

1st line免疫化学療法を施行した濾胞性リンパ腫での簡易スコアリングシステム (PRIMA 予後予測インデックス) の開発と検証

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



Emmanuel Bachy, et al., The Lymphoma Study Association

Quick Review

濾胞性リンパ腫 (FL) においてはFLIPI, FLIPI2が予後予測指標として広く使用されているが、より簡便な指標の確立が望まれている。今回、PRIMA試験におけるFL患者の臨床データを用いてPRIMA予後予測インデックス (PRIMA-PI) を開発した。

- PRIMA試験において1st line免疫化学療法を施行したFL患者 1,135例をトレーニングコホートとしてモデルを開発した。モデル開発は2ステップで行い、まず多変量解析 (Cox回帰分析、ステップワイズ法、リサンプリング法) で共変量を選択し、次にconditional inference tree法を用いて最も簡易的なモデルを構築した。
- PRIMA-PIでは、 β_2 ミクログロブリン (カットオフ値:3mg/L)、骨髄浸潤の有無によってFL患者をLow、Intermediate、Highの3群に層別化する (図1)。
- トレーニングコホートにおいてPRIMA-PI、FLIPI、FLIPI2を用いて無増悪生存期間 (PFS) 解析を行った結果、PRIMA-PIは既存のインデックスと同様に予後予測が可能であることが示唆された (図2)。モデルの予測能を評価するconcordance probability estimates (CPE) はPRIMA-PIが0.604、FLIPIが0.577であった (表2)。
- 続いて、FL2000試験およびMayo Clinicとアイオワ大学のFL患者 479例 (表1) を検証コホートとしてPRIMA-PIの予測能を検証した。

- 検証コホートにおいてPRIMA-PIとFLIPIを用いてEFS (無イベント生存期間) 解析を行った結果、PRIMA-PIにより高度に層別化された。CPEはPRIMA-PIで0.606、FLIPIで0.605であった (表2)。

結論

PRIMA-PIは β_2 ミクログロブリンと骨髄浸潤の有無のみを使用する簡便なスコアリングシステムであり、1st line免疫化学療法を施行したFL患者の予後をFLIPIと同程度に層別化できることが示された。

表1 検証コホートの患者背景

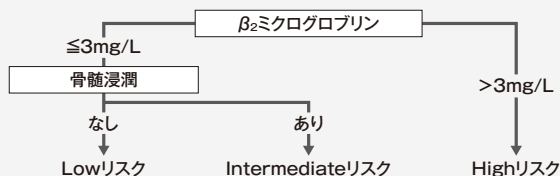
	FL2000 (n=175)	Mayo/アイオワ (n=304)	全症例 (n=479)
年齢>60歳	89 (51)	136 (45)	225 (47)
男性	96 (55)	165 (54)	261 (54)
ECOG PS>1	11 (6)	13 (4)	24 (5)
Stage III-IV	152 (87)	236 (79)	388 (81)
前性病変>4個	86 (49)	125 (44)	211 (44)
骨髄浸潤あり	108 (62)	130 (46)	238 (50)
LDH>正常値上限	64 (37)	75 (27)	139 (29)
ヘモグロビン<12g/dL	37 (21)	54 (19)	91 (19)
β_2 ミクログロブリン>3mg/L	62 (38)	101 (33)	163 (34)
寛解導入療法			
R-CHOP	0 (0)	121 (40)	121 (25)
R-CVP	0 (0)	68 (22)	68 (14)
R-ベンダムスチン	0 (0)	104 (34)	104 (22)
R-CHVP+IFN	175 (100)	0 (0)	175 (37)
その他	0 (0)	11 (4)	11 (2)
維持療法			
リツキシマブ	0 (0)	95 (31)	95 (20)
IFN	175 (100)	0 (0)	175 (36)
なし	0 (0)	209 (69)	209 (44)

FL2000試験およびMayo Clinicとアイオワ大学のFL患者479例を検証コホートとしてPRIMA-PIの予測能を検証した。

表2 トレーニングおよび検証コホートのモデル予測能

	トレーニングコホート (PRIMA)		検証コホート (FL2000+分子疫学的リソース)	
	FLIPI	PRIMA-PI	FLIPI	PRIMA-PI
log-rank χ^2	45.64	81.96	27.17	29.47
CPE (±標準誤差)	0.577 (±0.011)	0.604 (±0.011)	0.605 (±0.020)	0.606 (±0.019)
純再分類改善度 (±標準誤差)	リファレンス	+36.7% (±6.1%)	リファレンス	+40.8% (±19.2%)

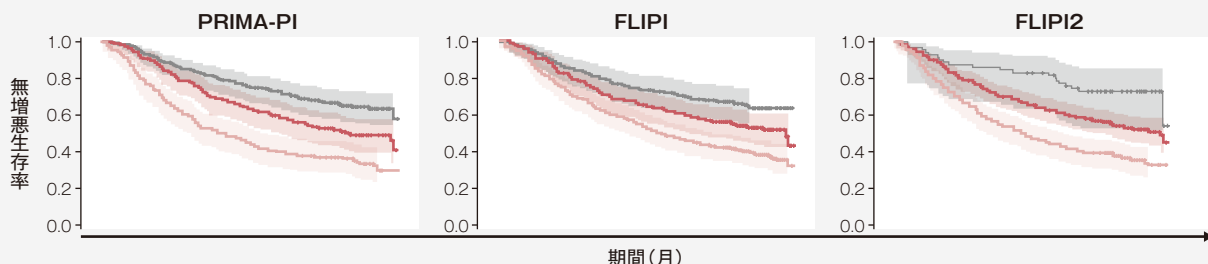
図1 PRIMA-PI



PRIMA-PIでは、 β_2 ミクログロブリン (カットオフ値:3mg/L)、骨髄浸潤の有無によってFL患者をLow、Intermediate、Highの3群に層別化する。

図2 トレーニングコホートにおける層別解析による5年PFS率

	PRIMAコホート					
	PRIMA-PI		FLIPI		FLIPI2	
	n (%)	5年PFS (95%CI)	n (%)	5年PFS (95%CI)	n (%)	5年PFS (95%CI)
Low	352 (34)	69% (64-73)	238 (21)	68% (62-74)	74 (7)	75% (63-83)
Intermediate	346 (34)	55% (49-60)	405 (36)	58% (53-62)	619 (54)	60% (56-63)
High	327 (32)	37% (32-42)	487 (43)	44% (38-48)	442 (39)	41% (36-46)



トレーニングコホートにおいてPRIMA-PI、FLIPI、FLIPI2を用いてPFS解析を行った結果、PRIMA-PIは既存のインデックスと同様に予後予測が可能であることが示唆された。