

Pathologie panels voor maligne lymfomen: nut en noodzaak

Rapport van project in het kader van SKMS

Han van Krieken, patholoog

Radboud UMC, Nijmegen

Samenvatting

De diagnostiek van maligne lymfomen wordt door pathologen algemeen erkend als een deelgebied dat bijzondere expertise behoeft. Dit komt enerzijds omdat er een grote variëteit aan maligne lymfomen bestaat terwijl de juiste classificatie klinisch relevant is, anderzijds omdat maligne lymfomen relatief zeldzaam zijn zodat concentratie nodig is om voldoende expertise te ontwikkelen. Vandaar dat er in Nederland al jarenlang panels van pathologen zijn die regelmatig bijeenkomen om de diagnostiek van maligne lymfomen te borgen. De werkwijze van deze panels verschilt in sterke mate en hoewel er weinig twijfel is over het nut van deze panels is de noodzaak nog beperkt aangetoond.

Er zijn in Nederland 7 panels, die wekelijks tot maandelijks bijeenkomen. Sommige panels focussen op moeilijke gevallen, andere bespreken alle nieuwe lymfomen. De meeste panels beoordelen de casus ter plekke en behandelen de moeilijkste casus separaat als consult.

Het lymfoompanel van the IKO regio beoogt alle nieuwe gevallen van maligne lymfoom te beoordelen en komt daartoe eens in de twee weken bij elkaar. Uit elk van de 3 betrokken laboratoria voor pathologie is altijd een patholoog aanwezig die zich heeft toegelegd op dit deelgebied.

Van alle nieuwe maligne lymfomen in 2000 en 2001 bleken er iets minder dan de helft in het panel gezien te zijn. De klinisch relevante discrepantie was in totaal 15%, van ingezonden casus voor het panel 11%. De gevallen die niet in het panel gezien waren hadden een discrepantie van 18%. Pathologen kiezen dus niet de juiste gevallen voor panelbespreking. In 2005 en 2006 was er een iets kleinere discrepantie, namelijk 13%, maar werden er ook meer casus als consult ingestuurd.

Twee experimenten om panels met digitale coupes te doen waren beperkt succesvol: gedigitaliseerde coupes bleken onvoldoende detail te hebben en het snel wisselen van de verschillende immunohistochemische kleuringen lukte niet. Panel met alleen de communicatie via internet had een iets beter resultaat, maar was voor de meeste deelnemers toch onvoldoende om met vertrouwen een mening te geven over bepaalde casus.

De conclusies zijn eenduidig: het is nodig om alle nieuwe maligne lymfomen in een panel te bespreken, bij voorkeur voor de start van de behandeling. Op dit moment is een panel met digitale coupes of via teleconferencing niet mogelijk. Ook wordt aanbevolen om een goede registratie van de resultaten van de panels in te richten.

Inleiding

De pathologische diagnostiek van lymfklierafwijkingen is een erkend moeilijk deelgebied in de klinische pathologie. Dit is het gevolg van enerzijds het grote aantal mogelijke diagnoses, vooral het grote aantal verschillende typen maligne lymfomen, anderzijds de relatieve zeldzaamheid van maligne lymfomen. Jaarlijks worden in Nederland minder dan 2000 nieuwe gevallen van maligne lymfoom gediagnostiseerd en de laatste WHO classificatie kent meer dan 40 verschillende lymfoom entiteiten. Daarbij komt dat er het afgelopen decennium nieuwe technieken de intrede in de diagnostiek van maligne lymfomen hebben gedaan (FISH, geavanceerde clonaliteitsanalyse) en is er een veel grotere verscheidenheid van behandelingen gekomen. Het valt te verwachten dat deze ontwikkeling zich zal doorzetten met de introductie van expressie-arrays en next generation sequencing in het diagnostisch arsenaal van pathologen en het ter beschikking komen van doelgerichte therapie (targeted therapy), geneesmiddelen gericht op een specifieke moleculaire verandering in maligne lymfomen.

