UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année : 2026

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Développement d'une échelle de performance status prédictive de morbi-mortalité à court terme sous traitement systémique non ciblé pour les cancers thoraciques

Présentée et soutenue publiquement le 17 septembre 2026 à 18 heures
au *Pôle Recherche*
par Adèle LE RUE

_____

JURY

Président :
Monsieur le Professeur Alexis CORTOT
Assesseurs :
Monsieur le Docteur Simon BALDACCI
Monsieur le Docteur Xavier DHALLUIN
Madame la Docteure Soraya BORDIER
Directeur de thèse :
Monsieur le Docteur Clément GAUVAIN

_____

AVERTISSEMENT

L’université n’entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS 2

I. INTRODUCTION 3
1. LES CANCERS THORACIQUES 3
a Généralités 3
b Traitements systémiques des cancers broncho-pulmonaires et du mésothéliome pleural 3
i. Chimiothérapie 4
ii. Immunothérapie par inhibiteurs de point de contrôle 4
iii. Traitement de l'addiction oncogénique 5
c Stratégie thérapeutique dans les cancers bronchiques avancés 6
i. CBNPC avancé hors addiction oncogénique 6
ii. CBPC avancé 6
iii. Mésothéliome pleural 7
2. BALANCE BENEFICES-RISQUES DES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES 7
a Bénéfice attendu 7
i. Évaluation du bénéfice 7
ii. Bénéfice attendu dans le CBNPC avancé hors addiction oncogénique 8
iii. Bénéfice attendu dans le CBPC 8
iv. Bénéfice attendu dans le mésothéliome pleural 8
b Limites 9
c Toxicités et risques du traitement 9
i. Toxicités de la chimiothérapie 10
ii. Toxicités de l'immunothérapie 10
3. FACTEURS IMPACTANT LA BALANCE BENEFICES-RISQUES DES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES 11
a Age 11
b État nutritionnel 12
i. Définitions 12
ii. Mesures nutritionnelles 12
iii. État nutritionnel dans les cancers thoraciques avancés 13
iv. Douleur et métastases osseuses 14
v. État général 14
4. ÉVALUATION DU PERFORMANCE STATUS (PS) 14
a Échelles d'évaluation du performance status (PS) 14
i. Échelles ECOG (OMS) et de Karnofsky 14
ii. Hétérogénéité des patients PS 2 (ECOG) 16
iii. Performance status et administration du traitement anti-cancéreux 16
iv. Limites des échelles de performance status 17
b Autres échelles 17
i. Score de comorbidités : Simplified comorbidity score de Colinet 17
ii. Palliative performance scale 17
iii. Score pronopall 18
iv. Short physical performance battery (SPPB) 18
5. OBJECTIF 18

II. ARTICLE 20
ABSTRACT 20
Introduction 20
Methods 20
Results 21
Conclusion 21
INTRODUCTION 22
METHODS 24
RESULTS 28
DISCUSSION 38

III. DISCUSSION 43

IV. CONCLUSION 47

V. BIBLIOGRAPHIE 48

Liste des abréviations

CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules

CBPC : carcinome bronchique à petites cellules

CJP : critère de jugement principal

CJS : critère de jugement secondaire

CP : cancer du poumon

IMC : indice de masse corporelle

MP : mésothéliome pleural

OMS : organisation mondiale de la santé

SG : survie globale

SSP : survie sans progression

ADC : antibody-drug conjugate

AE : adverse effect

AUC : area under the curve

BMI : body mass index

CGA : comprehensive geriatric assessment

ECOG : eastern cooperative oncology group

IQR : interquartile range

LC : lung cancer

NSCLC : non-small cell lung cancer

OS : overall survival

PM : pleural mesothelioma

PS : performance status

ROC : receiver operating characteristic

SCLC : small cell lung cancer

SCS : simplified comorbidity score

SD : standard deviation

SPPB : short physical performance battery

TRIPOD : transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis

WHO : world health organization

I. Introduction

1. Les Cancers thoraciques

a Généralités

Les cancers thoraciques sont représentés majoritairement par le cancer broncho-pulmonaire qui est le troisième cancer le plus fréquent, avec 52 777 nouveaux cas estimés en France en 2023. Il existe deux types de cancer broncho-pulmonaire : les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent 85% des cancers bronchiques et sont par ordre décroissant de fréquence des adénocarcinomes bronchiques, des carcinomes épidermoïdes ou des carcinomes à grandes cellules ; tandis que les carcinomes bronchiques neuroendocrines à petites cellules (CBPC) en représentent 15%. Le cancer pulmonaire représente la première cause de décès par cancer en France. La survie à 5 ans est estimée à 20% et dépend principalement du stade (1).

Le deuxième cancer thoracique par ordre de fréquence est le mésothéliome pleural (MP). En France, sur la période 2015-2016, il était estimé à 1 110 nouveaux cas de mésothéliome pleural. Le principal facteur de risque est l'amiante. D'autres fibres naturelles ou industrielles sont également suspectées. Différentes formes de mésothéliome pleural existent : 70% de forme épithélioïde, 20% de forme sarcomatoïde et 10% de forme biphasique. La survie à 5 ans est estimée à 10% (2).

b Traitements systémiques des cancers broncho-pulmonaires et du mésothéliome pleural

Le diagnostic des cancers broncho-pulmonaires est fait dans la moitié des cas à un stade avancé, la prise en charge repose alors sur un traitement systémique exclusif (3–5). Dans la grande majorité des cas, le traitement recommandé pour le mésothéliome pleural est un traitement systémique exclusif (6). Il existe trois types de traitement systémiques.

i. Chimiothérapie

La chimiothérapie repose sur une action cytotoxique, par perturbation de la réplication de l'ADN ou par inhibition de la division cellulaire directement tumoricide (7). La mort cellulaire induite par la chimiothérapie est pro-immunogène, par libération d'antigènes tumoraux et de signaux recruteurs de cellules immunitaires (8).

Dans le traitement de première ligne du cancer du poumon avancé, une des options thérapeutiques est un doublet de chimiothérapie contenant un sel de platine et une molécule de troisième génération (pemetrexed, paclitaxel, étoposide), en association avec de l'immunothérapie (pembrolizumab, atezolizumab) s'il n'existe pas de contre-indication. (5,9–15).

Depuis quelques années émergent de nouvelles molécules apparentées à la chimiothérapie, les antibody-drug conjugate – (ADC). Il s'agit d'anticorps couplés via un linker à de la chimiothérapie, appelée payload, permettant de libérer la chimiothérapie dans le tissu tumoral et de limiter les effets dans le tissu sain. Ces ADC étant encore en cours de développement pour le traitement des CBNPC, dans le cadre d'essais cliniques, ils n'ont pas été intégrés à ce travail (16).

ii. Immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle

L'immunothérapie restaure l'immunité antitumorale, par blocage des systèmes d'inactivation du système immunitaire adaptatif mis en place par la cellule tumorale. L'inactivation du système immunitaire par la cellule tumorale s'appuie en partie sur l'expression de ces peptides à sa surface. Les « inhibiteurs de points de contrôle immunitaires », sont des anticorps monoclonaux, qui ciblent PD-1 pour le Nivolumab et le Pembrolizumab, PD-L1 pour le Durvalumab et l'Atézolizumab ; et CTLA-4 pour l'Ipilimumab. (17,18).

Ces inhibiteurs peuvent être administrés en monothérapie, en association avec la chimiothérapie ou en association d'inhibiteurs PD1 et CTLA4 (12,13). L'avènement de

l'immunothérapie a permis une nette amélioration du pronostic des cancers bronchiques non à petites cellules épidermoïdes ou non (19–22), et dans une moindre mesure du pronostic des cancers bronchiques à petites cellules (15,23) et du mésothéliome pleural (24). Toutefois l'immunothérapie n'est pas dénuée de toxicités (25).

De nouvelles thérapies activant le système immunitaire, appelées les anticorps bispécifiques apparaissent ces dernières années, mais ne seront pas traitées dans ce travail (26).

iii. Traitement de l'addiction oncogénique

L'immunohistochimie et la biologie moléculaire sur tissu, ou sur liquide, permettent de mettre en évidence des altérations tumorales ciblables par des thérapies ciblées.

Les altérations suivantes sont recherchées en première intention : mutation EGFR, réarrangement ALK, réarrangement ROS1 et réarrangement RET.

La mutation EGFR sur l'exon 19 ou 21, permet l'accès à l'Osimertinib dès la première ligne métastatique, en maintenance jusqu'à progression après radio-chimiothérapie dans les stades localement avancés, et enfin en adjuvant pendant 3 ans après chirurgie des stades pIB à pIIIA (27–29). En cas de réarrangement ALK, le Lorlatinib, l'Alectinib et le Brigatinib sont des options thérapeutiques dès la première ligne métastatique (30–32). Dans les stades pII à pIIIB (TNM8), après chirurgie, l'Alectinib peut être prescrit pendant 2 ans en adjuvant (33). Le réarrangement RET est rarement retrouvé, mais permet l'accès au stade métastatique, au Selpercatinib, dès la première ligne (34). Le réarrangement ROS1 ouvre l'accès au Crizotinib, en première ligne (35).

A partir de la deuxième ligne métastatique, d'autres altérations sont recherchées : KRAS, BRAF, HER2, MET (exon 14), NTRK … Celles-ci permettent l'accès à d'autres thérapies ciblées, pour la plupart dans le cadre d'essais cliniques (6).

Compte-tenu du profil de tolérance favorable des thérapies ciblées, celles-ci n'ont pas été inclus dans ce travail. En effet, ces traitements peuvent être initiés même en cas d'état général altéré sans surcroît de toxicité ou de mortalité contrairement, notamment, à la chimiothérapie (36).

c Stratégie thérapeutique dans les cancers bronchiques avancés

i. CBNPC avancé hors addiction oncogénique

Le CBNPC avancé, hors addiction oncogénique, peut être traité en première ligne par une immunothérapie en monothérapie (pembrolizumab, cemiplimab) si PD-L1 est supérieur à 50% ou par l'association de pembrolizumab à un doublet de sels de platine quel que soit l'expression de PD-L1 (6).

Les lignes ultérieures de traitement systémique reposent généralement sur la chimiothérapie et notamment les taxanes (docetaxel, association paclitaxel-bevacizumab) (12).

ii. CBPC avancé

Le traitement de première ligne du CBPC repose sur l'association d'un doublet de sels de platine – étoposide, avec un anti-PDL1 (atezolizumab, durvalumab), en l'absence de contre-indication. Les lignes ultérieures dépendent du délai entre la progression et la fin du traitement de première ligne. En cas de délai inférieur à 3 mois, le traitement systémique repose sur la chimiothérapie (topotecan, cyclophosphamide – doxorubicine – vincristine ou lurbinectidine). En cas de progression au-delà de trois mois, un re-challenge de carboplatine – étoposide est recommandé (13). L'essai DeLLphi-304 a récemment montré la supériorité du Tarlatamab (un anticorps bispécifique avec activité anti-DLL3 et anti-CD3) au topotecan et devrait amener à l'autorisation de mise sur le marché en deuxième ligne du Tarlatamab. (26). La tolérance de cette molécule ne sera pas traitée dans ce travail.

iii. Mésothéliome pleural

Le traitement systémique du mésothéliome pleural non résécable repose sur une bi-immunothérapie par Nivolumab et Ipilimumab. Cependant devant un profil de toxicité élevée, une bi-chimiothérapie à base de sel de platine et de Pemetrexed associée ou non au Bevacizumab peut lui être préférée en cas d'état général altéré (PS 2), notamment en cas de mésothéliome pleural épithélioïde, devant des données d'efficacité moindre dans ce sous-groupe (37).

2. Balance bénéfices-risques des traitements systémiques

a Bénéfice attendu

i. Évaluation du bénéfice

La mesure de l'efficacité des traitements systémiques repose dans les études cliniques sur la survie globale (SG), ou sur la survie sans progression (SSP) évaluées au moyen des critères RECIST 1.1 (38,39). La SG est plus robuste et moins sujette au biais d'évaluation que d'autres critères plus précoces (5,40). La SSP est un critère dérivé de la SG, bien que la corrélation entre la SSP à la SG soit imparfaite (41–43). La SSP est très utilisée, car elle permet de mettre en évidence une différence plus rapidement et plus facilement du fait d'évènements plus fréquents et plus précoces (41–43). Dans la majorité des cas un bénéfice en SSP est retenu comme un critère validant la supériorité d'un traitement, dont l'objectif est donc principalement de retarder l'évolution de la maladie et de prolonger la survie (44,45). Depuis quelques années, un bénéfice en SSP seul sans gain en SG, s'il n'est pas accompagné d'un gain en qualité de vie ne justifie plus de remboursement selon les critères HAS. Cela a été le cas notamment du Sotorasib (Décision n°2023.0374/DC/SEM du 5 octobre 2023) et de l'Adagrasib (Décision n° 2025.0025/DC/SEM du 23 janvier 2025).

Toutefois, si les traitements mis en place s'accompagnent bien d'un bénéfice en survie sans progression (parfois également d'un bénéfice en survie globale), celui-ci est parfois modéré ou restreint à un sous-groupe de patients difficilement identifiable à l'avance (46–48).

ii. Bénéfice attendu dans le CBNPC avancé hors addiction oncogénique

Dans les adénocarcinomes bronchiques, quelle que soit l'expression de PD-L1, l'association chimio-immunothérapie augmente significativement la survie en comparaison à la chimiothérapie seule : SSP médiane à 9 mois contre 4,9 mois, SG médiane à 22 mois contre 10.7 mois. (14,20). Des résultats similaires sont observés dans les carcinomes épidermoïdes bronchiques, quelle que soit l'expression de PD-L1, avec une SSP à 5 ans à 10.8% sous chimio-immunothérapie contre 3.5% sous chimiothérapie, et une SG à 5 ans à 18.4% contre 9.7%. (21,49)

Dans les CBNPC exprimant à plus de 50% PD-L1, l'administration d'immunothérapie en monothérapie permet plus de longues réponses, la SSP médiane est de 10.3 mois, contre 6 mois dans le groupe chimiothérapie. La SG médiane est de 30 mois contre 14.2 mois. Autrement dit, à deux ans de suivi, un peu plus de 50% des patients traités par immunothérapie sont encore en vie, contre 35% des patients traités par chimiothérapie (19,22).

