

Un Estudio sobre la Variabilidad en el Diagnóstico de la Enfermedad

Salman Requejo¹, Mariano D'Annuncio²

¹*Departamento de Ingeniería Informática y Ciencias de la Computación,
Universidad de Concepción, Concepción, Chile.*

²*Departamento de Computación e Informática,
Universidad Católica del Maule, Talca, Chile*

Resumen

La variabilidad en el diagnóstico de la enfermedad se ha convertido en un tema importante. Esta variabilidad tiene un impacto en el uso de los recursos médicos, así como en la salud de los pacientes. Este artículo describe el diagnóstico actual y el manejo de los pacientes con cáncer.

Palabras clave: Variabilidad, diagnóstico, enfermedad, cáncer.

1. Introducción

El cáncer anal todavía se considera una afección rara en la población general, a pesar de los informes de que la incidencia está aumentando en los últimos años en determinados grupos de población reconocidos como de riesgo para su desarrollo. En la población general, la incidencia de la neoplasia varía de 0,8 a dos casos por 100.000 habitantes, pero en grupos de población de riesgo la incidencia se llega a ser 70 a 120 veces mayor.

En virtud de su reconocida asociación con infección continua causada por el papilomavirus humano en individuos que presentan algún grado de inmunoincompetencia, se considera que el cáncer anal presenta un comportamiento similar al cáncer cervical, afección mucho más estudiada.

Así como para el cáncer del cuello del útero, el El cáncer anal es precedido por lesiones precursoras, las neoplasias intraepiteliales anales (NIA), que se clasifican en tres categorías ascendentes, de acuerdo con su reconocido potencial para la transformación maligna: NIA-I, NIA-II y NIA-III. En virtud del considerable grado de desacuerdo inter y intraobservadores en el análisis diagnóstico de lesiones intraepiteliales cervicales (NIC), la tendencia actual es la de condensar la clasificación trina original (NIC-I, NIC-II, NIC-III) en la binaria propuesta por el Consenso de Bethesda, de 2001¹³. De este modo, de forma análoga, la NIA-I ha sido denominada lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), mientras que que NIA-II y NIA-III forman una única categoría denominada lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL).

A pesar de este esfuerzo regulador aún persisten algunas dificultades diagnósticas en la diferenciación entre LSIL y HSIL y, especialmente en el canal anal, algunas dificultades interpretativas pueden ocurrir en la diferenciación entre cambios inflamatorios reactivos de la zona de transición anal y aquellas que deberían considerarse lesiones intraepiteliales escamosas anales (ASIL), sea de bajo o de alto grado.

Estudios que abordan este tema normalmente son conducidos por patólogos con grados reconocidos de experiencia en el diagnóstico del cáncer anal y de sus lesiones precursoras y no reflejan lo que, muy probablemente, es más observado en la práctica diaria de servicios de patología general. Debido a la baja incidencia y prevalencia del cáncer anal, en todas sus fases evolutivas en la población general, la enfermedad es raramente observada en la práctica clínica diaria de estos servicios.

La Fundación de Medicina Tropical del Amazonas (FMT-AM) es una institución del estado de Amazonas especializada en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas y tropicales. Concentra el tratamiento de la mayoría de los casos de sida del Amazonas y promueve el seguimiento de una proporción significativa de pacientes VIH-positivos. Para 2006, la FMT-AM no poseía política de rastreo rutinario de los pacientes atendidos en la institución bajo riesgo de el desarrollo del cáncer anal y sus lesiones precursoras. Con el inicio de las actividades del Ambulatorio de Coloproctología de la institución, en enero de 2007, hubo el advenimiento de una súbita y nueva demanda en su Servicio de Patología: la del procesamiento histopatológico e interpretación de especímenes de biopsias anales realizadas en los pacientes bajo riesgo de desarrollar el cáncer anal. Patólogos con amplia experiencia en las manifestaciones histopatológicas de enfermedades tropicales e infecciosas entonces enfrentados con un nuevo desafío: el de identificar precisamente las lesiones que, hasta entonces, eran raramente observadas en la institución.

