

REVISIÓN

Concordancia entre observadores en el diagnóstico de atipia epitelial plana. Revisión sistemática

Mario Arturo González Mariño

Facultad de medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Recibido el 14 de octubre de 2020; aceptado el 16 de noviembre de 2020

Disponible en Internet el 26 de diciembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Mama;
Enfermedades de la
mama;
Neoplasias de la
mama

Resumen

Objetivo: Revisar la concordancia entre patólogos en el diagnóstico de atipia epitelial plana de mama.

Métodos: Revisión sistemática de artículos registrados en la base de datos de Pubmed, Scopus y Embase con los términos «pathologists» y «flat epithelial atypia», «flat epithelial atypia» e «interobserver variability», «interobserver agreement in flat epithelial atypia» (Scopus y Embase) y en la base de datos Lilacs con los términos en español «patólogos» y «atipia epitelial plana», buscando artículos con valoración de concordancia entre observadores en el diagnóstico de atipia epitelial plana mediante el coeficiente kappa. Se excluyeron artículos de revisión, resúmenes de congresos y comentarios.

Resultados: Con los términos de búsqueda se encontraron 140 publicaciones. De estas, se excluyeron 121 en el cribado por título y resumen. De la revisión restante de artículos completos, fueron seleccionados 5 para análisis cualitativo. Los valores kappa variaron desde un acuerdo regular, kappa = 0,39 en residentes y patólogos en entrenamiento sin aplicación de tutorial hasta un acuerdo casi perfecto de 0,83 en patólogos con un interés especial en patología mamaria y tutorial previo.

Conclusiones: Este estudio revisa la reproducibilidad entre observadores en el diagnóstico de atipia epitelial plana en biopsias de mama. Una baja concordancia puede darse principalmente en centros que no disponen de patólogos experimentados. Un proceso de enseñanza previo reduce la posibilidad de error, pero preferentemente se deberían remitir estos casos a centros especializados para revisión y diagnóstico.

© 2020 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Correo electrónico: marioar90@hotmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.senol.2020.11.005>

0214-1582/© 2020 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breast;
Breast diseases;
Breast neoplasms

Interobserver agreement in the diagnosis of flat epithelial atypia. A systematic review**Abstract**

Objective: To review the agreement between pathologists in the diagnosis of flat epithelial atypia of the breast.

Methods: We performed a systematic review of articles with the terms "pathologists" and "flat epithelial atypia", "flat epithelial atypia" and "interobserver variability" registered in the Pubmed, Scopus and Embase databases, those with the terms "interobserver agreement in flat epithelial atypia" in Scopus and Embase, and those with the terms "pathologists" and "flat epithelial atypia" in the Lilacs database. We sought articles with interobserver variability assessment in the diagnosis of flat epithelial atypia using the kappa coefficient. We excluded review articles, conference abstracts and comments.

Results: A total of 140 publications were identified with the search terms. Of these, 121 were excluded in the screening after reading the title and abstract. Of the remaining review of full-text articles, 5 were selected for qualitative analysis. The kappa values ranged from fair agreement, Kappa=0.39 in residents and pathologists in training not receiving prior training, to near perfect agreement of 0.83 in pathologists with a special interest in breast pathology and prior training.

Conclusions: This study reviews the interrater agreement in the diagnosis of flat epithelial atypia in breast biopsies. Low reproducibility occurs mainly in centres without experienced pathologists. A prior teaching process reduces the possibility of error, but these cases should preferably be referred to specialised centres for review and diagnosis.

© 2020 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En el año 2003 la Organización Mundial de la Salud¹ determinó los aspectos diagnósticos de la atipia epitelial plana (FEA, por sus siglas en inglés [flat epithelial atypia]). La misma entidad, en 2019, caracteriza estas lesiones en el reemplazo de las células epiteliales nativas de las unidades ducto-lobulares por acinos dilatados, agrandados cuyos contornos son más redondeados y revestidos por una a varias capas de células de cuboidales a columnares levemente atípicas con núcleos que semejan los núcleos monomórficos del carcinoma ductal in situ de bajo grado².

Es una lesión rara que se manifiesta esencialmente con microcalcificaciones en la mamografía³⁻⁷, se reporta en el 2,4% de las biopsias benignas de mama⁸ y coexiste frecuentemente con lesiones de alto riesgo especialmente con hiperplasia ductal atípica (27-53%)⁹⁻¹², pero también se puede acompañar de neoplasia lobular e incluso de carcinoma in situ e invasivo¹².

