

Les P(erformance) S(tatus) >1

Virginie WESTEEL, Service de pneumologie, CHRU Besançon
Charlotte LEDUC, Service de Pneumologie, CHU Strasbourg

Liens d'intérêt

- Roche
- Lilly
- Astra-Zeneca
- Boehringer-Ingelheim
- BMS

- **Définitions**
- **Valeur pronostique du PS**
- **Traitement des CBNPC avancés**
 - **sans addiction oncogénique**
 - **Avec addiction oncogénique**
- **L'immunothérapie ?**
- **Les recommandations**
- **Les perspectives**

ECOG PERFORMANCE STATUS	KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS
0—Pleinement actif, capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction.	100—Normal, pas de symptôme. 90—Activité normale ; symptômes mineurs.
1—Activité physique réduite mais ambulatoire et capable de mener un travail léger ou sédentaire (ex : travail ménager léger, travail de bureau).	80—Activité normale nécessitant un effort ; quelques symptômes. 70— capable de prendre soin de soi-même mais incapable d'une activité normale ou d'un travail actif
2—Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50 % de ses heures d'éveil.	60—besoin d'une assistance occasionnelle mais capable de subvenir à la plupart de ses besoins personnels. 50—Besoin d'une assistance considérable et de soins médicaux fréquents
3—Capable de prendre soin de soi-même de manière limitée ; confiné au lit ou au fauteuil plus de 50 % de ses heures d'éveil.	40—Handicapé ; besoin de soins spéciaux et d'assistance. 30— Sévèrement handicapé ; indication d'hospitalisation bien que le décès ne soit pas imminent.
4—Grabataire. Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence.	20—Très malade ; hospitalisation et soins de supports actifs nécessaires. 10—Moribond.
5—Décès.	0—Décès.

ECOG PERFORMANCE STATUS

KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS

2—Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50 % de ses heures d'éveil.

3—Capable de prendre soin de soi-même de manière limitée ; confiné au lit ou au fauteuil plus de 50 % de ses heures d'éveil.

4—Grabataire. Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence.

5—Décès.

60—besoin d'une assistance occasionnelle mais capable de subvenir à la plupart de ses besoins personnels.
50—Besoin d'une assistance considérable et de soins médicaux fréquents

40—Handicapé ; besoin de soins spéciaux et d'assistance.
30— Sévèrement handicapé ; indication d'hospitalisation bien que le décès ne soit pas imminent.

20—Très malade ; hospitalisation et soins de supports actifs nécessaires.
10—Moribond.

0—Décès.

ECOG PERFORMANCE STATUS

KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS

2—Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50 % de ses heures d'éveil.

3—Capable de prendre soin de soi-même de manière limitée ; confiné au lit ou au fauteuil plus de 50 % de ses heures d'éveil.

4—Grabataire. Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence.

60—besoin d'une assistance occasionnelle mais capable de subvenir à la plupart de ses besoins personnels.
50—Besoin d'une assistance considérable et de soins médicaux fréquents

40—Handicapé ; besoin de soins spéciaux et d'assistance.
30— Sévèrement handicapé ; indication d'hospitalisation bien que le décès ne soit pas imminent.

20—Très malade ; hospitalisation et soins de supports actifs nécessaires.
10—Moribond.

ECOG PERFORMANCE STATUS

KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS

2—Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50 % de ses heures d'éveil.

3—Capable de prendre soin de soi-même de manière limitée ; confiné au lit ou au fauteuil plus de 50 % de ses heures d'éveil.

4—Grabataire. Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence.

60—besoin d'une assistance occasionnelle mais capable de subvenir à la plupart de ses besoins personnels.
50—Besoin d'une assistance considérable et de soins médicaux fréquents

40—Handicapé ; besoin de soins spéciaux et d'assistance.
30— Sévèrement handicapé ; indication d'hospitalisation bien que le décès ne soit pas imminent.

20—Très malade ; hospitalisation et soins de supports actifs nécessaires.
10—Moribond.

ECOG PERFORMANCE STATUS

KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS

2—Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50 % de ses heures d'éveil.

60—besoin d'une assistance occasionnelle mais capable de subvenir à la plupart de ses besoins personnels.
50—Besoin d'une assistance considérable et de soins médicaux fréquents

3—Capable de prendre soin de soi-même de manière limitée ; confiné au lit ou au fauteuil plus de 50 % de ses heures d'éveil.

40—Handicapé ; besoin de soins spéciaux et d'assistance.
30— Sévèrement handicapé ; indication d'hospitalisation bien que le décès ne soit pas imminent.

4—Grabataire. Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence.

20—Très malade ; hospitalisation et soins de supports actifs nécessaires.
10—Moribond.

- **Définitions**
- **Valeur pronostique du PS**
- **Traitement des CBNPC avancés**
 - **sans addiction oncogénique**
 - **Avec addiction oncogénique**
- **L'immunothérapie ?**
- **Les recommandations**
- **Les perspectives**

Valeur pronostique du PS

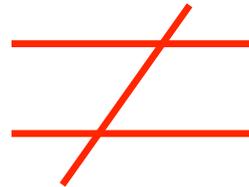
TABLE 4. Multivariate Analysis of Prognostic Factors for Survival Within Clinical Stages in NSCLC (as proposed by the IASLC for the 7th Ed of TNM), Using General Characteristic Variables (Age, Gender, PS, Histological Cell Type)

Variable	<i>n/N (%)</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>
Stage IIIB/IV			
Age	<i>N</i> = 7280	1.00 (1.00, 1.01)	0.011
Squamous	2485/7280 (34%)	0.95 (0.90, 1.00)	0.042
Male	5501/7280 (76%)	1.15 (1.09, 1.22)	<0.001
PS 1	3571/7280 (49%)	1.41 (1.34, 1.50)	<0.001
PS 2	1151/7280 (16%)	2.13 (1.97, 2.30)	<0.001
PS 3–4	517/7280 (7%)	3.45 (3.11, 3.83)	<0.001

Prédictif ou pronostique ?

- **Pronostique :**

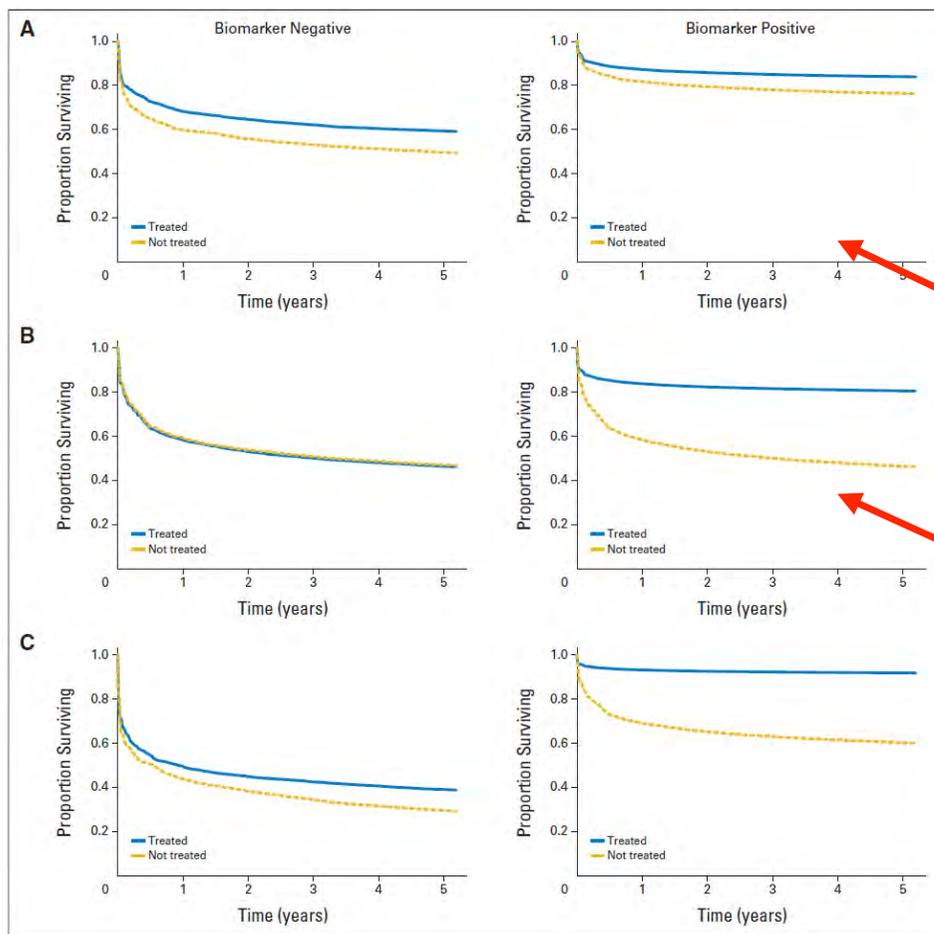
informe sur l'issue vraisemblable en fonction du PS
(ex : décès) indépendamment du traitement reçu



- **Prédictif :**

L'effet du traitement est différent selon le PS

Prédicatif ou pronostique ?