Lymfklierzwellingen komen frequent voor en zijn meestal het gevolg van een activatie van het specifieke immuunsysteem op allerlei noxen. Indien een lymfklierzwellling langer bestaat kan er een verdenking op een maligne lymfoom ontstaan. Deze verdenking kan alleen via pathologisch onderzoek verworpen of bevestigd worden. Hiertoe wordt cytologische puncties verricht, of, vaker

histologische bipten of lymfklierexcisies. Hoewel cytologische puncties goed zijn in het vaststellen van metastasen van solide tumoren en een redelijke inschatting kunnen geven of een lymfoide populatie reactief dan wel maligne is, is op het moment histologisch onderzoek noodzakelijk om de diagnose maligne lymfoom te stellen en een betrouwbare classificatie te geven. Dit onderzoek wordt verricht in elk laboratorium voor pathologie in Nederland. In alle laboratoria wordt ook de meest relevante immunohistochemie verricht, maar enkele meer specifieke markers zijn niet overal beschikbaar. In 10-20% van de gevallen is aanvullend moleculair onderzoek nodig, testen die niet in elk laboratorium beschikbaar zijn. In veel van de laboratoria zijn er pathologen die zich hebben toegelegd op de diagnostiek van lymfklierafwijkingen, en vaak zien zij de meeste van de lymfklieren die verdacht zijn voor een maligne lymfoom.

Al sinds de jaren '80 van de vorige eeuw zijn er in de meeste regio's in Nederland panels voor maligne lymfomen aanwezig. De panels zijn meestal opgericht door pathologen van academische ziekenhuizen in samenwerking met de toentertijd bestaande regionale Integrale Kankercentra. Er is een grote variatie in de werkwijze van panels. In sommige gevallen komen panels 1 x per twee weken samen, in andere gevallen 1x per 3 of 4 weken. Sommige panels hebben de intentie om alle nieuwe lymfomen te beoordelen, andere alleen moeilijke of bijzondere gevallen. In een enkele regio is er een afspraak dat behandeling alleen gegeven wordt als een referentie patholoog van het panel de diagnose heeft bevestigd, maar meestal wordt de beslissing of de diagnose voldoende zeker is om tot behandeling over te gaan aan het lokale multidisciplinaire overleg overgelaten.

Er is in Nederland groot draagvlak voor de panels. De meeste laboratoria zenden hun gevallen in en veel pathologen bezoeken de panels, als onderdeel van hun professionele belangstelling en ontwikkeling. Mede doordat er in Nederland meerdere internationaal vooraanstaande pathologen op het gebied van maligne lymfomen werkzaam zijn, kan de stelling, dat het niveau van de diagnostiek van lymfklier zwellingen hoog is, goed verdedigd worden. Desondanks, of misschien wel dankzij deze situatie, is er behoefte aan een richtlijn voor de methode van werken voor een panel voor maligne lymfomen.

Vraagstelling

De grote variatie en werkwijze van panels voor maligne lymfomen en de breed gedragen waarde die aan deze panels wordt toegekend door pathologen en hematologen maken het nodig om tot een meer consistente methode van werken te komen. Een richtlijn voor panels voor lymfomen zal er tevens toe leiden dat er een consistent hoog niveau van pathologische diagnostiek van maligne lymfomen is in Nederland en tevens dat er in Nederland eenduidigheid komt wat de betekenis is van een panel diagnose en welke voorwaarde er aan gesteld mogen worden. Om tot een dergelijke richtlijn te komen is het nodig om te weten wat de toegevoegde waarde van het panel is en hoe casus geïdentificeerd kan worden die in het panel besproken moeten worden. De gegevens kunnen ook gebruikt worden om de optimale logistiek voor een panel te plannen. De vraagstellingen luiden dan ook:

1. hoe frequent worden klinische relevante veranderingen in diagnose en classificatie van een maligne lymfoom door een panel aangebracht?
2. is er een selectie mogelijk of nodig van gevallen die panelbeoordeling behoeven?
3. op welke manier kan een panel het best georganiseerd worden?

