

FoU Kronoberg
FoU-rapport 2014:1

Observatörsvariation vid den histopatologiska diagnosen mikroskopisk kolit

Polyxeni Tsianopoulou

FoU Kronobergs rapporter och skrifter

FoU Kronoberg är Landstinget Kronobergs och länets kommuners gemensamma forsknings- och utvecklingsenhet. Verksamheten i landstinget och länets kommuner ska bygga på aktuell och evidensbaserad kunskap. FoU Kronoberg är en verksamhet för kontinuerlig kunskapsutveckling inom landstingets och kommunernas välfärds-, hälso- och sjukvårdsverksamhet. Enheten är länets dialogpart i FoU-frågor både på nationell och på internationell nivå.

Det ligger ett stort värde i att arbeten som görs presenteras på ett lättillgängligt sätt. FoU Kronoberg publicerar därför, efter bedömning av ett redaktionsråd, rapporter och skrifter.

- En rapport är ett dokument där det ställs vetenskapliga krav på studiedesign, metod, presentation och tolkning/värdering av resultat.
- En skrift är enklare form av redovisning där det ställs mindre krav på vetenskaplig stringens men med tillfredställande logik och struktur i presentationen.

Författarna ansvarar för innehållet i rapporten/skriften. Publikation i FoU Kronobergs rapport och skriftserie behöver inte betyda att FoU Kronoberg och redaktionsrådet delar värderingar eller slutsatser som framförs i rapporten/skriften.

Vid frågor om våra publikationer kontakta FoU Kronoberg via e-mail:
fou@ltkronoberg.se
eller telefon 0470 – 59 22 80

Abstract

Bakgrund

Diagnosen mikroskopisk kolit är baserad på histologiska kriterier. Den genomförda studien syftar till att uppskatta graden av inter- och intraobservatörs överensstämmelse och på så sätt kvalitetssäkra diagnosen mikroskopisk kolit inom Landstinget Kronoberg.

Metod

Granskaren har dubbelblindt eftergranskat de histopatologiska preparaten av 181 fall med diagnosen mikroskopisk kolit. Vid den blindade undersökningen har preparat blandats med totalt 41 fall av annan (icke-mikroskopisk) kolit. Biopsierna har klassificerats i en av de åtta diagnostiska kategorier: kollagen kolit, lymfocytär kolit, mikroskopisk kolit, Mb Crohn, ulcerös kolit, ospecifik inflammation, normal colonbiopsi och osäker diagnos. Graderna av överensstämmelse har beräknats med kappa-statistik och Svenssons metod.

Resultat

Interobservatörs överensstämmelse var 86,2 procent efter den första eftergranskningen med kappa 0,73 (95% KI 0,65 - 0,81).

Efter den andra eftergranskningen var interobservatörs överensstämmelse 87,1 procent med kappa 0,76 (95% KI 0,69 - 0,84).

Med Svenssons metod efter den första eftergranskningen är: RP -0,0374 (95% KI -0,0726 - 0,0023); RC -0,035 (95% KI -0,07 +0,00); RV 0,0069 (95% KI +0,0008 +0,0129).

Efter den andra eftergranskningen visade Svenssons metod: RP -0,0591 (95% KI -0,0966 - 0,0215); RC -0,030 (95% KI -0,06 +0,00); RV 0,0082 (95% KI +0,0016 +0,0149).

Intraobservatörs överensstämmelse var 94,5 procent med en kappa 0,83 (95% KI 0,73 - 0,93). Med Svenssons metod är: RP 0,0065 (95% KI -0,0248 +0,0377); RC 0,028 (95% KI +0,01 +0,05); RV 0,0023 (95% KI 0,0000 +0,0051).

Konklusion

Den histopatologiska diagnosen inkluderar alltid en viss grad av subjektivitet även om det finns histologiska kriterier för att ställa diagnosen kollagen respektive lymfocytär kolit. Granskarens bedömningar förefaller vara marginellt påverkade av bias.