- Nécessité d'un test d'interaction entre le PS et le traitement
- Pronostique : non statistiquement significatif mais PS significatif
- Prédicatif : interaction statistiquement significative

➤ **Essai randomisé obligatoire**

Valeur prédictive du PS

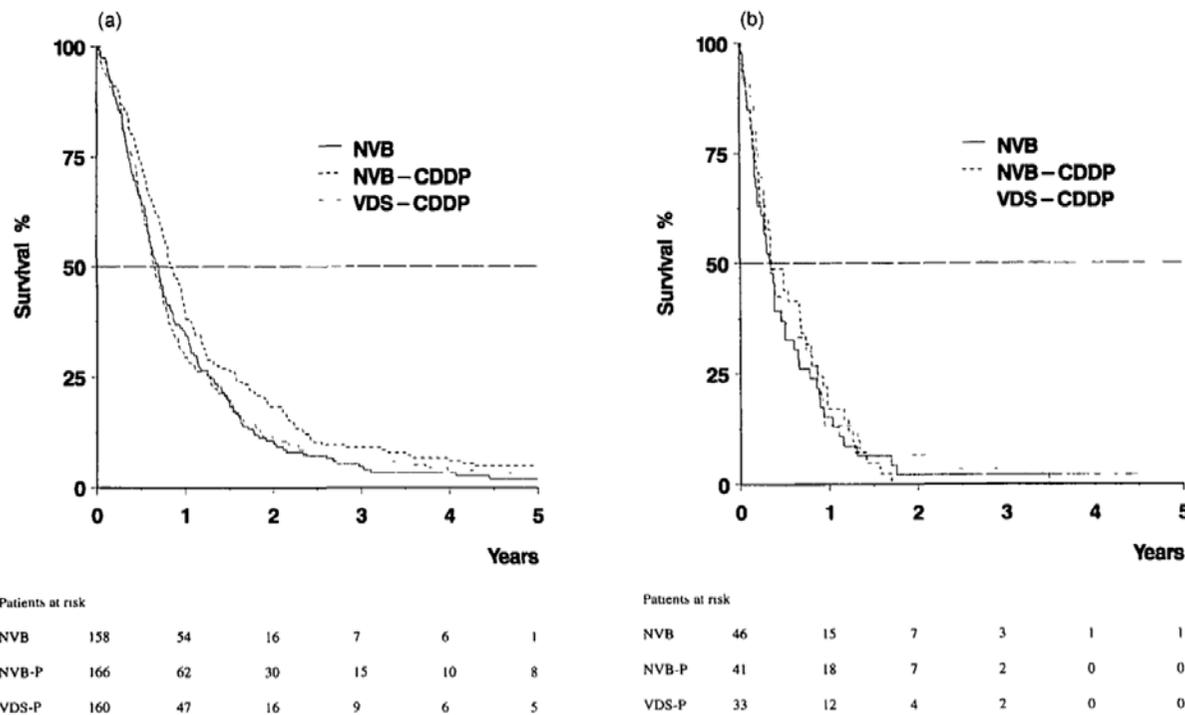


Figure 1. Overall survival according to treatment groups: (a) PS 0-1 patients; (b) PS 2 patients.

Factors	n	Risk ratio	95% CI	P ^a
Prognostic factors				
Neutrophils > 10.10 ⁹ /l	106	2.2	1.6-3.1	0.277
PS 2 (WHO)	120	1.7	1.3-2.2	0.056
GGT > 60 SI units	162	1.5	1.2-1.8	0.815
Body mass index < 24	308	1.4	1.2-1.8	0.945
Metastatic disease	361	1.3	1.3-1.5	0.347
Treatment arms ^b				
NVB alone	206	1.4	1.1-1.8	-
VDS-P	200	1.3	1.1-1.7	-

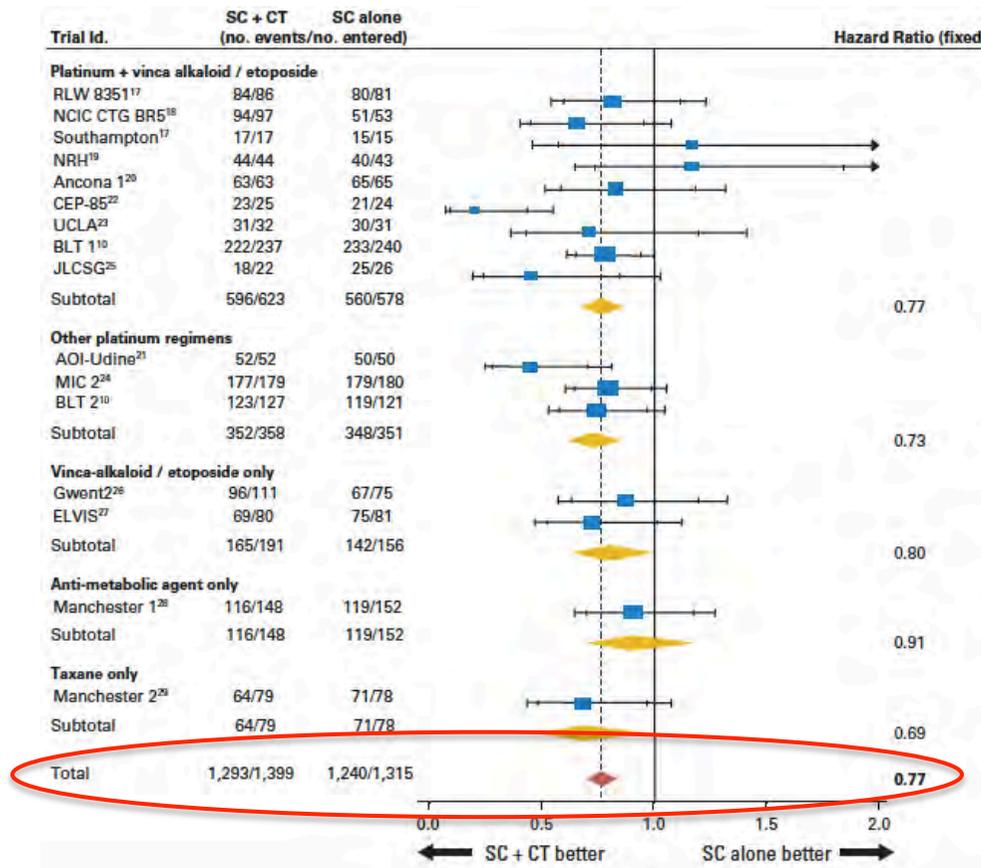
Abbreviations: PS – performance status; GGT – gamma glutamyl transpeptidase; NVB – vinorelbine, VDS-P – vindesine–cisplatin.
^a P-value for the interaction term across NVB-P arm and each prognostic factor.

G3-4 toxicité + précoce (7 vs 28 j)
 Traitements + courts (9 vs 15 sem),

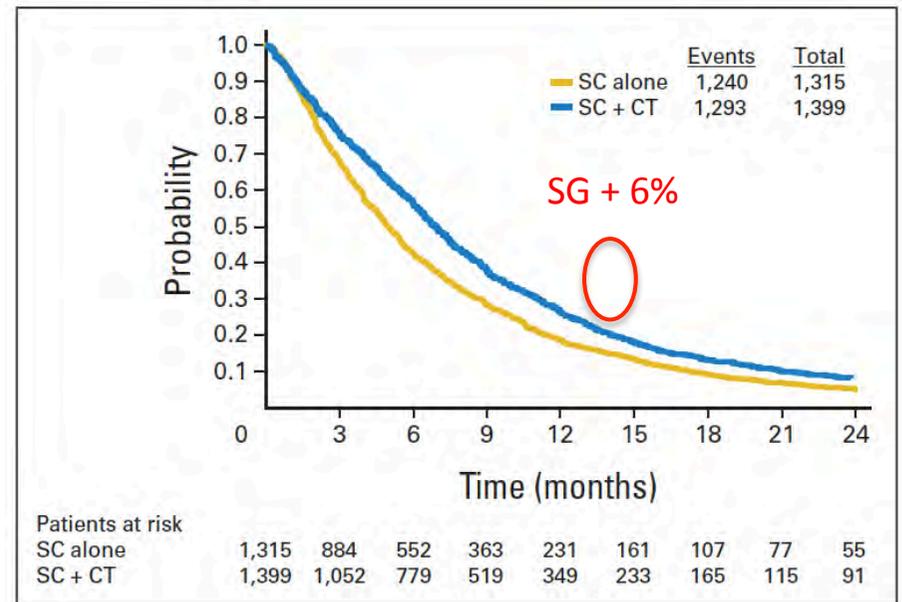
- **Définitions**
- **Valeur pronostique du PS**
- **Traitement des CBNPC avancés**
 - **sans addiction oncogénique**
 - **Avec addiction oncogénique**
- **L'immunothérapie ?**
- **Les recommandations**
- **Les perspectives**

Chimiothérapie ou BSC ?

