

Reproductibilité des classifications OMS 1973 et OMS 2004 des tumeurs urothéliales papillaires de la vessie

Soumaya Ben Abdelkrim, MD,* Soumaya Rammeh, MD,* Amel Trabelsi, MD,* Lilia Ben Yacoub-Abid, MD,* Nabil Ben Sorba, MD,† Lilia Jaïdane, MD,* Moncef Mokni, MD*

*Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, Hôpital universitaire Farhat Hached, 4000 Sousse, Tunisie; †Service d'urologie, Hôpital universitaire Sahloul, 4000 Sousse, Tunisie

Cite as: *Can Urol Assoc J* 2012;6:E230-E233. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.10078>. Epub 2011 Sept 8.

Résumé

Objectif : Déterminer les taux d'accord et la reproductibilité intra et inter-observateurs des classifications OMS 1973 et OMS 2004 des tumeurs urothéliales papillaires de la vessie.

Matériel et méthodes : Cent deux cas de tumeurs urothéliales papillaires de stade pTa/pT1 ont été étudiés. Deux pathologistes ont revu les lames et ont établi le grade tumoral selon les deux classifications OMS 1973 et OMS 2004. En cas de désaccord, les deux évaluateurs ont procédé à une lecture commune au microscope en double tête afin d'aboutir à un grade consensuel selon les deux classifications. La variabilité intra-observateur a été étudiée chez l'un des deux évaluateurs qui a procédé à la relecture des lames un mois après sa première lecture. Les taux d'accord entre les deux pathologistes pour chaque catégorie de grade ont été déterminés et la reproductibilité des deux classifications a été évaluée à l'aide du coefficient kappa. Une valeur de 0 à 0,2 était interprétée comme un désaccord absolu, de 0,21 à 0,4, un accord faible, de 0,41 à 0,6, un accord modéré, de 0,61 à 0,8, un accord considérable, et de 0,8 à 1, un accord absolu.

Résultats : Selon la classification OMS 1973, les proportions des grades G1, G2 et G3 étaient respectivement de 40,2 %, 50 % et 9,8 %. Selon la classification OMS 2004, les proportions respectives des tumeurs de faible potentiel de malignité, des carcinomes de bas grade et des carcinomes de haut grade de malignité étaient de 23,5 %, 60,8 % et 15,7 %. La reproductibilité intra-observateur était excellente pour les deux classifications (accord absolu). Les taux d'accord entre les deux pathologistes étaient meilleurs pour la classification OMS 2004 (kappa = 0,7) que pour la classification OMS 1973 (kappa = 0,51).

Conclusions : La reproductibilité entre observateurs de la classification OMS 2004 est supérieure à celle de 1973. La reproductibilité intra-observateur est excellente pour les deux classifications.

Abstract

Aims: To assess the diagnostic agreement and intra- and inter-observer reproducibility of the 1973 and the 2004 World Health Organization (WHO) classifications of Urothelial Papillary Neoplasms of the bladder.

Methods: One hundred and two cases of pTa/pT1 papillary urothelial bladder tumours were evaluated retrospectively. Two pathologists reviewed the slides and assigned a tumour grade according to the 1973 and the 2004 WHO classifications. Whenever a discrepancy was noted between the first and the second reading, the two pathologists together reviewed the slides and reached a consensus for the final grading according to the two classifications. Intra-observer variability was assessed by one of the two pathologists who reviewed the slides one month later. Interpretive discrepancies for each category of neoplasm were documented. Degree of agreement and reproducibility were evaluated using intra- and inter-rater techniques (kappa statistic). A value of 0.21-0.40 was accepted as weak, 0.41-0.60 as moderate, 0.61-0.80 as substantial and 0.81-1 as absolute agreement.

Results: According to the 1973 WHO classification, the proportions of G1, G2 and G3 tumours were 40.2%, 50% and 9.8%, respectively. According to the 2004 WHO classification, the proportions of tumours of low malignant potential, low-grade carcinomas, and high-grade carcinomas were 23.5%, 60.8% and 15.7%, respectively. The intra-observer reproducibility was excellent for the two classifications (absolute agreement). The degree of agreement between pathologists was higher in the 2004 WHO (kappa = 0.7) than the 1973 WHO classification (kappa = 0.51).

Conclusions: The present findings suggest that the new proposed classification system for urothelial papillary neoplasms slightly increases the inter-observer reproducibility. The intra-observer reproducibility is excellent for the two classifications.

