

## COMMUNICATION

### **Relecture centralisée du diagnostic histopathologique de lymphome. Résultats et perspectives d'une étude nationale à grande échelle**

MOTS-CLÉS: LYMPHOMES. EXPERTISE. ANATOMOPATHOLOGIE

### *Expert central review in lymphoma diagnosis. Results and perspectives of a large-scale national study*

KEY-WORDS: LYMPHOMA. EXPERT TESTIMONY. PATHOLOGY

Pierre BROUSSET \*, Philippe GAULARD \*, Camille LAURENT \*

**Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

## RÉSUMÉ

*Le diagnostic histopathologique des lymphomes reste difficile par la richesse de la nosologie, la rareté de certaines maladies, la fréquente nécessité d'utiliser des marqueurs phénotypiques et/ou moléculaires. Pour évaluer l'impact clinique de la relecture des diagnostics de lymphome en France de manière prospective, nous avons mis en place un réseau de relecture national « réseau Lymphopath ». De 2010 à 2016, 68 578 échantillons provenant de patients atteints de lymphome nouvellement diagnostiqué ou suspecté ont été examinés en temps réel par des experts nationaux en hématopathologie selon la classification de 2008 de l'OMS. Les changements entre les diagnostics initiaux et les diagnostics d'experts ont été classés en fonction de leur impact majeur ou mineur potentiel sur la prise en charge thérapeutique des patients. Un changement entre le diagnostic initial et le diagnostic final est survenu dans près de 20 % des cas, avec un impact estimé sur les soins aux patients dans 17 % des cas. Ce taux était significativement plus élevé pour les cas envoyés pour expertise avec un diagnostic*

\* Département de Pathologie, CHU de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, Inserm U1037 CRCT, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059, Toulouse, France.

\*\* Département de Pathologie & Inserm U955, Hôpital Henri Mondor 51 Av du MI de Lattre de Tassigny, 94010 — Créteil, France

*Tirés-à-part* : Professeur Pierre BROUSSET, même adresse

Article reçu le 11 décembre 2017 et accepté le 26 février 2018

*proposé (40 % de discordance) que pour les cas envoyés avec un diagnostic formel (4 % de discordance). Les écarts les plus fréquents étaient des erreurs de classification dans les sous-types de lymphome (40 % du nombre total de discordances). Les changements entre les conditions lymphoïdes bénignes et malignes représentaient moins de 2 % des cas enregistrés. Notre étude fournit la plus grande description de la distribution des entités de lymphome dans un pays occidental et met en évidence comment l'examen histologiques par des experts contribue de manière significative à un diagnostic précis et à une prise en charge clinique optimale chez de nombreux patients. Il offre également la possibilité de collecter des échantillons de sous-groupes de lymphomes très rares et mal caractérisés. Plusieurs questions restent ouvertes sur la façon d'augmenter l'expertise des pathologistes initiaux (généralistes) grâce à des stratégies d'enseignement interactif (bibliothèque de cas) ou au développement de solutions numériques de reconnaissance d'images basées sur l'intelligence artificielle qui aideront le pathologiste à diagnostiquer plus précisément les tumeurs rares.*

## SUMMARY

*The histopathological diagnosis of lymphoma remains challenging due to nosological richness, scarcity of some diseases and frequent need to use phenotypic and/or molecular markers. To assess the clinical impact of a prospective expert review of lymphoma diagnosis in France we have set up the national " Lymphopath network ". From 2010 to 2016, 68 578 samples from patients with newly diagnosed or suspected lymphomas were reviewed in real-time by experts according to the 2008 WHO classification. Changes between referral and expert diagnoses were classified according to their potential major or minor impact on patient care. A change between the referral and final diagnosis occurred in 20 % of cases, with an estimated impact on patient care for 17 % of the patients. This rate was significantly higher for cases sent for expertise with a proposed diagnosis (rate of discordance at 40 %) than cases sent with a formal diagnosis (rate of discordance at 4 %). The most frequent discrepancies were misclassifications in lymphoma subtypes (40 % among all discordance cases). Changes between benign and malignant lymphoid conditions represented less than 2 % of all reviewed cases. Our study provides the largest description of the distribution of lymphoma entities in a western country and highlights how expert review significantly contributes to a precise lymphoma diagnosis and an optimal clinical management in a proportion of patients. It also provides the opportunity of collecting samples from very rare and poorly characterized sub groups subgroups of lymphoma. Several questions remain open on how to increase the expertise of the referral pathologists through interactive teaching strategies (cases centers) or the development of digital solutions of picture recognition based on artificial intelligence that will help the pathologist to reach the accurate diagnosis even for rare tumors.*

