besançon)	6
Figure 7 (à droite) : réarrangement ALK en FISH (source : Tarigopula et al, 2020).....	8
Figure 8 (à gauche) : proportion d'altérations moléculaires ciblables des CBNPC selon l'ethnie (source : Tan et al, 2022).....	8
Figure 9 : IHC avec marquage ALK positif (fourni gracieusement par le service d'anatomopathologie du CHU de Besançon)	9
Figure 10 : Anatomie descriptive des ganglions médiastinaux (source : référentiel AURA 2019)	11
Figure 11 : stades selon la 8 ^{ème} édition du TNM (source : référentiel AURA 2024).....	12
Figure 12 : survie relative à 5 ans en fonction du stade au diagnostic (modifié d'après la SEER database).....	13
Figure 13 : survie relative à 5 ans selon le type histologique (modifié d'après la SEER database).....	13
Figure 14 : taux de survie à 5 ans selon le statut N du TNM, (modifié d'après Asamura et al, 2015).....	13
Figure 15 : taux de survie à 5 ans selon le statut T du TNM, (modifié d'après Rami-Porta et al, 2015).....	13
Figure 16 : survie relative à 5 ans en fonction de l'âge au diagnostic (modifié d'après la SEER database).....	14

Figure 17 : calcul du pourcentage de résidu tumoral viable (modifié d'après Deutsch et al, 2024)	16
Figure 18 : étendue des différentes techniques de chirurgie pulmonaire (Altorki et al, 2023)	16
Figure 19 : éléments du tractus respiratoire (modifié depuis Mettelman et al, 2022)	22
Figure 20 : système immunitaire associé aux muqueuses bronchiques (modifié depuis Sun et al, 2023).....	22
Figure 21 (à droite) : co-récepteurs régissant les interactions lymphocyte/cellule tumorale (source : Pardoll et al, 2012)	23
Figure 22 : expression de PD-L1 par les cellules tumorales pour échapper à la destruction (source : Pardoll et al, 2012)	23
Figure 23 Cycle de l'immunité tumorale et thérapies le ciblant (source : Chen et al, 2019)	25
Figure 24 : avantages des différentes stratégies péri-opératoires (source : Mountzios et al, 2023)	25
Figure 25 : courbes de survie sans évènement de CHECKMATE-816 (source : Forde et al, 2022)	27
Figure 26 : taux de réponse histologique complète dans CHECKMATE-816 (source : Forde et al, 2022).....	27
Figure 27 : survie sans récurrence dans PEARLS : (A) PD-L1 \geq 1%, (B) PD-L1 \geq 50% (source : O'Brien et al, 2022)	28
Figure 28 : survies sans évènement et globale dans KEYNOTE-671 (source : Spicer et al, 2024)	28
Figure 29 : survie sans évènements dans l'essai RATIONALE-315 (source : ESMO virtual plenary).....	29
Figure 30 : réponses histologiques dans l'essai RATIONALE-315 (source : ESMO virtual plenary).....	29
Figure 31 : modèle 1+2+3 de Bouchon	31
Figure 32 : Hallmarks of aging (source : Lopez-Otin et al, 2013).....	33
Figure 33 : effets immunostimulants de la radiothérapie (source : Galluzzi et al, 2023) ..	81

4. Table des matières

Liste des professeurs.....	3
Dédicaces aux membres du jury.....	4
Dédicace à la directrice de thèse.....	5
Remerciements.....	6
Serment d'Hippocrate.....	7
Sommaire.....	11
Liste des abréviations.....	12
Introduction.....	1
1. Les cancers du poumon.....	3
1.1. Épidémiologie et facteurs de risque.....	3
1.1.1. Épidémiologie.....	3
1.1.2. Principaux facteurs de risque.....	3
1.2. Caractérisation histo-moléculaire des cancers du poumon.....	5
1.3. Bilan d'extension et stadification.....	9
1.3.1. Bilan initial.....	9
1.3.2. Classification TNM et stadification.....	10
1.4. Évolution naturelle et pronostic.....	12
1.4.1. Généralités.....	12
1.4.2. Selon le stade.....	12
1.4.3. Selon l'histologie.....	14
1.4.4. Selon l'âge.....	14
2. Prise en charge des CBNPC localisés.....	14
2.1. Grands principes des traitements au stade localisé.....	14
2.1.1. Généralités.....	14

