

## VALEUR PRONOSTIQUE DU FLIPI (FOLLICULAR LYMPHOMA INTERNATIONAL PRONOSTIC INDEX) AU COURS DES LYMPHOMES FOLLICULAIRES DU NOIR AFRICAIN : EXPÉRIENCE DU SERVICE D'HÉMATOLOGIE CLINIQUE DU CHU DE YOPOUGON

KOFFI KG<sup>1</sup>, NANHO DC<sup>2</sup>, TOLO A<sup>3</sup>, N'DAHTZ E<sup>2</sup>, KOUAKOU B<sup>2</sup>.

1. Maître de Conférence Agrégé
2. Assistant chef de clinique
3. Maître assistant

Service d'Hématologie clinique, CHU Yopougon

**Correspondance** : Pr KOFFI Gustave,  
Service d'Hématologie Clinique, CHU de Yopougon - Abidjan.  
21 BP 632 Abidjan 21.  
Email : guskof@yahoo.fr

---

### RÉSUMÉ

**Contexte**: Les paramètres pronostiques du FLIPI n'avaient jusque la pas été utilisés dans le cadre de la prise en charge des lymphomes folliculaire à Abidjan

**Objectifs** : Evaluer les paramètres de l'index Pronostique International des Lymphomes folliculaires et son applicabilité dans notre contexte d'exercice.

**Matériels et méthodes** : Il s'est agit d'une étude rétrospective sur une période de 17 ans portant sur 40 patients atteint de lymphome folliculaires.

**Résultats** : L'âge moyen de nos patients était de 58 ans (45-75) avec un sex-ratio de 1,22. A l'aide de protocoles variés, la rémission complète a été obtenue dans 40% des cas. 42% de décès et 13 patients vivants. Au plan de la réponse thérapeutique seul le stade Ann Arbor et le nombre de sites extra ganglionnaires avaient une liaison significative. En effet les stades III et IV de Ann Arbor et l'existence de plus de 1 sites extra-ganglionnaires conférait un mauvais taux de réponse thérapeutique avec respectivement 26% (p=0,0002) et 7%(p=0,023). Par ailleurs tous les paramètres du FLIPI avaient une liaison significative avec le taux de décès. Les paramètres suivants avaient un pronostic péjoratifs sur le décès, il s'agissait : de l'âge avancé (p=0,004), une anémie < 12g/dl (p=0,045), un stade Ann Arbor disséminées III et IV (p=0,034), plus de 1 site extra ganglionnaire (p=0,0001), et un taux de LDH augmenté (p=0,0002).

**Conclusion** : Au vu de cette étude, l'on est tenté de dire que les 5 paramètres de FLIPI peuvent être considérés comme des facteurs pronostiques du lymphome folliculaire du Noir Africain et merite d'être utilisé en routine pour l'évaluation du pronostic.

**Mots-clés** : Lymphome folliculaire, pronostic, FLIPI, noir africain.

### SUMMARY

**Background**: The prognostic parameters of the FLIPI classifications have not get been used in the management of follicular lymphoma in Abidjan

**Objectives**: evaluate the FLIPI parameters and their use fulness in back African

**methods**: We reported in this retrospective study an analysis of Follicular Lymphomas International Prognostic Index (FLIPI) study about 40 Africans patients with Follicular lymphoma gathered in Hematology teaching hospital of Yopougon Abidjan during the period of April 1991 to August 2008.

**Results**: The mean age of patients was 58 years (45-75) with predominant of male (ratio 1.22). Using varieties of therapeutics regiments, we obtained 40 % of complete remission and 42% of death. There were significant correlations between complete remission and extra-nodular site involvement, and Ann Arbor staging system. For example, above 1 site of extra nodular involvement and Ann Arbor system III, IV were links with lowers response of complete remission with respectively 7% (p=0.023) and 26% (0.0002). Although all FLIPI parameters are significant correlations with death. So theses following criteria are considered to have a poor prognosis: age  $\geq 60$  (0.004), hemoglobin level < 12g/dl (0.045), Ann Arbor staging system III and IV (0.034), extra nodular site >1(0.0001) and LDH elevated rate (0.0002).

**Conclusion**: View of this founding, these five parameters can be considered as independent prognostic factors of Black African follicular lymphomas.

