



**HAL**  
open science

# Facteurs pronostiques de survie des patients inclus dans les essais cliniques de phase II en oncologie

Damien Joly

► **To cite this version:**

Damien Joly. Facteurs pronostiques de survie des patients inclus dans les essais cliniques de phase II en oncologie. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01485326

**HAL Id: dumas-01485326**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01485326>**

Submitted on 8 Mar 2017

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

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

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

N° 16

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 JANVIER 2017

**Par Mr Damien JOLY**

Né le 25 mai 1987 à Poitiers

**FACTEURS PRONOSTIQUES DE SURVIE DES PATIENTS INCLUS  
DANS LES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE II EN ONCOLOGIE**

Directeur de Thèse

**Professeur Antoine ITALIANO**

Jury

**Professeur Simone MATHOULIN-PELISSIER**  
**Professeur Pierre SOUBEYRAN**  
**Professeur Rodolphe THIEBAUT**  
**Docteur Yves MONTARIOL**

**Présidente**



# SOMMAIRE

<b>1. Introduction .....</b>	<b>1</b>
1.1. Le développement pharmacologique, spécificités en oncologie .....	1
1.2. Essais cliniques de phase II : place dans le développement pharmacologique .....	2
1.3. Point de vue des patients .....	3
1.4. Essais cliniques : pour qui? .....	4
1.5. "90 Days Mortality" .....	4
<b>2. Matériel et méthodes .....</b>	<b>6</b>
2.1. Recueil des données .....	6
2.2. Analyse statistique .....	8
<b>3. Résultats .....</b>	<b>10</b>
3.1. Caractéristiques des essais cliniques .....	10
3.2. Caractéristiques cliniques et biologiques des patients .....	11
3.3. Caractéristiques relatives au suivi des patients .....	15
3.4. Survie globale et survie sans progression .....	17
3.5. Décès précoces : analyse univariée .....	21
3.6. Décès précoces : analyse multivariée .....	23
3.7. Score de survie : modèle final .....	26
<b>4. Discussion .....</b>	<b>29</b>
<b>5. Bibliographie .....</b>	<b>31</b>



# 1. Introduction

## 1.1. Le développement pharmacologique, spécificités en oncologie

Les patients atteints de cancer représentent une part croissante de la patientèle des médecins généralistes. A titre d'exemple, entre 1980 et 2005, nous sommes passés de 278,0 à 392,1 cas de cancers pour 100 000 hommes et de 176,6 à 254,1 cas pour 100 000 femmes (1). Au cours de la période 2004-2008, le cancer représente la première cause de décès en France chez l'homme (33 % de l'ensemble des décès masculins) et la deuxième cause chez la femme (24 % de l'ensemble des décès féminins). Le cancer est la première cause de décès prématurés avant 65 ans aussi bien chez l'homme que chez la femme. (1)

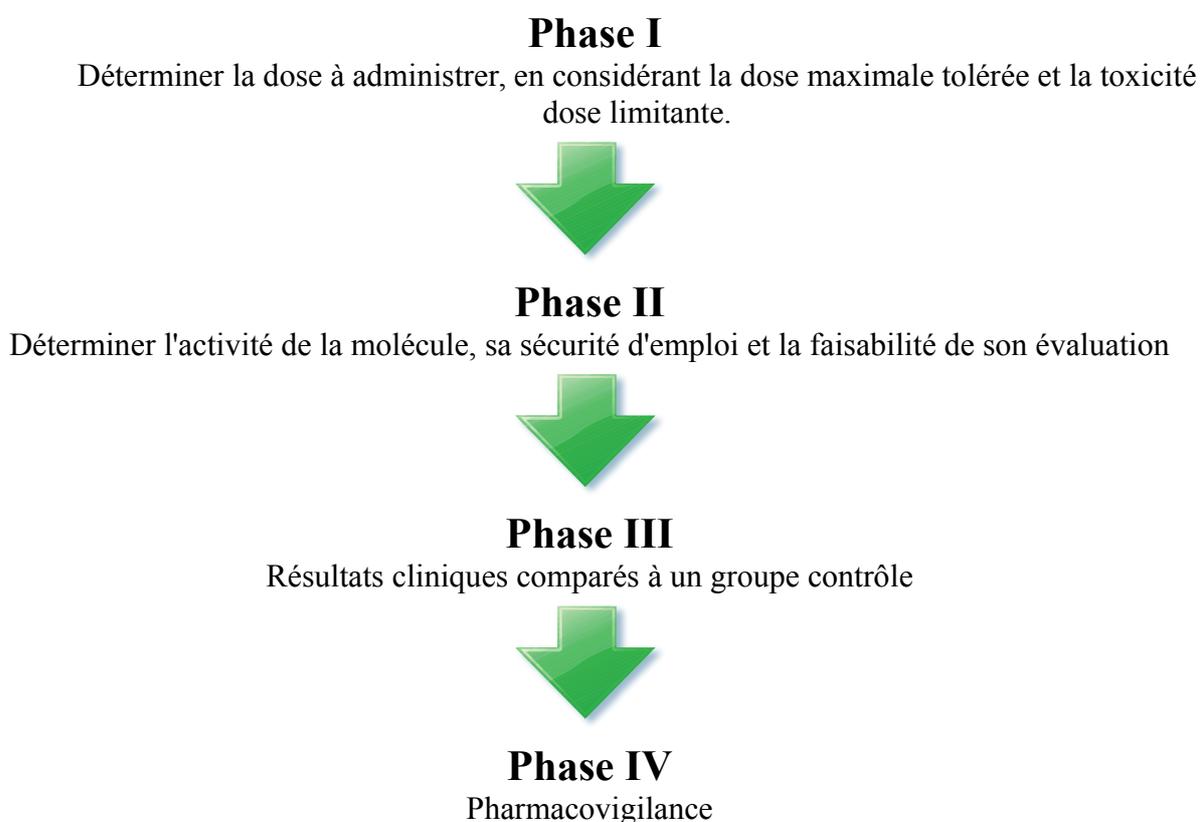
La recherche clinique joue ainsi un rôle majeur dans la lutte contre le cancer en ayant pour objectif d'identifier et de valider de nouvelles stratégies thérapeutiques. Après une phase pré-clinique indispensable, le développement clinique d'un médicament passe par plusieurs étapes successives. (2)

Les essais de phase I sont des essais de première administration chez l'être humain. Leur objectif est de rechercher la dose maximale tolérée (administration de doses progressivement croissantes par pallier jusqu'à une toxicité dose limitante), de déterminer le schéma optimal d'administration, les inconvénients et donc les contre-indications éventuelles. Ces essais permettent d'établir le profil de toxicité, les caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques mais aussi de rechercher des signes précoces d'efficacité. A la différence des autres disciplines, les patients inclus dans des essais cliniques de phase I en cancérologie ne sont pas des volontaires sains mais des patients malades. En effet, longtemps les traitements développés en cancérologie étaient éminemment toxiques et il n'était pas éthique de faire subir cette toxicité à des volontaires sains. Par ailleurs, les essais de phase I peuvent représenter une opportunité thérapeutique chez des patients atteints de cancer et pour qui les traitements conventionnels ont échoués.

Les essais de phase II ont pour objectif de confirmer l'activité clinique et la sécurité du médicament dans une population bien définie. L'efficacité de la molécule est testée pour une indication posée et avec un protocole d'administration donné ; la tolérance doit être acceptable. Une hypothèse statistique est posée. Le développement du médicament ne sera poursuivi que si cette hypothèse est vérifiée.

Dans les essais cliniques de phase III, la molécule sera comparée au traitement de référence dans la même indication ou à un placebo. Il y a là, en règle générale, un grand nombre de patients inclus, ce sont des études comparatives, randomisées. L'hypothèse posée est le plus souvent une hypothèse de supériorité par rapport au traitement de référence ou au placebo. L'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) est conditionnée par le succès de cette étape.

La phase IV est une phase de pharmacovigilance intervenant après l'AMM. Elle permet de compléter les connaissances sur le profil de sécurité du médicament via la déclaration de tout événement indésirable inattendu survenu sous traitement. C'est le rôle de tout médecin traitant de les déclarer. (3)



## 1.2. Essais cliniques de phase II : place dans le développement pharmacologique

Ces dernières années, le développement de nouveaux médicaments, notamment les thérapies dites ciblées, a permis des avancées considérables dans la lutte contre le cancer. Cela s'est illustré par l'importante augmentation du nombre de médicaments arrivés sur le

marché (près de 200 nouvelles thérapies différentes en oncologie sur la période 1995-2007). (4)

En France, suite au plan cancer (2009 – 2013), on enregistre une augmentation du nombre de patients inclus dans les essais cliniques de 57% par rapport à 2008. Plus de 34000 patients inclus dans des essais cliniques en 2010 en cancérologie sur le plan national (l'Aquitaine arrivant en 8ème position sur les 21 régions, le Grand Ouest 1er parmi les 7 canceropôles). (5) Ces directives se confirment suite au plan cancer 2014-2019 avec l'objectif d'inclure 50 000 patients par an dans des essais cliniques notamment dans les phases précoces (I et II) avec la création de nouveaux centres labellisés de phase précoce (CLIP). (6)

Les essais de phase II représentent une étape clé du développement d'un nouvel agent anti-cancéreux. Une fois l'essai de phase II terminé, les investigateurs doivent avoir un maximum d'informations pour comprendre la toxicité et la pharmacocinétique de la molécule étudiée, et avoir des indications robustes sur l'activité anti-tumorale. En fonction de ces informations, ils décident d'arrêter ou poursuivre le développement de cette thérapie. Ainsi de nombreux agents anti-cancéreux arrivés en phase II n'ont jamais obtenu l'autorisation de mise sur le marché, les critères de tolérance et d'efficacité justifiant la poursuite de leur développement n'ayant pas été réunis. (7)

### 1.3. Point de vue des patients :

L'intérêt pour les essais thérapeutiques trouve un réel écho chez les patients comme le montrent différentes études.

