

## بررسی تفاوت بین پاتولوژیست‌ها در مورد درجه‌بندی هیستولوژیک سرطان‌های پستان، پاپیلری مئانه و سارکوم نسج نرم

فریبا عباسی<sup>۱\*</sup>، معصومه پورجلی<sup>۲</sup>، فرزانه جوانمرد<sup>۳</sup>، هانیا فتاحی<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت ۱۴۰۰/۰۲/۰۱ تاریخ پذیرش ۱۴۰۰/۰۶/۱۸

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** درجه‌بندی هیستولوژیک تومورها یک فاکتور پروگنوستیک مفید، ساده و ارزان می‌باشد ولی در صورت بررسی توسط چند پاتولوژیست، تفاوت‌های بارز در آن دیده می‌شود. این مطالعه باهدف تعیین تفاوت در، درجه‌بندی هیستوپاتولوژیک سرطان‌ها بین پاتولوژیست‌های بیمارستان امام خمینی ارومیه انجام گرفت.

**مواد و روش کار:** در این مطالعه توصیفی، تحلیلی گذشته‌نگر از هر یک از سرطان‌های پستان، پاپیلری مئانه و سارکوم نسج نرم ۵۰ مورد بررسی شد. مطالعه میکروسکوپی توسط سه پاتولوژیست به‌طور مستقل و بدون اطلاع از نظر یکدیگر انجام شد. آماره کاپا برای بررسی توافق غیراختصاصی مورد استفاده قرار گرفت. P کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** توافق، در مورد درجه‌بندی سرطان پستان و مئانه ضعیف و در مورد سارکوم نسج نرم متوسط بود (کاپا به ترتیب ۰/۳ و ۰/۱۳ و ۰/۶۰۳). در مورد معیارهای دخیل در، درجه‌بندی، بیشترین توافق به ترتیب در مورد پلئومورفیسم در سرطان پستان، ضخامت لایه‌ها در سرطان مئانه و تمایز سلولی در سارکوم نسج نرم مشاهده شد (کاپا به ترتیب ۰/۸ و ۰/۲۸ و ۰/۶۵).

**بحث و نتیجه‌گیری:** توافق ضعیف بین پاتولوژیست‌ها در، درجه‌بندی سرطان‌ها وجود دارد. انجام درجه‌بندی توسط هر پاتولوژیست، بیش از یک‌بار و در میدان‌های متفاوت میکروسکوپی و نیز انجام هم‌زمان درجه‌بندی توسط دو پاتولوژیست با میکروسکوپ چند سر و یا در نظر گرفتن متوسط آنچه دو پاتولوژیست جداگانه گزارش کرده‌اند می‌تواند در رفع این مشکل مفید باشد.

**کلیدواژه‌ها:** درجه‌بندی، تفاوت بین پاتولوژیست‌ها، سرطان پستان، سرطان پاپیلری مئانه، سارکوم نسج نرم

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و دوم، شماره ششم، ص ۴۲۷-۴۱۹، شهریور ۱۴۰۰

آدرس مکاتبه: ارومیه، خیابان ارشاد، بیمارستان امام خمینی، بخش پاتولوژی، کد پستی ۵۷۱۵۷۸۱۳۵۱، تلفن: ۰۹۱۴۱۴۵۲۳۵۲

Email: abbasi.f@umsu.ac.ir

### مقدمه

برنامه‌ریزی می‌کند (۳). بازنگری نمونه هیستوپاتولوژی توسط پاتولوژیست دیگر می‌تواند در جلوگیری از بروز چنین مشکلاتی کمک‌کننده باشد (۴، ۱). در صورت توافق دو تشخیص، مشکلی باقی نمی‌ماند و در صورت عدم توافق، موضوع مشکل‌تر شده و ممکن است بازنگری سوم نیز ضرورت یابد (۱). چراکه هدف اصلی، پیدا کردن اشتباهات تشخیصی و جلوگیری از اقدامات درمانی نامناسب یا غیرضروری می‌باشد (۵، ۲) به‌عنوان مثال، اصلاح کردن تشخیص می‌تواند از انجام جراحی بر روی فردی که به‌اشتباه ضایعه

اشتباه پزشکی مسئله اجتناب‌ناپذیری است که هزینه آن به‌صورت ناتوانی و مرگ، حیرت‌آور می‌باشد (۱) به‌طوری‌که در مطالعه انتشاریافته در سال ۲۰۰۲، خطاهای پزشکی، عامل سالانه ۹۸۰۰۰-۴۴۰۰۰ مرگ در آمریکا بوده است (۲). ازجمله این اشتباهات، اشتباه در تشخیص‌های پاتولوژی است که تأثیر مستقیم بر روی روند مراقبت از بیمار دارد (۱). علت آن، این است که متخصص بالینی بر مبنای تشخیص پاتولوژی، درمان بیمار را

<sup>۱</sup> دانشیار پاتولوژی، مرکز تحقیقات سالیاد تومور، پژوهشکده سلولی و مولکولی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> استادیار پاتولوژی، بخش پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۳</sup> استادیار پاتولوژی، بخش پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۴</sup> رزیدنت پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

سرطان پستان از روش Nottingham استفاده شد. در ابتدا به هر یک از سه معیار دخیل در، درجه‌بندی شامل وسعت تشکیل توبول، پلئومورفیسم هسته و تعداد میتوز نمره دهی شد. پس از جمع‌کردن سه نمره، نمره نهایی: ۵-۳ به‌عنوان درجه I، نمرات ۷ و ۶ درجه II و نمرات ۹ و ۸ درجه III در نظر گرفته شد (۱۴).