**Key words**: Follicular lymphoma, prognostic, FLIPI index, black African.

## INTRODUCTION

Le lymphome folliculaire (LF) constitue l'un des principaux lymphomes non hodgkiniens B observé en Europe et aux Etats-Unis, représentant environ 40% de l'ensemble des LNH<sup>15</sup>. Il s'agit d'un lymphome de faible grade de malignité avec une médiane de survie de 8 à 10 ans après le diagnostic<sup>7</sup>. Environ 80 à 90% de ces LF présentent une translocation chromosomique t(14 ; 18) (q32 ; q21)<sup>2</sup> ; résultant d'une hyperexpression du proto-oncogène bcl-2, qui a une fonction anti-apoptotique. Les caractéristiques cliniques et le devenir de ces LF font l'objet actuellement de débat. Sur le plan histologique, ces LF présentent un aspect nodulaire dont l'architecture épouse un aspect réactionnel du centre germinatif dans les organes lymphoïdes secondaires.

L'approche thérapeutique de ces LF est variable et est le plus souvent objet de polémique en oncologie. L'avènement des anticorps monoclonaux anti- CD20 (Rituximab®) permet une tendance à l'uni formalisation des protocoles thérapeutiques<sup>15</sup>

Au cours de l'évolution, un lymphome folliculaire peut se transformer en un lymphome de malignité intermédiaire ou élevée, notamment un lymphome diffus à grandes cellules.

La fréquence de cette transformation histologique varie selon les études<sup>6</sup>. Si sous d'autres cieux, les caractéristiques de ces LF ont été clairement définies, les données chez le noir africain restent à définir<sup>11</sup>. La présente étude avait pour objectifs de définir la valeur pronostique de L'Index Pronostique Internationale des Lymphomes folliculaires et son applicabilité dans notre contexte d'exercice.

## PATIENTS ET MÉTHODES

Cette étude rétrospective, réalisée dans le service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon, a concerné 40 patients atteints d'un lymphome folliculaire hospitalisés d'avril 1991 à décembre 2003, soit pendant une période de 12 ans. La méthode d'échantillonnage était de type aléatoire systématique ou de type *ad hoc*.

Étaient éligibles pour cette étude les patients présentant un diagnostic histologique de lymphome folliculaire. Comme dans le ganglion normal, la prolifération s'organise en follicules ou nodules autour du réseau de cellules folliculaires dendritiques. Tantôt la prolifération est uniquement folliculaire, tantôt une partie est diffuse (formes partiellement folliculaires)

et ces lymphomes d'architecture folliculaire et diffuse sont considérés, sur les plans clinique et thérapeutique, comme des lymphomes folliculaires. Dans ces cas douteux, il est utile de confirmer l'architecture folliculaire par la mise en évidence du réseau des cellules folliculaires dendritiques à l'aide d'anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre ces cellules. Les sous-types histologiques ont été définis selon la classification de la *working formulation*<sup>9</sup>. Nous avons apprécié chez ces quarante patients atteints de lymphome folliculaire l'impact pronostique des paramètres utilisés dans le cadre de l'Index Pronostic International des Lymphomes Folliculaires ou Follicular lymphoma International Pronostic Index (FLIPI). Il s'agissait des paramètres suivants : l'âge (>60 ou ≥60ans), le stade de Ann Arbor (I, II vs III,IV), le taux d'Hémoglobine (<12 vs ≥12g/dl) , le nombre de sites extra ganglionnaire (0,1 vs >1), et le taux de LDH (Normal ou élevé seuil 480UI/l). Les données recueillies à partir des dossiers ont été enregistrées à l'aide du logiciel de statistique Epi-Info 6.04b et analysées à l'aide du logiciel Statview 5.0. Les comparaisons ont été faites à l'aide du test d'indépendance du Khi2. Pour la valeur de p, nous avons utilisé un seuil de signification de 0,05. Le risque relatif (RR) et son intervalle de confiance (IC) ont été utilisés pour évaluer le degré de signification des différences observées.

## RÉSULTATS

Nous avons apprécié l'impact du FLIPI sur la réponse thérapeutique en analyse uni variée. Ces résultats sont présentés dans le tableau n°I

**Tableau n°I:** Influence du FLIPI sur la réponse thérapeutique

Paramètres	Rémission complète		Signification
	Effectif	(pourcentage)	
Age (ans)	< 60	12/28 (43%)	<b>P=0,098</b> <b>Non significatif</b>
	≥ 60	4/12 (33%)	
Taux d'hémoglobine	< 12g/dl	10/29 (34%)	<b>P=0,057</b> <b>Non significatif</b>
	≥ 12g/dl	6/11 (55%)	
Stade de ANN ARBOR	I-II	8/9 (89%)	<b>P=0,0002</b> <b>Significatif</b>
	III-IV	8/31 (26%)	
Sites extra ganglionnaires	0-1	15/25 (60%)	<b>P=0,023</b> <b>Significatif</b>
	>1	1/15 (7%)	
Taux de LDH	Normal	11/25 (44%)	<b>P=0,12</b> <b>Non significatif</b>
	Augmenté	5/15 (33%)	

Le taux de rémission complète était significativement plus élevé pour les stades I et II de Ann Arbor et chez les patients ayant moins de 1 site extra-ganglionnaire.