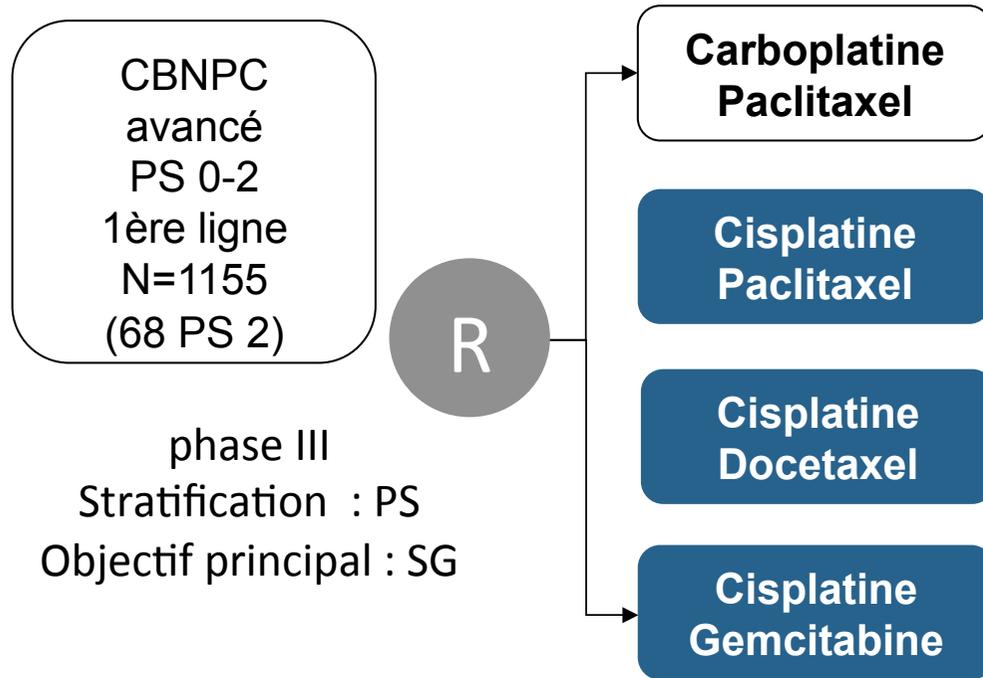
Méta-analyse de 16 essais randomisés, 2714 patients de PS 2



RR = 0,77 (0,71 – 0,83 ; p<0,0001)

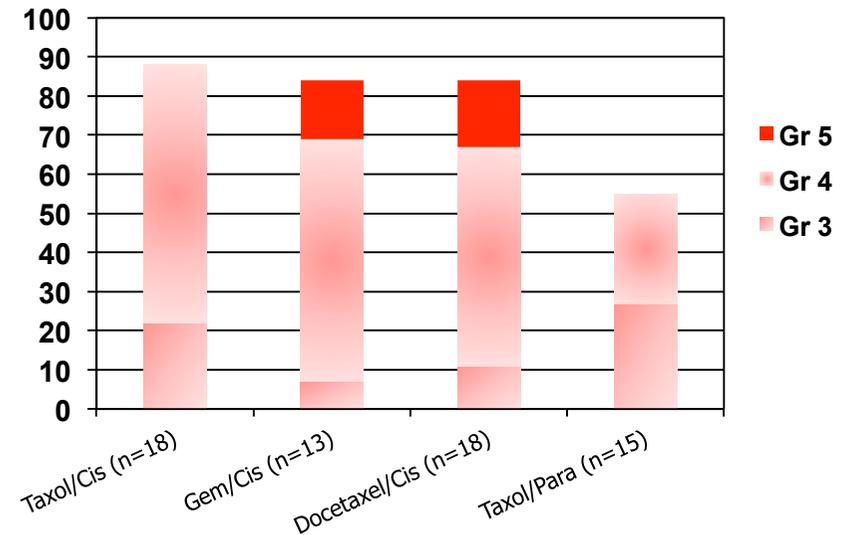


Cisplatine ? L'essai ECOG 1594



5 décès / 68 PS 2

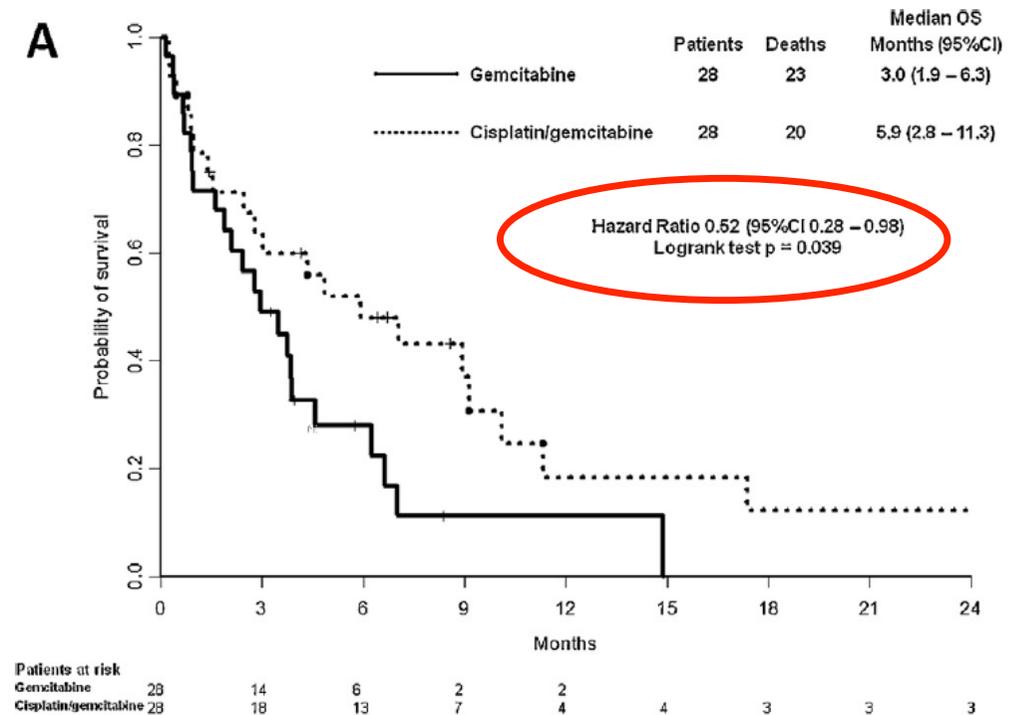
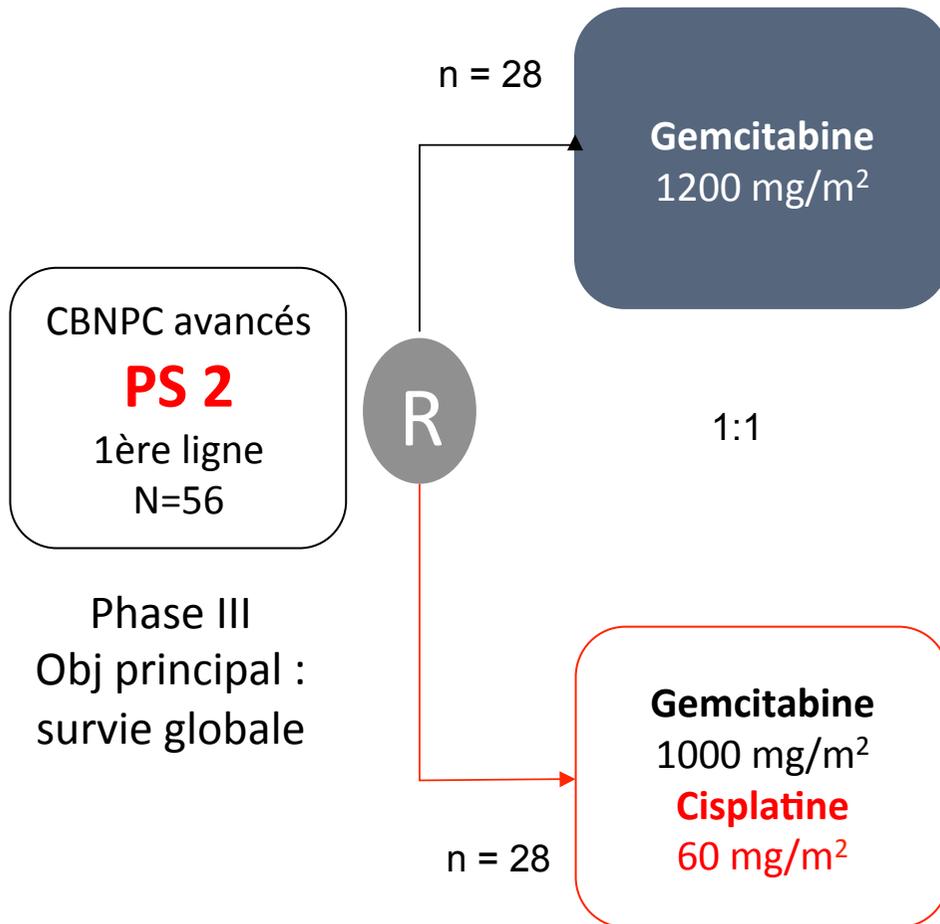
0 décès sous carboplatine



Schiller J, N Engl J Med 2002

Cisplatine à doses réduites ?

