



Problématique de la discordance histo-immunohistochimique dans la prise en charge des lymphomes non Hodgkinien en Côte d'Ivoire.

The problem of histo-immunohistochemical discordance in the management of non-Hodgkin's lymphoma in Côte d'Ivoire

Silue DA*, Nanho DC, N'dathz E, Kouakou B, Kamara I, Bognini AS, Djeket R, Kouakou I, Koffi Kg

Service d'hématologie clinique, CHU de Yopougon, BP 3709 Abidjan 08, Abidjan, Côte d'Ivoire

*Auteur correspondant : SILUE Dohoma Alexis / E-mail : saintsdal@yahoo.fr / Adresse : 09 BP1692 Abidjan 09

Résumé

Contexte : La discordance diagnostique anatomo-immunohistochimique des lymphomes est une situation courante dans la prise en charge des lymphomes. En Afrique subsaharienne cette discordance entre l'analyse histologique et l'immunohistochimie prend une importance particulière car, contrairement aux pays développés, un long délai peut séparer la disponibilité des résultats. Les auteurs, ont comparé les lectures histologiques d'un référent local, avec celles d'un référent occidental.

Méthode : C'était une étude prospective analytique de mai 2017 à juin 2019 au service d'hématologie du CHU de Yopougon. La première lecture histologique s'effectuait dans les laboratoires d'anatomopathologie d'Abidjan et la seconde couplée à l'immunohistochimie au centre oncopole de Toulouse.

Résultats : L'âge variait de 9 à 78 ans, et le sex-ratio était de 1,6. L'anatomopathologiste référent local (L2) retrouvait une prédominance des lymphomes diffus à petites cellules (LDPC) à 33% et à grandes cellules (LDGC) à 30% sur les 60 cas lus, dont 23 avaient un diagnostic histologique antérieur effectué par un autre pathologiste (L1) qui trouvait 22% de LDPC, 17% de LDGC et 17% de lymphomes diffus à grandes et petites cellules (LDGPC). 12 cas de discordance sur ces 23 entre les 2 pathologistes locaux (52,17%) et 41,66% de discordance d'avec l'expert français portaient majoritairement sur les LDGC et LDPC. Dans 35/60 cas (58,4%) le diagnostic donné par l'anatomopathologiste référent était exact, mais le diagnostic a été précisé selon les sous types de la classification OMS-2016 dans 2/3 des cas (65,7%) et seulement 12 cas sur 60 de concordance absolue avec l'expertise française, soit 20%.

Conclusion : Le diagnostic provisoire fourni par le pathologiste local a été modifié dans près des 80% des cas par l'expert utilisant l'IHC. Ce taux de discordance traduit clairement l'importance IHC même dans les pays à revenu intermédiaire. Le système de santé de ces pays devrait en prendre compte.

Mots Clés : discordance - histologie - immunohistochimie - lymphome.

Summary

Context: Anatomical-immunohistochemical diagnostic (IHC) mismatch of lymphomas is a common situation in lymphoma management. In sub-Saharan Africa, this discordance between histological analysis and immunohistochemistry is particularly significant because, unlike in developed countries, there can be a long delay between the availability of results. The authors compared the histological readings of a local referent with those of a Western referent.

Methods: It was a prospective analytical study from May 2017 to June 2019 at the hematology department of Yopougon University Hospital. The first histological reading was carried out in the anatomical pathology laboratories of Abidjan and the second coupled with immunohistochemistry at the oncopole center of Toulouse.

Results: The age ranged from 9 to 78 years, and the sex ratio was 1.6. The local referring pathologist (L2) found a predominance of diffuse small cell lymphomas (DSCL) at 33% and large cell lymphomas (DLCL) at 30% in the 60 cases reviewed, 23 of which had a previous histological diagnosis made by another pathologist (L1) who found 22% DSCL, 17% DLCL, and 17% diffuse large and small cell lymphomas (DLSCL). Of these 23 cases, 12 cases of disagreement between the two local pathologists (52.17%) and 41.66% of disagreements with the French expert mainly concerned DLCL and DSCL. In 35/60 cases (58.4%), the diagnosis given by the referring pathologist was correct, but the diagnosis was specified according to the subtypes of the WHO-2016 classification in 2/3 of cases (65.7%) and only 12 out of 60 cases showed absolute agreement with the French expert, i.e., 20%.