Werkwijze

Het project omvatte een aantal deelprojecten. Er is een analyse gemaakt van de organisatie van lymfoompanels, in het bijzonder het panel van het voormalige IKO; de verschillen tussen oorspronkelijke diagnose en paneldiagnose zijn onderzocht en gecontroleerd voor de jaren 2000/2001 en 2005/2006; er is een serie panelbijeenkomsten georganiseerd om casus van maligne lymfoom die niet in het panel waren besproken retrospectief in het panel te zien; er zijn experimenten ingericht met de leden van het lymfoompanel van het IKZ om de mogelijkheden van digitale panelvoering en/of telepathologie te testen.

Resultaten

Organisatie van lymfoompanels in Nederland

Er bestaat in Nederland geen richtlijn voor panels. Er is ook geen richtlijn die aangeeft dat bepaalde tumoren in panels besproken dienen te worden. Het is dan ook geheel aan de professionele attitude van individuele pathologen of zij aan panels mee willen doen en/of casus willen voorleggen aan een panel. Bekende nationale panels bestaan al vele jaren en casus worden op vrijwillige basis ingezonden. Een belangrijk voorbeeld is de Commissie van Beentumoren, die al vele tientallen jaren maandelijks gevallen bespreekt, waarbij de combinatie van radiologie en pathologie tot een diagnose en behandelvoorstel leidt. Omdat de chirurgische behandeling slechts in een beperkt aantal centra wordt verricht en aangezien de oncologische georiënteerde orthopeden alvorens zijn opereren een advies van de Commissie wensen is er een vrijwel volledige medewerking en worden vrijwel alle maligne beentumoren in het panel gezien. Het melanoompanel heeft een andere opzet. Ook hier is sprake van een maandelijks bijeenkomst, maar in dit panel wordt een relatief klein deel van de melanomen in Nederland besproken. Het gaat dan om die gevallen die als consult worden ingestuurd naar een van de paneldeskundigen en waarvan de deskundige bespreking in het panel relevant acht.

In Nederland is er in elke voormalige IK-regio een panel voor maligne lymfomen, maar ze hebben een verschillende doelstelling en zijn verschillend georganiseerd. In de IKA en IKW regio bestaat een gecombineerd panel dat 1 x in de drie weken bijeenkomt. Tijdens de bijeenkomsten worden gevallen besproken die door collegae in de regio worden ingestuurd. Er is geen afspraak over de aard van casus die worden ingestuurd. Van enkele laboratoria uit de regio's worden vrijwel alle gevallen ingestuurd, in de meeste laboratoria wordt een selectie gemaakt van gevallen die worden ingestuurd. Ook worden er gevallen direct naar experts gestuurd voor consultatie. De experts brengen een groot deel van deze casus ook in het panel. Het panel in de IKZ regio en ook dat in de IKR regio komt maandelijks bijeen en de deelnemers brengen casus mee die ze relevant achten voor bespreking in het panel. Het panel in de IKO regio komt 1 keer per twee weken bijeen. De afspraak is dat elk nieuw lymfoom in het panel wordt ingebracht maar dat ook andere hematopathologische casus kunnen worden getoond. Er is dus een grote variatie aan opzet van de panels.