Essai CAPPA-2

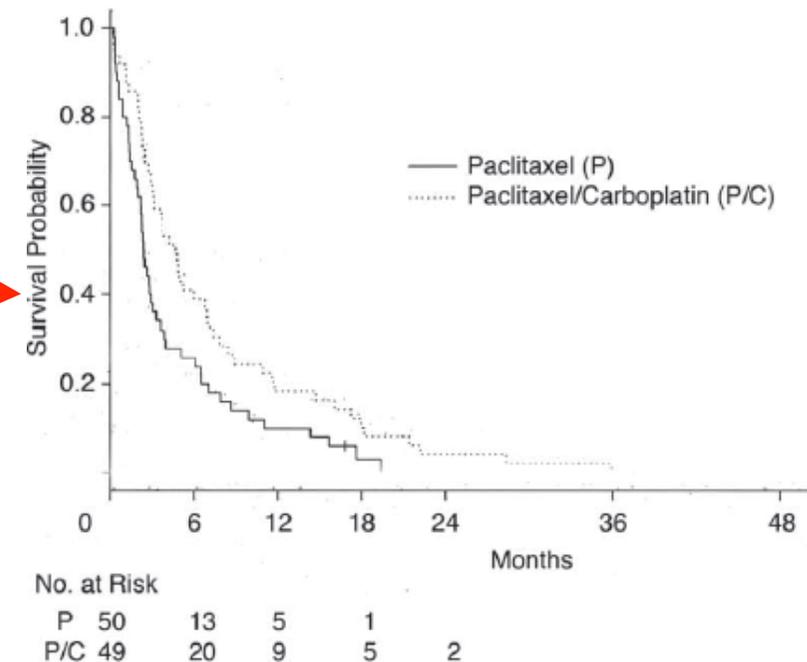
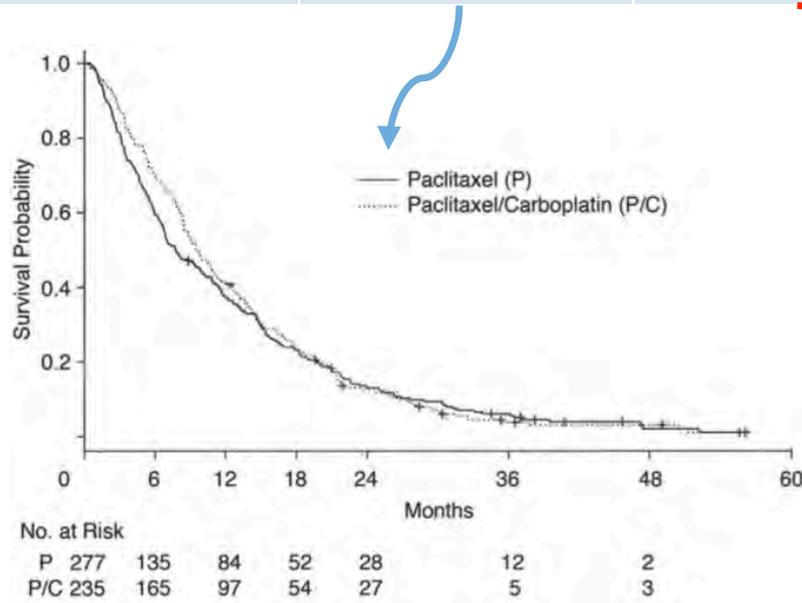


Monothérapie ou doublet ?

Analyse de sous-groupe de l'Essai CALGB 9730

N= 561	PS 0-1		PS 2 (n=99)	
Survie méd.	8.8 mois		3 mois	
Survie 1 an	36 %		14 %	
	Mono	doublet	Mono	doublet
Survie 1 an	38 %	41 %	10 %	18 %
HR (p) p=0,019	0,95 (0,59)		0,60 (0,016)	

Toxicités comparables à la population générale dans les 2 groupes



Carboplatine – paclitaxel vs monothérapie : les études STELLAR 3-4

STELLAR 3 & 4 ELIGIBILITY CRITERIA

Histologically/cytologically confirmed NSCLC
locally advanced or recurrent disease previously treated with radiation and/or surgery

- stage IIIB and not a candidate for combined modality therapy
- stage IV

ECOG PS 2
Adequate bone marrow, renal, and hepatic function
Treated and stable brain metastases OK
Chemonaive
No neuropathy \geq grade 2

STELLAR 3

Arm 1: CT-2103 210 mg/m² and carboplatin AUC 6 day 1 of 21-day cycle (N=199)

Arm 2: Paclitaxel 225 mg/m² and carboplatin AUC 6 day 1 of 21-day cycle (N=201)

STELLAR 4

Arm 1: PPX 175 mg/m² day 1 of 21-day cycle (N=191)

Arm 2: Gemcitabine 1000 mg/m² days 1, 8, 15 of 28-day cycle **OR** Vinorelbine 30 mg/m² days 1, 8, 15 of 21-day cycle (N=190)

POPULATION ANALYZED

STELLAR 3

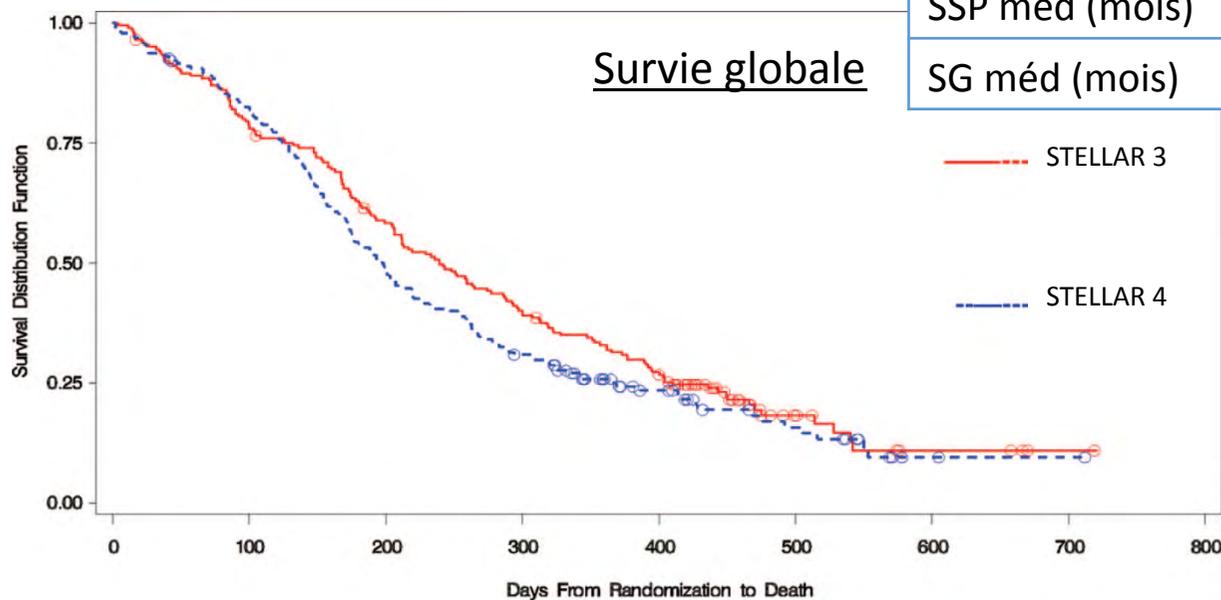
Arm 2: Paclitaxel 225 mg/m² and carboplatin AUC 6 day 1 of 21-day cycle (N=201)

