ETUDE DES VARIATIONS INTER-PATHOLOGISTES DANS L'EVALUATION DU GRADE ET DU STADE DES TUMEURS VESICALES

Analyse par 12 pathologistes de 110 tumeurs classées initialement pT1

Coordination:
C.BILLEREY , L.BOCCON-GIBOD

Anatomo-pathologistes:
J.Bellot (Henri Mondor), N.Berger (Lyon), C.Billerey (Besançon), L.Boccon-Gibod (Trousseau), J.Bougaran (CMC Porte de Choisy), M.C.Dauge (Bichat), A.Delcourt (Pitié-Salpêtrière), S.Deslignères (Cochin), M.de Fromont (Marseille), A.Lesourd (CMC Porte de Choisy), C.Mazerolles (Toulouse), A.Vieillefond (Bicêtre), L.Zérat (Paris)

Epidémiologistes:
A.Dussaucy, E.Monnet (DIM-CHU Besançon)

RESUME

110 tumeurs vésicales classées initialement pT1 ont été relues par 12 pathologistes afin d'évaluer le niveau de concordance dans l'interprétation du grade et du stade. L'analyse histologique se réfère à la classification internationale avec cependant pour le stade l'introduction de la notion de " pTa avec membrane basale douteuse " et une subdivision du stade pT1 en stades pT1A (chorion superficiel) et pT1B (chorion profond).

Le niveau de concordance pour un pathologiste donné est établi en comparant ses réponses à la " norme modale ", choisie comme référence et correspondant, pour une tumeur donnée, au caractère le plus fréquemment cité par les pathologistes.

Selon les examinateurs, le niveau de concordance pour le grade varie de 8 à 90% avec une moyenne de 67,4%. Pour le stade la concordance varie de 57 à 83% avec une moyenne de 69% quand les stades pT1A et pT1B sont regroupés. La moyenne s'abaisse à 60% quand on distingue pT1A et pT1B. L'utilité de différencier pT1A et pT1B, comparée à la baisse du niveau de concordance que cela entraine, reste donc à démontrer par de nouvelles études anatomocliniques. En revanche, la notion de pTa avec membrane basale douteuse paraît utile et contribue à limiter la tendance à surévaluer le stade. Quant au grade, on peut espérer améliorer sa fiabilité par d'autres techniques telle que la morphométrie.

INTRODUCTION

La grande disparité des données statistiques concernant le grade et le stade des tumeurs vésicales, laisse à penser que les modalités de cotation peuvent être différentes d'un pathologiste à l'autre, en dépit d'une référence commune à la classification internationale de l'OMS et l'UICC.

Ces divergences d'analyse sont vraisemblablement dues à de multiples facteurs,

parfois difficiles à cerner; les uns relevant de phénomènes subjectifs ou de problèmes techniques, les autres traduisant de réelles difficultés d'interprétation morphologique. Leur reconnaissance est cependant d'une importance pratique considérable quand on sait que le large éventail des sanctions thérapeutiques proposées pour les tumeurs vésicales, repose essentiellement sur les données anatomo-pathologiques et plus particulièrement sur le grade et le stade.

Les quelques publications consacrées aux divergences dans l'interprétation anatomo-pathologique des tumeurs vésicales montrent des niveaux de concordance diagnostique très variables et difficiles à comparer car les méthodologies utilisées pour ces études sont différentes les unes des autres (2, 5, 6).

Le présent travail se propose d'évaluer les variations interpathologistes dans l'analyse du grade et du stade de 110 tumeurs classées initialement pT1, en utilisant une fiche de lecture anatomopathologique validée par les membres du Comité de Cancérologie de L'Association Française d'Urologie (1). Cette fiche se réfère à la classification internationale de l'UICC, mais introduit des subdivisions du stade: elle ajoute la notion de " pTa avec membrane basale douteuse " qui permet de classer les tumeurs dont on suspecte le caractère invasif sans pouvoir l'affirmer et elle distingue, parmi les tumeurs pT1, les tumeurs pT1A qui envahissent le chorion superficiel, et les tumeurs pT1B qui envahissent le chorion profond.

