

میزان همخوانی تشخیصی دو پاتولوژیست در نتایج سیستم نمره‌دهی اصلاح شده "نمایه فعالیت هپاتیت" برای تعیین شدت و پیشرفت هپاتیت مزمن ویروسی

دکتر مسعود ستوده^۱، دکتر فریدون کوثری^۲، دکتر مریم بهرامی‌نژاد^۳، دکتر محمدحسین درخشان^۴

Title: *Interobserver variation of grading and staging scores in chronic hepatitis, based on modified Hepatitis Activity Index(HAI).*

Authors: *Sotoudeh M,(MD); Kowsari F,(MD); Bahraminejad M,(MD); Derakhshan MH,(MD).*

Abstract: *Better understanding of etiology and pathogenesis of chronic viral hepatitis and new methods for controlling or eradication of pathogenic viruses in recent years, mandates early diagnosis of the disease. An appropriate scoring system is also a necessity for grading the severity of necroinflammatory process and progress of disease. Reproducibility of a scoring system is a basic and important issue for selecting and using such a system. The purpose of this study is to estimate the degree of agreement and correlation between two pathologists using the modified Hepatitis Activity Index.*

One hundred and fifty series of liver needle biopsy slides obtained from the patients with viral hepatitis were reviewed in a double-blind order by two pathologists who were quite experienced in the interpretation of liver biopsy. Data was analysed by kappa wieghted value statistical method.

Interface hepatitis showed the highest point of agreement whereas, this concurrence in grading severity of lesion was moderate. With respect to grading, the two observers had less than 2 scores difference in 63.3% of cases.

Since the accuracy and clinical correlation of this system have already been proved by previous studies, this difference probably suggests lack of adequate and required agreement in using histologic criteria for HAI system by our patologists. Holding discussions and workshops will help pathologists to come to a better diagnostic accordance with this respect.

In addition, further studies in order to suggest more effective and reproducible histologic criteria for the scoring systems would be necessary.

Keywords: *chronic hepatitis, HAI score, interobserver variation.*

- ۱- بخش پاتولوژی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارشی و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۲- بخش پاتولوژی، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۳- بخش پاتولوژی، بیمارستان بقیه‌الله (عج)
- ۴- مرکز تحقیقات بیماریهای گوارشی و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

Archive of SID

چکیده:

شناخت بهتر عوامل اتیولوژیک و فرآیند بیماریزایی در هپاتیت مزمن ویروسی و پیدایش راههای درمانی مناسب برای کنترل یا حذف ویروسهای بیماریزا در سالهای اخیر باعث شده است که تشخیص به موقع، دقیق و سریع بیماری و درجه بندی شدت و پیشرفت آن از اهمیت ویژه ای برخوردار شود. جهت درجه بندی شدت و پیشرفت بیماری نیاز حتمی به یک سیستم مناسب نمره دهی^۱ وجود دارد و تکرارپذیری تفسیر این تغییرات یک مسئله اساسی و مهم در انتخاب و استفاده از چنین سیستمی است. هدف از این مطالعه تخمین میزان توافق و همخوانی تشخیصی دو پاتولوژیست در بررسی این تغییرات بر اساس سیستم اصلاح شده^۲ "نمایه فعالیت هپاتیت"^۲ می باشد.

۱۵۰ سری لامهای بیوپسی کبد از ۱۵۰ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن ویروسی به صورت دو سویه کور^۳ توسط دو پاتولوژیست با تجربه در تفسیر پاتولوژی کبد، بر اساس سیستم ذکر شده بررسی شد و سپس اطلاعات بدست آمده توسط شیوه آماری kappa weighted value مورد آنالیز قرار گرفت.

بیشترین توافق در زمینه درجه بندی interface hepatitis وجود داشت و همخوانی در زمینه شدت ضایعه (grade) در حد میانه بود. دو مشاهده گر در تعیین درجه شدت ضایعه در ۶۳/۳٪ موارد کمتر از دو نمره اختلاف داشتند.