Doelstelling en werkwijze van het IKO-panel voor lymfomen

Na een korte aanloopperiode is op 1-1-2000 het IKO-panel voor maligne lymfomen gestart. De doelstelling van het panel was om betere afstemming van de pathologische diagnostiek in de regio te krijgen, het verhogen van de expositie aan casus en daarmee de expertise van de deelnemers en inzicht te krijgen in de diagnostiek en behandeling van patiënten met maligne lymfoom in de regio. De gegevens van het panel werden ingevoerd in een database van IKO waaraan ook de relevante klinische gegevens werden toegevoegd. Dit laatste deel van het panel is voor twee jaar gefinancierd door het IKO, de panel bijeenkomsten zijn tot op heden doorgegaan met een vergoeding als consultant voor de voorzitter van het panel. De regio van het IKO omvat 6 ziekenhuizen, waarvan de pathologie door 3 laboratoria van pathologie wordt verricht. In elk van de 3 laboratoria voor pathologie zijn er 2 pathologen met bijzondere belangstelling voor de diagnostiek van maligne lymfomen. In 1 van de laboratoria, een academisch laboratorium, worden alle gevallen door de experts gezien, in de 2 andere laboratoria worden casus door alle pathologen gezien, maar in beide gevallen wordt een groot deel mede beoordeeld door 1 van de lokale experts. In alle 3 de laboratoria wordt naast routine histologie, uitgebreide immunohistochemie verricht, maar, in de onderzochte periode, geen moleculaire diagnostiek (FISH of clonaliteitsanalyse). Casus worden niet alleen in het panel ingebracht, maar worden soms als consult naar het academisch centrum gestuurd. Deze casus worden dan niet structureel in het panel gezien. Panel bijeenkomsten gaan alleen door als er minimaal 3 experts aanwezig zijn, bij voorkeur uit elk laboratorium 1. De experts uit 2 van de laboratoria zijn sinds 2000 dezelfde, in 1 laboratorium heeft een wisseling plaatsgevonden van beide experts in 2003. AIOS wonen het panel eveneens bij. Het panel wordt voorgezeten door een patholoog uit het academisch centrum. Alle coupes worden getoond onder een meervoudig microscoop en er wordt naar een consensus diagnose gestreefd. In een deel van de gevallen wordt geen conclusie geformuleerd. Dit kan zijn om dat er aanvullend onderzoek nodig is (ofwel lokaal uit te voeren ofwel in het academisch centrum) of omdat de cases te complex is om in de relatief korte tijd van het panel beoordeeld te worden. Deze laatste categorie wordt dan als consult ingestuurd. Van elke casus wordt het oorspronkelijke verslag en een standaard H&E coupe gearhiveerd en de paneldiagnose wordt geregistreerd.

Resultaten 2000-2001

In de periode 2000-2001 zijn er 433 nieuwe maligne lymfomen gediagnosticeerd in de IKO regio. Van 43 patiënten was het diagnostische biopt niet aanwezig binnen de laboratoria, meestal om dat de diagnose in een ziekenhuis buiten de regio werd gesteld. Er waren 9 patiënten met een cutaan lymfoom. Omdat deze casus standaard naar het nationale Cutane Lymfomenpanel worden gestuurd, zijn ze niet opgenomen in de studie. Van 33 patiënten was er een consult aangevraagd voordat de patiënt in het panel besproken was, deze zijn ook niet in de analyse meegenomen. Van 8 patiënten waren de gegevens niet compleet. Van de 344 gevallen werden 161 nieuwe maligne lymfomen primair in het panel bekeken. In het kader van dit project zijn alle nieuwe maligne lymfomen uit de regio geïdentificeerd met behulp van de Nederlandse Kanker Registratie. Er bleken 183 gevallen niet primair in het panel gezien. Deze gevallen zijn in speciale panelsessies beoordeeld, waarbij geen immunohistochemische markers of moleculaire testen zijn toegevoegd die in de betrokken periode nog niet beschikbaar waren. Met name betreft dit een betrouwbaar antilichaam tegen cycline D1 en FISH voor chromosomale translocaties.

De analyse richt zich in eerste instantie op discrepanties tussen de oorspronkelijke diagnose en de paneldiagnose. Hiertoe zijn de in totaal meer dan 40 lymfoomtypes gegroepeerd volgens *behandeling*: een ervaren hematoloog, met specifieke expertise in de behandeling van maligne lymfomen heeft die lymfomen die in principe dezelfde behandeling behoeven bij elkaar gezet (zie tabel 1). Tabel 2 geeft vervolgens een overzicht van de studiepopulatie, waarbij de diagnoses gegroepeerd zijn volgens tabel 1. Tabel 3 geeft de discrepante diagnoses volgens dezelfde groepering.