MATERIEL ET METHODE

Matériel

L'étude a porté sur 110 tumeurs vésicales réunies par 11 pathologistes travaillant dans des laboratoires différents. Chaque pathologiste avait pour consigne de sélectionner dans son laboratoire, les 10 dernières tumeurs vésicales obtenues par résection transurétrale et classées pT1, sans qu'aucun autre mode de tri ne s'ajoute à cette sélection. Ce procédé de sélection a pour but de placer les examinateurs dans des conditions de travail quotidien et d'éviter la tentation de supprimer les prélèvements de mauvaise qualité ou d'interprétation difficile. Les prélèvements ont été fixés au formol ou dans le liquide de Bouin, inclus en paraffine et colorés par l'HES. Pour une tumeur donnée, le nombre de lames variait de 1 à 11, ce qui a représenté pour l'ensemble des cas, un total de 260 lames qui ont été rendues anonymes.

Examinateurs

12 pathologistes, parmi lesquels 11 ont fourni les cas, ont effectué une relecture de toutes les lames. Ils sont tous membres du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie et ont pour la plupart une longue expérience de la pathologie urinaire. Ils ont analysé individuellement les tumeurs par lot de 25 à 30, en utilisant une fiche anatomopathologique dans laquelle sont individualisées 4 modalités de réponse pour le grade (G1, G2, G3, Gx) et 7 pour le stade (pTa, pTa avec basale douteuse, pT1A, pT1B, pT2, pTis, pTx).

Etudes statistiques

Les données recueillies sur les fiches, ont été confiées à des statisticiens et soumises à des analyses par ordinateur qui ont permis d'établir, successivement pour le grade et le stade :

- la fréquence des modalités de réponse, toutes tumeurs confondues, c'est à dire le nombre de fois où chaque grade et chaque stade sont cités par les examinateurs,

- la fréquence de la **norme modale**, celle-ci

étant définie, pour une tumeur donnée, comme la modalité de réponse la plus fréquemment citée par les examinateurs, c'est à dire la réponse élue par eux. Par convention, la norme modale représente la **réponse de référence** à laquelle pourront être comparées les réponses des différents pathologistes. Il est important de préciser que la norme modale n'est pas l'expression d'une réponse idéale mais qu'elle exprime le mode de cotation de la majorité des pathologistes soumis à l'expérience. Selon les tumeurs analysées, la norme modale représente l'unanimité ou une large majorité, oubien une faible majorité, ou encore elle exprime l'impossibilité de trancher entre 2 valeurs, lorsque 2 réponses majoritaires sont ex-aequo,

- la fréquence des modalités de réponse établie pour chaque examinateur, qui permet d'apprécier une éventuelle tendance à sur-évaluer ou sous-évaluer le grade ou le stade, par rapport à la norme modale,

- les écarts de réponse par rapport à la norme modale, établis pour chaque pathologiste et permettant de définir leur **niveau de concordance**.

RESULTATS

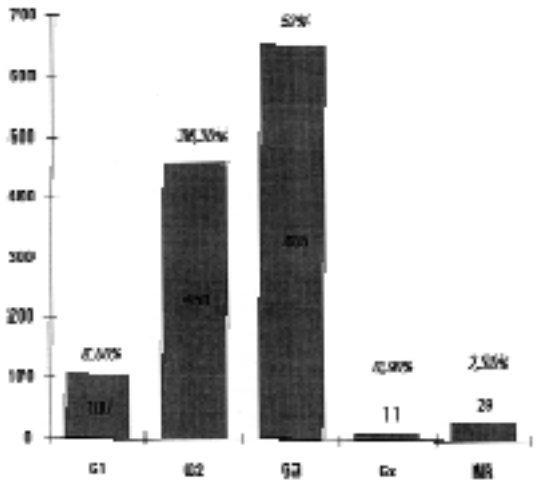
Sur 110 tumeurs, 105 ont été retenues pour l'analyse, 3 ayant été perdues en cours de route, et 2 interprétées comme des lésions non tumorales par les 12 pathologistes. Pour les 105 tumeurs et pour un type de caractère étudié (grade ou stade), 1260 jugements ont été exprimés et soumis à l'analyse statistique.

