

Un nouveau modèle pronostique pour prédire la survie globale en première ligne de chimiothérapie chez des patients porteurs d'un cancer de la prostate résistant à la castration et présentant des métastases

Susan Halabi, Chen-Yen Lin, W. Kevin Kelly, Karim Fizazi, Judd W. Moul, Ellen B. Kaplan, Michael J. Morris, et Eric J. Small

R É S U M É

Objectif

Les modèles pronostiques de survie globale (SG) pour les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant la castration (CPRCm) sont anciens et ne traduisent pas les avancées significatives des options thérapeutiques disponibles pour ces patients. Ce travail a permis de développer et de valider un modèle pronostique actualisé pour prédire la SG chez des patients recevant une chimiothérapie de première ligne.

Méthodes

Les données issues d'un essai de phase III mené sur 1 050 patients atteints d'un CPRCm (*Cancer and Leukemia Group B - CALGB-90401* [Alliance]) ont été utilisées. Ces données ont été réparties de façon aléatoire en ensembles d'apprentissage et de test. Un essai de phase III distinct a servi d'ensemble de validation indépendant. Une méthode LASSO (*least absolute shrinkage and selection operator*) adaptative a permis de sélectionner huit facteurs pronostiques pour la SG. Un score prédictif a été calculé à partir des coefficients de régression, et utilisé pour classer les patients dans des groupes à faible risque et à haut risque. L'exactitude prédictive du modèle a été évaluée au moyen de l'aire sous la courbe en fonction du temps (ASCT).

Résultats

Le modèle incluait les variables suivantes : indice de performance de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), site de la maladie, lactate-déshydrogénase, utilisation d'analgésiques opioïdes, albumine, hémoglobine, antigène prostatique spécifique et phosphatase alcaline. Les valeurs de la SG médiane dans les groupes à haut risque et à faible risque, respectivement, étaient de 17 et 30 mois dans l'ensemble de test (risque relatif [RR], 2,2 ; $p < 0,001$), et de 14 et 26 mois dans l'ensemble de validation (RR, 2,9 ; $p < 0,001$). L'ASCT était de 0,73 (IC à 95 %, 0,70 à 0,73) et 0,76 (IC à 95 %, 0,72 à 0,76) dans l'ensemble de test et l'ensemble de validation, respectivement.

Conclusion

Un nouveau modèle pronostique pour la SG chez les patients atteints de CPRCm recevant une chimiothérapie de première ligne a été développé et validé sur un ensemble externe. Ce modèle peut être utilisé pour prédire la SG, ainsi que pour sélectionner de façon plus efficace les patients à inclure dans les essais en fonction de leur pronostic.

J Clin Oncol 32:671-677. © 2014 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate reste le cancer le plus fréquent chez l'homme, et le développement d'un cancer de la prostate métastatique résistant la castration (CPRCm) est la principale cause de décès chez ces patients. De récents essais randomisés de phase III ont montré des bénéfices en termes de survie pour les interventions avec immunothérapie, traitement ciblant les récepteurs des androgènes, chimiothérapie et agents ciblant les os¹⁻⁷. Toutefois, l'approbation réglementaire de ces agents a suscité des interrogations à propos de leur

séquence et de la sélection appropriée des patients pour les traitements spécifiques. Des modèles précis d'évaluation des risques pour les patients atteints d'un CPRCm sont par conséquent indispensables pour une individualisation des soins, la conception de l'étude et la sélection des patients.

Plusieurs marqueurs pronostiques de la survie globale (SG) chez les patients atteints d'un CPRCm avant chimiothérapie ont été identifiés, y compris la lactate-déshydrogénase (LDH), l'antigène prostatique spécifique (PSA), la phosphatase alcaline, l'hémoglobine, l'indice de performance, la présence de métastases viscérales ou hépatiques, le

Susan Halabi, Chen-Yen Lin, et Ellen B. Kaplan, Université Duke ; Judd W. Moul, Institut contre le cancer Duke, Durham, Caroline du Nord ; W. Kevin Kelly, Université Thomas Jefferson, Philadelphie, Pennsylvanie, États-Unis ; Karim Fizazi, Institut Gustave Roussy, Université Paris-Sud, Villejuif, France ; Michael J. Morris, Centre anticancéreux Memorial Sloan-Kettering, New York, New York ; et Eric J. Small, Université de Californie, San Francisco, San Francisco, Californie, États-Unis.

Publié en ligne avant impression sur www.jco.org le 21 janvier 2014.

Travail soutenu en partie par les subventions n° CA 155296-1A1 (S.H.) et CA33601 des National Institutes of Health.

Présenté oralement lors du Congrès européen sur le cancer 2013, Amsterdam, Pays-Bas, le 28 septembre 2013

Les termes en bleu sont définis dans le glossaire figurant à la fin de cet article, disponible en ligne à l'adresse www.jco.org.

La déclaration des conflits d'intérêts potentiels des auteurs et les contributions des auteurs figurent à la fin de cet article.

Auteur correspondant : Susan Halabi, PhD, Department of Biostatistics and Bioinformatics, Duke University, 2424 Erwin Rd, Suite 8019, Durham, NC 27705, États-Unis ; e-mail : susan.halabi@duke.edu.

© 2014 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/14/3207w-671w/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2013.52.3696

Traduit de l'anglais par RWS Group

Rédacteur-réviseur : Pr Oudard

Nouveau modèle pronostique pour la survie globale dans le CPRCm

Tableau 1. Caractéristiques initiales des patients selon l'ensemble (apprentissage, test et validation)