Discussion: The provisional diagnosis provided by the local pathologist was changed in almost 80% of cases by the expert using the IHC. This discordance rate clearly reflects the importance of IHC even in middle-income countries. The healthcare system in these countries should take this into account.

Key words: Discordance - Histology - Immunohistochemistry - Lymphoma.



Introduction

La confiance accordée à un résultat d'analyse paraclinique est primordiale pour le clinicien et pour une meilleure prise en charge du patient [1]. En hématologie clinique, le diagnostic d'un lymphome relève essentiellement de l'étude histologique et immunohistochimique (IHC). La discordance diagnostique immunohistochimique entre deux lectures d'un même échantillon est estimée à 20% dans des séries occidentales [2]. Prendre en charge un lymphome sur la base d'un diagnostic histologique est une situation courante dans la prise en charge des hémopathies malignes surtout en Afrique ; notamment dans les pays à revenu intermédiaire. En Côte d'Ivoire, et dans toutes l'Afrique sub-saharienne, l'analyse histologique prend une importance particulière, contrairement aux pays développés [3] avec parfois un délai d'attente de l'immunohistochimie (IHC) très long. Par conséquent, certains patients sont traités dans l'urgence sur la base du résultat histologique. Dans cette étude, nous évaluons la validité et la fiabilité de l'analyse histologique faite sur place en considérant l'IHC réalisée dans un laboratoire indépendant comme test de référence. Secondairement, nous avons déterminé différents taux de discordance, entre les résultats histologiques de première ligne et, d'une part avec une seconde relecture histologique locale référente puis, d'autre part entre ce dernier et un laboratoire indépendant français.

Méthodes

Etudes

Nous avons mené une étude diagnostique, prospective comparative et analytique multicentrique.

Elle s'est déroulée de mai 2017 à décembre 2019 au service hématologie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Yopougon. La première lecture histologique s'effectuait dans les laboratoires d'anatomopathologie des CHU d'Abidjan et la seconde au centre oncopole de Toulouse, qui réalisait simultanément l'immunohistochimie. De juillet 2020 à septembre 2022. Ils ont consolidé et analysé les premiers résultats.

Population

Nous avons suivi une cohorte de 60 patients inclus selon les critères suivants :

- adultes (15-75 ans) et enfants (5-15 ans), chez qui le diagnostic de lymphome a été posé sur la base d'une analyse histologique effectuée à Abidjan par un de nos anatomopathologistes de première ligne ;
- adultes (15-75 ans) et enfants (5-15 ans) qui présentaient un syndrome tumoral fortement évocateur de lymphome et qui acceptaient le prélèvement biopsique pour analyse histologique par notre anatomopathologiste référent local ;
- signature d'un consentement éclairé écrit.

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- impossibilité d'une relecture par le laboratoire indépendant français de la pièce biopsique ayant permis d'inclure le cas ;
- Infection à Virus Immunodéficience acquis Humain (VIH) et/ou antécédent de cancer ;
- Espérance de vie estimée à moins de 3 mois.

Procédures

Nous disposions d'une part de 23 échantillons de biopsies avec un résultat histologique évoquant un lymphome, diagnostiquées par tout autre anatomopathologiste national, que nous appelons (L1) que nous faisons une deuxième lecture histologique par l'anatomopathologiste local référent dénommé (L2). D'autre part 37 biopsies de cas de forte suspicion de lymphome, lues par notre référent local (L2) dans un délai de 10 jours en moyenne. Soit 60 pièces de biopsie qui ont ensuite été expédiées, sans le résultat, au laboratoire expert indépendant du Toulouse-Oncopole appelé (L3) pour une relecture histologique couplée à l'immunomarquage disponible dans un délai de 10 à 15 jours. Le traitement en général était symptomatique ou cyto-réducteur en attendant le diagnostic définitif.

Analyse des données

À l'aide d'une fiche d'enquête Excel, nous avons recueilli les données sociodémographiques, les données préthérapeutiques cliniques et paracliniques y compris les résultats diagnostiques. Nous avons utilisé le logiciel SPSS Statistics version 26 pour les analyses de données.

Résultats

Notre échantillon était composé de 60 patients. La figure 1 illustre le diagramme des flux.

