

Validation de l'Index Pronostic International des Lymphomes du Manteau (MIPI) dans le cadre de la cohorte de la Structure Régionale de Référence des Lymphomes du Limousin, France, 1987-2009

**B. Marin¹, MP Gourin-Chaury^{2,3,4,7}, N Gachard^{4,5,7,8}, B Petit^{4,6,7,8},
F Trimoreau^{4,5,7}, A Olivrie^{2,3,4}, J Abraham^{2,3,4,7}, M Touati^{2,3,4,7},
A Jaccard^{2,3,4,7,8}, J Feuillard^{4,5,7,8}, D Bordessoule^{2,3,4,7,8}**

¹ **Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique**, CHU Limoges

² **Service d'Hématologie Clinique**, CHU Limoges

³ **Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique d'Hématologie**, CHU Limoges

⁴ **Structure Régionale de Référence des Lymphomes du Limousin (SRRL)**, CHU Limoges

⁵ **Laboratoire d'Hématologie**, CHU Limoges

⁶ **Laboratoire d'Anatomie-Pathologique**, CHU Limoges

⁷ **Réseau d'Hématologie du Limousin HEMATOLIM**

⁸ **UMR CNRS 6101**, Université de Limoges

Introduction



- ❖ Lymphome du manteau
 - 3 à 6% des lymphomes malins non hodgkiniens
 - Lymphome B péjoratif
 - Médiane de survie 58 mois (German Lymphoma Study Group)
- ❖ Scores pronostiques
 - IPI - Lymphomes diffus à grandes cellules (NEJM 1993)
 - FLIPI - Lymphomes folliculaires (Blood 2004)
- ❖ Mantle Cell lymphoma International Prognosis Index (MIPI) (Blood 2008)
 - 455 patients issus de 3 essais cliniques, Stades III et IV
 - Age, Performans status, LDH, Nombre de leucocytes
 - 3 profils de survie : High / Intermediate / Low risk

Objectif



- ❖ Evaluer dans une cohorte de patients atteints de lymphome du manteau, l'intérêt pronostique du score MIPI élaboré sur une population de patients issus d'essais cliniques

Méthode



❖ Cohorte multicentrique régionale

- Structure Régionale de Référence des Lymphomes en Limousin
- Structure adossée au réseau Hématolim

❖ Critères d'inclusion

- Patients atteints de Lymphome du manteau (diagnostic et suivi entre 1987 et mai 2009)
- Confirmation diagnostique : relecture centralisée
 - Les diagnostics histologiques ou cytologiques ont été confirmés par immunophénotypage et/ou biologie moléculaire
- Age supérieur à 18 ans
- Disponibilité des données nécessaires au calcul de IPI, FLIPI et MIPI

Méthode

❖ Analyse de survie

- De la date du diagnostic à la date du décès ou de la censure
- Analyse univariée
 - Modèle de Kaplan Meier
- Analyses multivariées
 - Modèle à risques proportionnels de Cox
 - Prise en compte des traitements : variables dépendantes du temps
 - Méthode pas à pas descendante
 - Log-linéarité et hypothèses de proportionnalité du risque vérifiées
 - Interactions recherchées
- Discrimination de l'index pronostique : statistique C Harrel
- Stabilité du modèle multivarié final
 - Rééchantillonnage (1000 échantillons) – méthode bootstrap
 - Analyse pas à pas descendante
 - % présence des variables dans les modèles finaux

Résultats - Caractéristiques sociodémographiques et cliniques

❖ 110 patients inclus / 114 (96,5%)