Una vez que la conducta a tomar frente a una la lesión asociada al cáncer anal depende directamente de su el diagnóstico histopatológico preciso, es de la mayor importancia que las decisiones que se adopten se basen en pruebas sólidas en cuanto a la presencia o ausencia de ASIL o cáncer.

Este estudio fue concebido para analizar la variabilidad interobservadores en el diagnóstico precoz del cáncer anal en un servicio de patología especializado en el diagnóstico de enfermedades infecciosas, pero ninguna experiencia previa especial en el diagnóstico del cáncer anal y de sus lesiones precursoras. Se ha previsto reproducir lo que probablemente es más común en la mayoría de los casos servicios de patología en todo el mundo.

2. Métodos

Este es un estudio observacional de concordancia diagnóstica entre patólogos, de los hallazgos histopatológicos de biopsias anales realizadas en pacientes VIH-positivos y VIH-negativos, con o sin otras condiciones o comportamientos de riesgo para el desarrollo del cáncer anal. Hubo enmascaramiento de los patólogos en relación con los datos clínico-epidemiológicos de los pacientes, así como de las características macroscópicas de los especímenes anales.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Búsqueda de la FMT-AM (CEP / FMT-AM 1768/2006) y es parte de un proyecto destinado a evaluar los métodos diagnósticos más comúnmente empleados en la detección del cáncer anal y de sus lesiones precursoras, en pacientes acompañados en el Ambulatorio de Coloproctología de la institución, entre enero de 2007 y diciembre de 2008.

Todos los fragmentos enviados a la biopsia fueron por parte de los coloproctólogos, de la zona de transición anal (ZTA) mediante el empleo de anuspia con magnificación de imagen, de acuerdo con el protocolo ya descrito²⁰. Los procedimientos fueron precedidos de aclaración del paciente y la firma del término de consentimiento informado.

Los especímenes se fijaron en la solución de formalina tamponada al 10% y enviados a los laboratorios del Departamento de Patología de la FMT-AM para procesamiento y análisis. Cortes de 4 μ m de los especímenes incluidos en bloques de parafina fueron preparados y coloreados por el método de la hematoxilina-eosina. Cada lámina producida fue identificada por un número aleatorio que no daba indicios sobre el origen del espécimen. Los diagnósticos posibles fueron: INS (insatisfactorio para el análisis), AEE (ausencia de epitelio escamoso), NEG (negativo para ASIL o cáncer), ACB / I (cambios de las células benignas / inflamación), ACU (condiloma acuminado), LSIL, HSIL, CECIS (carcinoma espinocelular in situ), CECIN (CEC invasivo), ADCis (adenocarcinoma in situ), ADCin (ADC invasivo). Los criterios diagnósticos para la definición de ACU, LSIL, HSIL y CEC ya se han descrito.

Tres patólogos mayores con 35, 28 y 13 años de experiencia en Patología General, participaron inicialmente del estudio, examinando las láminas de manera individual. Los patólogos examinaron hojas con numeración aleatoriamente, sin tener datos clínico-epidemiológicos de los pacientes o descripciones macroscópicas de los tejidos de donde los especímenes fueron retirados. Durante un período de nueve años meses después del término de la realización de las biopsias anales, las reuniones se realizaron para la lectura de consenso de las hojas previamente diagnosticadas. En estas reuniones, las las hojas fueron re-examinadas conjuntamente por los tres patólogos en microscopio con óptica compartida.

Todos los resultados histopatológicos fueron compilados por uno de los investigadores que no participó en las sesiones de lectura de las láminas.

El análisis estadístico de las variables categóricas representadas por los diagnósticos histopatológicos de las lecturas individuales y de la lectura de consenso fue realizada por el estudio de la frecuencia con la que los diagnósticos emitidos de acuerdo con la lectura de consenso, llevándose en consideración de los resultados de los intervalos de confianza de 95% y de las pruebas del chi-cuadrado o "G" para las tablas de contingencia. La concordancia entre los diagnósticos individuales de los patólogos y los de consenso también se estudió por el cálculo del coeficiente kappa. El programa BioEstat 5.0 se utilizó para el cálculo de las frecuencias, de los intervalos de confianza y del coeficiente kappa²². la el grado de concordancia interobservadores fue evaluado si de acuerdo con los criterios propuestos por Landis y Koch²³. Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

3. Resultados

De un total de 372 pacientes estudiados, 1643 se realizaron interpretaciones histopatológicas de biopsias anales. De estas, 502 fueron seleccionadas aleatoriamente para la lectura de consenso. La demuestran la relación entre todos los diagnósticos individuales inicialmente emitidos con los de consenso. Las casillas sombreadas en gris indican concordancia completa entre el diagnóstico individual inicial y el diagnóstico de consenso. Nueve de los 11 posibles los diagnósticos proyectados fueron efectivamente observados.