La biopsia percutánea con aguja gruesa (trucut) es un procedimiento muy utilizado para el diagnóstico de la patología mamaria¹³⁻¹⁵. En general, su rendimiento diagnóstico y baja tasa de complicaciones, mínima incisión, aceptación¹⁶ y facilidad de la técnica en un ámbito de atención ambulatorio inciden en su elección. Sin embargo, la FEA puede ser difícil de diagnosticar y se pueden pasar por alto lesiones de alto riesgo o cáncer lo cual soporta la recomendación tradicional de realizar posteriormente una biopsia por escisión que reduzca esta posibilidad^{7,13}. De manera alterna, algunos servicios reemplazan las biopsias de aguja trucut por el uso de biopsias asistidas por vacío que permiten un mayor volumen de tejido para estudio patológico y después con el

diagnóstico de FEA proceden, previo concepto del equipo multidisciplinario, a su escisión también asistida por vacío como alternativa a la biopsia abierta en casos sin atipia residual o baja sospecha de alteraciones en la arquitectura¹⁵. En cualquier opción, conocer la reproducibilidad del diagnóstico de FEA se hace importante para los cirujanos que confían en la interpretación que hace el patólogo para guiar sus recomendaciones de manejo⁷. Este estudio revisa los estudios que valoran la consistencia del diagnóstico histológico de FEA de mama mediante el coeficiente kappa.

Métodos

Revisión sistemática de artículos registrados en la base de datos de Pubmed, Scopus y Embase con los términos «pathologists» y «flat epithelial atypia», «flat epithelial atypia» e «interobserver variability», «interobserver agreement in flat epithelial atypia» (Scopus y Embase), y en la base de datos Lilacs con los términos en español «patólogos» y «atipia epitelial plana», sin uso de filtros, entre el 9/07/2020 y el 26/07/2020 buscando artículos con evaluación de variabilidad entre observadores mediante el coeficiente kappa en el diagnóstico de FEA. Se excluyeron artículos de revisión, resúmenes de congresos y comentarios. Los términos de búsqueda fueron aportados por el autor; con otro revisor se seleccionaron los artículos pertinentes al objetivo de la investigación, según el título, o por información adicional del resumen. Las discrepancias se solventaron con revisión del artículo completo y mutuo acuerdo. En los artículos que continuaron en evaluación el autor revisó el artículo completo para asegurarse de la pertinencia de los artículos con el objetivo de la investigación.

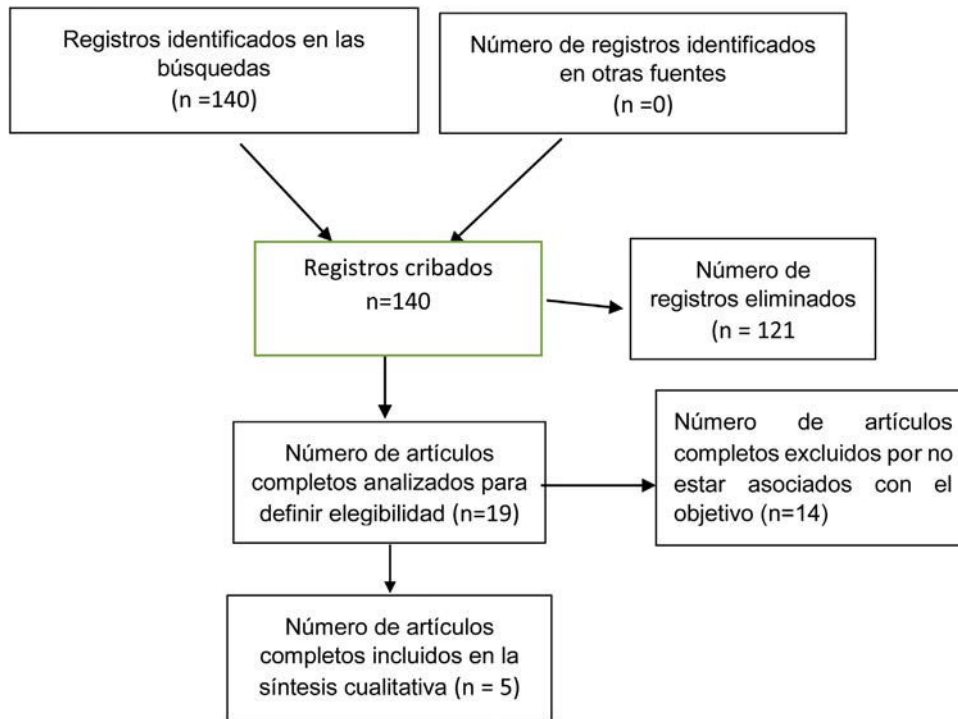


Figura 1 Flujo de información a través de las diferentes fases de la revisión sistemática.