Dans une étude multicentrique réalisée au Royaume-Uni, lorsque les patients étaient informés de la possibilité de participer à un essai clinique pour leur maladie, 42% étaient d'accord pour participer, 48% restaient indécis et seulement 10% refusaient de participer.

Chez les patients indécis, il semble que les patients soient partagés entre espoir et peur de l'inconnu. Il apparaît nettement la nécessité d'une information claire et une réassurance. Les patients sont prêts à prendre part à la recherche clinique et sont attirés par le fait d'être traités avec un intérêt spécial et de la possibilité de suivi rapproché de leur maladie. (8)

Une étude plus récente et réalisée à grande échelle en interrogeant un échantillon représentatif de la population américaine de plus de 18 ans montre que plus de la moitié des personnes interrogées seraient favorables à la participation à un essai clinique s'ils avaient une maladie grave comme le cancer. (9)

Les essais cliniques représentent donc une réelle attente des patients.

En Ecosse (Aberdeen), une étude a été menée, certes à petite échelle, pour recueillir les motivations des patients et leurs attentes à l'inclusion dans les études de phase I et II. Il en résulte que sur les 39 patients interrogés (26 pour les phases I, 13 pour les phases II) :

- 71% des patients rapportent que la survie aussi longtemps que possible est le plus important.
- 60% des patients préfèrent avoir une meilleure qualité de vie pour une durée de vie plus courte plutôt que souffrir pour une durée plus longue.

Leurs réponses démontrent l'importance qu'ils accordent à la fois la survie et la qualité de vie, bien que les réponses semblent incompatibles entre elles (la survie aussi longtemps que possible était le plus important, alors que la qualité de vie était plus importante que la survie). La réponse des patients semble être en lien avec la façon dont les déclarations ont été formulées, mais survie et qualité de vie émergent comme deux grands vecteurs d'espoir. (10)

#### 1.4. Essais cliniques : pour qui ?

Face à ces attentes, les essais cliniques doivent apporter une réponse claire et robuste, et par conséquent avoir un protocole bien établi. Cela se traduit entre autre par une bonne sélection des patients, avec des critères d'inclusion et d'exclusion précis. Cette sélection rigoureuse permet notamment d'éviter d'inclure des patients précaires dont l'espérance de vie ne permettrait pas d'évaluer correctement l'efficacité du traitement proposé. (11)

Actuellement, les critères d'inclusion des patients des essais cliniques semblent nombreux et assez hétérogènes (12) mais reposent essentiellement sur l'absence de défaillance d'organe, sur le Performance Status du patient et sur une espérance de vie estimée à plus de 3 mois qui reste difficile à prévoir pour le clinicien, faute d'éléments objectifs. (13)

En effet, malgré la présence de ce critère, près de 20% des patients inclus dans les essais cliniques de phase I décèdent avant les 3 mois, preuve des difficultés à évaluer leur espérance de vie à court ou moyen terme. (14)

#### 1.5. « 90 Days Mortality »

De multiples scores de survie globale, étudiés pour les essais cliniques de phase I recensent plusieurs paramètres influant la survie globale à 3 mois :

Les facteurs associés retrouvés sont multiples et à titre non exhaustif on peut citer :

- ECOG Performance Status élevé, nombre de sites métastatiques élevé,
- Taux de croissance de la tumeur élevé,
- Hémoglobine inférieure à la normale, hyperleucocytose, lymphopénie, polynucléaires neutrophiles (PNN) élevés, thrombocytose, Lactate Déshydrogénase (LDH) élevée, albuminémie basse, hyponatrémie, phosphatases alcalines sériques (PAS) élevées. [\(13\)](#) [\(15\)](#) [\(16\)](#) [\(17\)](#) [\(18\)](#) [\(19\)](#) [\(20\)](#) [\(21\)](#)

Parmi ces scores, le score du Royal Marsden Hospital (RMS) retient l'attention. [\(22\)](#)

Il a été réalisé de façon prospective, et validé à plusieurs reprises à travers différentes études pour les patients inclus dans les essais de phase I toutes tumeurs confondues : par les mêmes auteurs, [\(23\)](#) au MD Anderson, [\(24\)](#) puis dans quatre centres français. [\(25\)](#)

Ce score retient parmi 13 variables analysées : albumine inférieure à 35 g/L, LDH supérieurs à la normale et plus de 2 sites métastatiques comme étant des facteurs indépendants influençant la survie globale. Les patients avec un score élevé ont significativement une survie globale plus courte, et cela peut permettre une meilleure sélection des patients à l'inclusion dans les essais cliniques de phase I en oncologie. Ce score de 0 à 3 se calcule simplement en additionnant 1 point pour chaque paramètre énoncé ci-dessus. Deux groupes (0 et 1) et (2 et 3) de survie globale significativement différents émergent : le premier considéré comme à risque faible, le deuxième comme à risque élevé. L'étude initiale retrouve alors une différence significative de survie globale de 50 semaines entre les 2 groupes, en faveur d'un score de risque pronostic faible.

Ce type de score n'existe pas pour les phases II et les efforts faits pour améliorer les critères d'inclusion pour les phases I doivent trouver écho pour les phases II. [\(26\)](#)

En effet, des critères comme « une espérance de vie suffisante » ne peuvent plus suffire. [\(27\)](#)

Un score pronostique de la survie peut-il être déterminé et validé dans les études de phase II en oncologie? L'objectif de notre travail est de déterminer des facteurs pronostiques de survie permettant d'éviter d'inclure dans les essais thérapeutiques des patients dont l'espérance de vie est inférieure à 3 mois.

## 2. Matériel et méthodes

### 2.1. Recueil des données

Nous avons mené cette étude à l'Institut Bergonié, centre régional de lutte contre le cancer de Bordeaux et du Sud Ouest.

Les critères d'inclusion étaient des patients majeurs inclus dans des essais cliniques de phase II à l'institut Bergonié entre janvier 2008 et décembre 2012, ayant une néoplasie avancée ou métastatique, toutes tumeurs solides confondues ; essais cliniques évaluant l'efficacité de traitement médicamenteux spécifiques (chimiothérapie, thérapie ciblée et hormonothérapie). Les patients devaient avoir reçu au moins une dose de traitement pour être inclus.

Les critères d'exclusion étaient : les essais cliniques évaluant des soins de support, des procédures de radiothérapie ou de chirurgie, les hémopathies, les essais de phase I ou III, les patients de moins de 18 ans.

Pour chacun des patients sélectionnés nous avons recueilli de manière rétrospective les variables suivantes au moment de l'inclusion dans l'essai :

- Données Cliniques dans le dossier des patients :
  - âge
  - sexe
  - Indice de Masse Corporelle (IMC)
  - Performance Status – ECOG
  - Localisation Tumorale Primitive (sein, gynécologie, poumon, uro-génital, sarcome, digestif, thyroïde)
  - Nombre de sites métastatiques et leurs localisations.
- Données biologiques : (valeur : inférieure à la normale, normale, supérieure à la normale)
  - Hémoglobine
  - Plaquettes
  - Leucocytes
  - Lymphocytes
  - Protéine C Réactive (CRP)
  - Albumine

- ALAT
- ASAT
- Phosphatases Alcalines
- Lactate Deshydrogenase
- Natrémie
- Kaliémie
- Calcémie
- Données relatives aux essais cliniques dans le protocole de chaque essai :
  - Origine des patients (Institut Bergonié, Centre Hospitalo-Universitaire (CHU), Centre Hospitalier Général (CHG), clinique privé, autre)
  - Type de Traitement : Chimiothérapie, Thérapie Ciblée, Hormonothérapie, ou combinaison de traitement (Chimiothérapie + Thérapie Ciblée, Thérapie Ciblée + Hormonothérapie).
  - Nature du promoteur de l'essai clinique (académique, industriel)
  - Date d'inclusion dans l'essai clinique
  - Survenue d'un Effet Indésirable Grave (EIG) avec cotation de son grade (de 3 à 5).  
Un EIG est défini par :
    - Risque vital
    - Nécessite une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation (l'hospitalisation est définie comme une admission en milieu hospitalier quelle que soit la durée du séjour)
    - Induit une invalidité / incapacité persistante ou importante (une perturbation importante de la capacité du sujet à effectuer les fonctions normales de la vie)
    - Représente une anomalie / malformation congénitale.
    - Constitue un événement médical important.
  - Délai entre l'inclusion, la sortie d'essai (fin programmée de l'étude, toxicité, progression, refus du patient, décès, autre) et la date des dernières nouvelles.
  - Délai entre la date du bilan biologique, l'inclusion et l'initiation du traitement.
  - Présence du critère d'inclusion "espérance de vie suffisante", "espérance de vie supérieure à 3 mois", ou "espérance de vie supérieure à 6 mois".
  - Nombre maximal de lignes antérieures de traitements autorisées
  - Randomisation (oui, non)

L'ensemble de ces données a été collecté en utilisant le logiciel REDCap (28).

## 2.2. L'Analyse statistique

Les variables recueillies ont été décrites en utilisant la valeur médiane, moyenne et les valeurs extrêmes minimales et maximales. Les variables numériques ont été classées sur la base des valeurs normales (pour les variables biologiques, indice de masse corporelle (IMC)). Les seuils de normalités biologiques ont été établis pour chaque patient avec les valeurs normales définies par leur laboratoire respectif puisque chaque test sanguin n'a pas été réalisé de manière centralisée dans le même laboratoire. Les variables biologiques ont été catégorisées normales, inférieures à la normale ou supérieures à la normale.

Dans un premier temps nous avons réalisé une analyse descriptive générale, utilisant la survie globale, puis secondairement la survie sans progression selon la méthode de Kaplan-Meier (KM) :

- La survie globale : définie comme le délai de survenue, après inclusion dans un essai, du décès quelle qu'en soit la cause. Les patients perdus de vue, ou exclus au cours de la période de suivi ont été censurés à la date de leur dernière visite.
- La survie sans progression : définie comme le délai de survenue, après inclusion dans un essai, d'un des événements suivants : progression de la maladie ou décès quelle qu'en soit la cause. Les patients perdus de vue, ou exclus au cours de la période de suivi ont été censurés à la date de leur dernière visite.