La distribución de las frecuencias de diagnóstico individuales concordantes (suma de los valores existentes en las casillas grises de la tabla 2) o discordantes (suma de los valores en las casillas no sombreadas de la tabla 2) en relación con la lectura de consenso está demostrada en la Tabla 3. Se puede percibir que la concordancia absoluta entre cada diagnóstico individual y el consensual correspondiente se observó en sólo el 34,5% de las lecturas histopatológico. También se puede evidenciar que, mucho aunque las cantidades numéricas de lecturas de cada patologista han sido muy diferentes, no hubo diferencia estadística entre ellas cuando se analizó la proporción de resultados concordantes positivos y negativos. Sin embargo, las conclusiones relativas al patólogo 1 deben interpretarse con cautela, debido al pequeño número de cuchillas que interpretó individualmente, lo que se reflejó en amplios intervalos de confianza del 95%. El análisis kappa de concordancia entre los diferentes diagnósticos iniciales y los correspondientes de consenso revelaron un índice malo.

Para las , los resultados INS, AEE y ACB / I se incluyeron entre los resultados NEG. Las categorías los diagnósticos INS y la AEE se consideraron NEG, pues, así procediendo, el 80% de las combinaciones diagnósticas observadas fueron contempladas. Para la tabla 5, los resultados ACU se incluyeron entre los LSIL.

La contraponen las lecturas histopatológicas iniciales con las de consenso, considerando los resultados o positivos o negativos para ASIL o cáncer. En este enfoque, las lecturas iniciales de los tres patólogos demostraron mayor concordancia con los resultados de la lectura de consenso. Con excepción del patólogo 1, que, a pesar de fuerte concordancia con el consenso, interpretó individualmente muy pocas cuchillas, el mejor rendimiento fue observada en relación al patólogo 3, que tendió a con- el cordón más con la lectura de consenso, a pesar de que el índice kappa obtenido haber indicado concordancia sólo regular. la mayor porcentaje de concordancia diagnóstica para resultados positivos para ASIL o cáncer del patólogo 2 reflejó en un índice kappa menor, una vez que el patologista 2 tiende a asignar diagnósticos inferiores a los obtenidos por la lectura de consenso.

La muestra los resultados histopatológicos en tres categorías: LSIL (incluyendo ACU), HSIL o superior (incluyendo cáncer) y NEG (negativo para lesión intraepitelial o cáncer). El análisis de la concordancia interobservadores en esta situación debe realizarse con la utilización del índice kappa lineal ponderado, que asigna pesos diferentes para cada resultado, para medir el peso grado de discordancia entre dos observaciones. El índice considera que la diferencia entre las evaluaciones de dos observadores que interpretan una determinada lámina NEG (patologista 1) y HSIL es considerablemente mayor que la diferencia que habría si el patólogo 1 interpretar la lámina como LSIL y el patologista 2 HSIL. El kappa lineal ponderado de los dos patólogos con mayor producción individual de interpretaciones diagnósticas fue sólo regular debido a la mayor tendencia presentada por el patologista en considerar NEG resultados que fueron interpretados como LSIL en las lecturas de consenso. los resultados también se vieron afectados por los equívocos de interpretación relacionados con los resultados LSIL del patólogo 3 en comparación con las lecturas de consenso.

La tabla 6 muestra los resultados de los diagnósticos individuales de cada patologista en comparación con los de consenso, considerando sólo la presencia o ausencia de signos de displasia grave o cáncer. En este tipo de análisis, la replicación de los diagnósticos conglomerados de los tres patólogos fue moderada, a pesar de la gran diferencia observada entre el patólogo 1 y los demás. Los patólogos 2 y 3 presentaron mayor concordancia con las lecturas de consenso. No se observó diferencia estadística entre las lecturas individuales y las de consenso para resultados igual o superior que la displasia grave, de acuerdo con el análisis de los intervalos de confianza del 95%.