با توجه به اینکه ارزش تشخیصی و تطبیق بالینی گزارشهای تهیه شده بر اساس این سیستم طی مطالعات مختلف به اثبات رسیده است وجود این مقدار اختلاف احتمال عدم توافق لازم و کافی در بکارگیری سیستم HAI را مطرح می نماید و جهت رفع آنها برگزاری جلسات بحث و کارگاههای متعدد جهت هم نظر کردن متخصصین آسیب شناسی مفید خواهد بود. ضمناً کار و مطالعه بیشتر برای پیشنهاد سیستمهای نمره دهی کاراتر و بهتر ضروری بنظر می رسد.

کل واژگان: هپاتیت مزمن، نمره HAI، تفاوت بین مشاهده کننده.

۲- شدت فرآیند آماسی^۴ در بافت کبد که با grade هیستولوژی

مقدمه:

سالهاست که هپاتیت مزمن ویروسی به علت شیوع زیاد در جوامع مختلف و عوارض جدی جسمانی توجه زیادی را در زمینه تشخیص، درمان و پیگیری بعد از درمان بخود جلب نموده است که در این مورد بیوپسی کبد و پاتولوژیست نقش و اهمیت اصلی را دارند.

بر پایه تغییرات مرفولوژیک در گذشته هپاتیت مزمن بر اساس نحوه انتشار آماس و حضور یا عدم حضور نکروز piece meal به انواع هپاتیت مزمن فعال، هپاتیت مزمن مداوم یافته و هپاتیت مزمن لبولار تقسیم می شد (۱). امروزه این مسئله روشن شده است که هر نوع طبقه بندی هپاتیت مزمن باید در حد امکان بیانگر اتیولوژی ضایعه باشد و تغییرات التهابی و فیبروتیک را به طور جداگانه مورد بررسی قرار دهد (۲). در گزارش ضایعات کبدی در حال حاضر سه موضوع در نظر گرفته می شود (۳):

۱- اتیولوژی که به تنهایی توسط بررسی هیستولوژیک مشخص نمی شود و نیازمند بررسی آزمایشگاهی است.

بیان می شود و آزاری است که پتانسیل درمان پذیری دارد.
۳- درجه فیروز^۵، آزاری که نشانه پیشرفت ضایعه است و جز در موارد خاص کمتر قابل برگشت است.

از آنجائیکه بیان تغییرات هیستولوژیک به صورت نیمه کمی اطلاعات قابل فهم تری به پزشک می دهد و وی را در زمینه شدت آماس و پیشرفت ضایعه آگاه ضایعه آگاه تر می کند (۴) سیستمهای نمره دهی مختلفی ابداع گردیده است. اولین بار سیستم نمره دهی در سال ۱۹۸۱ توسط Knodell پیشنهاد شد (۵) سپس این سیستم بر اساس ایراداتی که بر آن وارد بود (۳) در سال ۱۹۹۵ توسط Kamal Ishak مورد تجدید نظر قرار گرفت که امروز تحت عنوان Modified Hepatitis Activity Index در بسیاری از مراکز استفاده وسیع دارد (۴).

1- scoring

2- modified Hepatitis Activity Index

هماتوکسیلین- اتوزین، تری کروم و رتیکولین بوده است. قبل از شروع کار دو همکار با استفاده از تصاویر کتب و منابع قابل دسترس در internet مشخصه‌های هیستولوژیک مورد استفاده در این سیستم را با هم مرور کرده تا درخصوص آن تا حدی به اتفاق نظر برسند. سپس این لامها به صورت دو سویه کور توسط دو پاتولوژیست بدون اطلاع از گزارش یکدیگر مورد بررسی قرار گرفتند و نمرات داده شده توسط هر دو در فرمهای جداگانه ثبت شد. سپس اطلاعات جمع‌آوری شده بر اساس شیوه آنالیز آماری kappa weighted value (۷۶) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان توافق بر اساس مقادیر مختلف kappa coefficient طبق جدول ۱ به پنج فرم تعریف گردید (۹ و ۸). ضریب کاپا عددی است که بر اساس آن میزان توافق مشخص می‌شود (۱۰).