En cas de Carboplatine-Taxol hebdomadaire chez le sujet âgé, la SG médiane était de 10.3 mois contre 6.2 mois dans le groupe mono-chimiothérapie, et la SSP médiane était de 6.0 mois contre 2.8 mois dans le groupe mono-chimiothérapie.

iii. Bénéfice attendu dans le CBPC

Dans les CBPC, l'association chimiothérapie-immunothérapie (Durvalumab, Atezolizumab) augmente significativement la survie en comparaison à la chimiothérapie seule, avec une SSP à 12 mois à 18% contre 5%, SSP médiane à 5.2 mois contre 4.3 mois, SG médiane à 13 mois contre 10.3 mois SG médiane à 12.3 mois contre 10.3 mois. (15,23)

iv. Bénéfice attendu dans le mésothéliome pleural

Concernant les mésothéliomes pleuraux non épithélioïdes, la double immunothérapie par Nivolumab – Ipilimumab retrouvait : SG médiane à 18.1 mois contre 8.8 mois dans le groupe

chimiothérapie (sels de platine et pemetrexed). Pour les mésothéliomes pleuraux épithélioïdes, aucune différence significative de SG n'a été trouvée entre les 2 groupes, 18.7 mois dans le groupe double-immunothérapie, contre 16.5 mois dans le groupe chimiothérapie (24).

b Limites

Il est nécessaire cependant d'évaluer comme corollaire la tolérance à court et moyen terme de ces traitements. Il convient d'évaluer la balance bénéfices-risques de ces traitements, les effets indésirables se justifiant en fonction du bénéfice attendu. Les traitements systémiques des cancers thoraciques peuvent entrainer des effets indésirables graves allant jusqu'au décès (50) , sans qu'il ait été développé à l'heure actuelle des outils prédictifs fiables. L'outil déterminant utilisé actuellement dans les recommandations internationales est le performance status (cf infra). Environ 25% des patients atteints d'un cancer incurable reçoivent une dernière cure de chimiothérapie dans le dernier mois avant leur décès. (51)

c Toxicités et risques du traitement

Les traitements anticancéreux sont des traitements fréquemment associés à un profil de toxicité élevée en comparaison aux autres traitements comme les thérapies ciblées (27,52), justifié habituellement par le bénéfice attendu sur une pathologie mettant en jeu le pronostic vital. Mais la toxicité est elle-même source de morbi-mortalité dans ces populations. (50) La sévérité des effets indésirables est habituellement classée selon les 5 grades du CTCAE: 1 – légèrement symptomatique ou asymptomatique, ne nécessitant pas d'intervention médicale. 2 – symptomatologie modérée nécessitant une intervention non invasive et locale. 3 – symptomatologie sévère nécessitant une hospitalisation ou prolongeant une hospitalisation, sans mise en jeu du pronostic vital. 4 – mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge urgente 5 – décès. (53)

i. Toxicités de la chimiothérapie

Les chimiothérapies peuvent induire une altération de l'état général des patients, par une fatigue, un amaigrissement et une anorexie. Les troubles digestifs sont très fréquents avec certaines molécules, de type nausées, vomissements, mucite ou diarrhées. Les patients peuvent présenter par ailleurs des atteintes des phanères. L'atteinte de la moelle osseuse peut entrainer une anémie, une thrombopénie, ou une neutropénie. Les patients présentent une plus grande vulnérabilité aux infections, notamment en cas de neutropénie fébrile qui peut engager le pronostic vital (10). Les taxanes sont responsables de neuropathies périphériques sensitives qui peuvent altérer la mobilité des patients et déclencher des douleurs neuropathiques (54). La toxicité est principalement reliée à la dose de chimiothérapie utilisée (55–57). La mortalité imputable à la chimiothérapie fluctue entre 2 et 5% (50,58).

ii. Toxicités de l'immunothérapie

Le profil de tolérance de l'immunothérapie est différent. L'immunothérapie peut induire des effets toxiques fréquents et bénins, tels que des éruptions cutanées, des diarrhées modérées, une dysthyroïdie, une insuffisance corticotrope, une hypophysite, un diabète, une cytolyse modérée ; et des effets toxiques rares mais graves, comme la myocardite, la pneumopathie interstitielle diffuse, l'hépatite sévère ou la colite sévère. En cas de toxicité significative, le traitement repose le plus souvent sur la corticothérapie systémique. La mortalité imputable à l'immunothérapie est le plus souvent associée à la survenue d'un effet toxique sévère, soit près de 45% des cas en cas de myocardite, 30% des cas en cas d'hépatite, 35% des cas en cas de pneumopathie interstitielle diffuse et 20% en cas de colite (25).

Contrairement à la chimiothérapie, il n'existe pas de relation linéaire dose-toxicité. La toxicité de l'immunothérapie est liée à l'activation du système immunitaire du patient, qui est variable d'un individu à un autre, la rendant plus difficilement prévisible. Cependant, l'antécédent

d'une maladie auto-immune représente un facteur de risque de présenter un effet indésirable lié à l'immunothérapie (59).

Elle est nettement augmentée en cas de double immunothérapie. Elle semble également augmentée en cas d'association à la chimiothérapie, cependant il n'est pas clair si la mortalité attribuable au traitement systémique est aussi augmentée. (60,61)

3. Facteurs impactant la balance bénéfices-risques des traitements systémiques

a Age

Plus de la moitié des patients ont plus de 70 ans au moment du diagnostic de cancer du poumon (62). Ils sont peu représentés dans les essais cliniques (63). Pour ces patients, les recommandations ont établi des protocoles de traitements systémiques adaptés, comme un doublet de chimiothérapie incluant un sel de platine (64), ou de la chimiothérapie en monothérapie (12,65).

L'immunothérapie peut être discutée pour des patients âgés très sélectionnés. En effet, une étude rapporte une tendance à un bénéfice clinique d'une double immunothérapie par Nivolumab-Ipilimumab chez les patients dont le score ECOG est égal à 0 ou 1 (66). Dans d'autres études, l'immunothérapie en monothérapie semble d'autant moins bénéficier aux patients âgés de plus de 75 ans ou dont le score ECOG est supérieur ou égal à 2 (67,68). L'association de chimiothérapie à de l'immunothérapie pourrait ne pas apporter de bénéfice en survie aux patients âgés de plus de 75 ans, voire même augmenter le risque d'effets indésirables (69). Ce manque d'efficacité serait expliqué en partie par l'immunosénescence physiologique et iatrogène (70–73).

La survenue d'effets indésirables de grade 3 à 5 associés à la chimiothérapie est plus importante chez les patients âgés. Plus de la moitié des patients âgés présente au moins un effet indésirable de grade 3 à 5, notamment sur le plan hématologique, infectieux et de

la déshydratation. Environ 2% des décès sont attribués au traitement par chimiothérapie (74,75).

La population gériatrique est très hétérogène, et la décision de réaliser un traitement ou non, doit prendre en compte d'autres critères que l'âge. Aucun score gériatrique n'est validé. Un score G8 inférieur à 14 chez les patients de plus de 70 ans, permet l'orientation vers une consultation onco-gériatrique spécialisée. Celle-ci n'a pas fait la preuve à l'heure actuelle d'un bénéfice en survie globale, mais elle permet la diminution de la survenue d'effets indésirables (76,77).

b État nutritionnel

i. Définitions

La dénutrition est caractérisée par un bilan énergétique et/ou protéique négatif. La dénutrition dans le cancer du poumon ou de la plèvre peut être liée à une diminution des apports, par la survenue de symptômes issus de la maladie néoplasique en elle-même ou consécutifs aux traitements, qui diminuent l'appétit. Elle peut également résulter d'un hypercatabolisme protéique, associé ou non à un syndrome inflammatoire systémique (78).

La cachexie est un syndrome qui associe des aspects objectifs (une diminution des apports alimentaires, une perte de poids, une perte musculaire, une diminution des activités, un désordre métabolique, un hypercatabolisme) mais aussi des aspects subjectifs (anorexie, fatigue, dysgueusie, nausées chroniques) qui concernent au moins la moitié des patients atteints d'un cancer avancé. (79)

ii. Mesures nutritionnelles

La perte de poids rapportée au poids antérieur à la maladie, de plus de 5%, voire de plus de 10%, est la mesure la plus associée à la dénutrition. Un faible indice de masse corporel (IMC) peut également compléter cette mesure. La masse maigre et la force musculaire peuvent être appréciées par la mesure de la circonférence brachiale et par le grip test.

L'albuminémie est plus utilisée pour l'évaluation de la sévérité que pour le diagnostic de la dénutrition. L'albuminémie, la pré-albuminémie et la CRP permettent d'apprécier l'inflammation systémique (78,80). Les ingestas en protéines et en énergie peuvent également être mesurés. Pour maintenir un état nutritionnel normal, il est recommandé au moins 25-30 kcal par kg de poids corporel par jour et au moins 1.2 g de protéine par kg de poids corporel par jour. Les besoins nutritionnels sont ensuite adaptés à l'état clinique du patient. En cas de cachexie, les apports caloriques non issus des protéines, doivent venir pour plus de la moitié des lipides (79).

iii. État nutritionnel dans les cancers thoraciques avancés

La perte de poids est associée à une moins bonne efficacité de la chimiothérapie dans les CBNPC (81). Les patients atteints d'un CBNPC ou d'un mésothéliome pleural, rapportant une perte de poids supérieure à 10% du poids antérieur à la maladie, sont plus à risque de ne pas terminer leur premier cycle de chimiothérapie, et d'en présenter des toxicités (82). L'impact de la perte de poids dans les CBPC sur la tolérance de la chimiothérapie est moins franc, et est attribué à une modification du métabolisme lipidique dans la physiopathologie des CBPC, sans association systématique à une perte de poids (82,83). La sarcopénie est associée à une moins bonne efficacité à long terme de l'immunothérapie (84,85).

Le support nutritionnel par un enrichissement nutritionnel, des compléments nutritionnels oraux ou une nutrition entérale a montré son impact positif en termes de mesures nutritionnelles et de qualité de vie, mais pas en termes de survie ou de tolérance des traitements systémiques (notamment chimiothérapie et/ou immunothérapie). La nutrition parentérale est plutôt réservée à des patients sélectionnés, prescrite pour une courte durée, dans un contexte d'atteinte digestive aigue rapidement réversible. La prise en charge nutritionnelle s'inscrit dans une prise en charge multimodale, qui inclut aussi la prise en charge des symptômes et des exercices de renforcement musculaire (86,87).

iv. Douleur et métastases osseuses

La présence de douleurs au début de la prise en charge semble être associée à une moins bonne survie (88). La douleur est très fréquente en cas de cancer thoracique. Et l'intensité de la douleur reste difficile à apprécier pour le clinicien, en raison de sa subjectivité (88,89). En cas de métastase osseuse, le contrôle de la douleur est associé à l'état général (90).

v. État général

Environ 30% des patients avec cancer bronchique avancé ne reçoivent pas de traitement, du fait d'un état général altéré et de la lourdeur des traitements qui reposent principalement sur l'immunothérapie et la chimiothérapie (91).

Les recommandations internationales préconisent que l'instauration d'un traitement systémique d'un cancer thoracique soit fondée sur l'évaluation préalable de l'état général via les échelles d'autonomies (*performance status* (PS) en anglais) (12,13,92–94). La difficulté réside néanmoins dans l'évaluation du PS qui est subjective.

4. Évaluation du performance status (PS)

a Échelles d'évaluation du performance status (PS)

i. Échelles ECOG (OMS) et de Karnofsky

L'estimation du PS repose sur les échelles d'autonomie suivantes : l'échelle ECOG (ou OMS) (**Fig1A**) ou l'échelle de Karnofsky (**Fig1B**). Les échelles ECOG et Karnofsky sont associées à la survie et sont utilisées comme facteurs prédictifs de survie. En effet, la survie est d'autant plus diminuée que le score de PS sur l'échelle ECOG est élevé ; et la survie est d'autant plus diminuée que le score de PS sur l'échelle de Karnofsky est basse (95–98). La survie est meilleure en cas de PS évalué à 0-1 sur l'échelle ECOG (ou OMS) par rapport au PS 2, et d'autant plus par rapport au PS significativement altéré, évalué à 3 ou plus (50). Bien qu'une équivalence ait été proposée entre les deux échelles, l'échelle ECOG semble

plus corrélée à la survie (96). La relation entre survie et performance status (ECOG) serait non linéaire et non monotone (99).

0	Complètement actif, capable de réaliser les mêmes activités qu'avant la maladie, sans restriction
1	Activité physique intense réduite, mais capable de marcher, et de réaliser des activités légères ou sédentaires, par exemple activités domestiques et travail sédentaire
2	Capable de marcher, autonome pour les activités de la vie quotidienne (toilette, habillage, sorties), mais incapable de réaliser des activités professionnelles. Debout plus de 50% du temps éveillé.
3	Aide nécessaire pour les activités de la vie quotidienne (toilette, habillage, sorties). Allongé ou assis plus de 50% du temps éveillé.
4	Complètement dépendant pour les activités de la vie quotidienne. Complètement au lit ou dans un fauteuil.
5	Décédé

Figure 1A : Échelle ECOG performance status (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale)

Définition	**%**	**Description**
Capable d'une activité normale et de travailler Pas d'aide pour les activités de la vie quotidienne	**100**	Normal, pas de plainte, non symptomatique
	90	Capable d'une activité normale, peu symptomatique
	80	Activité normale avec effort, un peu symptomatique
Incapable de travailler. Capable de réaliser les activités de la vie quotidienne, degrés d'aide plus ou moins nécessaire.	**70**	Autonomie complète. Incapable d'avoir un travail.
	60	Aide occasionnelle, mais presque complètement autonome.
	50	Aide importante nécessaire et soins médicaux fréquents.
Incapable de réaliser les activités du quotidien. Nécessité d'institutionnalisation ou d'hospitalisation. Maladie avancée.	**40**	Dépendant, nécessite des soins spécialisés et des aides.
	30	Très dépendant. Hospitalisation indiquée, mais décès non imminent.
	20	Très malade. Hospitalisation nécessaire. Soins de support actifs nécessaires.
	10	Moribond. Décès attendu rapidement.
	0	Décédé

Figure 1B : Indice de Karnofsky

ii. Hétérogénéité des patients PS 2 (ECOG)

Les patients classés PS 2 (ECOG) représentent des patients très hétérogènes. Qu'il s'agisse d'un traitement par chimiothérapie ou par immunothérapie, on observe une partie qui décède au début du fait de la toxicité, et une autre partie qui correspond aux longs survivants (100,101), avec notamment 35 à 40% de mortalité dans les 6 premiers mois contrastant avec 15 à 20% de survie à 2 ans témoignant d'une mortalité précoce importante mais de la possibilité d'une survie prolongée.

Plusieurs études montrent une hétérogénéité des patients classés PS 2 (ECOG) (102,103). En effet, des patients très différents sont regroupés sous la même classe « PS 2 (ECOG) », qu'ils fassent 1 ou 5 heures de sieste par jour, ou qu'ils continuent de sortir de chez eux ou pas. Nous émettons l'hypothèse que ces patients devraient être différenciés avec plus de finesse, ce que l'échelle ECOG (OMS) ne nous permet pas en dichotomisant grossièrement le temps de repos et en ne dissociant pas la dimension autonomie et la dimension temps de repos.

iii. Performance status et administration du traitement anti-cancéreux

Par ailleurs, ces échelles n'ont pas été développées pour prédire la réalisation complète du traitement anticancéreux ou non (104).