Innehåll

1. INTRODUKTION	6
1.1 KLINISK BILD	6
1.2 HISTOPATOLOGI	7
1.3 SYFTE	8
2. METOD	9
2.1 MATERIAL	9
2.2 GRANSKNINGSMETOD	9
2.3 STATISTIK	10
3. RESULTAT	11
4. DISKUSSION	14
4.1 METODDISKUSSION	14
4.2 RESULTATDISKUSSION	15
4.3 KONKLUSION	16
REFERENSER.....	17

1. Introduktion

Bedömning av den histopatologiska morfologin av olika vävnader utgör ett viktigt diagnostiskt verktyg inom medicin för en del sjukdomar. För flera av dem är den mikroskopiska bilden ett krav för definitiv diagnos. Efter lämplig preparation av respektive vävnad undersöker man under mikroskopet den histologiska bilden av vävnaden och ställer diagnos. Enligt mikromorfologiska kriterier som finns för de olika sjukdomarna och med hjälp av speciella färgningar och metoder, som immunohistokemi och molekylär patologi, kan man med ökad säkerhet diagnostisera en del patologiska tillstånd.

Mikroskopisk kolit är en grupp av sjukdomar i vilken kolonbiopsier är nödvändiga för att diagnos ska kunna ställas. Kollagen och lymfocytär kolit är de vanligaste tillstånden i denna grupp.

Först beskrevs kollagen kolit av den svenske patologen Clas Lindström (1976). Några år senare beskrev Read et al. mikroskopisk kolit (Read et al., 1980). 1989 föreslog Lazenby et al att ändra namnet från mikroskopisk kolit till lymfocytär kolit eftersom det uppmärksammades en ökad mängd av intraepiteliala lymfocyter i kolonslemhinnan (Lazenby et al., 1989).

Denna studie utgör ett ST-arbete enligt socialstyrelsens målbeskrivningar (SOSFS 2008:17) av ST-läkare vid klinisk patologi och cytologi Polyxeni Tsianopoulou, Centrallasarett i Växjö (CLV). Vetenskaplig handledare var docent Kjell-Åke Alle, FoU Kronoberg och överläkare vid Gastroenterologi, CLV. Klinisk handledare var med.dr Ute Krüger, överläkare vid klinisk patologi och cytologi, CLV.

1.1 Klinisk bild

Mikroskopisk kolit är idag ett samlingsnamn för diarrésjukdomar, som kliniskt karakteriseras av kronisk diarré med oblodiga vattniga avföringar och en eventuellt makroskopiskt normal eller nästan normal kolonslemhinna. Mikroskopisk kolit kan påvisas hos 10-20 procent av patienter med kronisk oblodig diarré (Olesen et al., 2004). Kollagen kolit och lymfocytär kolit är de vanligaste tillstånden i denna grupp.

Båda sjukdomarna anses ha ökat under de senaste två decennierna. En stor ökning av nydiagnostiserade fall har skett under de senaste 15 åren. Den årliga incidensen av kollagen kolit ökade ca åtta ggr under 1984-1988 till 1996-1998 (från 0.8/100 000 invånare till 6.1/100 000 invånare) (Olesen et al., 2004). Den sammanlagda incidensen för kollagen och lymfocytär kolit var nästan 12/100 000 invånare under den sistnämnda perioden (Olesen et al., 2004). Detta innebär att incidensnivån för mikroskopisk kolit närmar sig den för ulcerös kolit och är dubbelt så hög som den som kan noteras för Crohns sjukdom (Olesen et al., 2004).

Huvudsymptomen vid båda sjukdomarna är vattning diarré och bukkramper. Ofta drabbas individer i medelåldern och vid kollagen kolit synes det vara vanligare bland kvinnor. Sjukdomarna leder till ett påtagligt socialt handikapp och medför försämrad livskvalitet men påverkar inte livslängden.

Orsakerna till mikroskopisk kolit är oklara. Det föreligger en association med autoimmuna sjukdomar (reumatoid artrit, diabetes mellitus). Även intag av vissa läkemedel (NSAID, PPI) kan vara kopplat till debut av symptomen (Löfberg, 2005).

Behandlingen är empirisk eftersom det saknas kausal behandling. Ofta hjälper kostomläggning i kombination med bulkmedel och/eller antidiarrémedel. Vid svåra symptom kan försöksvis 5-ASA-preparat eller Budesonid användas, som också har den bästa vetenskapliga dokumentationen.