STELLAR 4

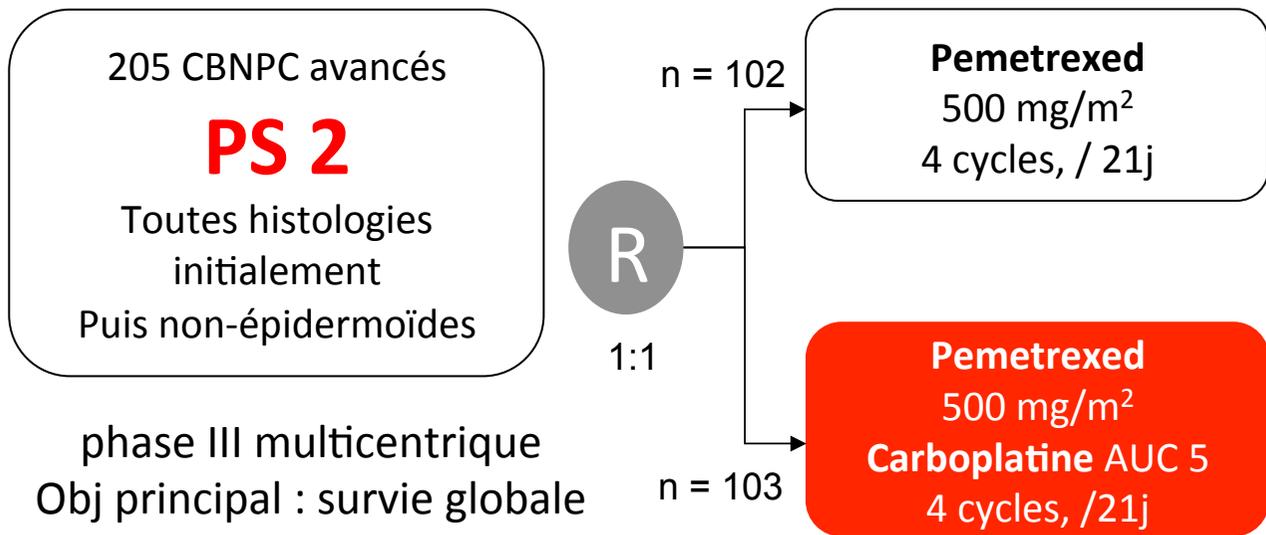
Arm 2: Gemcitabine 1000 mg/m² days 1, 8, 15 of 28-day cycle **OR** Vinorelbine 30 mg/m² days 1, 8, 15 of 21-day cycle (N=190)

Carboplatine ? STELLAR 3-4

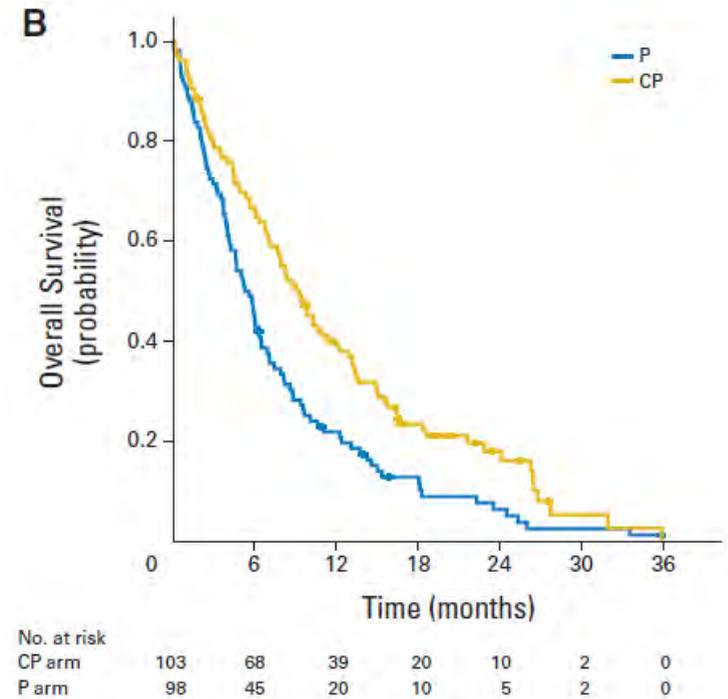
	STELLAR 3 Combinaison Carbo- Paclitaxel (poliglumex)	STELLAR 4 Monothérapie Paclitaxel poliglumex ou Gem ou Vino	p
N	201	190	
Réponses (%)	38	16	< 0,001
SSP méd (mois)	4,6	3,6	< 0,001
SG méd (mois)	8,0	6,6	NS



Carboplatine-pemetrexed vs pemetrexed



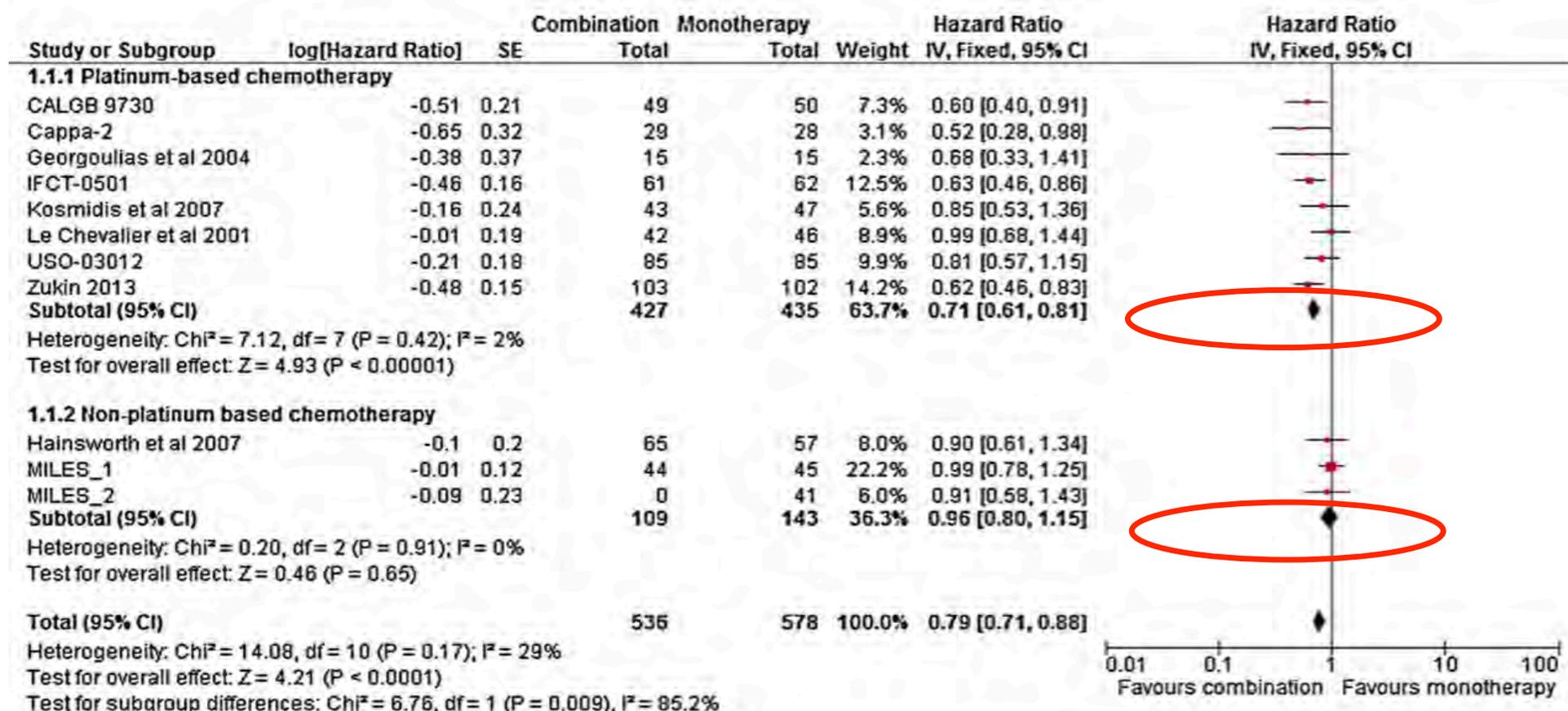
	P (n=102)	CP (n=103)	p
SG med (mois)	5,3	9,3	0,001
Écart (mois)	4,1-6,5	7,2-11,2	
À 1 an (%)	21,9	40,1	



HR = 0,62 ; IC 95% [0,46-0,83]
p=0,001

Zukin, J Clin Oncol 2013

La supériorité des doublets à base de platine en méta-analyse



Avec un profil de toxicité acceptable

Meta-analyses of grade III–IV adverse events.