جدول ۱ - میزان توافق بر اساس مقادیر مختلف Kappa value

درجه (Degree of agreement) توافق	Kappa coefficient
تقریباً کامل (Almost perfect)	≥ 0.80
چشمگیر (substantial)	0.60-0.79
میانه (moderate)	0.40-0.59
خوب (fair)	0.20-0.39
ناچیز (slight)	0.00-0.19

- ³⁻ double blind
⁴⁻ necroinflammatory activity
⁵⁻ histological stage

یک سیستم قابل قبول جهت بیان تغییرات grading و staging باید خصوصیات زیر را داشته باشد (۴):

۱- باید تمام نماهای مرفولوژیکی که در بررسی شدت گسترش بیمار اهمیت پیشگویی کننده دارند را دربرگیرد.

۲- استفاده از آن باید ساده باشد و قابلیت تکرارپذیری بوسیله یک پاتولوژیست در زمانهای مختلف^۱ و چند پاتولوژیست به صورت همزمان^۲ را داشته باشد.

نتایج بدست آمده از آن سیستم برای پزشک قابل فهم و استفاده باشد.

بدین منظور جهت بررسی یکی از معیارهای اعتباردهی^۳ سیستم نمره‌دهی modified HAI یعنی interobserver variation، دو نفر پاتولوژیست با تجربه و تقریباً همسان در مطالعه و گزارش ضایعات کبد و آشنا به سیستم درجه بندی و مرحله بندی فوق لامهای مورد بحث در این مطالعه را بررسی کردند با این هدف که میزان توافق و interobserver variation در موارد focal spotty، confluent necrosis، interface hepatitis، necrosis، portal inflammation، grade (جمع این چهار مورد)، combined modified score و stage مورد بررسی قرار گیرد.

روش کار:

۱۵۰ سری اسلاید بیوپسی کبد مربوط به ۱۵۰ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن ویروسی که بیماری ایشان توسط سرولوژی اثبات شده بود انتخاب شد. اساس کفایت نمونه‌ها دارا بودن حداقل چهار فضای پورت در هر نمونه و وجود سه رنگ آمیزی

جدول ۲- میزان توافق تشخیصی در ۱۵۰ مورد هپاتیت مزمن ویروسی بر اساس سیستم Modified HAI

درجه توافق	مشخصات پاتولوژیک	Weighted Kappa coefficient	فاصله اطمینان ۹۵٪
تقریباً کامل	—	—	—
چشمگیر	Interface hepatitis	0.64	(0.19-1.01)
میانه	Stage	0.59	(0.49-0.68)
	Portal inflammation	0.57	(0.19-0.95)
	Grade	0.54	(0.45-0.64)
	Combined modified HAI Score	0.56	(0.1-1.02)
	Focal spotty necrosis	0.40	(0.32-0.48)
خوب	Confluent necrosis	0.25	(0-0.84)

یافته‌ها:

نتایج بدست آمده بشرح زیر می‌باشد:

در هیچ یک از مشخصه‌ها میزان توافق درحد تقریباً کامل و ناچیز نبود. در زمینه interface hepatitis میزان توافق درحد چشمگیر بدست آمد. در موارد portal inflammation grade, combined modified HAI و Focal spotty necrosis Stage و میزان توافق درحد میانه جای گرفت و در زمینه confluent necrosis، نمایی که در بیان فعال بودن ضایعه مهم است، درجه توافق درحد خوب بود (جدول ۲).

دو مشاهده‌گر در زمینه درجه شدت ضایعات (grade) در ۶۳/۳٪ موارد و در زمینه combined modified HAI score در ۵۲/۶٪ موارد کمتر از دو نمره اختلاف نظر داشتند (جدول ۳ و ۴).