För att ställa rätt diagnos måste oftast en total koloskopi med flera provbitar (med ca 10 cm mellanrum) genomföras, eftersom de histologiska fynden kan vara fläckvist förekommande och ibland mera uttalade i proximala kolon (Löfberg, 2005). Vid en normal kolonröntgen samt vid koloskopi utan biopsi kan inte diagnosen ställas.

1.2 Histopatologi

Den histologiska bilden av kollagen kolit (Fig. 1) karakteriseras av ett förtjockat subepitelt kollagenband som skall vara mer än 10 μm i tjockleken (i jämförelse med 5-7 μm för det normala subepitelt kollagenbandet) (Halvarsson et al., 2014; Pardi et al., 2002) och det omger subluminala kapillära kärl och myofibroblaster. Dessutom ses degeneration av ytepitelet som ofta är avlossat samt förekomst av en ökad mängd av intraepitelt lymfocyter (Halvarsson et al., 2014).

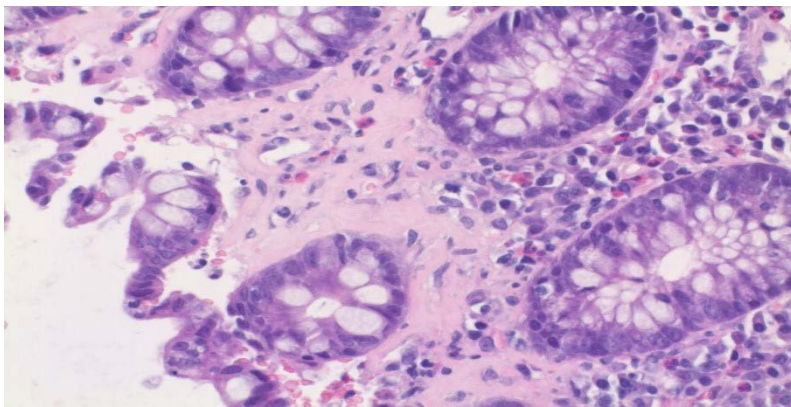


Fig. 1. Kollagen kolit, H&E-färgning

Lymfocytär kolit (Fig. 2) karakteriseras histologiskt av intraepitelt lymfocytos, som skall vara mer än 20 lymfocyter per 100 epitelt celler medan det i en normal kolonslemhinna kan ses färre än 5/100 intraepitelt lymfocyter (Halvarsson et al., 2014; Pardi et al., 2002). Dessutom kan degeneration av ytepitelt celler ses, ofta med encellsnekros och möjligen apoptotiska kroppar men ingen framträdande avlossning av ytepitelet och inte heller någon ökad kollagenförekomst subepitelt (Halvarsson et al., 2014).

I både kollagen och lymfocytär kolit förekommer även ett inflammatoriskt infiltrat av lymfocyter och plasmaceller i lamina propria ofta med dominans av plasmaceller och i mindre antal eosinofiler granulocyter men inget eller obetydligt inflammatoriskt infiltrat av neutrofila granulocyter i kryptepitelet (Halvarsson et al., 2014).