Toxicity grade III–IV	No of studies	No of patients analyzed	Pooled OR (95% CI)	p-Value
Hematologic				
Anemia	4	519	3.12 (1.55–6.27)	0.001
Trombocytopenia	4	519	12.81 (4.65–33.10)	<0.001
Neutropenia	4	519	7.91 (3.97–15.78)	<0.001
Non-hematologic				
Febrile neutropenia	3	432	0.32 (0.05–2.06)	0.23
Fatigue	3	349	0.75 (0.40–1.40)	0.36
Nausea	3	432	1.21 (0.05–29.34)	0.91

Pour qui le doublet ?



Quel chimiothérapie pour quel PS 2 ?

Table 2 Criteria to Define Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Unfit for Chemotherapy

Factor	Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy	Unfit for Carboplatin-Based Chemotherapy	Unfit for Single-Agent Chemotherapy
Age	Not any cutoff, but alert if >75 years, on the basis of unexpected toxicities, competitive risks, and relative benefit of chemotherapy	Not any cutoff, but alert if >80 years, on the basis of: unexpected toxicities, competitive risks, and relative benefit of chemotherapy	Not any cutoff
PS	PS >1 according to ECOG	PS >2 according to ECOG	PS >2 according to ECOG
Renal function	Creatinine clearance (measured or calculated) <60 mL/min	No absolute restriction; alert if creatinine clearance (measured or calculated) <45 mL/min	No absolute restriction, unless specific drug restriction
Heart failure	NYHA >I	NYHA >II	NYHA >II
Previous cerebrovascular event	Exclusion criteria	No absolute restriction	No absolute restriction
Uncontrolled HTN	Exclusion criteria for severe uncontrolled HTN	No absolute restriction	No absolute restriction
Neuropathy	CTCAE v4 >1: exclusion criteria	No absolute restriction	No absolute restriction, unless specific drug restriction
Hearing loss	CTCAE v4 >1: exclusion criteria	No absolute restriction	No absolute restriction
Symptomatic brain metastases	Exclusion criteria due to forced hydration	No absolute restriction	No absolute restriction
Severe psychiatric disorders	Exclusion criteria due to low compliance to toxicity	No absolute restriction	No absolute restriction
Absence of caregiver support	Exclusion criteria due to the high chance to need of home supportive care	No absolute restriction	No absolute restriction

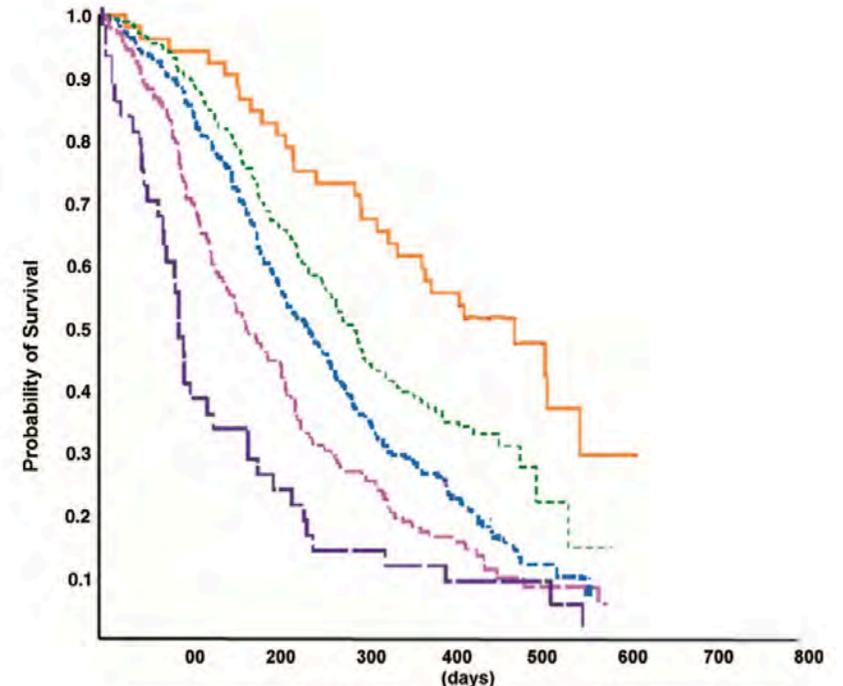
Pour qui le doublet ? (STELLAR)

	Faible risque		Fort risque	
Nb facteurs	0-2		3-4	
progression	40 %		53 %	
Survie méd.	8.8 mois		4.8 mois	
Survie 1 an (p<0,001)	35 %		15 %	
	Doublet 37 %	Mono 33 %	Doublet 18 %	Mono 13 %

Facteurs de risque :

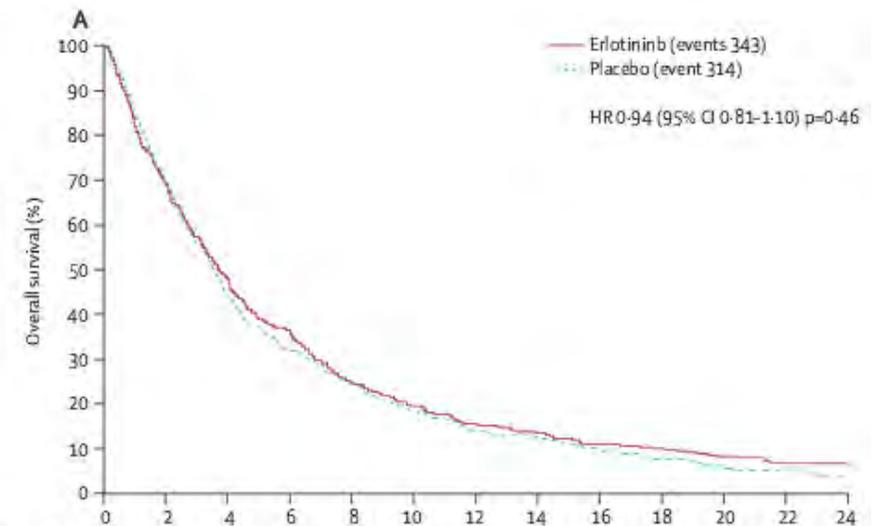
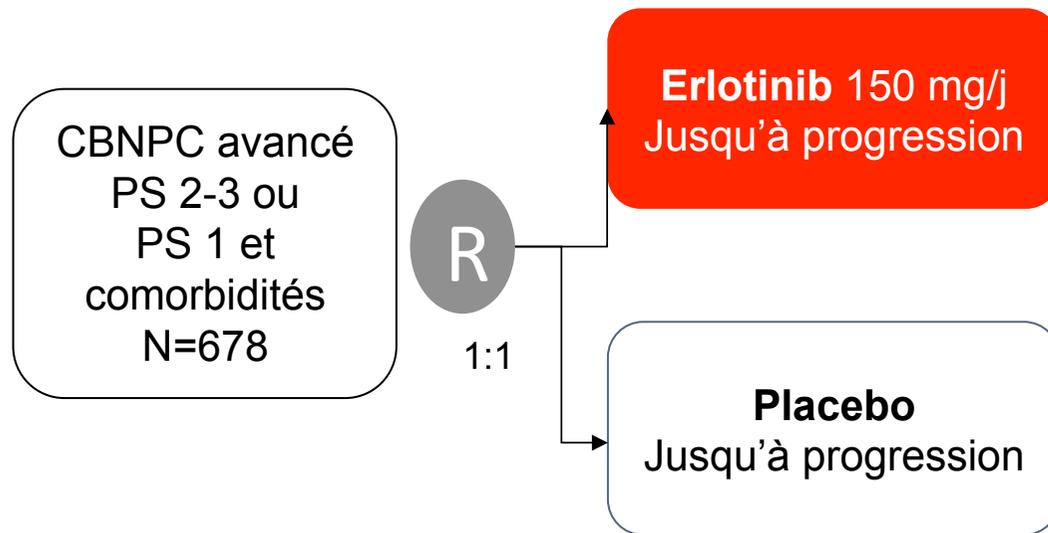
- Albumine <3,5 g
- Métastases extrathoraciques
- LDH ≥ 200 UI
- >1 comorbidité

Toxicité comparable



# of risk factors	N	# of events	Median Time (days/months)
0	52	29	468/15.6
1	207	135	284/9.5
2	243	197	233/7.8
3	143	128	161/5.4
4	41	40	90/3.0