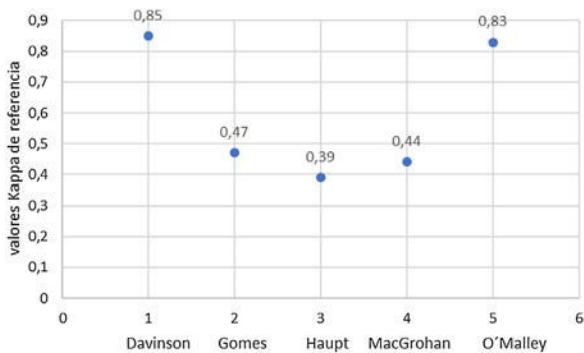


Figura 2 Resultados iniciales de coeficientes kappa en los estudios seleccionados para revisión.

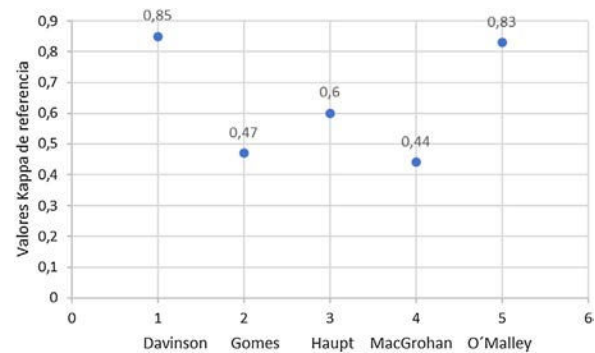


Figura 3 Resultados de coeficientes kappa en los estudios seleccionados para revisión después del tutorial en el trabajo de Haupt et al.¹⁷ y evaluación de inmunohistoquímica CK5/6 y E-cadherina en MacGrohan et al.¹⁸.

En la [figura 1](#) se muestra el flujo de información a través de las diferentes fases de la revisión sistemática.

Resultados

Con los términos de búsqueda se encontraron 140 publicaciones. De estas, se excluyeron 121 en el cribado por título y resumen, 54 de ellas por tratarse de artículos repetidos en la búsqueda. Las demás se excluyeron por no corresponder al objetivo de la investigación o formar parte de los criterios de exclusión. De la revisión restante de artículos completos, fueron finalmente seleccionados 5 para análisis cualitativo los cuales se resumen en la [tabla 1](#). Los valores kappa se calificaron de acuerdo con la [tabla 2](#) y sus resultados iniciales se resumen en la [figura 2](#) y en la [figura 3](#) después del tutorial evaluado en el trabajo de Haupt et al.¹⁷ y la evaluación de

inmunohistoquímica CK5 / 6 y E-cadherina en el estudio de MacGrohan et al.¹⁸.

En los artículos seleccionados las evaluaciones de concordancia se hicieron entre patólogos dedicados, con experiencia o interés en patología mamaria en 2 publicaciones^{19,20}, con patólogos generales²¹ o en periodo de formación¹⁷ en una, y en una publicación no fue establecida¹⁸. Los casos estudiados fueron de pacientes institucionales en 3 publicaciones e imágenes docentes de referencia en 2.

Discusión

La FEA es un dilema para patólogos y clínicos⁵, las biopsias percutáneas con aguja 14G (aguja gruesa, trucut) generan dificultad en el diagnóstico por la pequeña cantidad

Tabla 1 Características y valores del coeficiente kappa en los estudios seleccionados

Autor	Casos	Material evaluado	Número de patólogos	Tipo	Kappa	Aspectos metodológicos
Haupt et al. ¹⁷	8	Casos de examen para lesiones de células columnares	16	Dos patólogos con experiencia en patología mamaria vs. 14 residentes y subespecialistas en entrenamiento de patología	0,39 0,60	Antes y después de tutorial del grupo en entrenamiento
MacGrogan et al. ¹⁸	6	Biopsias por escisión o biopsias asistidas por vacío	20	Patólogos de 16 hospitales de la red francesa contra el cáncer y 2 hospitales universitarios, un hospital belga y un laboratorio privado	0,44 0,44	Se evaluó concordancia con láminas de hematoxilina-eosina y con inmunohistoquímica CK5/6 y E-cadherina
Darvishian et al. ¹⁹	12	Atipia en biopsia trucut	4	Patólogos dedicados o con experiencia en patología mamaria	0,85	Casos institucionales Se hizo tutorial previo
O'Malley et al. ²⁰	14	Imágenes con lesiones de células columnares	8	Patólogos con interés en patología mamaria, un patólogo de referencia	0,83	Se hizo tutorial previo. Imágenes en PowerPoint buscando distinguir FEA de lesiones celulares columnares no atípicas
Gomes et al. ²¹	20	Atipia en biopsia trucut	ND	Patólogo con experiencia y entrenamiento en patología mamaria vs. informes de patólogos generales	0,47	Casos recibidos para segunda opinión

ND: no se define.

