



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CONSULTATION DE SECOND AVIS EN ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

Décembre 2009

Service évaluation des actes professionnels

Ce rapport est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication

2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax +33 (0)1 55 93 74 00

Ce rapport a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **décembre 2009**.

© Haute Autorité de Santé – **2009**

L'EQUIPE

Ce rapport d'évaluation a été réalisé par M. le Dr Tanguy BODIN, chef de projet au Service évaluation des actes professionnels.

La recherche documentaire a été effectuée par Mlle Gaëlle FANELLI, documentaliste, avec l'aide de Mlle Yasmine LOMBRY.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mme Pascale CORRE et Mlle BANKOUSSOU Stéphanie.

Pour tout contact au sujet de ce rapport :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

Courriel : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels

Chef de service, Mme le Dr Sun Hae LEE-ROBIN

Adjoint au chef de service, M. le Dr Denis Jean DAVID, docteur ès sciences

Service Documentation et information des publics

Chef de service, Mme le Dr Frédérique PAGES, docteur ès sciences

Adjoint au chef de service, Mme Christine DEVAUD

TABLE DES MATIERES

L'EQUIPE.....	3
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	7
CONTEXTE	8
I. SOURCES D'INFORMATION.....	8
II. DESCRIPTION TECHNIQUE DES ACTES EVALUES.....	8
III. LES PATHOLOGIES CONCERNEES	9
IV. CHAMP DE L'EVALUATION	9
V. ETAT DES LIEUX EN FRANCE.....	10
VI. ASPECTS REGLEMENTAIRES.....	11
VII. CONDITIONS ACTUELLES DE LA PRISE EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE.....	11
METHODE D'EVALUATION	13
I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	13
I.1 Méthode	13
I.2 Bases de données bibliographiques	13
I.3 Sites consultés.....	15
I.4 Résultats.....	16
II. SELECTION DES DOCUMENTS IDENTIFIES.....	16
III. GROUPE DE TRAVAIL	16
III.1 Constitution.....	16
III.2 Composition	17
III.3 Déclaration d'intérêts.....	17
III.4 Recueil de la position argumentée du groupe de travail.....	17
RESULTATS DE L'EVALUATION	18
I. DESCRIPTION DE LA CONSULTATION DE SECOND AVIS DANS L'EXAMEN D'ACP	18
I.1 Examen d'ACP.....	18
I.2 Les différents types de second avis	19
II. RESULTATS DE L'ANALYSE DES RECOMMANDATIONS FRANÇAISES ET ETRANGERES	19
II.1 Recommandations françaises.....	19
II.2 Recommandations anglaises	20
II.3 Recommandations américaines.....	21
II.4 Avis du groupe de travail	21
III. RESULTATS DE L'ANALYSE DES ARTICLES SCIENTIFIQUES.....	22
III.1 Critères de jugement.....	22
III.2 Résultats des études françaises évaluant les consultations de second avis.....	23
III.3 Résultats des études évaluant les doubles lectures systématiques.....	24
III.3.1 Tout type de tissu	24
III.3.2 Lymphome non hodgkinien.....	24
III.3.3 Tumeur mélaniques.....	24
III.3.4 Tumeurs des tissus mous et os	24
III.3.5 Tumeurs thyroïdiennes.....	24
III.3.6 Tumeurs de la prostate.....	25
III.3.7 Tumeurs du tractus génital féminin.....	25
III.3.8 Tumeurs du sein.....	25
III.3.9 Tumeurs du colon-rectum.....	25
III.3.10 Autres tumeurs	25
IV. INDICATIONS DES CONSULTATIONS DE SECOND AVIS.....	26
IV.1 Pathologies représentant la majorité des consultations de second avis	26

IV.1.1	Lymphomes	26
IV.1.2	Tumeurs mélaniques.....	26
IV.1.3	Tumeurs tissus mous et os	26
IV.1.4	Tumeurs pédiatriques	26
IV.1.5	Tumeurs cérébrales	27
IV.1.6	Tumeurs thyroïdiennes	27
IV.1.7	Pathologies tumorales diagnostiquée lors du dépistage individuel ou organisé du fait de la complexité des lésions frontières et précancéreuses.	27
IV.2	Analyse quantitative des consultations de second avis.....	27
V.	ORGANISATION EN FRANCE	27
V.1	Pathologiste expert	28
V.2	Centre de compétence et centre de référence.....	28
V.2.1	Définition et missions d'un centre de compétence.....	28
V.2.2	Définition et missions d'un centre de référence	28
V.2.3	Une organisation à deux niveaux	29
V.3	Télépathologie	29
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	31
	ANNEXES.....	32
I.	METHODE GENERALE D'ELABORATION D'UN RAPPORT D'EVALUATION D'UNE TECHNOLOGIE DE SANTE	32
II.	ETUDES EVALUANT LES DISCORDANCES DIAGNOSTIQUES	34
III.	COMPTE-RENDU DU GROUPE DE TRAVAIL DU 17/07/2009	44
I.	CONTEXTE.....	44
II.	TERMINOLOGIE ET ORGANISATION EN FRANCE	44
III.	CIRCONSTANCES DE DEMANDE D'AVIS	46
IV.	INDICATIONS SELON LA PATHOLOGIE.....	47
V.	DESCRIPTION DE L'ACTE ET TECHNIQUES SUPPLEMENTAIRES.....	48
VI.	TELEPATHOLOGIE.....	50
VII.	CONCLUSION	50
	REFERENCES.....	51

LISTE DES ABREVIATIONS

ACP : Anatomie et Cytologie Pathologiques

AFAQAP : Association Française d'Assurance de Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques

DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

GT : Groupe de Travail

HAS : Haute Autorité de Santé

INCA : Institut national du cancer

NICE : *National Institute for Health and Clinical Excellence*

SFP : Société Française de Pathologie

SOR : Standards, Options et Recommandations

INTRODUCTION

La Société Française de Pathologie (SFP) a demandé à la HAS d'évaluer la pertinence médicale de réaliser une seconde lecture ou avis expertal en anatomocytopathologie. Les médecins anatomocytopathologistes souhaiteraient que cette activité soit prise en charge via une inscription à la liste d'actes ou prestations pris en charge ou remboursés par l'Assurance Maladie. Le médecin anatomocytopathologiste a en effet recours à un deuxième avis lorsque le diagnostic initial semble difficile. Il sollicite alors un pathologiste spécialiste et lui adresse les prélèvements du patient (préparés sous forme de lames et/ou de blocs).

Une lésion de diagnostic difficile (1) peut être définie comme une lésion dont l'interprétation de l'examen anatomocytopathologique¹ ne permet pas à l'observateur d'aboutir à un diagnostic de certitude ou aboutit à des diagnostics différents suivant les observateurs.

Les principaux arguments de la SFP en faveur du deuxième avis sont :

- l'amélioration de la qualité diagnostique permettant une meilleure prise en charge thérapeutique,
- une organisation d'experts référents au niveau national selon le type de tissu,
- une réduction des délais pour second avis avec une optimisation de l'organisation.

Cette activité permettrait également une réduction des coûts de traitement grâce aux traitements inutiles évités. L'impact en santé publique de cette demande serait important car cette activité permettrait de confirmer, de préciser ou de modifier un diagnostic conduisant à une prise en charge thérapeutique appropriée. Les erreurs de diagnostic ont des conséquences personnelles pour le patient mais aussi collectives en raison des économies réalisées par les traitements évités.

Ce rapport d'évaluation se propose donc d'éclairer les pouvoirs publics sur l'intérêt médical, compte tenu des connaissances scientifiques actuelles, en termes d'efficacité, de sécurité, d'indication, de contre-indication de l'activité de deuxième lecture.

¹ Actuellement défini par la séquence colorations standards, éventuellement colorations spéciales, immunocytohistochimie et autres techniques.

CONTEXTE

I. SOURCES D'INFORMATION

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus :

- Deux recommandations françaises :
 - « Standards, Options et Recommandations 2004 pour une bonne pratique de la consultation personnelle et de la relecture en anatomie et cytologie pathologiques en cancérologie » de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer » en avril 2004 (2),
 - « Recommandations de bonnes pratiques en anatomie et cytologie pathologiques » de l'Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques (AFAQAP) en 1998 (3),
- Deux articles français publiés dans ce domaine (4,5).

II. DESCRIPTION TECHNIQUE DES ACTES EVALUES

L'Anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP) (3) est une spécialité médicale qui étudie les modifications morphologiques des organes au cours des processus pathologiques. Elle repose sur l'analyse des cellules et des tissus par diverses méthodes, principalement basée sur la morphologie. Elle a un but diagnostique. Elle permet en outre de fournir des éléments d'appréciation du pronostic des maladies, d'évaluer les résultats des traitements et de mieux comprendre les causes et les mécanismes des maladies.

Les résultats des examens anatomocytopathologiques sont à la base du diagnostic des maladies organiques et conditionnent les orientations thérapeutiques. La recherche de la qualité et de la sécurité des résultats doit être une préoccupation constante de tout médecin ACP. La bonne exécution des actes est une des conditions déterminantes de cette qualité.

Un dossier d'ACP comprend :

- le compte-rendu,
- les lames et/ou les blocs selon les tissus et les pathologies,
- si besoin, les photos cliniques, les données d'imagerie, par exemple : radiographies standards pour les tumeurs osseuses primitives, IRM pour les tumeurs du Système Nerveux Central...

Le médecin anatomo-pathologiste a recours à un deuxième avis lorsque le diagnostic initial semble difficile. Il sollicite alors un pathologiste spécialiste et lui adresse le dossier du patient.

Le document (2) intitulé «Standards, Options et Recommandations 2004 pour une bonne pratique de la consultation personnelle et de la relecture en anatomie et cytologie pathologiques en cancérologie» constitue actuellement le document de référence concernant la seconde lecture en oncologie (avril 2004). Tout en soulignant le fait que les consultations d'experts ne sont pas limitées au champ de la cancérologie, ce document a défini différents niveaux de consultation de second avis et les techniques utilisées :

- **la consultation de second avis regroupe :**

- la consultation personnelle, démarche volontaire d'un pathologiste auprès d'un expert pour les lésions de diagnostic difficile ;
- les relectures systématiques de documents d'ACP par un second pathologiste dans le cas, par exemple, des cancers rares de l'adulte ou selon les recommandations de certaines sociétés savantes, généralement de disciplines cliniques (par exemple, les dysplasies du tube digestif) ;
- les demandes de documents ACP pour relecture par un second pathologiste après transfert du patient d'un établissement de soins à un autre, à l'initiative des cliniciens du second établissement ou du patient ;
- les relectures de documents ACP à la demande du patient.

- **les techniques supplémentaires seules ou complément de techniques ;**

L'anatomocytopathologiste sous-traite à un plateau technique une technique qu'il ne peut réaliser lui même. L'interprétation des résultats de cette technique reste faite par le pathologiste demandeur, sans intervention d'un pathologiste expert.

III. LES PATHOLOGIES CONCERNEES

Toutes les pathologies peuvent a priori être concernées par un second avis ; principalement les pathologies cancérologiques ou tumorales. De plus, quelques pathologies bénignes peuvent également être concernées comme les pathologies hépatiques, néphrologiques, vasculaires, cutanées inflammatoires...

IV. CHAMP DE L'EVALUATION

Ce rapport d'évaluation porte uniquement sur les demandes de second avis faites par les pathologistes lors d'une lésion de diagnostic difficile à des pathologistes définis comme experts.

Par convention dans ce rapport, le terme « consultation de second avis » sera employé pour désigner cette démarche volontaire d'un pathologiste auprès d'un expert.

Les techniques supplémentaires seules ou complément de techniques n'entrent pas dans le champ de l'évaluation ; elles seront uniquement identifiées.

L'ensemble de la procédure d'envoi et de transmission des données n'est pas traité dans ce rapport car elles ont déjà été évaluées en 2004 dans le document SOR (2) et il existe également un document EPP HAS-AFAQAP : Démarche de Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques : Transmission, réception et enregistrement des prélèvements dans une structure d'anatomie et cytologie pathologiques en 2005 (6).

En conséquence, il sera évalué dans ce dossier les circonstances de demande, les indications, les pathologies les plus représentées et les critères de choix d'envoi à un expert.

Une recherche documentaire spécifique médico-économique a été réalisée et n'a pas permis de mettre en évidence d'études sur ce sujet. En conséquence, l'aspect médico-économique des consultations de second avis n'a pu être traité.

V. ETAT DES LIEUX EN FRANCE

Actuellement, en France, cette activité représenterait environ 1 % des actes d'ACP selon les représentants de la SFP. Cette activité se fait principalement par connaissance et par notoriété de l'expert. Ces lames et/ou blocs d'inclusion sont adressés principalement aux services hospitaliers ayant un domaine d'expertise particulier. Certains pathologistes adressent également leurs lames et/ ou blocs à des experts à l'étranger mais ceci constitue une minorité de cette activité.

Une étude du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine (4) a permis d'évaluer quantitativement le nombre de deuxième avis demandés dans la région Aquitaine. En 2006, les deux établissements (CHU et CLCC) du pôle régional ont traité 5077 dossiers pour avis dont 74% d'avis diagnostiques (consultation de second avis) soit 3769 dossiers, 17% de relectures demandées par des cliniciens et 9% de demandes de technique seules, non disponibles ailleurs.

Sur 3769 avis diagnostiques, 35% venaient d'Aquitaine et 65% des demandes hors région. Les avis diagnostiques d'Aquitaine représentait 0,7% des l'ensemble des dossiers d'histologie traités par les laboratoires aquitains. 90% des avis de la région étaient envoyés pour une problématique tumorale.

Une étude réalisée par le service d'anatomie pathologique du CHR d'Orléans (5) recense sur l'année 2005 les demandes d'avis réalisées par ce service : 36 dossiers envoyés pour des techniques supplémentaires et 54 dossiers envoyés pour des demandes d'avis d'experts en raison d'un diagnostic difficile, soit 0,5% des dossiers traités dans ce service (17934 actes).

Il existe également différents groupes de travail d'anatomocytopathologie en France comme le groupe sarcome ou le groupe lymphome cutané. Ces groupes connus des professionnels reçoivent des demandes de second avis qui leur sont adressées, mais ne semblent pas bénéficier de « reconnaissance officielle » et de financement spécifique.

Un appel à projet a été lancé par l'Inca et la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins en février 2009 portant sur la « labellisation de centres de référence pour cancers rares de l'adulte ».

Cet appel à projets vise à structurer l'offre de soins pour les patients atteints de cancers rares autour de centres experts, dits centres de référence, avec un relais au niveau régional par des centres de compétences.

Les missions des centres de référence pour cancers rares, sur lesquelles les projets ont été évalués, associent :

- la coordination des soins entre le centre de référence et les centres de compétences ;
- la définition de bonnes pratiques ;
- l'organisation d'une double lecture anatomocytopathologie (et typage moléculaire si nécessaire) systématique et gratuite ;
- la mise en place d'une réunion de concertation multidisciplinaire de recours ;
- l'accès aux traitements très innovants ;
- la coordination de projets de recherche ;
- la participation à la surveillance épidémiologique ;

- l'information des patients, des familles, du grand public ;
- la formation et l'information des soignants.