Caractéristiques	Apprentissage CALGB-90401 (n = 705)		Test CALGB-90401 (n = 345)		Validation ENTHUSE (n = 942)	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Age						
Médiane	69		69		68	
25 ^e et 75 ^e percentile	62-75		63-75		62-73	
Donnée manquante	0		2		0	
Race						
Blanche	613	87	310	90	676	72
Asiatique	5	1	2	1	146	15
Noire	80	11	30	9	39	4
Autre/manquante	7	1	3	1	81	9
IP ECOG						
0	403	57	181	52	499	53
1	276	39	145	42	443	47
2	26	4	19	5	0	0
Site de la maladie						
Ganglions lymphatiques seulement	75	11	38	11	0	0
Os/os + ganglion lymphatique	512	73	255	74	812	86
Chaque viscère	118	17	52	15	124	13
Donnée manquante	0	0	0	0	6	1
Maladie mesurable						
Oui	363	51	160	46	474	50
Non	342	49	185	54	462	49
Donnée manquante	0	0	0	0	6	1
Utilisation d'analgésiques opioïdes						
Oui	213	30	108	31	208	22
Non	341	48	174	50	734	78
Donnée manquante	151	21	63	18	0	0
LDH > 1 LSN						
Oui	265	38	217	63	335	36
Non	437	62	128	37	600	64
Donnée manquante	3	0	0	0	7	1
LDH, U/L						
Médiane	205		203		212	
25 ^e et 75 ^e percentile	167-297		165-295		177-280	
Donnée manquante	0		0		7	
PSA, ng/mL						
Médiane	79		78		91	
25 ^e et 75 ^e percentile	82-227		31-204		32-243	
Donnée manquante	0		0		21	
Hémoglobine, g/dL						
Médiane	12.8		12.7		12.5	
25 ^e et 75 ^e percentile	11.7-13.8		11.6-13.8		11.4-13.5	
Donnée manquante	0		0		6	
Albumine, g/dL						
Médiane	4		3.9		4.3	
25 ^e et 75 ^e percentile	3.7-4.2		3.6-4.2		4-4.5	
Donnée manquante	5		1		3	
Phosphatase alcaline, U/L						
Médiane	117		121		149	
25 ^e et 75 ^e percentile	82-226		83-225		94-307	
Donnée manquante	0		0		3	
Bras de traitement						
Docétaxel + bévacicumab ou zibotentan	361	51	163	47	472	50
Docétaxel + placebo	344	49	182	53	470	50

Abréviations : CALGB : Cancer and Leukemia Group B ; IP ECOG : indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group ; LDH : lactate-déshydrogenase ; LSN : limite supérieure de la normale ; PSA : antigène prostatique spécifique.

score de Gleason, l'âge, l'albumine, la présence de douleur, la cinétique du PSA, le nombre de sites métastatiques et la numération des cellules tumorales circulantes⁸⁻¹⁰. Trois modèles pronostiques, intégrant chacun certains de ces marqueurs pronostiques, ont été développés : le modèle du *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) (2003)⁸ et ceux développés par Smaletz et coll.⁹ et Armstrong et coll.¹⁰. Le modèle pronostique CALGB 2003 a par la suite été uti-

lisé pour stratifier de façon prospective la randomisation de l'essai CALGB-90401, un essai randomisé de phase III mené sur l'utilisation du docétaxel avec ou sans bévacicumab chez les hommes atteints d'un mCRPC¹¹.

Bien qu'utiles, ces modèles sont devenus désuets en raison des avancées thérapeutiques et ont rendu nécessaire le développement d'un nouveau modèle pronostique pouvant être intégré dans la

pratique clinique actuelle et dans la conception des essais. En conséquence, les données issues de l'essai CALGB-90401 ont été utilisées pour développer un modèle contemporain d'évaluation des risques pour la SG chez les patients atteints d'un CPRCm recevant une chimiothérapie de première ligne. Un ensemble externe de données a été utilisé pour valider ce modèle pronostique¹².

MÉTHODES

Patients

Les ensembles d'apprentissage et de test provenaient de l'essai CALGB-90401, un essai de phase III, randomisé, en double-aveugle, dans lequel des patients atteints d'un CPRCm ont été randomisés afin de recevoir un traitement par docétaxel, prednisone et placebo, ou un traitement par docétaxel, prednisone et bévacicumab. Dans l'essai CALGB-90401, un plan par blocs aléatoires stratifiés a été utilisé avec une randomisation stratifiée en fonction de la probabilité de survie à 24 mois (< 10 %, 10 % à 29,9 %, ≥ 30 %) telle que prévue par le nomogramme validé du CALGB 20038, l'âge (< 65 ans, ≥ 65 ans en raison de l'inclusion du bévacicumab dans le bras expérimental), et des antécédents d'événements thromboemboliques artériels (oui, non). Les patients admissibles présentaient un CPRCm évolutif, aucune chimiothérapie antérieure, un indice de performance ECOG entre 0 et 2, et des fonctions hématologique, hépatique, rénale et cardiaque satisfaisantes, comme précédemment rapporté¹¹.

Le modèle établi à partir de l'essai CALGB-90401 a été validé de façon indépendante au moyen de données issues d'un essai de phase III dans lequel 1 052 hommes ont été randomisés afin de recevoir un traitement par docétaxel et prednisone associé ou non au zibotentan (l'essai ENTHUSE 33)¹². Le promoteur n'ayant pas pu fournir les données de 110 patients inclus en Allemagne en raison de restrictions réglementaires, les données d'un sous-groupe de 942 hommes de l'essai ENTHUSE 33 ont été utilisées pour constituer l'ensemble de validation. L'avis favorable du comité d'examen de l'établissement a été obtenu pour cette analyse, le développement du modèle, et la validation.

Analyse des données

Le critère d'évaluation principal utilisé pour le modèle était la SG, définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la date du décès de toute cause. Les ensembles d'apprentissage et de test comprenaient 1 050 patients répartis de façon aléatoire selon un ratio 2:1 entre l'ensemble d'apprentissage (n = 705) et l'ensemble de test (n = 345). L'ensemble de validation se basait sur l'essai ENTHUSE 33.

Vingt-deux facteurs pronostiques de SG précédemment définis ou paramètres cliniques initiaux ont été pris en compte : l'ethnie, l'âge, l'indice de masse corporelle, une radiothérapie antérieure, l'utilisation en cours d'analgésiques opioïdes, l'indice de performance ECOG, les comorbidités (indice de comorbidité de Charlson), le score de Gleason des biopsies, l'albumine, le site de la maladie (définie selon les catégories suivantes : ganglion lymphatique uniquement, métastases osseuses sans atteinte viscérale, ou bien toute métastase viscérale), des métastases hépatiques ou pulmonaires, une LDH > 1 x la limite supérieure de la normale (LSN), la numération leucocytaire, les ASAT, la bilirubine, les plaquettes, l'hémoglobine, les ALAT, la testostérone, le PSA et la phosphatase alcaline. Dix de ces paramètres avaient au moins une valeur manquante, et les covariables manquantes ont été imputées dans l'ensemble d'apprentissage selon une méthode similaire aux méthodes de White et Royston¹³. Les variables ASAT, testostérone, PSA et

phosphatase alcaline étaient fortement asymétriques, et la fonction du logarithme a été utilisée pour transformer ces variables.