4. Discusión

Este estudio se desarrolló en una institución en la que los patólogos no poseían experiencia previa considerable en el diagnóstico del cáncer anal o de las lesiones intraepiteliales escamosas anales, a pesar de ser expertos en otras áreas de la Patología General. El estudio ciertamente reproduce lo que es más comúnmente observado en la mayoría de los centros que no se ocupan rutinariamente con el seguimiento del cáncer anal en poblaciones de riesgo.

Además de la ausencia de un experto en la detección histopatológica de lesiones precursoras del cáncer anal, este estudio también reproduce lo que es probablemente observado en tantos servicios, en que sus patólogos poseen diferentes cargas de trabajo, de acuerdo con sus áreas de interés y excelencia o debido a las exigencias administrativas. Esta investigación fue entonces concebida para analizar, sin ninguna intervención indebida, la producción diagnóstica rutinaria de patólogos durante su turno de trabajo. no se ha ejercido ninguna presión diagnóstica sobre los observadores antes de las sesiones de lectura de consenso.

El cáncer anal es actualmente considerado una enfermedad curable y, más aún, una enfermedad maligna prevenible. Pero, para obtener control de la afección, la se debe diagnosticar precisamente en una etapa precoz, si es posible antes de la transformación maligna.

El patrón de oro diagnóstico para el cáncer anal y sus lesiones precursoras es el estudio histopatológico convencional²⁷, de la misma forma que es para el cáncer cervical, enfermedad mucho más estudiada. Para el cáncer cervical, la variabilidad interobservadores entre patólogos experimentados varía de moderada a casi perfecta. Para el el cáncer anal, por otro lado, hay varios estudios en la literatura apuntando a las imperfecciones diagnósticas del análisis histopatológica de especímenes anales, incluso entre patólogos con reputada experiencia en el área.

Carter et al.²⁸ condujeron un estudio de concordancia diagnóstica en 100 láminas archivadas de cortes histológicos provenientes de biopsias del canal anal. Las cuchillas fueron examinadas por cinco patólogos, tres de ellos con experiencia en la interpretación de displasia anal y dos con amplia experiencia en el diagnóstico de lesiones precursoras del cáncer cervical (NIC-I, NIC-II y NIC-III). La categorización el diagnóstico se basó en la clasificación similar de NIA propuesta por Fenger y Nielsen¹¹. Los autores observaron que los patólogos participantes del estudio tienden a de acuerdo con los diagnósticos de epitelio anal normal y en casos de cáncer invasivo, pero que, para lesiones intermedias, la concordancia obtenida fue apenas moderada. Los autores , afirmó que necesitaba re-estudiar el asunto utilizando la clasificación binaria de NIA²⁸.

Colquhoun et al. publicaron un estudio de 190 láminas histopatológicas que presentaban todos los grados evolutivos de la displasia anal, de normal a carcinoma anal invasor, de acuerdo con la clasificación de Fenger y Nielsen¹¹. Las hojas fueron revisadas por tres patólogos con experiencia en patología anal. Sólo concordancia moderada interobservadores se alcanzó de acuerdo con los criterios de evaluación del índice kappa empleados en el estudio. Sin embargo, cuando las interpretaciones de los tres patólogos fueron comparadas con una lectura de consenso previa hecha por otros nueve patólogos, el índice de concordancia kappa varía de 0,38 a 0,60. Los autores concluyeron que, para obtener los mayores índices de concordancia interobservadores, sería, probablemente, mejor basar la evaluación de los especímenes anales en el sistema binario de definición de las NIA (displasias de alto grado y de bajo grado). También sugirieron que empleo de marcadores biomoleculares podría facilitar la identificación de lesiones displásicas.