2.1.2.	Rationnel des traitements péri-opératoires	15
2.2.	Chirurgie.....	16
2.3.	Radiothérapie	17
2.4.	Chimiothérapie	18
2.5.	Thérapies ciblées.....	19
2.6.	Soins de support et qualité de vie à long terme	20
3.	Place de l'immunothérapie en péri-opératoire.....	21
3.1.	Système immunitaire bronchique.....	21
3.2.	Micro-environnement tumoral et immunosurveillance	23
3.3.	L'immunothérapie	24
3.3.1.	Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires.....	24
3.3.2.	Autres types d'immunothérapie	24
3.3.3.	Rationnel de l'immunothérapie péri-opératoire.....	26
3.4.	Efficacité des inhibiteurs de checkpoints immunitaires.....	26
3.5.	Tolérance	30
4.	Les personnes âgées	31
4.1.	Le vieillissement physiologique.....	31
4.1.	Le vieillissement pathologique	31
4.1.1.	Défauts de prise en charge chez les personnes âgées.....	32
4.2.	Principes fondamentaux de l'oncogériatrie	32
4.2.1.	Evaluation oncogériatrique	32
4.3.	Immunosénescence.....	33
5.	Problématique	34
5.1.	Immunothérapie chez les personnes âgées.....	34
5.2.	Objectifs et hypothèses	34
5.2.1.	Objectifs du travail de thèse.....	34

5.2.2. Méthode Cochrane	35
Article	37
1. Abstract	39
Rationale.....	39
Objectives	39
Search methods	39
Eligibility criteria	39
Outcomes.....	40
Risk of bias	40
Synthesis methods.....	40
Included studies	40
Synthesis of results	41
Overall survival at any time point	41
Disease-free survival at any time point	41
Event-free survival at any time point	41
Pathological complete response	41
Major pathological response	41
Authors' conclusions	41
Funding.....	42
Registration.....	42
2. Plain language summary	42
Key messages.....	42
What is resectable non-small cell lung cancer?	43
How is resectable non-small cell lung cancer treated?	43
What did we want to find out?	43
What did we do?	43

What did we find?.....	43
What are the limitations of the evidence?	44
How up to date is this evidence?	44
3. Summary of findings	44
4. Background	45
Description of the condition	45
Epidemiology	45
Histology and molecular biology	46
Treatment principles of early stages NSCLC	47
Description of the intervention and how it might work	48
Antitumour immunity mechanisms	48
Immune checkpoint inhibitors mechanisms of action	48
Immunosenescence.....	49
Perioperative immunotherapy in early-stage NSCLC	50
Why it is important to do this review	52
5. Objectives.....	53
6. Methods.....	53
Criteria for considering studies for this review	53
Types of studies.....	53
Types of participants.....	54
Types of interventions.....	54
Outcome measures	54
Critical outcomes	55
Important outcomes	55
Search methods for identification of studies	56
Electronic searches	56

Searching other resources	56
Data collection and analysis	57
Selection of studies.....	57
Data extraction and management	57
Risk of bias assessment in included studies	58
Measures of treatment effect	59
Unit of analysis issues	59
Dealing with missing data	59
Reporting bias assessment.....	59
Synthesis methods	60
Investigation of heterogeneity and subgroup analysis.....	60
Equity-related assessment.....	61
Sensitivity analysis.....	61
Certainty of the evidence assessment	61
Consumer involvement.....	62
7. Results	62
Description of studies	62
Results of the search	62
Included studies.....	63
Ongoing studies.....	65
Excluded studies.....	66
Risk of bias in included studies	66
Critical outcomes	66
Important outcomes	66
Synthesis of results	67
Critical outcomes	67

Important outcomes	68
8. Discussion	70
Summary of main results.....	70
Limitations of the evidence included in the review	71
Overall completeness and applicability of evidence	71
Certainty of the evidence	73
Limitations of the review processes.....	74
Agreements and disagreements with other studies or reviews	74
9. Authors' conclusions.....	75
Implications for practice.....	75
Implications for research	76
Discussion	77
1. Mieux évaluer les personnes âgées.....	79
1.1. Essais adaptés aux personnes âgées.....	79
1.2. (Re)évaluer en pratique clinique	79
2. Mieux sélectionner les patients	80
3. Optimiser les stratégies multimodales.....	81
3.1. Trouver la séquence thérapeutique optimale	81
3.2. Perspectives d'association avec la radiothérapie	81
3.3. Association avec d'autres immunothérapies	81
4. Prévenir et dépister.....	82
4.1. Mise en place d'un dépistage généralisé	82
4.2. Lutte contre le tabagisme.....	82
Conclusion.....	83
Bibliographie.....	107
Annexes.....	87