جدول ۳- توزیع فراوانی اختلاف نمره‌دهی در تعیین شدت ضایعه آماسی کبد

میزان اختلاف	فراوانی	درصد
۰	۴۳	۲۸/۷
۱	۵۲	۳۴/۶
۲	۲۲	۱۴/۷
۳	۲۱	۱۴
۴	۸	۵/۳
۵	۳	۲
۸	۱	۰/۷
کل	۱۵۰	۱۰۰

جدول ۴- توزیع فراوانی اختلاف نمره‌دهی در نمره کل (درجه شدت ضایعه به همراه فیروز)

میزان اختلاف	فراوانی	درصد
۰	۳۰	۲۰
۱	۴۹	۳۲/۷
۲	۲۹	۱۹/۳
۳	۲۱	۱۴
۴	۱۲	۸
۵	۵	۳/۳
۶	۲	۰/۷
۷	۱	۰/۷
۸	۱	۰/۷
کل	۱۵۰	۱۰۰

بحث و نتیجه‌گیری:

یکی از مهمترین خواص دربرکارگیری یک سیستم درجه‌بندی در تعیین شدت و پیشرفت هپاتیت مزمن قابلیت تکرار پذیری

نتایج در مراکز و نزد پاتولوژیست‌های مختلف است.

محققینی که سیستم‌های موجود درجه‌بندی شدت و پیشرفت هپاتیت را پیشنهاد کرده‌اند در خصوص تکرار پذیری آنها نیز مطالعاتی انجام داده‌اند و اصولاً بدون انجام اینگونه مطالعات هیچ سیستم درجه‌بندی برای استفاده بالینی توصیه نمی‌شود. Goldin و همکاران با همکاری پنج پاتولوژیست با تجربه و ۱۰ نمونه بیوپسی از بیماران مبتلا به هپاتیت B و C سیستم‌های پیشنهاد شده Scheuer و Knodell HAI را از نظر تکرار پذیری مطالعه کردند (۲). در این بررسی حداکثر توافق در تعیین میزان فیروز بود و در تعیین درجه شدت آماس و تخریب بافت، سیستم Scheuer نتایج قابل تکرارتری از سیستم Knodell HAI بدست آورد.

مطالعه دیگری توسط Westin و همکاران روی سیستم پیشنهادی Ishak، یعنی همان روشی که در مطالعه ما نیز مورد استفاده قرار گرفته است، انجام دادند (۱۳). در این بررسی ۹۵ نمونه بیوپسی کبد از بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C توسط سه پاتولوژیست به صورت مستقل با روش فوق درجه‌بندی شد. غیر از Confluent necrosis که در هیچکدام از نمونه‌های مورد بررسی وجود نداشت، پاتولوژیست‌ها در سایر موارد تعیین کننده شدت ضایعه در حد ۹۵ تا ۹۶٪ توافق نظر داشتند و برای تعیین میزان فیروز (Stage) توافق در حد ۸۴٪ حاصل شد.

بر اساس این مطالعات مشخص است که سیستم Ishak برای درجه‌بندی شدت و پیشرفت هپاتیت از تکرارپذیری کافی برخوردار است.

اهمیت این قضیه از این جهت است که بر اساس مراجع موجود مثلاً در مورد هپاتیت B در پیگیری بعد از درمان افزایش یا کاهش دو یا بیشتر از دو نمره اختلاف به علت observer variation و تغییر محل بیوپسی کبدی تواند قابل قبول باشد (۱۲) بنابراین وجود اختلاف بین دو پاتولوژیست در حد دو یا بیشتر از دو نمره می‌تواند نقش سرنوشت ساز برای بیمار داشته باشد. همانطور که در قسمت نتایج نشان داده شد در این مطالعه دو مشاهده‌گر علیرغم اینکه در مورد مشخصات بافتی مورد استفاده در این سیستم تجربه داشته و قبل از مطالعه در مورد آنها تمرین کرده و به توافق رسیده بودند باز در زمینه گرید در ۳۶/۷٪ موارد در دو یا بیشتر از دو نمره اختلاف نظر داشتند.