## INTRODUCTION

La gestion efficace des tumeurs hématopoïétiques et plus spécifiquement des lymphomes dépend d'un diagnostic anatomo-pathologique précis, qui est obligatoire pour donner un traitement approprié. Malgré l'introduction de la classification OMS qui offre aux pathologistes un schéma uniforme pour distinguer les différents sous-types de lymphomes, le risque d'erreur reste plus élevé que dans les autres pathologies car leur diagnostic nécessite de l'expérience et un large panel de tests

auxiliaires non disponibles dans des laboratoires non spécialisés. Si le recours à l'expertise est une modalité courante dans notre discipline, les mécanismes des prises de décision (relecture ou pas), les modalités de transfert de l'échantillon, la rentabilité de la procédure et les inconvénients (notamment le coût et l'éventuel retard apporté au diagnostic) restent encore à évaluer. Dans le domaine du lymphome, toutes ces considérations sont applicables comme illustrées par les études réalisées aux Etats-Unis et au Royaume-Uni évaluant de manière rétrospective le taux de discordance de diagnostic entre pathologistes experts et non experts [1-3]. En 2010, l'Institut National du Cancer (INCa) a mis en place le réseau Lymphopath afin de proposer, avant le traitement, une (re)lecture par un hématopathologiste expert de chaque lymphome nouvellement diagnostiqué ou suspecté en France. Les pathologistes experts ont été sélectionnés en fonction de leur expérience professionnelle dans le diagnostic des lymphomes qui requiert un recrutement minimal de 200 cas par an et par praticien. La distribution de ces experts se répartit sur un ensemble de 36 établissements universitaires [4]. L'objectif principal de ce réseau a été de rendre en temps réel un diagnostic précis de lymphome, confirmant ou corrigeant des conclusions « non expertes » pour une prise en charge clinique optimale des patients.

## **RÉSULTATS APRÈS 6 ANS DE DÉPLOIEMENT DU RÉSEAU**

Depuis 2010, le réseau Lymphopath a traité plus de 70 % de tous les nouveaux cas de lymphome en France et a fourni un avis d'expert pour 68 578 échantillons de lymphomes nouvellement diagnostiqués ou suspectés. Dans un numéro récent du *Journal of Clinical Oncology*, nous avons montré que sur une période de quatre ans (2010 à 2013 inclus), l'expertise de 42 145 a modifié le diagnostic chez près de 20 % des patients avec une incidence potentielle sur le type de soins délivrés dans 17 % selon les recommandations médicales actuelles [4]. Parmi les cas discordants entre pathologiste expert et non expert, les erreurs de classification des sous-types de lymphomes entraînant des changements majeurs de prise en charge thérapeutique des patients, ont été les plus fréquentes, représentant 40 % du nombre total de discordance. Pour la plupart d'entre elles, il s'agissait d'une erreur de sous type de lymphome B à petites cellules (12 % des discordances) ou d'une erreur de classification entre un lymphome B diffus à grandes cellules et un sous type de lymphome B à petites cellules (9 % des discordances). En revanche, les modifications de diagnostic entre lésions bénignes ou réactionnelles et hémopathies malignes ont représenté moins de 2 % de tous les cas enregistrés.

Les études antérieures menées au niveau monocentrique ou régional aux Etats Unis ou en Angleterre avaient rapporté des taux variables de discordance avec un impact potentiel sur les soins aux patients allant de 2 % à 17 % [1-3]. Cependant, il convient de noter que, contrairement à ces études, le réseau Lymphopath mené à l'échelle nationale comprenait un grand nombre de laboratoires privés et non universitaires (plus de 500) à l'échelle nationale susceptibles d'avoir un accès plus limité à de

nouveaux outils diagnostiques ou de prendre en charge un nombre réduit de cas de lymphome en particulier des formes rares et difficiles comme les lymphomes des cellules T. À titre d'exemple, le diagnostic de lymphome T angio-immunoblastique est apparu comme un des diagnostics les plus difficiles avec un taux de discordance de 37 % souvent inclassable par le pathologiste initial (10 %) ou pris à tort pour un autre sous-type de lymphome non Hodgkinien (adressé comme un lymphome T dans 12 % des cas ou comme un lymphome B dans 4 % des cas) mais aussi diagnostiqué à tort en lymphome de Hodgkin (4 %) ou en lésion lymphoïde bénigne (1 %).