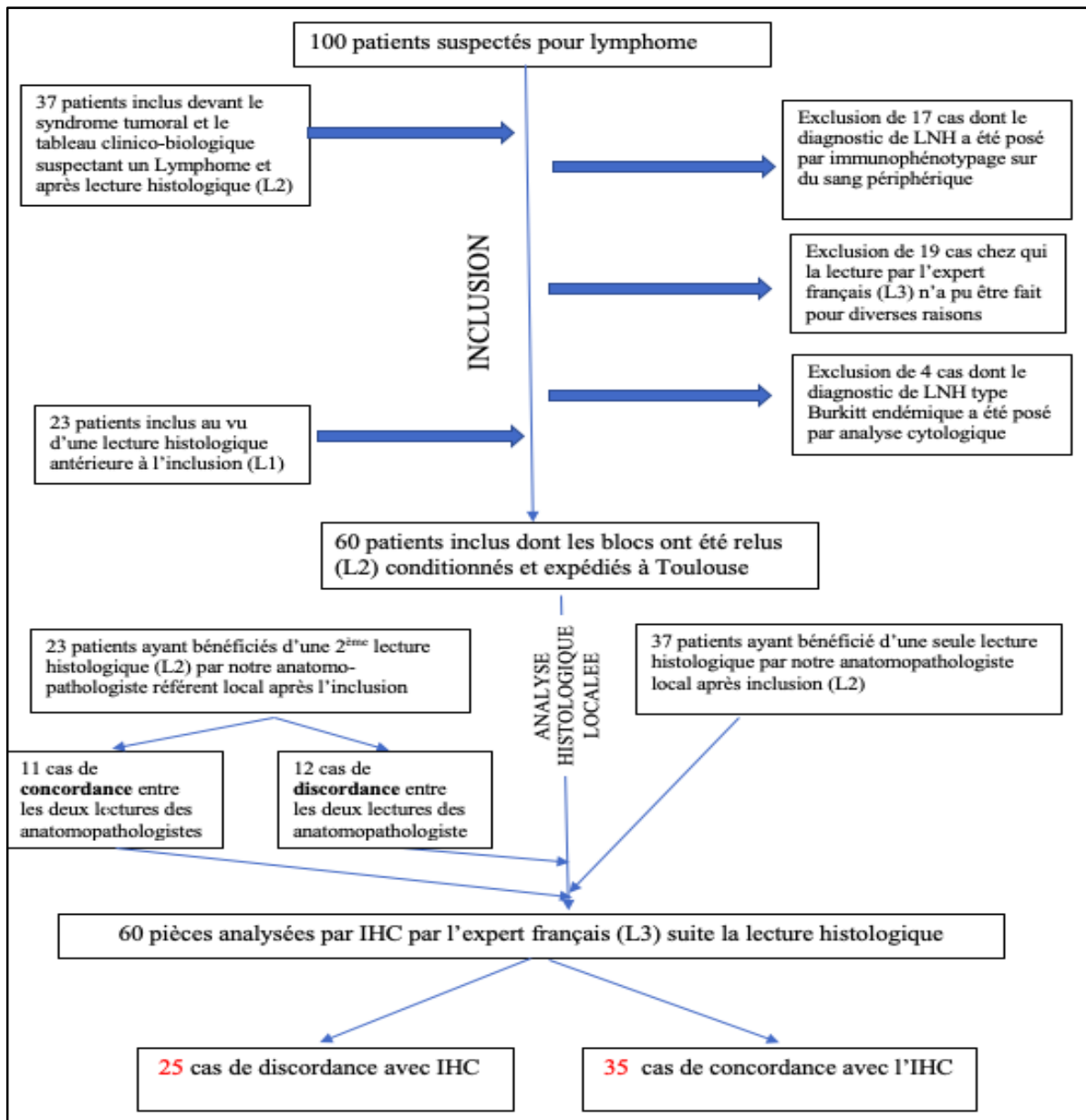


Figure 1 : Diagramme de flux

Nos patients étaient âgés de 9 à 77 ans, la médiane et la moyenne d'âge étaient quasi superposables de 47 ans. Ils étaient majoritairement de sexe masculin, soit un sex ratio de 1,6. Ils étaient quasiment tous en

activité même si les deux tiers résidaient dans la capitale économique et 77 % d'entre eux étaient issus d'un niveau social défavorable (tableau I).