Introduction

Les tumeurs urothéliales papillaires superficielles, c'est-à-dire respectant la musculature, sont dotées d'un potentiel évolutif aléatoire dans la mesure où certaines récidivent sur un mode superficiel alors que d'autres évoluent vers l'infiltration musculaire. Le grade tumoral est l'un des critères histologiques les plus importants pour prédire l'évolution de ces tumeurs. La classification qui a été longtemps la plus utilisée pour établir le grade tumoral est celle de l'OMS qui date de 1973¹. En 1998, une classification de consensus des tumeurs urothéliales a été validée. Cette classification n'a été publiée par l'OMS qu'en 2004². L'intérêt de cette

nouvelle classification est encore débattu et elle n'a pas été unanimement adoptée par tous les pathologistes et les urologues. Le but de ce travail est d'étudier, à travers une série de tumeurs vésicales urothéliales papillaires n'infiltrant pas la musculature, les variations intra et inter-observateur des deux systèmes de stadification OMS 1973 et OMS 2004.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective de 102 tumeurs urothéliales papillaires primitives de la vessie, n'infiltrant pas le muscle détroisier (pTa/pT1), colligées au Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'Hôpital Farhat Hached de Sousse, en Tunisie, sur une période de 4 ans (janvier 2001-décembre 2004). Tous les cas de tumeurs urothéliales de stade pTa/pT1 diagnostiqués lors de la période d'étude ont été sélectionnés à partir des dossiers de notre département et les lames correspondant à chaque cas ont été retirées des archives. En cas de lame manquante ou de mauvaise qualité, de nouvelles coupes histologiques ont été pratiquées à partir des blocs en paraffine correspondants. La variabilité inter-observateur a été étudiée chez deux pathologistes ayant revu indépendamment ces tumeurs sans connaître le grade et l'évolution clinique; ces pathologistes ont classé les tumeurs selon les deux systèmes de stadification OMS 1973 et OMS 2004. En cas de désaccord, les deux évaluateurs ont procédé à une lecture commune au microscope en double tête afin d'aboutir à un grade consensuel selon les deux classifications. La variabilité intra-observateur a été étudiée chez l'un des deux évaluateurs qui a procédé à la relecture des lames un mois après sa première lecture. Pour les tumeurs hétérogènes, le grade le plus défavorable a été retenu s'il représentait plus de 5 % de la tumeur. La reproductibilité des deux classifications a été évaluée en utilisant le coefficient kappa (0 à 0,2 : désaccord absolu; 0,21 à 0,4 : accord faible; 0,41 à 0,6 : accord modéré; 0,61 à 0,8 : accord considérable; 0,8 à 1 : accord absolu).

Résultats

Les 102 patients se répartissaient en 95 hommes et 7 femmes, soit un rapport de 13:1. L'âge moyen était de 63 ans. Les tumeurs correspondaient à 78 tumeurs de stade pTa (76,5 %) et 24 tumeurs de stade pT1 (23,5 %). Après double relecture des lames, les 102 tumeurs étaient classées selon la classification de l'OMS 1973 en 41 tumeurs G1 (40,2 %), 51 tumeurs G2 (50 %) et 10 tumeurs G3 (9,8 %). Selon la classification OMS 2004, ces tumeurs étaient classées en 24 tumeurs urothéliales de faible potentiel de malignité (TFPM) (23,5 %), 62 carcinomes urothéliaux de bas grade de malignité (60,8 %) et 16 carcinomes urothéliaux de haut grade de malignité (15,7 %).

Les taux d'accord entre les deux évaluateurs pour les tumeurs de grade G1, G2 et G3 étaient respectivement de

80 %, 54 % et 76,9 % et la reproductibilité était moyenne (kappa = 0,51). Concernant la classification OMS 2004, la reproductibilité était bonne (kappa = 0,7) avec des taux d'accord de 88,8 %, 79,7 % et 80 %, respectivement, pour les TFPM, les carcinomes de bas grade et les carcinomes de haut grade. L'étude de la variabilité intra-observateur de la classification OMS 1973 a montré une excellente reproductibilité (kappa = 0,93) avec des taux d'accord de 95 %, 96 % et 100 %, respectivement, pour les tumeurs G1, G2 et G3. Il en est de même pour la classification OMS 2004 (kappa = 0,96) avec des taux d'accord de 95 %, 98 % et 100 %, respectivement, pour les TFPM, les carcinomes de bas grade et les carcinomes de haut grade de malignité.

