

# Approches multidimensionnelles pour l'analyse de la relation toxicité-efficacité d'un traitement pour le cancer de l'estomac

## Application dans le cadre d'une méta-analyse

*Mounia Abouloussoud\*\**, *Lucile Awad\**, *Mireille Gettler Summa\*\**, *Brigitte Le Roux\*\*\**

\* Sanofi Aventis – Antony - France

\*\* CEREMADE – Université Paris Dauphine - Paris -France

\*\*\* MAP5 – Université Paris Descartes -Paris- France

**Résumé:** Les relations différentielles entre toxicité et efficacité sont étudiées pour deux chimiothérapies dans des essais cliniques randomisés, par des analyses exploratoires multidimensionnelles suivies d'une méta-analyse pour valider leurs résultats.

L'Analyse des correspondances multiples réalisée sur les données fusionnées pour la méta-analyse, a mis en évidence une proximité entre la toxicité et l'efficacité (réponse au traitement) pour le traitement contenant du Docetaxel (Traitement B). En effet les patients ayant répondu au traitement sont ceux qui ont le plus développé des toxicités de grades 3-4. De façon intéressante, on observe en tendance un lien plus faible toxicité-réponse pour le traitement en comparaison moins efficace. L'introduction de la baseline « coefficient de Karnofsky » comme variable illustrative a mis en évidence la proximité entre les toxicités jugées gênantes (Anémie, Trombocytopenia, et Renal impairment), mais toujours spécifique du Docetaxel, et un coefficient de Karnofsky faible indiquant un état affaibli des patients à l'entrée de l'étude, ce qui suggère une hypothèse pour expliquer la susceptibilité de cette classe de patients à développer ce genre de pathologies.

Les plans factoriels sélectionnés suggèrent de classer automatiquement les patients en trois classes. Nous avons donc construit la partition correspondante à partir d'une classification ascendante hiérarchique, et avons projetées les classes sur le premier plan factoriel sélectionné. On valide ensuite la différenciation de la position des centres de gravité des classes ce qui permet de distinguer significativement les trois groupes de patients.

**Mots clés :** Meta analyse, Analyses factorielles pour des essais cliniques, relation efficacité-toxicité, chimiothérapie

**Abstract:** The relationship between toxicity and efficacy are analysed for 2 chemotherapies in randomised studies using exploratory analyses and a meta-analysis in order to validate the results.

The first step consists in a series of multidimensional analyses performed on a randomized study including 124 patients with gastric cancer. The second step is a validation phase of the results, based on two other clinical trials, one including 221 patients and the second 41 patients treated with the same chemotherapies. In the meta-analysis, in order to decide which data bases can be pooled, tests are performed to test the homogeneity of the toxicity variables frequencies and of the baselines variables. Data pre-processing implies the search of a final coding for each variable in order to run a Multiple Correspondence Analysis on the pooled datasets. The factorial plans suggest a grouping of the individuals in three clusters. The corresponding partitions are built by an ascending hierarchical clustering approach, with an aggregation index associated to the variance one and initial distances compatible with the ACM ones.

This methodology is infrequently used in the context of clinical trials: Correspondence Analysis shows a relationship between efficacy and toxicity. The analysis provides also a

mapping which allows to define a concept of “useful” toxicities i.e. correlated to the efficacy as opposed to a concept of “non-useful” toxicities i.e. non related to the treatment efficacy. The technique of supplementary variables suggests the hypothesis that patients with a low Karnofsky when entering the trial develop the ‘non useful’ toxicities. At that point one may consider that somehow a descriptive proof has been obtained thus drafting a solution to the initial problem. The obtained clusters are projected on to the first factorial plane. Tests for the significance of the centroids positions are performed in order to get a first step toward the partition validation.

## 1. Introduction

La mise en évidence d’une possible relation toxicité-efficacité suscite un grand intérêt chez les oncologues depuis un certain nombre d’années [1, 4, 5, 6, 9, 13,11]. L’existence de cette relation intuitive mais qui pourtant n’a pas été clairement démontrée est d’ailleurs la base de la méthodologie classique de détermination de dose en cancérologie. En effet, la dose considérée comme efficace est déterminée en ciblant un taux minimum de toxicité dose limitante, permettant de supposer que la dose choisie sera efficace.

L’existence de cette relation est étudiée dans un essai clinique randomisé portant sur deux chimiothérapies chez des patients atteints de cancer. Le but de l’analyse est de déterminer si pour les deux chimiothérapies testées, il existe une relation entre les toxicités et la réponse.