Les patients PS 3 ou plus étaient exclus de la plupart des essais cliniques de chimiothérapies et d'immunothérapies (12,13). Certaines études rétrospectives ont montré une tendance à plus de décès attribuables à la chimiothérapie en cas de PS 3 ou plus (58).

Les recommandations précisent qu'en cas de PS 2, une évaluation du rapport bénéfice-risque doit être réalisée au cas par cas. Des traitements adaptés ont montré leur efficacité dans cette population : Carboplatine avec Paclitaxel hebdomadaire, Carboplatine Pemetrexed sans maintenance ; et en cas d'inéligibilité aux doublets de chimiothérapie avec

sels de platine, une chimiothérapie en monothérapie ou une immunothérapie en monothérapie (12,100,101,105,106).

iv. Limites des échelles de performance status

Ces échelles sont des outils imparfaits, notamment en raison de leur subjectivité. Des disparités d'évaluation de l'état général ont été mises en évidence entre le clinicien et le patient, voire même entre les cliniciens. Le clinicien serait même plus précis dans son évaluation de l'état général du patient, que le patient lui-même (97,104,107). Bien qu'imparfaites, ces échelles sont tout de même les variables les plus associées à la survie (95,108) et fondent les décisions de traitement en cas de stade avancé dans les recommandations. (12,13,92–94)

b Autres échelles

D'autres échelles ont été développées pour compléter l'appréciation de l'état général, en prenant en compte d'autres facteurs comme les comorbidités, des tests de performance physiques ou l'état nutritionnel, sans parvenir à démontrer de significativité.

i. Score de comorbidités : Simplified comorbidity score de Colinet

Le simplified comorbidity score (SCS) de Colinet est inspiré du score de comorbidités de Charlson habituellement utilisé chez des patients exempts de néoplasie. Le SCS est basé sur la présence d'un tabagisme, d'un diabète, d'une insuffisance rénale, d'une maladie respiratoire, d'une maladie cardio-vasculaire, d'une autre néoplasie associée et d'un éthylisme chronique. Ball et al, n'a pas permis de prédire significativement le pronostic des patients atteints de cancer pulmonaire au moyen de cette échelle (109).

ii. Palliative performance scale

Le palliative performance scale s'étend de 10% à 100%, et est adapté du score de Karnofsky, en y associant les capacités à se déplacer, le temps passé au fauteuil ou au lit, le niveau d'activité, la présence de signes de la maladie, l'autonomie, la prise alimentaire

orale, et le niveau de conscience. Dans O'Mahony et al, le palliative performance scale n'a pas permis de prédire le pronostic des patients traités par chimiothérapie (99).

iii. Score pronopall

Le score Pronopall allant de 0 à 10, associe à l'évaluation de l'état général par l'échelle ECOG (OMS) l'albumine sérique, les LDH sériques et le nombre de sites métastatiques. Bourgeois et al, a mis en évidence trois populations selon le score Pronopall : score 8 à 10 pronostic sombre, score 4 à 7 pronostic intermédiaire, score de 0 à 3 bon pronostic. Cependant, cette classification est difficilement applicable en vie réelle en raison de la zone grise du pronostic intermédiaire et repose sur des paramètres qui ne sont pas systématiquement dosés en pratique (110).

iv. Short physical performance battery (SPPB)

Le short physical performance battery (SPPB) permet d'apprécier rapidement l'état de la masse musculaire des patients et donc la sarcopénie. Le SPPB inclut des tests d'équilibre, un test de vitesse de marche et un test de lever de chaise. Collins et al, n'a pas permis de prédire la complétion du traitement du cancer du poumon non petites cellules. (111)

5. Objectif

L'objectif principal de cette étude est de développer une échelle de morbi-mortalité dérivée de l'échelle ECOG (OMS) de performance status, en testant la combinaison avec des données plus détaillées d'autonomie, de décubitus au cours de la journée et de données nutritionnelles, afin de mieux prédire la morbi-mortalité à court terme rendant potentiellement inutile un traitement non ciblé dans les cancers thoraciques (CBNPC, CBPC, MP). Nous nous focaliserons sur les hospitalisations non programmées, l'arrêt du traitement pour toxicité, ou les décès toute cause, survenant avant la première évaluation scanographique sous le traitement instauré. Les objectifs secondaires sont d'évaluer les

performances prédictives de l’échelle ECOG classique pour le morbi-mortalité à court terme ou l’arrêt précoce d’un traitement systémique.

II. Article

Development of a performance status scale predicting short term morbidity and mortality in advanced thoracic cancers treated by non-targeted therapies

A. Le Rue[1], S. Bordier[2], X. Dhalluin[1], S. Baldacci[1], A. Cortot[1], C. Gauvain[1]

[1] Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique, Institut Cœur Poumon, CHU de Lille, Lille

[2] Service de Pneumologie, CH de Roubaix, Roubaix

Abstract

Introduction

Current guidelines for thoracic cancers such as lung cancer (LC) and pleural mesothelioma (PM) state the decision for systemic treatment rely on the assessment of performance status (PS). We aimed to assess the predictive value of ECOG PS as well as develop a new scale derived from detailed performance status assessment and additional variables to better predict short-term morbidity and mortality.

Methods

In this retrospective and multicenter study including 395 patients, 356 with LC and 39 with PM, we developed predictive models for treatment-related morbidity based on data collected at baseline (C1D1), focusing on detailed performance status (allowing independent variation of the different dimension of PS: supine position and autonomy) and nutritional variables. Primary outcome was defined as the occurrence of either death, unplanned hospitalization or interruption of interruption before first disease assessment (first model), and secondary outcome as occurrence of either death or interruption of treatment before first disease assessment (second model). Predictive values of these models on morbidity and mortality were assessed through AUC of ROC curves and sensitivity and specificity at specific thresholds.

Results

Clinician-assessed ECOG performance status showed poor ability to predict the occurrence of primary endpoint or secondary endpoint, with AUC 0.57 (IC95% 0.52-0.63) and 0.59 (IC95% 0.52-0.65) respectively. The first model showed poor ability to predict the primary outcome, with AUC 0.67 (IC 95% 0.61-0.74). The second model showed excellent discrimination properties with AUC 0.96 (IC 95% 0.94-0.99), but with a high degree of miscalibration

Conclusion

Our study showed that despite being associated with survival, usual ECOG has a mediocre ability to predict short-term treatment-related morbidity. A model allowing independent variations of the usual dimensions of PS showed slightly better abilities to predict it, but external validation studies should be performed to confirm these results.

Introduction

Thoracic cancers, mainly represented by lung cancer (LC) and pleural mesothelioma (PM), often require systemic treatment such as chemotherapy and/or immunotherapy due to the advanced stage at the time of disease diagnosis (1,2,92–94).

However, chemotherapy and immunotherapy often induce adverse effects (AE), including life-threatening or fatal toxicity (50). Chemotherapy can alter performance status, cause digestive symptoms, dehydration and pain. It can alter blood cells counts, making patients more susceptible to infection (10,54,55). Chemotherapy-induced toxicity is dose-dependent, but isn't easily predictable (55–57). Immunotherapy-related toxicity often involves mild AE such as rash, diarrhea, thyroid dysfunction, adrenal insufficiency, cytolysis. However, severe toxicity, such as myocarditis, interstitial lung disease and severe colitis remain possible. While immune-induced toxicity is more frequent in specific contexts (e.g: history of auto-immune disorder or interstitial lung disease) (25,59–61), predictive factors for treatment-related toxicity and completion are lacking especially regarding chemotherapy-induced toxicity (50).

Patients aged over 70 now account for over half of thoracic cancer diagnoses (62). They are often underrepresented in clinical trials (63), and are more likely to develop severe AE (69,74,75), but can be eligible to adapted treatment regimens (12,64–68). Nonetheless, the geriatric population is heterogenous. The G8 scale is used to identify frail patients and refer them for geriatric assessment (77). The comprehensive geriatric assessment helps diminish AE occurrence, but has not proven any benefice on overall survival (76). No geriatric scale has yet been validated to predict treatment related toxicity.

Malnutrition, weight loss, sarcopenia and cachexia are often associated with thoracic cancer (79), and are associated with increased AE rate and decreased efficacy of systemic

treatments (81,82,84,85). Nutritional support by oral nutritional complements or enteral feeding improves the tolerance and the quality of life, but not the OS (86,87).

Current guidelines state the decision for systemic treatment rely on the assessment of performance status (PS) by the ECOG (WHO) scale or the Karnofsky scale. Standard treatment regimens can be administered when PS is 0 or 1 (12,13,92–94). Patients with PS superior or equal to 3 are excluded from most clinical trials. Retrospective data tend to show a higher rate of toxic death attributed to chemotherapy in these patients (58). Patients with PS 2 seem more heterogenous (100–103). The current guidelines suggest individualized discussion for these patients, between palliative care alone, adapted treatment regimens or standard treatment regimens (12,13,100,101,105,106). Alteration of performance status is associated with poor OS (50,58,95–98), but whether the relationship is linear is unknown (99). Furthermore, ECOG used for treatment decision has not been developed to predict treatment completion and therefore its predictive accuracy regarding such outcome is unknown (104). Moreover, these scales are subjective, and studies have shown differences in terms of PS assessment between patients and clinicians, and even between clinicians themselves (97,104,107).

In the last decades, several other scales have been evaluated: simplified comorbidity score, palliative performance scale, pronopall score, short physical performance battery (99,109–111); but none have demonstrated predictive value for treatment completion, or even prognosis.

We aimed to develop a new scale, derived from the ECOG performance status scale, incorporating additional variables to better predict short-term morbidity and mortality, including detailed baseline performance status, time spent in supine position, autonomy and nutritional data in patients undergoing immunotherapy and/or chemotherapy for thoracic

cancers (LC and PM). Additional objectives included assessment of the predictive accuracy of ECOG for short-term morbi-mortality and treatment completion.

Methods

Study design

We conducted a retrospective, multicenter study in two thoracic oncology units. Patients were identified through antineoplastic therapies prescribing softwares. Eligible participants were 18 years or older, were diagnosed with a thoracic cancer (NSCLC, SCLC or pleural mesothelioma) of any stage, and had received at least one dose of chemotherapy, immunotherapy, chemo-immunotherapy or chemotherapy in association with an innovative molecule between March 2024 and April 2025, regardless of treatment setting (neoadjuvant, adjuvant, concomitant with radiotherapy, or metastatic). Data were collected between September 2024 and April 2026. The Cycle 1 Day 1 (C1D1) medical report had to contain detailed performance status assessment. Participants' data had to be available at least until the first disease assessment. If participants had received more than one treatment setting, each setting was considered separately as a new inclusion, and parameters were updated based on the C1D1 medical report. Target therapies, antibody-drug conjugates and T-cell engagers were excluded from this project, however subsequent lines of chemotherapy and/or immunotherapy were eligible.

Methods and Results were conducted in accordance with the relevant guidelines of the Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD) checklist.

Reglementary framework

Because this study was limited to retrospective data collection from medical records, no ethics committee was required under French law. A data protection report was submitted to the Data Protection Delegate of Lille University Hospital under the DEC25-161 in agreement

with MR004 (CNIL Reference Methodology 004). In keeping with French law, patients were informed by letter that their anonymized data would be used for research purposes unless they objected.

Data collection

We collected data from C1D1 medical report : age, gender, smoking status, symptoms (dyspnea, motor impairment, uncontrolled pain), nutritional data (BMI, weight loss relative to self-reported weight before diagnosis, serum albumin, serum prealbumin, hand grip test (best side), mid-upper arm circumference), detailed performance status assessment (clinician ECOG score, daily time in supine position and functional independence), cancer subtype, PDL1 status, oncogene addictions, metastases (all, bone and brain metastases), treatment setting, molecule.

Functional independence was divided in 4 groups: 4) complete functional independence 3) partial functional independence in outdoor mobility, personal hygiene and dressing 2) functional independence in personal hygiene and dressing 1) no functional independence

Treatment settings

Treatment regimens were administered in accordance with current guidelines.

Endpoints

To address the question of a high morbidity associated systemic treatment or a possibly useless treatment we set our primary endpoint a composite outcome encompassing the occurrence of either death, unplanned hospitalization or the interruption of treatment before the first disease assessment; and as our secondary endpoint the occurrence of either death or the interruption of treatment before the first disease assessment. These endpoints were used to develop the predictive models for treatment-related morbidity. We then assessed the predicted values of these models in terms of area under curve (AUC) of ROC curves

and sensitivity and specificity at a specific threshold. We also assessed predictive accuracy (in terms of sensitivity and specificity) of ECOG performance status on both outcomes. Additional endpoints were overall survival according to ECOG and the predicted value of the models.

ECOG performance status

Clinician-assessed ECOG performance status was compared to a calculated ECOG performance status, that we calculated independently based on daily time in supine position and functional independence (mobility, personal hygiene and dressing) as provided in medical records.

Predictors

To develop the model, we included the two variables included into the ECOG performance status scale: time in supine position and functional independence. We added the following explanatory covariates measured at C1D1 and related to nutritional status: hand grip test, weight loss relative to self-reported weight before diagnosis and BMI. To control for confusion bias we also included the following explanatory variables: type of treatment (immunotherapy alone or chemotherapy possibly associated with another treatment), cancer subtype, gender, and age.

Statistical considerations

Study size estimation

In order to include the planned variables in the model with at least ten events per variables (112), we estimated that at least 90 events would be required, and based on data suggesting a 30% rate of hospitalization under systemic treatment for lung cancer (113), we planned to include about 400 patients to ensure enough events despite outcome frequency fluctuations.

Missing data

Missing data were handled through complete case analysis, as an attempt for multiple imputation did not allow to compute predicted values for patients.

Basic statistics

Categorical variables were described with number (%). Continuous variables were described with mean and standard deviations (SD) when of normal distribution, and median and interquartile range (IQR) otherwise. Survival was assessed with the Kaplan-Meyer methods for censored data, and the log rank-test was used for survival comparison as well as the Cox proportional hazard model to derive corresponding hazard ratios. A p-value <0.05 was considered as statistically significant.

Development of new predicting models

Given that patients could be included several times (i.e. for several lines of treatment) and therefore data between patients were not totally independent, we used mixed regression models including both fixed effects (explanatory variables) and a random effect (the patient) in order to allow correlations between several included subjects corresponding to the same real patient. Due to the small-time interval between inclusion and outcome measurement (up to three months to first disease assessment) we assumed that time was not to be accounted for and that censorship would not occur, therefore we did not perform survival analyses for model development and used regular mixed regression models.

We included all relevant variables in the regression models, and performed stepwise backward elimination (114) of useless variables ($p>0.2$, removing one variable at a time) in order to get the highest AUC for model discrimination.

Predictive accuracy of models was assessed through the computation of ROC curves with corresponding Sensitivity and Specificity at the optimal threshold. This was obtained through

an internal validation process with the use of bootstrapping (1000 bootstraps replicates) to overcome overfitting and model optimism. Calibration was assessed through calibration plots.