Quatre néoplasies rares de l'adulte ont été retenus pour ces réseaux anatomopathologiques : les sarcomes des tissus mous et viscères, les lymphomes, les tumeurs neuroendocrines malignes sporadiques et héréditaires et les mésothéliomes malins.

En 2010 et 2011, dans le cadre du nouveau plan cancer, de nouveaux appels à projets seront lancés pour la labellisation d'autres centres de référence pour cancers rares.

En outre, le rapport Grünfeld (7) « Recommandations pour le plan cancer 2009-2013 » reconnaît « le bien-fondé de la consultation de second avis qui ne saurait être à la charge du pathologiste qui la sollicite ».

VI. ASPECTS REGLEMENTAIRES

La demande de second avis peut être considérée comme une obligation déontologique ; il s'agit en effet d'un cas de doute lors du traitement d'un dossier d'ACP, le médecin demande l'avis d'un tiers. L'ensemble des relations entre confrères est régi par le Code de déontologie des médecins qui précise :

- Article 32 (article R.4127-32 du Code de la santé publique) : « Dès lors qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin s'engage à assurer personnellement au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science, en faisant appel, s'il y a lieu, à l'aide de tiers compétents ».
- Article 33 (article R.4127-33 du Code de la santé publique) : « Le médecin doit toujours élaborer son diagnostic avec le plus grand soin, en y consacrant le temps nécessaire, en s'aidant dans toute la mesure du possible des méthodes scientifiques les mieux adaptées et, s'il y a lieu, de concours appropriés. »
- Article 60 (article R.4127-60 du Code de la santé publique) : « Le médecin doit proposer la consultation d'un confrère dès que les circonstances l'exigent ou accepter celle qui est demandée par le malade ou son entourage. Il doit respecter le choix du malade et, sauf objection sérieuse, l'adresser ou faire appel à tout consultant en situation régulière d'exercice. S'il ne croit pas devoir donner son agrément au choix du malade, il peut se récuser. Il peut aussi conseiller de recourir à un autre consultant, comme il doit le faire à défaut de choix exprimé par le malade. A l'issue de la consultation, le consultant informe par écrit le médecin traitant de ses constatations, conclusions et éventuelles prescriptions en avisant le patient. »

VII. CONDITIONS ACTUELLES DE LA PRISE EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE

La consultation de second avis n'est pas inscrite à la liste d'actes ou prestations pris en charge ou remboursés.

Plusieurs cas de figure existent :

- soit le médecin anatomocytologiste « expert » réalise cette consultation bénévolement,
- soit le médecin anatomocytologiste « expert » exerçant, le plus souvent, en établissement de soins facture ce second avis et le médecin anatomocytologiste demandeur doit régler les honoraires à l'établissement de soins où exerce l'expert.

METHODE D'EVALUATION

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport par la HAS (cf. Annexe I) est fondée sur :

- l'analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique ;
- la position argumentée de professionnels de santé réunis dans un groupe de travail.

I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

I.1 Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet (pour les recommandations par le Comité d'organisation) et a été limitée aux publications en langue anglaise, française.

Elle a porté sur la période de 01/2000 à 12/2008, une veille a été réalisée jusqu'en 09/2009.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la Banque de
- Données en Santé Publique ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées en épidémiologie, économie, éthique, réglementation... (selon les thèmes).

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

I.2 Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau 1 présente la stratégie de recherche dans les bases de données *Medline*. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

Tableau 1 : Stratégie de recherche dans la base de données Medline

Type d'étude / sujet Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Recommandations	01/2000 – 12/2008	9
Etape 1 (second opinion/ti,ab or inter-observer/ti or referral and consultation/de or observer variation/de) and (pathology, clinical/de or pathology, surgical/de or pathology/ti,ab or pathologists/ti,ab) ET		
Etape 2 guidelines as topic/de OR practice guidelines as topic/de OR health planning guidelines/de OR consensus development conferences as topic/de OR consensus development conferences, NIH as topic/de OR guideline/pt OR practice guideline/pt OR consensus development conference/pt OR consensus development conference, NIH/pt OR (guideline*/ti OR recommendation*/ti OR consensus conference/ti		
Revue systématique	01/2000 – 12/2008	0
Etape 1 ET		
Etape 3 meta-analysis as topic/de OR meta analysis/de OR review literature as topic/de OR meta-analysis/pt OR meta analy*/ti OR metaanaly*/ti OR systematic review/ti OR systematic literature review/ti		
Essais contrôlés	01/2000 – 12/2008	54
Etape 1 ET		
Etape 4 controlled clinical trials as topic/de OR controlled clinical trial/de OR randomized controlled trials as topic/de OR randomized controlled trial/de OR single-blind method/de OR double-blind method/de OR single-blind procedure/de OR double-blind procedure/de OR random allocation/de OR randomization/de OR cross-over studies/de OR crossover procedure/de OR controlled clinical trial/pt OR randomized controlled trial/pt		
Etudes prospectives	01/2000 – 12/2008	20
Etape 1 ET		
Etape 5 cohort studies/de OR cohort analysis/de OR longitudinal studies/de OR prospective studies/de OR longitudinal study/de OR prospective study/de OR follow-up studies/de OR follow-up/de		
Essais cliniques	01/2000 – 12/2008	48
Etape 1 ET		
Etape 6 Clinical Trials as topic/de OR Clinical Trial/pt OR Case-Control Studies/de OR "Retrospective Studies/de		

* : troncation ; de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; pt : publication type

I.3 Sites consultés

Bibliothèque médicale Lemanissier
Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine - BIUM
Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF
Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques – CEDIT
Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer - FNCLCC
Expertise collective INSERM
Société Française de Médecine Générale – SFMG
Adelaide Health Technology Assessment - AHTA
Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé
- AETMIS
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR
Alberta Medical Association
American College of Physicians - ACP
Blue Cross Blue Shield Association - BCBS - Technology Evaluation Center
BMJ Clinical Evidence
California Technology Assessment Forum - CTAF
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
Centre for Clinical Effectiveness – CCE
Centre for Reviews and Dissemination databases
Clinical Knowledge Summaries
CMA Infobase
Cochrane Library
College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
Development and Evaluation Committee - DEC (ex NCCHTA : rapports de
1995 à 2000)
Euroscan
Guideline Advisory Committee - GAC
Guidelines and Protocols Advisory Committee- GPAC
Guidelines International Network - GIN
Guidelines Finder (National Library for Health)
Health Services Technology Assessment Text - HSTAT
Horizon Scanning
Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
Institute for Health Economics Alberta – IHE
Intute Health & Life Sciences - INTUTE
Medical Services Advisory Committee - MSAC
Minnesota Department of Health – Health Technology Avisory Committee
(jusqu'à 2002) - HTAC
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
National Guideline Clearinghouse - NGC
National Health and Medical Research Council - NHMRC
National Horizon Scanning Centre - NHSC
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
New Zealand Guidelines Group - NZGG
New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA
Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
Singapore Ministry of Health Tripdatabase
Veterans Affairs Technology Assessment Program
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTA

I.4 Résultats

Nombre références identifiées : 154

Nombres de références analysées : 101

Nombre de références retenues : 6

II. SELECTION DES DOCUMENTS IDENTIFIES

Dans la littérature, les articles identifiés concernant les seconds avis effectués en anatomocytopathologie reposent principalement sur des études rétrospectives réalisées :

- avant traitement chirurgical à la demande du clinicien lors du transfert du patient dans un centre spécialisé, ce sont souvent des relectures systématiques ;
- après traitement chirurgical afin d'évaluer la concordance entre le diagnostic initial et le diagnostic réalisé sur la pièce opératoire ;
- dans un but d'assurance qualité.

Au total, les articles évaluant les consultations de second avis réalisées à la demande du pathologiste dans les cas difficiles sont très peu nombreux. Seuls deux ont été identifiés (4,5).

Afin de connaître les pathologies et/ou tissus présentant le plus de difficultés diagnostiques, il a été inclus dans la sélection d'articles : ceux évaluant les relectures systématiques, ceux évaluant la concordance entre différents pathologistes spécialistes et généralistes mais aussi les recommandations françaises, anglaises et américaines sur le sujet.

III. GROUPE DE TRAVAIL

III.1 Constitution

Les disciplines suivantes ont été sollicitées pour participer à cette évaluation : anatomocytopathologie, oncologie, dermatologie, hématologie et médecine interne.

Le groupe de travail a été constitué par des professionnels de santé indiqués par les organismes professionnels suivants :

- Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF) ;
- Fédération Française des Oncologues Médicaux ;
- Société Française d'Hématologie ;
- Société Française de Dermatologie ;
- Association Française d'Assurance Qualité en ACP ;
- Société Française de Pathologie (SFP).
- La Société Nationale Française de Médecine Interne avait également été sollicitée mais n'a pas indiqué de noms.

III.2 Composition

Les membres ayant participé au groupe de travail sont :

- Dr Eric ANGER, médecin anatomocytopathologiste, Cabinet ACP – Alençon (61)
- Dr Corinne BOUVIER, médecin anatomocytopathologiste, CHU La Timone – Marseille (13)
- Dr Pauline BRICE, médecin oncologue (hématologie clinique), Hôpital Saint-Louis – Paris (75)
- Dr Christiane COPIE-BERGMAN, médecin anatomocytopathologiste, Hôpital Henri Mondor – Créteil (94)
- Pr Gonzague DE PINIEUX, médecin anatomocytopathologiste, CHRU de Tours, Hôpital Trousseau – Tours (37)
- Pr Georges DELSOL, médecin anatomocytopathologiste, CHU Purpan – Toulouse (31)
- Pr Jean-François FLEJOU, médecin anatomocytopathologiste, Hôpital Saint-Antoine – Paris (75)
- Dr Isabelle MOULONGUET, dermatologue, Cabinet médical – Paris (75)
- Dr Frédéric STAROZ, médecin anatomocytopathologiste, Cabinet ACP – Quimper (29)
- Pr Béatrice VERGIER, médecin anatomocytopathologiste, CHU Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque – Pessac (33)
- Dr Pascal WUITHIER, médecin anatomocytopathologiste, Cabinet ACP – Tarbes (65)

III.3 Déclaration d'intérêts

Aucun des membres du groupe de travail n'a déclaré d'intérêt en lien avec le sujet traité.

III.4 Recueil de la position argumentée du groupe de travail

Le groupe de travail s'est réuni le 17 juillet 2009.

Le compte-rendu de cette réunion a été validé par l'ensemble des membres du groupe de travail, qui ont par ailleurs accepté que leur nom figure dans ce rapport. Ce compte-rendu figure en Annexe III.

L'avis du groupe de travail a été sollicité sur différents points du rapport : la description de la consultation de second avis, les pathologies nécessitant le plus de second avis, l'organisation à mettre en place en France et la télépathologie.

RESULTATS DE L'ÉVALUATION

Le résultat de la recherche documentaire a mis en évidence différents types de documents pour analyser la consultation de second avis anatomocytopathologie : articles scientifiques, recommandations... Ceci, afin de préciser les indications de cette consultation.

Néanmoins, il existe peu de données scientifiques sur la consultation de second avis. Il paraît intéressant d'analyser les articles scientifiques évaluant les secondes lectures effectuées en anatomocytopathologie même si ces articles évaluent des situations très diverses.

Après avoir identifié les principales indications de la consultation de second avis, un modèle d'organisation est présenté.

Enfin, le domaine de la télépathologie, en plein essor actuellement, est présenté afin de connaître les avantages et les limites de cet outil dans les consultations de second avis.

I. DESCRIPTION DE LA CONSULTATION DE SECOND AVIS DANS L'EXAMEN D'ACP

Afin de décrire la nature d'une consultation de second avis, l'ensemble des étapes d'analyse du prélèvement ont été détaillées par les membres du GT.

I.1 Examen d'ACP

La première étape de l'examen histopathologique est l'examen macroscopique en cas de pièce opératoire ou de prélèvement biopsique de grande taille. En cas d'avis diagnostique, cette étape est réalisée par le 1^{er} pathologiste (elle ne sera jamais refaite).

Cette étape va permettre de réaliser des prélèvements inclus en paraffine et de constituer des blocs d'inclusion qui seront ensuite coupés pour la réalisation de lames colorées.

La deuxième étape est l'examen microscopique qui consiste à analyser / interpréter les différentes coupes colorées à l'Hématéine Eosine Safran (HES coloration standard).

Plusieurs cas de figures se présentent :

- soit le diagnostic peut se faire sans autre technique complémentaire ;
- soit le diagnostic nécessite des techniques complémentaires :
 - colorations spéciales, comme le Bleu Alcian,
 - immunohistochimie : avec un ou plusieurs anticorps différents qui, selon les pathologies, ne sont pas toujours à la disposition du 1^{er} pathologiste (exemple pour les lymphomes nécessité d'utiliser plus de 10 anticorps différents),
 - hybridation *in situ*, FISH: utilisée pour la recherche d'anomalies cytogénétiques (exemple : translocations dans les lymphomes, les sarcomes etc...)
 - Autres études de biologie moléculaires : réarrangement de gènes, CGH array...

Toutes ces techniques peuvent se faire à partir du même bloc après interprétation au microscope de la lame HES correspondant à ce bloc.

L'avis peut être aussi demandé sur des examens cytologiques (étalement de cellules et non coupe de tissu) pour lesquels la démarche diagnostique est la même (sans l'étape macroscopique) avec des techniques complémentaires possibles (colorations spéciales, immunohistochimie, techniques de biologie moléculaire...).

I.2 Les différents types de second avis

Différents cas peuvent se présenter selon la nature du matériel adressé à l'anatomocytopathologiste expert :

- envoi uniquement de lames colorées issues de la 2nde étape
- L'acte de l'expert sera uniquement l'observation microscopique des lames adressées et leur interprétation.
- Il faut cependant noter que dans cette situation, l'expert peut demander au premier pathologiste, communication de bloc(s) en paraffine et/ou congelés et/ou de lames blanches pour lui permettre de répondre au mieux aux questions posées, rejoignant alors la pratique décrite dans le paragraphe suivant
- envoi de lames blanches et/ou de blocs inclus en paraffine (avec ou sans lames colorées), qui permettent au pathologiste expert de pratiquer les techniques utiles à la délivrance de son avis : colorations standards, histochimie, immunohistochimie, hybridation in situ, PCR ou autres techniques complémentaires
- envoi complémentaire (souvent dans un 2^{ème} temps) de prélèvements cryopréservés (généralement au sein d'une tumorothèque sanitaire) pour réalisation de certaines techniques de biologie moléculaire. Ce type d'envoi n'entre pas dans le champ de la consultation de second avis.

II. RESULTATS DE L'ANALYSE DES RECOMMANDATIONS FRANÇAISES ET ETRANGERES

Trois recommandations ont été identifiées sur ce thème ; elles ont été élaborées par des sociétés savantes ou des groupes de travail en cancérologie.