درجه‌بندی سرطان اوروتلیال مثانه بر مبنای روش WHO (2004) و با استفاده از سیستم نمره دهی Nabebina انجام شد. در ابتدا به هر یک از معیارهای دخیل در، درجه‌بندی شامل میتوز، ضخامت لایه‌ها، آتیپی، اتصال پاپی‌ها نمره دهی شد. پس از جمع‌کردن نمره‌ها، نمره نهایی ۱-۰ معادل پاپیلومای اوروتلیال، ۳-۱ پاپیلومای معکوس، ۴-۲ نئوپلاسم پاپیلاری یوروتلیال با پتانسیل بدخیمی پایین، ۷-۵ کارسینوم پاپیلاری یوروتلیال درجه پایین و ۹-۸ کارسینوم پاپیلاری یوروتلیال با درجه بالا در نظر گرفته شد (۱۹). برای درجه‌بندی سارکوم نسج نرم از روش (French Federation of Cancer Center Sarcoma) FNCLCC استفاده شد. در ابتدا به هر یک از معیارهای دخیل در، درجه‌بندی شامل تمایز سلولی، میتوز و نکروز نمره دهی شد. پس از جمع‌کردن نمره‌ها، نمرات نهایی ۳ و ۲ درجه ۱، نمرات ۵ و ۴ درجه ۲ و نمرات ۸-۶ درجه ۳ در نظر گرفته شد (۲۰). معیار ورود به مطالعه شامل هریک از موارد سرطان پستان، پاپیلری مثانه و سارکوم نسج نرم بود که امکان grading برایشان وجود داشت و معیار خروج، هریک از سرطان‌های فوق‌الذکر بود که به دلیل حجم ناکافی نمونه رسیده به آزمایشگاه امکان grading در مورد آن‌ها ممکن نبود.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۷ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای مقایسه فراوانی تفاوت‌ها در متغیرهای کمی در بین پاتولوژیست‌ها، از آزمون کای-اسکوئر، در صورت لزوم فیشر تست و برای تعیین درصد توافق بین پاتولوژیست‌ها از آماره کاپا استفاده شد. کاپا کمتر از ۰/۲ توافق بسیار ضعیف، بین ۰/۴-۰/۲۱ توافق ضعیف، ۰/۴۱-۰/۶۱ توافق متوسط، ۰/۸-۰/۶۱ توافق خوب و ۰/۸۱-۰/۱۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد (۲۱، ۱۵، ۱۳). P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. این مطالعه پس از کسب مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه با کد IR.UMSU.REC.1398.148 در سال ۱۳۹۸ در بیمارستان آموزشی، درمانی امام خمینی ارومیه انجام گرفته و کلیه موارد اخلاق در پژوهش را رعایت کرده است.

#### یافته‌ها

جداول شماره ۱ تا ۳ به ترتیب تفاوت‌های موجود بین پاتولوژیست‌ها را از نظر فراوانی نمرات اختصاص داده شده به هر یک

خوش‌خیم وی، کانسر تشخیص داده شده بود جلوگیری کند یا برعکس منجر به عمل جراحی رادیکال برای فردی شود که به‌اشتباه ضایعه بدخیم او، خوش‌خیم تشخیص داده شده است (۷، ۶).

چنین تفاوت‌های تشخیصی می‌تواند در نوع هیستوپاتولوژیک ضایعه، خوش‌خیم یا بدخیم بودن تومور و یا در، درجه‌بندی (grading) یک ضایعه بدخیم باشد (۹، ۸، ۲، ۱). درجه‌بندی تومور از فاکتورهای مؤثر در پیش‌آگهی بوده و درعین‌حال ساده و ارزان نیز می‌باشد (۱۲-۱۰). درجه‌بندی ایدئال علاوه بر ارتباط مؤثری که با پیش‌آگهی نشان می‌دهد بایستی قابلیت تکرارپذیری توسط پاتولوژیست‌های دیگر را نیز داشته باشد (۱۲). باین‌حال مطالعات مختلف، حاکی از آن است که درجه‌بندی یکی از مواردی است که بیشترین تفاوت را در صورت بررسی توسط چند پاتولوژیست نشان می‌دهد (۱۳-۱۱، ۵). چنین تفاوتی می‌تواند به دلیل تفاوت در ارزیابی هر یک از معیارهای دخیل در، درجه‌بندی مانند پلئومورفیسم هسته، تعداد میتوز، نکروز و یا تمایز سلولی باشد (۱۵، ۱۴، ۱۱). در ارزیابی این معیارها، مشکلاتی مانند هتروژن بودن مورفولوژی تومور در برش‌های تهیه‌شده از نواحی مختلف تومور و نیز وابسته به فرد (Subjective) بودن ارزیابی هر یک از این معیارها می‌تواند باعث متفاوت بودن نظرات پاتولوژیست‌ها شود (۱۸-۱۶، ۱۰). هدف از این مطالعه، بررسی تفاوت‌های موجود بین پاتولوژیست‌ها در، درجه‌بندی سرطان پستان، مثانه و سارکوم نسج نرم به‌عنوان سه گروه از تومورهایی می‌باشد که درجه‌بندی، یک فاکتور مؤثر در پیش‌آگهی و مهم در پیگیری و درمان آن‌ها در نظر گرفته می‌شود.