Construction du modèle

Un modèle à risques proportionnels de Cox pénalisé au moyen de la pénalité LASSO (*least absolute shrinkage and selection operator*) adaptative a été utilisé^{14,15}. Le principal avantage des méthodes pénalisées est qu'elles donnent peu de coefficients de régression, et la sélection des facteurs pronostiques importants ne dépend pas de la significativité statistique. Par conséquent, seuls les risques relatifs (RR) et leurs IC associés sont présentés. L'IC à 95 % pour la méthode LASSO adaptative a été obtenu en adoptant la méthode de perturbation¹⁶.

La capacité discriminatoire du modèle a été évaluée de deux façons ; tout d'abord, l'aire sous la courbe en fonction du temps (ASCT) a été calculée dans l'échantillon d'apprentissage¹⁷. L'ASCT implique une sensibilité et une spécificité de calcul fournissant des informations plus complètes à propos de la puissance de prédiction du modèle que l'indice c^{17,18}. Deuxièmement, l'étalonnage du modèle a été évalué en représentant sous forme de graphique la probabilité de décès prédite à 18, 24 et 30 mois par rapport à la probabilité observée¹⁸. Ces temps d'évaluation ont été choisis car la SG médiane des patients recevant une chimiothérapie de première ligne a été rapportée dans cette fourchette de valeurs lors de récents essais randomisés. Un score de risque a été calculé à partir des coefficients de régression provenant de l'ensemble d'apprentissage.

Différents seuils pour le score de risque issu de l'ensemble d'apprentissage ont été étudiés ; ils se basaient sur la médiane, les tertiles et le seuil optimal qui a fourni l'écart le plus important en termes de SG entre le groupe à faible risque et le groupe à haut risque d'après la statistique du log-rank.

Validation

Les estimations des paramètres ont été appliquées aux ensembles de test et de validation afin de calculer une prédiction de score pour chaque patient. La performance du modèle a été évaluée en calculant l'ASCT avec l'IC à 95 % pour l'ASCT selon la méthode bootstrap. Le modèle pronostique a été validé en utilisant le score de risque comme variable continue, binaire et catégorielle. L'utilité de ce modèle a été démontrée en prédisant la SG à différents

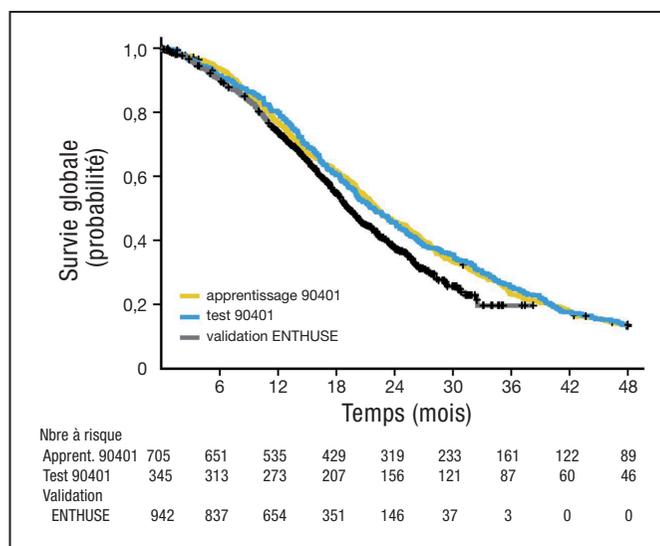


Fig. 1. Distribution de la survie selon les ensembles de données d'apprentissage, de test et de validation.

moments, en créant un modèle à deux groupes de risque ou un modèle à trois groupes de risque, et en comparant le modèle actuel à des modèles pronostiques plus anciens.

Dans le modèle à deux groupes de risque, les patients des ensembles de test et de validation ont été classés dans le groupe à faible risque ($\leq 166,6$ points au total) et le groupe à haut risque ($> 166,6$ points au total). Dans le modèle à trois groupes de risque, les patients des ensembles de test et de validation ont été classés dans le groupe à faible risque (< 140 points), le groupe à risque intermédiaire (140 à 194,96 points) et le groupe à haut risque ($> 194,96$ points au total). Les scores de risque ont été établis à partir des estimations paramétriques issues des modèles CALGB 20038 et Smaletz et coll.⁹ en utilisant les échantillons de test, et l'ASCT a été calculée pour comparer le modèle actuel à ces deux modèles précédents. Un troisième modèle (Armstrong et coll.¹⁰) n'a pas pu être testé car la cinétique du PSA n'était pas disponible dans l'ensemble de données de l'étude CALGB-90401. La statistique du log-rank a été utilisée pour tester si les distributions de survie différaient dans les deux (ou trois) groupes de risque.

RÉSULTATS

Les caractéristiques initiales des patients des ensembles d'apprentissage, de test et de validation sont présentées dans le Tableau 1. Ces groupes étaient d'une manière générale comparables, même s'il existait de légères différences entre eux. En tout, 73 % des patients de l'ensemble d'apprentissage présentaient une atteinte osseuse sans métastases viscérales, 17 % une atteinte viscérale et 11 % une atteinte ganglionnaire uniquement. La SG médiane était de 22,2 mois (IC à 95 %, 21,1 à 23,8), 21,9 mois (IC à 95 %, 19,9 à 24,5), et 19,2 mois (IC à 95 %, 18,5 à 20,4) dans les ensembles d'apprentissage, de test et de validation respectivement (Fig. 1).

Modèle multivarié

Une relation inverse entre l'hémoglobine, l'albumine et le taux de décès global a été observée, tandis qu'une augmentation du PSA, de la phosphatase alcaline et de la LDH était associée à des résultats plus défavorables (Fig. A1). Le risque de décès était plus élevé chez les patients présentant des métastases viscérales.