• Etude de grade

- Fréquence des modalités de réponse (1260 avis) *Fig. 1*

G1:	107	(8,5%)
G2:	458	(36,3%)
G3:	655	(52%)
Gx:	11	(0,9%)
NR:	29	(2,3%)

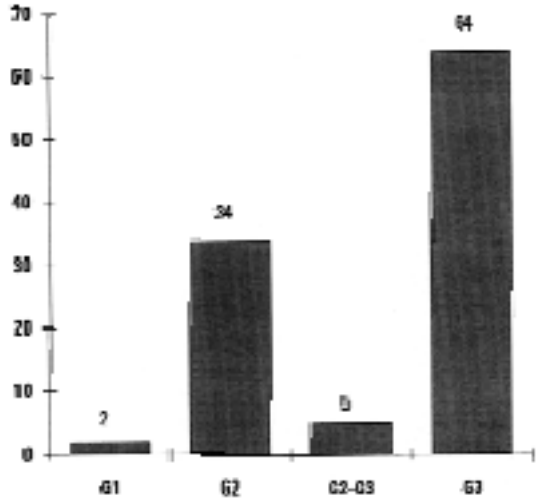
Figure 1 : Grade : répartition des réponses



- Fréquence de la norme modale (105 cas) Fig 2

G1:	2	(1,9%)
G2:	34	(32,4%)
G3:	64	(61%)
Ex aeq:	5	(4,7%)

Figure 2 : Grade : répartition de la norme modale (105 T.).



(NR = non répondu, Ex aeq = ex aequo)

Ces résultats font apparaître, toutes les réponses étant confondues, une tendance à sous-estimer le grade par rapport à la norme modale.

- Fréquence des modalités de réponse par examinateur et comparaison avec la fréquence de la norme modale. Selon les examinateurs, la répartition des grades est variable: pour la moitié d'entre eux, le profil de cette répartition est voisin de celui de la norme modale, alors que pour les autres il s'en éloigne parfois très nettement. Au total, l'effectif des G1 varie de 0 à 50, celui des G2 de 17 à 57 et celui des G3 de 5 à 80 **(tableau 1).**

Tableau 1 : Répartition des grades selon les pathologistes

	G1	G2	G3	Gx	NR
P1		26	70		9
P2	21	37	42	3	2
P3		33	71		1
P4	9	55	36	3	2
P5		41	63		1
P6	4	17	80	2	2
P7		32	71	2	
P8	50	50	5		
P9	5	57	43		
P10	2	25	77	1	
P11	13	38	50		4
P12	3	47	47		8

P : Pathologiste

NR: non répondu

- Niveau de concordance par rapport à la norme modale, pour chaque pathologiste. Il y a concordance quand l'écart est nul entre la réponse enregistrée et la norme modale. En cas de discordance, l'écart est de 1 ou exceptionnellement 2. L'abréviation NI regroupe les NR (non répondu), les Gx et les 5 tumeurs pour lesquelles la norme modale indique 2 grades ex aequo (une tumeur est G1-G2, et 4 tumeurs sont G2-G3). Selon les pathologistes, le taux de résultats concordants varie de 8% à 90%, la moyenne étant de **67,4%** (**Fig. 3**).

L'examinateur 8 qui a le plus faible niveau de concordance se distingue par une sous-estimation très nette du grade par rapport à la moyenne des réponses, puisque selon lui, près de la moitié des tumeurs sont G1, alors que l'effectif des G1 est minime ou nul pour la majorité des autres pathologistes, et qu'il est égal à 2, selon la norme modale. Une tendance à sous-estimer le grade, est également observée chez l'examinateur 2 dont le niveau de concordance est faible.

• Etude du stade

- Fréquence des modalités de réponse (1260 avis) **Fig. 4**

pTa:	147	(11,66%)
BD:	155	(12,30%)
pT1:	807	(64%)
pT1A:	471	(37,38%)
pT1B:	336	(26,66%)
pT2:	88	(7%)
pTis:	7	(0,55%)
pTx+NR:	56	(4,5%)