De plus, cette étude est la plus grande étude prospective dans ce domaine ce qui renforce ses conclusions. Une des conclusions-clés de notre étude est que les cas envoyés avec un diagnostic formel (compte-rendu signé par le pathologiste initial et délivré au praticien) avaient un taux de discordance beaucoup plus faible que les cas envoyés avec un diagnostic provisoire (sans conclusion formelle mais avec des propositions diagnostiques). Ainsi on observe seulement 4 % de discordance parmi les cas envoyés avec un diagnostic formel contre 40 % de discordance parmi les cas envoyés pour avis. Cela signifie que lorsque le pathologiste initial était sûr de son diagnostic, ce dernier était plus précis. Il est à noter que certaines discordances ou absence de conclusion précise pouvaient résulter de l'envoi prématuré de cas par les pathologistes non-experts. En effet, afin de minimiser les retards de gestion des patients, certains pathologistes préfèrent envoyer leurs cas au centre expert avec un nombre minimal de techniques complémentaires limitant ainsi le phénotypage précis de la tumeur lymphomateuse. Cela pourrait expliquer en partie pourquoi nous n'avons pas observé, contrairement à d'autres études, de baisse significative du taux global de discordance sur la période de 6 ans (Figure 1A) que cela soit pour les cas envoyés avec un diagnostic provisoire (Figure 1B) ou pour ceux envoyés avec un diagnostic formel par le pathologiste initial (Figure 1C) [2]. Néanmoins, nous croyons que la formation en hématopathologie a encore beaucoup de chemin à parcourir avant d'obtenir des résultats significatifs sur le taux de fiabilité du diagnostic initial. De manière encourageante, nous avons observé que Lymphopath favorisait l'utilisation de clones d'anticorps plus spécifiques par les pathologistes initiaux comme par exemple l'anti-cycline D1 / SP4 ou anti-BCL2 / SP66, améliorant ainsi le taux de réussite des diagnostics formels de lymphome du manteau et de lymphome folliculaire respectivement. Enfin, l'analyse des discordances par sous-types en fonction du temps a montré une baisse significative du taux de discordance entre 2010 et 2013 pour les diagnostics de lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire (LHPLN) (allant de 29 % à 17 % de discordance parmi les diagnostics de LHPLN) et de lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK-négatif (ALCL ALK-négatif) (allant de 30 % à 14 % de discordance parmi les diagnostics ALCL ALK-négatif). Sur la base de notre étude, nous ne pensons pas qu'une relecture par un expert devrait être obligatoire dans tous les cas, comme l'illustre le plus faible taux de discordance pour les cas envoyés avec un diagnostic formel. D'autres investigations doivent déterminer quel niveau de compétence (ou