Le modèle final incluait les variables suivantes : indice de performance ECOG, site de la maladie, utilisation d'analgésiques opioïdes, LDH $> 1 \times$ LSN, albumine, hémoglobine, PSA et phosphatase alcaline (Tableau 2). Le RR des patients présentant une LDH supérieure à la LSN était de 1,40 (IC à 95 %, 1,16 à 1,65) par rapport aux patients présentant des valeurs inférieures ou égales à la limite inférieure de la normale. Les RR des patients présentant un indice de performance ECOG de 1 ou 2, par rapport aux patients présentant un indice de performance de 0, étaient de 1,36 et 1,84. Les RR pour le décès chez les patients présentant une atteinte viscérale, par rapport à ceux présentant une atteinte osseuse/osseuse plus ganglionnaire ou une atteinte ganglionnaire uniquement, étaient de 1,27 (IC à 95 %, 0,96 à 1,51) et 1,34 (IC à 95 %, 1,0 à 1,76), respectivement.

Prédire la SG

La Figure 2 présente un nomogramme établi à partir du modèle pronostique, ainsi que la probabilité estimée de survie à 18, 24, 30, 36 et 48 mois. Ce modèle peut être utilisé pour prédire la probabilité de survie d'un patient donné à n'importe lequel de ces temps d'évaluation. Il est disponible en ligne à l'adresse suivante : <https://www.cancer.duke.edu/Nomogram/firstlinechemotherapy.html>.

La capacité discriminatoire de ce modèle a été évaluée au moyen de l'ASCT qui était de 0,74 (IC à 95 %, 0,71 à 0,75) dans l'échantillon d'apprentissage. L'étalonnage de ce modèle a également été évalué en représentant sous forme de graphique les prédictions des probabilités à 18, 21, 24 et 30 mois. La probabilité de SG observée était proche de la probabilité prédite à ces temps d'évaluation (Fig. A2).

Le score de risque a été évalué comme variable continue dans le modèle de Cox au moyen des ensembles de test et de validation, et s'est avéré statistiquement significatif pour la SG ($p < 0,001$). L'ASCT pour le score de risque en tant que variable continue était de 0,73 (IC à 95 %, 0,70 à 0,73) et 0,76 (IC à 95 %, 0,72 à 0,76) dans les échantillons de test et de validation respectivement.

Groupes de risque

Le score de risque issu de ce modèle peut être utilisé comme facteur de stratification pour la randomisation, ou pour sélectionner les patients des essais sur le CPRCm. Le Tableau A1 présente les profils des patients avec leurs facteurs pronostiques initiaux, ainsi que le groupe de risque dans lequel ils peuvent être classés, selon que deux ou trois groupes de risque étaient souhaités. Comme on peut le voir dans le Tableau A1, le modèle à trois groupes de risque fournit un résultat plus affiné que la classification à 2 groupes de risque.

Pour le modèle à deux groupes de risque, 141 patients (50 %) et 140 patients (50 %) de l'ensemble de test étaient classés dans le groupe à faible risque et le groupe à haut risque, avec des SG médianes de 16,6 mois (IC à 95 %, 15,0 à 19,9) et 30,1 mois (IC à 95 %, 25,6 à 35,9), respectivement. Le RR était de 2,24 (IC à 95 %, 1,75 à 2,89) ; test du log-rank, $p < 0,001$; Fig. 3A) chez les patients ayant un haut risque par rapport aux patients ayant un faible risque. L'ASCT pour le seuil médian était de 0,69 (IC à 95 %, 0,50 à 0,67).

Les patients ont été classés dans le groupe à faible risque ($\leq 160,35$ points) ou à haut risque ($> 160,35$ points) sur la base du seuil optimal, comme décrit à la rubrique « Méthodes »¹⁹. La SG médiane était de 17,1 mois (IC à 95 %, 16,0 à 20,2) et de 30,8 mois (IC à 95 %, 26,7 à 37,2) dans les groupes à haut risque et à faible risque respectivement, avec un RR de 2,24 (IC à 95 %, 1,73 à 2,89) ; test du log-rank, $p < 0,001$, et l'ASCT pour le seuil optimal était de 0,66 (IC à 95 %, 0,50 à 0,67).

Dans l'ensemble de validation, 435 patients (48 %) ont été classés dans le groupe à haut risque et 465 patients (52 %) dans

Tableau 2. Modèle multivarié de prédiction de la survie globale au moyen de l'ensemble d'apprentissage CALGB 90401

Facteur	Risque relatif	IC à 95 %
Utilisation d'analgésiques opioïdes (oui vs non)	1.09	1.00 à 1.30
LDH > 1 ULN (oui vs non)	1.40	1.16 à 1.65
Site de la maladie		
Os/os + GL vs GL	1.06	1.00 à 1.36
Viscère vs os/os + GL	1.27	0.96 à 1.51
Viscère vs GL	1.34	1.00 à 1.76
IP ECOG		
1 vs 0 (ou 2 vs 1)	1.36	1.15 à 1.58
2 vs 0	1.84	1.33 à 2.49
Albumine	0.89	0.77 à 1.00
Hémoglobine	0.94	0.88 à 1.00
PSA	1.02	1.00 à 1.06
Phosphatase alcaline	1.16	1.00 à 1.30

Abréviations : CALGB : Cancer and Leukemia Group B ; GL : ganglion lymphatique ; IP ECOG : indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group ; LDH : lactate-déshydrogenase ; LSN : limite supérieure de la normale ; PSA : antigène prostatique spécifique.