1. Annexes de l'introduction.....	89
1.1. 8 ^{ème} édition du TNM.....	89
1.2. Tableau de synthèse des résultats des principaux essais cliniques au stade résecable (hors ICI) ?.....	Erreur ! Signet non défini.
1.3. Questionnaire de dépistage G8	90
1.4. Evaluation par G-CODE.....	91
2. Annexes de l'article.....	95
2.1. Search Strategies	95
2.2. Characteristics of Included Studies.....	95
2.3. Characteristics of Ongoing Studies.....	95
2.4. Risks of Bias.....	95
2.5. Analyses.....	95
2.6. Baseline Characteristics of patients in Included Studies	95
2.7. Supplementary tables	95
2.8. References	95
3. Table des illustrations	96
4. Table des matières	99
5. Imprimatur du doyen.....	118

Bibliographie

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mai 2021;71(3):209-49.
2. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health.* 22 janv 2019;85(1):8.
3. Incidence nationale des cancers en 2023 - Incidence et mortalité des cancers [Internet]. [cité 8 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Incidence-et-mortalite-des-cancers/Incidence-nationale-des-cancers-en-2023>
4. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 1 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
5. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* juin 2018;7(3):220-33.
6. Cancer du poumon et facteurs de risque • Cancer Environnement [Internet]. *Cancer Environnement.* [cité 27 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-du-poumon/>
7. Recherche des tableaux - Publications et outils - INRS [Internet]. [cité 27 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/recherche.html>
8. Victime de l'amiante : comment recevoir une indemnisation du Fiva ? [Internet]. [cité 27 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F174>
9. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* mars 2022;17(3):362-87.
10. Board WC of TE. Thoracic Tumours [Internet]. [cité 14 sept 2024]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Thoracic-Tumours-2021>
11. Doroshov DB, Bhalla S, Beasley MB, Sholl LM, Kerr KM, Gnjatic S, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* juin 2021;18(6):345-62.
12. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther.* avr 2015;14(4):847-56.
13. Bodor JN, Bumber Y, Borghaei H. Biomarkers for immune checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer.* 15 janv 2020;126(2):260-70.
14. Kerr KM, Bibeau F, Thunnissen E, Botling J, Ryška A, Wolf J, et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. *Lung Cancer Amst Neth.* avr 2021;154:161-75.

15. Marletta S, Fusco N, Munari E, Luchini C, Cimadamore A, Brunelli M, et al. Atlas of PD-L1 for Pathologists: Indications, Scores, Diagnostic Platforms and Reporting Systems. *J Pers Med*. 29 juin 2022;12(7):1073.
16. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 juill 2017;28(suppl_4):iv1-21.
17. eUpdate – Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer [Internet]. [cité 3 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-esmo-clinical-practice-guidelines/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations2>
18. P DM, Lf L, V D da S, Eca da S, Vc C de L, Rm R. PD-L1 expression by Tumor Proportion Score (TPS) and Combined Positive Score (CPS) are similar in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Pathol [Internet]*. nov 2021 [cité 30 sept 2024];74(11). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33589532/>
19. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, Swanton C, Quezada SA, Stenzinger A, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 janv 2019;30(1):44-56.
20. Yu Y, Zeng D, Ou Q, Liu S, Li A, Chen Y, et al. Association of Survival and Immune-Related Biomarkers With Immunotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis and Individual Patient-Level Analysis. *JAMA Netw Open*. 3 juill 2019;2(7):e196879.
21. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 26 mai 2022;386(21):1973-85.
22. Tan AC, Tan DSW. Targeted Therapies for Lung Cancer Patients With Oncogenic Driver Molecular Alterations. *J Clin Oncol*. 20 févr 2022;40(6):611-25.
23. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. mai 2024;22(4):249-74.
24. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 1 avr 2023;34(4):339-57.
25. Spicer JD, Cascone T, Wynes MW, Ahn MJ, Dacic S, Felip E, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Treatments for Early Stage Resectable NSCLC: Consensus Recommendations From the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 18 juin 2024;S1556-0864(24)00627-0.
26. Tarigopula A, Ramasubban G, Chandrashekar V, Govindasami P, Chandran C. EGFR mutations and ROS1 and ALK rearrangements in a large series of non-small cell lung cancer in South India. *Cancer Rep Hoboken NJ*. déc 2020;3(6):e1288.

27. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 sept 2016;22(18):4585-93.
28. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 août 2019;30(8):1321-8.
29. AURA – Référentiels en oncologie thoracique [Internet]. [cité 1 sept 2024]. Disponible sur: <https://referentiels-aristot.com/>
30. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* janv 2016;11(1):39-51.
31. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 1 juill 2015;10(7):990-1003.
32. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 1 déc 2015;10(12):1675-84.
33. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 1 nov 2015;10(11):1515-22.
34. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
35. Tsao MS, Marguet S, Le Teuff G, Lantuejoul S, Shepherd FA, Seymour L, et al. Subtype Classification of Lung Adenocarcinoma Predicts Benefit From Adjuvant Chemotherapy in Patients Undergoing Complete Resection. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 oct 2015;33(30):3439-46.
36. Yu Y, Jian H, Shen L, Zhu L, Lu S. Lymph node involvement influenced by lung adenocarcinoma subtypes in tumor size ≤ 3 cm disease: A study of 2268 cases. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* nov 2016;42(11):1714-9.
37. Wang S, Zimmermann S, Parikh K, Mansfield AS, Adjei AA. Current Diagnosis and Management of Small-Cell Lung Cancer. *Mayo Clin Proc.* août 2019;94(8):1599-622.
38. Chaft JE, Rimner A, Weder W, Azzoli CG, Kris MG, Cascone T. Evolution of systemic therapy for stages I–III non-metastatic non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* sept 2021;18(9):547-57.

39. Walker LG, Eremin JM, Aloysius MM, Vassanasiri W, Walker MB, El-Sheemy M, et al. Effects on quality of life, anti-cancer responses, breast conserving surgery and survival with neoadjuvant docetaxel: a randomised study of sequential weekly versus three-weekly docetaxel following neoadjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in women with primary breast cancer. *BMC Cancer*. 18 mai 2011;11:179.
40. Asaoka M, Gandhi S, Ishikawa T, Takabe K. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Breast Cancer Basic Clin Res*. 16 déc 2020;14:1178223420980377.
41. Deutsch JS, Cimino-Mathews A, Thompson E, Provencio M, Forde PM, Spicer J, et al. Association between pathologic response and survival after neoadjuvant therapy in lung cancer. *Nat Med*. janv 2024;30(1):218-28.
42. Mountzios G, Remon J, Hendriks LEL, García-Campelo R, Rolfo C, Van Schil P, et al. Immune-checkpoint inhibition for resectable non-small-cell lung cancer - opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. oct 2023;20(10):664-77.
43. Altorki N, Wang X, Kozono D, Watt C, Landrenau R, Wigle D, et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 févr 2023;388(6):489-98.
44. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 23 avr 2022;399(10335):1607-17.
45. Hristov B, Eguchi T, Bains S, Dycoco J, Tan KS, Isbell JM, et al. Minimally Invasive Lobectomy Is Associated With Lower Noncancer-specific Mortality in Elderly Patients: A Propensity Score Matched Competing Risks Analysis. *Ann Surg*. déc 2019;270(6):1161-9.
46. Yang CFJ, Sun Z, Speicher PJ, Saud SM, Gulack BC, Hartwig MG, et al. Use and Outcomes of Minimally Invasive Lobectomy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer in the National Cancer Data Base. *Ann Thorac Surg*. mars 2016;101(3):1037-42.
47. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. juin 2016;17(6):836-44.
48. Lüchtenborg M, Riaz SP, Coupland VH, Lim E, Jakobsen E, Krasnik M, et al. High procedure volume is strongly associated with improved survival after lung cancer surgery. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2013;31(25):3141-6.
49. Tong BC, Gu L, Wang X, Wigle DA, Phillips JD, Harpole DH, et al. Perioperative outcomes of pulmonary resection after neoadjuvant pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1 févr 2022;163(2):427-36.
50. Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 2017;35(1):56-62.

51. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* juin 2015;16(6):630-7.
52. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezec B, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* janv 2022;23(1):104-14.
53. Substances actives de médicaments commençant par p - VIDAL [Internet]. [cité 28 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/liste-p.html>
54. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juill 2008;26(21):3552-9.
55. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 nov 2008;26(31):5043-51.
56. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet Lond Engl.* 9 juin 2007;369(9577):1929-37.
57. Yamanashi K, Okumura N, Yamamoto Y, Takahashi A, Nakashima T, Matsuoka T, et al. Adjuvant chemotherapy for elderly patients with non-small-cell lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* juin 2017;25(5):371-7.
58. Rodriguez KA, Guitron J, Hanseman DJ, Williams V, Starnes SL. Adjuvant chemotherapy and age-related biases in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* déc 2012;94(6):1810-4.
59. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ.* janv 2014;21(1):15-25.
60. Prudkin L, Wistuba II. Epidermal growth factor receptor abnormalities in lung cancer. Pathogenetic and clinical implications. *Ann Diagn Pathol.* oct 2006;10(5):306-15.
61. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2023;41(10):1830-40.
62. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 sept 2024]. TAGRISSO (osimertinib) - Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3313529/fr/tagrisso-osimertinib-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-cbnpcc

63. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 11 avr 2024;390(14):1265-76.
64. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 7 janv 2000;100(1):57-70.
65. Westeel V, Foucher P, Scherpereel A, Domas J, Girard P, Trédaniel J, et al. Chest CT scan plus x-ray versus chest x-ray for the follow-up of completely resected non-small-cell lung cancer (IFCT-0302): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 sept 2022;23(9):1180-8.
66. Mettelman RC, Allen EK, Thomas PG. Mucosal immune responses to infection and vaccination in the respiratory tract. *Immunity*. 10 mai 2022;55(5):749-80.
67. Sun S, Li E, Zhao G, Tang J, Zuo Q, Cai L, et al. Respiratory mucosal vaccination of peptide-poloxamine-DNA nanoparticles provides complete protection against lethal SARS-CoV-2 challenge. *Biomaterials*. janv 2023;292:121907.
68. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 25 juill 2013;39(1):1-10.
69. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. nov 2002;3(11):991-8.
70. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:329-60.
71. Xia A, Zhang Y, Xu J, Yin T, Lu XJ. T Cell Dysfunction in Cancer Immunity and Immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:1719.
72. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. avr 2012;12(4):252-64.
73. Opdivo | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2015 [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>
74. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 sept 2024]. OPDIVO (nivolumab) - CBNPC (cancer bronchique non à petites cellules). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3471682/fr/opdivo-nivolumab-cbnpc-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules
75. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2023;34(10):907-19.
76. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 9 oct 2021;398(10308):1344-57.
77. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. oct 2022;23(10):1274-86.

78. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, Martínez-Martí A, Bernabé R, Bosch-Barrera J, et al. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 août 2023;389(6):504-13.
79. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 août 2023;389(6):491-503.
80. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 28 sept 2024;404(10459):1240-52.
81. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2 nov 2023;389(18):1672-84.
82. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 mai 2024;390(19):1756-69.
83. Lu S, Zhang W, Wu L, Wang W, Zhang P, Neotorch Investigators, et al. Perioperative Toripalimab Plus Chemotherapy for Patients With Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: The Neotorch Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 16 janv 2024;331(3):201-11.
84. Rapport mondial sur le vieillissement et la santé [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789241565042>
85. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2028194/fr/prendre-en-charge-une-personne-agee-polypathologique-en-soins-primaires
86. Steves CJ, Spector TD, Jackson SHD. Ageing, genes, environment and epigenetics: what twin studies tell us now, and in the future. *Age Ageing*. sept 2012;41(5):581-6.
87. Steptoe A, Deaton A, Stone AA. Subjective wellbeing, health, and ageing. *Lancet Lond Engl*. 14 févr 2015;385(9968):640-8.
88. Bouchon, JP. 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie? *Rev Prat*. 1984;888-92.
89. R S, M S, A N. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part I. *Cancer J Sudbury Mass* [Internet]. déc 2005 [cité 29 sept 2024];11(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16393479/>
90. Sehl M, Sawhney R, Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part II. *Cancer J Sudbury Mass*. 2005;11(6):461-73.
91. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 6 juin 2013;153(6):1194-217.