Tableau I : données sociodémographiques

SEXE	Sex Ratio =1,6 M = 37 F = 23	
AGE	Moyenne = 46,68 ans ± 16,8 Age médian = 47,5 ans Extrêmes = 10-77 ans Premier et 3 ^e quartile : Q1= 33ans ; Q3 = 60,25 ans	
	Tranche d'âges (ans)	Effectif (N)
	5-15	2
	16 à 30	10
	31 à 45	16
	46 à 60	15
61 à 75	16	
≥ 76	1	
ACTIVITE SOCIO ECONOMIQUE	Actifs = 59 (98 %) Inactifs = 01 (2 %)	
LIEU DE RESIDENCE :	Abidjan = 40 (67 %) Hors d 'Abidjan 20 = (33 %)	
NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE	Bas = 46 (77 %) Moyen = 14 (23 %)	
COMORBIDITES	Oui = 8 (13 %) Non = 52 (87 %)	



Vingt-trois patients ont eu un premier diagnostic histologique par un pathologiste national local (L1) autre que notre référent (L2) antérieur à leur prise en charge dans notre étude (tableau II). Pour ces 23 patients, nous avons fait effectuer une 2^{ème} lecture. Pour les 37 autres patients, il n'y a eu qu'une seule lecture (tableau II) par notre référent local (L2). On

notait une prédominance des lymphomes diffus à petites cellules (33 %) et les diffus à grandes cellules (30 %) sur les 60 cas lus par le référent local (L2) (tableau II) contre, respectivement, 22 % et 17 % pour l'anatomopathologiste de première ligne (L1) sur un plus petit échantillon de 23 lectures.

Tableau II : Résultats histologiques

DIAGNOSTIC	EFFECTIF	POURCENTAGE
Résultats histologiques des anatomopathologistes (L1) n= 23		
LDPC (<i>lymphome diffus à petites cellules</i>)	5	22 %
LDGC (<i>lymphome diffus à grandes cellules</i>)	4	17 %
LDGPC (<i>lymphome diffus à grandes et petites cellules</i>)	4	17 %
LF Grade I (<i>lymphome folliculaire</i>)	1	4 %
LH (<i>lymphome hodgkinien</i>) prédominance lymphocytaire	1	4 %
LH scléro-nodulaire	2	9 %
LH cellularité mixte	1	4 %
LH déplétion lymphocytaire	1	4 %
Lymphome. Lymphocytaire	1	4 %
Lymphome ganglionnaire	1	4 %
LZM (<i>lymphome à zone marginale</i>) de type MALT	1	4 %
LDPC (<i>lymphome diffus à petites cellules</i>) ou tumeur neuro ecto-dermique	1	4 %
Résultats histologiques du pathologiste référent local (L2) n= 60=23+37		
LDPC (<i>lymphome diffus à petites cellules</i>)	20	33 %
LDGC (<i>lymphome diffus à grandes cellules</i>)	18	30 %
LDGPC (<i>lymphome diffus à grandes et petites cellules</i>)	6	10 %
LF Grade I (<i>lymphome folliculaire</i>)	1	2 %
LF grade I ET II	2	3 %
LH (<i>lymphome hodgkinien</i>) sclero-nodulaire	7	12 %
LH cellularité mixte	3	5 %
Lymphome lymphocytaire	1	2 %
Lymphome de Burkitt	1	2 %
Hyperplasie folliculaire	1	2 %

Le tableau III illustre la concordance de lecture faite par les anatomopathologistes ivoiriens (L1 et L2) d'une part et d'autre part avec le référent français (L3).

Tableau III : Fiabilité et validité diagnostique de la lecture anatomopathologique (L1 VS L2) et (L2 versus L3)

PREMIERE LECTURE		DEUXIEME LECTURE	
Discordance du resultat histologique L1 et L2 : 12 / 23 soit 52 %			
Diagnostic antérieur (L1)	Effectif	Diagnostic du référent local (L2)	Effectif
LDGPC (<i>lymphome diffus à grandes et petites cellules</i>)	3	LDGC (<i>lymphome diffus à grandes cellules</i>)	3
LDGC (<i>lymphome diffus à grandes cellules</i>)	1	LDPC (<i>lymphome diffus à petites cellules</i>)	1
LDPC (<i>lymphome diffus à petites cellules</i>)	1	Lymphome de Burkitt	1
Lymphome ganglionnaire	1	Hyperplasie folliculaire	1
LH (<i>lymphome Hodgkinien</i>) à culturalité mixte	1	Lymphome folliculaire grade I et II	1
LH déplétion lymphocytaire	1	LH sclero-nodulaire	1
LH prédominance lymphocytaire	1	LDGC (<i>lymphome diffus à grandes cellules</i>)	1
L. folliculaire grade I	1	LDPC (<i>lymphome diffus à petites cellules</i>)	1