We then created a Kattan nomogram, a clinical prediction tool used to predict individual patients' risk. The tool combines the several patient factors to visually compute the patient's risk.

Model simplification

After model development, we studied the variables most associated in the outcome to add them to the classical ECOG PS scale in order to split the heterogeneous PS2 slice in different categories, and then assessed Sensitivity and Specificity of such a modified scale in outcome prediction.

Results

Study population characteristics

Among the 462 eligible cases, 67 were excluded, mostly because of missing performance status data. 6 additional cases lacked follow-up data before the first disease assessment and 1 case refused hospitalization. Since multiple treatment lines from the same patient could be included, the study population consisted of 395 cases from 319 different patients. (**Fig2**)

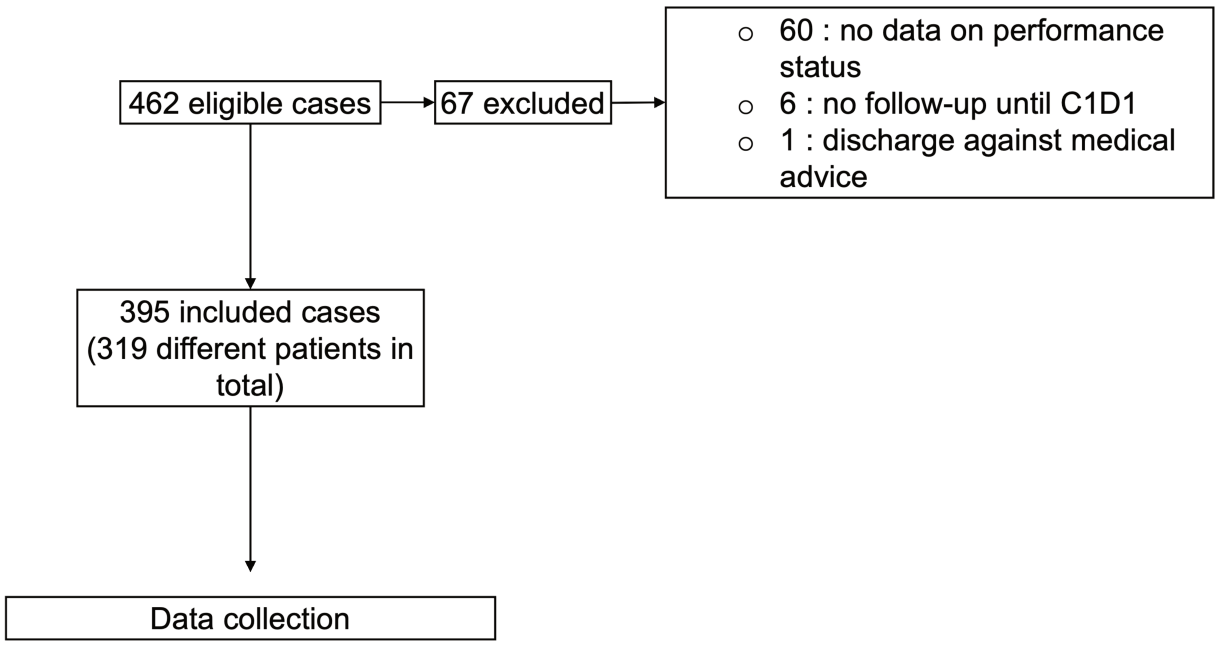


Figure 2: Flow chart

Patients' characteristics at C1D1 are summarized in **Table 1A** and **Table 1B**. Most patients were men (252, 63.8%), with a mean age of 67±9 years, and a history of tobacco use (328, 83%), with a mean exposure of 43±24 pack-years. One hundred and fifty-six (39.5%) were experiencing dyspnea, 22 (5.6%) motor deficiency and 104 (26.3%) uncontrolled pain. Most patients had normal BMI (176, 44.6%), hand grip test (263, 66%), mid-upper arm circumference (27.7±3.9 cm), serum albumin level (33.4 ±6.2 g/L). Median weight loss was -6.6±9.9%, with a part of our population who gained weight after cancer diagnosis (**Table 1A**). The vast majority of cases were NSCLC (306, 77.5%), 43 (10.8%) were SCLC and 39 (9.9%) were pleural mesothelioma. In NSCLC tumors, no PDL1-expression was observed in 98 (31.3%), PDL1-expression was <50% in 98 patients (31.3%), and >50% in 86 patients (27.4%). Among non-squamous NSCLC 98 (39.7%) presented an oncogene addiction, mostly Kras (57, 23.1%). Three hundred and fourteen (79.5%) had metastatic disease at C1D1. Brain metastases were reported in 110 (27.8%) and bone metastases in 130 (32.9%).

Treatment settings were relatively well balanced between platinum doublet chemotherapy (99, 25.1%), platinum doublet chemotherapy plus immunotherapy (93, 23.5%), immunotherapy alone (84, 21.3%), and chemotherapy alone (81, 20.5%).

Table 1A. Epidemiological and clinical characteristics

Characteristics	Patients (n=395)
Masculine sex*	252 (63.8%)
Age**	67 years old +/- 9
Smoking status	
Never-smokers*	54 (13.6%)
Smokers*	328 (83%)
Mean consumption (pack-years)**	*(43 PA +/- 24 PA)*
NA*	13 (3.2%)
Symptomes*	
Dyspnea	156 (39.5%)
Motor deficiency	22 (5.6%)
Uncontrolled pain	104 (26.3%)
Performance status*	
Clinician ECOG :	
0	53 (13.4%)
1	225 (57%)
2	103 (26,1%)
3	14 (3.5%)
Strict ECOG (calculated)	
0	40 (10.1%)
1	72 (18.2%)
2	204 (51.6%)
3	14 (3.5%)
NA	65 (16.5%)
BMI (kg/m^2)* :	
<18.5	32 (8.1%)
18.5-25	176 (44.6%)
25-30	127 (32.2%)
>30	59 (14.9%)
NA	1 (0.2%)
% weight loss compared to pre-diagnosis**	-6.6% +/- 9.9% NA : 45
Serum albumin (g/l)**	33.4+/-6.2 NA : 117
Serum prealbumin (g/l)**	0.20+/-0.07 NA : 178
Hand grip test (kg)***	29 kg (DIQ 23-36kg)
Normal*	263 (66%)
Pathological*	36 (9%)
NA*	96 (24%)
Mid-upper arm circumference (cm)**	27.7 +/-3.9 cm
Daily time in supine position (hours)***	1.2h IQR 0-12h
Functional independence* :	
Dressing:	
Alone	359 (90,9%)
Help	19 (4.8%)
None	3 (0.8%)
NA	14 (3.5%)
Hygiene:	
Alone	360 (91,13%)
Help	20 (5.1%)
None	3 (0.8%)
NA	12 (3%)
Mobility:	
Alone	291 (73.7%)
Help	30 (7.6%)
None	62 (15.7%)
NA	12 (3%)
Functional independence*	
Complete	289 (73%)
Dressing/hygiene complete, help for mobility	22 (5.6%)
Dressing/hygiene complete, no mobility	43 (10.8%)
None	26 (6.6%)

** number (%) ; ** mean +/- SD ; *** median (IQR) ; NA : not available*

Table 1B. Tumor characteristics and treatments

Characteristics	Patients (n=395)
Histology*	
Adenocarcinoma	221 (55 .9%)
Squamous-cell carcinoma	66 (16.8%)
SCLC	43 (10.8%)
Large cell carcinoma	7 (1.8%)
Other NSCLC	19 (4.8%)
Epithelioid pleural mesothelioma	38 (9.6%)
Non epithelioid pleural mesothelioma	1 (0.3%)
PDL1 expression rate among NSCLC* *(313 patients in question)*	
0%	98 (31.3%)
1-49%	98 (31.3%)
50-100%	86 (27.4%)
NA	31 (10%)
Oncogene addiction among non-squamous NSCLC* ***(247 patients in question)***	
EGFR (del19 ; L858R)	18 (7.3%)
EGFR exon 20	8 (3.2%)
EGFR autre	2 (0.8%)
MET Ex14	5 (2%)
Ros1	2 (0.8%)
BRAF V600E	6 (2.5%)
Kras G12C	16 (6.5%)
Kras autre	41 (16.6%)
BAP1 expression loss (pleural mesothelioma)* *(39 patients in question)*	24 (62%)
Metastases*	314 (79,5%)
Brain	110 (27.8%)
Bone	130 (32.9%)
Treatment setting* :	
Neoadjuvant	15 (3.8%)
Adjuvant	11 (2.8%)
Radio-chemotherapy	19 (4.8%)
Post radio-chemotherapy consolidation	19 (4.8%)
Metastatic disease	331 (83.8%)
1st line	160 (40.5%)
2nd line	89 (22.5%)
3nd line	46 (11.6%)
4nd line and over	36 (9.2%)
Type of treatment* :	
Platinum doublet chemotherapy	99 (25.1%)
Platinum doublet + immunotherapy	93 (23.5%)
Immunotherapy alone	84 (21.3%)
Chemotherapy alone	81 (20.5%)
Dual Immunotherapy	4 (1%)
Anti-angiogenic-chemotherapy	26 (6.6%)
Platine doublet + Amivantamab	11 (2.8%)
Combination of multiple chemotherapies (CAV)	1 (0.25%)

** number (%) ; ** mean +/- SD ; *** median (IQR) ; NA : not available*

Less frequent treatment settings included anti-angiogenic chemotherapy (26, 6.6%), platinum doublet chemotherapy plus Amivantamab (11, 2.8%), combinations of multiple chemotherapies (1, 0.25%) and dual immunotherapy (4, 1%). (**Table 1B**)

ECOG performance status

Clinician-assessed ECOG performance status did not always match the ECOG performance status that was calculated based on the clinical information present in medical records. One hundred and fifty-three patients who were classified as ECOG 1 by the clinicians were reclassified as ECOG 2 by our calculation. We translated autonomy into a 1-4 scale to assess the independence in daily activities: 289 patients (73%) were fully independent (4), 22 (5.6%) were largely independent but required help for mobility (3), 43 (10.8%) remained independent in hygiene and dressing, but were unable to leave their homes (2), and 26 (6.6%) were fully dependent (1). The median time spent in supine position was 1.2 hours (IQR 0-12 hours).

Endpoints

129 events were observed for the primary outcome (death, unplanned hospitalization or discontinuation of treatment before the first disease assessment), and 80 events for the secondary outcome (death or discontinuation of treatment before the first disease assessment).

ECOG performance status as a predictive model

Clinician-assessed ECOG performance status showed poor ability to predict the occurrence of primary or secondary endpoints, with AUC 0.57 (IC95% 0.52-0.63) and 0.59 (IC95% 0.52-0.65) respectively. Calculated ECOG performance status improved only slightly the predictive ability, with AUC 0.59 (IC95% 0.53-0.65) and 0.6 (IC95% 0.53-0.67) respectively. The sensitivity and specificity values for each cut-off are presented in **Table 2**.

Table 2: ECOG performance status as a predictive model

	Clinician ECOG PS			Strictly calculated ECOG PS		
Outcomes	**AUC (IC95%)**	**threshold**	**Se/Sp (%)**	**AUC (IC95%)**	**threshold**	**Se/Sp (%)**
Primary endpoint	0.57 (0.52-0.63)	>2	3.1/96.2	0.59 (0.53-0.65)	>2	4.5/96.4
		>1	38.8/74.4		>1	57.6/58.3
Secondary endpoint	0.59 (0.52-0.65)	>2	3.8/96.4	0.6 (0.53-0.67)	>2	6.1/96.6
		>1	43.7/73.6		>1	60/56

Predictive models

The first mixed-model was developed on the primary endpoint. The covariates who were selected after backward elimination were: daily time in supine position, functional independence (scale 1 to 4) and type of treatment (chemotherapy or not) and are presented in the first nomogram (**Fig3A**). None of the other variables, including nutritional parameters added significant impact on model accuracy (initial model is provided in **Suppl Appendix 1**). Variables' coefficients and p-values of the final first model are displayed in **Table 3**. This first model showed a slightly better ability to predict the outcome, with AUC 0.67 (IC 95% 0.61-0.74) (**Fig3B**), compared to usual ECOG. This translated, at the optimal threshold of 0.32 on linear prediction, into a Sensitivity of 66%, and Specificity of 59%. Model calibration is presented in the calibration plot (**Fig3C**).

Table 3: Multivariable regression mixed-model for the primary endpoint

Variables	β (coefficient)	OR (IC95%)	p-value
Fixed effects			
Intercept	-1.28	/	0.05
Use of chemotherapy	1.47	4.35 (1.90-9.9)	<0.01
Functional independence	0.32	0.72 (0.53-0.99)	0.04
Time in supine position			
1st interval	0.58	1.78 (1.34-2.80)	0.01
2nd interval	-1.5	0.22 (0.07-0.68)	0.01

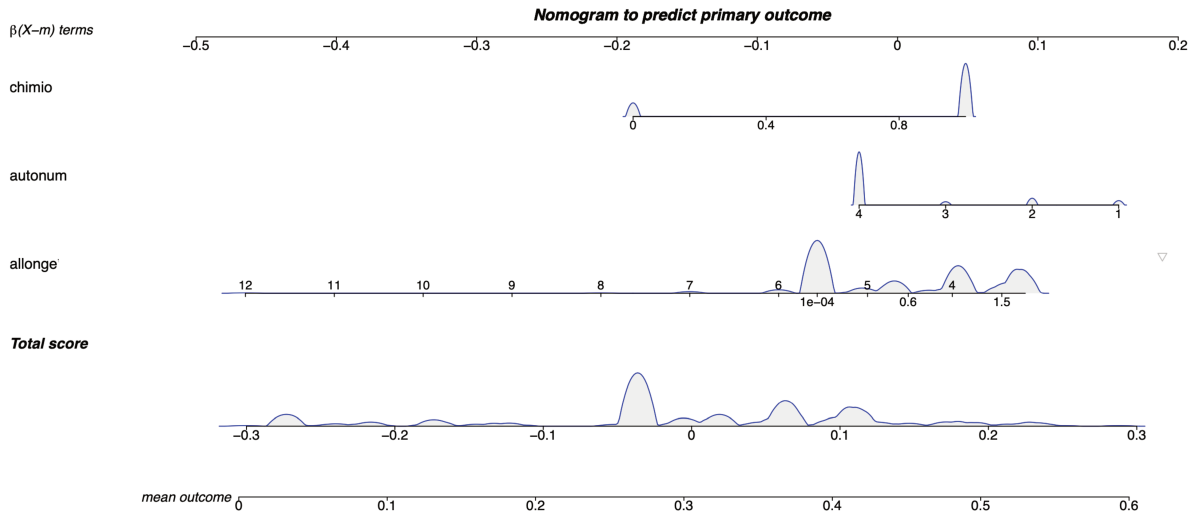


Figure 3A: Nomogram to predict primary endpoint

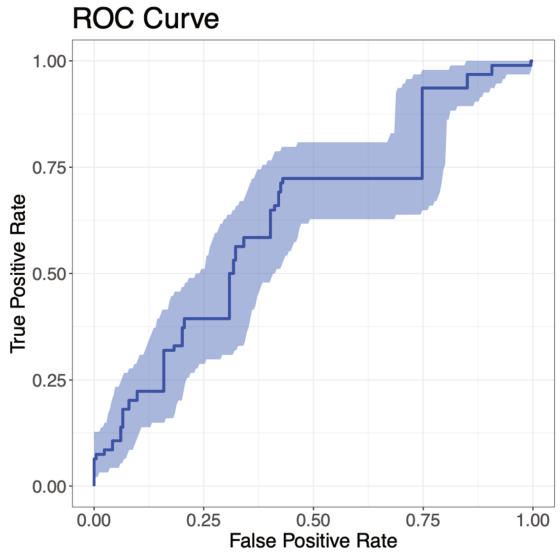


Figure 3B: ROC curve (first model for the primary endpoint)