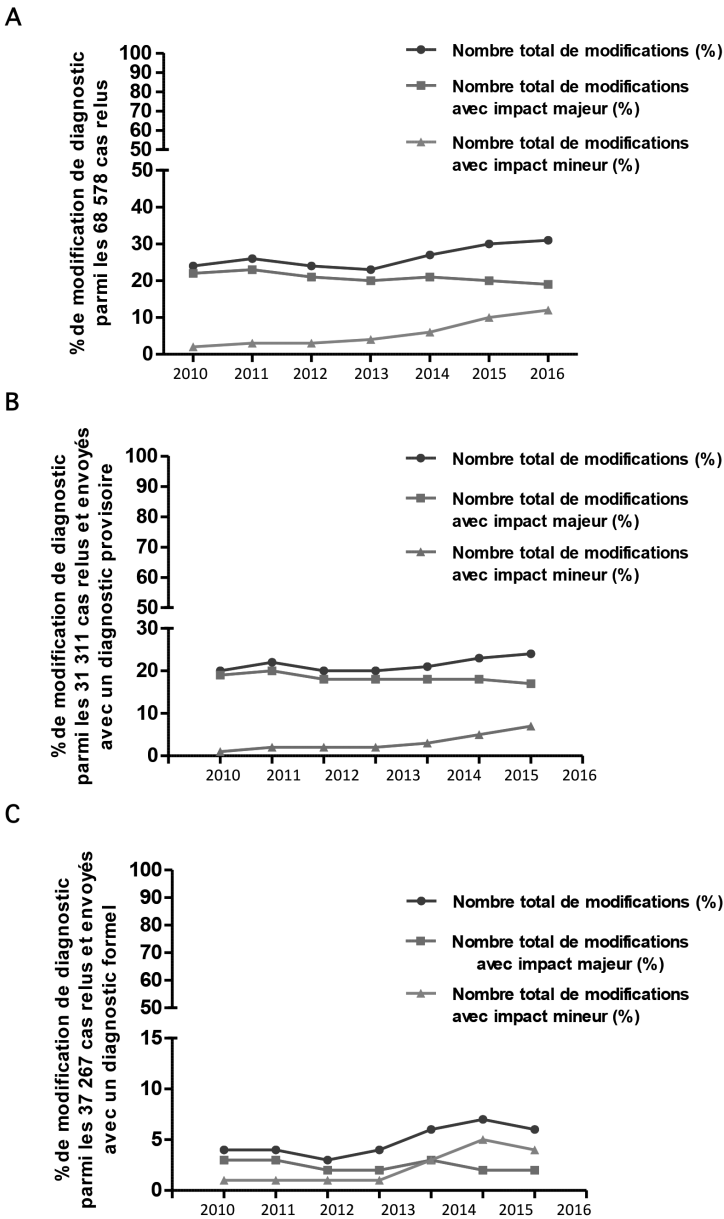


FIG. 1. — Évolution du nombre de diagnostic modifié/corrigé après relecture entre 2010 et 2015. Nombre annuel de modifications du diagnostic histopathologique parmi tous les cas enregistrés dans Lymphopath (n=68 578) (A). Nombre annuel de modifications du diagnostic histopathologique parmi les 31 311 cas envoyés avec un diagnostic provisoire (B) et parmi les 37 267 cas envoyés avec un diagnostic formel (C).

de formation) devrait être atteint et / ou quels outils techniques à visée diagnostique devraient être requises pour permettre aux pathologistes de référence de sélectionner les cas à envoyer pour expertise. Ce réseau fait bien sûr l'objet d'un contrôle de qualité interne puisque près de 500 cas de lymphome tirés au hasard ont été revus entre les centres experts. Le taux de concordance était de 99,05 % incluant 3 diagnostics discordants. Ceux-ci ont été revus par les experts sur un microscope à têtes multiples: dans deux cas, les diagnostics discordants étaient principalement dus à la petite taille de la biopsie et dans l'autre il n'y avait pas d'accord entre sites experts suggérant un syndrome lymphoprolifératif inclassable. Ces résultats nous ont confortés sur la fiabilité des diagnostics réalisés par les différents sites experts du réseau.

En ce qui concerne le coût de Lymphopath, il est d'environ 450 000 euros par an. Bien que ce coût soit élevé, il nous paraît important de déterminer également l'impact financier des changements diagnostiques dans la prise en charge thérapeutique des patients. D'autres évaluations économiques sont en cours pour déterminer si le réseau augmente la rentabilité des soins prodigués au patient. Les résultats de ce travail sont encore incomplets. La tâche n'est pas facile car il faut aborder l'impact sur les coûts directs (traitement proprement dit) mais aussi sur les coûts indirects (arrêts de travail, morbidité liée au traitement, impact du retard dans la prise en charge, pertes réelles de chance pour le patient). Ce travail a débuté en collaboration avec des méthodologistes et des économistes de la santé. Il sera difficile de quantifier ces impacts sur un modèle purement analytique. Il nous faudra recourir à la définition de groupes de patients avec des impacts précis et stéréotypés et procéder à une extrapolation à l'ensemble de la série. Quel que soit le résultat, le gain médical direct pour le patient n'est plus à prouver. Enfin, depuis 2010, Lymphopath a fourni un large registre national sur tous les sous-types de lymphomes (à ce jour, 68 578 cas), qui a permis d'évaluer l'incidence et la répartition des différentes grandes catégories de lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens (incluant les lymphomes B, les lymphomes T et les lymphomes non Hodgkiniens inclassables) en France (Figure 2). À l'exception de l'année 2010 correspondant à la première année de mise en place du réseau, nous montrons que l'incidence et la répartition des 4 grands sous-types de lymphome évoluent peu ou pas dans le temps. Enfin, l'exploitation de cette base de données apparaît pertinente à des fins de recherche en santé publique. Par exemple, nous avons observé que le lymphome T angio-immunoblastique est le lymphome T le plus fréquent en France [5]. Le réseau permet également d'identifier la fréquence d'entités rares comme le lymphome plasmablastique [6] ou l'émergence de nouvelles entités provisoires telles que le lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires [7]. Ce dernier type de lymphome inconnu il y a 4 ou 5 ans en France a pu être parfaitement décrit grâce au réseau [7]. Nous avons pu observer que ces lymphomes particuliers pouvaient se développer sous deux modalités : 1) une forme superficielle et non infiltrante (la plus fréquente) de très bon pronostic et 2) une forme infiltrante plus agressive et potentiellement mortelle. La collecte nationale de matériel tissulaire et inclus en paraffine nous a permis