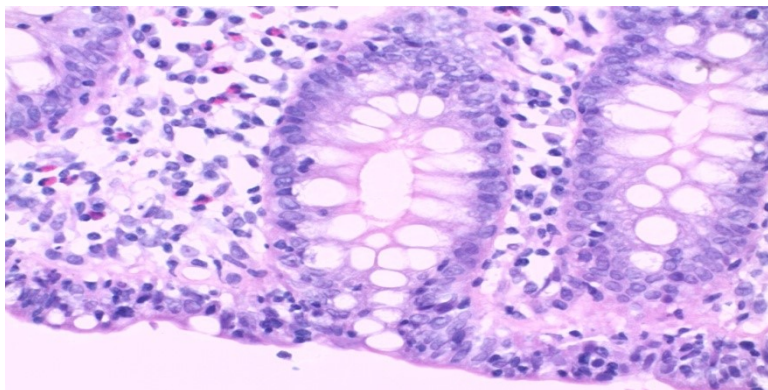


Fig. 2. Lymfocytär kolit, HTX-färgning

Även om det finns histologiska kriterier för att ställa diagnosen kollagen respektive lymfocytär kolit inkluderar alltid den histopatologiska diagnosen en viss grad av subjektivitet. Det kan finnas gränsfall där de mikroskopiska kriterierna för en sjukdom inte är helt uppfyllda men helhetsbilden skulle ändå kunna stämma med sjukdomen. Dessutom förekommer fall där man på samma biopsi kan identifiera en blandad bild som uppfyller olika kriterier av flera möjliga sjukdomar. Därför kan differentialdiagnostiken vara komplicerad och bedömningen kan skilja sig mellan olika patologer.

1.3 Syfte

Studien syftar till att uppskatta grad av interobservatörs och intraobservatörs överensstämmelse vid den histopatologiska diagnosen mikroskopisk kolit och på så sätt kvalitetssäkra denna diagnos inom Landstinget Kronoberg.

2. Metod

2.1 Material

Klinisk Patologi och Cytologi, CLV, har ett databaserat register på alla PAD-utlåtanden sedan 1994. Efter godkännande av studien från det lokala Forskningsetiska rådet (FoU Kronoberg, beslutsdatum 2011-11-02, beslutsnummer 12/2011) har granskaren gjort en genomgång av detta register under 18-års period (1994-2011) och samlat alla biopsier från patienter som fått diagnosen mikroskopisk kolit. Totalt har 181 fall funnits med diagnosen kollagen kolit, lymfocytär kolit och mikroskopisk kolit utan ytterligare angivelse av typen. För att hitta fallen inom patologens databas har SNOMED-koderna M40600 (kollagen kolit) och M47170 (lymfocytär kolit) använts. I databasen fanns fem fall där utlåtandena var något osäkra för diagnosen mikroskopisk kolit men enligt SNOMED-koderna ingick fallen i denna diagnos. Detta kan förklaras av att både den histologiska bilden och de kliniska uppgifterna stämde bättre överens med någon form av mikroskopisk kolit än med någon annan kolit och man hade använt dessa koder.

2.2 Granskningsmetod

Samtliga biopsier har eftergranskats ”blint” i syfte att kunna beräkna nuvarande och tidigare överensstämmelse vad gäller diagnos med kappa-statistik och Svenssons metod. Alla PAD-nummer har blindats och nya löpnummer har angetts till varje fall. I första hand eftergranskas alla HTX-färgade glas (rutinfärgning). Vid tveksamhet har även glas med speciella färgningar, (sirius rött och/eller Van Gieson för kollagen kolit samt CD3 för lymfocytär kolit), eftergranskats. Inga nya snitt har tagits och inte heller har nya färgningar utförts. Alla glas har blandats med 36 slumpvis utvalda fall med diagnos Mb Crohn och ulcerös kolit, för att blinda provet. Samma process har upprepats och på så sätt har även granskarens överensstämmelse beräknats med kappa-statistik och Svenssons metod. Vid den andra eftergranskningen har fem av de tidigare nämnda fallen av Mb Crohn och ulcerös kolit ersatts med samma antal fall av slumpvis utvalda kolonbiopsier med ospecifik inflammation samt normal mikroskopisk bild. Dessutom har kappa-statistik och Svenssons metod använts för att beräkna interobservatörs överensstämmelse mellan de ursprungliga diagnoserna och de bedömningar som har gjorts efter den andra eftergranskningen. De elva diagnostiska kategorierna som har använts är: kollagen kolit, misstanke om kollagen kolit, lymfocytär kolit, misstanke om lymfocytär kolit, mikroskopisk kolit, misstanke om mikroskopisk kolit, Mb Crohn, ulcerös kolit, ospecifik inflammation, normal kolonslemhinna och osäker diagnos. Den allmänna diagnosen ”mikroskopisk kolit” har använts i de fall där kriterierna för kollagen respektive lymfocytär kolit inte var helt uppfyllda men helhetsbilden av biopsin stämde bättre med någon form av mikroskopisk kolit än med någon annan typ av inflammatorisk sjukdom.