Table 1: Grouping of WHO lymphoma types included in pathology revision by the panel of expert pathologists
1. Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) / small lymphocytic lymphoma
2. Marginal zone lymphoma - nodal marginal zone lymphoma (NMZ) - extranodal marginal zone lymphoma (EMZ) - splenic marginal zone lymphoma (SMZ)
3. Follicular lymphoma grade I or II
4. Follicular lymphoma grade III
5. Mantle cell lymphoma (MCL)

- classic type - variant type
6. Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) - DLBCL medinastinal - DLBCL T cell rich - DLBCL intravascular
7. Burkitt and Burkitt-like lymphoma
8. B cell lymphoma with immunodeficiency - B cell lymphoma with immunodeficiency HIV - B cell lymphoma with immunodeficiency transplantation - B cell lymphoma with immunodeficiency other
9. Plasmacytome
10. T/NK cell lymphoma - lymphoblastic T-cell lymphoma - precursor T cell lymphoma - T-CLL - anaplastic T-NHL - Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma (EATL) - angio-immunoblastic lymphadenopathy (AILD) type T cell lymphoma - T-NHL periphery T-NHL not otherwise specified (NOS) - hepatosplenic T cell lymphoma
11. Classic Hodgkin lymphoma - nodular sclerosis HL - mixed cellular HL - lymphocyte depleted HL
12. Lymphocyte rich Hodgkin's lymphoma
13. Transformation between lymphoma subtypes
14. Low grade lymphomas, NOS
15. Other lymphoma, NOS

Table 2: Patients' and lymphoma characteristics of patients referred to the panel within 4 weeks, patients referred at a later moment, and patients not referred to the panel, and the total population

	Referred within 4 weeks	Referred after 4 weeks	Not referred	Total
Number of patients	43	118	183	344
Median age at diagnose [range]	62 [15-91]	67 [17-95]	61 [4-97]	63 [4-97]
Gender:				
Male	28 (65%)	71 (60%)	92 (50%)	191 (56%)
Female	15 (35%)	47 (40%)	91 (50%)	153 (44%)
Pathology laboratory				
A	8 (19%)	31 (26%)	65 (36%)	104 (30%)
B	23 (54%)	49 (42%)	118 (64%)	190 (55%)
C	12 (28%)	38 (32%)	-	50 (15%)
Median time between initial and panel diagnosis in months [range]	0.7 [0-1]	33 [1-110]	60 [8-107]	54 [0-110]
Time between initial and panel diagnosis				
Within 4 weeks	43 (100%)	-	-	43 (13%)
4 weeks - ≤3 months	-	25 (21%)	-	25 (7%)
> 3 - ≤ 6 months	-	15 (13%)	-	15 (4%)
> 6 - ≤ 12 months	-	6 (5%)	1 (1%)	7 (2%)
> 12 months	-	63 (53%)	182 (99%)	245 (72%)
Unknown	-	9 (8%)	-	9 (3%)

Lymphoma subtypes*				
CLL	1 (2%)	2 (2%)	10 (6%)	13 (4%)
Marginal Zone	3 (7%)	11 (9%)	11 (6%)	25 (7%) #
Follicular I,II	1 (2%)	13 (11%)	25 (14%)	39 (11%)
Follicular III	-	7 (6%)	7 (4%)	14 (4%)
Mantle cell	4 (9%)	7 (6%)	4 (2%)	15 (4%)
DLBCL	21 (49%)	38 (32%)	52 (28%)	111 (32%) †‡
Burkitt	-	3 (3%)	5 (3%)	8 (2%)
Immunodeficiency	-	5 (4%)	10 (6%)	15 (4%)
Plasmacytome	-	1 (0.8%)	1 (0.5%)	2 (0.6%)
T cell	-	8 (7%)	12 (7%)	20 (6%)
Classic Hodgkin	4 (9%)	13 (11%)	21 (12%)	38 (11%)
Rich Hodgkin	2 (5%)	2 (2%)	2 (1%)	6 (2%)
Transformation	3 (7%)	4 (3%)	3 (2%)	10 (3%)
Low grade, NOS	2 (5%)	-	7 (4%)	9 (3%)
Other, NOS	2 (5%)	4 (3%)	13 (7%)	19 (6%) ^

* Lymphoma subtypes: subtypes are diagnosed by the panel of experts and not the initial diagnose, because the panel diagnose was used as golden standard

One patient in this group was diagnosed with 2 tumours, next to the MZL a CLL was diagnosed.

† One patient in this group was diagnosed with 2 tumours, next to the DLBCL a T-cell lymphoma was diagnosed.

‡ One patient in this group was diagnosed with 2 tumours, next to the DLBCL a classic Hodgkin lymphoma was diagnosed.