LZM (<i>lymphome à zone marginale</i>) de type MALT	1	LH prédominance lymphocytaire	1
LDPC (<i>lymphome diffus à petites cellules</i>) ou tumeur neuro ecto-dermique	1	LDPC (<i>lymphome diffus à petites cellules</i>)	1

Discordance du resultat histologique L2 et L3 : 25 / 60 soit 42 %

Diagnostic du réfèrent local (L2)	Effectif	Expert indépendant (L3)	Effectif
LDGC (<i>lymphome diffus à grandes cellules</i>)	8	Lymphome Folliculaire grade III	1
		LLC/Lymphome Lymphocytaire (<i>Leucémie Lymphocytaire Chronique</i>)	2
		lymphome T Lymphoblastique	3
		lésion bénigne	1
		Lymphome Folliculaire grade I et II	1
LDPC (<i>lymphome diffus à petites cellules</i>)	10	L de Burkitt	1
		Lésion bénigne	2
		Lymphome T	3
		Lymphome Lymphoblastique T	2
		LDGC <i>lymphome diffus à grandes cellules</i>) B non GC	2
Lymphome de Burkitt	1	LH classique à cellularité mixte	1
Lymphome folliculaire grade I et II	2	LDGC <i>lymphome diffus à grandes cellules</i>) B non GC	1
		LZM MALT	1
LDGPC (<i>lymphome diffus à grandes et petites cellules</i>)	3	Pas de malignité	1
		Lymphome T	2
LH scléro nodulaire	1	LDGC <i>lymphome diffus à grandes cellules</i>) anaplasique	1

Il s'agissait en premier d'évaluer le niveau de concordance entre les résultats du même test soumis à deux observateurs différents. Il s'est révélé 12 cas sur 23 ou les 2 anatomopathologistes ivoiriens donnaient des résultats différents soit 52%. Ensuite il s'est agi de comparer l'ensemble de l'échantillon entre L2 et L3

Il en est ressorti une discordance de près 42% portant majoritairement sur les diagnostics de LDGC (*lymphome diffus à grandes cellules*) et LDPC (*lymphome diffus à petites cellules*). Nous avons noté 4 cas diagnostiqués à tort comme des lymphomes et redressés par le laboratoire expert indépendant (L3) comme maladies bénignes.

Dans 35/60 cas (58%) des cas, le diagnostic donné par l'anatomopathologiste réfèrent local (L2) était exact, mais le diagnostic a été précisé selon les sous-types en rapport avec la classification OMS 2016 dans 2/3 des cas. Dans 12 cas sur 60 (20%) nous avons observé une concordance L2 avec l'expertise française (L3), soit 20%.

Enfin, en comparant chacun des résultats L1 et L2 à l'examen de référence L3, on notait un taux de discordance L1/L3 de 7 / 12 soit 58%, un taux de discordance L2/L3 de 2/12 soit 17% et dans 3 cas /12, aucun anatomopathologiste ne donnait le bon diagnostic soit 25%.

Discussion

Nous avons considéré les discordances entre les lectures histologiques des anatomopathologistes de

première ligne (L1) et notre réfèrent local (L2) sur l'interprétation de la même pièce biopsique, et entre les lectures de notre réfèrent local (L2) et du laboratoire expert indépendant (L3). Les discordances pouvaient porter sur le type ou le sous-type histologique et selon les classifications OMS 2016.

Les résultats morphologiques selon les techniques histologiques de routine étaient rendus (tableau II) selon la working formulation [4, 5] et ont montré des insuffisances, surtout avec de nos jours, l'utilisation de la théranostique et la thérapie ciblé. Les résultats de l'expert français étaient rendus selon l'OMS 2016 [6]. Les approches thérapeutiques individualisées pour des sous-types de lymphomes distincts, rendent inconcevable de traiter un lymphome sur la base de l'histologie uniquement : il est devenu indispensable de poser un diagnostic précis avant de commencer le traitement [7]. Des études antérieures ont confirmé l'impact de l'examen par des experts sur la prise en charge des lymphomes en comparant le diagnostic initial à une 2^{ème} lecture dite experte [8, 9], et ont rapporté un taux de discordance très variable. Toutes ces études étaient occidentales.