De tidigare angivna diagnoserna i denna studie har sammanfattats och totalt har det framkommit åtta diagnostiska kategorier som har använts till statistik. Diagnosen kollagen och misstanke om kollagen kolit har använts som ”kollagen kolit”, lymfocytär och misstanke om lymfocytär kolit som ”lymfocytär kolit” samt mikroskopisk och misstanke om mikroskopisk kolit som ”mikroskopisk kolit”. Det har även använts ”osäker diagnos” i de otydliga fallen samt diagnoserna Mb Crohn, ulcerös kolit, ospecifik inflammation och normala

kolonbiopsier. Beräkning har gjorts två gånger för interobservatörs överensstämmelse mellan de ursprungliga diagnoserna och de bedömningar som har gjorts efter de två eftergranskningarna samt en gång för intraobservatörs överensstämmelse.

Det fanns ingen klinisk uppgift gällande de patienter varifrån biopsierna hade tagits. De patologer som har angivit ursprungsdiagnoserna är erfarna patologer, överläkare med många års erfarenhet, medan granskaren är patolog under ST-utbildning med erfarenhet av 3-års patologi.

2.3 Statistik

Graden av interobservatörs och intraobservatörs överensstämmelse har beräknats med kappa-statistik (κ) och Svenssons metod.

Kappa-statistik beräknar observatörs överensstämmelsen när hänsyn har tagits till slumpen (Cohen, 1960; Wood, 2007). Kappa-värden $<0,20$, $0,21-0,40$, $0,41-0,60$, $0,61-0,80$ och $0,81-1,00$ anses motsvara dålig, svag, måttlig, bra respektive mycket bra överensstämmelse (Altman, 1991). Granskaren har också beräknat ett 95 procent konfidensintervall (95% KI) för de tre kappa-värdena.

Svensson och Holm har utvecklat en statistisk metod för utvärdering av parade-kategoriska data som kan mäta den systematiska oenigheten separat från den slumpmässiga (individuella) oenigheten (Svensson & Holm, 1994; Svensson, 1998). Svenssons metod använder en grafisk presentation för att illustrera den systematiska oenigheten, en ROC-kurva (Receiver Operating Characteristic) (Svensson et al., 1996). I fall av komplett överensstämmelse är ROC-kurvan diagonal (Svensson et al., 1996). Formen av ROC-kurvan visar de viktigaste orsakerna till den systematiska oenigheten (Svensson et al., 1996). Om den ena av de två bedömarna underskattar objekten konstant i jämförelse med den andra bedömaren ska ROC-kurvan luta mot den ena sidan av den diagonala överensstämmelsen (Svensson et al., 1996). Denna systematiska oenighet i läge beräknas och resultatet ger värdet av Relative Position, RP. En S-formad ROC-kurva visar att den ena bedömaren koncentrerar sina bedömningar i en begränsad del av skalan i jämförelse med den andra bedömaren (Svensson et al., 1996). Den systematiska oenigheten i koncentration beräknas och resultatet ger värdet av Relative Concentration, RC. RP- och RC-värden kan ligga mellan -1 och $+1$ (Svensson & Holm, 1994). Ett RP- och RC-värde som ligger nära noll visar avsaknad av inter- eller intraobservatörs snedvridenhet (Svensson et al., 1996).

Med Svenssons metod beräknar man också Relative Rank Variance, RV, som utgör ett mått på den individuella variationen kring det rangtransformerbara mönstret, dvs. den oenigheten mellan två bedömningar som inte kan förklaras av en systematisk oenighet (bias) (Avdic & Svensson, 2010).

3. Resultat

För den första beräkningen av interobservatörs överensstämmelse har sex av de totalt åtta diagnostiska kategorierna använts (kappa och Svenssons 6x6, Fig.3) medan det för den andra har använts åtta diagnostiska kategorier (kappa och Svenssons 8x8, Fig.4).