^ One patient in this group was diagnosed with 2 tumours, next to the adenoma a DLBCL was diagnosed.

In totaal is 47% van de gevallen in het panel gezien, waarvan 27% binnen 4 weken. Dit is een periode waarin de panel diagnose een rol kan spelen bij de initiële behandeling. Indien de periode langer wordt zal over het algemeen de behandeling gestart zijn op basis van de oorspronkelijke diagnose. De verdeling van patienteigenschappen en diagnoses geeft aan dat het hier inderdaad een goede afspiegeling van de algehele bevolking betreft.

Het percentage discrepante diagnoses was 15%. Tabel 3 geeft de verschillen in detail weer. Het gaat daarbij om bekende lastige situaties: het graderen van folliculair lymfoom, het onderscheid tussen folliculair lymfoom en nodal marginale zone B-cellymfoom en zeldzame type lymfomen. Het is opvallend dat gevallen die in het panel besproken zijn in 11% een discrepantie lieten zien, terwijl gevallen die niet besproken waren in 18% een klinisch relevante discrepantie hadden. Hoewel de reden voor verwijzing naar het panel niet is vastgelegd is de verwachting dat vooral de lastigere casus worden ingebracht. Dit resultaat suggereert dan ook dat selectie niet verstandig is. Casus die binnen 4 weken in het panel werden gezien hadden de hoogste discordantie, hetgeen suggereert, dat casus die als consult zouden worden

ingestuurd, maar die kort voor een panelbijeenkomst werden gezien direct mee naar het panel zijn genomen.

Een belangrijke vraag is of een correcte diagnose ook tot een betere overleving leidt. Er bleek geen verschil in overall survival tussen patienten met en zonder discordante diagnose. Echter de groep patienten bij de discordantie na 4 weken werd vastgesteld bleken wel een slechtere overleving te hebben.

De conclusie van dit deel van de analyse is dat de oprichting van het panel in 2000 in een duidelijke behoefte voorzag omdat verbetering van de diagnostiek nodig was. Het panel was mede opgericht om een leereffect te creëren. De gegevens tonen ook dat er een zeer grote verbetering nodig is om paneldiagnostiek te kunnen verlaten.

Initial diagnosis	Panel diagnosis														
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.
1. CLL	11	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
2. Marginal	0	21	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1
3. Follicular I,II	0	0	35	5	0	1	0	0	0	0	1	0	1	2	1
4. Follicular III	1	1	2	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
5. Mantle cell	0	0	0	0	15	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6. DLBCL	0	0	0	0	0	106	1	1	0	0	1	0	7	0	4
7. Burkitt	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0
8. immunodeficiency	0	0	0	0	0	0	0	13	0	0	0	0	0	0	1
9. Plasmacytome	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
10. T cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0
11. Classic Hodgkin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	0	0	0	3
12. Rich Hodgkin	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	6	0	0	0
13. Transformation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
14. Low grade, NOS	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0
15. other/NOS	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	8
Total	13	25	39	14	15	111	8	15	2	20	38	6	10	9	19
% discordance	15%	16%	10%	36%	0%	5%	13%	13%	0%	0%	5%	0%	90%	44%	58%

Periode 2005/2006

In de periode 2005-2006 zijn er 508 nieuwe maligne lymfomen gediagnostiseerd in de IKO regio. Van 34 patiënten was het diagnostische biopt niet aanwezig binnen de laboratoria, meestal om dat de diagnose in een ziekenhuis buiten de regio werd gesteld. Er waren 7 patiënten met een cutaan lymfoom. Omdat deze casus standaard naar het nationale Cutane Lymfomenpanel worden gestuurd, zijn ze niet opgenomen in de studie. Van 60 patiënten was er een consult aangevraagd voordat de patiënt in het panel besproken was, deze zijn ook niet in de analyse meegenomen. Van 7 patiënten waren de gegevens niet compleet. De 7 gevallen die bij obductie werden gevonden en de 13 gevallen die op cytologisch onderzoek alleen zijn gesteld zijn niet in de analyse meegenomen. Er werden 129 nieuwe maligne lymfomen in het panel bekeken. In het kader van dit project zijn alle nieuwe maligne lymfomen uit de regio geïdentificeerd met behulp van de Nederlandse Kanker Registratie. Er bleken 251 gevallen niet primaire in het panel gezien. Deze gevallen zijn in speciale panelsessies beoordeeld, waarbij geen immunohistochemische markers of moleculaire testen zijn toegevoegd die in de betrokken periode nog niet beschikbaar waren.