Les deux qualités complémentaires d'un outil diagnostique sont la fiabilité et la validité diagnostique selon les recommandations internationales [1]. La fiabilité d'un test diagnostique est sa capacité à fournir la même mesure chez les mêmes sujets. Les deux aspects les plus usuels de la fiabilité sont la répétabilité et la



concordance inter-observateurs. Pour être utile, un test doit en effet donner les mêmes résultats quand il est répété ou quand un observateur différent l'applique ou l'interprète chez le même sujet dans les mêmes conditions.

Dans notre étude, nous avons rapporté une discordance de 12 cas sur 23 échantillons, soit 52% entre les lectures de biopsie ganglionnaire de première ligne (L1) et du référent local (L2) (tableau III).

La validité diagnostique d'un test est définie comme sa capacité à mesurer la présence ou l'absence de la maladie. Pour pouvoir évaluer cette capacité, il est indispensable de comparer les résultats du test à un test de référence. Quand ce test de référence fournit le diagnostic de certitude sur la présence ou l'absence de la maladie, on le nomme Gold standard. Le gold standard dans les lymphopathies est l'IHC.

Dans notre étude, le diagnostic provisoire fourni local sur les 60 pièces était rendu conformément à la working formulation [4]. Nous avons noté un taux de discordance de 42% soit 25 cas où le diagnostic a été profondément redressé après une nouvelle analyse par un expert utilisant l'IHC et rendu selon la classification OMS 2016 [6]. Un tel taux de discordance fait de l'IHC un examen incontournable. En effet, notre référent était plus fiable dans près de 60% des cas lorsque les deux lectures étaient discordantes. Ceci peut s'expliquer par le fait que notre référent travaillait dans le cadre d'un protocole d'étude où la technique de conditionnement du bloc de biopsie et la méthode de lecture étaient plus élaborées, ou que le pathologiste était plus expérimenté. De plus, dans le cadre de la collaboration notre référent avait bénéficié d'une formation sur les nouvelles techniques à Oncopole Toulouse dans le service d'anatomopathologie. La discordance d'avec IHC s'expliquerait par le fait que le référent local a utilisé la coloration H E (Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine) sans IHC, de ce fait un taux de discordance élevé était attendu, en particulier pour la classification des lymphomes à petits cellules B et T. Déjà en 2008, l'OMS [10] individualisait jusqu'à 80 sous types de lymphomes dont certains sont rares et difficiles à reconnaître pour les anatomopathologistes même expérimentés. En outre, le diagnostic précis des hémopathies malignes nécessite de nos jours de multiples lectures IHC [11] et des tests de biologie moléculaire tels que la FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) ou la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) qui ne sont pas disponibles dans nos laboratoires en Afrique subsaharienne. A titre de comparaison, selon une étude similaire de Laurent C en 2017 le taux de discordance en France entre l'anatomopathologiste référent et un expert était de 20%, et presque la

moitié des cas correspondant à la reclassification du sous-type de LNH B [9].

Nous n'avons pas considéré le résultat de l'IHC (L3), comme discordant, lorsque sa description histologique était similaire à celle de l'anatomopathologiste ivoirienne (L2) et que le marquage immunologique apportait plutôt une précision diagnostique supplémentaire, en spécifiant le sous-type diagnostic. En conséquence, nous avons maintenu le traitement débuté dans l'urgence, lorsque le résultat anatomopathologique n'était pas modifié et que seule la précision immuno-chimique était apportée sans imposer une modification du traitement. Dans 35/60 cas, le diagnostic donné par l'anatomopathologiste référent local (L2) était exact, mais il a été précisé selon les sous-types en rapport (23/60 cas) avec la classification OMS 2016 [6] par le laboratoire expert indépendant utilisant l'IHC (L3) soit 58 % des cas de concordance. Dans 2/3 des cas cette précision concernait les sous-entités des LNH et les grades des lymphomes folliculaires. Dans une autre étude ivoirienne récente, Koffi et al. [3] en considérant les sous-types diagnostiques comme discordant, selon les mêmes définitions et critères, a rapporté un taux de discordance plus élevé de 58,8% entre l'histologie lue par l'anatomopathologiste référent local et l'expert français. En considérant ce critère de discordance, le nôtre pourrait être plus élevé (80%) car seulement dans 12 cas sur 60 nous observons une concordance absolue, soit 20%. Ces cas étaient essentiellement des cas de lymphome de Hodgkin. Ceci pourrait s'expliquer par la relative aisance à poser le diagnostic de lymphome de Hodgkin grâce à l'identification de la cellule de Reed Steinberg ou ses variantes. En ce qui concerne l'impact thérapeutique, nos patients n'ont été traités qu'après le diagnostic définitif car il était obtenu rapidement dans un délai de 10 jours. D'autres auteurs comme Bowen [8], ont pu démontrer un impact potentiel sur les soins aux patients dans 17,4% mais pouvant être plus élevés [2, 12].