Figure 3 : Niveau de concordance pour le grade

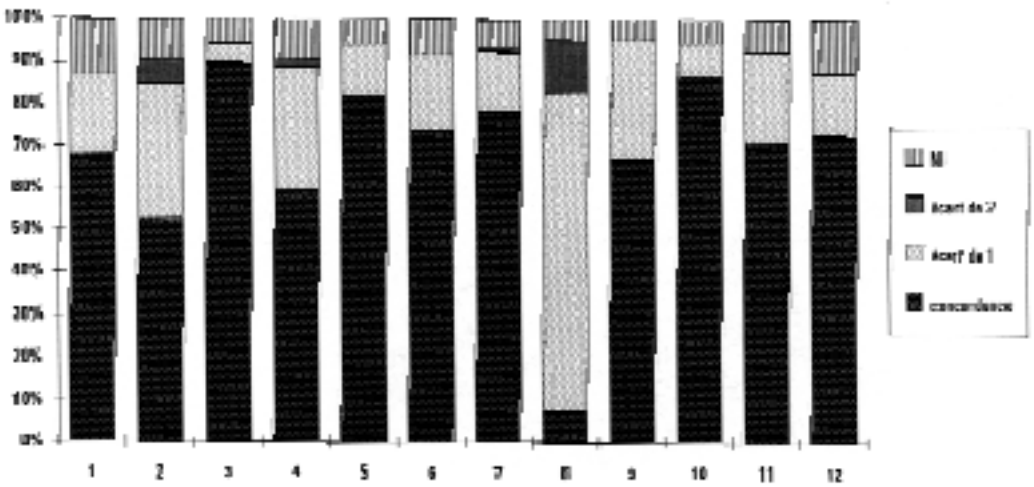
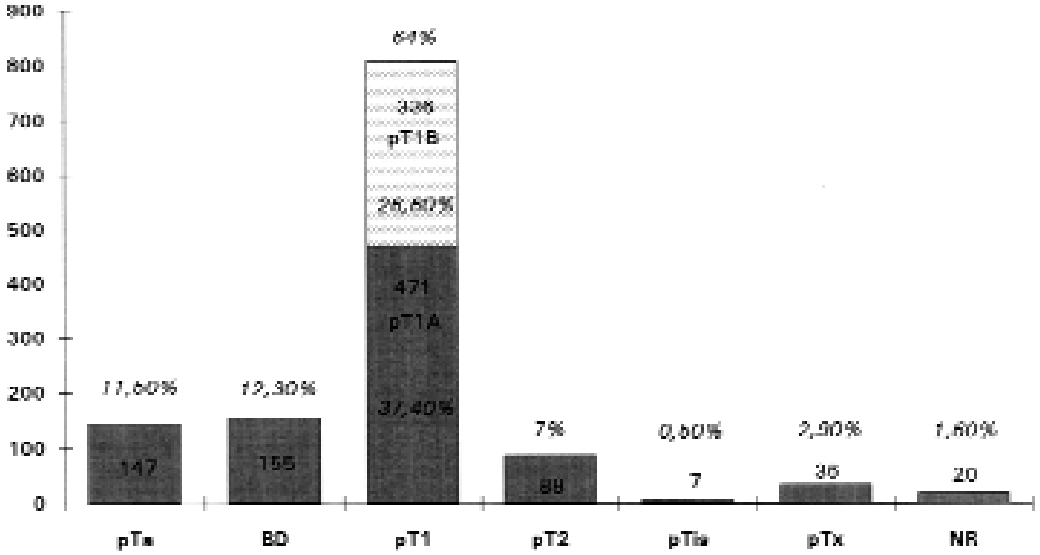


Figure 4 : Stade : répartition des réponses



- Fréquence de la norme modale (105 cas)