Lytwyn et al. publicaron un análisis de concordancia diagnóstica entre cuatro patólogos experimentados en la interpretación de especímenes citopatológicos y histopatológicos cervicales y anales. Los patólogos evaluaron 155 láminas histológicas de especímenes anales retirados de 93 los pacientes VIH-positivos con hábitos sexuales anorreceptivos. La displasia anal y el cáncer se analizaron en dos grados (LSIL o> HSIL). El índice kappa de concordancia entre los diagnósticos de los cuatro patólogos fue de 0,59 (concordancia moderada según los criterios empleados por los autores de interpretación kappa). Cuando analizaron la concordancia promedio entre cada uno de los dos pares de patólogos, el el índice kappa fue 0,66 (fuerte), mientras que el índice de concordancia kappa con la lectura de consenso fue 0,75 (fuerte). Los autores finalizaron reconociendo que, incluso entre patólogos experimentados, la concordancia interobservadores fue por lo menos moderada y que sería deseable que los nuevos patrones de oro para el diagnóstico del cáncer anal y sus lesiones se investigaran las precursoras.

Kreuter et al. estudiaron la sensibilidad y la especificidad de varios marcadores sustitutivos para el diagnóstico de NIA y encontraron que, tanto la proteína Ki67 como la p16, o las de mantenimiento minicromosómico 3, 4, 6 y 7, presentaron un 100% de sensibilidad y un 100% especificidad en el diagnóstico de HSIL, según la evaluación de dos histopatólogos altamente experimentados. la los autores concluyeron que los marcadores empleados, en las herramientas adicionales efectivas a ser utilizadas en la evaluación rutinaria de la patología anal para optimizar el diagnóstico de NIA, especialmente en casos limítrofes.

En el presente estudio, la concordancia entre el diagnóstico inicial de cada uno de los tres patólogos y el diagnóstico de consenso, teniendo en cuenta todos los diferentes los diagnósticos observados, resultó en un índice kappa negativo, como reflejo de una discordancia mayor en la interpretación de cada uno de los

diagnósticos observados. Este es un hallazgo esperado, teniendo en cuenta el tipo de análisis que se hizo sobre nueve diferentes categorías de diagnóstico. Si la interpretación exacta de un grado específico de NIA puede ser motivo de considerable desacuerdo entre patólogos experimentados²⁸, no debería sorprender el hecho de que la discordancia, respecto de muchas otras categorías diagnósticas, pudiera ser mayor, principalmente porque se observó entre patólogos sin gran experiencia en el diagnóstico de lesiones precursoras del cáncer anal.

5. Conclusiones

En cuanto al análisis de la presencia o ausencia de ASIL o cáncer, la concordancia entre los diagnósticos iniciales de los dos patólogos más productivos y los resultados de el consenso fue sólo regular. Esta observación puede ser explicada por haber habido una tendencia a subestimar las lesiones en la lectura inicial, significando que, si no fuera por la lectura de consenso, un número considerable de lesiones con mayor grado de displasia dejaría de ser detectado.

Con el fin de evitar el potencial descrito para discordancia diagnóstica que implica la clasificación de las NIA en tres grados, este estudio interpretó las lesiones anales precancerosos según dos categorías: LSIL y HSIL. Sin embargo, una considerable discordancia con el diagnóstico de consenso se observó en relación con los resultados LSIL (71,2% y 72,0% de las interpretaciones de los patólogos 2 y 3 fueron, respectivamente, inferiores al LSIL consensual) y HSIL (44,7% y 71,4% de las lecturas de los patólogos 2 y 3 fueron, respectivamente, inferiores al HSIL consensual). Explicaciones plausibles para esta discordancia diagnóstica fueron los sesgos que probablemente ocurrieron debido a la mayor frecuencia de condiloma acuminado en el canal anal de pacientes bajo riesgo de desarrollo de cáncer anal y los artefactos de aplastamiento observados en las biopsias realizadas en la región de la ZTA, resaltando que la calidad diagnóstico de las lesiones precursoras del cáncer anal depende de la recolección apropiada de los especímenes.