Tabla 2 Interpretación de valores kappa de referencia

Valores kappa	< 0	0.00-0.19	0.20-0.39	0.40-0.59	0.60-0.79	0.80-1.00
Interpretación	Sin acuerdo	Acuerdo bajo	Acuerdo regular	Acuerdo moderado	Acuerdo sustancial	Acuerdo casi perfecto

Fuente: McGrogan et al.¹⁸.

de tejido que obtienen y la subjetividad inherente al diagnóstico de atipia¹⁹. La presencia frecuente de otras lesiones benignas proliferativas atípicas y en ocasiones incluso carcinomas in situ e invasivos de bajo grado como carcinomas tubulares²⁰ derivaron en la recomendación de realizar biopsia por escisión después de la biopsia diagnóstica percutánea. Sin embargo, la baja asociación con carcinoma y la opción de biopsias asistidas por vacío que permiten mayor tejido para análisis han abierto la opción de plantear la escisión percutánea asistida por aspiración en casos seleccionados¹⁵. En cualquier opción se requiere de un diagnóstico patológico confiable, pero en un estudio lo que se observó fue una extensa y preocupante variabilidad en el uso del término FEA⁷. Para evaluar la confiabilidad de un diagnóstico una de las herramientas estadísticas es el

valor kappa de concordancia entre observadores que busca medir que los diagnósticos realizados sean realmente los correctos²².

Al evaluar la concordancia para atipias epiteliales planas en los estudios seleccionados se encuentra que hay un acuerdo casi perfecto entre patólogos con dedicación o experiencia en patología mamaria cuando se incluye un tutorial previo sobre el tema como se valoró en los estudios de Darvishian et al.¹⁹, y en el de O'Malley et al.²⁰; aunque entre ellos difieren en el tipo de material evaluado, en el primero son pacientes institucionales y en el segundo material docente, se puede asumir que con la definición de la patología incluida en el tutorial se puede identificar bien la lesión. Es de anotar, sin embargo, que a pesar del acuerdo diagnóstico en el material de la biopsia trucut presente en el estudio

de Darvishian et al.¹⁹, la biopsia por escisión realizada posteriormente encontró 2 casos de carcinoma ductal in situ.

La inclusión de un tutorial también mejoró de la reproducibilidad diagnóstica en residentes y subespecialistas en entrenamiento, pasando de kappa 0,39 (acuerdo regular) a conseguir un acuerdo sustancial (kappa 0,60)¹⁷.

El diagnóstico de FEA presenta dificultades diagnósticas, lo que puede resultar en la práctica clínica en que no se diagnostiquen estas lesiones cuando realmente existen, principalmente entre patólogos generales, pero también ocurren falsos diagnósticos ante la presencia de otras lesiones²¹ dado que la clasificación patológica de las proliferaciones epiteliales no invasivas en los análisis morfológicos es difícil incluso para patólogos experimentados en mama¹⁸ por lo que se sugiere que las diferencias entre FEA, hiperplasia de células columnares, hiperplasia ductal usual e hiperplasia ductal atípica se discutan ampliamente durante la revisión del caso clínico⁷.

Conclusiones

La reproducibilidad diagnóstica para la FEA mejora con un proceso educativo previo en el cual se precisen los criterios histológicos. Las entidades proliferativas de mama en general se deben orientar a patólogos con dedicación o experiencia en mama con facilidad para llevar a cabo una discusión de estos casos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. El autor declara que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