**Tableau n°II:** Influence du FLIPI sur le devenir

Paramètres		Décédé		Signification
		Effectif	(pourcentage)	
Age (ans)	< 60	7/28	(25%)	<b>P=0,004</b> <b>Significatif</b>
	≥ 60	10/12	(83%)	
Taux d'hémoglobine	< 12g/dl	15/29	(52%)	<b>P=0,045</b> <b>Significatif</b>
	≥ 12g/dl	2/11	(18%)	
Stade de ANN ARBOR	I-II	1/9	(11%)	<b>P=0,034</b> <b>Significatif</b>
	III-IV	16/31	(52%)	
Sites extra ganglionnaires	0-1	2/25	(8%)	<b>P=0,0001</b> <b>Significatif</b>
	>1	15/15	(100%)	
Taux de LDH	Normal	3/25	(12%)	<b>P=0,0002</b> <b>Significatif</b>
	Augmenté	14/15	(83%)	

Tous les paramètres du FLIPI avaient une corrélation significative avec le décès. En effet l'âge ≥ 60 ans, l'anémie, les stades avancés III et IV, plus de 1 site extra ganglionnaire et le taux élevé de LDH conféraient un pronostic péjoratif.

## DISCUSSION

Il n'y a pas d'influence significative de l'âge ( $p=0,098$ ) du taux d'hémoglobine ( $p=0,057$ ) et du taux de LDH ( $p=0,12$ ) sur la réponse thérapeutique. Seuls le stade de Ann Arbor et le nombre de sites ganglionnaires atteints avaient une liaison significative avec la réponse thérapeutique. En effet le taux de RC est significativement plus élevé pour les stades I et II soit 89% contre 26% pour les formes disséminées. Le taux de réponse est bas pour le nombre de sites extra-ganglionnaires > 1 avec 7% de RC contre 60% pour 0 ou 1 seul site extra ganglionnaire. Concernant l'impact sur le décès, tous les paramètres du FLIPI avaient une influence statistiquement significative sur le décès. En effet les critères suivants sont liés à un taux de décès plus élevé, ce sont : l'âge avancé > 60 ans (83% de décès) ; un taux d'hémoglobine inférieure à 12 (52% de décès) ; les stades III et IV (52% de décès) ; le nombre de sites extraganglionnaire > 1 (100% de décès) et un taux de LDH élevé (83% de décès). Ces données confirment la valeur péjorative des paramètres du FLIPI<sup>1-4</sup>. En absence d'analyse multi-variée, nous pouvons considérer ces paramètres comme étant des facteurs indépendants sur le pronostic des lymphomes folliculaires conformément aux résultats de ROMAGUERA et coll.<sup>14</sup>. Chaque item peut être considéré comme un risque pronostic. Chaque facteur étant coté à un point, le pronostic est d'autant plus mauvais que la somme des

cotations est élevée. Ainsi ces critères permettent de classer les patients en trois groupes de risque : Risque faible (0-1 point), risque intermédiaire (2 points) risque élevé (3-5 points). Le pouvoir discriminant du FLIPI a donc été surtout étudié dans la survie sans progression après traitement initial<sup>10,13</sup>. Sur un groupe de malades initialement traités par chimiothérapie associant concomitamment CVP (cyclophosphamide-vincristine-prednisone) plus Rituximab et suivis pendant un délai médian de 36 mois, le FLIPI a montré une valeur prédictive nette de la survie sans progression (SSP) : SSP à 70 % à 36 mois dans le groupe à risque faible, une SSP médiane à 36 mois dans le groupe intermédiaire, à 29 mois dans le groupe à risque élevé ( $p < 10^{-3}$ )<sup>5</sup>. Le FLIPI s'est également avéré discriminant sur la survie sans progression dans un groupe de patients traités par chimiothérapie CVP suivie ou non d'un traitement d'entretien par Rituximab<sup>3,12</sup>. En outre, le FLIPI a également montré un fort pouvoir prédictif sur la survie après première rechute et progression dans une étude rétrospective du groupe de Barcelone<sup>13</sup>.