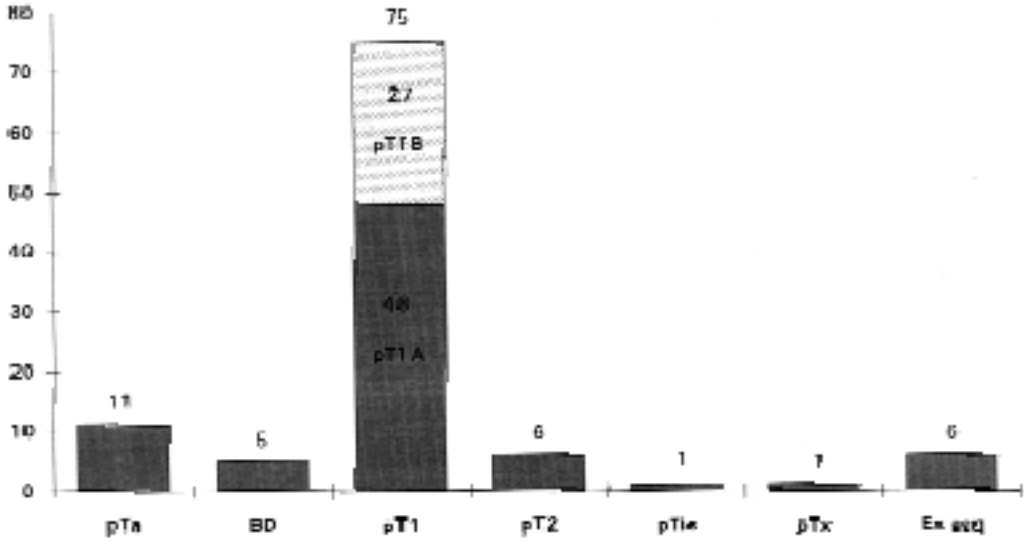
Fig. 5

pTa:	11	(10,47%)
BD:	5	(4,76%)
pT1:	75	(71,42%)
pT1A:	48	(45,71%)
pT1B:	27	(25,71%)
pT2:	6	(5,71%)
pTis:	1	(0,95%)
pTx:	1	(0,95%)
Ex aeq:	6	(5,71%)

(NR: non répondu, Ex aeq: ex aequo)

Sur les 105 tumeurs classées initialement pT1, 75 seulement restent de stade pT1 auxquels il faut ajouter une tumeur ayant pour stades ex-aequo pT1A-pT1B ; 6 envahissent le muscle ; 16 sont sans signe évident d'infiltration pariétale et 5 tumeurs ont des valeurs de stade ex aequo: pTa-BD, pTa-pT1A, pTa-BD-pT1A, BD-pT1A, pT1B- pT2. Ces résultats témoignent d'une tendance de certains pathologistes qui ont fournis les lames à surestimer le stade. Par ailleurs on constate que la répartition de l'ensemble des réponses

Figures 5 : Stade : répartition de la norme modale (105 cas)



est voisine de celle de la norme modale pour les stades pTa, pT1B et pT2 et que les différences d'effectifs concernent esssentiellement BD et pT1A, ce qui tend à démontrer que la difficulté, pour le pathologiste, se situe surtout dans l'appréciation de la micro-invasion du chorion.

- Fréquence des modalités de réponse par examinateur et comparaison avec la fréquence de la norme modale. Selon les examinateurs, la répartition des stades est parfois très différente: la fréquence des pTa varie en effet de 0 à 25, de 2 à 26 pour BD, de 43 à 88 pour pT1, (de 21 à 57 pour pT1A, de 14 à 43 pour pT1B), et de 2 à 17 pour pT2 (**tableau 2).**

- Niveau de concordance par rapport à la norme modale, pour chaque pathologiste (Fig.6 - 7).

Quand on regroupe pT1A et pT1B, le nombre de réponses concordantes varie de 57 à 83% avec une moyenne de **69%** (Fig.6). Si on distingue pT1A et pT1B, le niveau de concordance diminue et varie de 51 à 81% avec une valeur moyenne de **60%** (Fig.7).

Tableau 2 : Répartition des stades selon les pathologistes

	pTa	BD	pT1A	pT1B	pT2	pTis	pTx	NR
P1	19	23	23	20	10	2		8
P2		14	36	36	17			2
P3	10	6	46	31	8	1	2	1
P4	25	10	21	31	3	1	13	1
P5	1	2	45	43	12		1	1
P6	22	13	27	34	5	1	3	
P7	7	12	57	14	5		9	1
P8	15	26	40	22	2			
P9	11	16	52	17	6		3	
P10	20	13	43	20	7	1	1	
P11	7	17	39	36	6			
P12	10	3	42	32	7	1	4	6

P: Pathologiste NR: non répondu

Figure 6 : Niveau de concordance pour le stade (pT1 grouupés)