#### مواد و روش کار

در این مطالعه توصیفی تحلیلی گذشته‌نگر پس از کسب مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه با کد IR.UMSU.REC.1398.148 در سال ۱۳۹۸ در بیمارستان آموزشی، درمانی امام خمینی ارومیه انجام گرفته و کلیه موارد اخلاق در پژوهش را رعایت کرده است. از هر کدام از سرطان‌های پستان، اوروتلیال مثانه و سارکوم نسج نرم ۵۰ نمونه متوالی بررسی شد، در مرحله اول کلیه اسلایدهای هیستوپاتولوژی این نمونه‌ها که با رنگ‌آمیزی (Hematoxyline and Eosine) H & E بر روی برش‌های چهار میکرونی تهیه شده بودند بررسی شد و برای هر کدام، یک اسلاید که از بهترین کیفیت و بیشترین مقدار نمونه برخوردار بوده و برای درجه‌بندی نیز مناسب بود انتخاب گردید. پس از کدگذاری، هر یک از اسلایدها (در مجموع ۱۵۰ اسلاید) توسط هر یک از سه پاتولوژیست به‌طور جداگانه و بدون اطلاع از نظر یکدیگر موردبازنگری و درجه‌بندی قرار گرفت. در مورد

مورد سرطان مثانه، توافق بین پاتولوژیست‌ها در مورد تمامی معیارها و نیز درجه تومور ضعیف ولی فقط در مورد ضخامت لایه‌ها و درجه نهایی معنی‌دار می‌باشد.

در مورد سارکوم نسج نرم نیز توافق در مورد تمامی معیارها و نیز درجه نهایی متوسط و از نظر آماری در همه موارد معنی‌دار می‌باشد. لازم به ذکر است که سارکوم‌های مطالعه شده در این مطالعه شامل هریک از انواع عصبی، عضلانی، عروقی و ... که به‌طور متوالی در این مرکز گزارش شده بودند بوده و نوع خاصی از سارکوم مد نظر نبوده است.

از معیارهای دخیل در سرطان‌های پستان، مثانه و سارکوم نسج نرم و نیز درجه نهایی گزارش‌شده را نشان می‌دهد.

در جداول شماره ۴ تا ۶ نیز توافق بین پاتولوژیست‌ها در نمره دهی برای هر یک از معیارهای دخیل در، درجه‌بندی سه سرطان پستان، مثانه و سارکوم نسج نرم و نیز توافق، در، درجه‌بندی نهایی گزارش‌شده دیده می‌شود.

همان‌طور که مشاهده می‌شود در مورد سرطان پستان، توافق بین پاتولوژیست‌ها در مورد پلئومورفیسم هسته خوب و در مورد دو معیار دیگر و نیز درجه نهایی به‌طور معنی‌داری ضعیف می‌باشد. در

**جدول (۱): مقایسه پاتولوژیست‌ها در نمره دهی به معیارهای دخیل در درجه‌بندی سرطان پستان**

نمره	پاتولوژیست اول تعداد (درصد)	پاتولوژیست دوم تعداد (درصد)	پاتولوژیست سوم تعداد (درصد)
۱	۱۳ (۲۶٪)	۱۲ (۲۴٪)	۸ (۱۶٪)
۲	۹ (۱۸٪)	۱۳ (۲۶٪)	۱۵ (۳۰٪)
۳	۲۸ (۵۶٪)	۲۵ (۵۰٪)	۲۷ (۵۴٪)
۱	۳ (۶٪)	۱ (۲٪)	۲ (۴٪)
۲	۲۳ (۴۶٪)	۲۱ (۴۲٪)	۲۸ (۵۶٪)
۳	۲۴ (۴۸٪)	۲۸ (۵۶٪)	۲۰ (۴۰٪)
۱	۲۰ (۴۰٪)	۲۰ (۴۰٪)	۱۶ (۳۲٪)
۲	۱۲ (۲۴٪)	۱۷ (۳۴٪)	۱۵ (۳۰٪)
۳	۱۸ (۳۶٪)	۱۳ (۲۶٪)	۱۹ (۳۸٪)
I	۹ (۱۸٪)	۵ (۱۰٪)	۹ (۱۸٪)
II	۲۴ (۴۸٪)	۲۶ (۵۲٪)	۲۳ (۴۶٪)
III	۱۷ (۳۴٪)	۱۹ (۳۸٪)	۱۸ (۳۶٪)