	Ursprunglig diagnos						
		KK	LK	MK	O	Crohn	UK
1:a eftergranskning	KK	133	8	6	1	0	0
	LK	0	15	1	2	0	0
	MK	4	5	3	0	0	0
	O	1	0	0	2	0	0
	Crohn	0	0	0	0	18	2
	UK	0	0	0	0	0	16

Fig. 3. Interobservatörs överensstämmelse efter 1:a eftergranskning

KK=Kollagen kolit, LL=Lymfocytär kolit, MK=Mikroskopisk kolit, O=Osäker för diagnos KK,LK,MK, UK=Ulcerös kolit

	Ursprunglig diagnos								
		KK	LK	MK	O	Crohn	UK	Normal	OI
2:a eftergranskning	KK	134	4	7	1	0	0	0	0
	LK	0	21	1	2	0	0	0	0
	MK	3	3	2	0	0	0	0	0
	O	1	0	0	2	0	0	1	0
	Crohn	0	0	0	0	16	0	0	0
	UK	0	0	0	0	0	12	0	0
	Normal	0	0	0	0	0	0	1	0
	OI	0	0	0	0	0	4	1	1

Fig. 4. Interobservatörs överensstämmelse efter 2:a eftergranskning

KK=Kollagen kolit, LL=Lymfocytär kolit, MK=Mikroskopisk kolit, O=Osäker för diagnos KK,LK,MK, UK=Ulcerös kolit, OI=Ospecifik inflammation

För beräkningen av intraobservatörs överensstämmelse har bara fyra diagnostiska kategorier använts (kappa och Svenssons 4x4, Fig.5) med anledning av att fallen som har tagits för att blinda provet skilde sig mellan de två eftergranskningarna.

	1:a eftergranskning				
		KK	LK	MK	O
2:a eftergranskning	KK	143	0	3	0
	LK	4	18	2	0
	MK	1	0	7	0
	O	0	0	0	3

Fig. 5. Intraobservatörs överensstämmelse

KK=Kollagen kolit, LL=Lymfocytär kolit, MK=Mikroskopisk kolit, O=Osäker för diagnos KK,LK,MK

Studien visade en procentuell överensstämmelse på 86,2 procent respektive 87,1 procent vad gäller interobservatörs överensstämmelse samt 94,5 procent när det gäller intraobservatörs överensstämmelse (Tabell 1).

Dessutom är interobservatörs överensstämmelse bra efter de två eftergranskningarna med kappa-värdena 0,73 respektive 0,76 och intraobservatörs överensstämmelsen ”mycket bra” med kappa-värde 0,83 (Tabell 1).

Tabell 1.

	Procentuell överensstämmelse	κ (95% KI)	RP (95%KI)	RC (95% KI)	RV (95% KI)
Interobservatörs överensstämmelse 1:a eftergranskning	86,2%	0,73 (0,65-0,81)	-0,0374 (-0,0726 -0,0023)	-0,035 (-0,07 +0,00)	0,0069 (+0,0008 +0,0129)
Interobservatörs överensstämmelse 2:a eftergranskning	87,1%	0,76 (0,69-0,84)	-0,0591 (-0,0966 -0,0215)	-0,030 (-0,06 +0,00)	0,0082 (+0,0016 +0,0149)
Intraobservatörs överensstämmelse	94,5%	0,83 (0,73-0,93)	0,0065 (-0,0248 +0,0377)	0,028 (+0,01 +0,05)	0,0023 (0,0000 +0,0051)

k=kappa-värde, KI=konfidensintervall, RP=relative position, RC=relative concentration, RV=relative rank variance

Svenssons metod visar ett mycket bra resultat där alla beräknade värden för RP, RC och RV är mycket nära noll. Detta tyder på mycket bra överensstämmelse i både inter- och intra-observatörs bedömningar (Tabell 1). När det gäller intraobservatörs överensstämmelse kan man se att RP-värdet är väldigt bra, 0,0065, och att konfidensintervallen täcker värdet noll (Tabell 1).

Alla ROC- kurvor befinner sig nästan på den diagonala linjen med endast små avvikelser (Fig. 6a, 6b, 6c nästa sida).