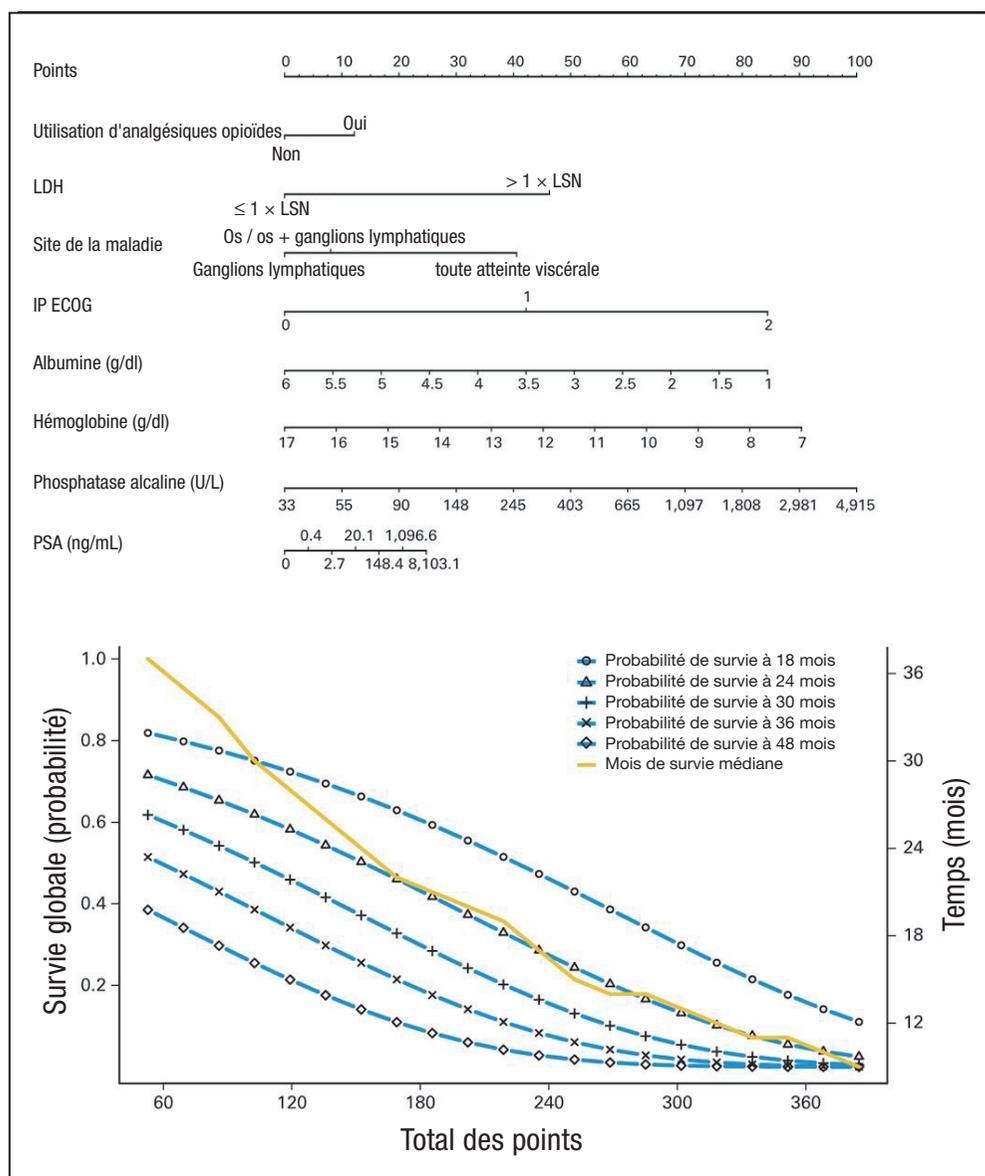


Fig. 2. Nomogramme de prédiction de la probabilité de survie globale. Instructions destinées aux médecins : les huit facteurs pronostiques doivent être disponibles avant d'utiliser ce modèle. Un calculateur est disponible en ligne à l'adresse suivante : <https://www.cancer.duke.edu/Nomogram/firstline-chemotherapy.html>. Veuillez commencer par le deuxième axe en partant du haut en identifiant l'utilisation d'analgésiques opioïdes. Tracer une ligne verticale jusqu'à l'axe des points (première ligne en haut) pour représenter le nombre de points pronostiques que le patient recevra pour l'utilisation d'analgésiques opioïdes. Procéder de la même façon pour les autres variables de pronostic. Une fois que tous les points pronostiques pour les facteurs pronostiques auront été déterminés, additionner les points pronostiques de chaque variable de pronostic. En fonction du nombre total de points, on peut déterminer la probabilité de survie à 18 mois en traçant une ligne verticale partant de l'axe des x représentant le nombre total de points jusqu'à la probabilité de survie. Le même procédé peut être utilisé pour estimer la probabilité de survie à 24, 30, 36 et 48 mois ou la survie médiane. IP ECOG : indice de performance de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* ; LDH : lactate-déshydrogénase ; LSN : limite supérieure de la normale ; PSA : antigène prostatique spécifique.

le groupe à faible risque ; la SG médiane était de 14,4 mois (IC à 95 %, 13,2 à 15,5) et de 25,5 mois (IC à 95 %, 23,8 à 27,6) avec un RR = 2,85 (IC à 95 %, 2,37 à 3,43 ; test du log-rank, $p < 0,001$; Fig. 3B), respectivement. L'ASct pour les seuils médian et optimal était de 0,69 (IC à 95 %, 0,50 à 0,69) et de 0,68 (IC à 95 %, 0,50 à 0,69), respectivement.

Lorsque trois groupes de risque étaient utilisés, les patients ont été classés en groupe à faible risque, à risque intermédiaire, et à haut risque. Dans l'ensemble de test, 95 patients (34 %) ont été classés dans le groupe à haut risque, 94 patients (33 %) dans le groupe à risque intermédiaire, et 92 patients (33 %) dans le groupe à faible risque, avec une SG médiane associée de 15,1 mois (IC à 95 %, 13,7 à 18,9), 21,6 mois (IC à 95 %, 19,9 à 25,4), et 33,0 mois (IC à 95 %, 28,5 à 37,7 ; test du log-rank, $p < 0,001$; Fig. 3C), respectivement. Par rapport au groupe à faible risque, le RR pour les groupes à haut risque et à risque intermédiaire était de 2,91 (IC à 95 %, 2,13 à 4,0) et de 1,61 (IC à 95 %, 1,18 à 2,18), respectivement, et l'ASct était de 0,70 (IC à 95 %, 0,50 à 0,71).