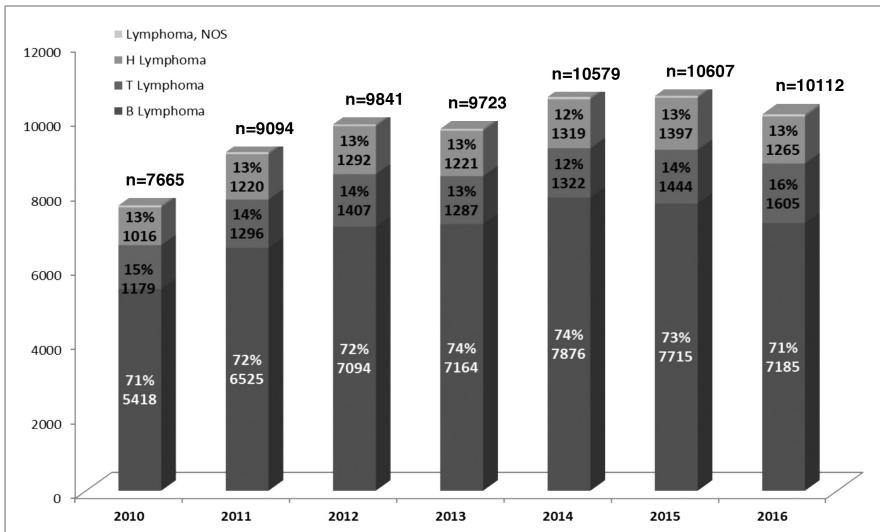


FIG. 2. — Répartition des différents types de lymphomes (n= 67 621 lymphomes sur 68 578 cas relus pendant 7 ans de 2010 à 2016). Abréviations : lymphoma NOS, lymphome inclassé ; H lymphoma, Lymphome de Hodgkin ; T lymphoma, lymphome T ; B lymphoma, lymphome B.

d’entamer une caractérisation moléculaire par séquençage à haut débit (Next Generation Sequencing/NGS) de ces tumeurs pour essayer de mieux comprendre leur genèse qui reste très mystérieuse.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

En conclusion, notre étude implique que dans près de 20 % des cas, les diagnostics de lymphome sont mieux déterminés par une collaboration entre pathologistes « généralistes » et pathologistes experts. Sur la base de la classification OMS 2017 qui identifie un nombre croissant de sous-types, il sera encore plus important de poser un diagnostic précis de lymphome et en particulier, à l’ère actuelle de la médecine personnalisée, de le caractériser sur le plan moléculaire à l’aide des techniques de séquençage à haut débit. L’initiative gouvernementale qui consiste à développer des réseaux d’expertise pour les maladies rares est renforcée par les résultats de notre étude. Outre les ajustements thérapeutiques, notre réseau a permis de constituer une base de données épidémiologiques unique au monde. Ces constatations posent aussi le problème de la formation des praticiens « généralistes » face à des pathologies d’experts. L’observation que nous faisons est que l’anatomie pathologique change et que les praticiens du secteur libéral se regroupent en grosses structures. Ceci permet à certains d’entre eux d’acquérir une expertise plus poussée

pour telle ou telle pathologie et d'identifier des référents (centres de compétence) qui dans un nombre important de cas n'auront plus recours aux centres experts.