II.1 Recommandations françaises

En 2004, un groupe de travail réunissant différents professionnels de santé spécialisés en cancérologie (anatomocytopathologiste, oncologue, radiothérapeute, chirurgien...) a élaboré un document « Standard, Options et Recommandations » (2) de bonne pratique de la consultation personnelle et de la relecture en ACP en cancérologie.

Ces recommandations de bonne pratique sont d'un bon niveau méthodologique selon les critères de la grille AGREE (8) : description des objectifs et de la méthode de travail, élaboration par un groupe de travail d'experts après analyse bibliographique, indépendance éditoriale et identification des conflits d'intérêts.

Ces recommandations classent les motifs de relecture en 4 catégories : consultation personnelle (démarche du pathologiste auprès d'un expert),

relecture de documents venant de l'extérieur lors du transfert du patient dans un autre établissement (relecture « systématique »), relecture dans un but d'étude et pour un contrôle qualité interne.

Les pathologies qui font, selon la littérature analysée dans cette Recommandation, l'objet de « consultations personnelles » (première catégorie) sont principalement :

- les lymphomes, qui semblent constituer le cadre tumoral princeps ;
- les tumeurs des tissus mous ;
- les tumeurs et lésions cutanées ;
- la pathologie prostatique.

Ces recommandations précisent également les pathologies générant le plus de discordances diagnostiques dans le cas d'une relecture de document d'ACP venant de l'extérieur (seconde catégorie). Il paraît intéressant de connaître ces pathologies même s'il ne s'agit pas dans ce cas d'une consultation de second avis. D'après la littérature, les pathologies générant les discordances diagnostiques les plus fréquentes et donc nécessitant une relecture sont principalement :

- les lymphomes ;
- les sarcomes osseux et des tissus mous ;
- les tumeurs cérébrales ;
- les tumeurs pédiatriques ;
- les mélanomes ;
- les lésions frontières (*borderline*) du sein, de la prostate et de l'ovaire, c'est-à-dire les lésions donnant lieu à des variations inter-observateurs ;
- les tumeurs rares ;
- les cas où un traitement anticancéreux lourd (chirurgie large, chimiothérapie, radiothérapie) n'est basé que sur le seul diagnostic ACP, sans support clinique.

II.2 Recommandations anglaises

Différents guides de bonne pratiques ont été élaborés par *The Royal College of Pathologists* (9-12).

Ces guides ont été élaborés par la société savante anglaise de la spécialité. La méthode n'est pas précisée. Il est seulement précisé que ces guides ont été rédigés par la Commission d'histopathologie et qu'ils sont mis en ligne avant leur publication afin de recueillir l'avis des professionnels.

Ces documents décrivent les circonstances de demande, l'ensemble des procédures à appliquer lors de l'envoi de documents d'ACP et les règles de confraternité à respecter.

Les circonstances de demandes sont détaillées (11) : les exemples de demandes d'avis peuvent se réaliser au sein d'un même département en interne pour discuter du cas avec un confrère, entre différents hôpitaux notamment avec des pathologistes plus spécialisés, ou au sein d'un réseau cancer entre différentes structures de soins, et même un troisième avis en fonction des spécialités.

Il n'est pas recommandé par les sociétés savantes ou le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) de réaliser une deuxième lecture pour tous les types de tissu ou de diagnostic (10). Excepté pour la dysplasie gastro-oesophagienne (haut grade de dysplasie dans la muqueuse de Barrett et colite ulcéreuse), le naevus dysplasique et le mélanome malin où une seconde lecture est recommandée.

Les recommandations du NICE indiquent qu'une relecture est recommandée pour quelques cancers rares comme ceux de la thyroïde, les sarcomes et les lymphomes afin d'améliorer le diagnostic car des examens cliniques spécialisés sont nécessaires pour réaliser un traitement optimal.

Compte-tenu du développement de réseaux de soins dans le domaine de la cancérologie dans lesquels le patient va être dirigé d'une structure de soins qui a réalisé le diagnostic, vers une structure de soins qui va réaliser le traitement, les documents d'ACP vont être à nouveau lus dans cette seconde structure pour :

- confirmer le diagnostic avant un traitement lourd ;
- assurer un dossier complet au niveau des archives ; il sera possible de comparer le diagnostic à celui élaboré à partir des pièces opératoires ;
- avoir une standardisation des dossiers dans les centres anti-cancéreux, ceci est essentiel notamment pour les patients inclus dans des essais cliniques,
- fournir du tissu en quantité afin d'évaluer les marqueurs moléculaires de valeur prédictive et pronostique.

II.3 Recommandations américaines

L'*Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology (Adasp)* (13) a élaboré des recommandations sur la consultation de second avis en ACP.

Ces recommandations ont été élaborées par la société savante américaine de la spécialité. Cette organisation comprend principalement des spécialistes des Etats-Unis et du Canada. La méthode qui a permis d'aboutir à ces recommandations de bonne pratique n'est pas précisée.

L'ensemble des circonstances et procédures d'envoi des demandes sont décrites. Aucun type de pathologie n'est précisé.

Les recommandations de l'Association des directeurs en pathologie anatomique et chirurgicale sont :

1. Le pathologiste dont l'avis est sollicité a le droit de refuser cette consultation, s'il pense que son avis n'est pas utile au patient.
2. L'expert consulté qui accepte cette consultation doit toujours transmettre son compte -rendu au pathologiste responsable du diagnostic initial.

II.4 Avis du groupe de travail

A partir des recommandations du SOR (2), les membres du GT ont défini les circonstances de consultation de second avis.

Pour les membres du GT, il est difficile, voire impossible, de déterminer les pathologies pour lesquelles une consultation personnelle est souhaitable. Ces conditions sont liées à la diversité et à la complexité des lésions, au mode d'exercice du pathologiste, à la nature de son exercice habituel (pathologies examinées le plus fréquemment) et aux possibilités techniques dont il dispose.

Concernant la démarche spontanée personnelle d'un pathologiste confronté à une situation inattendue ou difficile, les cas de figure sont multiples :

- Lésions tumorales ou non d'interprétation difficile.

Une lésion de diagnostic difficile (1) peut être définie comme une lésion dont l'interprétation de l'examen anatomocytopathologique² ne permet pas à l'observateur d'aboutir à un diagnostic de certitude ou aboutit à des diagnostics différents suivant les observateurs.

- Tumeur dont la classification nosologique et l'évaluation du grade histologique posent des problèmes de reproductibilité.
- Lésions frontières et précancéreuses (diagnostic différentiel bénin-malin)
- Tumeur rare (en particulier chez l'enfant) ;
- Echantillons biopsiques de taille réduite pour lesquels le diagnostic doit être conforté par un expert.

Les membres précisent qu'il n'y a pas toujours de compte-rendu du pathologiste initial, sans doute en raison de la diversité et de la complexité des situations,. Or, il paraît primordial aux membres qu'un compte-rendu initial soit réalisé, traduisant la démarche diagnostique du pathologiste référent et précisant, le cas échéant, ses hypothèses diagnostiques.

III. RESULTATS DE L'ANALYSE DES ARTICLES SCIENTIFIQUES

Deux articles français évaluant la consultation de second avis ont été identifiés (4,5).

Les autres articles identifiés sont présentés secondairement afin de comprendre les difficultés d'analyse liées à certains tissus et/ou pathologie. Ils décrivent des situations très différentes qui sont souvent des relectures systématiques.

III.1 Critères de jugement

Ces études cherchent à évaluer la concordance entre différents observateurs. Afin de quantifier cette concordance, deux calculs peuvent être réalisés :

- soit en mesurant le taux d'accord ou de désaccord entre deux personnes,
- soit en mesurant le coefficient kappa. L'accord observé entre des jugements résulte de la somme d'une composante «aléatoire» et d'une composante d'accord «véritable». Le coefficient kappa (k) propose de chiffrer l'intensité ou la qualité de l'accord réel entre des jugements qualitatifs appariés.
- $K = (Po - Pe) / (1 - Pe)$
- avec Po : la proportion d'accord observée et Pe: la proportion d'accord aléatoire ou concordance attendue sous l'hypothèse d'indépendance des jugement.

De plus, les désaccords sont classés en 2 catégories : désaccord mineur et désaccord majeur.

Les désaccords mineurs représentent un diagnostic incomplet ou erroné mais sans conséquence thérapeutique.

² Actuellement défini par la séquence colorations standards, éventuellement colorations spéciales, immunocytohistochimie et autres techniques.

Les désaccords majeurs représentent habituellement le changement de classe entre tumeur bénigne et maligne et inversement ; de même que l'ensemble des erreurs de diagnostic qui auront un impact thérapeutique.

Ces définitions peuvent varier selon les études.

III.2 Résultats des études françaises évaluant les consultations de second avis

Une étude (4) menée par le Groupe des anatomopathologistes aquitains en 2008 a permis d'évaluer rétrospectivement sur un an l'ensemble des dossiers de second avis reçus par les services hospitaliers d'anatomocytopathologie (CHU et CLCC de Bordeaux).

La majorité des demandes d'avis concernaient des tumeurs lymphoïdes, conjonctives et mélaniques. Ces 3 types de tumeurs représentaient 56% des avis diagnostiques demandés par des pathologistes aquitains (751 avis/1324) et 65% des avis diagnostiques demandés par des pathologistes hors région (1589 avis/2445). En ce qui concerne les avis de la région, 90% d'entre eux étaient envoyés pour une lésion tumorale.

Dans cette étude, le changement de diagnostic, obtenu à l'issue de la consultation de second avis a une incidence sur l'impact thérapeutique. Cette consultation a en effet permis dans 46 % des cas d'avoir un impact thérapeutique fort c'est à dire aux conséquences thérapeutiques majeures : absence de traitement ou modification radicale du traitement.

Une seconde étude (5) a été menée par le service hospitalier d'anatomocytopathologie du CHR d'Orléans. Pour l'année 2005, 54 dossiers ont été reçus ; 74 % des demandes d'avis étaient envoyés pour une lésion tumorale. Les pathologies les plus représentées étaient : les lymphomes (10 cas), les tissus mous (6 cas), les tumeurs cérébrales (5 cas), la thyroïde (5 cas), les lésions mélaniques (4 cas).

Dans 53,7% des cas, il y avait une concordance entre le diagnostic initial et celui de l'expert. Dans 13% des cas, il y avait une modification du diagnostic bénin-malin. Dans 16,7% des cas une modification de classification. Dans 16,7% des cas, le diagnostic restait difficile pour l'expert.

Tableau 1. Etudes évaluant les consultations de second avis

1 ^{er} Auteur / Année / Localisation / Référence	Objectifs	Nombre de dossiers	Nature du tissu	Suivi	Résultats
Lapeyriere <i>et al.</i> 2008 France (Aquitaine) (4)	Etude quantitative et qualitative des avis diagnostiques en Aquitaine	3779 dont 1324 de la région Aquitaine	Tout type de tissus - Tissu par ordre décroissant pour les demandes Aquitaine (hors Aquitaine) : tissu lymphoïde 31% (6%), tumeur conjonctive 17%(33%), tumeur mélanique 8%(26%)	12 mois	les 1324 avis représentent 0,7% des dossiers d'histologies des laboratoires de la région - 90% lésion tumorale - Impact thérapeutique pour les tumeurs lymphoïdes, mélaniques et conjonctives : faible 38%, modéré 15%, fort 46%
Cormier <i>et al.</i> 2008 France (Orléans) (5)	Etude des avis diagnostiques dans le service d'anatomie pathologique (CHR d'Orléans)	54	Tout type de tissus - Tissu par ordre décroissant: les lymphomes, les tissus mous, les tumeurs cérébrales, la thyroïde, les lésions mélaniques.	12 mois	Délai moyen 32,8 jours - 74% lésion tumorale - Accord: 53,7% - Désaccord (bénin-malin) 13% - Diagnostic indéterminé 16,7%

III.3 Résultats des études évaluant les doubles lectures systématiques

Une analyse complémentaire des articles scientifiques évaluant les difficultés diagnostiques liées à certains tissus et/ou pathologies. Ces études ne décrivent pas la consultation de second avis qui correspond à la démarche d'un pathologiste qui adresse à un expert une lésion de diagnostic difficile. Ces études évaluent la divergence diagnostique sur différents types de lésions de diagnostic difficile ou non. Ceci aura des conséquences notamment sur les résultats.

Ces articles sont présentés secondairement afin de comprendre les difficultés d'analyse liées à certains tissus et/ou pathologies. Ils décrivent des situations très différentes qui sont souvent des relectures systématiques correspondant à des relectures après transfert du patient dans un centre de référence pour traitement ou des relectures de toute une série de lames après un diagnostic initial de l'anatomocytopathologiste non expert.

Les tableaux sont situés en annexe II.

III.3.1 Tout type de tissu

Huit études (18-22) (Tableau 1 annexe II) évaluant les divergences diagnostiques pour différents types de tissus ont été identifiées. Les résultats diffèrent selon les études avec des taux d'accord variant de 53% à 96% car ils dépendent du type de tissu analysé. Les études montrent que les tissus les plus représentés, c'est à dire, ceux dont le diagnostic initial est le plus complexe, sont les tissus lymphoïdes, les tissus mous et les tissus gynécologiques.

III.3.2 Lymphome non hodgkinien

Une étude (26) (Tableau 2 annexe II) évalue les divergences diagnostiques des lymphomes non hodgkinien. Les lymphomes sont décrits dans les études évaluant différents types de tissus comme très difficiles à analyser en anatomocytopathologie. Une seconde lecture systématique par un spécialiste s'avère nécessaire.

III.3.3 Tumeur mélaniques

Quatre études (27-30) (Tableau 3 annexe II) évaluant les divergences diagnostiques des tumeurs mélaniques ont été identifiées. Les résultats sont contradictoires selon les études avec des taux d'accord compris entre 45% et 89%. Néanmoins, l'apport d'une seconde lecture par un spécialiste permet de lever l'incertitude du diagnostic dans la majorité des cas. Il existe dans les différentes études autant de sous-estimation que de surestimation.

III.3.4 Tumeurs des tissus mous et os

Deux études (31,32) (Tableau 4 annexe II) évaluant les divergences diagnostiques des tumeurs des tissus mous ont été identifiées. De plus, les tissus mous sont décrits dans les études évaluant différents types de tissus comme très difficiles à analyser en anatomocytopathologie. Une seconde lecture systématique par un spécialiste s'avère nécessaire.

III.3.5 Tumeurs thyroïdiennes

Deux études (33,34) (Tableau 5 annexe II) évaluant les divergences diagnostiques des tumeurs thyroïdiennes ont été identifiées. Une seconde lecture systématique est conseillée par les auteurs.

III.3.6 Tumeurs de la prostate

Huit études (35-42) (Tableau 6 annexe II) évaluant les tumeurs de la prostate ont été identifiées. Les taux de concordance sont moyens à élevés et varient selon la zone de prélèvement. Ils sont plus faibles pour l'analyse des marges chirurgicales et des tissus extra-prostatiques. Les désaccords sont souvent majeurs et entraînent d'importantes conséquences cliniques. Ces résultats sont à relativiser car certains auteurs indiquent le manque d'uniformité de la classification histologique (score de Gleason).