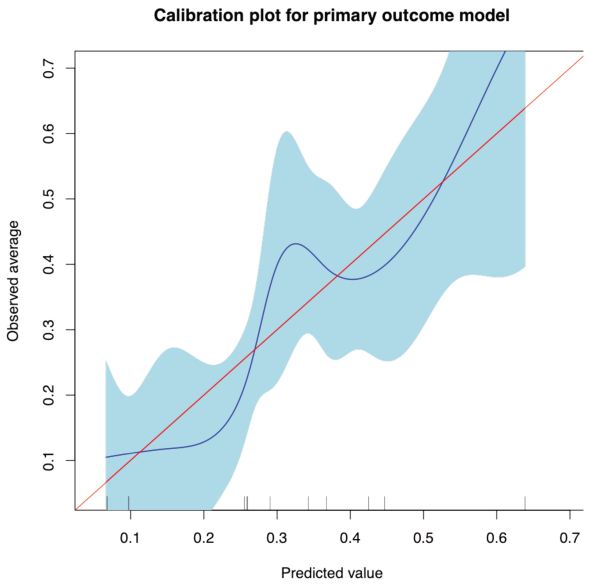


Figure 3C: Calibration plot (first model for the primary endpoint)

Surprisingly, the non linear relation between time in supine position and primary outcome showed a decreased risk beyond 4 hours in supine position (**Figure 4**).

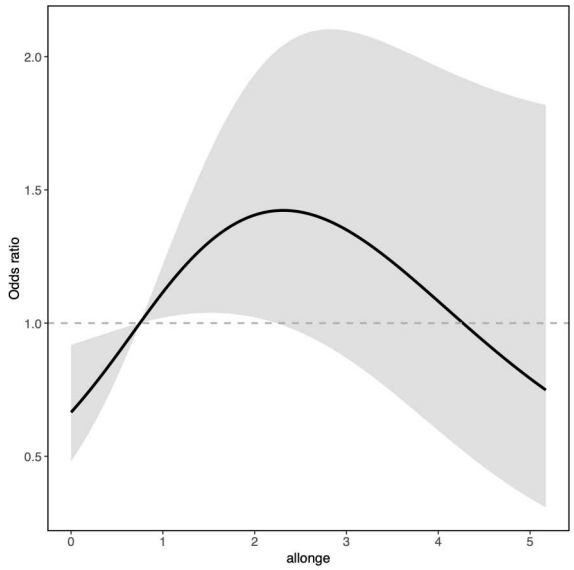


Figure 4: Relation between time in supine position and primary endpoint

The second mixed-model was developed on the secondary endpoint. The covariates selected after backward elimination were again, time in supine position, autonomy and type of treatment. None of the other variables including nutritional parameters added significant impact on model accuracy (initial model is provided in **Suppl Appendix 2**). Coefficients and p-values of the model variables are displayed in **Table 4**. The corresponding nomogram is shown in **Figure 5A**. This second model showed excellent discrimination properties with AUC 0.96 (IC 95% 0.94-0.99), corresponding at the threshold 0.22 for linear predictor to a Sensitivity of 92% and Specificity of 96% (**Fig 5B**). However, this model was associated with a high degree of miscalibration, as shown on the calibration plot (**Fig5C**).

Table 4: Multivariable regression mixed-model for the secondary endpoint			
Variables	β (coefficient)	OR (IC95%)	p-value
Fixed effects			
Intercept	-1.29	/	0.18
Use of chemotherapy	1.38	3.97 (1.18-13.39)	0.03
Functional independence	-0.53	0.59 (0.37-0.94)	0.03
Time in supine position	-0.3	0.74 (0.11-5.06)	0.7

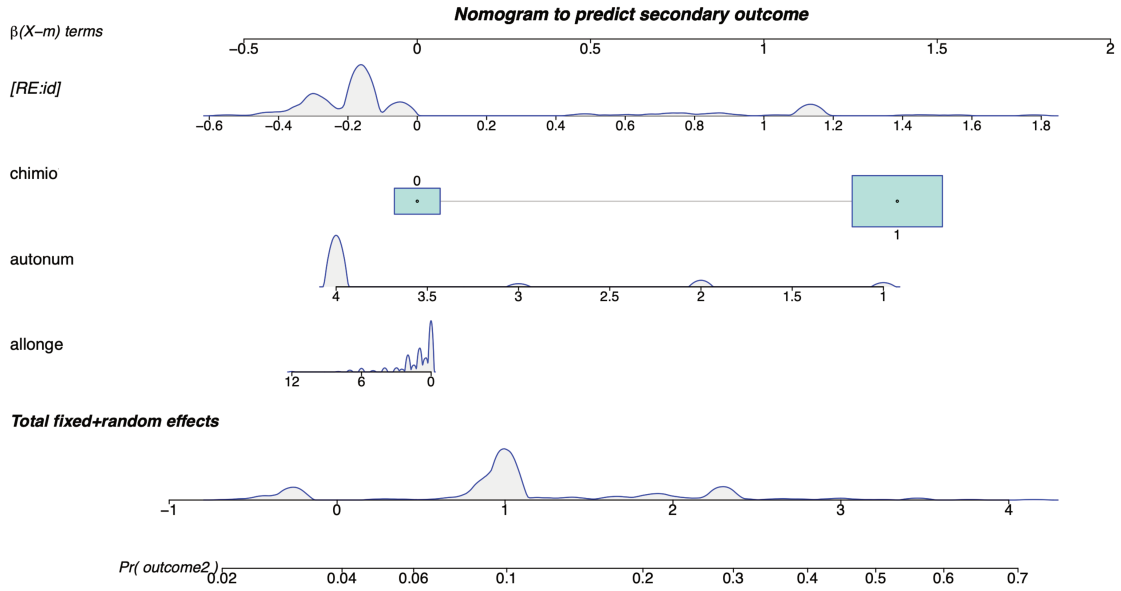


Figure 5A: Nomogram to predict secondary endpoint

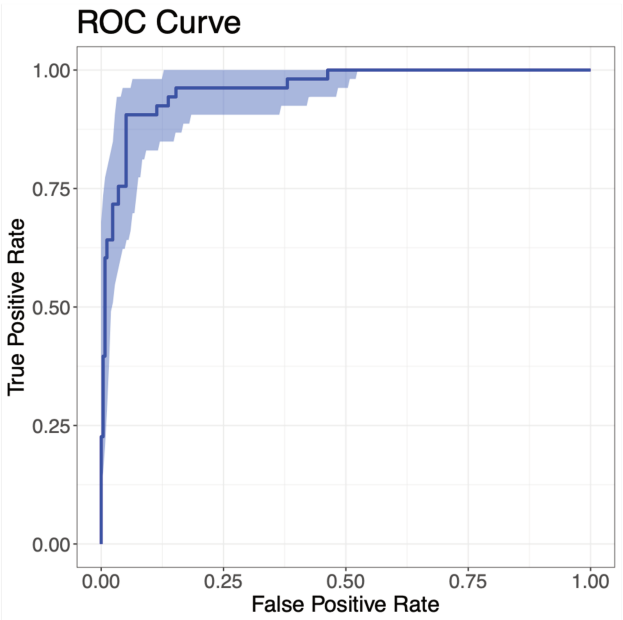


Figure 5B: ROC curve (second model for the secondary endpoint)

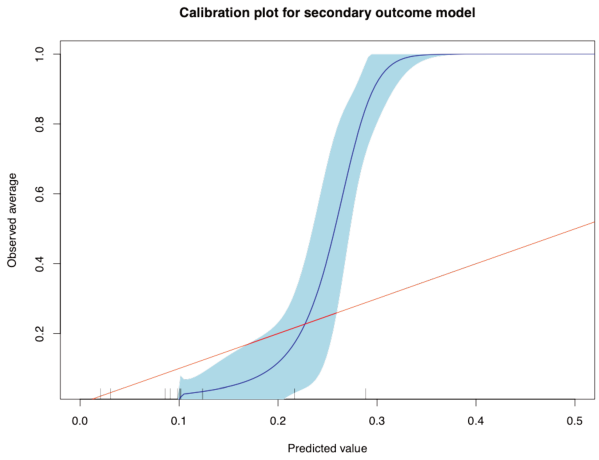


Figure 5C: Calibration plot (second model for the secondary endpoint)

Survival

ECOG performance status (2-3 vs 0-1) was significantly associated to survival (HR=1.92 IC95% 1.28-2.89), as was the first mixed-model on the primary outcome (HR=1.8, IC 95% 1.18-2.64 for a cut-off >0.3 on linear predictor). However, the second mixed-model using the secondary outcome seemed to be more strongly associated with decreased survival (HR= 3.5, IC95% 2.26-5.51 for cut-off >0.22), therefore underlying its relevance (**Fig6A,6B** and **6C**).

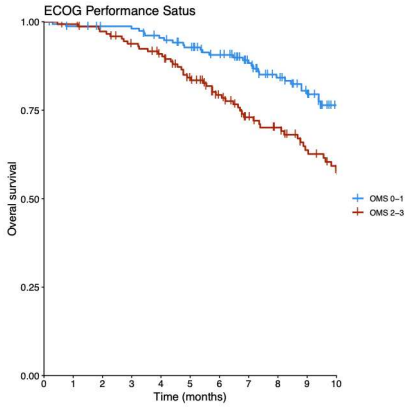


Figure 6A: OS based on the performance status

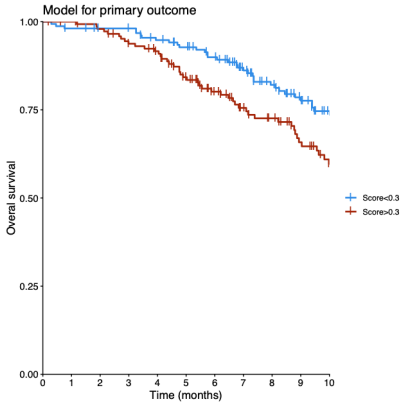


Figure 6B: OS based on the primary endpoint

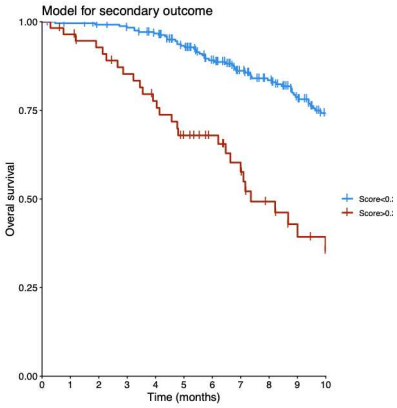


Figure 6C: OS based on the secondary endpoint

PS 2 (ECOG) – subpopulations

The PS 2 (ECOG) – population was very heterogenous as expected. Based on the noted predominant impact of autonomy on the outcome, we created 3 PS 2 (ECOG) – subpopulations: supine position <50% and independent in daily activities (2A), supine position <50% and help needed to leave home (2B) and supine position <50%, independent in hygiene and dressing, but unable to leave home (2C). The corresponding sensitivity and specificity values are presented in **Table 5**.

Table 5: sensitivity and specificity values for each PS2(ECOG)-subpopulation

	Cut-off	Se (%)	Sp (%)
Primary endpoint	>2A	27	81
	>2B	22	84
	>2C	11	92
Secondary endpoint	>2A	32	80
	>2B	29	84
	>2C	19	93

Discussion

ECOG performance status

This study showed a difference between ECOG performance status reported by clinicians and ECOG performance status when calculated. These results are consistent with ECOG scale's subjectivity between clinicians described in other studies (95,97,104,108), and highlights the difficulty in assessing patients' condition, despite the importance of such an assessment. Performance status (ECOG) can be challenging to assess, due to confounding factors, such as older age, or pain for example (115,116).

ECOG 3 was identified as highly predictive of primary endpoint occurrence. However, many events still occurred in patients with ECOG 0-2 performance status, reflecting a poor sensitivity (3.1%). The results were consistent with calculated ECOG and with secondary endpoint, suggesting as expected a heterogeneity in PS 2 (ECOG) – population.

Despite being used for predicting early treatment-related morbidity or mortality, here, ECOG performance status showed poor prediction accuracy for both primary and secondary outcomes. The high rate of complications in ECOG PS >2 is in agreement with current guidelines (12,13,94), which state best supportive care in this population. However, the still high rate in ECOG PS ≤2 underlines the need for a better tool to select patients suitable for systemic treatment (i.e: able to undergo treatment at least until first disease assessment). To our knowledge, this is the first description of ECOG prediction accuracy in early treatment morbidity and mortality. Previous studies only showed association with short-term survival (95–98).

Predictive factors

Surprisingly nutritional parameters (hand grip test, mid-upper arm circumference, weight loss relative to self-reported weight before diagnosis, BMI) did not impact both primary and secondary outcomes. These results differ from another study suggesting that adding nutritional parameters to performance status assessment could enhance treatment completion prediction (111). However, these data were essentially observed in a population undergoing surgery or chemotherapy ± radiation therapy, and not immunotherapy in which nutritional status might not have the same impact on early clinical worsening and is more easily improved than under chemotherapy (117). Plus, it should be noted that most patients in our cohort had good nutritional status, which may result from optimized nutritional support provided throughout patient care. Also, the use of backward stepwise regression might have underestimated statistical association in the initial multivariate model. Therefore, the impact of nutritional parameters on the outcome could have been undermined due to insufficient statistical power.

Cancer subtype or gender did not impact either the outcome. As expected, the type of treatment (chemotherapy or not) did impact the outcome in the first or the second models, this is consistent with what is known of treatment toxicity as well as efficacy (19,22,50,55–57).

The two other explanatory covariates were daily time in supine position and functional independence (scale 1 to 4), obtained by fractionating performance status into its two components, which allowed then to split PS 2 in three new subpopulations PS 2A, 2B and 2C, depending on the independence in daily activities. Functional independence seemed to be the variable most strongly correlated to primary and secondary outcomes. Indeed, G8 questionnaire and comprehensive geriatric assessment (CGA), while incorporating assessments of functional independence and mobility, have been associated with treatment-

related toxicity (76,77). Studies, which are focusing on frailty in older patients, suggest an association between independence in activities of daily living and treatment-related toxicity (118,119). However, these data are limited to geriatric populations.