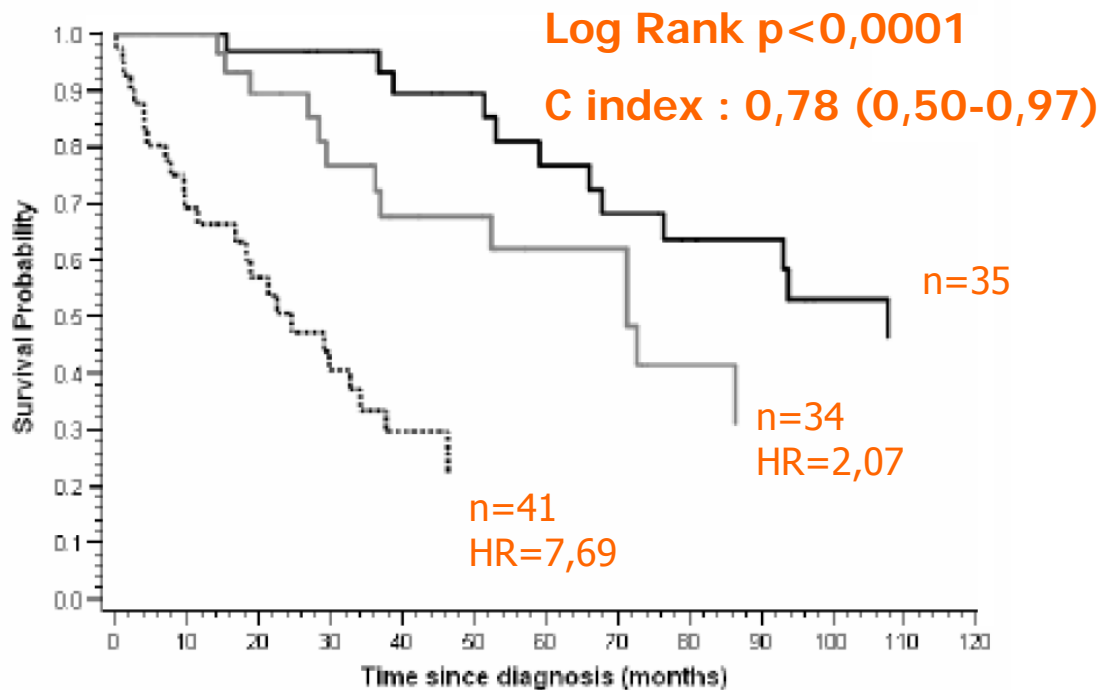
Variables	Effectif	Pourcentage
Sexe masculin	75	68,2
Performans Status		
0	55	50,0
1	40	36,4
2-4	15	13,6
Stade Ann Arbor IV	90	81,8

Variables	Médiane	IQR
Age (années)	69	60-78
Atteintes nodales	4	1-7
Atteintes extranodales	2	1-2
Nombre de Leucocytes ($10^9/L$)	7,6	5,6-12,0
LDH/UNL	0,78	0,63-0,95
Hémoglobine (g/dL)	12,9	11,3-14,6

Résultats - Analyse de survie univariée

Modèle de Kaplan Meier

- ❖ Médiane de survie globale 67,8 mois IC95% (46,4-93,1)
- ❖ Selon score MIPI



	Quantitative MIPI:			LR	IR	HR
LR	35	32	24	18	13	8
IR	34	23	14	9	4	
HR	41	18	8			

Résultats - Analyse de survie multivariée

Modèle de Cox

❖ Facteurs pronostiques de survie

Variables	IPI	FLIPI	MIPI	HR brut	IC 95%	p	HR ajusté	IC 95%	p
Age ≥ 60 ans versus < 60 ans	X	X	non	2,97	1,43 - 6,17	0,003			
Age (pour une année)	non	non	X	1,08	1,05 - 1,11	<0,0001	1,06	1,02 - 1,10	0,003
PS 01 versus 2,3,4	X	non	X	5,58	2,83 - 11,02	<0,0001	5,44	2,5 - 11,83	<0,0001
LDH normal vs anormal	X	X	non	2,46	1,33 - 4,52	0,0039			
LDH/UNL (en log10)	non	non	X	38,17	8,6 - 169,39	<0,0001	8,06	1,35 - 47,93	0,02
Nb d'atteintes extranodales > 1 versus ≤ 1	X	non	non	1,76	0,98 - 3,17	0,058			
Stade Ann Arbor III, IV versus autres stades	X	X	non	2,31	0,83 - 6,44	0,11			
Hemoglobine <12g versus ≥ 12 g/l	non	X	non	4,34	2,45 - 7,68	<0,0001	2,35	1,09 - 5,06	0,029
Nb d'atteinte ganglionnaire ≥ 4 versus < 4	non	X	non	1,24	0,71 - 2,18	0,44			
Leucocytes 10 ⁹ /L (en log10)	non	non	X	3,91	1,81 - 8,45	0,0005	4,04	1,61 - 10,11	0,0029