## 2. Le design de l’essai

Il s’agit d’un essai ouvert randomisé prospectif de phase II/III multinational, multicentrique avec deux groupes parallèles. L’objectif de la phase II de l’essai était de sélectionner l’un des deux traitements pour la phase III. Ce dernier traitement était dans la phase III comparé à un traitement de référence (traitement C).

Le design de la phase II est un design dit de “selection” de Simon [12]. La règle de décision de ce design consiste à sélectionner le traitement avec le taux de réponse le plus élevé. Ce design garantit un classement correct des taux de réponse avec une probabilité égale à 90%. Il conduit en général à des tailles d’échantillon faibles comparativement à ceux obtenus par la méthodologie des tests d’hypothèses.

Les deux traitements étudiés sont des combinaisons de chimiothérapies combinant un nouveau traitement (N) à une chimiothérapie (C) ou deux chimiothérapies connues (C) et (F).

Le traitement A est la combinaison de N et de C,

Le traitement B est la combinaison de N, de C et de F.

Il faut noter que les doses de chimiothérapies de N sont plus faibles dans le traitement B que dans le traitement A pour éviter une trop grande toxicité du traitement B

L’étude randomisée de phase II comprend 124 patients dits traités ‘selon le protocole’, dont 64 pour le bras A et 60 pour le bras B. Les patients ayant bénéficié du traitement C sont abandonnés pour notre étude.

La méta analyse s’étend à la phase III, qui comprend 221 patients (traitements B contre le traitement de référence C), et à un autre groupe de patients provenant d’un autre essai conduit dans un hôpital différent de 41 patients traités avec les même éléments.

Après fusion des groupes homogènes, l’étude randomisée comprend 79 patients dans le traitement A et 194 dans le traitement B (le traitement C est exclu) Le nombre de patients dits traités selon le protocole sont au total 211.

### 3. La méta-analyse

Une première étude a été réalisée en 2006. Elle a permis, grâce à la méthodologie de l'analyse factorielle, de trouver des résultats intéressants, par ailleurs en accord avec les intuitions des cliniciens. Une méta-analyse a été une suite logique pour valider ces intuitions. Dans ce but, des données issues d'autres études ont été proposées en 2008 pour être fusionnées avec celles de la première étude. Ces données correspondent à la phase III du même essai randomisé, et les données dites SAKK 4298 provenant d'un autre hôpital.

Pour réaliser la méta-analyse, on effectue des tests de comparaison entre les trois fichiers de données en se restreignant au traitement B commun aux trois études. Une des variables décisives, et nécessaires à la validation de la fusion des données, est le coefficient de Karnofsky qui mesure l'état de santé d'un patient à l'entrée de l'étude.

A cet effet, on utilise le test de comparaison de deux proportions de variables nominales, provenant de deux échantillons indépendants non appariés. Ce test sous sa version bilatérale est basé sur l'hypothèse nulle suivante :

$$H_0 : p_1 = p_2 \text{ au seuil } 5\% \text{ contre } H_1 : p_1 \neq p_2$$

La statistique de test correspondante est la statistique  $Z$  qui suit approximativement une loi normale centrée réduite  $N(0,1)$ , la taille des échantillons étant  $> 30$ .

$$Z = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$$

La règle de décision consiste à rejeter  $H_0$  au risque  $\alpha$ , ici, 5% si  $|z| \geq z_{1-(\alpha/2)}$ , ou  $z_{1-(\alpha/2)}$  est la plus petite valeur observée conduisant au rejet de l'hypothèse  $H_0$ , ici, **1.96**

Des éléments de calcul sont détaillés dans le tableau 1 suivant :

Test de comparaison de deux proportions	SAKK	TAXII	Total
Nombre de performants* à l'entrée de l'étude	24	7	31
Nombre de moins performants à l'entrée de l'étude	16	72	88
Total	40	79	119
% de performants / Total	0,6	0,08860759	0,2605042
formule Z			12,7102043 >> 1,96

\* : les patients considérés 'performants' sont ceux dont le coefficient de Karnofsky est égal à 100.

Tableau 1

Le test conclut significativement au rejet de l'hypothèse d'homogénéité de chacun des groupes TAX II et SAKK 4298, et des groupes TAX III et SAKK 4298. Concernant les 2 groupes TAX III et TAX II, le test d'homogénéité n'est pas rejeté, On conclut donc à la possibilité de fusionner les données provenant de ces deux groupes.