Les résultats ont été présentés en terme de probabilité de survie associé à son intervalle de confiance à 95% (IC 95%) correspondant, à 3 et 6 mois, puis à 1, 2, 3 et 5 ans.

Dans un deuxième temps et pour notre analyse principale, nous avons utilisé la notion de décès précoces. Les décès précoces sont définis comme le nombre de décès survenus dans un délai de 3 mois suivant l'inclusion des patients, en étudiant leur relation avec les variables cliniques et biologiques.

Nous avons également effectué une analyse secondaire des décès survenant jusqu'à six mois après l'inclusion. Des seuils de trois et six mois ont été choisis en raison de leur nature discriminante dans la détection des facteurs pronostiques. Le seuil de trois mois représente classiquement le moment de la première évaluation de l'innocuité et de l'efficacité dans les essais cliniques. Il a souvent été utilisé pour étudier les facteurs pronostiques des patients inclus dans les essais de phase I. Ce seuil semble pertinent au regard de la survie globale

médiane qui est de 9,4 mois pour les patients inclus dans la phase II des essais selon une récente méta-analyse publié par Schwaederle M. et Al. (29)

L'odds ratio associé à son intervalle de confiance de 95% permet d'exprimer le degré de dépendance, les variables étudiées étant qualitatives.

La détermination des facteurs prédictifs de décès précoces a été réalisée par régression logistique, qui permet de quantifier l'association des décès précoces et chacun des facteurs étudiés, tout en tenant compte de l'effet simultané des autres facteurs, évitant ainsi les biais de confusion. (30) (31)

Chaque facteur a été dans un premier temps analysé de manière univariée par la méthode de Cox. Les facteurs avec plus de 10% de données manquantes par rapport à l'effectif total ont été exclus.

De cette première analyse, tous les facteurs associés de manière significative au seuil de 5% à un décès précoce ont été retenus pour une analyse multivariée. Les variables âge, sexe et localisation de la tumeur ont été automatiquement retenus pour l'analyse finale de part leur significativité clinique connue : il s'agit de variables « forcées ».

Afin de limiter le nombre de variables retenues dans le modèle multivarié final, les variables cliniques et biologiques ont été sélectionnées dans deux modèles multivariés distincts en pas à pas manuel descendant au seuil de significativité 5%, puis les variables sélectionnées ont été retenues dans un troisième modèle et ajustées sur les variables âge, sexe et localisation de la tumeur afin d'obtenir le modèle final.

Le seuil de 5% est volontairement strict. Il a été choisi afin de sélectionner les variables pertinentes d'un point de vue médical.

Le modèle PREDIPII (PRognostic factor of Early Death In Phase II trial) a été construit avec les facteurs pronostiques qui ont été isolés dans le modèle multivarié final. L'adéquation et la discrimination de chacun des modèles multivariés ont été évaluées par le test de Hosmer & Lemeshow et de l'aire sous la courbe (AUC) des courbes ROC.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS Software, version 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

A noter, considérant l'inclusion des patients qui est faite à partir de plusieurs essais, on peut penser que "l'effet essai" peut modifier les valeurs d'association entre les différents facteurs et les décès précoces. Finalement cela ne modifiait que très discrètement les valeurs d'association et ne modifiait pas l'indentification des facteurs prédictifs. Les résultats ont donc été présentés sans ajustement sur la variable à effet aléatoire « essai ».

### 3. Résultats

#### 3.1. Caractéristiques des essais cliniques

Notre étude a porté sur 51 essais cliniques, 25 essais académiques (49%), et 26 essais industriels (51%) (tableau 1). 61,7% des patients étaient inclus dans un essai clinique de type académique. Chaque essai clinique comprenait entre 1 et 31 patients avec une moyenne du nombre de patients par essai de 6 et une médiane de 4. La plupart des essais cliniques étaient randomisés (58,8%) mais 52,1% des patients étaient inclus dans un essai non randomisé.

Pour la majorité des patients (48,2%), le nombre de lignes antérieures de traitement autorisées à l'inclusion dans l'essai était supérieur ou égal à 2.

Le critère espérance de vie était spécifié en tant que critère d'inclusion dans le protocole de 13 essais cliniques soit pour 24,1% des patients ; supérieur à 3 mois pour 21,5% des patients et supérieur à 6 mois pour 2,6% des patients.

Les patients ont reçu un traitement par chimiothérapie dans 50,8% des cas soit par chimiothérapie seule (22,8%), soit par chimiothérapie associée à une thérapie ciblée et/ou hormonothérapie (28%).

Dans les autres cas (49,2%), ils recevaient un traitement par thérapie ciblée (37,8%) ou par hormonothérapie (1,7%) ou une combinaison des deux (9,7%).

**Tableau 1.** Caractéristiques des patients relatives aux 51 essais de phase II dans lesquels ils ont été inclus (n=303)

	Médiane (Min-Max)	N (%)
Nombre d'essais		51
Nombre de patients par essai	4 (1-31)	
Types d'essais		
Académiques		25 (49%)
Industriels		26 (51%)
Nombre de patient par essai		
Académique		187 (61,7)
Industriel		116 (38,3)

Nombre de lignes antérieures de traitement autorisées par le protocole		
< 2		115 (38,0)
≥ 2		146 (48,2)
Données Manquantes		42 (13,9)
Critère espérance de vie		
Aucun		230 (75,9)
> 3 mois		65 (21,5)
> 6 mois		8 (2,6)
Traitement de l'essai		
Thérapie ciblée, hormonothérapie, ou combinaison		149 (49,2)
Chimiothérapie (+/-thérapie ou hormonothérapie)		154 (50,8)
Essai randomisé		
Oui		30 (58,8%)
Non		21 (41,2%)
Patient randomisé		
Oui		145 (47,9)
Non		158 (52,1)

### 3.2. Caractéristiques cliniques et biologiques des patients

Les caractéristiques cliniques sont décrites dans le tableau 2. L'âge médian des patients était de 62 ans avec un 1er et 3ème quartile respectivement à 53 et 72ans. Le sexe ratio homme / femme était de 1,5. Les patients étaient principalement issus de l'Institut Bergonié (81,5%) et avaient un score ECOG < 2 (91,7%).

Seulement 4,3% des patients avaient un Indice de Masse Corporelle (IMC) inférieur à la normale, IMC qui par ailleurs était réparti uniformément entre des patients avec un IMC normal et des patients avec au minimum un surpoids.

Parmi les 303 patients inclus, les localisations tumorales primitives étaient réparties comme suivant : 40,6% avaient un sarcome, 25,7% un cancer urogénital, 17,8% un cancer digestif et 9,6% un cancer du sein.

79,5% des patients avaient moins de trois localisations métastatiques, principalement osseuses, ganglionnaires ou hépatiques.

Les valeurs biologiques recueillies à l'inclusion révèlent quelques particularités (tableau 4). Notamment, 35% des patients avait une anémie, 10,9% une hyperleucocytose, 30,7% une lymphopénie, 12,5% une hyponatrémie, 11,6% une hypercalcémie, 33,7% une augmentation des phosphatases alcalines, et 20,8% une augmentation des transaminases. Les données manquantes touchent principalement les valeurs de CRP et de LDH avec respectivement 68% et 36,6% de données disponibles.

**Tableau 2.** Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion dans les essais (n=303)

	Médiane (Min-Max)	N (%)
Age à l'inclusion (en années)	62 (19-88)	
< 50		55 (18,2)
[50-65[		116 (38,3)
≥ 65		132 (43,6)
Sexe		
Masculin		181 (59,7)
Féminin		122 (40,3)
Origine		
Institut Bergonié		247 (81,5)
CHU		13 (4,3)
Privé		16 (5,3)
CHG		20 (6,6)
Autre		7 (2,3)
IMC (en kg/m <sup>2</sup> )	24,7 (16-39)	
< 18,5		13 (4,3)

[18,5-25[		147 (48,5)
≥ 25		143 (47,2)
Score ECOG		
< 2		278 (91,7)
≥ 2		25 (8,3)
Cancer primitif		
Sein		29 (9,6)
Uro-génital		78 (25,7)
Sarcomes		123 (40,6)
Digestif		54 (17,8)
Autres		19 (6,3)
Sites métastatiques		
1 ou 2		223 (73,6)
> 2		62 (20,5)
Maladie loco-régionale		18 (5,9)
Localisation métastatique		
Osseuse		110 (36,3)
Ganglionnaire		125 (41,3)
Hépatique		106 (35,0)
Pulmonaire		30 (9,9)
Nombre de lignes antérieures de traitement		
0		9 (3)
1		185 (61,1)
2		74 (24,4)
3		27 (8,9)
4 ou plus		8 (2,6)

**Tableau 3.** Caractéristiques biologiques des patients à l'inclusion dans les essais (n=303)

		N (%)
Hémoglobine	Valeur inférieure à la norme	106 (35,0)
	Valeur normale	196 (64,7)
	Données Manquantes	1 (0,3)
Leucocytes	Valeur inférieure à la norme	14 (4,6)
	Valeur normale	255 (84,2)
	Valeur supérieure à la norme	33 (10,9)
	Données Manquantes	1 (0,3)
Lymphocytes	Valeur inférieure à la norme	93 (30,7)
	Valeur normale	208 (68,6)
	Données Manquantes	2 (0,7)
Plaquettes	Valeur inférieure à la norme	18 (5,9)
	Valeur normale	255 (84,2)
	Valeur supérieure à la norme	29 (9,6)
	Données Manquantes	1 (0,3)
Sodium	Valeur inférieure à la norme	38 (12,5)
	Valeur normale	258 (85,1)
	Valeur supérieure à la norme	2 (0,7)
	Données Manquantes	5 (1,7)
Potassium	Valeur inférieure à la norme	14 (4,6)
	Valeur normale	278 (91,7)
	Valeur supérieure à la norme	7 (2,3)
	Données Manquantes	4 (1,3)
Calcium	Valeur inférieure à la norme	16 (5,3)
	Valeur normale	240 (79,2)
	Valeur supérieure à la norme	35 (11,6)
	Données Manquantes	12 (4,0)
CRP	Valeur normale	25 (8,3)

	Valeur supérieure à la norme	72 (23,8)
	Données Manquantes	206 (68,0)
LDH	Valeur inférieure à la norme	4 (1,3)
	Valeur normale	133 (43,9)
	Valeur supérieure a la norme	55 (18,2)
	Données Manquantes	111 (36,6)
Albumine	Valeur inférieure à la norme	25 (8,3)
	Valeur normale	236 (77,9)
	Valeur supérieure à la norme	10 (3,3)
	Données Manquantes	32 (10,6)
PAL	Valeur inférieure à la norme	1 (0,3)
	Valeur normale	195 (64,4)
	Valeur supérieure à la norme	102 (33,7)
	Données Manquantes	5 (1,7)
Transaminases	Valeur normale	236 (77,9)
	Valeur supérieure à la norme	63 (20,8)
	Données Manquantes	4 (1,3)

### 3.3. Caractéristiques relatives au suivi des patients

La durée médiane de suivi était de 17 mois avec un temps médian de traitement de 4 mois (Tableau 4). Les causes de sortie d'essai étaient principalement relatives à une progression de la maladie (65,3%). La toxicité du traitement est une cause non négligeable de sortie d'essai et représente 10,6% des 303 patients suivis.