III.3.7 Tumeurs du tractus génital féminin

Six études (43-48) (Tableau 7 annexe II) ont été identifiées en gynécologie. Les taux de concordance sont élevés surtout pour les lésions malignes et de haut grade. En revanche, les désaccords retrouvés dans les études sont essentiellement majeurs avec de graves répercussions thérapeutiques et portent sur le grade histologique et le caractère bénin/malin de la lésion. Les études indiquent que les difficultés diagnostiques concernent principalement les biopsies normales et les lésions de bas grade.

III.3.8 Tumeurs du sein

Cinq études (49-53) (Tableau 8 annexe II) évaluant les divergences diagnostiques des tumeurs du sein ont été identifiées. Une étude regroupe 2004 lésions du sein relues dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé, elle indique un fort taux de concordance de 96%. Ces résultats sont confirmés par les autres études, néanmoins, elles montrent l'intérêt de l'avis d'un spécialiste en cas d'hésitation sur le diagnostic initial ou lorsqu'il y a nécessité d'un complément d'information ou de techniques. Par exemple, la recherche d'un marqueur spécifique par immunohistochimie peut être un élément essentiel dans la thérapeutique et le pronostic du cancer du sein.

III.3.9 Tumeurs du colon-rectum

Deux études (54,55) (Tableau 9 annexe II) évaluant les tumeurs colo-rectales ont été identifiées. La seconde lecture peut être nécessaire avant le traitement chirurgical.

III.3.10 Autres tumeurs

D'autres études (56-62) (Tableaux 10-11-12 annexe II) ont été identifiées sur les divergences diagnostiques des lésions du foie, de la bile, du tractus urinaire et de l'œsophage.

Les résultats des 3 études des lésions du foie (56-58) montrent des taux de discordance compris entre 35,2 % et 65,7%. Les auteurs concluent sur la nécessité d'une seconde lecture pour ces tissus par un anatomocytologiste expert.

Les résultats des 3 études (59-61) du tractus urinaire montrent des taux de discordances compris entre 12% et 18%. Compte-tenu des conséquences thérapeutiques un second avis est indiqué par les auteurs.

Une étude a été identifiée concernant le diagnostic des lésions intra épithéliales de bas grade de la muqueuse de Barrett (62). La seconde lecture est indiquée. Ceci est également préconisé par les recommandations professionnelles dans ce domaine (14).

IV. INDICATIONS DES CONSULTATIONS DE SECOND AVIS

IV.1 Pathologies représentant la majorité des consultations de second avis

A partir des données de ces 2 études et des recommandations françaises et internationales, les membres du GT ont précisé les pathologies représentant la majorité des consultations de second avis. Ils insistent sur le fait qu'il est impossible de donner une liste exhaustive de l'ensemble des pathologies nécessitant un second avis. Les indications sont à rapprocher des circonstances de demandes.

Les pathologies sont classées par ordre décroissant de recours à un second avis :

IV.1.1 Lymphomes

Les lymphomes sont à l'origine de 11.000 nouveaux cas/an en France (15).

Le second avis permet de confirmer ou non le diagnostic et surtout de classer précisément le lymphome permettant une prise en charge thérapeutique du patient la plus adaptée possible. Des techniques complémentaires peuvent être nécessaires (utilisation d'anticorps particuliers en immunohistochimie, biologie moléculaire, FISH).

IV.1.2 Tumeurs mélaniques

7400 nouveaux cas (15) de mélanomes sont déclarés par an.

La plupart des avis diagnostiques en pathologie mélanique concernent des lésions frontalières pour lesquelles se posent le problème du diagnostic différentiel malin (mélanome) ou bénin (naevus). A titre d'exemple, les principaux centres d'expertise en France reçoivent entre 1000 et 1400 avis par an.

IV.1.3 Tumeurs tissus mous et os

IV.1.3.1 Tumeurs tissus mous

3000 nouveaux cas/ an en France d'après les membres du GT.

Le second avis permet d'aboutir à un diagnostic différentiel bénin-malin. Ceci est important car dans l'avenir, les thérapeutiques ciblées vont se développer.

IV.1.3.2 Tumeurs osseuses

Le second avis permet d'aboutir à un diagnostic différentiel bénin-malin.

Ces pathologies sont rares, il y aurait en France environ 300 nouveaux cas de sarcomes osseux/an d'après les membres du GT.

IV.1.4 Tumeurs pédiatriques

Ces pathologies sont rares.

Il existe des protocoles thérapeutiques différents selon le type, la classification. La prise en charge du patient à des répercussions à très long terme car le patient est en phase de croissance.

IV.1.5 Tumeurs cérébrales

Les tumeurs primitives représentent environ 9000 nouveaux cas par an (incidence 15 / 100.000 habitants) (16).

La classification de ces tumeurs pose des problèmes de reproductibilité entre observateurs étant donné la diversité des types tumoraux pour les tumeurs primitives.

Les thérapeutiques sont lourdes : irradiation ou chimiothérapie dont le choix se fait en fonction du grade de la lésion.

Pour les métastases, le diagnostic est moins problématique, le recours à un second avis est plus rare.

IV.1.6 Tumeurs thyroïdiennes

Ces lésions sont d'interprétation difficile pour le diagnostic différentiel bénin-malin. Le traitement chirurgical est large.

Il existe également des tumeurs rares de la thyroïde comme les cancers médullaires d'identification plus difficile.

IV.1.7 Pathologies tumorales diagnostiquée lors du dépistage individuel ou organisé du fait de la complexité des lésions frontières et précancéreuses.

Il s'agit, par exemple, des pathologies de la prostate, du col de l'utérus pour le dépistage individuel et du sein, du colon-rectum pour le dépistage collectif.

IV.2 **Analyse quantitative des consultations de second avis**

Le Groupe des anatomopathologistes aquitains (4) a montré que les avis diagnostiques reçus par les deux services hospitaliers d'anatomocytopathologie (CHU et CLCC de Bordeaux) représentaient 0,7% des l'ensemble des dossiers d'histologie traités par les laboratoires aquitains.

Les membres du GT précisent que la demande de consultation de second avis concerne moins de 1% de l'activité d'histologie des laboratoires de pathologie. Les doubles lectures systématiques et les demandes de techniques supplémentaires seules ne sont pas incluses dans cette estimation.

Il paraît difficile de limiter quantitativement les demandes de second avis compte-tenu des fortes différences de besoin selon les régions, de l'incidence des pathologies tumorales et de leur répartition géographique. De plus, les techniques diagnostiques supplémentaires évoluent rapidement et peuvent, dans certains cas, diminuer les demandes de second avis.

Afin de connaître plus précisément les demandes de second avis, un recueil des circonstances de demande doit être mis en place. Il permettra également de connaître l'impact thérapeutique de ce second avis.

V. **ORGANISATION EN FRANCE**

L'activité de seconde lecture est en cours d'organisation en France, notamment grâce à l'appel à projet de l'INCA-DHOS 2009 mais aussi grâce à l'expérience de certains groupes de lecture dans des pathologies ciblées. A partir de ces exemples d'organisation et de l'avis du GT, un modèle d'organisation avec deux niveaux d'expertise, centre de compétence et centre de référence, est proposé. Trois notions ont été définies pour décrire cette organisation: anatomocytopathologiste expert, centre de compétence et centre de référence.

Les membres du GT ont précisé ces différentes notions afin de décrire une organisation pour les consultations de second avis en France.

V.1 Pathologiste expert

Les membres du GT ont défini le terme expert à partir des critères que doit remplir un expert. Ces critères permettront également de l'évaluer dans l'avenir.

Un anatomocytopathologiste expert doit répondre à au moins deux de ces critères :

- reconnaissance par les professionnels de sa spécialité ;
- nombre de cas vus par an ;
- Ce nombre varie selon la pathologie : exemple donné par des membres du groupe lymphome : >200 cas de consultation de second avis / an.
- pratique quotidienne importante dans les diverses pathologies relevant de son domaine d'expertise ;
- publications, activité universitaire ou d'enseignement dans le domaine concerné ;

De plus, l'expert doit exercer en relation avec un centre de compétence ou de référence et disposer dans son environnement des moyens techniques nécessaires pour aboutir à un diagnostic et un pronostic dans le champ des pathologies relevant de son expertise. Les moyens techniques nécessaires diffèrent selon la lésion analysée.

V.2 Centre de compétence et centre de référence

En s'appuyant sur les critères définis par l'appel à projet l'INCA-DHOS 2009 « labellisation des centres de références pour cancers rares de l'adulte », les membres du GT ont défini les centres de compétence et de référence.

V.2.1 Définition et missions d'un centre de compétence

Un centre de compétence est situé au niveau régional et comprend un réseau d'experts anatomocytopathologistes. Le groupe d'experts doit représenter si possible toutes les spécialités et doit être capable de résoudre au moins 80% des dossiers adressés pour second avis.

Le centre de compétence reçoit les demandes des anatomocytopathologistes et les traite. Il a la possibilité de recourir pour les dossiers complexes à un second niveau d'expertise grâce aux centres de référence avec lesquels il travaille en réseau.

En fonction de l'incidence des pathologies tumorales et de leur répartition géographique, le nombre et la répartition des centres de compétence peuvent varier selon les régions afin d'être en adéquation avec les besoins.

V.2.2 Définition et missions d'un centre de référence

Afin de définir le centre de référence, les membres du GT ont précisé ses missions, le centre de référence :

- reçoit des avis de toute la France (niveau national) ;
- participe à la définition et à la diffusion des critères diagnostiques des pathologies qui relèvent de sa spécialité ;

- assure une activité de recours pour la prise en charge des patients: circuit d'expertise, organisation de la procédure de relecture des lames, réalisation de techniques complémentaires (colorations spéciales, immunomarquages complémentaires, études de biologie moléculaire et/ou de cytogénétique);
- initie et coordonne des recherches sur ces pathologies ;
- participe à la surveillance épidémiologique ;
- coordonne les centres de compétence ;
- participe à un réseau avec les autres centres de référence de la même pathologie ;
- assure une permanence du diagnostic.

Le centre de référence, grâce à l'ensemble des données qu'il collecte, a la possibilité d'analyser les écarts de pratique par rapport à une pratique standard.

V.2.3 Une organisation à deux niveaux

Le délai de réponse du centre de compétence ou de référence doit être compatible avec la prise en charge optimale du patient. Si le diagnostic demande plus d'investigations, il est souhaitable qu'un compte-rendu intermédiaire soit envoyé au pathologiste demandeur.

Les membres du GT souhaitent une organisation à 2 niveaux d'expertise au maximum : un centre de compétence et un centre de référence. Ils précisent qu'un pathologiste doit avoir la possibilité de transmettre directement un dossier de second avis à un centre de référence si la difficulté diagnostique ou l'urgence le justifie.

Une procédure d'évaluation doit être mise en place afin d'évaluer les experts, les centres de compétence et de référence.

Ce type d'organisation permet une autorégulation entre les anatomocytopathologistes demandeurs et les experts.

V.3 **Télépathologie**

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) de santé, organisme indépendant relevant du ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec, a publié en 2008 un rapport d'évaluation dans le domaine de la télépathologie « Télépathologie : lignes directrices et normes technologiques (17).

Le rapport définit la télépathologie ainsi : « champ spécialisé de la télémédecine qui consiste en la pratique de l'anatomopathologie à distance, entre deux ou plusieurs centres éloignés, par l'entremise d'un microscope (ou d'un numériseur de lames), d'un médium de télécommunication et d'un poste de travail pour l'anatomocytopathologiste consultant. Elle a pour objectif de fournir des services de pathologie à distance lorsqu'un pathologiste n'est pas disponible sur place. Selon que la communication entre les centres se fait en temps réel ou en différé, la télépathologie est classée en forme statique ou dynamique. La télépathologie statique consiste en la prise, en la numérisation et en l'envoi d'images d'une pièce macroscopique ou microscopique à un anatomocytopathologiste consultant qui peut les visionner sur écran et les interpréter. Quant à la télépathologie dynamique, elle désigne l'envoi et la visualisation en temps réel d'images histologiques issues d'un microscope situé à un centre distant. »

Les différentes applications de la télépathologie recensées dans la littérature peuvent se résumer en trois grandes catégories : l'examen extemporané (examen effectué lors d'une intervention chirurgicale); l'obtention d'un deuxième avis médical et la téléformation.

À la lumière de son évaluation et de l'état actuel des connaissances, l'AETMIS en arrive aux conclusions suivantes :

La lame virtuelle (numérisation de lame de verre entière) offre les meilleures solutions à la plupart des problèmes liés à la distance et au manque d'anatomocytopathologistes dans les centres hospitaliers éloignés, et représente le meilleur compromis.

Malgré des avantages prometteurs, la télépathologie dynamique reste encore peu utilisée.

Sur le plan technologique, l'enjeu fondamental réside dans l'agencement de toute une chaîne de composantes difficilement interopérables, comme le type de microscope, la caméra, l'ordinateur personnel, le numériseur, etc.

Sur le plan technique, les enjeux les plus importants sont liés à la sécurité des données et à l'archivage, notamment lorsqu'on recourt à des réseaux sécurisés et à des intranets.

Sur le plan organisationnel, une formation adéquate de tous les intervenants concernés en matière d'environnements virtuels constitue un préalable indispensable; de plus, il est essentiel d'uniformiser les processus de production des images numériques entre les différentes équipes pour minimiser les erreurs possibles.

Enfin, il est nécessaire de poursuivre l'examen des enjeux éthiques, juridiques et économiques de la télépathologie, y compris la question clé de la rémunération des intervenants, pour soutenir un déploiement adéquat de la technologie.

A partir de ce document, les membres du GT ont souhaité apporter leur point de vue sur la télépathologie en France dans le cadre de la consultation de second avis.

La télépathologie permet plus de confirmer un diagnostic considéré comme simple que d'avoir un second avis pour des lésions difficiles.

Cet outil requiert un investissement important aussi bien au niveau des équipements (scanner de lames), du système informatique (débit de bande passante, capacité de stockage des données) que du personnel (nécessité d'avoir un personnel dédié à cette activité).

Les membres du GT précisent que cette technique pourrait être utilisée dans les lectures systématiques mais également pour la formation continue. Cette technologie constitue une voie d'avenir pour l'anatomocytopathologie mais elle n'est pas couramment utilisée car les structures de soins françaises ne possèdent pas actuellement l'ensemble des moyens techniques nécessaires.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les conclusions de cette évaluation reposent sur une recommandation française de bonne qualité méthodologique, des recommandations étrangères qui correspondent à des avis de sociétés savantes, à deux études scientifiques qui nous renseignent sur la pratique française et à l'avis d'experts réunis en groupe de travail.

La consultation de second avis est une démarche volontaire d'un médecin anatomopathologiste auprès d'un autre médecin anatomopathologiste, défini comme expert. Elle a pour but d'améliorer la qualité diagnostique qui a un impact direct sur la stratégie thérapeutique

Les éléments disponibles dans la littérature et recueillis auprès des membres du groupe de travail indiquent que cette pratique de demande de consultation est limitée et concerne globalement moins de 1 % de l'activité d'anatomocytopathologie.