## 4. La méthodologie

Dans cette analyse, nous nous intéressons uniquement à la partie phase II de l'essai.

La méthode a pour but de fournir une description de la relation entre efficacité et toxicité malgré des effectifs disponibles faibles. La variable d'efficacité qui nous intéresse est la réponse, qui regroupe les réponses partielles (diminution d'au moins 50% de la tumeur et les réponses complètes (disparition complète de la tumeur).

Les effets secondaires sont classifiés et gradés à l'aide de la classification NCIC généralement utilisée en oncologie; la sévérité augmentant de grade 1 à grade 4. Seules les toxicités de grade 3-4 ont été retenues, exception faite de "fluid retention" pour laquelle la présence ou non d'une toxicité (grade 1 à 4) a été prise en compte. En effet pour cette dernière toxicité, très peu de grade 3-4 sont observés, ceux-ci entraînant généralement l'arrêt du traitement.

Classiquement [6], après les statistiques élémentaires, des études bidimensionnelles sont effectuées pour apprécier les liens deux à deux des variables 'exogènes' (ici les toxicités) à la variable réponse: si plusieurs liens s'avèrent significatifs, un modèle de reconstitution de la variable sensible dans notre étude, c'est-à-dire la 'réponse' pourra peut-être être trouvé. Dans cette phase inférentielle, on utilise selon la nature des variables des régressions multiples ou des modèles Logit. Parallèlement un bilan multidimensionnel des liens entre les diverses variables présentes est étudié par Analyses Factorielles: Analyses en Composantes Principales pour les toxicités codées 0 ou 1 en variables quantitatives, et si les premières approches ne sont pas concluantes, des Analyses des Correspondances Multiples sont effectuées pour les variables recodées 'Yes-toxicité' ou 'No-toxicité' en nominales à deux modalités, cette dernière approche permettant à la 'non-apparition d'une toxicité' d'être prise en compte dans l'analyse.

## 5. Premier bilan sur les variables de toxicité codées en quantitatives

Les toxicités étudiées sont au nombre de dix sept pour les cent vingt quatre patients retenus.

Il y a 31.3% de réponse chez les patients du bras A contre 55.0% chez ceux du bras B

Les données sont quantitatives dans le tableau initial.

Un premier bilan des liens entre les toxicités, les réponses et les bras ne montre que très peu d'indicateurs statistiquement significatifs.

Dans le bras A aucun couple de toxicités n'a de corrélation suffisante, la variable réponse elle même n'a aucune association passant les seuils avec les variables de toxicité.

Par contre pour le bras B il y a des corrélations passant le seuil de significativité: les deux plus fortes corrélations sont entre "diarrhea grade 3-4" et "infection grade 3-4", puis entre "grade 3-4"diarrhea et "neutropenic infection". Nous en donnerons un aperçu dans le plan 1x2 (32% d'inertie) d'une Analyse en Composantes principales (figure 1) où seules les toxicités sont en variables actives (on a exclu du plan les variables statistiquement mal reconstituées).

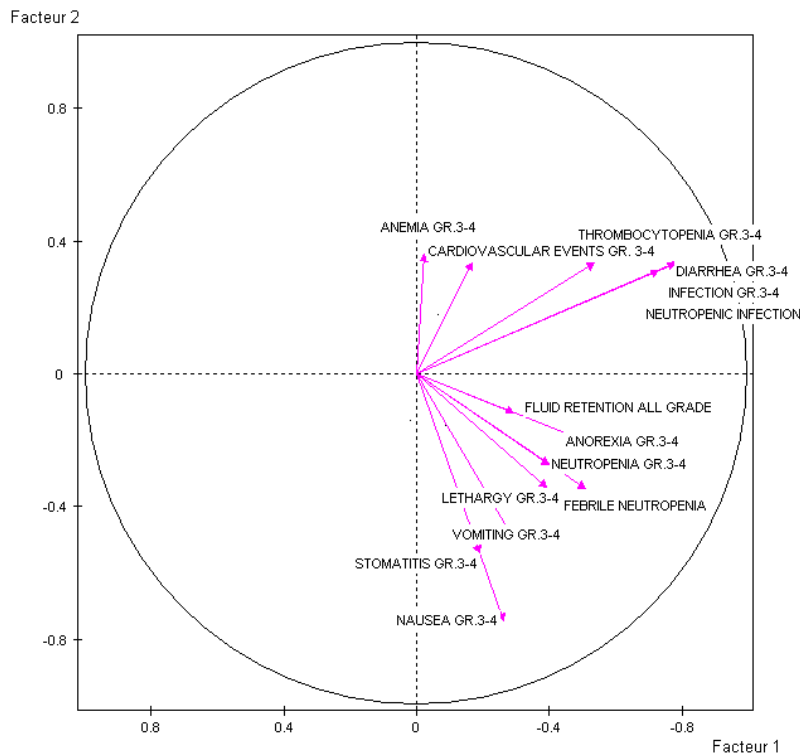


Figure 1

Une seule toxicité par ailleurs est significativement corrélée à la réponse pour ce bras B.