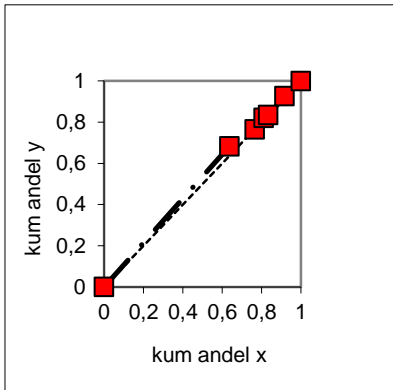


Fig. 6a. ROC-kurva efter 1:a eftergranskningen

x=ursprunglig diagnos, y=diagnos 1:a eftergranskningen

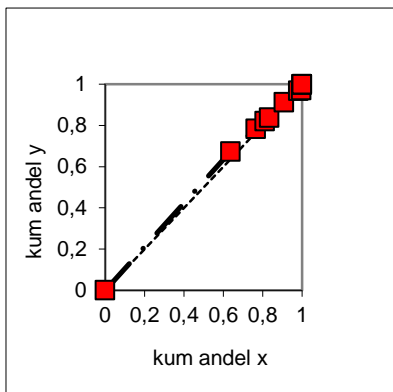


Fig. 6b. ROC-kurva efter 2:a eftergranskningen

x=ursprunglig diagnos, y=diagnos 2:a eftergranskningen

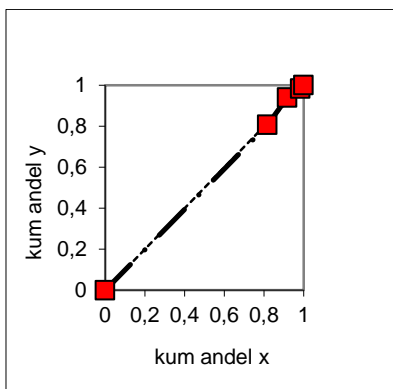


Fig. 6c. ROC-kurva intraobservatörs överensstämmelsen

x=diagnos 1:a eftergranskningen, y=diagnos 2:a eftergranskningen

4. Diskussion

Studien visade med kappa-statistik att interobservatörs överensstämmelse var bra efter de två eftergranskningarna och mycket bra gällande intraobservatörs överensstämmelse. Svenssons metod visade mycket bra överensstämmelse i både inter- och intraobservatörs bedömningar.

4.1 Metoddiskussion

Om man jämför den procentuella överensstämmelsen i en beräkning av observatörsvariation med överensstämmelsen som framkommer efter användning av kappa-statistik ser man att den första alltid visar ett bättre resultat (Cohen, 1960; Wood, 2007). Förklaringen till detta är att den procentuella överensstämmelsen även inkluderar bedömningar som är lika på grund av slump (Cohen, 1960; Wood, 2007). Därför har kappa-statistik skapats som en metod att beräkna observatörs överensstämmelse när hänsyn tagits till slumpen (Cohen, 1960; Wood, 2007). Ett kappa-värde på 1,0 visar perfekt överensstämmelse, ett kappa-värde på -1,0 visar perfekt och konsekvent oenighet och ett kappa-värde på 0 visar en slumpmässig nivå av överensstämmelse/oenighet (dvs. det finns inget samband mellan bedömningarna) (Wood, 2007). Men vilken nivå av interobservatörs tillförlitlighet är "tillräckligt bra"? För forskningsändamål finns det en generell överenskommelse att kappa-värdet bör vara minst 0,6 eller 0,7 (Wood, 2007). När bedömningarna gäller en specifik individ (t.ex. intelligenstest) bör kappa-värdet vara minst 0,8 eller 0,9 (Wood, 2007). I medicinska diagnoser varierar kappa från 0,4 till 0,9 med en genomsnittlig tillförlitlighet på 0,6-0,7 (Wood, 2007).

En histopatologisk diagnos inkluderar alltid en viss grad av subjektivitet. En orsak till detta kan vara att olika personer kan tolka de kriterier som finns för de olika diagnoserna annorlunda, eller att en oerfaren bedömare möjligen försöker att undvika de extrema diagnostiska kategorierna (Svensson & Holm, 1994). Trötthet och biorytm kan också påverka de bedömningarna och framkalla oenighet mellan bedömaren (Svensson & Holm, 1994). Alla dessa faktorer framkallar en systematisk oenighet (bias) som kan förklaras och tränas bort om källan till denna kan identifieras (Svensson & Holm, 1994). Exempelvis kan några av de diagnostiska kategorierna behöva förtydligas, eller att bedömarna tränas (Svensson & Holm, 1994).