کمترین توافق نیز در نمره‌دهی confluent necrosis وجود داشت. این نکته نشان می‌دهد که احتمالاً در زمینه این مشخصه زمستان ۸۱، دوره پنجم، شماره چهارم

مسئله دیگری که نقش مهمی در تکرارپذیری این سیستم و بطور کلی هر سیستم دیگر دارد این است که نمونه‌های کبد باید به میزان کافی نمونه‌برداری شده و برای مطالعه پاتولوژی از رنگ و برش مناسب برخوردار باشند (۱۳).

بر اساس این مطالعه و تا زمانی که سیستم نمره‌دهی بهتری برای تعیین شدت و پیشرفت ضایعات مزمن کبدی در دست نباشد پیشنهاد می‌شود که برای سعی در یکی کردن نظر همکاران پاتولوژیست و شناخت هرچه بیشتر در نحوه بکارگیری مشخصات هیستولوژیک مورد استفاده در این سیستم workshops متعدد و بحث‌های باز در مورد مشخصه‌های اختلاف برانگیز تشکیل شود تا به همسان شدن نظر متخصصین آسیب‌شناسی کمک کند. با بسط این مطالعه و مطالعات دیگر در رابطه با سایر شرایط لازم برای validation این سیستم، نقاط ضعف آن بهتر شناخته شده و کوشش در جهت رفع آنها و پیشنهاد سیستم‌های کارآتر ممکن خواهد بود.

که نقش مهمی در بیان فعالیت نکرانفلاماتوری دارد توافق کافی و ذهنیت مشابه در میزان نمره دهی وجود نداشته است این

مسئله شاید از آنجا ناشی می‌شود که در تعریف درجات مورد استفاده در این سیستم از لغاتی چون، mild, moderate, few, most, marked, از سوی دیگر در هر سیستم نیمه درجات ارائه نشده است (۳) از سوی دیگر در هر سیستم نیمه کمی نمره دهی کوچکترین اختلاف نظر می‌تواند باعث افزایش یا کاهش در حد یک نمره برای هر شخص شود. بنابراین بر اساس ماهیت سیستم نمره‌دهی و استفاده از ۵ مشخصه برای تعیین نمرات، مسلم است که دو پاتولوژیست با تجربه هم می‌توانند به راحتی در حد چند نمره بالاتر یا پایین‌تر با هم اختلاف نظر پیدا کنند. بدین جهت حداکثر ۲ نمره اختلاف برای در نظر گرفتن تغییر قابل توجه در وضعیت شدت یا پیشرفت بیماری شاید تا حدی غیرواقعی و غیرقابل انجام جلوه کند.

References:

- 1- Anonymous. Review by an international group: A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968; ii: 626-8.
- 2- Goldin RD. Intraobserver and interobserver variation in histopathological assessment of chronic viral hepatitis. *J. of hepatology* 1996; 25: 946-54.
- 3- Hubscher SG. Histological grading and staging in chronic hepatitis: clinical application and problems. *J Hepatol* 1998; 28: 1015-22.
- 4- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatology* 1995; 22: 695-9.
- 5- Knodell RG, Ishak KG. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
- 6- Cohen JA. A coefficient of agreement for normal scales: *Educ Psychol Measure* 1960; 20: 37-46.
- 7- Kramer MS, Feinstein AR. Clinical biostatistics. LIV: The biostatistics of concordance. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 111-23.
- 8- edossa P, Bioulac – Sage P, Cakkard P, et al. Intraobserver and Interobserver variation in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 15-20.
- 9- Landis RJ, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-74.
- 10- Fleiss JL. *statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. New York: John Wiley; 1981.
- 11- Westin J, Lagging LM, Wejstal R, et al. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patient with chronic hepatitis C virus infection. *Liver* 1999; 19: 183-7.
- 12- Ching – Lung Lai. A one trial of lamivodine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 336: 61-8.
- 13- Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986, 1: 523-5.

^۱ - دکترای ویروس‌شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۲ - گواهی عالی بهداشت، اداره کل پیشگیری و مبارزه با بیماریها