Ces différentes observations s'avèrent cohérentes avec le fait qu'aucun modèle de reconstitution de la réponse par les toxicités n'est trouvé. Il faut donc envisager une autre approche.

## 6. Étude sur les variables de toxicité codées en nominales binaires sur l'étude de 2006

On décide alors de recoder les variables. Cette phase est déterminante pour les résultats [8]. On choisit ici de transformer les toxicités et la réponse en variables nominales à deux modalités.

On fait un premier bilan des liens entre les variables de toxicité, considérées comme des variables à deux modalités et la variable nominale à deux modalités, traitements.

Une fois de plus aucune association n'est significative pour le bras A concernant réponse et toxicités.

On ne retrouve cette fois aucune toxicité liée significativement à la réponse dans le bras B, pour un V-test au risque de 5%. Cependant trois toxicités, que nous citons suivant les puissances décroissantes de leurs liens à la réponse, apparaissent très proches du seuil: on retrouve "yesneutropenia grade 3-4", puis "yesstomatitis grade 3-4" et "yesneurotoxicity grade 3-4". La "neutropenia grade 3-4" est une toxicité caractéristique du traitement N, "neurotoxicity" une toxicité caractéristique du traitement C et "stomatitis grade 3-4" une toxicité caractéristique du traitement F.

Le fait qu'aucune toxicité n'est liée significativement à la réponse est confirmée par l'impossibilité de fournir une formule reconstituant Yesréponse par les modalités de toxicités dans le modèle Logit.

Une approche exploratoire pour les variables à modalités est alors utilisée. Il ne s'agit pas ici de discriminer comme dans un travail précédent [7] les deux bras de l'étude, mais de les positionner conjointement par rapport à la réponse et aux toxicités observées. On observe donc à partir du fichier complet des deux bras les incidences relatives des toxicités et leur efficacité sur le premier plan factoriel d'une Analyse des Correspondances Multiples (Figure 2) où bras et réponses sont des variables illustratives.