On the other hand, time in supine position seemed to be less associated with primary and secondary outcomes. Indeed, it can sometimes be increased without reflecting astheny, due to bone metastases for example. Daily time in supine position in this study was reported regardless of the underlying reason. The patient's position could have been influenced by ongoing hospitalization or strict bed rest instructions (120). Some patients could have been considered fit enough to receive a treatment, despite having an ECOG performance status of 3. This is shown by the decreased risk of event in patients with prolonged time at bed.

Predictive models

The first mixed-model lacked discriminatory ability. As explained before, unplanned hospitalization was not a reliable indicator of treatment-related toxicity, as hospitalizations may often be required for other reasons (121). However, this may also be due to incorrect selection of variables, especially related to performance status. We chose time in supine position rather than time at rest including in a chair, as in nowadays society, the vast majority of people are seated most of the day, including in the absence of chronic disease (122). Also, due to the older mean of age in thoracic cancer populations (62) we did not retain "ability to work" as a credible variable as many patients are retired at disease onset. Also, some variables we first wished to assess, as symptoms related to previous incapacity or worsening in the past month could not be assessed due too much missing data.

Early clinical deterioration may not necessarily be attributable to treatment-related toxicity, and may also result from natural disease progression or treatment resistance, potentially associated with brain metastases, systemic corticosteroid use, PD-L1-expression or specific

biomolecular characteristics (123–126). We aimed to develop a simple tool that could be easily used in daily clinical practice.

The second mixed-model showed excellent discriminatory ability, with sensitivity 92% and Specificity 96%. And the second mixed-model using the secondary outcome was the most associated with survival. However, these results should be interpreted with caution, as the internal validation of our model was based on the same cohort that we used to create it and bootstrapping does not fully correct optimism. The calibration plot suggested a high degree of miscalibration. By excluding the unplanned hospitalizations from the outcome (secondary outcome), sensitivity was a little better (60%). Indeed, unplanned hospitalizations seemed to be clinically irrelevant and can as well reflect disease burden as treatment toxicity. It is also important to note that an important part of the prediction accuracy might be taken by the random effect which accounts for patients heterogeneity.

Limitations and strengths:

This study presents several limitations. Its retrospective design carries an inherent risk of missing data and unmeasured confounding. Missing data were handled through complete-case analysis which relies on the assumption that data are missing completely at random which is uncertain. Some variables, such as calculated ECOG PS and functional independence, were assessed retrospectively based on information available in medical records, rather than using validated scales. Our study may have been underpowered to detect associations with nutritional parameters. The heterogeneity of treatment regimens can be considered both a limitation and a strength, as it reflects a real-world clinical practice.

Nonetheless this study has several strengths, including its multicenter design, which reduces the risk of center-related bias. The large cohort size, with a total of 395 cases from 319 patients, was made possible by including multiple cases from the same patient. The use of bootstrapping helps limit overfitting and optimism in predictive accuracy of the models. To

our knowledge, this is the first study to suggest the limited predictive value of ECOG performance status on short-term treatment-related toxicity, despite its use for this purpose. The originality of our study lies in assessing the impact of the two components of performance status which helps partially in improving prediction of this outcome.

Conclusion:

In conclusion, while ECOG performance status is associated with short-term survival, it does not predict short-term treatment-related morbidity. In our study, independence in daily life activities appears to be the key factor, and should be further investigated in future studies to develop a new clinically applicable predictive scale.

III. Discussion

Performance status (ECOG)

Cette étude a permis de montrer une différence entre le performance status évalué par le clinicien, et celui que nous avons calculé. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature sur la subjectivité inter-cliniciens (95,97,104,108), et confirme la difficulté à évaluer l'état clinique du patient, malgré l'importance d'une telle estimation. Cela pourrait être lié à des facteurs de confusion, comme un âge avancé ou des douleurs par exemple (115,116).

La classification PS 3 (ECOG) prédisait avec précision la survenue du critère de jugement principal. Cependant, plusieurs évènements survenaient également en cas de classification PS 0 à 2 (ECOG), reflétant une faible sensibilité (3.1%). Les résultats restaient cohérents avec le PS (ECOG) calculé et le critère de jugement secondaire, suggérant comme attendu, une hétérogénéité de la population PS 2 (ECOG).

Bien qu'elle soit utilisée pour prédire la morbi-mortalité à court terme des traitements systémiques, l'échelle ECOG échouait à prédire les critères de jugement principal et secondaire. La survenue de nombreuses complications chez les patients PS >2 (ECOG) était en accord avec les recommandations (12,13,94), qui préconisent pour eux des soins de support exclusifs. En revanche, le taux tout de même élevé de complications chez les patients PS ≤2 (ECOG) souligne le besoin d'un meilleur outil de sélection des patients aptes à recevoir un traitement systémique (autrement dit, capables de recevoir le traitement au moins jusqu'à la première réévaluation). A notre connaissance, il s'agit de la première description des capacités de prédiction de l'échelle ECOG de la morbi-mortalité en début de traitement systémique. Les études précédentes s'étaient focalisées sur la survie à court-terme (95–98).

Facteurs prédictifs

De façon surprenante, les paramètres nutritionnels (hand-grip test, circonférence brachiale, pourcentage de perte de poids par rapport au poids antérieur à la maladie, IMC) n'impactaient pas significativement les critères de jugement principal et secondaire. Ces résultats diffèrent d'une autre étude qui suggérait que l'adjonction de paramètres nutritionnels à l'évaluation du PS pouvait améliorer la prédiction d'achèvement du traitement (111). Néanmoins, ces données ont été observées principalement chez des patients qui bénéficiaient d'une chirurgie, d'une chimiothérapie ± d'une radiothérapie, et pas d'une immunothérapie, pour laquelle le statut nutritionnel semble ne pas avoir le même impact sur la détérioration clinique initiale et est plus facilement corrigé qu'en cas de chimiothérapie (117). Nous notons que la plupart des patients de notre cohorte présentait un statut nutritionnel satisfaisant, qui pourrait résulter d'un support nutritionnel optimal au cours de leur suivi dans le service. La sélection des variables par régression pas à pas descendante dans le modèle initial multivarié a pu sous-estimer l'association statistique. Par conséquent, l'impact des paramètres nutritionnels sur le critère de jugement a pu être diminué par un manque de puissance.

Le sous-type de cancer et le genre n'impactaient pas non plus le critère de jugement. Comme attendu, le type de traitement (chimiothérapie ou pas) impactait le critère de jugement dans les premier et second modèles, ce qui est cohérent avec les connaissances actuelles sur la toxicité et l'efficacité de la chimiothérapie (19,22,50,55–57).

Les deux autres variables explicatives étaient le temps éveillé passé en décubitus et l'autonomie (échelle de 1 à 4), obtenues par fractionnement du performance status en ses deux composantes, nous permettant ensuite de séparer la population PS 2 en trois nouvelles sous-populations PS 2A, 2B et 2C selon le degré d'autonomie dans les activités du quotidien. L'autonomie était la variable la plus corrélée avec les critères de jugement

primaire et secondaire. En effet, le questionnaire G8 et l'évaluation onco-gériatrique standardisée qui incluent une évaluation de l'autonomie et de la mobilité, sont associés à la toxicité des traitements (76,77). Des études qui se focalisent sur la fragilité de patients âgés suggèrent une association entre autonomie dans les activités du quotidien et toxicité des traitements (118,119). Cependant, ces données restent limitées aux patients gériatriques.

Par ailleurs, le temps éveillé passé en décubitus semblait moins associé aux critères de jugement principal et secondaire, puisqu'il peut être parfois augmenté sans refléter une asthénie, comme par exemple en cas de métastases osseuses. Cette variable était recueillie sans tenir compte du motif sous-jacent. La position du patient pouvait être influencée par une hospitalisation ou une consigne d'alitement pour raison médicale (120). Certains patients ont pu être considérés aptes à recevoir le traitement, tout en ayant un PS évalué à 3. Ceci est présenté par la relation non linéaire qui montre une diminution du risque d'évènements en cas d'alitement prolongé.

Modèles prédictifs

Le premier modèle présentait un faible pouvoir discriminant. Comme expliqué précédemment, les hospitalisations non programmées n'étaient pas pertinentes pour prédire la toxicité, celles-ci pouvant être motivées par de multiples autres raisons (121). Cependant, cela peut être dû à une sélection incorrecte des variables, en particulier celles en rapport avec le PS. Nous avons choisi le temps passé en décubitus plutôt que le temps passé à se reposer au fauteuil, car dans la société sédentaire actuelle, la majorité reste assise, même en l'absence de maladie chronique (122). De plus, en raison d'une moyenne d'âge élevée chez les patients atteints de cancers thoraciques (62), et donc d'une proportion importante de retraités, nous n'avons pas retenu la capacité à travailler comme variable pertinente. D'autre part, certaines variables que nous souhaitions recueillir initialement,

comme les symptômes témoignant d'une incapacité préalable ou la dégradation au cours du dernier mois, n'ont pas pu être évaluées en raison de données manquantes.

La détérioration clinique précoce n'est pas nécessairement attribuable à la toxicité, et peut également résulter de l'évolution naturelle de la maladie ou la résistance au traitement, favorisée par exemple par les métastases cérébrales, la prise d'une corticothérapie systémique, l'expression de PD-L1 ou d'autres caractéristiques biomoléculaires (123–126). Notre objectif était de développer un outil simple d'utilisation pour la pratique clinique quotidienne.

Le second modèle montrait un excellent pouvoir de discrimination, avec une sensibilité à 92% et une spécificité à 96%. Et ce second modèle développé à partir du critère de jugement secondaire était le plus associé à la survie. Néanmoins, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car la validation interne de notre modèle a été réalisée sur la même cohorte utilisée pour le créer. La technique de Bootstrap ne permet pas de corriger complètement l'excès d'optimisme. Le calibration plot suggère une mauvaise calibration. En excluant les hospitalisations non programmées du critère de jugement (critère de jugement secondaire), la sensibilité était légèrement meilleure (60%). En effet, les hospitalisations non programmées ne semblent pas pertinentes cliniquement et peuvent autant refléter la gravité de la maladie que la toxicité du traitement. Une grande partie de la performance prédictive pourrait être attribuée à l'effet aléatoire, qui tient compte de l'hétérogénéité entre les patients.

Forces et limites :

Cette étude présente certaines limites. Le caractère rétrospectif présente un risque inhérent de manque de données et de facteurs de confusion non mesurés. Les données manquantes ont été traitées par une analyse des cas complets, ce qui suppose sans pouvoir en être certain que les données sont manquantes de façon complètement aléatoire. Certaines

variables comme le PS (ECOG) calculé et l'autonomie ont été estimés rétrospectivement, à partir d'informations disponibles dans le dossier patient, sans utiliser des échelles validées. Notre étude peut manquer de puissance pour détecter des associations avec les paramètres nutritionnels. L'hétérogénéité des régimes de traitement est autant une limite qu'une force, puisqu'elle reflète la pratique clinique en vie réelle.

Néanmoins cette étude a plusieurs forces, comme son caractère multicentrique, permettant de réduire l'effet centre. La taille importante de l'échantillon, avec un total de 395 cas à partir de 319 patients, a été permise par l'inclusion de plusieurs cas à partir d'un même patient. L'utilisation du Bootstrap aide à limiter le surajustement et l'optimisme dans la performance prédictive des modèles. A notre connaissance, il s'agit de la première étude à suggérer le faible pouvoir prédictif de l'échelle (ECOG) sur la toxicité à court terme des traitements, bien qu'elle soit utilisée dans ce but. L'originalité de notre étude réside dans l'évaluation de l'impact des deux composantes du performance status, qui aide partiellement à améliorer la prédiction du critère de jugement.

IV. Conclusion

En conclusion, bien que l'échelle de performance status ECOG soit associée à la survie à court terme, elle ne prédit pas la morbidité à court terme des traitements. Dans cette étude, l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne semble être le facteur clef et devrait être évaluer par de futures études pour développer une nouvelle échelle utilisable en vie réelle.

V. Bibliographie

1. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 3 févr 2025]. 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

2. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Mésothéliome pleural [Internet]. [cité 3 févr 2025]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-mesotheliome-pleural

3. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. N Engl J Med. 4 août 2011;365(5):395-409. doi:10.1056/NEJMoa1102873

4. Ru Zhao Y, Xie X, De Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. Cancer Imaging. 2011;11(1A):S79-84. doi:10.1102/1470-7330.2011.9020

5. Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R, et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. The Lancet Oncology. juin 2013;14(7):619-26. doi:10.1016/S1470-2045(13)70158-X

6. AURA – Référentiels en oncologie thoracique [Internet]. [cité 3 févr 2025]. Disponible sur: https://referentiels-aristot.com/

7. Chimiothérapie - Les traitements [Internet]. [cité 3 févr 2025]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie

8. Li C, Qi X, Yan M. Chemotherapy-induced immunogenic cell death in combination with ICIs: a brief review of mechanisms, clinical insights, and therapeutic implications. Front Pharmacol. 5 juin 2025;16:1572195. doi:10.3389/fphar.2025.1572195

9. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Belani CP, Saltzman JN, Pennell NA, Nambudiri GS, et al. Pemetrexed, Bevacizumab, or the Combination As Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: ECOG-ACRIN 5508. JCO. 10 sept 2019;37(26):2360-7. doi:10.1200/JCO.19.01006

10. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, et al. Randomized Phase III Trial of Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed After First-Line Induction With Bevacizumab, Cisplatin, and Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: AVAPERL (MO22089). JCO. 20 août 2013;31(24):3004-11. doi:10.1200/JCO.2012.42.3749

11. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, Barlési F, Gervais R, Westeel V, et al. Randomized, Phase III Study of Gemcitabine or Erlotinib Maintenance Therapy Versus Observation, With Predefined Second-Line Treatment, After Cisplatin-Gemcitabine Induction Chemotherapy in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. JCO. 1 oct 2012;30(28):3516-24. doi:10.1200/JCO.2011.39.9782

12. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. avr 2023;34(4):358-76. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.013

13. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. Annals of Oncology. juill 2021;32(7):839-53. doi:10.1016/j.annonc.2021.03.207

14. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. JCO. 10 mai 2020;38(14):1505-17. doi:10.1200/JCO.19.03136

15. Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 6 déc 2018;379(23):2220-9. doi:10.1056/NEJMoa1809064

16. Li BT, Smit EF, Goto Y, Nakagawa K, Udagawa H, Mazières J, et al. Trastuzumab Deruxtecan in *HER2* -Mutant Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 20 janv 2022;386(3):241-51. doi:10.1056/NEJMoa2112431

17. L'immunothérapie - Traitements médicamenteux [Internet]. [cité 3 févr 2025]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Traitements-medicamenteux/L-immunotherapie

18. Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 3 févr 2025]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action

19. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. The Lancet. mai 2019;393(10183):1819-30. doi:10.1016/S0140-6736(18)32409-7

20. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. mars 2020;21(3):387-97. doi:10.1016/S1470-2045(19)30801-0

21. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. Journal of Thoracic Oncology. oct 2020;15(10):1657-69. doi:10.1016/j.jtho.2020.06.015

22. Reck M, Rodríguez–Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for

Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. JCO. 1 mars 2019;37(7):537-46. doi:10.1200/JCO.18.00149

23. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet. nov 2019;394(10212):1929-39. doi:10.1016/S0140-6736(19)32222-6

24. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. janv 2021;397(10272):375-86. doi:10.1016/S0140-6736(20)32714-8

25. Yan YD, Zhao Y, Zhang C, Fu J, Su YJ, Cui XL, et al. Toxicity spectrum of immunotherapy in advanced lung cancer: A safety analysis from clinical trials and a pharmacovigilance system. eClinicalMedicine. août 2022;50:101535. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101535

26. Mountzios G, Sun L, Cho BC, Demirci U, Baka S, Gümüş M, et al. Tarlatamab in Small-Cell Lung Cancer after Platinum-Based Chemotherapy. N Engl J Med. 2 juin 2025;NEJMoa2502099. doi:10.1056/NEJMoa2502099

27. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated *EGFR* -Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 11 janv 2018;378(2):113-25. doi:10.1056/NEJMoa1713137

28. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected *EGFR* -Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 29 oct 2020;383(18):1711-23. doi:10.1056/NEJMoa2027071

29. Lu S, Kato T, Dong X, Ahn MJ, Quang LV, Soparattanapaisarn N, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III *EGFR* -Mutated NSCLC. N Engl J Med. 15 août 2024;391(7):585-97. doi:10.1056/NEJMoa2402614

30. Shaw AT, Bauer TM, De Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced *ALK* -Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 19 nov 2020;383(21):2018-29. doi:10.1056/NEJMoa2027187

31. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Lee JS, et al. Brigatinib versus Crizotinib in *ALK* -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 22 nov 2018;379(21):2027-39. doi:10.1056/NEJMoa1810171

32. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated *ALK* -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 31 août 2017;377(9):829-38. doi:10.1056/NEJMoa1704795

33. 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. doi:10.1056/NEJMoa2310532

34. Zhou C, Solomon B, Loong HH, Park K, Pérol M, Arriola E, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in *RET* Fusion–Positive NSCLC. N Engl J Med. 16 nov 2023;389(20):1839-50. doi:10.1056/NEJMoa2309457

35. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Annals of Oncology. juill 2019;30(7):1121-6. doi:10.1093/annonc/mdz131

36. 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. Annals of Oncology. avr 2023;34(4):339-57. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.009

37. Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, Girard N, Nicholson AG, Nowak AK, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. Annals of Oncology. févr 2022;33(2):129-42. doi:10.1016/j.annonc.2021.11.005

38. Nie RC, Chen FP, Yuan SQ, Luo YS, Chen S, Chen YM, et al. Evaluation of objective response, disease control and progression-free survival as surrogate end-points for overall survival in anti–programmed death-1 and anti–programmed death ligand 1 trials. European Journal of Cancer. janv 2019;106:1-11. doi:10.1016/j.ejca.2018.10.011

39. Toffart AC, Moro-Sibilot D, Couraud S, Merle P, Perol M, Girard N, et al. Evaluation of RECIST in chemotherapy-treated lung cancer: the Pharmacogenoscan Study. BMC Cancer. déc 2014;14(1):989. doi:10.1186/1471-2407-14-989

40. Zhu G, Yang K, Tang S, Peng L. Progression-free survival assessed per immune-related or conventional response criteria, which is the better surrogate endpoint for overall survival in trials of immune-checkpoint inhibitors in lung cancer: A systematic review and meta-analysis. Cancer Medicine. déc 2021;10(23):8272-87. doi:10.1002/cam4.4347

41. Zhou T, Zheng L, Hu Z, Zhang Y, Fang W, Zhao Y, et al. The Effectiveness of RECIST on Survival in Patients with NSCLC Receiving Chemotherapy with or without Target Agents as First-Line Treatment. Sci Rep. 8 janv 2015;5(1):7683. doi:10.1038/srep07683

42. Zhou Z, Ren S, Chen L, Zhou C, Jiang T. Differences in treatment effect size between progression-free survival and overall survival in anti-PD-1/PD-L1 inhibitors-based trials in advanced NSCLC: a systematic review and meta-analysis. Transl Lung Cancer Res. juin 2021;10(6):2562-72. doi:10.21037/tlcr-21-199

43. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. A Comparison of Response Patterns for Progression-Free Survival and Overall Survival Following Treatment for Cancer With PD-1 Inhibitors: A Meta-analysis of Correlation and Differences in Effect Sizes. JAMA Netw Open. 22 juin 2018;1(2):e180416. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0416

44. Matsuda A, Yamaoka K, Tango T. Quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients receiving palliative chemotherapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. Experimental and Therapeutic Medicine. janv 2012;3(1):134-40. doi:10.3892/etm.2011.368

45. Arnold DT, Hooper CE, Morley A, White P, Lyburn ID, Searle J, et al. The effect of chemotherapy on health-related quality of life in mesothelioma: results from the SWAMP trial. Br J Cancer. mars 2015;112(7):1183-9. doi:10.1038/bjc.2015.77

46. Arnold DT, De Fonseka D, Hamilton FW, Rahman NM, Maskell NA. Prognostication and monitoring of mesothelioma using biomarkers: a systematic review. Br J Cancer. mars 2017;116(6):731-41. doi:10.1038/bjc.2017.22

47. Felip E, Martinez P. Can sensitivity to cytotoxic chemotherapy be predicted by biomarkers? Annals of Oncology. sept 2012;23:x189-92. doi:10.1093/annonc/mds309

48. Sholl LM. Biomarkers of response to checkpoint inhibitors beyond PD-L1 in lung cancer. Modern Pathology. janv 2022;35:66-74. doi:10.1038/s41379-021-00932-5

49. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. JCO. 10 avr 2023;41(11):1999-2006. doi:10.1200/JCO.22.01990

50. Minami-Shimmyo Y, Ohe Y, Yamamoto S, Sumi M, Nokihara H, Horinouchi H, et al. Risk Factors for Treatment-Related Death Associated with Chemotherapy and Thoracic Radiotherapy for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. janv 2012;7(1):177-82. doi:10.1097/JTO.0b013e31823c4c07

51. Näppä U, Lindqvist O, Rasmussen BH, Axelsson B. Palliative chemotherapy during the last month of life. Annals of Oncology. nov 2011;22(11):2375-80. doi:10.1093/annonc/mdq778

52. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in *ALK* -Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 4 déc 2014;371(23):2167-77. doi:10.1056/NEJMoa1408440

53. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

54. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 3 sept 2009;361(10):947-57. doi:10.1056/NEJMoa0810699 PubMed PMID: 19692680.

55. Klastersky J, De Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology. sept 2016;27:v111-8. doi:10.1093/annonc/mdw325

56. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Annals of Oncology. sept 2015;26:v139-51. doi:10.1093/annonc/mdv202

57. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS, Jahn P, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO–EONS–EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. Annals of Oncology. oct 2020;31(10):1306-19. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.003

58. Ohe Y, Yamamoto S, Suzuki K, Hojo F, Kakinuma R, Matsumoto T, et al. Risk factors of treatment-related death in chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. European Journal of Cancer. janv 2001;37(1):54-63. doi:10.1016/S0959-8049(00)00350-6

59. Chennamadhavuni A, Abushahin L, Jin N, Presley CJ, Manne A. Risk Factors and Biomarkers for Immune-Related Adverse Events: A Practical Guide to Identifying High-Risk Patients and Rechallenging Immune Checkpoint Inhibitors. Front Immunol. 26 avr 2022;13:779691. doi:10.3389/fimmu.2022.779691

60. Rached L, Laparra A, Sakkal M, Danlos FX, Barlesi F, Carbonnel F, et al. Toxicity of immunotherapy combinations with chemotherapy across tumor indications: Current knowledge and practical recommendations. Cancer Treatment Reviews. juin 2024;127:102751. doi:10.1016/j.ctrv.2024.102751

61. Takada K, Takamori S, Mizuki F, Miura N, Shikada Y, Shimokawa M. Treatment-related adverse events of combination chemoimmunotherapy versus chemotherapy alone in first-line treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Thorac Dis. janv 2024;16(1):430-8. doi:10.21037/jtd-23-1532

62. Guarga L, Ameijide A, Marcos-Gragera R, Carulla M, Delgadillo J, Borràs JM, et al. Trends in lung cancer incidence by age, sex and histology from 2012 to 2025 in Catalonia (Spain). Sci Rep. 2 déc 2021;11(1):23274. doi:10.1038/s41598-021-02582-8

63. Tang M, Pearson SA, Schaffer AL, Lewis CR, John T, Simes RJ, et al. Are clinical trial eligibility criteria representative of older patients with lung cancer? A population-based data linkage study. Journal of Geriatric Oncology. juill 2021;12(6):930-6. doi:10.1016/j.jgo.2021.02.003

64. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. The Lancet. sept 2011;378(9796):1079-88. doi:10.1016/S0140-6736(11)60780-0

65. Santos FN, Castria TB de, Cruz MR, Riera R. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;(10). doi:10.1002/14651858.CD010463.pub2

66. Léna H, Greillier L, Cropet C, Bylicki O, Monnet I, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus carboplatin-based doublet as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer aged ≥70 years or with an ECOG performance status of 2 (GFPC 08–2015 ENERGY): a randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet Respiratory Medicine. févr 2025;13(2):141-52. doi:10.1016/S2213-2600(24)00264-9

67. Corre R, Decroisette C, Auliac JB, Falchero L, Curcio H, Amrane K, et al. First-Line Pembrolizumab Efficacy in Octogenarians With NSCLCs Expressing ≥ 50% PD-L1 (ESCKEYP GFPC 05-2018). Clinical Lung Cancer. juin 2025;26(4):331-7. doi:10.1016/j.cllc.2025.03.001

68. Yao J, Li S, Bai L, Chen J, Ren C, Liu T, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. eClinicalMedicine. mars 2025;81:103081. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103081

69. Orillard E, Adhikari A, Malouf RS, Calais F, Marchal C, Westeel V. Immune checkpoint inhibitors plus platinum-based chemotherapy compared to platinum-based

chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of older people with advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Lung Cancer Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews. 13 août 2024;2024(8). doi:10.1002/14651858.CD015495

70. Mao Y, Wang A, Ge X, Zhai J, Hu Y, Wang J. PD-1/PD-L1 inhibitors monotherapy vs. combination therapy in elderly advanced NSCLC: a real-world study and nomogram for survival prognosis. BMC Pulm Med. 23 juill 2025;25(1):350. doi:10.1186/s12890-025-03791-x

71. Gomes F, Wong M, Battisti NML, Kordbacheh T, Kiderlen M, Greystoke A, et al. Immunotherapy in older patients with non-small cell lung cancer: Young International Society of Geriatric Oncology position paper. Br J Cancer. 15 sept 2020;123(6):874-84. doi:10.1038/s41416-020-0986-4

72. Baladi A, Tafenzi HA, Zouiten O, Afani L, Essaadi I, El Fadli M, et al. Immunotherapy for Elderly Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Challenges and Perspectives. IJMS. 27 févr 2025;26(5):2120. doi:10.3390/ijms26052120

73. Zhao K, Lu S, Niu J, Zhu H, Tian Y, Yu J. Real-world data on immunotherapy combined with chemotherapy in elderly patients with extensive-stage small cell lung cancer. BMC Cancer. 14 mars 2025;25(1):467. doi:10.1186/s12885-025-13880-z

74. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer: A Prospective Multicenter Study. JCO. 1 sept 2011;29(25):3457-65. doi:10.1200/JCO.2011.34.7625

75. Benderra MA, Paillaud E, Broussier A, Layese R, Tapia CM, Mebarki S, et al. Prediction of moderate and severe toxicities of chemotherapy in older patients with cancer: a propensity weighted analysis of ELCAPA cohort. The Oncologist. 4 nov 2024;29(11):e1523-31. doi:10.1093/oncolo/oyae157

76. Corre R, Greillier L, Le Caër H, Audigier-Valette C, Baize N, Bérard H, et al. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. JCO. 1 mai 2016;34(13):1476-83. doi:10.1200/JCO.2015.63.5839

77. Wu X, Kumar R, Milner-Watts C, Walder D, Battisti NML, Minchom A, et al. The Predictive Value of the G8 Questionnaire in Older Patients with Lung Cancer or Mesothelioma before Systemic Treatment. Clinical Oncology. févr 2023;35(2):e163-72. doi:10.1016/j.clon.2022.10.020

78. Alexandre P. Haute Autorité de santé. 2019.

79. Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines☆. ESMO Open. juin 2021;6(3):100092. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100092

80. Arends J. Malnutrition in cancer patients: Causes, consequences and treatment options. European Journal of Surgical Oncology. mai 2024;50(5):107074. doi:10.1016/j.ejso.2023.107074

81. Trestini I, Sperduti I, Sposito M, Kadrija D, Drudi A, Avancini A, et al. Evaluation of nutritional status in non-small-cell lung cancer: screening, assessment and correlation

with treatment outcome. ESMO Open. 2020;5(3):e000689. doi:10.1136/esmoopen-2020-000689

82. Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? Br J Cancer. 17 mai 2004;90(10):1905-11. doi:10.1038/sj.bjc.6601781 PubMed PMID: 15138470; PubMed Central PMCID: PMC2409471.