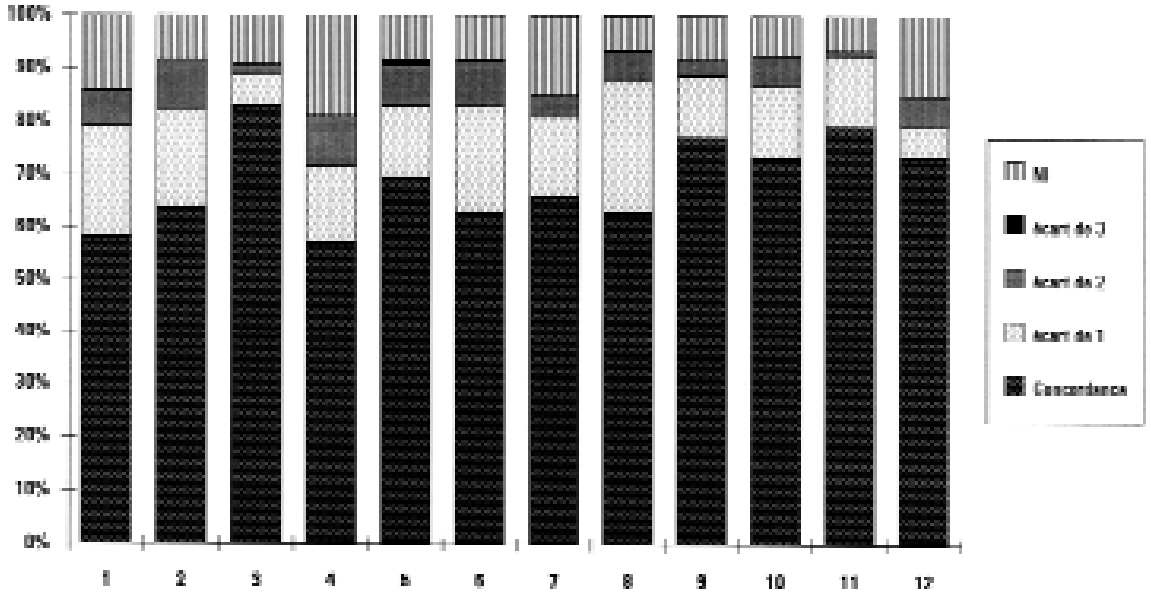
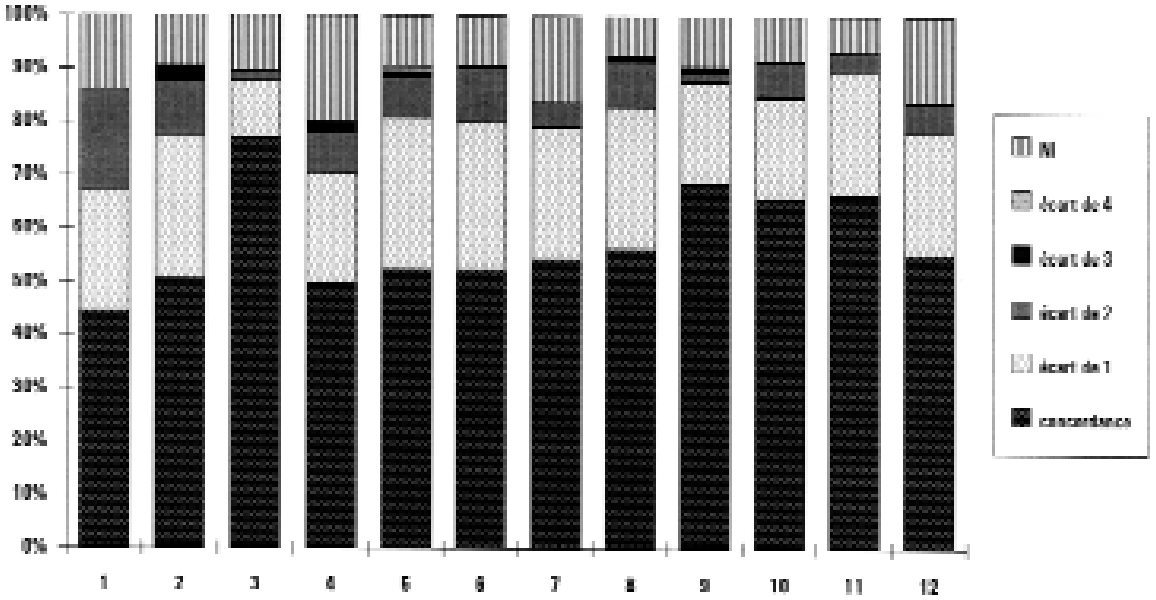