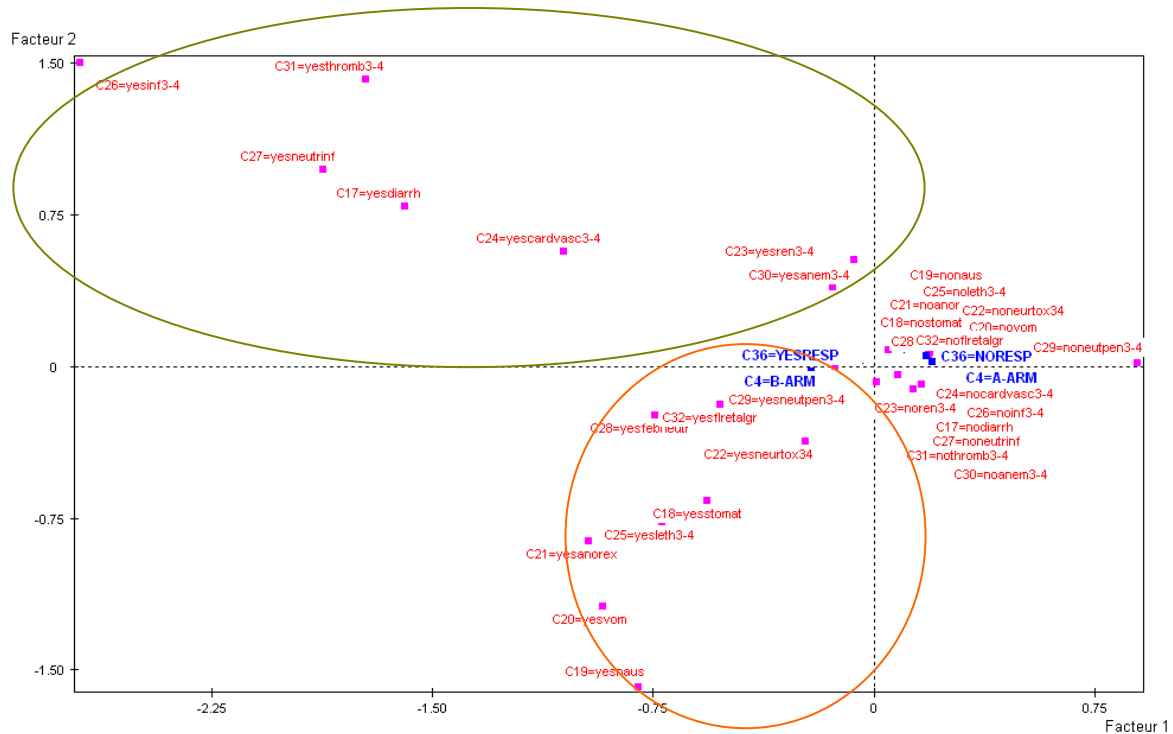


Figure 2

L'examen des tableaux de contributions absolues et relatives permet de confirmer les éléments suivants observés sur la figure 2:

Le premier axe factoriel est l'axe de réponse, opposant les non réponses dans la partie droite de l'axe, aux réponses dans la partie gauche de l'axe. le bras B apparait comme plus efficace car il est situé dans la partie gauche de l'axe d'efficacité.

Le deuxième axe factoriel oppose deux familles de toxicités contenues dans les deux ellipses de la figure 2: toxicités dans l'ellipse du cadran en haut à gauche, i.e. la partie des coordonnées positives de l'axe 2, que l'on pourrait désigner comment toxicités "nuisibles" et toxicité utiles dans l'ellipse du cadran en bas à gauche dans la partie des coordonnées négatives de l'axe 2, celle de la réponse.

Pour le bras B une relation entre la toxicité et la réponse est observée. En particulier, les toxicités à la fois les plus proches du bras B et de la réponse sont "neutropenia grade 3-4", "fluid retention", "febrile neutropenia", "neuro-toxicity" "stomatitis" ce qui est cohérent avec la première analyse. La toxicité "neutropenia grade 3-4" est une toxicité caractéristique du traitement N, "neuro-toxicity", toxicité caractéristiques du traitement C et "stomatitis" toxicité caractéristique du traitement F. Un peu plus éloignées mais toujours dans le même cadran, se trouvent "lethargy" et "anorexia", plus loin "vomiting" et encore plus éloignées, "nausea".

Contrairement au bras B, le bras A est entouré de non toxicités.

En opposition aux toxicités proches de la réponse pour le bras B, se trouvent dans le cadran supérieur gauche des toxicités dites "nuisibles" car elles sont en opposition avec la réponse:

les infections, les neutropénies infectieuses, les thrombocytopenies, les diarrhées, les effets indésirables cardiovasculaires, les effets indésirables rénaux et les anémies.

## 7. Bilan sur les variables de toxicité codées en qualitatives dichotomiques dans l'étude 2008 de méta-analyse

L'étude de méta-analyse conduit donc à un tableau qui comprend finalement 79 patients dans le traitement A et 194 dans le traitement B. Le nombre de patients dits 'traités selon le protocole' sont ainsi au total 211.

On a relancé une analyse des Correspondances Multiples sur un nouveau tableau qui comporte donc 211 patients-lignes et 15 variables actives binaires de toxicité grade 3-4. Il comporte également 14 variables supplémentaires continues baselines, comme les mesures cliniques ainsi que des variables réponses mesurée en durée. Il y a des baselines qualitatives comme le sexe ou le Karnofsky. Enfin, nous avons également introduit une variable supplémentaire reconstruite à partir des données, le nombre cumulé de toxicités différentes de grade 3-4.

On présente sur la figure 3 le premier plan factoriel des résultats.