Une consultation de second avis est demandée face à une lésion dont le premier examen anatomocytopathologique ne permet pas d'aboutir à un diagnostic de certitude. Les circonstances de demande de cette consultation sont diverses : lésions de diagnostic difficile, tumeur dont la classification nosologique ou l'évaluation du grade histologique présente des problèmes de reproductibilité, tumeur dont l'examen requière des techniques non réalisable par le demandeur, lésion frontière bénin – malin, tumeur rare (en particulier chez l'enfant) et échantillon de taille sous-optimale.

L'analyse de la littérature scientifique et les conclusions du groupe de travail mettent en évidence qu'il est impossible de dresser une liste exhaustive des indications de consultation de second avis.

Afin de répondre aux demandes de second avis dans des délais compatibles avec la prise en charge optimale du patient, il apparaît primordial d'instaurer en France une organisation pour cette activité. Il est ainsi proposé dans ce rapport une organisation comprenant des médecins anatomocytopathologistes experts, des centres de compétence et des centres de référence (tous trois définis dans ce rapport). Les modalités de fonctionnement de cette organisation (dont le nombre et la répartition des centres) devront être adaptées à chaque situation clinique et en adéquation avec les besoins.

ANNEXES

I. METHODE GENERALE D'ELABORATION D'UN RAPPORT D'EVALUATION D'UNE TECHNOLOGIE DE SANTE

L'évaluation des technologies de santé est, selon l'*Institute of Medicine* (1985) « une démarche dont l'objet est d'examiner les conséquences à court et à long terme, de l'usage d'une technologie particulière sur les individus et sur la société dans son ensemble. Elle prend en compte la sécurité, l'efficacité expérimentale et pragmatique d'une technologie, ainsi que son impact économique (coût, rapport coûts/résultats et implications budgétaires) ; elle analyse également ses implications sociales et éthiques et met à jour les points à approfondir en terme de direction de recherche ». L'objectif est d'éclairer la décision publique par un avis argumenté prenant en compte les différentes dimensions du sujet.

Analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique

Une recherche documentaire méthodique est effectuée d'abord par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, organisations professionnelles, ...) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Le paragraphe « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche propres à ce rapport d'évaluation.

Chaque article est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature afin d'apprécier sa qualité méthodologique.

La position argumentée de professionnels de santé

Les organisations professionnelles sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur le sujet et pour proposer une liste d'experts de la technique à évaluer, des autres options thérapeutiques ou de la pathologie étudiée. Le groupe de travail est composé d'une quinzaine de professionnels de différentes spécialités, de différents modes d'exercice (public et libéral, universitaire et non-universitaire) et de différentes localisations géographiques. Chaque membre du groupe de travail a rempli une déclaration publique d'intérêts qui a été examinée par la HAS. En cas d'intérêts déclarés, la HAS a estimé qu'ils étaient compatibles avec participation des personnes concernées, au groupe de travail, eu égard à leur expertise par rapport au sujet. La déclaration publique d'intérêts de chacun des membres est mise en ligne sur le site internet de la HAS ; le cas échéant, les intérêts déclarés pouvant avoir un lien avec le sujet évalué, sont présentés dans le rapport. Le groupe de travail se réunit en général une fois. Un rapport présentant la problématique, le champ, la méthode et l'analyse critique de la littérature est envoyé aux membres du groupe de travail avec un

questionnaire pour recueillir leur position de manière formalisée et standardisée avant la réunion. Lors de la réunion, les membres du groupe de travail discutent sur la base de leur expertise et de l'analyse de la littérature des différents critères permettant d'estimer la validité de la technique (ratio efficacité/sécurité, indications, place dans la stratégie de prise en charge, conditions de réalisation, ...) et aboutissent, le cas échéant, à un consensus. La réunion est menée d'une manière structurée en s'appuyant sur une liste de questions. Le compte rendu de la réunion (discussion et position finale) est rédigé par la HAS et envoyé aux membres du groupe de travail pour validation.

Un chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du travail et en assure l'encadrement méthodologique.

Au vu de l'analyse critique de la littérature identifiée et de la position argumenté des professionnels de santé du groupe de travail, le Collège de la HAS, après examen et validation du dossier par la Commission évaluation des actes professionnels (CEAP) conclut quant à la validité de la technologie de santé étudiée en précisant selon les cas, ses indications, sa place dans la stratégie de prise en charge des patients, les conditions de sa bonne réalisation, les conséquences de son introduction dans le système de soins. La composition du Collège de la HAS et celle de la CEAP sont présentes sur le site internet de la HAS.

II. ETUDES EVALUANT LES DISCORDANCES DIAGNOSTIQUES

Tableau 2. Etudes évaluant les discordances diagnostiques pour différents tissus

1 ^{er} Auteur / Année / Référence	Objectifs	Nombre de dossiers	Nature du tissu	Suivi	Résultats
Ahmed <i>et al.</i> 2004 (18)	Analyser les demandes de seconde lectures reçues par le par le département d'histopathologie de l'Université d'Aga Kan (Pakistan)	336	Tout type de tissus - Tissu par ordre décroissant : ganglions lymphatique, appareil digestif (foie, glandes salivaires, pancréas...), os, poumon, appareil génital féminin, tête et cou...	9 mois	60,71% accord - 35,71% désaccord - 3,58% indéterminé. Techniques complémentaires nécessaires dans 37,2% des cas (technique d'immunohistochimie) soit 54,16% des cas discordants
Azam <i>et al.</i> 2002 (19)	Analyser les demandes de seconde lecture de 180 laboratoires situés aux Etats-Unis à la demande du clinicien, du patient ou du pathologiste	2746	Tout type de tissus - Tissu par ordre décroissant : peau (18%), tissu hématopoïétique (11,6%), sein (9,6%)	3 mois	70,5% accord dont 15,9% complément d'information par l'expert - 27,7% désaccord - Raisons principales du choix de l'expert: expert national reconnu et expert local spécialisé dans ce champ - Causes d'envoi principales : 45% diagnostic incertain du pathologiste référent , 27% complément d'information nécessaire - Temps de réponse moyen: 6 jours - 0,5% de l'activité globale d'un laboratoire
Cook <i>et al.</i> 2001 (20)	Analyser les demandes de seconde lecture reçues par le service de pathologie d'un hôpital de district du Royaume Uni	116 dont 55 accompagnés d'un diagnostic initial	Tout type de tissus - Tissu par ordre décroissant : lymphome, tissus mous et os	12 mois	69,1% accord - 30,9% désaccord dont 59% désaccord majeur (bénin-malin) - Temps de réponse moyen 22 jours - 0,56% de l'activité globale d'un laboratoire
Layfield <i>et al.</i> 2002 (21)	Analyser les demandes de seconde lectures reçues par 2 centres de références situés aux Etats-Unis	146	Tout type de tissus - Tissus analysés en majorité: biopsie par aiguille du sein, thyroïde, poumon, système hémato-biliaire	2 ans	84% accord - 7% désaccord mineur - 9% désaccord majeur
Manion <i>et al.</i> 2008 (22)	Analyser les demandes de seconde lecture reçues par un centre de référence aux Etats-Unis avant traitement du patient	5629	Tout type de tissu	3 ans	89% accord - 2,3% désaccord majeur dont avec 52% impact clinique - 9% désaccord mineur - Tissus les plus représentés dans les désaccords majeurs : tractus génital féminin, tractus gastro-intestinal, tête et cou.

Second avis en anatomie et cytologie pathologiques – Rapport d'évaluation

Renshaw <i>et al.</i> 2006 (23)	Evaluer l'intérêt d'une seconde lecture "à l'aveugle" par plusieurs pathologistes	8363	Tout type de tissu - Tissu par ordre décroissant: peau 53,0%, gynécologique 16,8%, gastro-intestinal 12,8%	4 ans	93,1 % accord - 6,9% désaccord - Proportion de désaccord selon le tissu : sein 13,1%, hématologie 9,9%, cytologie 7,9%, peau 7,4%
Tsung 2004 (24)	Analyser les demandes de seconde lecture reçues par le centre de référence de Taiwan avant traitement du patient	715	Tout type de tissu - Tissu par ordre décroissant: tissus mous, glandes salivaires, peau, appareil génital féminin, os, prostate...	12 mois	94% accord dont 5% information pertinente manquante - 6% désaccord majeur - peu de patients sont concernées par un diagnostic discordant mais l'impact humain et financier est très important
Weir <i>et al.</i> 2003 (25)	Analyser l'impact clinique des secondes lectures réalisées par un centre de référence du Canada avant traitement du patient	1000	Tout type de tissu	18 mois	92,3% accord - 0,9% indéterminé - 6,8 % désaccord (tissus les plus représentés gynécologique 16%, lymphoïde 13%) - 3,1% désaccord mineur et 3,7% désaccord majeur

Tableau 3. Etudes évaluant les discordances diagnostiques des lymphomes non hodgkinien

1 ^{er} Auteur / Année / Référence	Objectifs	Nombre de dossiers	Nature du tissu	Suivi	Résultats
LaCasce 2008 (26)	Evaluer la seconde lecture systématique par le réseau de national du cancer des lymphomes non hodgkinien après diagnostic initial	731	lymphome non Hodgkinien	4 ans	Accord 94% - désaccord 6% (IC 95% [4%-8%]) dont 81% avec impact thérapeutique majeur - Concordance la plus forte pour lymphome diffus à grande cellule B (95%), lymphome folliculaire grade 1 et 2(95%) et grade 3 (88%),

Tableau 4. Etudes évaluant les discordances diagnostiques des tissus cutanés

1 ^{er} Auteur / Année / ID	Objectifs	Nombre de dossiers	Nature du tissu	Suivi	Résultats
Farmer <i>et al.</i> 1996 (27)	Evaluer la seconde lecture par un groupe de 8 pathologistes experts	37	tissu cutané: mélanome cutané et naevi mélanocytaire	NR	k= 0,50 62% accord ou 1 point de discordance 38% 2 points ou plus de discordance concordance modérée même avec des experts
Mc Ginnis <i>et al.</i> 2002 (28)	Evaluer l'intérêt d'une seconde lecture par un pathologiste expert (dermatopathologiste)	5136	Lésion pigmentée	7 ans	89% accord 11 % désaccord :2,3% révision critique (bénin-malin), 3,3% même catégorie mais diagnostic moins grave, 5,2% même catégorie mais diagnostic plus grave
van Dijk <i>et al.</i> 2008 (29)	Evaluer l'intérêt d'une seconde lecture par un expert du "Dutch Melanoma Working Group Panel"	1217	Lésion pigmentée	14 ans	45% accord 29% désaccord mineur 27% désaccord majeur avec changements d'attitude thérapeutique importante (15% de sous diagnostic de mélanome et 12% de sur diagnostic de naevi) importance de la seconde lecture pour ce type de lésions pour minimiser les erreurs de diagnostic
Veenhuizen <i>et al.</i> 1997 (30)	Analyser la seconde lecture du "Dutch Melanoma Working Group Panel"	1069	Lésion pigmentée	3 ans	60% des demandes proviennent de petits cabinets d'ACP (jusqu'à 3 pathologistes) Diagnostic initial: 8% pas de diagnostic, 14% suspicion de mélanome, 12 % diagnostic différentiel Sans diagnostic initial : 90% panel a donné diagnostic sans équivoque incluant 23% de mélanomes invasifs Diagnostic différentiel initial: 93% panel a donné un diagnostic spécifique incluant 39% de mélanomes invasifs Suspicion de mélanome initial: 85% panel a donné un diagnostic sans équivoque incluant 47% de mélanomes invasifs Accord dans la majorité des cas panel et pathologiste Désaccord majeur: 14% Le panel d'expert augmente significativement le nombre de diagnostics positifs (=sans équivoque) et diminue le nombre de diagnostics erronés

Tableau 5. Etudes évaluant les discordances diagnostiques des tissus mous

1 ^{er} Auteur / Année / Référence	Objectifs	Nombre de dossiers	Nature du tissu	Suivi	Résultats
Arbiser <i>et al.</i> 2001 (31)	Evaluer la seconde lecture par un centre de référence en tissus mous après diagnostic initial réalisé en hôpital, en centre universitaire et laboratoires privés	500 (seules 266 sont accompagnés d'un diagnostic initial)	lésions des tissus mous - Tissu par ordre décroissant : tumeurs mésenchymateuses bénignes, sarcomes, lésions récidivantes, lésions non mésenchymateuses	2 mois	68% accord - 7% de désaccord mineur - 25% de désaccord majeur lésions à diagnostic difficiles: lipome, fasciite, mélanome desmoplastique/neurotrophe les biopsies à l'aiguille présentent plus de désaccord
Lehnhardt <i>et al.</i> 2008 (32)	Evaluer la seconde lecture de dossiers adressés à un département de pathologie de référence par des pathologistes privés et publics	603	sarcome des tissus mous	7 ans	La niveau de concordance varie selon le pathologiste qui a posé le diagnostic initial. Accord : 28,3% pathologistes cliniques privées, 29,6% pathologistes publics, 36,8% pathologistes hospitalo-universitaires, 70,5% département de pathologie de l'institution Dans 73,1% des dossiers: amélioration du diagnostic ou confirmation du diagnostic initial

Tableau 6. Etudes évaluant les discordances diagnostiques de la thyroïde

1 ^{er} Auteur / Année / Référence	Objectifs	Nombre de dossiers	Nature du tissu	Suivi	Résultats
Hamady <i>et al.</i> 2005 (33)	Evaluer les relectures systématiques d'un centre de référence après diagnostic initial par pathologiste (si désaccord 3ème pathologiste sans indication de diagnostic) et comparaison avec la thérapeutique et le pronostic	66	thyroïde	27 mois	82% accord k=0,33 18% désaccord dont 33% désaccord majeur et 67% mineur le seconde lecture modifie la thérapeutique et le pronostic
Westra <i>et al.</i> 2002 (34)	Evaluer l'intérêt d'une seconde lecture chez des patients adressés pour traitement dans un hôpital de référence (département ORL-tête et cou)	814	tissu tête et cou	10 ans	93% accord - 7% désaccord (24% changement bénin-malin, 15% changement bénin-malin, 61% changement dans la classification de la tumeur) les plus forts taux de discordance pour thyroïde, épiderme de la face, ganglions cervicaux Nécessité d'une seconde lecture systématique avant une décision thérapeutique majeure dans les services de chirurgie