Figure 7 : Niveau de concordance pour le stade (pT1A et pT1B distincts)



DISCUSSION

Cette étude de relecture histologique de tumeurs vésicales par plusieurs pathologistes, met en évidence des variations non négligeables dans l'interprétation du grade et du stade.

- Les niveaux de concordance diagnostique pour le stade et pour le grade sont peu différents. A première vue, la concordance paraît meilleure pour le grade (**67,4%)** que pour le stade **(60%).** Cependant, il faut tenir compte dans la comparaison des résultats obtenus, du plus grand nombre d'items proposés pour le stade que pour le grade, ce qui entraine vraisemblablement une plus grande dispersion des réponses pour le stade. Ce phénomène est illustré par la subdivision de pT1 en pT1A et pT1B qui fait passer le niveau de concordance moyen de 69 à 60%.

- L'évaluation du grade est délicate et subjective, même pour les pathologistes entrainés. Les descriptions et l'iconographie fournies par la classification internationale, ne suffisent pas pour standardiser l'interprétation microscopique. Il est cependant intéressant de constater qu'il existe une meilleure concordance entre les pathologistes qui sont amenés à travailler ensemble, à confronter leurs analyses ou qui sont issus de la même " école ".

Le recours à des techniques plus objectives, comme la morphométrie, pourrait être une solution d'avenir. Plusieurs travaux ont en effet montré une meilleure reproductibilité du grade avec la morphométrie que par l'examen microscopique standard (4, 7, 8 et 9). Cette technique est encore actuellement longue et contraignante mais devrait pouvoir bénéficier d'une automatisation dans un avenir proche. Par ailleurs, certains caractères, tels que le niveau de ploïdie et l'index de prolifération (3), qui sont tous deux corrélés avec le grade, peuvent être utiles pour améliorer la définition de la tumeur.

- Comparée à celle du grade, l'estimation du stade repose sur des critères plus précis de reconnaissance de certaines structures pariétales, ce qui devrait permettre une meilleure fiabilité du diagnostic. On constate en effet, une excellente concordance pour les stades pTa, pT1B et pT2, mais il reste des difficultés d'interprétation concernant la micro-invasion du chorion, avec en ce domaine, une tendance, chez bon nombre de pathologistes, à surévaluer le stade. Ces données confirment les résultats d'une précédente étude (1). La notion de " *pTa avec membrane basale douteuse* ", nous paraît justifiée et devrait contribuer à limiter cette tendance à surévaluer le stade. Il n'existe, à l'heure actuelle, aucune technique fiable en routine pour affirmer ou récuser le franchissement de la membrane basale, qu'il s'agisse de colorations histochimiques de la membrane basale par le PAS ou les colorations argentiques, ou qu'il s'agisse de l'immunomarquage de la membrane par les sérums anti-laminine et anti-collagène IV.

- Les travaux parus dans la littérature, sur les variations inter-pathologistes dans l'évaluation du grade et du stade, sont peu nombreux et difficiles à comparer entre eux et avec le présent travail, car les méthodologies utilisées sont différentes les unes des autres.

Dans une étude de l'EORTC, KURTH (5) compare les diagnostics proposés par le pathologiste local et le pathologiste de référence et constate pour le grade, une concordance de 59% sur 274 cas. Pour le stade, la concordance est de 67% pour 306 pTa et pT1 réunis, mais elle est de 84% pour les 175 pTa, et seulement de 44% pour les 131 pT1. Ces résultats mettent en lumière une mauvaise concordance pour le grade d'une part et pour les tumeurs de stade pT1 d'autre part.

ABEL (2) rapporte les résultats de l'analyse de 99 tumeurs (de stade pTa à pT2) par 3 pathologistes A, B et C. Entre les pathologistes A et B, la concordance est de

85,8% pour le stade, et de 86,8% pour le grade. Le pathologiste C, relit 13 cas pour lesquels les stades proposés par A et B étaient discordants, et trouve 8 cas discordants avec A et 7 cas discordants avec B.