Et les ITK de l'EGFR (1) ? Topical



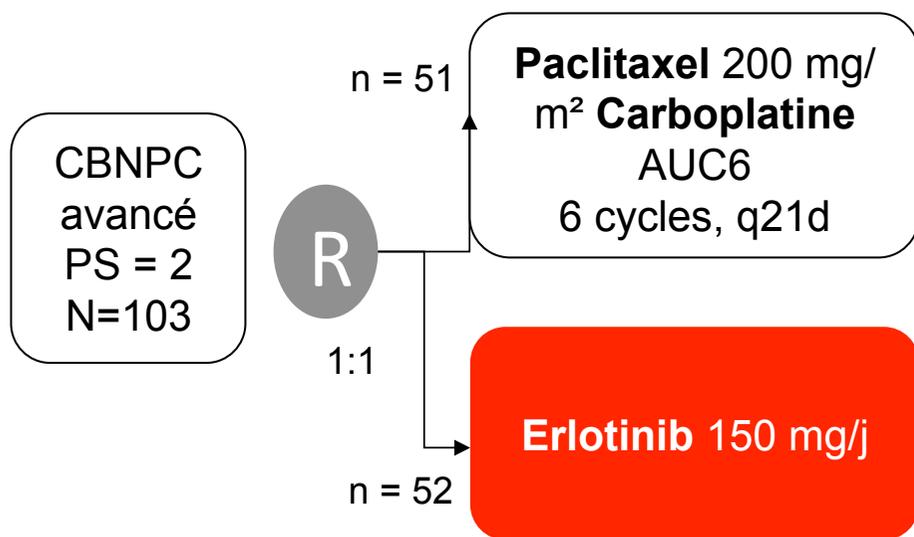
Phase III

Obj principal : survie globale

ADK 38 %, épi 39 %, PS2 55 %, PS3 29 %

Lee, Lancet Oncol 2012

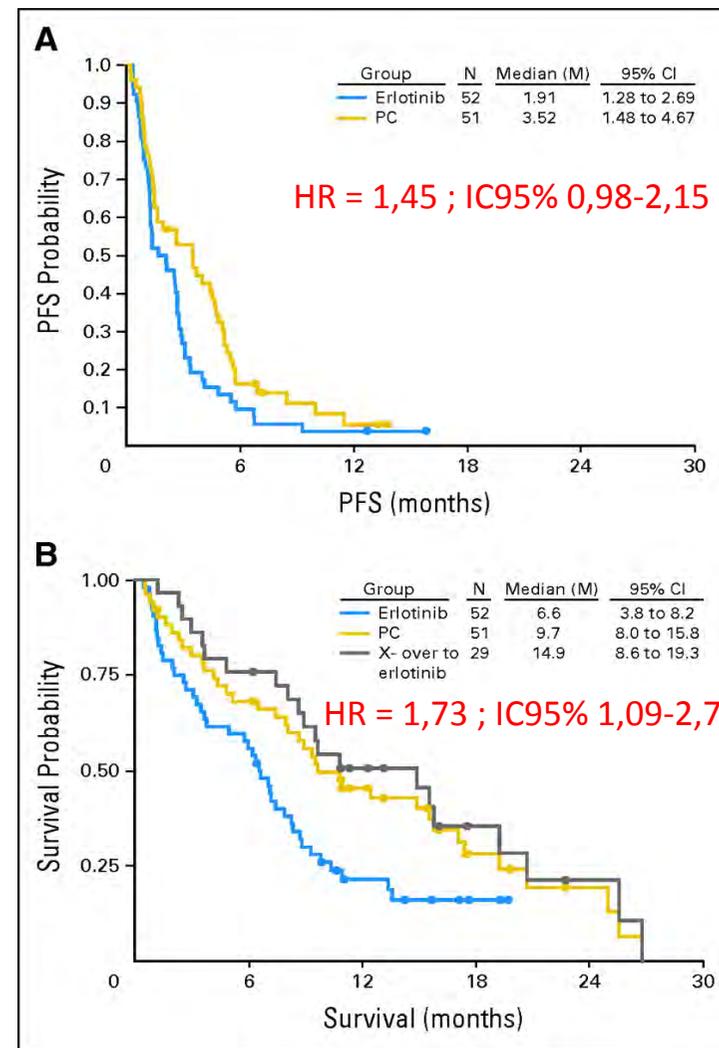
Et les ITK de l'EGFR (2) ?



phase II randomisée
Objectif principal : SSP

Statut EGFR inconnu

20% de non fumeurs, 30% anciens fumeurs,
>60% adénocarcinomes

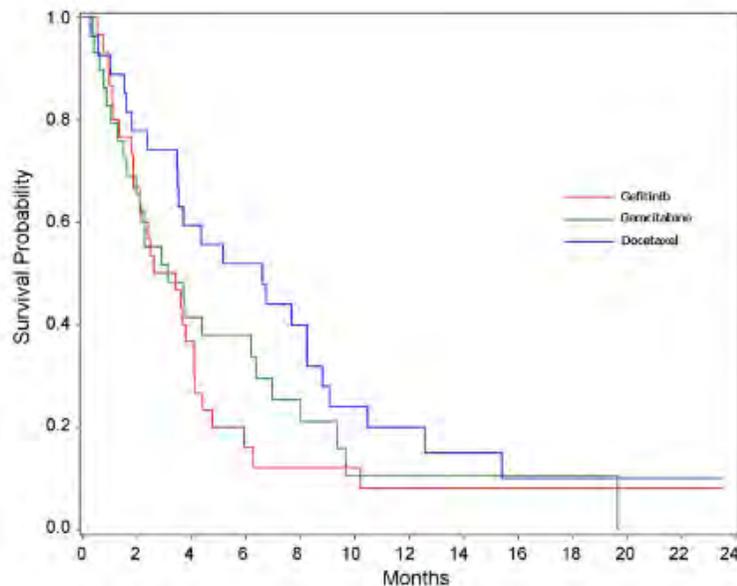
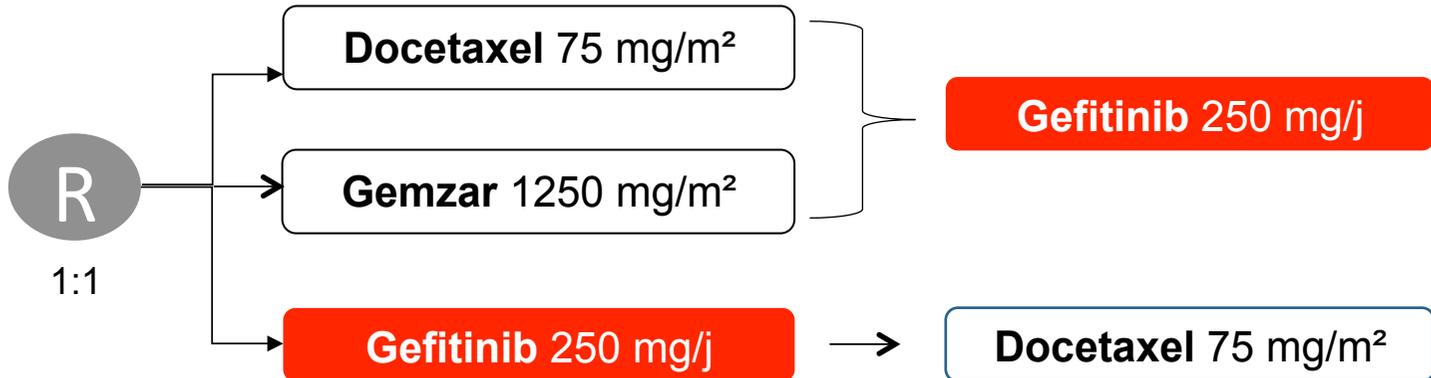


Et les ITK de l'EGFR (3) ?