**جدول (۲): مقایسه پاتولوژیست‌ها در نمره دهی به معیارهای دخیل در درجه‌بندی سرطان مثانه**

نمره	پاتولوژیست اول تعداد (درصد)	پاتولوژیست دوم تعداد (درصد)	پاتولوژیست سوم تعداد (درصد)
۰	۱۸ (۳۶٪)	۲ (۴٪)	۲ (۴٪)
۱	۱۹ (۳۸٪)	۲۲ (۴۴٪)	۲۴ (۴۸٪)
۲	۶ (۱۲٪)	۱۱ (۲۲٪)	۸ (۱۶٪)
۳	۷ (۱۴٪)	۱۵ (۳۰٪)	۱۶ (۳۲٪)
۰	۱ (۲٪)	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)
۱	۲ (۴٪)	۴ (۸٪)	۴ (۸٪)
۲	۳۲ (۶۴٪)	۳۵ (۷۰٪)	۳۸ (۷۶٪)
۳	۱۵ (۳۰٪)	۱۱ (۲۲٪)	۸ (۱۶٪)
۰	۶ (۱۲٪)	۳ (۶٪)	۴ (۸٪)
۱	۳۴ (۶۸٪)	۲۲ (۴۴٪)	۲۳ (۴۶٪)

۲	۱۰ (٪۲۰)	۲۵ (٪۵۰)	۲۳ (٪۴۶)
۰	۱۴ (٪۲۸)	۱۵ (٪۳۰)	۱۵ (٪۳۰)
۱	۳۶ (٪۷۲)	۳۵ (٪۷۰)	۳۵ (٪۷۰)
LMP(۱)	۲۹ (٪۵۸)	۱۶ (٪۳۲)	۱۵ (٪۳۰)
LG(۲)	۱۲ (٪۲۴)	۱۹ (٪۳۸)	۲۱ (٪۴۲)
HG(۳)	۸ (٪۱۶)	۱۵ (٪۳۰)	۱۴ (٪۲۸)
Papilloma	۱ (٪۲)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)

1: LMP: Low Malignant Potential

2: LG: Low Grade

3: HG: High Grade

جدول (۳): مقایسه پاتولوژیست‌ها در نمره دهی به معیارهای دخیل در سرطان بافت نرم

نمره	پاتولوژیست اول تعداد (درصد)	پاتولوژیست دوم تعداد (درصد)	پاتولوژیست سوم تعداد (درصد)
۱	۰ (٪۰)	۳ (٪۶)	۱ (٪۲)
۲	۸ (٪۱۶)	۸ (٪۱۶)	۱۲ (٪۲۴)
۳	۴۲ (٪۸۴)	۳۹ (٪۷۸)	۳۷ (٪۷۴)
۱	۲۰ (٪۴۰)	۱۶ (٪۳۲)	۲۱ (٪۴۲)
۲	۸ (٪۱۶)	۱۹ (٪۳۸)	۱۱ (٪۲۲)
۳	۲۲ (٪۴۴)	۱۵ (٪۳۰)	۱۸ (٪۳۶)
۰	۱۵ (٪۳۰)	۶ (٪۱۲)	۱۲ (٪۲۴)
۱	۲۵ (٪۵۰)	۳۵ (٪۷۰)	۳۰ (٪۶۰)
۲	۱۰ (٪۲۰)	۹ (٪۱۸)	۸ (٪۱۶)
I	۳ (٪۶)	۲ (٪۴)	۳ (٪۶)
II	۱۹ (٪۳۸)	۱۹ (٪۳۸)	۲۰ (٪۴۰)
III	۲۸ (٪۵۶)	۲۹ (٪۵۸)	۲۷ (٪۵۴)

جدول (۴): ضریب توافق کاپا در بین پاتولوژیست‌ها در سرطان پستان

پاتولوژیست اول با دوم	پاتولوژیست اول با سوم	پاتولوژیست دوم با سوم	کاپا کلی
P value	Kappa	P value	Kappa
۰/۰۰۱ >	۰/۴	۰/۰۰۲	۰/۳۲
۰/۰۰۱ >	۰/۴۵	۰/۰۰۱ >	۰/۵
۰/۰۰۱ >	۰/۰۵۷	۰/۰۴	۰/۲
۰/۰۰۱ >	۰/۰۲۶	۰/۶۸۷	۰/۳

**جدول (۵): ضریب توافق کاپا در بین پاتولوژیست‌ها در سرطان مثانه**

	پاتولوژیست اول با دوم		پاتولوژیست اول با سوم		پاتولوژیست دوم با سوم		کاپا کلی
	P value	kappa	P value	kappa	P value	kappa	
میتوز	۰/۸۵۱	۰/۰۱	۰/۱۱۱	۰/۱۳۵	۰/۳۷	۰/۰۴	۰/۱۷۷
ضخامت	۰/۰۶	۰/۳۱	۰/۴	۰/۰۰۱	۰/۲۴	۰/۲۸	۰/۰۰۱>
آتیپی سلولی	۰/۶۴۶	-۰/۰۴	۰/۳۲	۰/۰۰۱>	۰/۹۶۷	۰/۰۷	۰/۱۵۱
انصال پاپیها	۰/۱۳۱	-۰/۲۱	۰/۰۸	۰/۵۸۲	۰/۰۹۲	۰/۰۳	۰/۳
گرید	۰/۴۶۱	-۰/۷	۰/۲۴	۰/۰۰۸	۰/۰۰۶	۰/۱۳	۰/۰۱۲