Le FLIPI étant de description trop récente dans une maladie au pronostic favorable, il n'y a pas d'étude clinique prospective rapportée avec des choix thérapeutiques fondés sur le FLIPI. Seules quelques considérations générales peuvent être discutées. Dans les formes de pronostic favorable ou intermédiaire, et dans l'attente de facteurs pronostiques biologiques, le choix se fait habituellement entre abstention thérapeutique initiale ou traitement d'emblée soit par polychimiothérapie de type CVP soit par Rituximab<sup>15</sup>. Dans les formes de mauvais pronostic, la survie à 5 ans des malades traités par chimiothérapie conventionnelle est d'environ 50 % sans plateau de survie à la différence des lymphomes à grandes cellules<sup>7,12</sup>. Le traitement de ces formes doit être immédiat, et avoir pour but l'obtention d'une rémission complète clinique et, si possible, moléculaire qui s'accompagne d'une plus longue survie sans progression. Il doit également reposer sur l'association d'une chimiothérapie avec un anticorps monoclonal<sup>8</sup>. Il est plus que probable que l'amélioration de la SSP (survie sans progression) se traduira par une amélioration de la survie globale. En conclusion le FLIPI est devenu l'index pronostic de référence du lymphome folliculaire pour les années à venir. Les analyses cytogénétique et moléculaire compléteront les informations fournies par le FLIPI et permettront de proposer de nouveaux algorithmes thérapeutiques. L'espoir de guérir les lymphomes folliculaires par un traitement adapté deviendra alors une réalité.

## CONCLUSION

A l'issue de cette étude, nous concluons que les 5 paramètres de FLIPI peuvent être considérés comme des facteurs pronostiques du lymphome folliculaire du Noir Africain et méritent d'être utilisés en routine pour l'évaluation du pronostic. Ceci en raison du caractère discriminant du FLIPI. Cependant, ce travail nécessite d'être approfondi par une étude multicentrique par analyse multi variée sur un plus grand nombre de cas afin de définir avec précision l'impact pronostique du FLIPI chez le noir africain.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bastion Y, Berger F, Bryon PA, *et al.* Follicular lymphomas : assessment of prognostic factors in 127 patients followed for 10 years. *Ann Oncol* 1991 ; 2(suppl 2) : 123-9.
2. Biagi JJ, Seymour JF. Insights into the molecular pathogenesis of follicular lymphoma arising from analysis of geographic variation. *Blood* 2002; 99 :4265-75.
3. Cohen Y, Solal-Celigny P, Polliack A. Rituximab therapy for follicular lymphoma : a comprehensive review of its efficacy as primary treatment for relapsed disease, re-treatment and maintenance. *Haematologica* 2003 ; 88 :811-23.
4. Coiffier B, Bastion Y, Berger F, *et al.* Prognostic factors in follicular lymphomas. *Semin Oncol* 1993 ; 20 (suppl 5) : 89-96.
5. Colocci N, Weller E, Hochster HS, *et al.* Prognostic significance of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the E1496 trial of chemotherapy with or without maintenance rituximab. Proceedings ASCO. *J Clin Orthod* 2005; 23:566S; (abstract 6526).
6. Garvin AJ, Simon RM, Osborne CK, *et al.* An autopsy study of histologic progression in non-Hodgkin's lymphomas : 192 cases from the National Cancer Institute. *Cancer* 1983 ; 53 : 393-8.
7. Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1993 ; 20 (suppl 5) 75-88.
8. Imrie KBA, Pettengell R, *et al.* Rituximab plus CVP chemotherapy versus CVP alone as first-line treatment for follicular lymphoma: treatment effect according to baseline prognostic factors. Proceedings ASCO. *J Clin Orthod* 2005; 23: 566S.
9. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Müller-Hermelink HK. World Health Organization Classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues : a progress report. *Pathol patterns*, 1998. *Am J Clin Pathol* 1999 ; 111 (Suppl) : S8-S12.
10. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, *et al.* Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma : a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 160-7.
11. Koffi KG, Boidy K, Fatou Samba D, N'Dathz E, Sanogo I, Sangaré A. Caractéristiques thérapeutiques et évolutives des lymphomes folliculaires du Noir africain : expérience de la Côte d'Ivoire *Bull Cancer* 2007, vol. 94, n° 10
12. Marcus R, Imrie K, Belch A, *et al.* CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005 ; 105 : 1417-23.
13. Montoto S, Lopez-Guillermo A, Altes A, *et al.* Predictive value of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in patients with follicular lymphoma at first progression. *Ann oncol* 2004; 15: 1484-9.
14. Romaguera JE, McLaughlin P, North L, *et al.* Multivariate analysis of prognostic factors in stage IV follicular lymphoma : a risk model. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 762-9.
15. Solal-Celigny P. Follicular lymphoma international prognostic index. *Curr Treat Options Oncol* 2006 ; 7 : 270-5.