Les données sur les effets indésirables graves n'ont pas pu être exploitées. En effet, seul 33 événements étaient retranscrits de manière certaine comme répondant à la définition d'un EIG dans les dossiers cliniques. Ce recueil est probablement incomplet car les EIG sont le plus souvent déclarés après les visites médicales et n'apparaissent ainsi pas systématiquement dans les compte rendus. Nous n'avons pas pu accéder aux bases de données

des promoteurs des essais pour réaliser un listing complet des EIG présentés par ces 303 patients au cours de leurs périodes d'inclusion respectives.

Le taux de mortalité à 3 mois est de 12,2% soit 37 patients. A 6 mois il concerne 59 patients soit 19,6%.

Parmis ces 37 décès précoces, pour 10 patients le décès représentait la cause de sortie d'étude. Les 27 autres patients sont sortis avant leur décès pour des causes différentes, 3 pour toxicité, 23 pour progression et 1 pour décision de l'investigateur.

A noter parmi les 266 patients vivants à 3 mois de suivi, 89 patients sont sortis d'essai à 3 mois de suivi : 14 pour toxicité, 71 pour progression, 3 pour refus patient, 1 pour autre raison (arthrite aiguë du genou).

**Tableau 4.** *Caractéristiques relatives au suivi des patients inclus dans les essais (n=303)*

	Médiane (Min-Max)	N (%)
Durée du traitement en mois	4,0 (0-44)	
Non Applicable		3
Durée de suivi en mois	17 (0-77)	
Causes de sortie d'essai		
Progression		198 (65,3)
Fin programmée de l'essai		42 (13,9)
Toxicité		32 (10,6)
Décès		12 (4)
Refus du patient		8 (2,6)
Autre		8 (2,6)
Non applicable		3 (1)
Cause Sortie d'essai à 3 mois de suivi		
Progression		94
Toxicité		17
Décès		10
Refus du Patient		3

Autre		2
Taux de mortalité		
À 3 mois		37 (12,2)
À 6 mois		59 (19,6)

### 3.4. Survie globale et survie sans progression

La médiane de survie globale est de 17 mois avec un Intervalle de Confiance à 95% compris entre 15 et 20 (Tableau 5). La Probabilité de survie à 3 mois est de 87,8% , l'Intervalle de Confiance 95% étant compris entre 83,5 et 91 (Figure 1 et Tableau 6).

La probabilité de survie globale en fonction de la présence ou non du critère espérance de vie est détaillée Figure 2 et Tableau 7.

Au sein des critères d'inclusion des protocoles des études de phase II, nous avons regardé spécifiquement si la présence du critère espérance de vie était corrélé à la survie des patients. Celle ci est de 18 mois en l'absence de ce critère et de 23 mois lorsque ce dernier est présent à l'inclusion des patients dans les essais cliniques, soit une probabilité de survie globale de respectivement 90 et 93%.

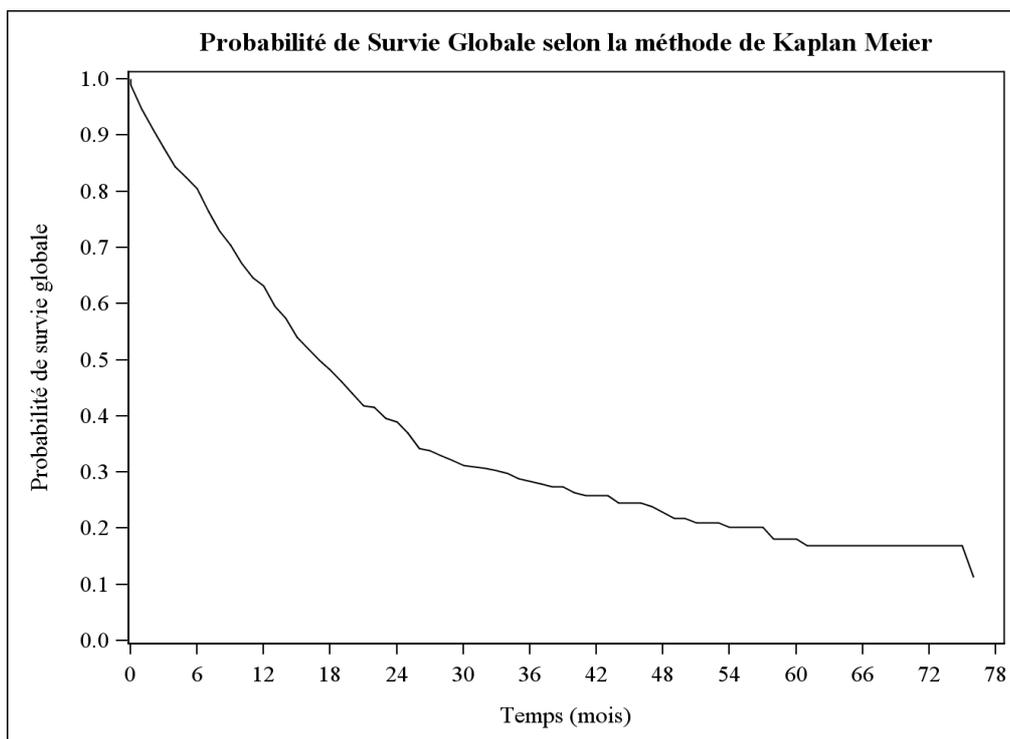
En utilisant le test du Khi 2, on peut donc calculer le Hazad Ratio qui est de 0,6 avec un intervalle de confiance 95% compris entre 0,2 et 1,2 ;  $p=0,2325$ . Il n'existe donc pas de différence significative au risque 5% de survie globale à 3 mois selon la présence ou non du critère espérance de vie au moment de l'inclusion des patients dans l'essai clinique.

La médiane de survie sans progression est de 5 mois. Quant à la probabilité de survie sans progression, elle est de 59,9% à 3 mois (Figure 3 et Tableau 8)

**Tableau 5. Médiane de survie globale et sans progression (Méthode Kaplan-Meier)**

	Médiane de Survie en mois [IC 95%]
Survie globale	17,0 [15,0 ; 20,0]
Présence critère espérance de vie	23,0 [15,0 ; 40,0]
Absence critère espérance de vie	18,0 [15,0 ; 20,0]
Survie sans progression	5.0 [4.0 ; 6.0]

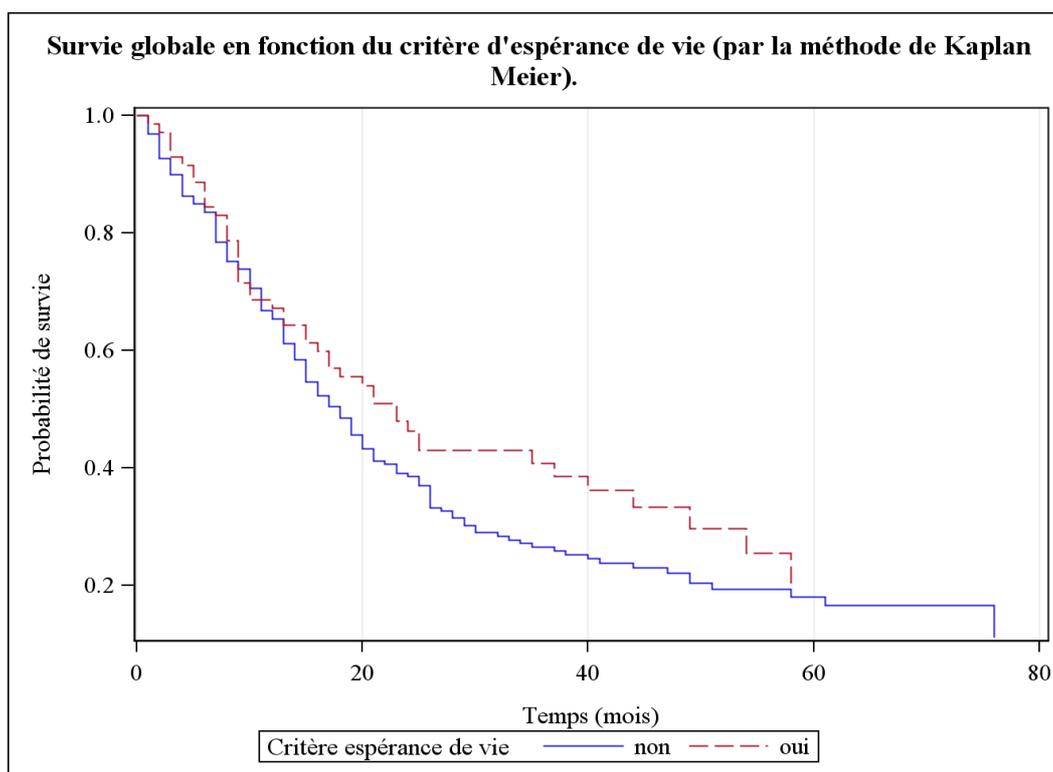
**Figure 1.** Probabilité de survie globale au cours du temps (en mois) selon la méthode de Kaplan Meier, en considérant comme date d'origine la date d'inclusion dans l'essai, (n=303)