**جدول (۶): ضریب توافق کاپا در بین پاتولوژیست‌ها در سرطان بافت نرم**

	پاتولوژیست اول با دوم		پاتولوژیست اول با سوم		پاتولوژیست دوم با سوم		کاپا کلی
	P value	kappa	P value	kappa	P value	kappa	
تمایز تومور	۰/۰۰۱>	۰/۵	۰/۶۵	۰/۰۰۱>	۰/۸	۰/۶۵	۰/۰۰۱>
میتوز	۰/۰۰۱>	۰/۴۷	۰/۷۲	۰/۰۰۱>	۰/۵۵	۰/۵۷	۰/۰۰۱>
نکروز	۰/۰۰۱>	۰/۵۱	۰/۷۶	۰/۰۰۱>	۰/۴۶	۰/۵۸	۰/۰۰۱>
گرید	۰/۰۰۱>	۰/۵۹	۰/۶۳۱	۰/۰۰۱>	۰/۵۸۹	۰/۶۰۳	۰/۰۰۱>

شده در ۲۳ مورد یعنی در ۴۰٪ موارد تفاوت از خوش خیمی به بدخیمی گزارش شده است (۲۴).

مطالعات دیگری نیز تفاوت بین پاتولوژیست‌ها در grading سایر تومورها مانند مننژیوم، تومورهای غضروفی و تومورهای کولورکتال را نشان داده‌اند (۲۷-۲۵).

از آنجا که grading در تومورهای مختلف وابسته به چند پارامتر می‌باشد بنابراین لازم بود میزان توافق پاتولوژیست‌ها در مطالعه‌ی هر یک از پارامترها نیز ارزیابی شود. در بررسی که انجام دادیم در مورد دو پارامتر دخیل در grading کانسر پستان یعنی تشکیل توبول و تعداد میتوز توافق بین سه پاتولوژیست ضعیف و نزدیک به هم ولی در مورد پلئومورفیسم توافق خوب بود (کاپا برابر ۰/۴۱ و ۰/۴ و ۰/۸).

در مطالعه‌ی Chowdhury و همکاران نیز توافق پاتولوژیست‌ها در مورد نمره دهی تشکیل توبول و پلئومورفیسم متوسط (MWK) به ترتیب ۰/۵۰۷ و ۰/۵۳۶ و برای شمارش میتوز ضعیف بود (MWK برابر ۰/۳۸۱) و جالب اینکه وقتی برای گزارش دو گانه (double report) یعنی گزارش توسط دو پاتولوژیست بررسی شد MWK در مورد هر سه معیار افزایش یافت (MWK به ترتیب ۰/۶۷۷ و ۰/۷۰۷ و ۰/۵۵۷) و در مورد grading نیز از ۰/۶۰۹ به ۰/۶۵۹ افزایش یافته بود (۱۸). در مطالعه‌ی Meyer

## بحث و نتیجه‌گیری

بر مبنای نتایجی که از مطالعه‌ی ما به دست آمد در مورد دو کانسر پستان و مثانه توافق ضعیف و در مورد کانسر بافت نرم توافق متوسط بین سه پاتولوژیست در grading این سرطان‌ها وجود دارد (ضریب توافق کاپا به ترتیب ۰/۳ و ۰/۱۳ و ۰/۶۰۳). در مطالعات دیگر نیز که توافق بین پاتولوژیست‌ها در grading تومورهای مختلف بررسی شده نتایج متفاوتی به دست آمده است چنانچه در مورد grading کانسر پستان مطالعات مختلف انجام شده توافق ۰/۵۴ (متوسط) تا ۰/۸۵ (خیلی خوب نشان داده است (۲۱، ۱۸، ۱۱) و همکاران هم توافق متوسط (K=۰/۴۹) در grading تومور پستان به روش میکروسکوپی مجازی به دست آوردند (۲۲). در مطالعه‌ی Shim و همکاران در مورد grading سرطان مثانه نیز توافق خیلی خوب (K=۰/۸۳) بین پاتولوژیست‌ها وجود داشت (۱۳). Hasegava و همکاران نیز توافق متوسط در grading سرطان بافت نرم (K=۰/۵۴) به دست آوردند (۱۵). به‌طور مشابهی در یک مطالعه حیوانی، Yap و همکاران توافق متوسط (K=۰/۴۳) در grading سارکوم نسج نرم در سگ به دست آوردند (۲۳). در مطالعه‌ی Thway و همکاران در سال ۲۰۱۴ تفاوت بارزتر بود به‌طوری‌که از ۵۷ مورد تومور نسج نرم بررسی

دیگری متوسط تغییرات را در چندین میدان میکروسکوپی در نظر گرفته باشد و یا در مورد معیار پلئومورفیسم از آنجا که در کتب مرجع معیار کاملاً واضح برای افتراق پلئومورفیسم خفیف، متوسط و شدید ارائه نشده است ممکن است دیدگاه پاتولوژیست‌های مختلف از این نظر متفاوت بوده و در نتیجه نمره‌ی متفاوتی را برای این معیار تخصیص داده باشند و همه‌ی اینها حاکی از آن است که معیارهای ارائه شده برای grading و نحوه‌ی انجام آن هنوز به‌طور کامل واضح و گویا نبوده و تاحدودی وابسته به فرد (subjective) می‌باشد و در واقع عدم تطابق مشاهده شده به خاطر متفاوت بودن در تفسیر یافته‌های میکروسکوپی توسط پاتولوژیست‌ها می‌باشد (۲۸-۲۶، ۱۱، ۱۶).