El autor declara no haber recibido financiación para este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Tavassoli FA, Devilee P, editors. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. En: WHO classification of tumours. 3rd ed. Volume 4. Lyon: IARC Press; 2003 [consultado 4 Ago 2020]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Pathology-And-Genetics-Of-Tumours-Of-The-Breast-And-Female-Genital-Organs-2003>.
- Schnitt SJ, Morris EA, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions, including flat epithelial atypia. In WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019. p. 15–7 [consultado 10 Nov 2020]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/581>.
- Pandey S, Kornstein MJ, Shank W, de Paredes ES. Columnar cell lesions of the breast: Mammographic findings with histopathologic correlation. Radiographics. 2007;27 Suppl 1:S79–89, <http://dx.doi.org/10.1148/rq.27si075515>.
- Ingegnoli A, D'Aloia C, Frattaruolo A, Pallavera L, Martella E, Crisi G, et al. Flat epithelial atypia and atypical ductal hyperplasia: Carcinoma underestimation rate. Breast J. 2010;16:55–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4741.2009.00850.x>.
- Ouldamer L, Poisson E, Arbion F, Bonneau C, Vildé A, Body G, et al. All pure flat atypical atypia lesions of the breast diagnosed using percutaneous vacuum-assisted breast biopsy do not need surgical excision. Breast. 2018;40:4–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2018.03.012>.
- Prowler VL, Joh JE, Acs G, Kiluk JV, Laronga C, Khakpour N, et al. Surgical excision of pure flat epithelial atypia identified on core needle breast biopsy. Breast. 2014;23:352–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2014.01.013>.
- Samples LS, Rendi MH, Frederick PD, Allison KH, Nelson HD, Morgan TR, et al. Surgical implications and variability in the use of the flat epithelial atypia diagnosis on breast biopsy specimens. Breast. 2017;34:34–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2017.04.004>.
- Said SM, Visscher DW, Nassar A, Frank RD, Vierkant RA, Frost MH, et al. Flat epithelial atypia and risk of breast cancer: A Mayo cohort study. Cancer. 2015;121:1548–55, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.29243>.
- Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, Reis-Filho JS, Lee AH, Ellis IO. Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: Further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. Am J Surg Pathol. 2008;32:513–23, <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e318161d1a5>.
- Peres A, Barranger E, Becette V, Boudinet A, Guinebretiere J-M, Cherel P. Rates of upgrade to malignancy for 271 cases of flat epithelial atypia (FEA) diagnosed by breast core biopsy. Breast Cancer Res Treat. 2012;133:659–66, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-011-1839-x>.
- Khoumais NA, Scaranelo AM, Moshonov H, Kulkarni SR, Miller N, McCready DR. Incidence of breast cancer in patients with pure flat epithelial atypia diagnosed at core-needle biopsy of the breast. Ann Surg Oncol. 2013;20:133–8, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-012-2591-0>.
- Racz JM, Carter JM, Degnim AC. Challenging atypical breast lesions including flat epithelial atypia, radial scar, and intraductal papilloma. Ann Surg Oncol. 2017;24:2842–7, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-017-5980-6>.
- Rudin AV, Hoskin TL, Fahy A, Farrell AM, Nassar A, Ghosh K, et al. Flat epithelial atypia on core biopsy and upgrade to cancer: A systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2017;24:3549–58, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-017-6059-0>.
- Tse GM, Tan PH. Diagnosing breast lesions by fine needle aspiration cytology or core biopsy: ¿which is better? Breast Cancer Res Treat. 2010;123:1–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-010-0962-4>.
- Pinder SE, Shaaban A, Deb R, Desai A, Gandhi A, Lee AHS, et al. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). Clin Radiol. 2018;73:682–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2018.04.004>.

16. Cassano E, Trentin Ch. Integrated breast biopsy for best radiological diagnosis of breast cancer. En: Veronesi U, Goldhirsch A, Veronesi P, Gentilini OD, Leonardi MC, eds. Breast cancer innovations in research and management. New York: Springer; 2017. DOI 10.1007/978-3-319-48848-6.
17. Haupt B, Schwartz MR, Xu Q, Ro JY. Columnar cell lesions: A consensus study among pathology trainees. *Diagn Pathol.* 2014;9:121, <http://dx.doi.org/10.1186/1746-1596-9-121>.
18. MacGrogan G, Arnould L, de Mascarel I, Vincent-Salomon A, Penault-Llorca F, Lacroix-Triki M, et al. Impact of immunohistochemical markers, CK5/6 and E-cadherin on diagnostic agreement in non-invasive proliferative breast lesions. *Histopathology.* 2008;52:689–97, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03016.x>.
19. Darvishian F, Singh B, Simsir A, Ye W, Cangiarella JF. Atypia on breast core needle biopsies: Reproducibility and significance. *Ann Clin Lab Sci.* 2009;39:270–6.
20. O'Malley FP, Mohsin SK, Badve S, Bose S, Collins LC, Ennis M, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of flat epithelial atypia of the breast. *Mod Pathol.* 2006;19:172–9, <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.3800514>.
21. Gomes DS, Porto SS, Balabram D, Gobbi H. Inter-observer variability between general pathologists and a specialist in breast pathology in the diagnosis of lobular neoplasia, columnar cell lesions, atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ of the breast. *Diagn Pathol.* 2014;9:121, <http://dx.doi.org/10.1186/1746-1596-9-121>.
22. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb).* 2012;22:276–82 [consultado 25 Ago 2020] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23092060/>.