**Tableau 6.** Probabilité de survie globale à 3, 6 mois, à 1, 3 et 5 ans (Méthode Kaplan-Meier)

	J0	3 mois	6 mois	1 an	3 ans	5 ans
Nombre de patients à risque	302	264	240	186	61	16
Nombre d'échecs	0	37	59	110	204	220
Probabilité survie en % [IC 95 %]	100	87,8 [83,5 ; 91]	80,4 [75,5 ; 84,5]	63,2 [57,5 ; 68,4]	28,8 [23,5 ; 34,4]	18,1 [12,8 ; 24]

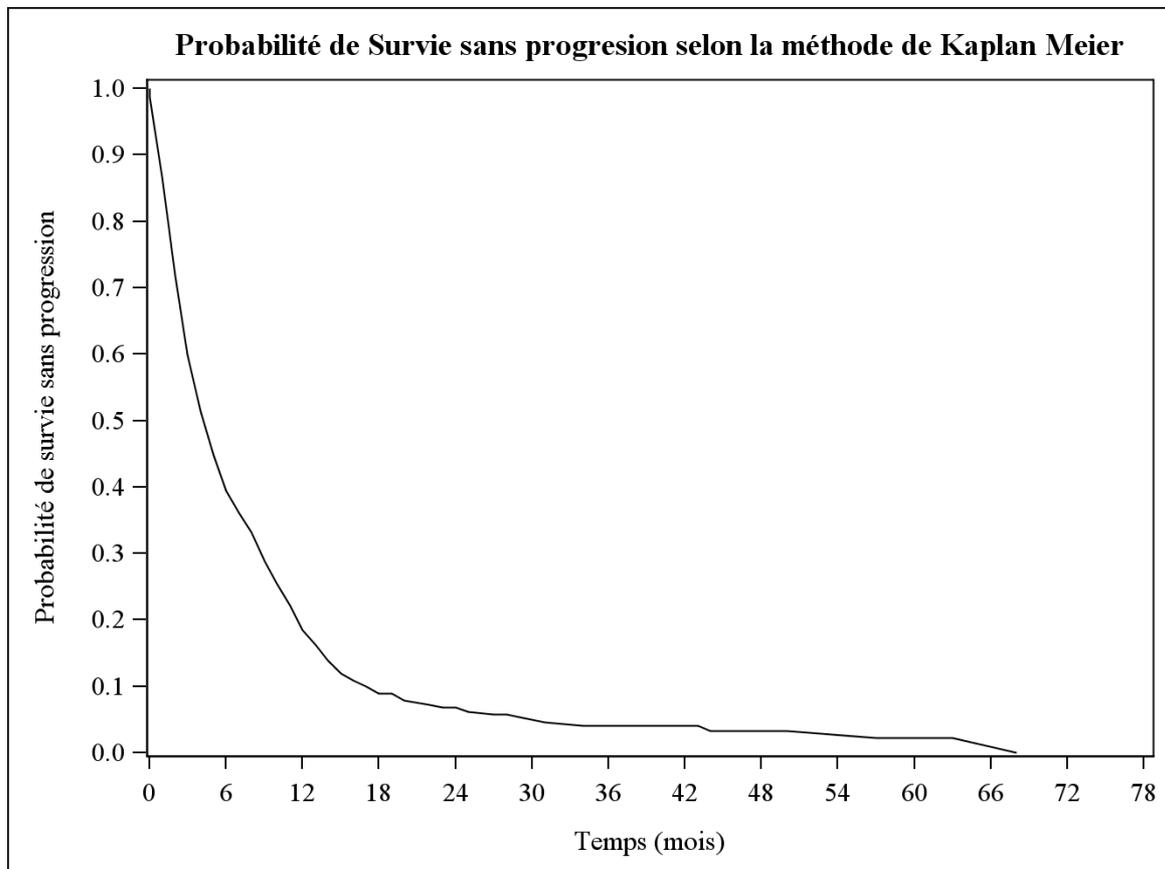
**Figure 2.** Description de la probabilité de survie globale au cours du temps (en mois) selon la méthode de Kaplan Meier, en fonction du critère d'espérance de vie



**Tableau 7.** Survie globale à 3 et 6 mois, puis à 1, 3 et 5 ans en fonction de la présence ou non d'un critère d'espérance de vie renseigné à l'inclusion (méthode de Kaplan Meier)

	J0	3 mois	6 mois	1 an	3 ans	5 ans
<b>Absence critère espérance de vie</b>						
Nombre de patients à risque	219	196	181	140	43	13
Nombre d'échecs	0	22	36	75	152	162
Probabilité survie en % [IC 95 %]	100	90,0 [85,1 ; 93,3]	83,5 [77,9 ; 87,8]	65,4 [58,7 ; 71,3]	26,5 [20,5 ; 32,9]	18,0 [12,3 ; 24,7]
<b>Présence critère espérance de vie</b>						
Nombre de patients à risque	71	66	59	46	18	3
Nombre d'échecs	0	5	11	23	40	46
Probabilité survie en % [IC 95 %]	100	93,0 [83,9 ; 97,0]	84,4 [73,6 ; 91,0]	67,2 [54,9 ; 76,9]	40,8 [28,8 ; 52,4]	20,3 [8,6 ; 35,6]

**Figure 3.** Probabilité de survie sans progression au cours du temps (en mois) selon la méthode de Kaplan Meier, en considérant comme date d'origine la date d'inclusion dans l'essai, (n=303)



**Tableau 8.** Probabilité de survie sans progression à 3, 6 mois, 1, 3 et 5 ans (Méthode Kaplan-Meier)

	J0	3 mois	6 mois	1 an	3 ans	5 ans
Nombre de patients à risque	302	181	119	56	10	2
Nombre d'échecs	0	121	183	246	288	290
Probabilité survie en % [IC 95 %]	100	59,9 [54,2 ; 65,2]	39,4 [33,9 ; 44,9]	18,5 [14,4 ; 23,1]	4,1 [2,2 ; 7,0]	2,2 [0,6 ; 5,6]

### 3.5. Décès précoces : analyse univariée

La régression logistique débute par l'analyse univariée. Outre les variables forcées, les facteurs associés retenus au risque 5% sont : ECOG supérieur ou égal à 2, nombre de sites métastatiques supérieur à 2, anémie, hyperleucocytose, lymphopénie, hyponatrémie, hypocalcémie, phosphatases alcalines supérieures à la normale et transaminases supérieures à la normale (tableau 9). CRP, albumine et LDH ont été exclus pour raison de données manquantes supérieures à 10%.

**Tableau 9.** *Analyse univariée : association des caractéristiques des patients inclus en essais de phase II avec la survenue du décès précoces quelle qu'en soit la cause (n=37)*

Caractéristiques	Décès précoces N (%)	OR	IC 95%	p
Age à l'inclusion, ans				<b>0,0108</b>
<50	12 (32,4)	1		
[50-65[	17 (46,0)	0.2	[0,1 ; 0,6]	
≥ 65	8 (21,6)	0.6	[0,3 ; 1,4]	
Sexe				0,1742
Masculin	26 (73,3)	1,7	[0,8 ; 3,5]	
Féminin	11 (29,7)	1		
IMC, kg.m-2				<b>0,0037</b>
< 18,5	5 (13,5)	1		
[18,5-25[	22 (59,5)	0,3	[0,1 ; 1,0]	
≥ 25	10 (27,0)	0,1	[0,0 ; 0,4]	
ECOG				<b>&lt;0,0001</b>
< 2	21 (56,8)	1		
≥ 2	16 (43,2)	21,7	[8,5 ; 54,9]	
Nombre de sites métastatiques				<b>0,0216</b>
≤ 2	24 (64,9)	1		
> 2	13 (35,1)	2,4	[1,1 ; 5,0]	

Métastase hépatique				0,1430
Absence	20 (54.1)	1		
Présence	17 (45.9)	1,7	[0,8 ; 3,4]	
Métastase pulmonaire				0,1792
Absence	31 (83.8)	1		
Présence	6 (16.2)	1,9	[0,7 ; 5,1]	
Métastase osseuse				0,5906
Absence	25 (67.6)	1		
Présence	12 (32.4)	0,8	[0,4 ; 1,7]	
Métastase ganglionnaire				0,6709
Absence	23 (62.2)	1		
Présence	14 (37.8)	0,9	[0,4 ; 1,7]	
Localisation tumeur primitive				0,02
Sarcome	26 (70,3)	1		
Gastro-intestinal	4 (10,8)	0,3	[0,1 ; 0,9]	
Urologique	5 (13,5)	0,3	[0,1 ; 0,7]	
Pulmonaire	2 (5,4)	0,3	[0,1 ; 1,2]	
Hémoglobine				<b>&lt;0,0001</b>
Normale	12 (32,4)	1		
Valeur inférieure	25 (67,6)	4,8	[2,3 ; 10,0]	
Leucocytes				<b>&lt;0,0001</b>
Normale	22 (59,5)	1		
Valeur inférieure	1 (2,7)	0,8	[0,1 ; 6,5]	
Valeur supérieure	14 (37,8)	7,8	[3,4 ; 17,6]	
Lymphocytes				<b>0,0341</b>
Normale	17 (45,9)	1		
Valeur inférieure	20 (54,1)	2,1	[1,1 ; 4,3]	