### نتیجه گیری

از آنجا که همچنان با وجود پیشرفت تکنیک‌های مولکولی در بررسی هیستولوژی، grading یک معیار مستقل و مهم در تعیین پیش آگهی سرطان بوده و در درمان سرطان نیز تأثیر گذار است پیشنهاد می‌شود برای رفع هر گونه ابهام، تعاریف دقیقی از هر یک از معیارهای دخیل در grading ارائه گردد. برگزاری دوره‌هایی برای پاتولوژیست‌ها در جهت یکسان سازی نحوه‌ی grading نیز می‌تواند مفید واقع گردد. استفاده از تکنیک‌های جدیدتر مانند بررسی اندکس پرولیفراسیون (ki67 یا MIB1) که به راحتی با روش ایمونوهیستوشیمی قابل انجام هستند نیز می‌تواند جایگزین مناسبی برای شمارش میتوز و رفع پاره‌ای از ناهماهنگی‌ها شود. علاوه بر این به نظر می‌رسد برای غلبه بر اشکالی که از هتروژن بودن تومور حاصل می‌شود در صورتی که هر پاتولوژیست grading هر نمونه سرطانی را بیش از یکبار و در میدان‌های متفاوت میکروسکوپی انجام دهد نتیجه‌ی قابل قبول‌تری به دست خواهد آمد. همینطور در صورت امکان بهتر است در مواردی که grading در، درمان سرطان نقش اساسی دارد توسط دو پاتولوژیست به‌طور هم‌زمان با میکروسکوپ چند سر انجام و گزارش گردد و یا متوسط آنچه که دو نفر جداگانه گزارش کرده‌اند در نظر گرفته شود. البته در صورت کثرت نمونه مسلماً چنین برخوردی در مورد تمام نمونه‌ها مقدور نبوده و می‌توان استفاده از نظر پاتولوژیست دوم را محدود به مواردی کرد که grading در مدیریت بیمار ضروری باشد به‌عنوان مثال برخورد کلینیکی در مورد کانسر مثانه با درجه پایین و نئوپلاسم پایپری یوروتلیال با پتانسیل بدخیمی پایین بسیار مشابه می‌باشد بنابر این در این موارد نیاز به بازنگری توسط پاتولوژیست دوم احساس نمی‌شود. لازم به تأکید است که در این مطالعه، منظور بررسی صحیح یا ناصحیح بودن درجه‌بندی ارائه شده توسط پاتولوژیست‌ها نبوده بلکه هدف، بررسی تفاوت‌های

همکاران نیز توافق ضعیف در مورد پلئومورفیسم ( $K=0/37-0/5$ ) مشاهده شده بود. در مورد میتوز توافق بینابینی ( $K=0/45-0/64$ ) و در مورد تشکیل توبول توافق بهتر ( $K=0/57-0/83$ ) بود (۱۰). در مطالعه‌ی Boiesen و همکاران در یک مطالعه چند مرکزی، MWK در مورد grading برابر  $0/54$  بود که در بررسی تک تک پارامترها توافق در مورد تشکیل توبول بیشتر از دو معیار میتوز و پلئومورفیسم بود (MWK به ترتیب  $0/61$  و  $0/46$  و  $0/44$ ) (۱۱). در مطالعه‌ی Rabe و همکاران نیز بیشترین توافق در مورد تشکیل توبول ولی به هر حال توافق، متوسط بود ( $0/588$ ) =  $K$  (۲۱).

در مورد معیارهای دخیل در سرطان مثانه نیز در مطالعه ما توافق در مورد تمامی معیارها بسیار ضعیف بود چنانچه در مورد میتوز و آتیپی و اتصال پایپها توافق زیر  $0/1$  و فقط در مورد ضخامت لایه‌ها بالای  $0/1$  ولی همچنان ضعیف بود. در مطالعه‌ی Shim و همکاران بهترین توافق در مورد میتوز ( $K=0/75$ ) و توافق کمتر در مورد ضخامت لایه‌ها ( $K=0/63$ ) و کمتر از آن در مورد آتیپی ( $K=0/55$ ) بود که در مقایسه با مطالعه‌ی ما توافق در هر سه مورد به‌طور مشخصی بالاتر بود (۱۳).

در مورد سرطانهای بافت نرم نیز که سه معیار تمایز سلولی، میتوز و نکروز در grading آن دخیل می‌باشد توافق در هر سه مورد در مطالعه‌ی ما متوسط بود ولی در مورد تمایز، توافق بالاتر بود (کاپا به ترتیب برابر با  $0/65$  و  $0/57$  و  $0/58$ ). ولی در مطالعه Hasegawa و همکاران برای دو معیار تمایز و نکروز توافق متوسط (کاپا به ترتیب  $0/79$  و  $0/66$ ) و در مورد میتوز توافق ضعیف‌تر (کاپا برابر با  $0/37$ ) گزارش شده است (۱۵).