Van de 380 patiënten met een nieuw maligne lymfoom hadden er 332 primair een correcte diagnose, en bij 48 (13%) was er sprake van discordantie.

De gegevens bevestigen dat er een duidelijke toename van de incidentie van maligne lymfomen is. Dit is een bekend gegeven in de Westerse wereld. Ten opzichte van de periode 2000/2001 is er een kleine afname van het aantal discrepante diagnoses (van 15% naar 13%). Er is echter bijna een verdubbeling van het aantal gevallen dat is ingezonden voor een consult (van 33 naar 60) en dat daarom niet in het panel is gezien. Aangezien aangenomen mag worden dat dit vooral de moeilijke gevallen zijn, verklaard dit mogelijk de lichte afname van discrepanties en is er waarschijnlijk een selectie opgetreden, doordat pathologen eerder tot consultatie overgaan. Dit is te meer waarschijnlijk omdat vanuit het laboratorium dat 2 nieuwe, relatief onervaren experts heeft gekregen vaker consulten is gaan inzenden, terwijl het laboratorium waar dezelfde experts aanwezig zijn geen verandering laat zien.

Er was net als in 2000/2001 vrijwel geen verschil in percentage discrepante diagnoses tussen de gevallen die direct in het panel waren gezien en de gevallen die retrospectief in het voor deze studie georganiseerde panel gezien waren. Het type discrepante diagnoses verschilt ook niet van de eerdere periode. Van de periode 2005/2005 zijn er geen klinische data beschikbaar en de periode is te kort om overlevingsgegevens te genereren.

Een vergelijking op detailniveau laat zien dat er in het laboratorium waar dezelfde experts het panel hebben bijgewoond in tweede periode iets minder discrepanties voorkwamen, terwijl in het andere laboratorium er iets meer zijn gekomen. Deze verschillen zijn echter niet significant.

De conclusie van dit gedeelte van de analyse is dat er dankzij het panel geen duidelijk betere primaire diagnostiek is ontstaan; dat ook na 5 jaar ervaring met het panel het percentage discrepante diagnoses nauwelijks is verminderd en dat selectie van gevallen voor panelbeoordeling onvoldoende is.

De conclusie van de analyse van de panelresultaten is eenduidig: patiënten met een maligne lymfoom hebben recht op een paneldiagnose voordat er behandeling wordt

gegeven. De gegevens suggereren dat een selectie door de lokale patholoog niet goed mogelijk is.

Mogelijkheden voor telepathologie, teleconferentie en digitale pathologie

Panels voor lymfoomdiagnostiek hebben 2 belangrijke logistiek bezwaren: de (lange) reistijd en de beperkt frequentie. Indien er pas behandeling kan plaatsvinden nadat er een paneldiagnose is gegenereerd, moet de frequentie van panelbijeenkomsten zodanig zijn dat de wachttijd niet te lang is. Hematologen geven aan dat een week na de oorspronkelijke diagnose acceptabel is. Dit betekent dat er wekelijks een panel zou moeten zijn, hetgeen op serieuze praktische bezwaren stuit. De ontwikkelingen in ICT zijn mogelijk een oplossing, en daarom zijn er in het kader van het project twee experimenten gedaan om tot panelbijeenkomsten zonder reistijd te komen. Het eerste experiment ging uit van gedigitaliseerd coupes, het tweede van live microscopie met videoconferencing.