83. Yue M, Qin Z, Hu L, Ji H. Understanding cachexia and its impact on lung cancer and beyond. Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine. juin 2024;2(2):95-105. doi:10.1016/j.pccm.2024.02.003

84. Shiroyama T, Nagatomo I, Koyama S, Hirata H, Nishida S, Miyake K, et al. Impact of sarcopenia in patients with advanced non–small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors: A preliminary retrospective study. Sci Rep. 21 févr 2019;9(1):2447. doi:10.1038/s41598-019-39120-6

85. Nishioka N, Uchino J, Hirai S, Katayama Y, Yoshimura A, Okura N, et al. Association of Sarcopenia with and Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. JCM. 3 avr 2019;8(4):450. doi:10.3390/jcm8040450

86. Obomanu E, Ugwu C, Megiso M, Jones C, Verinumbe T, Ratnani A, et al. Optimizing Nutritional Support in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Evidence and Controversies in Oral, Enteral, and Parenteral Approaches. Nutrition & Cancer. 1 mai 2026;78(4/5):265-78. Located at: 192954171. doi:10.1080/01635581.2026.2632656

87. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clinical Nutrition. févr 2017;36(1):11-48. doi:10.1016/j.clnu.2016.07.015

88. Zhou H, Wei J, Sun W, Song Z. Effect of baseline cancer pain on the efficacy of immunotherapy in lung cancer patients. J Thorac Dis. août 2023;15(8):4314-23. doi:10.21037/jtd-23-375

89. Hoon SN, Lawrie I, Qi C, Rahman N, Maskell N, Forbes K, et al. Symptom Burden and Unmet Needs in Malignant Pleural Mesothelioma: Exploratory Analyses From the RESPECT-Meso Study. J Palliat Care. avr 2021;36(2):113-20. doi:10.1177/0825859720948975

90. Dómine Gómez M, Díaz Fernández N, Cantos Sánchez De Ibargüen B, Zugazabeitia Olabarría L, Martínez Lozano J, Poza De Celis R, et al. Association of Performance Status and Pain in Metastatic Bone Pain Management in the Spanish Clinical Setting. Adv Ther. janv 2017;34(1):136-47. doi:10.1007/s12325-016-0435-1

91. Brule SY, Al-Baimani K, Jonker H, Zhang T, Nicholas G, Goss G, et al. Palliative systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer: Investigating disparities between patients who are treated versus those who are not. Lung Cancer. juill 2016;97:15-21. doi:10.1016/j.lungcan.2016.04.007

92. Singh N, Temin S, Baker S, Blanchard E, Brahmer JR, Celano P, et al. Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline. JCO. 1 oct 2022;40(28):3323-43. doi:10.1200/JCO.22.00825

93. Kalemkerian GP, Khurshid H, Ismaila N, for the Systemic Therapy for Small Cell Lung Cancer Guideline Expert Panel, Khurshid H, Ismaila N, et al. Systemic Therapy for Small Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. JCO. janv 2025;43(1):101-5. doi:10.1200/JCO-24-02245

94. Kindler HL, Ismaila N, Bazhenova L, Chu Q, Churpek JE, Dagogo-Jack I, et al. Treatment of Pleural Mesothelioma: ASCO Guideline Update. JCO. 10 mars 2025;43(8):1006-38. doi:10.1200/JCO-24-02425

95. Loprinzi CL, Laurie JA, Wieand HS, Krook JE, Novotny PJ, Kugler JW, et al. Prospective evaluation of prognostic variables from patient-completed questionnaires. North Central Cancer Treatment Group. JCO. mars 1994;12(3):601-7. doi:10.1200/JCO.1994.12.3.601

96. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. European Journal of Cancer. juin 1996;32(7):1135-41. doi:10.1016/0959-8049(95)00664-8

97. Dajczman E, Kasymjanova G, Kreisman H, Swinton N, Pepe C, Small D. Should Patient-Rated Performance Status Affect Treatment Decisions in Advanced Lung Cancer? Journal of Thoracic Oncology. oct 2008;3(10):1133-6. doi:10.1097/JTO.0b013e318186a272

98. Rittberg R, Green S, Aquin T, Bucher O, Banerji S, Dawe DE. Effect of Hospitalization During First Chemotherapy and Performance Status on Small-cell Lung Cancer Outcomes. Clinical Lung Cancer. sept 2020;21(5):e388-404. doi:10.1016/j.cllc.2020.02.013

99. O'Mahony S, Nathan S, Mohajer R, Bonomi P, Batus M, Fidler MJ, et al. Survival Prediction in Ambulatory Patients With Stage III/IV Non-Small Cell Lung Cancer Using the Palliative Performance Scale, ECOG, and Lung Cancer Symptom Scale. Am J Hosp Palliat Care. mai 2016;33(4):374-80. doi:10.1177/1049909115570707

100. Schuette W, Blankenburg T, Guschall W, Dittrich I, Schneider M, Schweisfurth H, et al. Multicenter Randomized Trial for Stage IIIB/IV Non–Small-Cell Lung Cancer Using Every-3-Week Versus Weekly Paclitaxel/Carboplatin. Clinical Lung Cancer. mars 2006;7(5):338-43. doi:10.3816/CLC.2006.n.016

101. Lee SM, Schulz C, Prabhash K, Kowalski D, Szczesna A, Han B, et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. The Lancet. août 2023;402(10400):451-63. doi:10.1016/S0140-6736(23)00774-2

102. Sculier JP, Lafitte JJ, Paesmans M, Lecomte J, Alexopoulos CG, Van Cutsem O, et al. Chemotherapy improves low performance status lung cancer patients. Eur Respir J. déc 2007;30(6):1186-92. doi:10.1183/09031936.00034507

103. Tomasik B, Bieńkowski M, Braun M, Popat S, Dziadziuszko R. Effectiveness and safety of immunotherapy in NSCLC patients with ECOG PS score ≥2 – Systematic review and meta-analysis. Lung Cancer. août 2021;158:97-106. doi:10.1016/j.lungcan.2021.06.004

104. Collins JT, Noble S, Davies HE, Farewell D, Lester JF, Parry D, et al. Performance status agreement assessed by the patient and clinician in a rapid access lung cancer service: Can either predict completion of treatment? Eur J Cancer Care. mai 2019;28(3). doi:10.1111/ecc.13004

105. Kancharla H, Gundu N, Pathak N, Vandidassane I, Khurana S, Pushpam D, et al. Cytotoxic chemotherapy in advanced non–small cell lung cancer with poor performance status: A retrospective analysis from routine clinical practice. Current Problems in Cancer. juin 2020;44(3):100550. doi:10.1016/j.currproblcancer.2020.100550

106. Zukin M, Barrios CH, Rodrigues Pereira J, De Albuquerque Ribeiro R, De Mendonça Beato CA, Do Nascimento YN, et al. Randomized Phase III Trial of Single-Agent Pemetrexed Versus Carboplatin and Pemetrexed in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 2. JCO. 10 août 2013;31(23):2849-53. doi:10.1200/JCO.2012.48.1911

107. Tisnado D, Malin J, Kahn K, Landrum MB, Fletcher R, Klabunde C, et al. Variations in Oncologist Recommendations for Chemotherapy for Stage IV Lung Cancer: What Is the Role of Performance Status? JOP. juill 2016;12(7):653-62. doi:10.1200/JOP.2015.008425

108. Schnadig ID, Fromme EK, Loprinzi CL, Sloan JA, Mori M, Li H, et al. Patient-physician disagreement regarding performance status is associated with worse survivorship in patients with advanced cancer. Cancer. 15 oct 2008;113(8):2205-14. doi:10.1002/cncr.23856

109. Ball D, Thursfield V, Irving L, Mitchell P, Richardson G, Torn-Broers Y, et al. Evaluation of the Simplified Comorbidity Score (Colinet) as a prognostic indicator for patients with lung cancer: A cancer registry study. Lung Cancer. nov 2013;82(2):358-61. doi:10.1016/j.lungcan.2013.08.011

110. Bourgeois H, Grudé F, Solal-Céligny P, Dupuis O, Voog E, Ganem G, et al. Clinical validation of a prognostic tool in a population of outpatients treated for incurable cancer undergoing anticancer therapy: PRONOPALL study. Annals of Oncology. juill 2017;28(7):1612-7. doi:10.1093/annonc/mdx172

111. Collins JT, Noble S, Chester J, Davies HE, Evans WD, Farewell D, et al. The value of physical performance measurements alongside assessment of sarcopenia in predicting receipt and completion of planned treatment in non-small cell lung cancer: an observational exploratory study. Support Care Cancer. janv 2018;26(1):119-27. doi:10.1007/s00520-017-3821-6

112. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. Journal of Clinical Epidemiology. déc 1996;49(12):1373-9. doi:10.1016/S0895-4356(96)00236-3

113. Muthu V, Mylliemngap B, Prasad K, Behera D, Singh N. Adverse effects observed in lung cancer patients undergoing first-line chemotherapy and effectiveness of supportive care drugs in a resource-limited setting. Lung India. 2019;36(1):32. doi:10.4103/lungindia.lungindia_321_17

114. Stepwise Regression - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 11 août 2026]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/topics/computer-science/stepwise-regression

115. Carbonell ALI, De Lourdes Chauffaille M. Limitations of performance status assessment in elderly with acute myeloid leukemia. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. juill 2015;37(4):259-62. doi:10.1016/j.bjhh.2015.03.007

116. Blaya Boluda N, García-Torralba E, García-Romero A, Rodríguez García P, Montenegro S, Sánchez-Canovas M, et al. Effect of patient factors and quality of life on ECOG assignment and inter-rater agreement in hospitalized cancer patients. The Oncologist. 8 mai 2026;31(6):oyag156. doi:10.1093/oncolo/oyag156

117. De La Torre-Montero JC, Serra-López J, Alvárez-García R, Battle-Vidal M, Gil-Gómez N, Beorlegui-Murillo P, et al. Nutritional Status in Locally Advanced or Metastatic Solid Cancer Patients Treated With Chemotherapy, Radiotherapy, and Immunotherapy in Spanish Outpatient Oncology Units. Seminars in Oncology Nursing. févr 2025;41(1):151801. doi:10.1016/j.soncn.2024.151801

118. Ruiz J, Miller AA, Tooze JA, Crane S, Petty WJ, Gajra A, et al. Frailty assessment predicts toxicity during first cycle chemotherapy for advanced lung cancer regardless of chronologic age. Journal of Geriatric Oncology. janv 2019;10(1):48-54. doi:10.1016/j.jgo.2018.06.007

119. Kanazu M, Shimokawa M, Saito R, Mori M, Tamura A, Okano Y, et al. Predicting systemic therapy toxicity in older adult patients with advanced non-small cell lung cancer: A prospective multicenter study of National Hospital Organization in Japan. Journal of Geriatric Oncology. nov 2022;13(8):1216-22. doi:10.1016/j.jgo.2022.07.011

120. Oldenburger E, Brown S, Willmann J, Van Der Velden JM, Spałek M, Van Der Linden YM, et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with complicated bone metastases. Radiotherapy and Oncology. août 2022;173:240-53. doi:10.1016/j.radonc.2022.06.002

121. Sánchez JC, Nuñez-García B, Ruano-Ravina A, Blanco M, Martín-Vegue AR, Royuela A, et al. Patterns and outcome of unplanned care in lung cancer patients: an observational study in a medical oncology department. Transl Lung Cancer Res. août 2023;12(8):1752-65. doi:10.21037/tlcr-23-48

122. Saidj M, Menai M, Charreire H, Weber C, Enaux C, Aadahl M, et al. Descriptive study of sedentary behaviours in 35,444 French working adults: cross-sectional findings from the ACTI-Cités study. BMC Public Health. déc 2015;15(1):379. doi:10.1186/s12889-015-1711-8

123. Ashrafi A, Akter Z, Modareszadeh P, Modareszadeh P, Berisha E, Alemi PS, et al. Current Landscape of Therapeutic Resistance in Lung Cancer and Promising Strategies to Overcome Resistance. Cancers. 20 sept 2022;14(19):4562. doi:10.3390/cancers14194562

124. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. JCO. 1 oct 2018;36(28):2872-8. doi:10.1200/JCO.2018.79.0006

125. Sereno M, Hernandez De Córdoba I, Gutiérrez-Gutiérrez G, Casado E. Brain metastases and lung cancer: molecular biology, natural history, prediction of response and efficacy of immunotherapy. Front Immunol. 12 janv 2024;14:1297988. doi:10.3389/fimmu.2023.1297988

126. Ando K, Kenmotsu H, Nishibori Y, Tamura A, Matsuda S, Morita M, et al. Deterioration of performance status before administration of chemotherapy as a prognostic factor in untreated advanced non-small cell lung cancer. Cancer Treatment and Research Communications. 2025;43:100915. doi:10.1016/j.ctarc.2025.100915

Appendix

Variables	p-value
Fixed effects	
Intercept	0.37
Time in supine position	0.76
Functional independence	**0.17**
Handgrip test	0.48
Weight loss percentage	0.65
Use of chemotherapy	**<0.001**
Type of lung cancer	0.33
Age	0.47
Gender	0.64

Suppl Appendix 1: Initial multivariable mixed-effects regression model for the primary endpoint

Variables	p-value
Fixed effects	
Intercept (coefficient -2.3)	0.52
Time in supine position	0.71
Functional independence	**0.17**
Handgrip test	**0.11**
Weight loss percentage	0.97
BMI	0.36
Use of chemotherapy	**0.114**
Type of lung cancer	0.98
Age	0.57

Suppl Appendix 2: Initial multivariable mixed-effects regression model for the secondary endpoint

AUTEURE : Nom : LE RUE **Prénom : Adèle**
Date de soutenance : 17 septembre 2026
Titre de la thèse : Développement d'une échelle de performance status prédictive de morbi-mortalité à court terme sous traitement systémique non ciblé pour les cancers thoraciques

Thèse - Médecine - Lille « 2026 »
Cadre de classement : Doctorat de médecine
DES + FST/option : DES Pneumologie, FST Oncologie
Mots-clés : Cancer du poumon, Mésothéliome pleural, Performance status, Toxicité liée au traitement

Résumé :

Contexte : Les recommandations actuelles pour les cancers thoraciques (cancer du poumon (CP) et mésothéliome pleural (MP)) s'appuient sur l'évaluation de l'état général ou *performance status* (PS) pour guider la réalisation du traitement systémique. Les objectifs sont d'évaluer la valeur prédictive de morbi-mortalité à court-terme du PS (via l'échelle ECOG), et celle d'une nouvelle échelle prédictive développée à partir d'une évaluation détaillée du PS et de variables supplémentaires.
Méthode : Dans cette étude rétrospective multicentrique, comprenant 395 patients, dont 356 CP et 39 MP, nous avons développé des modèles prédictifs de morbi-mortalité reliée au traitement, basés sur les données recueillis à C1J1 relatives aux différentes dimensions du PS (le temps passé en décubitus et l'autonomie) et aux variables nutritionnelles.
Le critère de jugement principal (CJP) correspond à la survenue de décès, hospitalisations non programmées ou interruptions de traitement avant la première réévaluation (premier modèle) et le critère de jugement secondaire (CJS) de décès ou d'interruptions de traitement avant cette réévaluation (second modèle). Le pouvoir prédictif de ces modèles est évalué par l'AUC d'une courbe ROC, et les sensibilités et spécificités pour différents seuils.
Résultats : Le PS évalué par le clinicien était associé à une AUC à 0.57 (IC95% 0.52-0.63) pour le CJP et 0.59 (IC95% 0.52-0.65) pour le CJS. L'AUC du premier modèle pour le CJP était à 0.67 (IC95% 0.61-0.74). L'AUC du second modèle pour le CJS était de 0.96(IC95% 0.94-0.99).
Conclusion : Malgré une association avec la survie, le PS évalué par ECOG prédit mal la morbi-mortalité liée au traitement. Un modèle permettant des variations indépendantes des différentes dimensions du PS prédit légèrement mieux la morbi-mortalité. Des études de validations externes restent nécessaire pour confirmer ces résultats.

Composition du Jury :
Président : Monsieur le Professeur Alexis CORTOT
Assesseurs : Monsieur le Docteur Simon BALDACCI, Monsieur le Docteur Xavier DHALLUIN, Madame la Docteure Soraya BORDIER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Clément GAUVAIN