نتایج مطالعات ما مشابه تعدادی از مطالعات دیگر انجام گرفته در این زمینه نشان‌دهنده‌ی توافق ضعیف بین پاتولوژیست‌ها در grading سرطان‌های مختلف می‌باشد. همانگونه که در سایر مطالعات نیز ذکر شده است، علل احتمالی آن می‌تواند آموزشهای متفاوتی که پاتولوژیست‌ها در دوران تحصیل در مراکز دانشگاهی مختلف در مورد چگونگی انجام grading کسب کرده‌اند و نیز تجربه کاری متفاوت پاتولوژیست‌ها باشد. همینطور ممکن است پاتولوژیست‌های مختلف از میدانهای مختلف برش بافتی برای grading استفاده کرده باشند که تفاوت در ضخامت برش و احیاناً تفاوت در کیفیت رنگ آمیزی حتی اگر بارز هم نباشد می‌تواند در بررسی معیارهای دخیل در grading مانند شمارش میتوز کاملاً تأثیر گذار باشد. از طرفی محتمل به نظر می‌رسد که با توجه به هتروژن بودن تومورها پاتولوژیستی برای بررسی تک تک معیارها و نیز grading نهایی، ناحیه‌ای از برش بافتی را مدنظر قرار داده باشد که از بیشترین تغییرات برخوردار است در حالی که پاتولوژیست

### تشکر و قدردانی

از تکنسین‌های بخش پاتولوژی بیمارستان امام خمینی ارومیه که تهیه اسلایدهای پاتولوژی بر عهده آن‌ها بود و نیز از سرکار خانم پروین آیرملو عضو واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی ارومیه که آنالیز آماری را انجام دادند تشکر می‌نمایم. این مطالعه با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام گرفته و برگرفته از پایان نامه رزیدنتی با کد ۹۳۲۲ می‌باشد.

### تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

موجود در این زمینه بود که همین تفاوت‌ها می‌تواند منجر به بروز مشکلاتی برای متخصصین بالینی از نظر تصمیم‌گیری در مورد درمان مناسب بر مبنای درجه‌بندی شود.

محدودیت مطالعه‌ی ما این است که ما در این مطالعه به بررسی پیامدهای بالینی ناشی از متفاوت بودن grading گزارش شده توسط پاتولوژیست‌ها نپرداختیم. به نظر می‌رسد که یک مطالعه‌ی جامع‌تر با تعداد بیشتر نمونه که در عین حال پیامدهای تفاوت‌های موجود را نیز بررسی کند می‌تواند در مدیریت صحیح بیماران مبتلا به سرطان مفیدتر باشد.

### References:

1. Telagi N, Ahmed Mujib BR. Importance of pursuing a second opinion before arriving at final diagnosis. *Int J Med Public Health* 2014;4(4):527-8.
2. Westra WH, Hronz 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;24:684-93.
3. Renshaw AA, Pinnar NE, Jiroutek MR, Young ML. Blinded review as a method for quality improvement in surgical pathology. *Arch pathol Lab Med* 2002; 126:961-3.
4. Renshaw AA, Gould EW. Measuring the value of review of pathology material by a second pathologist. *Am J Clin Patol* 2006; 125:737-9.
5. Ira J. Bleiweiss- look again: The importance of second opinions in Brest Pathology. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2227-31.
6. Hahm GK, Niemann TH, Lucas JC, Frankle WL. The value of second opinion in gastrointestinal and liver pathology. *Arch pathol Lab Med* 2001;125:736-9.
7. Middeltone LP, Feeley TW, Albright HW, Walters R, Hamilton SH. Second – opinion pathologic review is a patient safety mechanism tha helps reduce error and decrease waster. *J Oncol Pract* 2014;10(4): 275-80.
8. Renshaw AA, Cartagena N, Granter SR, Gould EW. Agreement and error rates using blinded review to evaluate surgical pathology of biopsy material. *AM J Clin Pathol* 2003; 119:797-800.
9. Trotter MJ, Bruecks AK. Interpretation of skin biopsies by general pathologists diagnostic discrepancy rate measured by blinded review. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:1489-92.
10. Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, Olson N, Russo J et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Mod Pathol* 2005;18(8):1067-78.
11. Boiesen P, Bendahi PO, Anagnostki L, Domanski H, Holm E, Idvall I, et al. Histologic grading in breast cancer--reproducibility between seven pathologic departments. *South Sweden Breast Cancer Group. Acta Oncol* 2000;39(1):41-5.
12. Engers R. Reproducibility and reliability of tumor grading in urological neoplasms. *World J Urol* 2007;25(6):595-605.
13. Shim JW, Cho KS, Choi YD, Park YW, Lee DW, Han WS, et al. Diagnostic algorithm for papillary urothelial tumors in the urinary bladder. *Virchows Arch* 2008;452(4):353-62.
14. Goldblum IR, Lamps LW, Mckenny IK, Myers JL. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11th ed. Philadelphia, Elsevier; 2018.
15. Hasegawa T, Yamamoto S, Nojima T, Hirose T, Nikaido T, Yamishiro K, et al. Validity and reproducibility of histologic diagnosis and grading for adult soft-tissue sarcomas. *Hum Pathol* 2002;33(1):111-5.