92. Huff WX, Kwon JH, Henriquez M, Fetcko K, Dey M. The Evolving Role of CD8+CD28- Immunosenescent T Cells in Cancer Immunology. *Int J Mol Sci.* 8 juin 2019;20(11):2810.
93. Ferrara R, Naigeon M, Auclin E, Duchemann B, Cassard L, Jouniaux JM, et al. Circulating T-cell Immunosenescence in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Treated with Single-agent PD-1/PD-L1 Inhibitors or Platinum-based Chemotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 janv 2021;27(2):492-503.
94. Immunotherapy in older patients with cancer - PubMed [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33041248/>
95. Sacher AG, Le LW, Leighl NB, Coate LE. Elderly patients with advanced NSCLC in phase III clinical trials: are the elderly excluded from practice-changing trials in advanced NSCLC? *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* mars 2013;8(3):366-8.
96. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 oct 2018;29(Suppl 4):iv192-237.
97. Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* déc 2019;17(12):1464-72.
98. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, Faivre-Finn C, Veronesi G, Jaklitsch M, et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* juill 2014;25(7):1270-83.
99. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
100. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 3 déc 2020;383(23):2207-18.
101. Qin J, Shi D, Yin Y, Liu B, Wang L, Sun T, et al. The clinical and genomic characteristics of MSI-h/dMMR lung cancer. *J Clin Oncol [Internet].* 1 juin 2022 [cité 25 sept 2024]; Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e21142
102. Holder AM, Dedeilia A, Sierra-Davidson K, Cohen S, Liu D, Parikh A, et al. Defining clinically useful biomarkers of immune checkpoint inhibitors in solid tumours. *Nat Rev Cancer.* juill 2024;24(7):498-512.
103. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* mars 2017;18(3):e143-52.
104. Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP, Yost KJ, Hyngstrom JR, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2 mars 2023;388(9):813-23.

105. Liu J, Blake SJ, Yong MCR, Harjunpää H, Ngiow SF, Takeda K, et al. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov.* 4 déc 2016;6(12):1382-99.
106. Galluzzi L, Aryankalayil MJ, Coleman CN, Formenti SC. Emerging evidence for adapting radiotherapy to immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* août 2023;20(8):543-57.
107. Study Details | Durvalumab vs Placebo With Stereotactic Body Radiation Therapy in Early Stage Unresected Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients / Osimertinib Following SBRT in Patients With Early Stage Unresected NSCLC Harboring an EGFR Mutation | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03833154>
108. Russell É, Conroy MJ, Barr MP. Harnessing Natural Killer Cells in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cells.* janv 2022;11(4):605.
109. Kimura H, Matsui Y, Ishikawa A, Nakajima T, Yoshino M, Sakairi Y. Randomized controlled phase III trial of adjuvant chemo-immunotherapy with activated killer T cells and dendritic cells in patients with resected primary lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 1 janv 2015;64(1):51-9.
110. Kleczko EK, Kwak JW, Schenk EL, Nemenoff RA. Targeting the Complement Pathway as a Therapeutic Strategy in Lung Cancer. *Front Immunol* [Internet]. 10 mai 2019 [cité 29 sept 2024];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.00954/full>
111. Cascone T, Kar G, Spicer JD, García-Campelo R, Weder W, Daniel DB, et al. Neoadjuvant Durvalumab Alone or Combined with Novel Immuno-Oncology Agents in Resectable Lung Cancer: The Phase II NeoCOAST Platform Trial. *Cancer Discov.* 1 nov 2023;13(11):2394-411.
112. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 4 août 2011;365(5):395-409.
113. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WPTM, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer.* 15 févr 2007;120(4):868-74.
114. Revel MP, Abdoul H, Chassagnon G, Canniff E, Durand-Zaleski I, Wislez M. Lung CAncer SCReening in French women using low-dose CT and Artificial intelligence for DEtection: the CASCADE study protocol. *BMJ Open.* 8 déc 2022;12(12):e067263.
115. SPF. Baromètre Cancer 2021. Attitudes et comportements des Français face au cancer [Internet]. [cité 8 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/barometre-cancer-2021.-attitudes-et-comportements-des-francais-face-au-cancer>
116. Kaiser EG, Prochaska JJ, Kendra MS. Tobacco Cessation in Oncology Care. *Oncology.* 2018;95(3):129-37.