La petite taille de notre échantillon ne nous a pas permis le calcul du taux de concordance et sa puissance avec le coefficient kappa.

Conclusion

La discordance entre l'histologie et l'IHC est attendue dans tous les cas car l'IHC est le gold standard. Néanmoins, dans nos pays où l'histologie est encore beaucoup utilisée du fait de l'indisponibilité de l'IHC, il était important de l'évaluer et d'encourager nos autorités à donner les moyens de réalisation de l'IHC à nos anatomopathologistes mais aussi de motiver ces derniers à traiter rigoureusement la lecture anatomopathologique des lymphomes compte tenu



du taux élevé de discordance et ne pas hésiter à demander une seconde lecture collégiale.

Conflit d'intérêt : Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Approbation Éthique : Nous avons obtenu le consentement signé de tous les patients inclus dans l'étude.

Contribution des auteurs : KOFFI KG a conçu l'étude Silue D A a collecté les données à partir du dossier du patient, a conçu l'observation, rédigé le manuscrit. Tous les auteurs ont participé à la collecte des informations médicales à travers le suivi des patients et revu le manuscrit final et ont donné leur accord pour sa soumission.

Disponibilité des données : l'ensemble de données utilisés et/ou analysés au cours du présent travail sont disponibles sur demande auprès de l'auteur correspondant.

Financement : Ce travail n'a bénéficié d'aucun financement

Remerciements : au référent local (L2), le service d'anatopathologie du regretté professeur EFFI B et de l'expert international indépendant (L3), l'équipe de Toulouse oncopole du professeur Laurent C, Ce travail ne constitue pas une Évaluation de leur laboratoire respectifs.

REFERENCES

- 1- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2003 7; 138(1): W1-12
- 2- Lester JF, Dojcinov SD, Attanoos RL, O'Brien CJ, Maughan TS et al. The clinical impact of expert pathological review on lymphoma management: a regional experience. *Br J Haematol.* 2003; 123(3): 463-8
- 3- Koffi KG, Silué DA, Laurent C, Boidy K, Kouï S, Compaci G et al. AMAFRICA, a patient-navigator program for accompanying lymphoma patients during chemotherapy in Ivory Coast: a prospective randomized study. *BMC Cancer.* 2019, 23; 19(1): 1247
- 4- Aggarwal D, Gupta R, Singh S, Kudesia M. Comparison of working formulation and REAL classification of non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 52 cases. *Hematology.* 2011; 16(4): 195-9
- 5- National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer.* 1982 15; 49(10): 2112-35
- 6- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016; 127(20): 2375-90
- 7- Camicia R, Winkler HC, Hassa PO. Novel drug targets for personalized precision medicine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive review. *Mol Cancer.* 2015, 11; 14 : 207
- 8- Bowen JM, Perry AM, Laurini JA, Smith LM, Klinetobe K, Bast M et al. Lymphoma diagnosis at an academic centre: rate of revision and impact on patient care. *Br J Haematol.* 2014; 166(2): 202-8
- 9- Laurent C, Baron M, Amara N, Haioun C, Dandoit M, Maynadié M, et al. Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients From the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol.* 2017; 20; 35(18): 2008-2017
- 10- Swerdlow SH, Campo E, Harris N. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4) Lyon, France, IARC Press, 2008
- 11- Wilkins BS. Pitfalls in lymphoma pathology: avoiding errors in diagnosis of lymphoid tissues. *J Clin Pathol.* 2011; 64(6): 466-76
- 12- Matasar MJ, Shi W, Silberstien J, Lin O, Busam KJ, Teruya-Feldstein J et al. Expert second-opinion pathology review of lymphoma in the era of the World Health Organization classification. *Ann Oncol.* 2012; 23(1): 159-166