16. Komaki K, Sano N, Tangoku A. Problems in histological grading of malignancy and its clinical significance in patients with operable breast cancer. *Breast Cancer* 2006;13(3):249-53.
17. Chowdhury N, Pai MR, Lobo FD, Kini H, Varghase R. Interobserver variation in breast cancer grading: a statistical modeling approach. *Anal Quant Cytol Histol* 2006;28(4):213-8.
18. Chowdhury N, Pai MR, Lobo FD, Kini H, Varghese R. Impact of an increase in grading categories and double reporting on the reliability of breast cancer grade. *Acta Pathol Microbiol Immunol scand* 2007;115(4):360-6.
19. Nabebina TI, Rolevich AI, Dubrovsky A Ch, Krasny SA. Interobserver reproducibility in defining morphological parameters of patients with non-muscle-invasive bladder cancer with poor prognosis. *Cancer Urolo* 2016;12(1):21-8.
20. Goldblum JR, Holpe AL, Weiss SW. Enzinger & weiss's soft Tissue Tumores. 6th ed. Elsevier, senders; 2018.
21. Rabe K, Snir OL, Bossuyt V, Harigopol M, Celli R, Reisenbichder ES. Interobserver variability in breast carcinoma grading results in prognostic stage differences. *Hum Pathol* 2019; 94:51-7.
22. Ginter PS, Idress R, Alfonso TMD, Fineberg S, Jaffer S, Sattar A. Histologic grading of breast carcinoma: a multi-institution study of interobserver variation using virtual microscopy. *Mod Pathol* 2021;34(4):701-709
23. Yap FW, Rasotto R, Priestnall SL, Parsons KJ, Stewart J. Intra- and inter-observer agreement in histological assessment of canine soft tissue sarcoma. *Vet Comp Oncol* 2017;15(4):1553-1557
24. Thway K, Wang J, Fisher C. Histopathological diagnostic discrepancies in soft tissue tumours referred to a specialist centre: Reassessment in the Era of Ancillary Molecular Diagnosis. *Sarcoma* 2014;2014:686902.
25. Rogers CL, Perry A, Pugh S, Vogelbaum MA, Brachman D, McMilan W. Pathology concordance levels for meningioma classification and grading in NRG Oncology RTOG Trial 0539. *Neuro-Oncol* 2016;18(4):565-74.
26. Eefling D, Schrage YM, Geirnaedt MJ, Le Cessie S, Taminiau AH, Bovee JV, et al. Assessment of interobserver variability and histologic parameters to improve reliability in classification and grading of central cartilaginous tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33(1):50-7.
27. Chandler I, Houlston RS. Interobserver agreement in grading of colorectal cancers findings from a nationwide Web-based survey of histopathologists. *Histopathology* 2008;52:494-9.
28. Tosoni I, Wagner U, Sauter G, Egloff M, Knonagel H, Alund G, et al. Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2000;85(1):48-53.

## EVALUATION OF INTEROBSERVER DISCREPANCY IN HISTOLOGIC GRADING OF BREAST CARCINOMA, PAPILLARY BLADDER CARCINOMA, AND SOFT TISSUE SARCOMA

Fariba Abbasi<sup>1</sup>, Masumeh PourJabali<sup>2</sup>, Farzaneh Javanmard<sup>3</sup>, Hania Fattahi<sup>4</sup>

Received: 21 April, 2021; Accepted: 09 September, 2021

### Abstract

**Background & Aims:** Histologic tumor grading is a well-documented useful, inexpensive and easily done prognostic factor but it shows many differences when viewed by multiple pathologists. The aim of the present study was to determine the interobserver differences in tumor grading among pathologists in Urmia, Imam Khomeini Hospital.

**Materials & Methods:** In this descriptive, analytical retrospective study, 50 cases of breast carcinoma, urothelial papillary tumor and soft tissue sarcoma were evaluated. Three pathologists reviewed all slides and graded the tumors after codifying and without any knowledge of the opinion of each other. The interobserver concordance was determined by K statistics. A  $p < 0.05$  is considered significant.

**Results:** The interobserver concordance was fair in grading of breast, and bladder carcinoma and moderate in soft tissue sarcoma (Kappa was 0.3, 0.13 and 0.603, respectively). Based on the evaluation of factors included in histologic grading, the agreement was higher for pleomorphism in breast cancer, cellular thickness layer in bladder tumor, and cellular differentiation in soft tissue sarcoma (Kappa was 0.8, 0.28 and 0.65, respectively).

**Conclusion:** According to our results, interobserver concordance in the grading of different tumors was fair. To solve this problem, it is suggested to do grading more than one time and in different microscopic fields. Simultaneous grading by two pathologists with multi-head microscope or considering the average of what two pathologists achieve separately can be useful.

**Keywords:** Interobserver Variability, Grading, Breast Cancer, Bladder Papillary Carcinoma, Soft Tissue Sarcoma

**Address:** Department of Pathology, Imam Khomeini Hospital, Ershad Avenue, Urmia, Iran.

**Tel:** +989141452352

**Email:** abbasi.f@umsu.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2021: 32(6): 427 ISSN: 2717-008X

<sup>1</sup> Associate Professor of Pathology, Solid Tumor Research Center, Cellular and Molecular Medicine Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran. (Corresponding Author)

<sup>2</sup> Assistant Professor of Pathology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

<sup>3</sup> Assistant Professor of Pathology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

<sup>4</sup> Resident of Pathology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.