Tableau 7. Etudes évaluant les discordances diagnostiques de la prostate

1 ^{er} Auteur / Année / Référence	Objectifs	Nombre de dossiers	Nature du tissu	Suivi	Résultats
Evans <i>et al.</i> 2008 (35)	Evaluer les secondes lectures réalisées par 12 pathologistes experts en urologie après diagnostic initial par 3 pathologistes spécialistes	60	tissu prostatique	2 ans	k=0,74 étude des marges chirurgicales de la lésion k=0,63 analyse des tissus mous extraprostatiques
Latour <i>et al.</i> 2008 (36)	Evaluer les secondes lectures réalisées par 10 experts pathologistes à partir d'images digitales	36	biopsie prostatique	7 mois	67% consensus (au moins 7 experts sur 10) discordance plus importante pour grade 3 et 4
Nguyen <i>et al.</i> 2004 (37)	Evaluer les changements diagnostics après une seconde lecture réalisée par un pathologiste expert en génito-urologie à partir de biopsie pratiquée dans une institution locale	602	adénocarcinome de la prostate	12 ans	44% de changement d'un point (36% augmentation, 8% baisse) Changement de catégorie de risque 14,2 % (augmentation 10,8% // diminution 3,4%) 9,1% désaccord avec incidence clinique
Oyama <i>et al.</i> 2005 (38)	Evaluer les changements diagnostics après une seconde lecture réalisée par 14 pathologistes (8 généralistes et 6 spécialistes en urologie)	37	adénocarcinome de la prostate	NR	k=0,68 pour les spécialistes k=0,49 pour les généralistes mieux développer la classification de Gleason
Renshaw <i>et al.</i> 2003 (39)	Evaluation la performance diagnostique de pathologistes généralistes exerçant dans 14 institutions avec une seconde lecture réalisée par un uropathologiste lors du transfert du patient pour le traitement	416	adénocarcinome de la prostate	13 ans	59% accord (51% pour 1987-1996 et 66,3% pour 1996-2000) le degré de concordance a augmenté
Thomas <i>et al.</i> 2007 (40)	Evaluer l'impact clinique d'une seconde lecture par des pathologistes de 4 centres régionaux canadiens du cancer avant radiothérapie	1323	adénocarcinome de la prostate	7 ans	74,8% accord 25,2% désaccord 14,8% désaccord majeur relecture indispensable dans la prise en charge cancer prostate

Second avis en anatomie et cytologie pathologiques – Rapport d'évaluation

Van der Kwast <i>et al.</i> 2006 (41)	Evaluer la seconde lecture réalisée par un pathologiste expert en géniturologie après prostatectomie: étude du stade et des marges de la lésion	552	adénocarcinome de la prostate	moyenne: 4,7 ans	94% (k=0,83) pour l'invasion de la vésicule séminale 57,5% (k=0,33) pour les extensions extra prostatiques 69,4% (k=0,45) pour les marges d'exérèse chirurgicales les désaccords histologiques concernant les marges chirurgicales et les extensions extraprostatiques. Ils ont des conséquences directes sur les soins des patients
Viellefond 2004 (42)	Evaluer la seconde lecture d'un pathologiste spécialiste en uropathologie sur la demande d'un deuxième avis pour les cancers de la prostate	160	adénocarcinome de la prostate	1 an	origine de la demande:85% du pathologiste pour confirmer un cancer, 14% urologue (demandes pour lésions cancéreuses pour complément d'information), 1% patient demande pathologiste 65% confirmées, 25% réfutées, 10% incertains La relecture à la demande du clinicien est une confirmation de diagnostic mais avec un langage et un classement plus adapté, La relecture à la demande du pathologiste est pour conforter ou affirmer un diagnostic et pour confirmer le score de Gleason, et pour des lésions rares. La 2ème lecture ne doit pas être généralisée en pathologie prostatique mais doit être recommandée en cas d'hésitation

Tableau 8. Etudes évaluant les discordances diagnostiques des tissus gynécologiques

1 ^{er} Auteur / Année / Référence	Objectifs	Nombre de dossiers	Nature du tissu	Suivi	Résultats
Boman <i>et al.</i> 2004 (43)	Evaluer la correspondance histologique des frottis cervico utérins détectant un cancer ou une lésion de haut grade	311	lésion cervico-utérine : lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade du col	5 ans	3 groupes: - 1er groupe : diagnostic de cancer ou lésion de haut grade (HSIL), 244 cas, 95 % confirmé pour 231 cas - 2ème groupe : diagnostic de lésion de bas grade ou de bénignité ou de normalité mais suspicion de lésion de haut grade, 37 cas: 38% normal-bénin et 62% condylome CIN1 - faux positifs + surévaluations présumés. - 3ème groupe: 30 femmes avec un diagnostic HSIL présumé mais avec absence de suivi histologique, donc pas concluant. Nécessité en cas de discordance de relecture par plusieurs pathologistes. Le diagnostic de HSIL n'a pas été confirmé chez 11,9% des femmes initialement diagnostiquées comme telles ce qui change l'attitude thérapeutique.
Ceballos <i>et al.</i> 2008 (44)	Evaluer la concordance entre différents pathologistes (un groupe de 22 pathologistes de 5 pays différents et un groupe de 7 pathologistes canadiens)	56	utérus: lésion dysplasique cervicale bas grade/haut grade	NR	Accord inter observateur k=0,61 (IC 95%[0,60-0,62])
Mubiayi <i>et al.</i> 2002 (45)	Evaluer les diagnostics de frottis à partir d'une seconde lecture réalisée par 2 pathologistes spécialisés en gynécologie chez des patientes traitées pour un cancer invasif col utérin	148	lésion invasive du col utérin	4 ans	26/148 avait un FCU négatif dans les 3 ans avant le diagnostic de cancer 18/26 FCU ont été relus : 2/18 Frottis cervico utérin vrai négatifs , 4/18 Atypie cellulaire malpighienne de signification indéterminée, 10/18 lésion malpighienne intra-épithéliale, 1/18 adénocarcinome , 1/18 ininterprétable existence de faux négatifs en cytologie notamment pour les lésions glandulaires

Second avis en anatomie et cytologie pathologiques – Rapport d'évaluation

Parker <i>et al.</i> 2002 (46)	Evaluer la seconde lecture réalisée par 2 groupes de pathologistes spécialistes après diagnostic initial par pathologiste généraliste	119	utérus: lésion dysplasique cervicale intra épithéliale	NR	Les résultats diffèrent selon la nature des biopsies Bas grade : généraliste-spécialistes k=0,44-0,46 Biopsie normale : généraliste-spécialistes k=0,50 -0,53 Haut grade généraliste-spécialistes k=0,78-0,84 Bas grade spécialistes-spécialistes k=0,41 Biopsie normale spécialistes-spécialistes k=0,61 Haut grade spécialistes-spécialistes k=0,84 la spécialité en histologie cervicale n'améliore pas le consensus
Piver <i>et al.</i> 2000 (47)	Evaluer l'intérêt d'une seconde lecture par 2 pathologistes experts et le pathologiste généraliste	406	cancer ovarien	17 ans	Site: 95,3% accord et 1% désaccord majeur Histopathologie: 61,7% accord et 1% désaccord majeur Grade 68,8% accord et 2,3% désaccord majeur le rapport histologique initial suffit
Selman <i>et al.</i> 1999 (48)	Evaluer l'intérêt d'une seconde lecture par un pathologiste spécialisé en gynécologie lors du transfert du patient dans hôpital de référence	295	lésion gynécologique cancéreuses	12 mois	83,1% accord 4,7% de désaccord avec incidence clinique majeure

Tableau 9. Etudes évaluant les discordances diagnostiques du sein

1 ^{er} Auteur / Année / Référence	Objectifs	Nombre de dossiers	Nature du tissu	Suivi	Résultats
Collins <i>et al.</i> 2004 (49)	Evaluer par un essai contrôlé randomisé l'intérêt d'une relecture par un centre de référence de biopsies après diagnostic initial dans 22 centres	2004	Sein par biopsie (voie transcutanée guidée par imagerie)	19 mois	96% accord (k=0,90 0,88-0,92) 6 très bon accord entre différents pathologistes et concordant avec diagnostic sur pièce chirurgicale
Lacroix <i>et al.</i> 2006 (50)	Evaluer l'intérêt du marqueur HER-2/neu dans le diagnostic du cancer du sein invasif avec une seconde lecture par 16 pathologistes et un comité de lecture	74	Sein	NR	k=0,75 mais varie de 0,38 à 0,85 - k varie selon le score du marqueur avec un fort désaccord pour score 2 - nécessité d'un réseau de relecture

Second avis en anatomie et cytologie pathologiques – Rapport d'évaluation

Jara-Lazaro <i>et al.</i> 2008 (51)	Déterminer les raisons les plus communes d'envoi en relecture de prélèvements pathologiques de tissus mammaires au centre de référence de Singapour	299 dossiers dont 64 biopsies, 177 biopsies exérèse, 52 diagnostics initiaux	Sein	24 mois	60% accord - 40% désaccord - 21% désaccord mineur - 19% changement majeur - 2nd avis par un spécialiste du sein importante pour vérifier diagnostic + complément d'information (présence récepteurs hormonaux important pour la thérapeutique) - 33% nécessité de techniques supplémentaires par méthode immuno-histochimique
Staradub <i>et al.</i> 2002 (52)	Déterminer l'intérêt d'une seconde lecture par un pathologiste spécialiste en pathologie mammaire	346	Sein	48 mois	20% accord - 80% désaccord - 40% information pronostique complémentaire - 7,8% désaccord majeur - bénéfice important de la seconde lecture
Verkooijen <i>et al.</i> 2003 (53)	Evaluer l'intérêt d'une seconde lecture par 3 experts pathologistes et 3 experts radiologues de lésions du sein provenant de 19 hôpitaux avant traitement du patient dans 5 centres	718	Sein	34 mois	Biopsie sous stéréotaxie 88% accord 0,83 (95% IC 0,78-0,88) Biopsie mammaire 90% accord 0,86 (95% IC 0,81-0,91) le degré de discordance est plus élevé pour les lésions frontières 24% des biopsies sous stéréotaxie et 43 % des biopsies mammaires concordance pour les lésions frontières 50% des biopsies sous stéréotaxie et 35% des biopsies mammaires concordance pour les tissus sains bonne concordance entre les pathologistes référents et experts mais il est recommandé l'avis d'un spécialiste en pathologie du sein pour toute hésitation ou besoin de précisions

Tableau 10. Etudes évaluant les discordances diagnostiques du colon-rectum

1 ^{er} Auteur / Année / Référence	Objectifs	Nombre de dossiers	Nature du tissu	Suivi	Résultats
Eaden <i>et al.</i> 2001 (54)	Evaluer la variabilité inter observateur de 7 pathologistes spécialiste en gastro-intestinal et 6 pathologistes généralistes dans les secondes lectures	51	colite ulcéreuse	14 ans	k= 0,30 spécialistes k=0,28 généralistes k plus élevé pour les dysplasies de haut grade k= 0,54 spécialiste / 0,61 généraliste 7,8% de concordance totale entre les 13 pathologistes pas de bénéfice à avoir un spécialiste pour la surveillance des dysplasies dans la colite ulcéreuse
Yoon <i>et al.</i> 2002 (55)	Evaluer la seconde lecture de polype colorectal réalisée par 2 pathologistes référents dans le diagnostic des cancers colorectaux	326	colorectal		Concordance adénome k=0,67 96% accord pour les adénomes Concordance type histologique k=0,46 Concordance degré dysplasie k=0,26 Nature très subjective de l'évaluation du degré de dysplasie et le degré n'est pas identique dans tt le prélèvement Le degré aide au pronostic de dégénérescence maligne et/ou de récidence intérêt d'une 2ème lecture dans le traitement

Tableau 11. Etudes évaluant les discordances diagnostiques du foie

1 ^{er} Auteur / Année / Référence	Objectifs	Nombre de dossiers	Nature du tissu	Suivi	Résultats
Bejarano <i>et al.</i> 2001 (56)	Analyser les demandes de seconde lecture reçues dans un hôpital universitaire par des pathologistes experts en hépatologie (hépatologiste+hépatopathologiste) avant traitement du patient	124	Tissu hépatique	24 mois	34,4% accord - 37,6% désaccord mineur - 28% désaccord majeur - désaccord majeur majoré chez les patients atteints de désordre choléstatique chronique, processus hépatocellulaire et liés à des erreurs de diagnostic de cirrhose - nécessité de relecture par un spécialiste pour les lésions hépatiques
Coffin <i>et al.</i> 2006 (57)	Analyser les secondes lectures réalisées par un spécialiste en hépatologie de biopsies de foie transplanté considérées non spécifiques par le pathologiste généraliste	102 dont 30 non spécifiques	Tissu hépatique transplanté	39 mois	23,3 % accord - 33,3% spécialiste ajoute des informations (pas d'épreuve, rejet ou hépatite) - 43,3% désaccord (problème de lecture histologique, manque d'information clinique) - expertise aide à clarifier le diagnostic donc il est nécessaire de demander un second avis pour les biopsies difficiles - importance communication pathologiste/clinicien
Hahm <i>et al.</i> 2001 (58)	Analyser les secondes lectures systématiques réalisées par un centre de référence aux Etats-Unis avant traitement du patient	tissu hépato biliaire: 88 cas	Tissu hépatobiliaire	12 mois	Tissu hépatobiliaire: 64,8% accord - 35,2% désaccord avec 26,1% désaccord pour information manquante ou non clarté dans la terminologie et 9,1% désaccord diagnostic dont 75% avec impact clinique majeur Une seconde lecture systématique est nécessaire

Tableau 12. Etudes évaluant les discordances diagnostiques du tractus urinaire

1 ^{er} Auteur / Année / Référence	Objectifs	Nombre de dossiers	Nature du tissu	Suivi	Résultats
Abrahams <i>et al.</i> 2004 (59)	Evaluer la seconde lecture réalisée par 2 pathologistes spécialisés en pathologie rénale	32	carcinome rénal à cellules chromophobes	2 ans	histologie classique 69% accord 12 % désaccord k=0,30 difficile de confirmer diagnostic CRCC nécessité d'utiliser marqueurs spécifiques sensibles (histologie seule ne suffit pas) technique supplémentaire : immuno-histochimie

Second avis en anatomie et cytologie pathologiques – Rapport d'évaluation

Coblentz <i>et al.</i> 2001 (60)	Evaluer la seconde lecture réalisée par les pathologistes d'un centre de référence après diagnostic initial de carcinome urothélial	131	Vessie	3 ans	82% accord 18% désaccord majeur (changement de classification de la tumeur, dans tous les cas il y a eu des changements dans la gestion clinique des patients) dans tous les cas il y a eu une 3ème lecture par un groupe d'expert en aveugle qui confirmait le diagnostic du premier groupe d'expert. grand intérêt de la seconde lecture pour ce type de cancer au vu des impacts humains et financiers
Murphy <i>et al.</i> 2001 (61)	Evaluer l'intérêt d'une seconde lecture par un pathologiste spécialiste en uropathologie avant traitement du patient	150	lésion urologique	19 mois	81% accord 14% de désaccord avec incidence clinique

Tableau 13. Etudes évaluant les discordances diagnostiques de l'œsophage

1 ^{er} Auteur / Année / Référence	Objectifs	Nombre de dossiers	Nature du tissu	Suivi	Résultats
Pech <i>et al.</i> 2007 (62)	Evaluer l'intérêt d'une seconde lecture par deux pathologistes spécialistes en gastro-intestinal après diagnostic initial par un pathologiste généraliste	50	œsophage: néoplasie intra épithéliale de bas grade muqueuse de Barrett	moyenne: 65,7%	50% accord 42% métaplasie 8% cancer k=0,17 spécialiste-généraliste K=0,69 généraliste-généraliste nécessite une deuxième lecture

III. COMPTE-RENDU DU GROUPE DE TRAVAIL DU 17/07/2009

Seconde lecture en Anatomie et Cytologie Pathologiques

Douze professionnels ont participé au groupe de travail (GT) qui s'est réuni le 17 juillet 2009. Le GT est composé de onze médecins anatomo-pathologistes et d'un hématologue. Ces pathologistes sont pour certains experts hospitalo-universitaires, pour d'autres pathologistes libéraux, « demandeurs » d'avis d'expertise.