Plaquettes				0,0852
Normale	27 (73,0)	1		
Valeur inférieure	5 (13,5)	3,2	[1,1 ; 9,8]	
Valeur supérieure	5 (13,5)	1,8	[0,6 ; 5,0]	
Sodium				<b>0,024</b>
Normale	27 (73,0)	1		
Valeur inférieure	10 (27,0)	3,2	[1,4 ; 7,3]	
Potassium				0,0842
Normale	31 (83,8%)	1		
Valeur inférieure	4 (10,8%)	3,2	[0,9 ; 10,7]	
Valeur supérieure	2 (5,4%)	3,2	[0,6 ; 17,1]	
Calcium				<b>&lt;0,0001</b>
Normale	24 (66,7%)	1		
Valeur inférieure	9 (25,0)	11,5	[3,9 ; 33,7]	
Valeur supérieure	3 (8,3)	0,8	[0,2 ; 3,0]	
Transaminases				<b>0,0015</b>
Normale	22 (59,5)	1		
Valeur supérieure	15 (40,5)	3,4	[1,6 ; 7,4]	
PAL				<b>0,0007</b>
Normale	16 (43,2%)	1		
Valeur supérieure	21 (56,8%)	3,7	[1,7 ; 8,0]	

### 3.6. Décès précoces : analyse multivariée

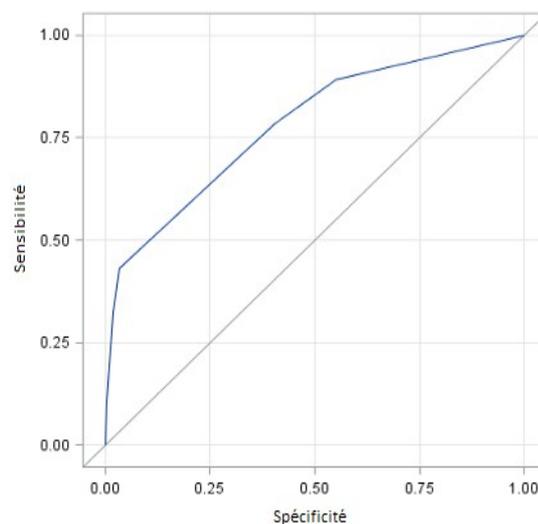
Parmi les variables cliniques retenues en analyse univariée, le modèle multivarié clinique retient l'ECOG supérieur ou égal à 2 et la variable forcée âge (tableau 10). Ce modèle est validé par le Test de Hosmer & Lemeshow avec  $p = 0,9721$  et possède un bon pouvoir prédictif avec une Aire sous la Courbe (AUC) égale à 0,782 (figure 4).

Parmi les variables biologiques retenues en analyse univariée, le modèle multivarié biologique retient l'anémie, l'hyperleucocytose, la lymphopénie et l'hypocalcémie (tableau 11). Ce modèle est validé par le Test de Hosmer & Lemeshow avec  $p = 0,5268$  et possède un bon pouvoir prédictif avec une Aire sous la Courbe (AUC) égale à 0,832 (figure 5).

**Tableau 10.** Résultats issus de l'analyse multivariée pour les variables cliniques

Caractéristiques	OR	IC 95%	p
Age à l'inclusion, en années			0,0333
<50	1		
[50-65[	1,5	[0,5 ; 4,2]	
>=65	0,4	[0,1 ; 1,2]	
ECOG			<0,0001
0 ou 1	1		
2	25,1	[8,9 ; 70,4]	

**Figure 4.** Courbe ROC issue de l'analyse multivariée des variables cliniques

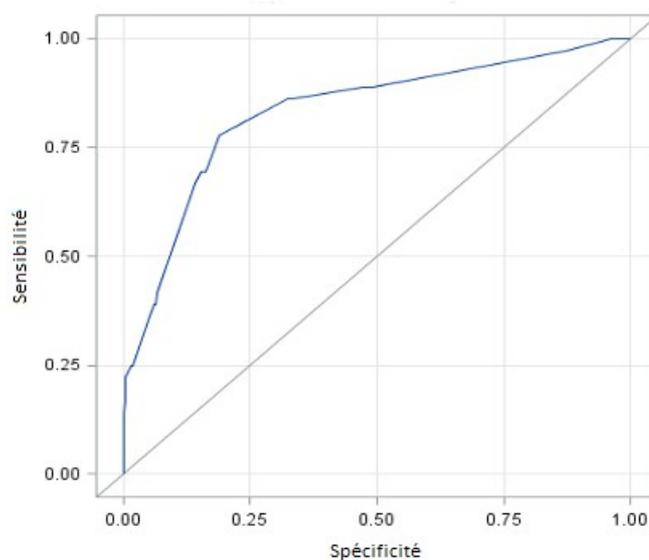


Test de Hosmer & Lemeshow :  $p = 0.9721$       AUC = 0.782

**Tableau 11.** Résultats issus de l'analyse multivariée pour les variables biologiques

Caractéristiques	OR	IC 95%	p
Hémoglobine			0,0021
Normale	1		
Valeur inférieure	3,8	[1,6 ; 8,8]	
Leucocytes			<0,0001
Normale	1		
Valeur inférieure	0,2	[0,1 ; 2,4]	
Valeur supérieure	8,3	[3,1 ; 22,3]	
Lymphocytes			0,0086
Normale	1		
Valeur inférieure	3,3	[1,4 ; 8,2]	
Calcium			0,0012
Normale	1		
Valeur inférieure	10,0	[2,9 ; 34,7]	
Valeur supérieure	1,0	[0,2 ; 3,8]	

**Figure 5.** Courbe ROC issue de l'analyse multivariée des variables biologiques



Test de Hosmer & Lemeshow :  $p = 0,5268$      $AUC = 0,832$

### 3.7. Score de survie : modèle final

A partir des modèles multivariés cliniques et biologiques, les variables retenues pour le modèle final comporte ECOG supérieur ou égal à 2, hyperleucocytose, anémie, ainsi que les variables forcées (âge, sexe et type de tumeur) sur lesquelles l'ajustement a été effectué (tableau 12).

De manière simplifiée, en considérant les 3 facteurs de risque identifiés (ECOG supérieur ou égal à 2, hyperleucocytose et anémie) on obtient à 3 mois : 100% de décès avec 3 facteurs (5 patients sur 5), 40,6% de décès avec 2 facteurs (13 patients sur 32), 16,7% de décès avec 1 facteur (14 patients sur 84), et 2,8% de décès sans aucun facteur (5 patients sur les 181).

De manière plus précise, considérant la pondération de chaque facteur et leurs associations, notamment aux variables forcées, il est possible d'établir un modèle de score pronostique de survie, baptisé score PREDIPII avec les facteurs suivants : un ECOG égal à 2 (OR 13,3 IC 95% [4.1; 43.4]), hyperleucocytose (OR 5.5, IC 95% [1.9; 16.3]) et anémie (OR 2.8, IC 95% [1.1; 7.1]).

Ce modèle permet de calculer un score pronostique reflétant la probabilité de décès à 3 mois pour les patients inclus dans un essai clinique de phase II concernant la population étudiée. Ce modèle final est validé par le Test de Hosmer & Lemeshow avec  $p = 0,809$  et possède un bon pouvoir prédictif avec une Aire sous la Courbe (AUC) égale à 0,89.

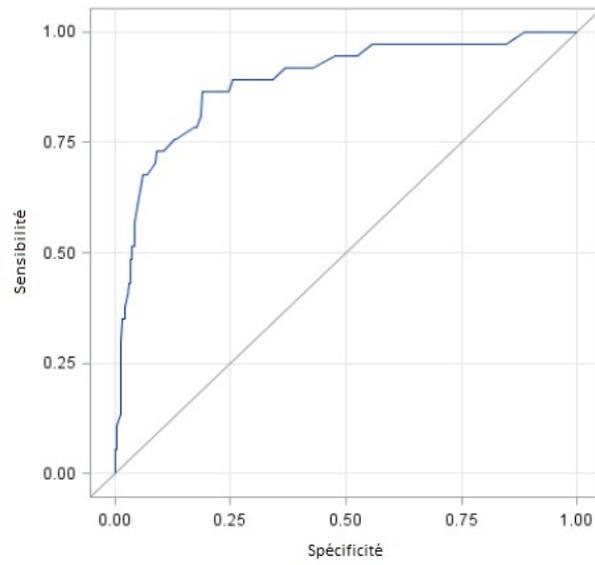
L'étude de validation menée ultérieurement à Lille, avec une méthode de recueil et une analyse similaire, a permis de retrouver les 3 mêmes facteurs pronostiques, bien que les caractéristiques des deux populations différent. Les niveaux d'association n'étant pas égaux, on parle donc de modèle de score. Les résultats de validation sont donc en faveur d'une bonne valeur prédictive du modèle de score PREDIPII.

$$\begin{aligned} \text{SCORE} &= - 3,1676 - 0.4177 \times (\text{Age} = \geq 65) + 0.5960 \times (\text{Age} = [50-65[) \\ &+ 0.7703 \times (\text{Sexe} = \text{Masculin}) \\ &- 0.8658 \times (\text{localisation tumorale} = \text{Sein}) - 1.3116 \times (\text{localisation tumorale} = \\ &\text{urogénitale}) - 13.3383 \times (\text{localisation tumorale} = \text{Autre}) - 1.7239 \times (\text{localisation} \\ &\text{tumorale} = \text{Digestive}) \\ &+ 2.5882 \times (\text{ECOG} = 2) \\ &- 0.8887 \times (\text{leucocytes} = \text{Valeur inférieure}) + 1.7050 \times (\text{leucocytes} = \text{Valeur} \\ &\text{supérieure}) \\ &+ 1.0323 \times (\text{Hémoglobine} = \text{Valeur inférieure}) \end{aligned}$$

**Tableau 12. Résultats issus de l'analyse multivariée finale**

Caractéristiques	OR	IC 95%	p
Age à l'inclusion, en années			0,2121
<50	1		
[50-65[	1,8	[0,6 ; 5,7]	
>=65	0,7	[0,2 ; 2,4]	
Sexe			0,1500
Féminin	1		
Masculin	2,2	[0,8 ; 6,2 ]	
ECOG			<b>&lt;0,0001</b>
0 ou 1	1		
2	13,3	[4,1 ; 43,4]	
Type de tumeur			0,0782
Sarcome	1		
Digestif	0,2	[0,0 ; 0,7]	
Urogénital	0,3	[0,1 ; 1,2]	
Sein	0,4	[0,1 ; 1,0]	
Autres	<0,1	[<0,1 ; >999]	
Hémoglobine			<b>0,0304</b>
Normale	1		
Valeur inférieure	2,8	[1,1 ; 7,1]	
Leucocytes			<b>0,0058</b>
Normale	1		
Valeur inférieure	0,4	[0,0 ; 5,4]	
Valeur supérieure	5,5	[1,9 ; 16,3]	

**Figure 6.** Courbe ROC issue de l'analyse multivariée finale



Test de Hosmer & Lemeshow :  $p = 0.809$  AUC = 0.89

## 4. Discussion

Les essais cliniques de phase II sont une étape majeure du développement d'un agent anti-cancéreux. Ils représentent une réelle espérance des patients et des pouvoirs publics.