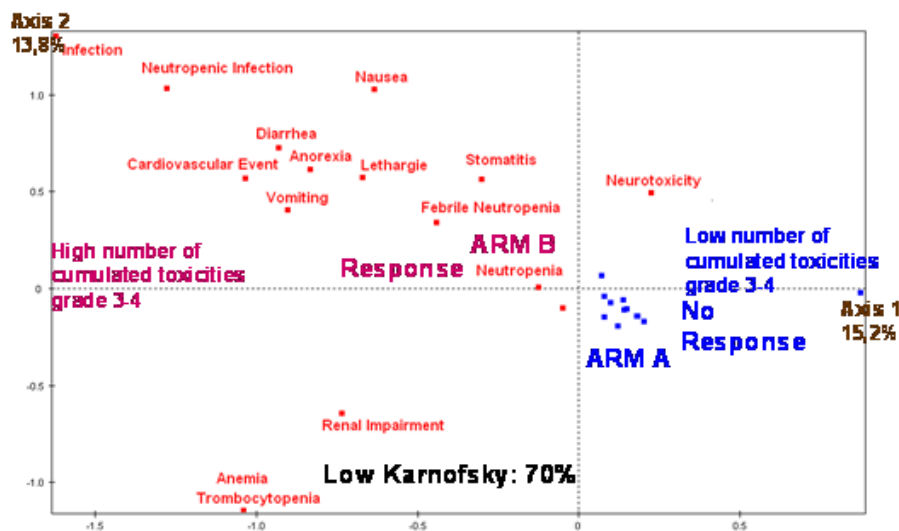


Figure 3

On voit manifestement grâce à l'introduction de la variable supplémentaire 'nombre cumulé de toxicités de grade 3-4' que le traitement B est celui qui est le plus toxique mais aussi le plus efficace puisque 'response' est dans le même demi plan, alors que traitement A, du côté du nombre faible de toxicités en tendance, est aussi en tendance du côté de 'non response'.

On vient de découvrir sur le plan que l'hypothèse de l'équation 'efficacité-toxicité' est suggéré par le graphique et qu'une phase de modélisation serait donc pertinente.

On compare maintenant les figures 2 et 3.

Tout d'abord, il faut faire une symétrie axiale par rapport à l'axe des abscisses pour rendre la comparaison correcte (l'orientation des axes dans les graphiques est en effet aléatoire, donc la symétrie ne change pas l'interprétation).

On observe alors des géométries semblables sur les 2 plans, deux axes en éventail du côté du traitement B avec en tendance la présence de toxicités de grade 3/4, et pour le traitement A en tendance les non réponse. On retrouve en particulier en commun aux deux figures, sur l'un des axes du côté traitement B, trois toxicités : renal impairment, thrombocytopenia et Anemia. Ces trois toxicités néfastes apparaissent s'illustrer sur la figure 3 chez des patients de faible Karnofsky, c'est-à-dire ceux en plus mauvais état général à l'entrée dans l'essai. On lance alors une classification hiérarchique sur les 211 patients du fichier 2008 dont on présente sur la figure 4, la partie supérieure du dendrogramme et sur la figure 5 les projections de la partition en trois classes sur le premier plan factoriel des individus. On a fait figurer sur les graphiques également les ellipses de concentration

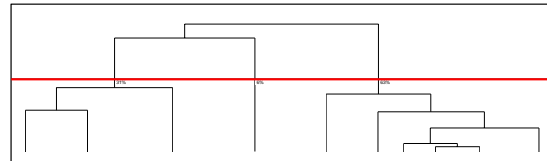


Figure 4

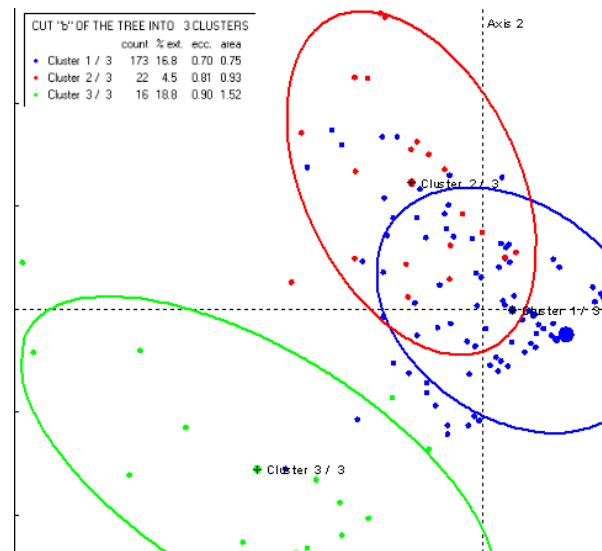


Figure 5

On fait alors les tests nécessaires pour valider la consistance des trois classes retenues :

- V-tests de positionnement significatifs axe par axe des abscisses des centres de gravité de chaque classe
- Tests exacts de permutation d'après Fisher [7] des positionnements relatifs de chaque centre par rapport à la réunion des deux autres classes

Tous les résultats sont concluants. Chaque groupe est placé de façon significative dans le plan. Les dispositions en éventail sous tendent bien trois classes de patients et peuvent donc donner suite à un raisonnement inférentiel. Enfin, la méta-analyse de 2008 confirme parfaitement un certain nombre de points découverts dans l'étude de 2006.



