

Voulez-vous simplifier le FLIPI ? il y a la PRIMA-PI !

■ Auteurs

Gandhi DAMAJ,
Caen

Audrey LAVENU,
Rennes

Découverte et validation d'un score simplifié (PRIMA-PI) chez les patients atteints de lymphome folliculaire de novo et traités initialement par immuno-chimiothérapie.

Discovery and Validation of a Simplified Scoring System (the PRIMA-Prognostic Index) in De Novo Follicular Lymphoma Treated Initially with Immunochemotherapy.

D'après la communication orale de Bachy E. Abstract 413, ASH 2017.

Contexte de l'étude

Les scores pronostics FLIPI 1 et 2 ne prédisent pas avec exactitude le risque de rechute et de progression des patients atteints de lymphomes folliculaires (LF) *de novo* et ont été établis à partir de cohorte de patients non traités (FLIPI-1) ou partiellement traités (59% des patients) (FLIPI-2) par rituximab. Leur utilisation pratique peut être limitée par l'appréciation des aires ganglionnaires atteintes d'où la nécessité d'établir un nouveau score pronostic.

Objectif de l'étude

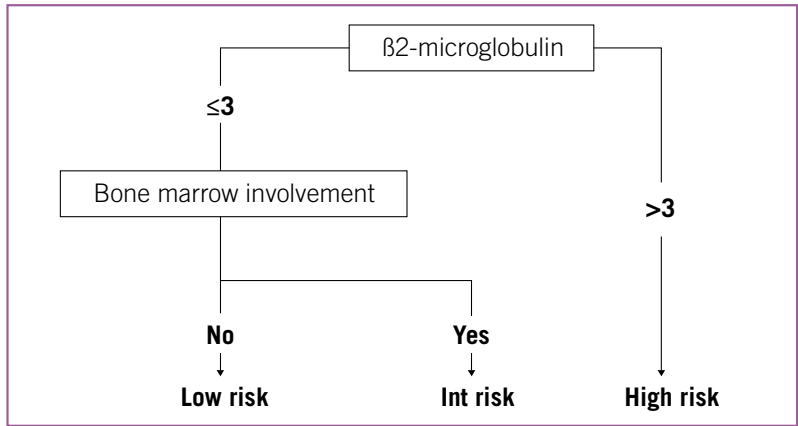
L'objectif de ce travail est de déterminer un score simple d'utilisation et reproductible dans une cohorte de patients traités d'une manière homogène par rituximab en induction et en entretien. Mille cent trente cinq patients atteints de LF de grade 1 et 2, de forte masse tumorale, traités par immuno-chimiothérapie d'induction suivi d'entretien par rituximab ont été étudiés. 50 % des patients répondeurs au traitement d'induction ont reçu un traitement de maintenance par rituximab (étude PRIMA) et ce groupe de patient a constitué le *training* cohorte. La survie sans progression a été utili-

sée pour la construction du modèle pronostic en 2 étapes statistiques. Les paramètres cliniques et biologiques qui ont été utilisés pour ce score étaient : le taux d'hémoglobine g/dl, le taux de LDH en UI/l, le taux de la b2-microglobuline avec un seuil à 3 mg/l au lieu de la limite supérieur de la normale utilisé dans le FLIPI -2, le nombre de sites ganglionnaires atteints (6 sites utilisés au lieu de 4 sites dans le FLIPI).

Résultats de l'étude

Trente cinq pourcent des patients avaient plus de 60 ans, 90% avaient une stade III-IV, 56% d'entre eux avaient une infiltration médullaire et 56% avaient plus de 4 sites ganglionnaires atteints. La b2-microglobuline était ≥ 3 mg/l dans 30% des cas et 21% avaient une hémoglobine < 12 g/dl. En étude multivariée, la b2-microglobuline et l'infiltration médullaire (**figure 1**) sont les 2 facteurs avec un impact négatif sur la survie sans progression et constituent les 2 facteurs composant le score pronostic ou PRIMA-PI. Ce score a été validé, dans un 2^{ème} temps dans un groupe de 479 patients (cohorte de validation) émanant de la cohorte de patient de l'étude FL 2000 et d'une cohorte

Figure 1 : l'index pronostic PRIMA (PRIMA-PI).