En ce qui concerne l'amélioration de l'expertise proprement dite, ce réseau doit se développer dans deux directions. La première direction consiste à améliorer la formation continue en mettant à disposition des pathologistes le plus grand nombre de cas typiques posant des problèmes diagnostiques sous forme de banques d'images annotées et interactives. Ce dispositif est opérationnel via une plate-forme dédiée (bibliothèque de cas) (<https://www.imagin.univ-tlse3.fr/ImagIn/index.php?test=yes>) sur laquelle chaque praticien expert peut mettre à disposition des cas didactiques. Grâce à des identifiants, l'ensemble des pathologistes français peuvent se connecter, interagir et s'autoévaluer. La deuxième direction consiste à développer des outils d'intelligence artificielle assurant une aide à la prise de décision diagnostique. Ces systèmes d'apprentissages fondés sur un mélange de techniques d'analyses d'images microscopiques et de reconnaissance d'objets pourraient permettre d'obtenir des propositions diagnostiques précises en croisant les données microscopiques et les données cliniques du patient (fouilles de données). Les travaux effectués sur des logiciels disponibles commercialement permettent une reconnaissance assez grossière des structures tissulaires. Il faut définir au préalable des zones d'intérêt (super pixels) et demander au logiciel de reconnaître sur la lame les objets identiques. Ce qui manque aujourd'hui ce sont des logiciels de reconnaissance de cellules (via le noyau de ces cellules) afin de proposer une analyse exhaustive des composants d'un tissu par l'analyse de son unité de base : la cellule. Les travaux effectués sur les images microscopiques sont difficilement transposables à ceux sur fichiers numériques d'images radiologiques ou de tracés électrophysiologiques. Les images microscopiques sont à la fois très complexes en formes, couleurs et textures et sont sujettes à une grande hétérogénéité liée à leur mode de préparation (fixation formolée). Dans le laboratoire nous avons développé une solution qui permet la reconnaissance des noyaux des cellules sur coupes tissulaires. Cette approche est basée sur un modèle mathématique de type « Optimal Cut in Minimum Spanning Trees (OCMST) ». Cette technique permet de segmenter des images de noyaux en trois dimensions. La méthode propose un algorithme original et utilise les prédictions de type « random forest ». La précision de cette détection rend le logiciel de reconnaissance d'image plus précis. Grâce à une approche d'apprentissage machine (« machine learning ») nous allons programmer ce logiciel pour la reconnaissance de lésions tissulaires (plusieurs dizaines de milliers d'images de référence seront nécessaires), permettant à l'horizon de 5 ou 6 ans d'assurer avec une grande fiabilité plus de 50 % des diagnostics histopathologiques de routine et d'envisager un accompagnement fiable pour une prise de décision concernant des cas relevant d'une évaluation expertale.



## RÉFÉRENCES

- [1] Bowen JM, Perry AM, Laurini JA, Smith LM, Klinetobe K, Bast M, et al. Lymphoma diagnosis at an academic centre: rate of revision and impact on patient care. *Br J Haematol*. 2014;166:202-8.
- [2] Proctor IE, McNamara C, Rodriguez-Justo M, Isaacson PG, Ramsay A. Importance of expert central review in the diagnosis of lymphoid malignancies in a regional cancer network. *J Clin Oncol*. 2011;29:1431-5.
- [3] LaCasce AS, Kho ME, Friedberg JW, Niland JC, Abel GA, Rodriguez MA, et al. Comparison of referring and final pathology for patients with non-Hodgkin's lymphoma in the National Comprehensive Cancer Network. *J Clin Oncol*. 2008;26:5107-12.
- [4] Laurent C, Baron M, Amara N, Haioun C, Dandoit M, Maynadié M, et al. Impact of expert pathological review on the clinical management of lymphoma: study of 42,145 patients from the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol*. 2017;35:2008-17.
- [5] de Leval L, Parrens M, Le Bras F, Jais JP, Fataccioli V, Martin A, Lamant L, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma is the most common T-cell lymphoma in two distinct French information data sets. *Haematologica*. 2015;100:e361-4.
- [6] Laurent C, Fabiani B, Do C, Tchernonog E, Cartron G, Gravelle P, et al. Immune-checkpoint expression in Epstein-Barr virus positive and negative plasmablastic lymphoma: a clinical and pathological study in 82 patients. *Haematologica*. 2016;101:976-84.
- [7] Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A, Xerri L, et al. Breast Implant Associated Anaplastic Large cell Lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol*. 2016;27:306-14.