Gedigitaliseerde coupes:

Het is tegenwoordig goed mogelijk om coupes te scannen en van de digitale beelden diagnoses te genereren. In een experiment dat buiten de scope van dit project valt is aangetoond dat de diagnostiek van darm biopsies betrouwbaar op digitale beelden kan plaatsvinden. Echter de diagnose van maligne lymfomen is veel complexer. De benodigde kwaliteit van de morfologie is aanzienlijk groter en per casus zijn er veel meer scans nodig, aangezien ook de immunohistochemie beoordeeld moet worden. Per casus zijn er 3-8 immunohistochemisch coupes en per panel bijeenkomst zijn er 10-20 gevallen te beoordelen, zodat er een groot aantal scans nodig zijn. Hoewel de ontwikkeling in de verbetering van scanners in hoog tempo gaat is dit een praktisch probleem dat nog niet op korte termijn op te lossen is. Desondanks is geprobeerd om een panelbijeenkomst met digitale coupes na te bootsen. Hiertoe werden 3 casus geheel gescand, inclusief de immunohistochemie. Pathologen van het IKZ lymfomenpanel werden verdeeld over drie verschillende ruimten met ieder een adequaat beeldscherm. De beelden werden bestuurd door de voorzitter van het panel, maar elke deelnemer kon de besturing overnemen en bepaalde gedeeltes van de coupe aanduiden met een muis. Er was tevens een audiosignaal, zodat ieder

elkaar continu kon horen. Er was geen tweede visueel signaal zodat men elkaar niet kon zien.

Na enige oefening was het mogelijke de communicatie geordend te laten verlopen. Helaas was met name de morfologie van de H&E coupe niet van voldoende kwaliteit om betrouwbaar een classificatie af te geven. Voor immunohistochemische coupes was dat wel het geval.

De conclusie van dit experiment was dat het moment om met digitale coupes te gaan werken nog niet aangebroken is voor een panel voor maligne lymfomen.

Telepathologie met videoconferencing:

In een tweede experiment werd geprobeerd vanuit 4 verschillende instellingen tegelijkertijd naar hetzelfde live microscopie beeld te kijken, terwijl op een tweede scherm de deelnemers te zien waren. Uiteraard was er ook een audiosignaal. Ondanks 3 pogingen met goede afspraken met ICT medewerkers van de verschillende ziekenhuizen is het niet gelukt om alle deelnemers gelijktijdig alle verbindingen aan te bieden. In een 1 op 1 situatie is dit wel gelukt.

In eerste instantie was de geringe vertraging in de beelden een probleem, omdat de voorzitter, te snel de morfologie aanbod. Na enige oefening kon dit probleem worden opgelost, wel gaat het proces van beoordelen hierdoor iets trager. Na deze opstartproblemen bleek het goed mogelijk tot een consensusdiagnose te komen en met elkaar over de casus te kunnen discussiëren.

De conclusie van dit experiment was dat het in principe mogelijk is om met telepathologie en videoconferencing een panel te organiseren. Deze manier van werken behoeft wel training en trekt een zware wissel op de ICT mogelijkheden.

Conclusies

De volgende conclusies kunnen uit het project getrokken worden:

1. In Nederland is een volledige dekking door regionale panels voor lymfomen, maar er is geen uniforme werkwijze

2. Alle patiënten met een nieuw maligne lymfoom hebben recht op een paneldiagnose of een consult van de casus bij een hematopatholoog.
3. Het leereffect van panels is onvoldoende om na 5 jaar ervaring een panel op te heffen.
4. Er is behoefte aan wekelijkse panels
5. Telepathologie met videoconferentie is potentieel een goede mogelijkheid om reistijd te voorkomen waardoor de frequentie van panelbijeenkomsten omhoog kan. Implementatie en training behoeft nog wel serieuze aandacht

Aanbevelingen

- 1. Organiseer een bijeenkomst van alle panels om de resultaten van dit project te bespreken**
- 2. Kom tot afspraken over een uniforme werkwijze van panels met de volgende elementen**
 - a. Elke nieuw geval van maligne lymfoom wordt in een panel gezien, of ter consultatie ingestuurd**
 - b. Er is een wekelijks panel**
 - c. Er komt een registratie van de panelresultaten**
- 3. Stimuleer dat IKNL zorgdraagt voor optimale telepathologie met videoconferentie in elke regio**
- 4. Neem deze werkwijze op in de landelijke richtlijn voor maligne lymfoom**