Dans l'ensemble de validation, 284 patients (32 %) ont été classés dans le groupe à haut risque, 326 patients (36 %) dans

le groupe à risque intermédiaire, et 290 patients (32 %) dans le groupe à faible risque, avec une SG médiane de 12,1 mois (IC à 95 %, 10,9 à 13,8), 19,9 mois (IC à 95 %, 18,1 à 22,2), et 27,0 mois (IC à 95 %, 25,3 à [donnée non disponible] ; test du log-rank, $p < 0,001$; Fig. 3D), respectivement. Par rapport au groupe à faible risque, le RR pour les groupes à haut risque et à risque intermédiaire était de 4,27 (IC à 95 %, 3,35 à 5,43) et de 1,92 (IC à 95 %, 1,50 à 2,46), respectivement, avec l'ASct = 0,72 (IC à 95 %, 0,50 à 0,72).

Comparaison avec les modèles antérieurs

Les estimations des paramètres issues des modèles CALGB 20038 et Smaletz et coll.⁹ ont également été appliquées à l'ensemble des données de test. Le graphique de l'ASC selon le temps pour les trois modèles est présenté à la Figure 4, et les valeurs de l'ASC intégrées à tous les temps d'évaluation pour les modèles CALGB 2003 et Smaletz étaient de 0,71 (IC à 95 %, 0,69 à 0,72) et 0,72 (IC à 95 %, 0,69 à 0,73), respectivement⁹. Le modèle Armstrong n'a pas pu être testé du fait que certains facteurs n'ont pas été collectés dans l'étude.

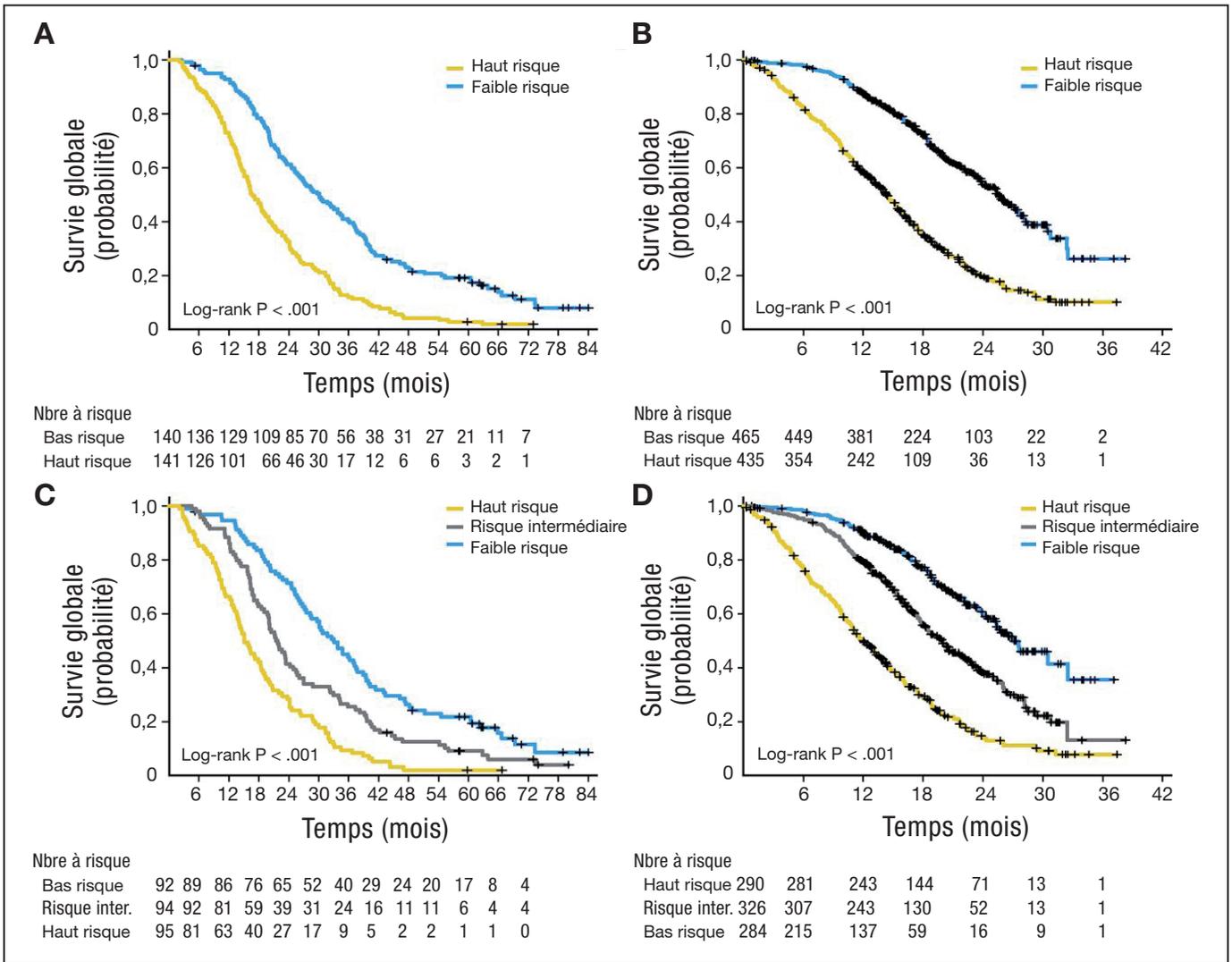


Fig. 3. (A, B) Courbes de survie de Kaplan-Meier pour les deux groupes de risque dans les ensembles de test et de validation. (C, D) Courbes de survie de Kaplan-Meier pour les trois groupes de risque dans les ensembles de test et de validation.

DISCUSSION

Un nouveau modèle pronostique pour les patients atteints d'un CPRCm, pouvant être utilisé pour calculer des prévisions individuelles de probabilité de survie à divers temps d'évaluation, a été développé et validé de façon externe. Le modèle actuel a identifié huit facteurs pronostiques de SG : indice de performance ECOG, site de la maladie, LDH (définie comme > 1 x LSN), utilisation d'analgésiques opioïdes, albumine, hémoglobine, PSA, et phosphatase alcaline.