Discussion

Les tumeurs vésicales épargnant le muscle (pTa/pT1) représentent 70 % de l'ensemble des tumeurs urothéliales de la vessie. Leur évolution est imprévisible et marquée par le risque de récurrence dans plus de 70 % des cas et de progression dans 10 à 15 % des cas³. Actuellement, le grade tumoral est un facteur pronostique important de ces tumeurs et il est intégré dans la prise en charge thérapeutique⁴. La stadification de ces tumeurs a fait l'objet de multiples classifications qui ont suscité bien des discussions quant à leur valeur pronostique et leur reproductibilité. La classification la plus utilisée et qui a prévalu pendant plus de 30 ans est celle de l'OMS qui date de 1973¹. Elle distingue quatre catégories de tumeurs papillaires urothéliales en fonction des anomalies cytologiques et architecturales : les papillomes, les carcinomes G1, les carcinomes G2 et les carcinomes G3. Cette classification a une mauvaise reproductibilité avec des variations inter-observateurs significatives. En effet, les pathologistes ont tendance à surestimer les tumeurs G1 et à sous-estimer les tumeurs G3 en les classant en G2. Le grade 2 constitue ainsi un grade intermédiaire situé entre les deux extrêmes du spectre, regroupant des tumeurs hétérogènes et dans lequel les pathologistes tendent à classer la majorité des tumeurs^{5,6}. Les proportions des tumeurs G2 varient de 13 à 69 % selon les séries^{7,8}.

Epstein et al.⁹ ont proposé en 1998 une nouvelle classification, qui a ensuite été adoptée par l'OMS en 2004². Elle distingue dans le groupe des tumeurs urothéliales papillaires les papillomes, les TFPM, les carcinomes de bas grade et les carcinomes de haut grade. La coexistence de deux systèmes (OMS 1973 et OMS 2004) a été source de confusion et a posé un problème d'équivalence entre les deux classifications. La plupart des auteurs n'utilisent pas une équivalence simple pour changer de classification. Ils classent ainsi une partie des G1 en TFPM et l'autre partie en tumeurs de bas grade. Les tumeurs G2 sont converties soit en carcinomes de bas grade soit en carcinomes de haut grade et toutes les tumeurs G3 sont classées en carcinomes de haut grade^{5,7}. Cette nouvelle classification a des critères histologiques plus

détaillés et son avantage serait d'éliminer le grade intermédiaire (G2) en créant le groupe des TFPM qui aurait pour certains auteurs un pourcentage de récurrence bien moindre que celui des carcinomes de bas grade et des anciens G1 et qui n'aurait pratiquement pas de risque de progression¹⁰. D'autre part, le fait de reclasser une partie des tumeurs G2 en carcinomes de haut grade réduit le groupe de pronostic intermédiaire et gonfle le nombre des carcinomes de haut grade qui bénéficient d'une surveillance plus étroite et d'une prise en charge plus agressive¹¹. La nouvelle classification était censée améliorer la reproductibilité inter-observateur mais son utilité reste encore débattue et sa supériorité n'a pas été démontrée^{3-5,8,12,13}. Dans les séries décrites dans la littérature, la fréquence des TFPM varie de 12 à 39 %, celle des carcinomes de bas grade de 27 à 63 % et celle des carcinomes de haut grade de 21 à 67 %⁴. Dans notre série, les fréquences respectives des TFPM, des carcinomes de bas grade et des carcinomes de haut grade étaient de 23,5 %, 60,8 % et 15,7 %. Murphy et al.¹⁴ ont noté un taux de désaccord de 50 % parmi les pathologistes concernant la distinction TFPM/G1 après une période d'apprentissage. Pour certains auteurs, la classification OMS 2004 a créé des barrières artificielles entre les TFPM et les carcinomes; par ailleurs, la distinction entre les TFPM et les tumeurs G1 est inutile puisqu'ils ont le même potentiel évolutif; ainsi, le groupe des TFPM n'a pas de signification pronostique^{8,15}.

Gönül et al.¹², dans une série de 258 tumeurs vésicales urothéliales, ont constaté une reproductibilité modérée pour les deux classifications ($\kappa = 0,59$ et $0,41$, respectivement). Les taux d'accord étaient les plus bas pour les TFPM. Dans notre série, les taux d'accord étaient proches pour la classification OMS 2004 avec un taux plus bas pour les carcinomes de bas grade. Dans la littérature, les valeurs de κ varient de $0,19$ à $0,89$ pour la classification OMS 1973 et de $0,41$ à $0,89$ pour la classification OMS 2004^{12,16}. Dans notre série, elles étaient respectivement de $0,51$ et $0,7$ et les taux d'accord les plus bas étaient constatés pour les tumeurs G2 (54 %) et pour les carcinomes de bas grade (79,7 %).