L'avis des douze membres de la réunion a été sollicité sur les points suivants :

- les données du contexte ;
- la terminologie : consultation de second avis, dossier, expert, centre de compétence, centre de références.
- les circonstances de demande d'avis ;
- les indications les plus fréquentes de la seconde lecture selon la pathologie ;
- la description de l'acte et l'identification des techniques supplémentaires ;
- la télépathologie.

I. CONTEXTE

Les experts considèrent que la consultation de second avis suit le même principe que le parcours de soins d'un patient qui est adressé par son médecin traitant vers un médecin spécialiste pour avis. Ils souhaitent que le processus intellectuel de cette démarche soit également reconnu dans cette activité médicale.

Ils précisent que cette activité peut représenter 30% à 50% du temps de travail de certains pathologistes hospitaliers experts car les lésions de diagnostic difficile requièrent beaucoup de temps. Cette activité n'est pas prise en charge par l'Assurance maladie.

Les experts adoptent le terme « consultation de second avis » pour les différentes situations précisées.

Ils souhaitent différencier la consultation de second avis du complément de techniques qui correspond à un acte de biologie qui doit être adressé à une structure possédant le plateau technique adapté.

II. TERMINOLOGIE ET ORGANISATION EN FRANCE

Le document (2) intitulé « Standards, Options et Recommandations 2004 pour une bonne pratique de la consultation personnelle et de la relecture en anatomie et cytologie pathologiques en cancérologie » constitue le document de référence concernant la seconde lecture en oncologie »

Tout en soulignant le fait que les consultations d'experts ne sont pas limitées au champ de la cancérologie, les membres du GT ont ainsi défini différents niveaux de consultation de second avis, à partir de ce document :

- la consultation de second avis qui regroupe :
 - la consultation personnelle, démarche volontaire d'un pathologiste auprès d'un expert ;
 - les demandes de documents ACP pour relecture par un second pathologiste après transfert du patient d'un établissement de soins à un autre, à l'initiative des cliniciens du second établissement ou du patient ;

- les relectures systématiques de documents d'ACP par un second pathologiste dans le cas, par exemple, des cancers rares de l'adulte ou selon les recommandations de certaines sociétés savantes, généralement de disciplines cliniques (par exemple, les dysplasies du tube digestif).
- les relectures de documents ACP à la demande du patient.

- **les techniques supplémentaires seules ou complément de techniques ;**

Les experts souhaitent utiliser ces termes dans le rapport :

- **Dossier d'ACP**

Un dossier d'ACP comprend :

- le compte-rendu,
- les lames et/ou les blocs selon les tissus et les pathologies,
- (et si besoin, les photos cliniques, les données d'imagerie, par exemple : radiographies standards pour les tumeurs osseuses primitives, IRM pour les tumeurs du Système Nerveux Central).

- **Pathologiste expert**

Les membres du GT ont défini le terme expert à partir d'un cahier des charges qui précise les critères que doit remplir un expert, mais qui pourra aussi dans l'avenir permettre de l'évaluer.

Un pathologiste expert doit répondre à au moins deux de ces critères :

- reconnaissance par les professionnels de sa spécialité ;
- nombre de cas vus par an.

Ce nombre varie selon la pathologie : exemple donné par des membres du groupe lymphome : >200 cas de consultation de second avis / an.

- pratique quotidienne importante dans les diverses pathologies relevant de son domaine d'expertise ;
- publications, activité universitaire ou d'enseignement dans le domaine concerné ;
- l'expert doit exercer en relation avec un centre de référence,
- l'expert dispose notamment dans son environnement des moyens techniques nécessaires pour aboutir à un diagnostic et un pronostic dans le champ des pathologies relevant de son expertise.

En s'appuyant sur les critères définis par l'appel à projet tumeurs rares 2009 de l'INCa-DHOS : Labellisation de Centres de Références, les membres du GT ont défini les centres de compétence et de référence.

- **Centre de compétence**

Définition et missions d'un centre de compétence :

- Centre localisé au niveau régional ;
- Groupe d'experts pathologistes avec une représentation si possible de toutes les spécialités, capables de résoudre la majorité des dossiers (au moins 80%) adressés pour second avis ;
- En réseau avec un centre de référence ;

- **Centre de référence**

Définition et missions d'un centre de référence :

- Centre recevant des avis de toute la France (niveau national) ;
- Participe à la définition et à la diffusion des critères diagnostiques des pathologies qui relèvent de sa spécialité ;
- Assure une activité de recours pour la prise en charge des patients: circuit d'expertise, organisation de la procédure de relecture des lames, réalisation de techniques complémentaires (colorations spéciales, immunomarquages complémentaires, études de biologie moléculaire et/ou de cytogénétique).
- Initie et coordonne des recherches sur ces pathologies ;
- Participe à la surveillance épidémiologique ;
- Coordonne les centres de compétence ;
- Participe à un réseau avec les autres centres de référence de la même pathologie ;
- Assure une permanence du diagnostic.

Le délai de réponse du centre de compétence ou de référence doit être compatible avec la prise en charge optimale du patient. Si le diagnostic demande plus d'investigations, il est souhaitable qu'un compte-rendu intermédiaire soit envoyé au pathologiste demandeur.

Les membres du GT souhaitent une organisation à 2 niveaux d'expertise au maximum : un centre de compétence et un centre de référence. Les membres du GT précisent qu'un pathologiste doit avoir la possibilité de transmettre directement un dossier de second avis à un centre de référence si la difficulté diagnostique ou l'urgence le justifient.

Une procédure d'évaluation doit être mise en place afin d'évaluer les experts, les centres de compétences et de références.

III. CIRCONSTANCES DE DEMANDE D'AVIS

A partir de deux documents SOR :

- SOR 2004 pour une bonne pratique de la consultation personnelle et de la relecture en anatomie et cytologie pathologiques en cancérologie» constitue le document de référence concernant la seconde lecture en oncologie (2),
- SOR 2001 : Conduite à tenir devant une lésion de diagnostic anatomo-cytopathologique difficile en cancérologie (1),

Les experts ont défini les circonstances de consultation de second avis.

Il est difficile, voire impossible, de déterminer les pathologies pour lesquelles une consultation personnelle est souhaitable. Ces conditions sont liées à la diversité et à la complexité des lésions, au mode d'exercice du pathologiste, à la nature de son recrutement habituel et aux possibilités techniques dont il dispose. Concernant la démarche spontanée personnelle d'un pathologiste confronté à une situation inattendue ou difficile, les cas de figure sont multiples :

- Lésions tumorales ou non d'interprétation difficile.
Une lésion de diagnostic difficile peut être définie comme une lésion dont l'interprétation de l'examen anatomocytopathologique (actuellement défini par la

séquence colorations standards, éventuellement colorations spéciales, immunocytochimie et autres techniques) est difficile et qui ne permet pas à l'observateur d'aboutir à un diagnostic de certitude ou aboutit à des diagnostics différents suivant les observateurs.

- Tumeur dont la classification nosologique, l'évaluation du grade histologique pose des problèmes de reproductibilité.
- Tumeur dont le diagnostic requiert des investigations immunohistochimiques ou de biologie moléculaire que le pathologiste ne peut réaliser ;
- Lésions frontières et précancéreuses (diagnostic différentiel bénin-malin)
- Tumeur rare (et en particulier chez l'enfant) ;
- Echantillons biopsiques de taille réduite (exigus) pour lesquels le diagnostic doit être conforté par un expert.

Remarque : en raison de la complexité des situations, il n'y a pas toujours de compte-rendu du pathologiste initial. Or, il paraît primordial qu'un compte-rendu initial soit réalisé, traduisant la démarche diagnostique du pathologiste référent et précisant, le cas échéant, ses hypothèses diagnostiques.

IV. INDICATIONS SELON LA PATHOLOGIE

Les membres du GT ont précisé les pathologies représentant la majorité des consultations de second avis. Ils insistent sur le fait qu'il est impossible de donner une liste exhaustive de l'ensemble des pathologies nécessitant un second avis.

Les indications sont à rapprocher des circonstances de demandes.

Les pathologies sont classées par ordre décroissant de recours à un second avis :

- **Lymphomes**

12.000 nouveaux cas/an en France

Le second avis permet de confirmer ou non le diagnostic et surtout de classer précisément le lymphome permettant une prise en charge thérapeutique du patient la plus adaptée possible. Les techniques complémentaires parfois nécessaires (utilisation d'anticorps particuliers en immunohistochimie, biologie moléculaire, FISH) ne sont pas toujours accessibles aux laboratoires d'anatomocytopathologie de ville.

- **Tumeurs mélaniques**

8000 nouveaux cas de mélanomes déclarés par an mais la plupart des avis diagnostiques en pathologie mélanique concernent des lésions frontières pour lesquelles se posent le problème du diagnostic différentiel malin (mélanome) ou bénin (naevus). A titre d'exemple, les principaux centres d'expertise en France reçoivent entre 1000 et 1400 avis par an

Il existe pour les tumeurs mélaniques des problèmes de diagnostic notamment pour les lésions frontières (diagnostic différentiel bénin-malin) et aussi pour les lésions chez l'enfant.

- **Tumeurs tissus mous et os**

- Tumeurs tissus mous

3000 nouveaux cas/ an en France.

Le second avis permet d'aboutir à un diagnostic différentiel bénin-malin. Dans l'avenir, les thérapeutiques ciblées vont se développer.

– Tumeurs osseuses

Le second avis permet d'aboutir à un diagnostic différentiel bénin-malin.

Ces pathologies sont rares, il y a en France environ 300 nouveaux cas /an de sarcomes osseux.

• **Tumeurs pédiatriques**

Ces pathologies sont rares.

Il existe des protocoles thérapeutiques selon le type, la classification. La prise en charge du patient à des répercussions à très long terme car le patient est en phase de croissance.

• **Tumeurs cérébrales**

Les tumeurs primitives représentent environ 9000 nouveaux cas par an (incidence 15 100.000 habitants).

La difficulté réside dans la classification de la tumeur avec des difficultés de reproductibilité entre observateurs étant donné la diversité des types tumoraux pour les tumeurs primitives.

Les thérapeutiques sont lourdes : irradiation ou chimiothérapie qui se fait en fonction du grade de la lésion.

Pour les métastases, le diagnostic est moins problématique, le recours à un second avis est plus rare.

• **Tumeurs thyroïdiennes**

Ces lésions sont d'interprétation difficile pour le diagnostic différentiel bénin-malin. Le traitement chirurgical est large.

Il existe également des tumeurs rares de la thyroïde comme les cancers médullaires d'identification plus difficile.

• **Pathologies tumorales issues du dépistage individuel ou organisé du fait de la complexité des lésions frontières et précancéreuses.**

Il s'agit, par exemple, des pathologies de la prostate, du col de l'utérus pour le dépistage individuel et du sein, du colon-rectum pour le dépistage collectif.

Remarque : il est demandé que Le chapitre « Les pathologies concernées » soit modifié ainsi : Toutes les pathologies peuvent être concernées par un second avis ; les pathologies sont principalement cancérologiques, tumorales. De plus, quelques pathologies bénignes peuvent également être concernées comme les pathologies hépatiques, néphrologiques, vasculaires, cutanées inflammatoires...

V. DESCRIPTION DE L'ACTE ET TECHNIQUES SUPPLEMENTAIRES

La première étape de l'examen histopathologique est l'examen macroscopique en cas de pièce opératoire ou de prélèvement biopsique de grande taille. En cas d'avis diagnostique, cette étape est déjà réalisée par le 1^{er} pathologiste (elle ne sera jamais refaite).

Cette étape va permettre de réaliser des prélèvements inclus en paraffine et de constituer des blocs d'inclusion qui seront ensuite coupés pour la réalisation de lames colorées.

La deuxième étape est l'examen microscopique qui consiste à analyser /interpréter les différentes coupes colorées à l'Hématéine Eosine Safran (HES coloration standard).

Plusieurs cas de figures se présentent :

- - soit le diagnostic peut se faire sans autre technique complémentaire
- - soit le diagnostic nécessite des techniques complémentaires :
 - colorations spéciales (Bleu Alcian par exemple)
 - immunohistochimie: avec un ou plusieurs anticorps différents qui selon les pathologies ne sont pas toujours à la disposition du 1^o pathologiste (exemple pour les lymphomes nécessité souvent plus de 10 différents anticorps)
 - Hybridation in situ
 - FISH: utilisée pour la recherche d'anomalies cytogénétiques (exemple : translocations dans les lymphomes, les sarcomes etc.)
 - Etudes de biologie moléculaires autres: réarrangement de gènes, CGH array etc.

Toutes ces techniques peuvent se faire à partir du même bloc de tumeur après interprétation au microscope de la lame HES correspondant à ce bloc.

L'avis peut être aussi demandé sur des examens cytologiques (étalement de cellules et non coupe de tissu) pour lesquels la démarche diagnostique est la même (sans l'étape macroscopique) avec des techniques complémentaires possibles (colorations spéciales, immunohistochimie, techniques de biologie moléculaire...)

Différents cas peuvent se présenter selon le matériel qui est adressé au pathologiste expert :

- envoi uniquement de lames colorées. L'acte de l'expert sera uniquement l'observation microscopique des lames adressées et leur interprétation. Il faut cependant noter que dans cette situation, l'expert peut demander au pathologiste qui demande l'avis communication de bloc(s) en paraffine et/ou congelés et/ou de lames blanches pour lui permettre de répondre au mieux aux questions posées, rejoignant alors la pratique décrite dans le paragraphe suivant
- envoi de lames blanches et/ou de blocs inclus en paraffine (avec ou sans lames colorées), qui permettent au pathologiste expert de pratiquer les techniques utiles à la délivrance de son avis: colorations standards, histochimie, immunohistochimie, hybridation in situ, PCR ou autres techniques complémentaires
- envoi complémentaire (souvent dans un 2^{ème} temps) de prélèvements cryopréservés (généralement au sein d'une tumorotheque sanitaire) pour réalisation de certaines techniques de biologie moléculaire

Certains actes nécessitent une « sur-spécialisation » par un pathologiste dit expert.

Selon les données du Syndicat des pathologistes et d'après les données provenant de deux études réalisées en Aquitaine et à Orléans, les demandes de second avis sont évaluées à moins de 1% de l'activité en histologie des laboratoires d'anatomocytopathologie.