Contrairement au modèle CALGB 2003, le modèle actuel a été développé et validé de façon externe avec des données provenant d'essais de phase III dans lesquels tous les patients avaient reçu un traitement de première ligne par docétaxel. Nous reconnaissons qu'un certain nombre d'essais de phase III menés sur de nouveaux agents chez des patients atteints de CPRCm ces dernières années et ayant rapporté un bénéfice en termes de survie n'ont pas été inclus dans le modèle actuel. Bien qu'inclure des données issues d'essais de phase III avec des résultats positifs présente un intérêt, le fait d'utiliser des données provenant d'essais avec des résultats négatifs offre un avantage car le modèle résultant n'est pas dépendant du

traitement, mais il est axé sur les caractéristiques de la maladie reflétant la charge tumorale, la dynamique de croissance, et les sous-ensembles de patients à faible risque. En outre, la séquence optimale d'utilisation de ces nouveaux agents n'a pas été établie ; un modèle d'évaluation des risques indépendant de cette séquence présente alors un intérêt.

Par rapport au modèle de 2003, le modèle actuel a identifié plusieurs nouveaux facteurs pronostiques pour la SG : le site de la maladie, une LDH > 1x LSN et l'utilisation d'analgésiques opioïdes.

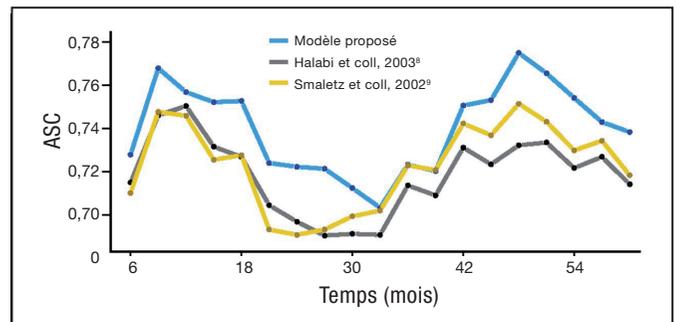


Fig. 4. Aire sous la courbe (ASC) en fonction du temps selon les trois modèles.

Les modèles les plus couramment utilisés pour prédire la SG en chimiothérapie de première ligne dans le CPRCm sont désuets⁸⁻¹⁰. Lorsque l'on applique les deux modèles à l'ensemble de données de test, l'ASC en fonction du temps pour les modèles Smaletz et coll.⁹ et CALGB8 était nettement inférieure à celle du modèle actuel avec des valeurs intégrées de 0,71 et 0,72. Ces valeurs sont nettement inférieures à celle observée dans le modèle actuel où l'ASCt était de 0,76.

Ce nouveau modèle peut également être utilisé pour sélectionner les patients à inclure dans des essais cliniques en fonction de leur pronostic de risque, tandis que la randomisation peut être stratifiée au moyen de deux ou trois groupes de risque. Le modèle à trois groupes de risque présentait une performance légèrement supérieure au modèle à deux groupes de risque.

Le présent modèle pronostique présente plusieurs atouts : tout d'abord, une méthodologie statistique rigoureuse, incluant tous les facteurs pronostiques éventuels, a été utilisée. Des méthodes de régression pénalisée permettant d'établir un modèle avec les 22 variables simultanément, et de choisir les facteurs pronostiques importants en fonction des estimations du RR, ont été utilisées. Deuxièmement, le modèle final a été validé de façon externe au moyen d'un essai de phase III indépendant. Troisièmement, le modèle actuel n'est pas dépendant du traitement, mais il est plutôt dépendant de la maladie. Enfin, ce modèle a été développé en incluant un grand nombre de patients atteints d'un CPRCm, tous traités par chimiothérapie standard de première ligne. La principale limite de ce modèle pronostique est que, comme la plupart des modèles, il exclut inévitablement des données issues d'essais plus récents. Toutefois, dans la mesure où ce modèle ne dépend pas du traitement, il pourrait être raisonnablement validé dans des ensembles de données issus d'essais plus récents ayant montré des résultats positifs.

En conclusion, un nouveau modèle avec huit facteurs pronostiques a été développé et validé pour les patients atteints d'un CPRCm recevant une chimiothérapie de première ligne. Les facteurs de pronostic choisis peuvent être utilisés pour calculer un

score pronostique qui peut lui-même être utilisé comme critère d'admissibilité pour des essais cliniques, établir une prédiction de probabilité de survie individualisée, et classer les patients dans des groupes de risque en fonction des seuils validés dans de futurs essais sur le CPRCm.

DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS

Bien que tous les auteurs aient complété la déclaration de conflits d'intérêts, le ou les auteur(s) suivant(s) a (ont) indiqué un intérêt financier ou autre en relation avec le sujet traité dans cet article.
Les relations marquées d'un « U » sont celles pour lesquelles aucune indemnisation n'a été reçue, celles marquées d'un « C » ont été indemnisées. Pour une description détaillée des catégories de conflits d'intérêts ou pour plus de détails sur la politique de l'ASCO en matière de conflits d'intérêts, veuillez consulter « Author Disclosure Declaration » et la rubrique « Disclosures of Potential Conflicts of Interest » dans « Information for Contributors ».
Emploi ou poste de chef : Aucun. Consultant ou fonction consultative : Karim Fizazi, sanofi (C), AstraZeneca (C). Détention d'actions : Aucun. Honoraires : Aucun. Fondation de recherche : Michael J. Morris, sanofi. Témoignage d'expert : Aucun. Brevets, redevances et licences : Aucun. Autre rémunération : Aucun.

CONTRIBUTION DES AUTEURS

Conception et plan : Susan Halabi, W. Kevin Kelly, Eric J. Small
Fourniture du matériel d'étude ou recrutement des patientes : Judd W. Moul
Recueil et assemblage des données : Susan Halabi, W. Kevin Kelly, Karim Fizazi, Judd W. Moul, Michael J. Morris
Analyse et interprétation des données : Susan Halabi, Chen-Yen Lin, W. Kevin Kelly, Ellen B. Kaplan, Eric J. Small
Rédaction du manuscrit : tous les auteurs
Approbation finale du manuscrit : tous les auteurs

RÉFÉRENCES

1. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et coll. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 363:411-422, 2010
2. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et coll. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1995-2005, 2011
3. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et coll. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double blind study. *Lancet* 377:813-822, 2011
4. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et coll. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 368:138-148, 2013
5. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et coll. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 367:1187-1197, 2012
6. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et coll. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after

docetaxel treatment: A randomised open-label trial. *Lancet* 376:1147-1154, 2010

7. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et coll. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 369:213-223, 2013

8. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et coll. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 21:1232-1237, 2003

9. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, et coll. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 20:3972-3982, 2002

10. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Ou Yang YC, et coll. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRPC). *Clinical Cancer Res* 13:6396-6403, 2007

11. Kelly WM, Halabi S, Carducci M, et coll. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401. *J Clin Oncol* 30:1534-1540, 2012

12. Fizazi K, Higano C, Nelson J, et coll. Phase III, randomized, placebo-controlled study of docetaxel in combination with zibotentan in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 31:1740-1747, 2013

13. White IR, Royston P: Imputing missing covariate values for the Cox model. *Stat Med* 28:1982-1998, 2009

14. Tibshirani R: The lasso method for variable selection in the Cox model. *Stat Med* 16:385-395, 1997

15. Zhang HH, Lu W: Adaptive Lasso for Cox's proportional hazards model. *Biometrika* 94:691-703, 2007

16. Minnier J, Tian L, and Cai T: A perturbation method for inference on regularized regression estimates. *J Am Stat Assoc* 106:1371-1382, 2011

17. Uno H, Cai T, Tian L, et coll. Evaluating prediction rules for t-year survivors with censored regression models. *J Am Stat Assoc* 102:527-537, 2007

18. Halabi S, Lin CY, Small EJ, et coll. A prognostic model for predicting survival in metastatic castration-resistant prostate cancer men treated with secondline chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 105:1729-1737, 2013

19. Hothorn T, Lausen B: On the exact distribution of maximally selected rank statistics. *Comput Stat Data Anal* 43:121-137, 2003

GLOSSAIRE

Validation : échantillons utilisés pour évaluer la performance d'un classificateur. L'ensemble de validation est composé d'unités qui ne sont pas utilisées pour développer le classificateur (c.-à-d. l'ensemble d'apprentissage et l'ensemble de test).

Finally, the variables BCLC stage, Child-Pugh class, HBeAg, HBV DNA, AFP, BMI, total bilirubin, direct bilirubin, albumin, ALT, AST, GGT, alkaline phosphatase, and α -fucosidase were collected before surgery, whereas the remaining variables were postoperatively identified. This should have been indicated in Tables 1-3 and Tables A1-A3. Because of their length, the corrected tables are available in their en-

tirety in the Publisher's Note that accompanies the online version of the article, which has been corrected in departure from the print version.

The authors apologize for the mistakes.

DOI: 10.1200/JCO.2014.56.5358; published May 1, 2014

The article by Halabi et al, entitled, "Updated Prognostic Model for Predicting Overall Survival in First-Line Chemotherapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer," was published online January 21, 2014 (doi: 10.1200/JCO.2013.52.3696), and in print March 1, 2014 (J Clin Oncol 31:671-677, 2014), with errors.

In the online version of the article, the first sentence of the second paragraph of the Data Analysis heading in the Methods section listed, "Twenty-two previously defined predictors of OS or baseline clinical parameters." The twelfth item in the list was given as, "LDH > 1 upper limit of normal (ULN)". It should have been given as, "**LDH > 1 \times upper limit of normal (ULN)**". This was corrected for print.

In the online and print versions of the article, the first sentence of the first paragraph of the Multivariable heading in the Results section incorrectly referenced Figure 2. It should have referenced **Figure A1**.

In the online and print versions of Figure 2 the LDH values were given as, " ≤ 1 ULN" and " > 1 ULN." They should have been given as, " **$\leq 1 \times$ ULN**" and " **$> 1 \times$ ULN**," respectively.

In the print version of the article, in the Results section under the heading Multivariable Model, the first sentence of the second paragraph provided a list of eight variables. The fourth variable, "LDH > 1 \times ULN (denoted hereafter as 1 ULN)," was given improperly. It should have been given as, "**LDH > 1 \times ULN**."

In the online and print versions of the article, the first sentence of the first paragraph under the heading Predicting OS in the Results section referenced Figure 3. It should have referenced **Figure 2**.

In the online and print versions of the article, the last sentence of the second paragraph under the heading Predicting OS in the Results section referenced Figure 4. It should have referenced **Figure A2**.

In the online version of the article, Table 2 gave the Factor "LDH > ULN (yes ν no)" incorrectly. In the print version of the article, this appeared as "LDH > 1 ULN (yes ν no)." It should have been given as, "**LDH > 1 \times ULN** (yes ν no)."

In the online version of the Results section under the heading Risk Groups, the second and third sentences of the third paragraph were given as, "The median OS times were 17.1 months (95% CI, 16.0 to 20.2) and 30.8 months (95% CI, 26.7 to 37.2). The HR was 2.24 (95% CI, 1.73 to 2.89, log-rank test $P < .001$).". They should have been given as, "The median OS times were 17.1 months (95% CI, 16.0 to 20.2) and 30.8 months (95% CI, 26.7 to 37.2) **in the high-risk and low-risk groups, respectively**, with an HR of 2.24 (95% CI, 1.73 to 2.89; log-rank test $P < .001$)." This was corrected for print.

In the online and print versions of the article, the second sentence of the paragraph under the heading Comparison to Previous Models in the Results section referenced Figure A2. It should have referenced **Figure 4**.

In the online and print versions, the last sentence of the first paragraph in the Discussion section listed "eight factors prognostic of OS." The third factor was given as, "LDH (defined as > 1 ULN)," which in the print version was changed to "LDH (defined as > 1 ULN)." These should have been given as, "LDH (defined as **$> 1 \times$ ULN**)."

In the online version of the article, the Acknowledgments section should have included the following sentence, "**We also thank Brian Smith and Mark Peedin from Duke University for programming the prognostic model and making it publicly available.**" This was corrected on March 1, 2014.

In the online version, Appendix Table A1 gave the status "LDH > ULN," and in the print version, this was given as, "LDH > 1 ULN." The status should have been given as, "**LDH > 1 \times ULN**."

The online and print versions of Figure A1, Panel B, gave the LDH values as, " ≤ 1 ULN" and " > 1 ULN." These should have been given as, " **$\leq 1 \times$ ULN**" and " **$> 1 \times$ ULN**," respectively.

Finally, the fourth author's name was given incorrectly as Karim S. Fizazi. It should have been given as **Karim Fizazi**.

Journal of Clinical Oncology apologizes for the mistakes.

DOI: 10.1200/JCO.2014.56.5366; published May 1, 2014