## 8. Discussion et conclusion

L'analyse multidimensionnelle effectuée retrouve des résultats intuitifs pour le clinicien [10]. En particulier, le lien supposé entre la toxicité et l'efficacité est ce qui a motivé le choix par l'I.D.M.C du bras B, traitement plus toxique mais plus efficace, pour la partie phase III de l'essai clinique et pour un développement futur.

De plus, elle fournit pour ce bras, une cartographie de toxicités que l'on définit alors comme "utiles" et de toxicités définies "nuisibles". Les toxicités découvertes "utiles", spécifiques de chacune des composantes de ce traitement de combinaison, pourraient être considérées comme des marqueurs de l'efficacité du traitement, par opposition à un concept de toxicités "nuisibles", c'est à dire non liées à une activité favorable du produit

Parmi ces dernières toxicités, la première analyse a montré pour le bras B des corrélations passant le seuil de significativité: entre "diarrhea grade 3-4" et "infection grade 3-4", puis entre "grade 3-4"diarrhea et "neutropenic infection". Ce deuxième résultat est aussi logique pour le clinicien, la diarrhée étant considérée comme une porte d'entrée aux infections. Ce résultat pourrait signifier qu'il conviendrait de traiter les diarrhées dès leur apparition afin d'éviter la concomitance d'une diarrhée de grade 3-4 avec les infections grade3-4 ou avec les infections neutropéniques. Il conviendrait peut-être, également, comme cela a été fait dans le développement d'autres chimiothérapies, de donner au praticien oncologue des recommandations très strictes pour tenter d'éviter ces effets secondaires qui sont dans notre analyse opposés à l'efficacité du traitement [3].

La proximité à la 'réponse' pour le bras B des trois toxicités caractéristiques de chacune des 3 chimiothérapies composantes de la combinaison pourrait indiquer que chacune de ces chimiothérapies est essentielle à la réponse et que l'observation de l'une de ces trois toxicités pourrait être un indicateur d'efficacité du traitement chez les patients. Même si le traitement B apparait comme plus toxique, une partie de cette toxicité pourrait être caractérisée comme utile puisqu'elle est liée à la réponse, ce qui n'est pas le cas pour le traitement A.

Par contre, l'absence observée de lien entre la toxicité et la réponse pour le traitement A est à moduler avec l'expression 'en tendance' qui caractérise la lecture de plans factoriels. Il faudrait poursuivre ce travail pour tenter de déterminer si l'absence de lien entre la toxicité et la réponse, pour le traitement A qui, même s'il est moins efficace n'est pourtant pas dépourvu d'efficacité, est à mettre en relation avec son efficacité plus faible ou bien si ce traitement pourrait être administré à des patients avec un profil différent. En particulier, le traitement A conviendrait peut-être mieux à des patients en moins bon état général et ne pouvant supporter la toxicité du traitement B. Ceci, ouvrirait la voie à une nouvelle stratégie de développement des chimiothérapies consistant à rechercher des nouvelles chimiothérapies pas nécessairement plus efficaces, mais pouvant être choisies en fonction du profil du patient. Elle permettrait d'avoir un arsenal thérapeutique plus étendu pour traiter les patients qui, comme cela est souligné par la littérature, est un facteur d'allongement de leur survie.

La méthodologie de l'analyse factorielle des correspondances est peu utilisée dans le cadre des essais cliniques [9] où le test d'hypothèses, qui permet de conclure à la supériorité d'un nouveau traitement, est préférentiellement utilisé. Le design de la partie phase II de cette étude n'avait pas comme objectif d'avoir la puissance suffisante pour pouvoir comparer les deux chimiothérapies, mais uniquement de sélectionner le traitement qui dans 90% des cas aurait un taux de réponse supérieur au second traitement. L'intérêt de ce design dit de "selection" est qu'il permet de choisir un traitement avec un faible échantillon de patients. L'utilisation de l'analyse factorielle donne pour le traitement B une cartographie des toxicités, de lecture simple et riche d'information pour la pratique quotidienne du cancérologue. Comme discuté dans [11], différentes méthodologies statistiques peuvent être utilisées pour