Les données de la littérature quant à la reproductibilité intra-observateur des deux classifications sont très controversées avec des valeurs de κ variant de $0,45$ à $0,89$ ¹⁶. Dans notre étude, la reproductibilité était excellente pour les deux classifications.

Ainsi, nous avons mené une étude rétrospective pour comparer la reproductibilité de la classification OMS 1973, la plus utilisée jusqu'à nos jours, et celle de la classification OMS 2004, la plus récente et celle qui est censée améliorer la reproductibilité de l'ancienne classification. Notre étude présente certaines limites. La reproductibilité notée pourrait être surestimée, d'une part du fait du nombre restreint de cas inclus, et d'autre part du fait que seulement deux pathologistes, appartenant de plus au même laboratoire,

ont participé à cette étude. Il existe en fait une meilleure concordance entre les pathologistes qui sont amenés à travailler ensemble et à confronter leurs analyses. Ce travail n'apporte pas de nouvelles conclusions concernant la reproductibilité des deux classifications par rapport aux données de la littérature mais il confirme ces données et il nous a permis d'évaluer l'expérience de notre laboratoire polyvalent, qui est le principal laboratoire d'anatomie pathologique dans la région du centre tunisien. La reproductibilité inter-observateur des deux classifications dans notre institution reste à améliorer par un meilleur apprentissage de nos pathologistes. En concluant à la meilleure reproductibilité de la nouvelle classification et en recommandant son application dans notre service, nous pourrions contribuer à une meilleure prise en charge thérapeutique des patients et une meilleure évaluation pronostique. Vu qu'il n'y a pas de consensus concernant la meilleure classification à utiliser, une étude pareille dans chaque institution afin de déterminer la classification la plus reproductible pourrait améliorer la qualité de prise en charge des tumeurs urothéliales dites superficielles.

Conclusion

La classification OMS 2004 semble avoir une meilleure reproductibilité inter-observateur mais malgré les efforts de définition et de standardisation, les informations apportées par les différentes classifications restent subjectives et imparfaites, nécessitant leur perfectionnement par des critères objectifs et reproductibles, tels que les marqueurs moléculaires.

Competing interests: None declared.

This paper has been peer-reviewed.

Références

1. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. *Histological Typing of Urinary Bladder Tumours*. Geneva: World Health Organization; 1973.
2. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2004.
3. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;163:73-8.
4. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic Grading of Non invasive Papillary Urothelial Neoplasms. *Eur Urol* 2007;51:889-98.
5. Pavone-Macaluso M, Lopez-Beltran A, Aragona F, Bassi P, et al. The pathology of bladder cancer: an update on selected issues. *BJU Int* 2006;98:1161-5.
6. Montironi R, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, et al. Classification and grading of the non-invasive urothelial neoplasms: recent advances and controversies. *J Clin Pathol* 2003;56:91-5.
7. Busch C, Algaba F. The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 systems for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems. *Virchows Arch* 2002;441:105-8.

8. Oosterhuis JW, Schapers RF, Janssen-Heijnen ML, et al. Histological grading of papillary urothelial carcinoma of the bladder: prognostic value of the 1998 WHO/ISUP classification system and comparison with conventional grading systems. *J Clin Pathol* 2002;55:900-5.
9. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1435-8.
10. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, et al. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumours. *J Urol* 1999;162:702-7.
11. Schned AR, Andrew AS, Marsit CJ, et al. Survival following the diagnosis of noninvasive bladder cancer: WHO/International Society of Urological Pathology versus WHO classification systems. *J Urol* 2007;178:1196-200.
12. Gönül PI, Poyraz A, Ünsal C, et al. Comparison of 1998 WHO/ISUP and 1973 WHO Classifications for Interobserver Variability in Grading of Papillary Urothelial Neoplasms of the Bladder. Pathological Evaluation of 258 Cases. *Urol Int* 2007;78:338-44.
13. Epstein JI. The new World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) classification for Ta, T1 bladder tumors: is it an improvement? *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47:83-9.
14. Murphy WM, Takezawa K, Maruniak NA. Interobserver discrepancy using the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of urothelial neoplasms: practical choices for patient care. *J Urol* 2002;168:968-72.
15. Fujii Y, Kawakami S, Koga F, et al. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int* 2003;92:559-62.
16. Yorukoglu K, Tuna B, Dikicioglu E, et al. Reproducibility of the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder. *Virchows Arch* 2003;443:734-40.

Correspondence: Dr. Soumaya Ben Abdelkrim, Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, Hôpital universitaire Farhat Hached, 4000 Sousse, Tunisie; benabdelkrims@voila.fr