Essai IFCT 0301

CBNPC avancés
PS 2 et 3
1^è ligne / EGFR ?
N=128

phase II randomisée
Obj principal : SSP



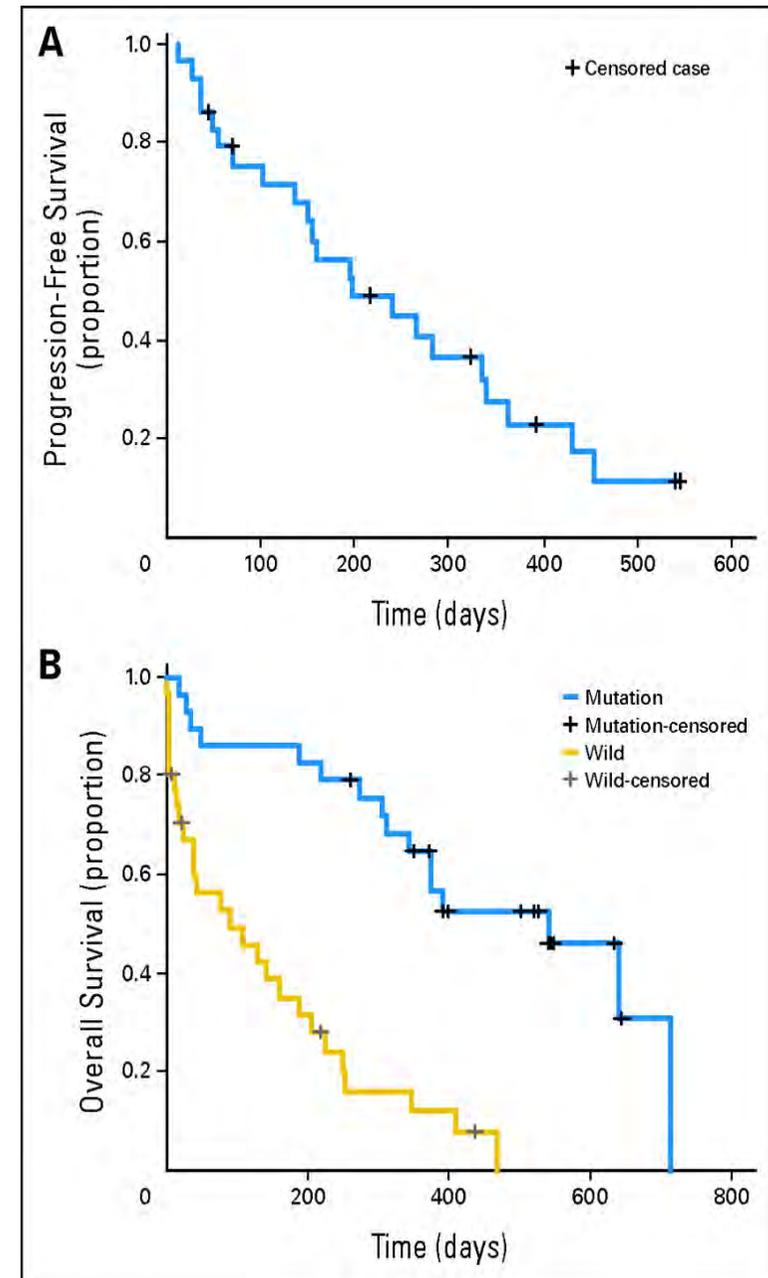
Médiane	Gef	Gem	Doc
SSP	2,1	2	2,2
SG	2,2	2,4	3,5
SG PS 2	3	3,1	5,9
SG PS3	1,9	1,8	1,1

Morère JF, Lung Cancer 2010

- **Définitions**
- **Valeur pronostique du PS**
- **Traitement des CBNPC avancés**
 - **sans addiction oncogénique**
 - **Avec addiction oncogénique**
- **L'immunothérapie ?**
- **Les recommandations**
- **Les perspectives**

CBNPC avec addiction oncogénique

- Eligibilité : 30 patients
 - 20-74 ans + PS 3-4
 - 75-79 ans + PS 2-4
 - 80 ans + PS 1-4 (n=3)
- (méd. 72 ans, extrêmes 50-84 ans)
- Gefitinib 250 mg/j
- Médiane PFS 6,5 mois
- Survie médiane 17,8 mois
- Survie à 1 an 63 %



Inoue A, J Clin Oncol 2009

- **Définitions**
- **Valeur pronostique du PS**
- **Traitement des CBNPC avancés**
 - **sans addiction oncogénique**
 - **Avec addiction oncogénique**
- **L'immunothérapie ?**
- **Les recommandations**
- **Les perspectives**

L'immunothérapie

Table 1. Baseline characteristics, stratification factors, prior therapy, and distant metastases

Characteristic	Discontinued patients (N = 12)	Consecutive patients (N = 20)	Total (N = 32)
Age (years), median (range)	73 (46–85)	70 (53–83)	71 (46–85)
Male sex, no. (%)	7 (58)	14 (70)	21 (66)
ECOG PS, no. (%)			
0	0	5 (25)	5 (16)
1	4 (33)	14 (70)	18 (56)
2	2 (17)	1 (5)	3 (9)
3	6 (50)	0	6 (19)
Disease stage			
1b/2a/3a/3b/4	0/0/1/1/10	1/1/3/1/14	1/1/4/2/24
Smoking status, no. (%)			
Current or former smoker	8 (67)	16 (80)	24 (75)
Never smoker	4 (33)	4 (20)	8 (25)
Histology, no. (%)			
Squamous cell carcinoma	1 (8)	10 (50)	11 (34)
Adenocarcinoma	9 (75)	10 (50)	19 (60)
Others	2 (17)	0	2 (6)
No. of prior systemic regimens ^a			
Median (range)	2 (1–7)	2 (1–7)	2 (1–7)
Lesion of distant metastasis, no. (%)			
CNS ^b	8 (67)	2 (10)	10 (31)
Bone	8 (67)	6 (30)	14 (43)
Pleuritis	5 (41)	7 (35)	12 (38)
Pericarditis	1 (8)	1 (5)	2 (6)
Peritonitis	2 (17)	1 (5)	3 (9)
Others	2 (17)	16 (40)	18 (56)
None	2 (17)	4 (20)	6 (19)

- Aggravation des signes neuro. :

7 pts

- G 3-4 fatigue :

4 pts

Kanai O,
Ann Oncol 2016

- **Définitions**
- **Valeur pronostique du PS**
- **Traitement des CBNPC avancés**
 - **sans addiction oncogénique**
 - **Avec addiction oncogénique**
- **L'immunothérapie ?**
- **Les recommandations**
- **Les perspectives**

Les recommandations

ASCO	Doublet à base de platine ou monochimiothérapie ou soins de support exclusifs	Niveau de preuve : intermédiaire Force de la recommandation : faible
ESMO	Monochimio (gemcitabine, vinorelbine, taxanes) ou doublet à base de carboplatine	I, B II, A
NCCN (www.nccn.org)	Monothérapie Ou doublet à base de carboplatine Ou doublet sans sel de platine	
Référentiels nationaux (www.e-cancer.fr)	Standard : doublet avec carboplatine Option : monothérapie (gemcitabine ou vinorelbine)	

- **Définitions**
- **Valeur pronostique du PS**
- **Traitement des CBNPC avancés**
 - **sans addiction oncogénique**
 - **Avec addiction oncogénique**
- **L'immunothérapie ?**
- **Les recommandations**
- **Les perspectives**

Le PS est subjectif

Table IV Kappa statistics for assessment of ECOG performance status among 100 cancer patients by three observers

<i>ECOG score</i>	<i>Kappa</i>	<i>95% confidence limits</i>
0	0.55	(0.44–0.67)
1	0.48	(0.37–0.60)
2	0.31	(0.19–0.42)
3	0.43	(0.32–0.55)
4	0.33	(0.22–0.45)

Overall Kappa 0.44 (95% confidence limits 0.38–0.51).

Sørensen JB,
Br J Cancer 1993
67(4):773–5.

Table V Simplified performance status assessment among 100 cancer patients by three observers

<i>ECOG score</i>	<i>Agreement (proportion of cases with agreement among all three observers)</i>
0–2	0.92
3–4	0.82

Et ne reflète pas toujours le ressenti du patient

Table 3 Level of complete agreement (%)^a

Assessor pair	KPS	ECOG
Consultant–RMO	25 (63)	38 (92)
Consultant–nurse	33 (68)	32 (90)
Consultant–patient	23 (67)	38 (89)
RMO–nurse	33 (76)	51 (90)
RMO–patient	31 (68)	42 (86)
Nurse–patient	28 (74)	45 (93)

^a Figures in parentheses indicate the same score ± 1 element on either scale

Sur 100 patients d'une unité d'oncologie médicale

Vers un monitoring électronique ?

Assessment tool	Description	Nature of assessment	Feasibility	Limitations	Correlation with outcomes
KPS [3]	Linear scale from 0 (dead) to 100 (normally active, without evidence of disease) summarizing ability to perform daily activities, and level of assistance required	Subjective	Time to completion: minutes Easy to perform No equipment required	Poor reliability, variable levels of interobserver agreement Subjective, poor concordance between patient recorded and physician recorded KPS Poor predictor of prognosis when PS is good Poor sensitivity at the lower end of the scale Validated in a younger patient cohort and less applicable to an older heterogeneous patient group Unable to verify accuracy of assessment	Survival Prognosis Response to chemotherapy Chemotherapy toxicity Quality of life
EAM [25–27]	Wearable devices that objectively measure physical activity and can provide feedback	Objective	Time to completion: continuous assessment, duration dictated by patient Requires expensive equipment Feasibility and patient acceptability have been demonstrated	Cost Reduced accessibility Increased demand on healthcare computer information systems	Physical intervention, weight reduction Correlation with ECOG PS

Conclusions

- Un facteur pronostique et prédictif puissant (même à l'heure de la biologie moléculaire)
- Traitement des PS 2 sans addiction oncogénique :
 - Doublet à base de carboplatine (paclitaxel), à base de cisplatine (à dose réduite) ou monothérapie
 - Jugement clinique +++
 - PAS d'ITK de l'EGFR
- Traitement des PS 2 avec addiction oncogénique :
 - idem PS 0-1
- L'immunothérapie ?
- Variabilité inter-observateur, vers un monitoring électronique ?