FL2000+MER cohorts

	PRIMA-PI		FLIPI	
	N (%)	5-year EFS % (95% CI)	N (%)	5-year EFS % (95% CI)
Low	168 (36)	77 (69-83)	126 (28)	76 (66-83)
Intermediate	136 (29)	57 (48-66)	159 (35)	64 (55-72)
High	158 (34)	44 (35-52)	165 (37)	45 (37-53)

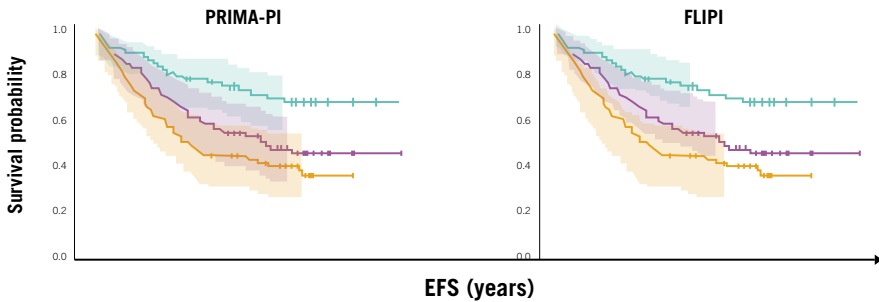


Figure 2 : cohorte de validation.

de patients de la Mayo Clinic (MER). Le nouveau score PRIMA-PI permet de classer les patients 3 groupes de risque : bas, intermédiaire et haut risque avec une survie sans progression à 5 ans de 77%, 57% et 44% pour le groupe de patients de risque bas, intermédiaire et haut risque respectivement de la même façon que le score FLIPI (figure 2).

Quels impacts sur les connaissances et les pratiques cliniques ?

le PRIMA-PI est un score simple basé sur 2 facteurs qui sont la b2-microglobuline et l'infiltration de la moelle osseuse. Il pourrait remplacer le FLIPI. Néanmoins, l'interférence de la b2-microglobuline avec plusieurs facteurs non liés à la maladie le rend fragile.



■ Critique méthodologique

Le développement d'un score pronostique doit respecter un certain nombre de règles et surtout une démarche spécifique ^(1,2). Ici un design classique de constitution de cohorte de patients traités par rituximab en induction et en entretien a permis de construire un modèle sur 1135 patients. Les données manquantes sont bien décrites. Parmi les 14 variables, elles sont malheureusement plus fréquentes sur les deux principaux facteurs d'impact négatif sur la PFS (la b2-microglobuline et l'infiltration médullaire).

La recherche de *cutpoints* pour les variables continues est bien approfondie. Les hypothèses de proportionnalité des risques pour le modèle de Cox utilisé semblent vérifiées. Une sélection de variables pas à pas *stepwise* a été utilisée. Une validation interne du modèle a été réalisée par ré-échantillonnage (*bootstrap* n=100) avec le C de Harell pour indicateur. Le principe de la validation interne est de ne pas utiliser de nouveau jeu de données mais de réutiliser les données de l'étude initiale.

Le choix de constituer ensuite 3 groupes à risques faibles, intermédiaires et élevés avec pour contrainte d'être de tailles à peu près égales a été fait dans une 2^{ème} étape par re-sélection des covariables avec un nouveau modèle de Cox sur ré-échantillonnage et par arbres de décision pour la discrimination des groupes.

Une validation externe a ensuite été réalisée. L'échantillon dit d'apprentissage dont nous parlions jusqu'ici, a donc été utilisé pour la construction du modèle, et un second échantillon avait été constitué pour la validation, dans le but d'estimer les performances du modèle. Les données sont en général séparées de façon aléatoire pour constituer ces deux échantillons (souvent dans un rapport de taille 2/3-1/3) : ici 60%-30% puisque l'échantillon d'apprentissage est de 1135 patients et celui de validation de 479.

La construction du score a donc été réalisée dans les règles de l'art. Les estimations de probabilités de concordance (CPE) ne sont par ailleurs pas plus élevées qu'avec FLIPI (0.60 sur la cohorte de validation) mais avec seulement 2 paramètres (la b2-microglobuline et l'infiltration médullaire).

1. Altman DG. *Prognostic models: a methodological framework and review of models for breast cancer. Cancer Invest. 2009 Mar;27(3):235-43.*

2. Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, Riley RD, Hemingway H, Altman DG; PROGRESS Group. *Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. PLoS Med. 2013;10(2):e1001381.*

	Points forts	Points faibles
Cliniques	<ul style="list-style-type: none"> • Score facile à utiliser. • Reproductible. • Patients pris en charge d'une manière homogène 	<ul style="list-style-type: none"> • La b2-microglobuline est influencer par plusieurs paramètres.
Statistiques	<ul style="list-style-type: none"> • Construction du score réalisée en 2 étapes avec validation interne et externe. • Le traitement des variables continues et la sélection de variables ont été très poussés. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les estimations de probabilités de concordance (CPE) sont assez faibles (0.60).