La conducta a tomar frente a una lesión anal de alto grado diagnosticado todavía es controvertida. Hay quien y que el tratamiento inmediato de cualquier HSIL detectado²⁹, mientras que otros prefieren mantener bajo estricta observación pacientes con HSIL hasta que las señales iniciales de transformación malignas sean detectadas, para, sólo entonces, tratar adecuadamente los pacientes³⁰. Sin embargo, para ambas las líneas de conducta, es importante reconocer precisamente lesiones histopatológicas de gravedad igual o superior a HSIL. Teniendo en cuenta este aspecto, los dos patólogos que tuvieron la mayor producción de lecturas individuales y en el sentido de que, a pesar de que el índice kappa obtenido sólo fue moderado. La mayor concordancia no fue alcanzada porque, de nuevo, los índices de lectura del patólogo 2 (44,7% o 21/47) y del patólogo 3 (71,4% o 5/7) subclasificaron las lesiones, algo que podría ejercer una influencia decisiva en el manejo clínico de las lesiones si la lectura de consenso no hubiera sido realizada.

Los autores concluyen que para los patólogos que participaron en este estudio, la concordancia media interobservadores fue sólo regular, a pesar de la replicación diagnóstica para lesiones igual o más graves que HSIL ha sido moderada. Se restableció la impresión nítida que el diagnóstico precoz del cáncer anal, en centros que no disponen de patólogos con gran experiencia en el área (situación comúnmente observada en la mayoría de los Servicios de Anatomía patológica debido a la baja incidencia del cáncer anal en la población general), debería basarse en el diagnóstico de consenso, preferiblemente con tres o más observadores, con el fin de facilitar la resolución de cualquier discordancias de interpretación que pudieran ocurrir entre dos patólogos. El empleo de marcadores sustitutos de lesiones displásicas anales de alto grado podría ayudar a aumentar la replicación diagnóstica de las lesiones con mayor potencial para la transformación maligna y disminuir la curva de aprendizaje de patólogos no especialmente en el diagnóstico de lesiones intraepiteliales anales.

Referencias

- [1] Andrés, N., Poza, J.J., Martí Massó, J.F. (2018) "Familial amyloidosis with polyneuropathy type 1 caused by transthyretin mutation, Val50Met (Val30Met): 4 cases in a non-endemic area", *Neurologia*, 33(9), pp.583-589.
- [2] Aquino, R., Protzel, A., Rivera, J., Abarca, H., Dueñas, M., Nestarez, C., Purizaga, N., Diringer, B. (2017) "Frequency of the most common mutations of the CFTR gene in Peruvian patients with cystic fibrosis using the ARMS-PCR technique", *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 34(1), pp. 62-69.
- [3] Pose Lepe, G., Villacrés, F., Fuente-Alba, C.S., Guiloff, S. (2018) "Correlation in radiological bone age determination using the Greulich and Pyle method versus automated evaluation using BoneXpert software", *Revista Chilena de Pediatría*, 89(5), pp. 606-611.
- [4] Rivas-Gómez, B., Reza-Albarrán, A.A. (2017) "Diabetes mellitus and optic atrophy: Study of Wolfram syndrome", *Gaceta Medica de Mexico*, 153(4), pp. 468-474.

- [5] Villena-Suarez, J.R., Vicente, W., Taxa, L., Cuéllar, L., Nuñez-Butrón, M.T., Villegas, V., Castillo, M., Castañeda, C.A. (2018) "Tuberculosis that mimics cancer: Cases referred to the national institute of neoplastic diseases, Lima-Peru", *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 35(1), pp. 77-83.
- [6] Serral, G., Borrell, C., Puigpinós i Riera, R. (2018) "Socioeconomic inequalities in mammography screening in Spanish women aged 45 to 69", *Gaceta Sanitaria*, 32(1), pp. 61-67.
- [7] Laborde, J.M., Sguazza, G.H., Fuentealba, N.A., Corva, S.G., Carbone, C., Galosi, C.M. (2017) "Indirect ELISA (iELISA) for routine detection of antibodies against Minute Virus of Mice (MVM) in mice colonies", *Revista Argentina de Microbiologia*, 49(3), pp. 210-215.

A Study on the Variability in the Diagnosis of Disease

Abstract

The variability in the diagnosis of disease has become an important issue. This variability has an impact on the use of medical resources as well as on patients' health. This paper describes the current diagnosis and management of patients with Cancer.

Keywords: Variability, Diagnosis, Disease, Cancer