OOMS (6) cite l'analyse de 57 tumeurs vésicales par 6 pathologistes et constate que pour 8 tumeurs (14%), 3 grades différents ont été proposés.

- Quant à la distinction pT1A et pT1B, fort séduisante d'un point de vue théorique, et déjà proposée par certains auteurs (10), son intérêt reste encore à démontrer. Elle est en effet soumise à la rigueur de l'examen histopathologique et dépend de la qualité du prélèvement endoscopique et de sa profondeur. Par ailleurs, n'est-il pas illusoire de prétendre affiner le diagnostic, en subdivisant le stade pT1, quand on sait qu'on diminue parallèlement la fiabilité de l'interprétation anatomo-pathologique. Une réponse précise à cette question nécessiterait de nouvelles études anatomo-cliniques.

En conclusion, les résultats de cette étude ne doivent pas amener à faire douter de la valeur pronostique du grade et du stade qui est bien établie, mais incitent à une très grande prudence dès lors qu'il s'agit de comparer entre elles, les données statistiques de la littérature se rapportant à ces deux paramètres morphologiques. Il va de soi que les méta-analyses sont fortement déconseillées.

Un élément est de nature à rassurer à la fois les pathologistes et les urologues : c'est la fiabilité de la norme modale, considérée comme référence. Cette notion conduit à conseiller, pour les études anatomo-cliniques multicentriques, la mise en place d'un comité de lecture composé de plusieurs pathologistes.

Enfin il faut insister sur la nécessité de disposer d'une technique histologique parfaite et d'un matériel de résection de bonne qualité qui ne soit ni écrasé ni coagulé et atteigne le plan musculaire.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 Pathologists of the French Association of Urology Cancer Committee. Lamina propria microinvasion of bladder tumors, incident on stage allocation (pTa vs pT1): recommended approch. Word J. Urol. 1993, 11, 161-164.

2 ABEL PD, HENDERSON D, BENNETT MK, HALL RR, WILLIAMS G. Differing interpretations by pathologists of the pT category and grade of transitional cell cancer of the bladder. B. J. Urol. 1988, 62, 339-342.

3 COHEN MB, WALDMAN FM, CARROLL PR, KERSCHMANN R, CHEW K, MAYALL BH. Comparison of five histopathologic methods to assess cellular proliferation in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Hum. Pathol. 1993, 24, 772-778.

4 COLPAERT C, GOOVAERTS G, BUYSSENS N. Factors influencing the subjective grading of bladder cancer. Virchows Arch A. 1987, 411, 479-484.

5 KURTH KH, SYLVESTER R, de PAUW M, ten KATE F. Intracavitary treatment of transitional cell carcinoma of the bladder : questions and lessons after 27 years of experience. In EORTC Genitourinary Group Monograph 6 : BCG in superficial bladder cancer, pages 125-145, 1989 Alan R. LISS, Inc.

6 OOMS ECM, ANDERSON WAD, ALONS CL, BOON ME, VELDHUIZEN RW. Analysis of the performance of pathologists in the grading of bladder tumors. Hum. Pathol. 1983, 14, 140-143.

7 OOMS ECM, KURVER PHJ, VELDHUIZEN RW, ALONS CL, BOON ME. Morphometric grading of bladder tumors in comparison with histologic grading by pathologists. Hum. Pathol. 1983, 14, 144-150.

8 OOMS ECM, BLOK APR, VELDHUIZEN RW. The reproductibility of a quantitative grading system of bladder tumours. Histopathology 1985, 9, 501-509.

9 SORENSEN FB, SASAKI M, FUKUZAWA S, et al. Qualitative and quantitative histopathology in transitional cell carcinomas of the urinary bladder. An international investigation of intra and interobserver reproductibility. Lab. Invest. 1994, 70, 242-254.

10 STEG A, ALLOUCH G, DESLIGNERES S. Les facteurs de risque des tumeurs de vessie au stade A. Description et caractère d'un nouveau paramètre. Sem. Hôp. Paris. 1980, 56, 738-743.