Discussion



- ❖ Un des premier travaux validant le score MIPI dans le cadre d'une cohorte de patients non issue d'essai clinique
 - Capacité discriminante de l'index MIPI
 - Identification des variables significativement associées à la survie
- ❖ Population d'étude
 - Recrutement extrarégional possible - en cours d'évaluation
 - Exposition aux biais des « referral center »
 - En terme de description de la survie globale
 - Impact à évaluer en terme de significativité des variables pronostiques

Discussion



- ❖ Cohorte non sélectionnée (vs essai clinique)
 - 96,5% de la cohorte de la SRLL
 - Stades Ann Arbor I -> IV
 - Age médian 69 ans
- ❖ Différence / publication princeps (Blood 2008)
 - Significativité de la variable hémoglobine dans notre population
 - Interaction Hb x stade de la maladie
 - Intérêt pronostic du taux d'hémoglobine décrit dans d'autres séries
 - Intérêt de l'hémoglobine à évaluer dans d'autres cohortes notamment issues de registres

Conclusion



- ❖ Score MIPI validé dans notre population
 - Utilisation en routine clinique appropriée
- ❖ Intérêt de la prise en compte de l'hémoglobine?
- ❖ Illustration de la possibilité de biais de sélection par le développement de score pronostique fondé sur les données de patients inclus dans des essais cliniques

❖ Remerciements

- Réseau Hématolim et Service d'hématologie Clinique et de Thérapie cellulaire (Médecins investigateurs):
Pr D Bordessoule, Pr A Jaccard, Dr L Remenieras, Dr P Turlure, Dr M Touati, Dr S Moreau, Dr S Girault, Dr MP Gourin-Chaury, Dr N Dmytruk, Dr S Lefort, Dr D Devesa, Dr MJ Rapp
- Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique d'Hématologie
Olivier Chicaud
- Structure Régionale de Référence des Lymphomes
Agnès Olivrie
- Unité Fonctionnelle de Biostatistiques et de Recherche Clinique
Pr PM Preux
- Laboratoire d'anatomo-pathologie du CHU de Limoges:
Dr B Petit
- Laboratoire d'Hématologie du CHU de Limoges:
Pr J Feuillard, Dr N Gachard, Dr F Trimoreau
- Registre des Cancers du Limousin
Pr A Vergnenègre
- Agence Régionale d'Hospitalisation (financement poste d'ARC SRLL)
- Laboratoire Schering SA (financement de la base de données SRLL)

Méthode

❖ Étude rétrospective multicentrique régionale

- Base de données de la SRRL

❖ SRRL limousin

- Base de donnée
- ARC
- Création en 2003 – SROS cancer 2004
- 1595 lymphomes malins non hodgkiniens
 - 100 LNH du manteau



❖ Réseau hématolim

3 départements - 14 établissements

Niveau 1 référent: 1 CHU

Service hématologie - Limoges

Niveau 2 départemental: 2 CHG

Brive

Guéret

Niveau 3 proximité: 11CH ou Clinique

Bellac

Bourganeuf

St Léonard de Noblat

St Junien

St Yrieix la Perche

Tulle

Ussel

Clinique Chénieux - Limoges

Centre de soins la Chênaie

Hopital Rebeyrol /MSA

La Souterraine