En tant que médecin généraliste, et plus particulièrement, médecin traitant, il est primordial de bien orienter le patient, selon une évaluation "Evidence-based Medicine" (EBM), la médecine basée sur des preuves. Cela repose sur un trépied qui s'établit selon :

- Les préférences du patient
- L'expérience clinique du praticien
- Les données de la science

La décision finale étant une résultante de toutes ces composantes. (32) (33)

Face aux désirs du patient, confrontés à l'expérience conjointe du médecin traitant et du médecin spécialiste en oncologie, la notion d'espérance de vie à l'inclusion apparaît comme trop subjective, non reproductible et non significative. A contrario, le modèle de score PREDIPII nous donne une piste scientifique supplémentaire dans la réflexion autour de l'orientation du patient. Il met en exergue des facteurs pronostiques facilement identifiables que sont : le Performance Status – ECOG, l'anémie et l'hyperleucocytose.

Les données de la littérature concernant ces facteurs, bien que non étudiés dans les essais de phase II dans un score pronostique, semblent cohérentes.

Le performance Status est largement utilisé depuis plusieurs années en cancérologie, et semble avoir une bonne valeur prédictive de décès précoces et peut être utilisé dans les essais cliniques. (34) (35) Il est un facteur pronostique majeur dans plusieurs types de cancers. (36) (37) (38) (39) (40) (41)

L'anémie est également associée de manière générale à un pronostic péjoratif pour les patients cancéreux. (42) Elle a été identifiée de manière indépendante dans plusieurs types de tumeurs. (43) (44) (45) (46) (47)

L'hyperleucocytose est un facteur plus récemment mis en évidence notamment dans les essais cliniques. (48) Elle apparaît comme une variable associée à une moindre survie dans différentes néoplasies. (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56)

La principale limite de cette étude réside dans la population étudiée. En effet, dans notre étude, les patients étudiés étaient les patients inclus dans les études de phase II et qui

avaient reçu une première dose de traitement. Nous n'avons pas eu accès aux patients qui n'ont pas été retenus dans les essais cliniques pris en compte.

Ce type de biais est d'ailleurs largement reconnu dans les essais cliniques de phase II dont les populations étudiées sont souvent peu représentatives de la population générale. (57)

Le caractère intrinsèque rétrospectif et la faible puissance de l'étude, notamment dans le groupe patients avec 3 facteurs de risques, le groupe score ECOG supérieur ou égal à deux et le groupe hyperleucocytose, sont également limitants dans nos conclusions.

Notre étude montre que ces facteurs peuvent à l'avenir aider à une meilleure sélection des patients à l'inclusion dans les essais de phase précoce. Il semble préférable que parmi les patients admis dans les essais cliniques de phase II, ceux présentant 2 ou 3 facteurs de risques identifiés soient plutôt réorientés vers des soins palliatifs. Soins palliatifs qui peuvent d'ailleurs être initiés bien plus précocément pour les patients avec un cancer avancé. (58) (59)

Afin d'implémenter nos résultats dans la pratique clinique des médecins investigateurs, des études complémentaires sont nécessaires sur une population plus large, qui serait une population "candidate" à un essai clinique de phase II, et multicentrique. Pour répondre pleinement aux attentes des patients, il me paraît également important d'intégrer à ces facteurs la notion d'évaluation de la qualité de vie. Le Ferrans and Powers Quality of Life Index et le European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30) sont 2 exemples de questionnaires validés parmi les plus utilisés. (60)

Il semble de surcroît que l'évaluation de la qualité de vie, notamment via le EORTC QLQ-C30, soit une aide précieuse dans l'évaluation de la survie globale (61)

## 5. Bibliographie

1. Les chiffres clés du cancer en France [Internet]. Ligue contre le cancer. [cited 2015 Aug 27]. Available from: [http://www.ligue-cancer.net/article/6397\\_les-chiffres-cles-des-cancers](http://www.ligue-cancer.net/article/6397_les-chiffres-cles-des-cancers)
2. Penel N, Fournier C, Stéphanie C. Études cliniques de phases 0, 1 et 2 en cancérologie : questions d'actualité. *Bull Cancer (Paris)*. 2010 Jan;97(1):55–63.
3. Griffiths G. Clinical trials in oncology. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;44(1):56–8.
4. Walker I, Newell H. Do molecularly targeted agents in oncology have reduced attrition rates? *Nat Rev Drug Discov*. 2009 Jan;8(1):15–6.
5. BILNATACTRECLI12.pdf [Internet]. [cited 2015 Aug 27]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/content/download/63174/568701/file/BILNATACTRECLI12.pdf>
6. Plan cancer 2014-2019 - Ref: PLANK14 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2016 Apr 28]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-cancer-2014-2019>
7. Arrowsmith J. Trial watch: Phase II failures: 2008–2010. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 mai;10(5):328–9.
8. Slevin M, Mossman J, Bowling A, Leonard R, Steward W, Harper P, et al. Volunteers or victims: patients' views of randomised cancer clinical trials. *Br J Cancer*. 1995 Jun;71(6):1270–4.
9. Comis RL. Public Attitudes Toward Participation in Cancer Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 1;21(5):830–5.
10. Nurgat ZA, Craig W, Campbell NC, Bissett JD, Cassidy J, Nicolson MC. Patient motivations surrounding participation in phase I and phase II clinical trials of cancer chemotherapy. *Br J Cancer*. 2005 Mar 15;92(6):1001–5.
11. Sullivan R. Clinical trial design in oncology. *Lancet Oncol*. 2004 Dec;5(12):759–63.
12. Kim ES, Bernstein D, Hilsenbeck SG, Chung CH, Dicker AP, Ersek JL, et al. Modernizing Eligibility Criteria for Molecularly Driven Trials. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 1;33(25):2815–20.
13. Chau NG, Florescu A, Chan KK, Wang L, Chen EX, Bedard P, et al. Early mortality and overall survival in oncology phase I trial participants: can we improve patient selection? *BMC Cancer*. 2011 Oct 5;11(1):426.
14. Arkenau H-T, Olmos D, Ang JE, Barriuso J, Karavasilis V, Ashley S, et al. 90-Days mortality rate in patients treated within the context of a phase-I trial: How should we identify patients who should not go on trial? *Eur J Cancer*. 2008 juillet;44(11):1536–40.
15. Olmos D, Ang JE, Gomez-Roca C, Morales-Barrera R, Vulink AJ, Massard C, et al. Pitfalls and limitations of a single-centre, retrospectively derived prognostic score for Phase I oncology trial participants – Reply to Fussenich et al.: A new, simple and

- objective prognostic score for Phase I cancer patients. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48(4):594–6.
16. Olmos D, A'Hern RP, Marsoni S, Morales R, Gomez-Roca C, Verweij J, et al. Patient Selection for Oncology Phase I Trials: A Multi-Institutional Study of Prognostic Factors. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20;30(9):996–1004.
  17. Füssenich LM, Desar IME, Peters MEWJ, Teerenstra S, van der Graaf WTA, Timmer-Bonte JNH, et al. A new, simple and objective prognostic score for phase I cancer patients. *Eur J Cancer*. 2011 mai;47(8):1152–60.
  18. Stavraka C, Pinato DJ, Turnbull SJ, Flynn MJ, Forster MD, O'Cathail SM, et al. Developing an objective marker to optimize patient selection and predict survival benefit in early-phase cancer trials. *Cancer*. 2014 Jan 15;120(2):262–70.
  19. Pinato DJ, Stavraka C, Flynn MJ, Forster MD, O'Cathail SM, Seckl MJ, et al. An Inflammation Based Score Can Optimize the Selection of Patients with Advanced Cancer Considered for Early Phase Clinical Trials. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 Jan 7 [cited 2015 Aug 27];9(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3883636/>
  20. Penel N, Delord J-P, Bonneterre M-E, Bachelot T, Ray-Coquard I, Blay J-Y, et al. Development and validation of a model that predicts early death among cancer patients participating in phase I clinical trials investigating cytotoxics. *Invest New Drugs*. 2009 Feb 10;28(1):76–82.
  21. Ploquin A, Olmos D, Lacombe D, A'Hern R, Duhamel A, Twelves C, et al. Prediction of early death among patients enrolled in phase I trials: development and validation of a new model based on platelet count and albumin. *Br J Cancer*. 2012 Sep 25;107(7):1025–30.
  22. Arkenau H-T, Olmos D, Ang JE, de Bono J, Judson I, Kaye S. Clinical outcome and prognostic factors for patients treated within the context of a phase I study: the Royal Marsden Hospital experience. *Br J Cancer*. 2008 Mar 25;98(6):1029–33.
  23. Arkenau H-T, Barriuso J, Olmos D, Ang JE, Bono J de, Judson I, et al. Prospective Validation of a Prognostic Score to Improve Patient Selection for Oncology Phase I Trials. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 1;27(16):2692–6.
  24. Garrido-Laguna I, Janku F, Vaklavas C, Falchook GS, Fu S, Hong DS, et al. Validation of the royal marsden hospital prognostic score in patients treated in the phase I clinical trials program at the MD Anderson Cancer Center. *Cancer*. 2012 Mar 1;118(5):1422–8.
  25. Efficacy of the Royal Marsden Score (RMS) to improve the selection patients (pts) considered for participation to dose-seeking phase I trial. *J Clin Oncol* [Internet]. [cited 2015 Aug 27]; Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/109998-132>
  26. Sonpavde G, Galsky MD, Hutson TE, Von Hoff DD. Patient Selection for Phase II Trials: *Am J Clin Oncol*. 2009 Apr;32(2):216–9.
  27. Penel N, Clisant S, Lefebvre J-L, Adenis A. “Sufficient Life Expectancy”: An Amazing Inclusion Criterion in Cancer Phase II-III Trials. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10;27(26):e105–e105.
  28. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research Electronic Data Capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for

- providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009 Apr;42(2):377–81.
29. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Eggermont AM, Schilsky RL, Mendelsohn J, et al. Impact of Precision Medicine in Diverse Cancers: A Meta-Analysis of Phase II Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 10;33(32):3817–25.
  30. El Sanharawi M, Naudet F. Comprendre la régression logistique. *J Fr Ophtalmol.* 2013 Oct;36(8):710–5.
  31. Preux PM, Odermatt P, Perna A, Marin B, Vergnenègre A. Qu'est-ce qu'une régression logistique ? *Rev Mal Respir.* 2005 Feb;22(1):159–62.
  32. Geyman JP. Evidence-Based Medicine in Primary Care: An Overview. *J Am Board Fam Med.* 1998 Jan 1;11(1):46–56.
  33. Bhandari M, Giannoudis PV. Evidence-based medicine: What it is and what it is not. *Injury.* 2006 Apr;37(4):302–6.
  34. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the karnofsky performance status. *Cancer.* 1980 Apr 15;45(8):2220–4.
  35. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer.* 1984 May 1;53(9):2002–7.
  36. Tas F, Sen F, Odabas H, Kılıc L, Keskin S, Yıldız I. Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol.* 2013 Oct;18(5):839–46.
  37. Lim ST, Hee SW, Quek R, Tao M. Performance status is the single most important prognostic factor in lymphoma patients aged greater than 75 overriding other prognostic factors such as histology. *Leuk Lymphoma.* 2008 Jan;49(1):149–51.
  38. Gronlund B, Høgdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Performance status rather than age is the key prognostic factor in second-line treatment of elderly patients with epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 2002 Mar 28;94(7):1961–7.
  39. Weizer AZ, Joshi D, Daignault S, Kinnaman M, Hussain M, Montie JE, et al. Performance Status is a Predictor of Overall Survival of Elderly Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol.* 2007 Apr;177(4):1287–93.
  40. Corrêa GTB, Bandeira GA, Cavalcanti BG, Santos FBG, Neto JFR, Guimarães ALS, et al. Analysis of ECOG performance status in head and neck squamous cell carcinoma patients: association with sociodemographical and clinical factors, and overall survival. *Support Care Cancer.* 2012 Nov;20(11):2679–85.
  41. Penel N, Glabbeke MV, Mathoulin-Pelissier S, Judson I, Sleijfer S, Bui B, et al. Performance status is the most powerful risk factor for early death among patients with advanced soft tissue sarcomaThe European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) and French Sarcoma Group (FSG) study. *Br J Cancer.* 2011 May 10;104(10):1544–50.

42. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: A systematic, quantitative review. *Cancer*. 2001 Jun 15;91(12):2214–21.
43. Garde J, Camps C, Iranzo V, Juarez A, Gávila Q, Safont M, et al. P-761 Is anemia a prognostic factor in small cell lung carcinoma (SCLC)? *Lung Cancer*. 2005 Jul;49:S319.
44. Kowalski DM, Badurak P, Jaskiewicz P, Wierzchowski M, Janowicz-Zebrowska A, Krzakowski M. P2-193: Anaemia as prognostic and predictive factor of non-small cell lung cancer patients treated with chemo and radiotherapy — retrospective analysis. *J Thorac Oncol*. 2007 Aug;2(8):S646–S647.
45. Fernández Gómez JM, Jalón Monzón A, Álvarez Múgica M, García Rodríguez J, Miranda Aranzubía O, González Álvarez RC. Anemia como factor pronóstico independiente en pacientes con carcinoma renal. *Med Clínica*. 2009 Sep;133(11):407–13.
46. Park SH, Lee J, Lee SH, Park JO, Kim K, Kim WS, et al. Anemia is the strongest prognostic factor for outcomes of 5-fluorouracil-based first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006 Jan;57(1):91–6.
47. Hierlihy P, Jenkin RD, Stryker JA. Anemia as a prognostic factor in cancer of the cervix: a preliminary report. *Can Med Assoc J*. 1969 Jun 21;100(23):1100–2.
48. Donskov F. Immunomonitoring and prognostic relevance of neutrophils in clinical trials. *Semin Cancer Biol*. 2013 Jun;23(3):200–7.
49. Su Z, Mao Y-P, OuYang P-Y, Tang J, Xie F-Y. Initial Hyperleukocytosis and Neutrophilia in Nasopharyngeal Carcinoma: Incidence and Prognostic Impact. Busson P, editor. *PLOS ONE*. 2015 Sep 3;10(9):e0136752.
50. Worley MJ, Nitschmann CC, Shoni M, Rauh-Hain JA, Williams KA, Feltmate CM. Preoperative Leukocytosis Imposes an Increased Risk of Recurrence and Death Among Patients With Nonendometrioid Endometrial Carcinoma: *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Feb;23(2):312–7.
51. So KA, Hong JH, Jin HM, Kim JW, Song JY, Lee JK, et al. The prognostic significance of preoperative leukocytosis in epithelial ovarian carcinoma: A retrospective cohort study. *Gynecol Oncol*. 2014 Mar;132(3):551–5.
52. Chen Y-W, Chen I-L, Lin I-C, Kao S-Y. Prognostic value of hypercalcaemia and leucocytosis in resected oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014 May;52(5):425–31.
53. Banerjee R, Roxin G, Eliasziw M, Joseph K, MacLean A, Buie WD, et al. The Prognostic Significance of Pretreatment Leukocytosis in Patients With Anal Cancer Treated With Radical Chemoradiotherapy or Radiotherapy: *Dis Colon Rectum*. 2013 Sep;56(9):1036–42.
54. Mabuchi S, Matsumoto Y, Hamasaki T, Kawano M, Hisamatsu T, Mutch DG, et al. Elevated White Blood Cell Count at the Time of Recurrence Diagnosis Is an Indicator of Short Survival in Patients With Recurrent Cervical Cancer: *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Oct;1.

55. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, Katoh H, Ebihara Y, Ohyashiki K. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer*. 2001 Nov 1;92(9):2399–405.
56. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: An analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer*. 2009 Jul;45(11):1950–8.
57. Corrie P, Shaw J, Harris R. Rate limiting factors in recruitment of patients to clinical trials in cancer research: descriptive study. *BMJ*. 2003 Aug 9;327(7410):320–1.
58. Johnsen AT, Damkier A, Vejlgård TB, Lindschou J, Sjøgren P, Gluud C, et al. A randomised, multicentre clinical trial of specialised palliative care plus standard treatment versus standard treatment alone for cancer patients with palliative care needs: the Danish palliative care trial (DanPaCT) protocol. *BMC Palliat Care*. 2013;12(1):37.
59. Vanbutsele G, Van Belle S, De Laat M, Surmont V, Geboes K, Eecloo K, et al. The systematic early integration of palliative care into multidisciplinary oncology care in the hospital setting (IPAC), a randomized controlled trial: the study protocol. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2015 Jun [cited 2016 May 6];15(1). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/15/554>
60. Gupta D, Grutsch JF, Lis CG. Comparison of two quality of life instruments for cancer patients: the Ferrans and Powers Quality of Life Index and the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30. *J Soc Integr Oncol*. 2008;6(1):13.
61. Quinten C, Maringwa J, Gotay CC, Martinelli F, Coens C, Reeve BB, et al. Patient Self-Reports of Symptoms and Clinician Ratings as Predictors of Overall Cancer Survival. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2011 Dec 21;103(24):1851–8.



## Résumé

L'optimisation de la sélection des patients est une étape nécessaire pour concevoir de meilleurs essais cliniques en oncologie. L'espérance de vie suffisante est un critère d'inclusion fréquent dans les protocoles d'essais cliniques de phase II. Elle reste une mesure subjective difficile à estimer. L'objectif de cette étude est de déterminer des facteurs pronostiques de survie permettant d'éviter d'inclure dans les essais cliniques des patients dont l'espérance de vie est inférieure à 3 mois.

Nous avons rétrospectivement collecté les dossiers médicaux de patients atteints de néoplasie solide avancée ou métastatique, inclus dans les essais de phase II à l'Institut Bergonié de Bordeaux entre 2008 et 2012. Les facteurs prédictifs associés à la mortalité précoce (mortalité à 3 mois) ont été identifiés par régression logistique. Nous avons établi un modèle de score (PREDIPII : Prognostic factor of Early Death In Phase II trials) basé sur des facteurs pronostiques isolés du modèle multivarié final.

303 patients ont été inclus. La survie globale à 3 mois était de 87,8% (IC 95% [83,5; 91,0]). La présence d'un critère d'inclusion «espérance de vie» n'a pas amélioré la survie globale à 3 mois (HR 0,6, IC 95% [0,2; 1,2],  $p = 0,2325$ ). Les variables indépendantes retenues étaient un score ECOG de 2 (OR 13,3, IC 95% [4,1; 43,4]), l'hyperleucocytose (OR 5,5, IC 95% [1,9; 16,3]) et l'anémie (OR 2,8, IC 95% [1,1 ; 7.1]). L'analyse ROC montre une bonne capacité de discrimination pour prédire la mort précoce : AUC = 0,89 à 3 mois.

L'établissement d'un modèle de score, basé sur des paramètres cliniques et biologiques simples a montré que l'ECOG égal à 2, l'hyperleucocytose et l'anémie sont des facteurs prédictifs de décès précoces. Ce modèle permet d'identifier les patients qui ne devraient pas bénéficier d'un essai clinique de phase II et donc être orientés vers les soins palliatifs.

**Mots clés :** essai clinique, oncologie, cancer, phase II, survie globale, mortalité précoce, facteurs pronostiques, espérance de vie