l'étude de la relation entre la toxicité et la réponse. Probert et al. [13] proposent d'utiliser des méthodologies considérant la réponse comme une variable censurée dépendant du temps. Cependant, le fait que la variable réponse soit une variable censurée à droite est sujet à discussion. En effet, cliniquement, il est très peu vraisemblable d'espérer obtenir une réponse au-delà d'un certain temps de traitement. L'analyse factorielle des correspondances donne dans cette analyse des résultats intéressants. Les auteurs conseillent également d'étudier le lien entre la dose-intensité des chimiothérapies et la réponse en utilisant des groupes randomisés traités avec des doses-intensités de chimiothérapies croissantes. Dans notre essai, la randomisation entre les 2 traitements et le fait que la relation toxicité-réponse n'a été observée que pour l'un des deux traitements permet de valider l'observation de la relation toxicité-réponse pour le traitement B. Par ailleurs, du point de vue du clinicien, ce lien entre la toxicité et l'efficacité pourrait être une information importante au cas où il serait possible de considérer que la supériorité en efficacité ne pourrait l'être qu'au prix de cette toxicité. L'intérêt des designs randomisés de phase II a été souvent souligné [12], l'ensemble des résultats obtenus, leur cohérence et la consistance des résultats avec la littérature, montre l'intérêt de l'analyse exploratoire multidimensionnelle pour l'étude de nouveaux traitements anticancéreux dans ce type de design.

## Bibliographie

- [1] Aapro, M. S., Alberto, P., et al. (1981) The toxicity/efficacy relationship in polychemotherapy of lung neoplasms. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 111, 414-421
- [2] Benzécri J.P., Maïti G.D. & collaborateurs. (1992) Pratique de l'analyse des données en Médecine, Pharmacologie et physiologie clinique *Ed. Statmatic*
- [3] Ten Bokkel Huinink, W.W., Van Groeninger C.J. (2003) Compassionate use programme of irinotecan in colorectal cancer patients in the Netherlands. *Netherlands The Journal of Medicine*, 61, 249-256
- [4] Borg, C. and Trillet, Lenoir, V. (2001) General principles of dose-effect relationship *Bulletin du cancer*. 88.833-834.
- [5] Breslow, N. Et Zandstra R. (1970) A note on the relationship between bone marrow lymphocytosis and remission duration in acute leukemia. *Blood*, 36, 246-249.
- [6] Donnelly, James G. (2004) Pharmacogenetics in cancer chemotherapy: balancing toxicity and response *Therapeutic drug monitoring*, 26, 231-235.
- [7] E. S. Edgington, Randomization tests, *Dekker* (1987)
- [8] M. Gettler-Summa, E. Périnel (2002) Identification by Symbolic Marking and Decision Trees of specific profiles for patients likely to benefit from different chemotherapy regimes, according to efficacy and/or safety binomial endpoints, IFCS, Cracovie
- [9] B.Goldfarb, C.Pardoux (2005) Exploring series of multivariate censored temporal data through fuzzy coding and correspondance analysis *Statistics in Medicine* 2005
- [10] Jaffer A. Ajani, Vladimir M. Moiseyenko, Sergei Tjulandin, Alejandro Majlis, Manuel Constenla, Corrado Boni Adriano Rodrigues, Miguel Fodor, Yee Chao, Edouard Voznyi, Cindy Marabotti, and Eric Van Cutsem, Clinical Benefit With Docetaxel Plus Fluorouracil and Cisplatin Compared With Cisplatin and Fluorouracil in a Phase III Trial of Advanced Gastric or Gastroesophageal Cancer

Adenocarcinoma: The V-325 Study Group, *Journal of clinical oncology*, Volume 25 Number 22 (2007)

[11] Kwiatkowski, D.J., Propert, K.J. et al. (1987) Limited small cell lung cancer: Is hematologic toxicity a prognostic factor? A Cancer and Leukemia Group B study. *Présenté à l'association internationale pour l'étude du cancer du poumon*. Le Havre, France.

[12] Lee, J. Jack and Feng, Lei (2005) Randomized phase II designs in cancer clinical trials: current status and future directions, *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23, 4450-4457.

[13] Propert, K.J. et Anderson, J. R. (1988) Assessing the effect of toxicity on prognosis: Methods of analysis and interpretation. *Journal of Clinical Oncology*, 6, 868-870.

[14] Simon, R., Wittes, R.E. et al. (1985) Randomized phase II clinical trials. *Cancer treatment Reports*, 69, 1375- 1381.

[15] Sorensen, J.B., Hansen H.H. et al. (1987) Chemotherapy for adenocarcinoma of the lung(WHO III) A randomized study of vindesine versus lomustine, cyclophosphamide, and methotrexate versus all four drugs. *Journal of clinical Oncology*, 5, 1169-1177