VI. TELEPATHOLOGIE

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) de santé a publié en 2008 un rapport d'évaluation dans le domaine de la télépathologie « Télépathologie : lignes directrices et normes technologiques (17).

A partir de ce document, les membres du GT ont souhaité apporter leur point de vue sur la télépathologie en France.

La télépathologie permet plus de confirmer un diagnostic considéré comme simple que d'avoir un second avis pour des lésions difficiles.

Cet outil requiert un investissement important aussi bien au niveau des équipements (scanner de lames), du système informatique (débit de bande passante, capacité de stockage des données) et du personnel (nécessité d'avoir un personnel dédié à cette activité....).

Les hôpitaux français ne disposent pas à l'heure actuelle de ces infrastructures.

Les membres du GT précisent que cette technique pourrait être utilisée dans les lectures systématiques mais également pour la formation continue.

Cet outil constitue une voie d'avenir pour l'anatomocytopathologie mais qui n'est pas utilisée actuellement notamment pour les cas difficiles.

VII. CONCLUSION

Les membres du GT souhaitent préciser qu'il n'est pas utile mais aussi impossible de réaliser des consultations de second avis pour tous les cancers. Ces dernières sont indiquées selon les critères précisés dans le chapitre « circonstances de demandes ».

L'impossibilité pour un pathologiste de diagnostiquer certaines lésions ne vient pas d'un manque de formation mais de la rareté de certaines lésions et de l'interprétation parfois très complexe de lésions qui nécessitent l'avis d'un expert de la pathologie concernée.

Ils ajoutent que des erreurs de diagnostics peuvent entraîner des erreurs thérapeutiques avec de lourdes conséquences pour le patient et des pertes financières importantes compte-tenu des coûts de traitement.

Certains seconds avis ne sont pas nécessaires, notamment en cas de pathologie de diagnostic facile, lors du transfert du patient dans un centre de traitement, où l'ensemble des examens ont parfois tendance à être systématiquement refaits afin d'uniformiser le dossier du patient.

Ce second avis a aussi un rôle de formation pour le pathologiste demandeur.

Les membres du GT estiment qu'il est impossible d'identifier l'ensemble des pathologies nécessitant un second avis. Ils précisent que la demande de consultation de second avis, à titre personnel, concerne moins de 1% de l'activité d'histologie des laboratoires de pathologie. Les doubles lectures systématiques et les demandes de techniques supplémentaires seules ne sont pas incluses dans cette estimation. Ils suggèrent que ce chiffre de 1% soit considéré comme la valeur seuil à ne pas dépasser pour le pathologiste demandeur. Ceci permettrait de limiter à bon escient les consultations de second avis.

REFERENCES

1. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Standards, Options et Recommandations : conduite à tenir devant une lésion de diagnostic anatomo-cytopathologique difficile en cancérologie. Paris: FNCLCC; 2001.
2. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Standards, Options et Recommandations 2004 pour une bonne pratique de la consultation personnelle et de la relecture en anatomie et cytologie pathologiques en cancérologie. Paris: FNCLCC; 2004.
3. Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques. Recommandations de Bonnes Pratiques en Anatomie et Cytologie Pathologiques. Strasbourg: AFAQAP; 1998.
4. Lapeyrere N, Parrens M, Coindre JM, Soubeyran I, de Mascarel A., Merlio JP, *et al.* Impacts des avis diagnostiques de cancérologie en Aquitaine. Etude quantitative, qualitative et médicoéconomique rétrospective sur une année. *Ann Pathol* 2008;28(6):478-85.
5. Cormier B, Bonneau C, Kerdraon R, Heitzmann A, Garnaud S, Michenet P. Evaluation des demandes d'avis à un expert pour lésions de diagnostic difficile en anatomie et cytologie pathologiques. Analyse d'une année d'activité dans un service hospitalier. *Ann Pathol* 2007;27(5):345-51.
6. Haute Autorité de Santé, Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques. Démarche de qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP). Transmission, réception et enregistrement des prélèvements dans une structure d'anatomie et cytologie pathologiques. Strasbourg: AFAQAP; 2005.
7. Grünfeld J-P. Recommandations pour le Plan Cancer 2009-2013 : pour un nouvel élan. Paris: Présidence de la République; 2009.
8. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, The AGREE Collaboration. Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique. Version en langue française. Paris: FNCLCC; 2002.
9. The Royal College of Pathologists. Guidance on histopathology referral practice. Londres: RCPATH; 2007.
10. The Royal College of Pathologists. Quality assurance in histopathology and cytopathology reporting practice. G082. Londres: RCPATH; 2009.
11. The Royal College of Pathologists. Guidelines on inter-departmental dispatch and funding of histopathology referrals. G083. Londres: RCPATH; 2009.
12. The Royal College of Pathologists. Good medical practice in pathology. Londres: RCPATH; 2002.
13. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Consultations in surgical pathology. *Am J Surg Pathol* 1993;17(7):743-5.
14. Société française d'endoscopie digestive, Boyer J, Laugier R, Arpurt J-P, Boustière C, Canard J-M, *et al.* Recommandations de la Société française d'endoscopie digestive. Diagnostic et surveillance de l'endobrachyoesophage. Paris: SFED; 2007.
15. Institut de veille sanitaire. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2009. Données générales 12-10-2009. http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2009/donnees_generales.htm .
16. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Figarella-Branger D, Hugues D, Palusseau L, *et al.* French brain tumor data bank: methodology and first results on 10,000 cases. *J Neurooncol* 2007;84(2):189-99.
17. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, Moqadem K, Pineau G. Télépathologie : lignes directrices et normes technologiques. *Revue de la littérature. ETMIS* 2008;4(7):1-41.
18. Ahmed Z, Yaqoob N, Muzaffar S, Kayani N, Pervez S, Hasan SH. Diagnostic surgical pathology: the importance of second opinion in a developing country. *J Pak Med Assoc* 2004;54(6):306-11.

19. Azam M, Nakhleh RE. Surgical pathology extradepartmental consultation practices. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(4):405-12.
20. Cook IS, McCormick D, Poller DN. Referrals for second opinion in surgical pathology: implications for management of cancer patients in the UK. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(6):589-94.
21. Layfield LJ, Jones C, Rowe L, Gopez EV. Institutional review of outside cytology materials: a retrospective analysis of two institutions' experiences. *Diagn Cytopathol* 2002;26(1):45-8.
22. Manion E, Cohen MB, Weydert J. Mandatory second opinion in surgical pathology referral material: clinical consequences of major disagreements. *Am J Surg Pathol* 2008;32(5):732-7.
23. Renshaw AA, Gould EW. Comparison of disagreement and amendment rates by tissue type and diagnosis: identifying cases for directed blinded review. *Am J Clin Pathol* 2006;126(5):736-9.
24. Tsung JS. Institutional pathology consultation. *Am J Surg Pathol* 2004;28(3):399-402.
25. Weir MM, Jan E, Colgan TJ. Interinstitutional pathology consultations. A reassessment. *Am J Clin Pathol* 2003;120(3):405-12.
26. 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(31):5107-12.
27. Farmer ER, Gonin R, Hanna MP. Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma and melanocytic nevi between expert pathologists. *Hum Pathol* 1996;27(6):528-31.
28. McGinnis KS, Lessin SR, Elder DE, Guerry D, Schuchter L, Ming M, *et al.* Pathology review of cases presenting to a multidisciplinary pigmented lesion clinic. *Arch Dermatol* 2002;138(5):617-21.
29. van Dijk MC, Aben KK, van Hees F, Klaasen A, Blokk WA, Kiemeny LA, *et al.* Expert review remains important in the histopathological diagnosis of cutaneous melanocytic lesions. *Histopathology* 2008;52:139-46.
30. Veenhuizen KC, De Wit PE, Mooi WJ, Scheffer E, Verbeek AL, Ruiter DJ. Quality assessment by expert opinion in melanoma pathology: experience of the pathology panel of the Dutch Melanoma Working Party. *J Pathol* 1997;182(3):266-72.
31. Arbiser ZK, Folpe AL, Weiss SW. Consultative (expert) second opinions in soft tissue pathology. Analysis of problem-prone diagnostic situations. *Am J Clin Pathol* 2001;116(4):473-6.
32. Lehnhardt M, Daigeler A, Hauser J, Puls A, Soimaru C, Kuhnen C, *et al.* The value of expert second opinion in diagnosis of soft tissue sarcomas. *J Surg Oncol* 2008;97(1):40-3.
33. Hamady ZZ, Mather N, Lansdown MR, Davidson L, MacLennan KA. Surgical pathological second opinion in thyroid malignancy: impact on patients' management and prognosis. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(1):74-7.
34. Westra WH, Kronz JD, Eisele DW. The impact of second opinion surgical pathology on the practice of head and neck surgery: a decade experience at a large referral hospital. *Head Neck* 2002;24(7):684-93.
35. Evans AJ, Henry PC, Van der Kwast TH, Tkachuk DC, Watson K, Lockwood GA, *et al.* Interobserver variability between expert urologic pathologists for extraprostatic extension and surgical margin status in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2008;32(10):1503-12.
36. Latour M, Amin MB, Billis A, Egevad L, Grignon DJ, Humphrey PA, *et al.* Grading of invasive cribriform carcinoma on prostate needle biopsy: an interobserver study among experts in genitourinary pathology. *Am J Surg Pathol* 2008;32(10):1532-9.
37. Nguyen PL, Schultz D, Renshaw AA, Vollmer RT, Welch WR, Cote K, *et al.* The impact of pathology review on treatment recommendations for patients with adenocarcinoma of the prostate. *Urol Oncol* 2004;22(4):295-9.
38. Oyama T, Allsbrook WC, Jr., Kurokawa K, Matsuda H, Segawa A, Sano T, *et al.* A comparison of interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma in Japan and the United States. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129(8):1004-10.

39. Renshaw AA, Schultz D, Cote K, Loffredo M, Ziemba DE, D'Amico AV. Accurate Gleason grading of prostatic adenocarcinoma in prostate needle biopsies by general pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(8):1007-8.
40. Thomas CW, Bainbridge TC, Thomson TA, McGahan CE, Morris WJ. Clinical impact of second pathology opinion: a longitudinal study of central genitourinary pathology review before prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2007;6(2):135-41.
41. Van der Kwast TH, Collette L, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, DaPozzo L, *et al.* Impact of pathology review of stage and margin status of radical prostatectomy specimens (EORTC trial 22911). *Virchows Arch* 2006;449(4):428-34.
42. Vieillefond A. La demande d'avis (le deuxième avis) : expérience du référent en uropathologie. *Ann Pathol* 2004;24(1):96-109.
43. Boman F, Duhamel A, Trinh DQ, Farré I, Collinet P, Leroy JL, *et al.* Correspondance histologique des frottis cervico-utérins détectant un cancer ou une lésion de haut grade. *Gynécol Obstét Fertil* 2004;32(5):404-8.
44. Ceballos KM, Chapman W, Daya D, Julian JA, Lytwyn A, McLachlin CM, *et al.* Reproducibility of the histological diagnosis of cervical dysplasia among pathologists from 4 continents. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27(1):101-7.
45. Mubiayi N, Bogaert E, Boman F, Leblanc E, Vinatier D, Leroy JL, *et al.* Histoire du suivi cytologique de 148 femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin. *Gynécol Obstét Fertil* 2002;30:210-7.
46. Parker MF, Zahn CM, Vogel KM, Olsen CH, Miyazawa K, O'Connor DM. Discrepancy in the interpretation of cervical histology by gynecologic pathologists. *Obstet Gynecol* 2002;100(2):277-80.
47. Piver MS, Tsukada Y, Werness BA, DiCioccio RA, Whittemore AS, Ponder BA. Comparative study of ovarian cancer histopathology by registry pathologists and referral pathologists: a study by the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Gynecol Oncol* 2000;78(2):166-70.
48. Selman AE, Niemann TH, Fowler JM, Copeland LJ. Quality assurance of second opinion pathology in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol* 1999;94(2):302-6.
49. Collins LC, Connolly JL, Page DL, Goulart RA, Pisano ED, Fajardo LL, *et al.* Diagnostic agreement in the evaluation of image-guided breast core needle biopsies: results from a randomized clinical trial. *Am J Surg Pathol* 2004;28(1):126-31.
50. Lacroix-Triki M, Mathoulin-Pelissier S, Ghnassia JP, Macgrogan G, Vincent-Salomon A, Brouste V, *et al.* High inter-observer agreement in immunohistochemical evaluation of HER-2/neu expression in breast cancer: a multicentre GEFPICS study. *Eur J Cancer* 2006;42(17):2946-53.
51. Jara-Lazaro AR, Tan PH. Pattern and spectrum of morphology referrals in breast pathology consultation. *Pathology* 2008;40(6):564-72.
52. Staradub VL, Messenger KA, Hao N, Wiley EL, Morrow M. Changes in breast cancer therapy because of pathology second opinions. *Ann Surg Oncol* 2002;9(10):982-7.
53. Verkooijen HM, Peterse JL, Schipper ME, Buskens E, Hendriks JH, Pijnappel RM, *et al.* Interobserver variability between general and expert pathologists during the histopathological assessment of large-core needle and open biopsies of non-palpable breast lesions. *Eur J Cancer* 2003;39(15):2187-91.
54. Eaden J, Abrams K, McKay H, Denley H, Mayberry J. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol* 2001;194(2):152-7.
55. Yoon H, Martin A, Benamouzig R, Longchamp E, Deyra J, Chaussade S, *et al.* Reproductibilité inter-observateurs du diagnostic anatomo-pathologique des polypes colorectaux. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26(3):220-4.
56. Bejarano PA, Koehler A, Sherman KE. Second opinion pathology in liver biopsy interpretation. *Am J Gastroenterol* 2001;96(11):3158-64.
57. Coffin CS, Burak KW, Hart J, Gao ZH. The impact of pathologist experience on liver transplant biopsy interpretation. *Mod Pathol* 2006;19(6):832-8.
58. Hahm GK, Niemann TH, Lucas JG, Frankel WL. The value of second opinion in gastrointestinal and liver pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125(6):736-9.

59. Abrahams NA, MacLennan GT, Khoury JD, Ormsby AH, Tamboli P, Doglioni C, *et al.* Chromophobe renal cell carcinoma: a comparative study of histological, immunohistochemical and ultrastructural features using high throughput tissue microarray. *Histopathology* 2004;45(6):593-602.

60. Coblenz TR, Mills SE, Theodorescu D. Impact of Second Opinion Pathology in the Definitive Management of Patients with Bladder Carcinoma. *Cancer* 2001;91:1284-90.

61. Murphy WM, Rivera-Ramirez I, Luciani LG, Wajsman Z. Second opinion of anatomical pathology: a complex issue not easily reduced to matters of right and wrong. *J Urol* 2001;165(6 Pt 1):1957-9.

62. Pech O, Vieth M, Schmitz D, Gossner L, May A, Seitz G, *et al.* Conclusions from the histological diagnosis of low-grade intraepithelial neoplasia in Barrett's oesophagus. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(6):682-8.