Förutom den systematiska oenigheten (bias) kan också den slumpmässiga oenigheten finnas som är tecken på individvariationer som inte fångas upp av den systematiska oenigheten och det kan finnas flera förklaringar till denna, exempelvis dåligt formulerad fråga/skala eller tillfälligheter som styr bedömningen (Svensson & Holm, 1994; Avdic & Svensson, 2010). Det är svårt att reparera denna typ av brist på reliabilitet (Avdic & Svensson, 2010).

Från den ovanstående diskussionen uppfattas att det är viktigt att identifiera källan till den systematiska och den slumpmässiga oenigheten för att förbättra kvaliteten när det gäller beräkning av inter- och intraobservatörs överensstämmelse (Svensson & Holm, 1994). Svensson och Holm har utvecklat en statistik-metod för utvärdering av parade-kategoriska data som kan mäta den systematiska oenigheten separat från den slumpmässiga (individuella) oenigheten (Svensson & Holm, 1994; Svensson, 1998).

Den här studien handlar om en dubbelblind eftergranskning av 181 fall med diagnosen mikroskopisk kolit och 41 dummy fall med icke mikroskopisk kolit. Kappa-statistik utgör den metod som oftast används för beräkning av observatörs överensstämmelse när utfallet tar hänsyn till slumpen, men denna metod kan ej skilja systematisk och individuell oenighet (Svensson & Holm, 1994; Svensson et al., 1996). Därför har även Svenssons metod använts med vilken det är möjligt att utföra en djupare analys när det gäller orsak till interobservatörs variation. ROC-kurva och beräkning av systematisk oenighet i ”läge” och i ”koncentration” är till stor hjälp för att visa den exakta typen av den systematiska oenigheten (bias) (Svensson & Holm, 1994). De gamla (ursprungliga) glasen, som redan fanns, har eftergranskats utan att nya snitt har tagits. Detta säkerställer att granskaren har sett exakt samma mikroskopiska bild som tidigare. Dessutom har digital patologi använts när det gäller diagnosen kollagen kolit och mått på det kollagena bandet har beräknats med precision med hjälp av dator. Studien har utförts av en patolog under sin ST-utbildning medan de tidigare diagnoserna har ställts av erfarna patologer. Detta ingår i studiens svagheter och kan förklara anledningen till att granskaren i den första eftergranskningen på grund av tangetial snittning felaktigt har bedömt några fall som kollagen kolit. Vid den andra eftergranskningen har dessa fall uppfattats annorlunda. Dessutom har den andra eftergranskningen utförts direkt efter den första, ett faktum som sannolikt har framkallat något högre grad av intraobservatörs överensstämmelse. En annan faktor som troligtvis har påverkat interobservatörs överensstämmelse är att färgningen på flera av de gamla glasen har bleknat under tiden. Färgningarna var uttalat bleka (HTX ibland och Giemsa ofta) och därför var biopsierna svåra att bedöma.

4.2 Resultatdiskussion

I denna studie är interobservatörs överensstämmelse bra efter de två eftergranskningarna med kappa-värden 0,73 respektive 0,76 och intraobservatörs överensstämmelse mycket bra med kappa-värde 0,83 (Tabell 1). Knappt en tredjedel av interobservatörs avvikande diagnoser samt de flesta av intraobservatörs avvikande diagnoser var på grund av oenighet mellan kollagen och lymfocytär kolit, fynd som inte har någon betydelse för patienternas behandling.

I en tidigare utförd studie av observatörs variation vid diagnosen mikroskopisk kolit har två eftergranskningar visat 69 procent respektive 70 procent av interobservatörs överensstämmelse med kappa 0,76 respektive 0,71 samt 83 procent gällande intraobservatörs överensstämmelse med kappa 0,77 (Limsui et al., 2009). Denna studie är i överensstämmelse med resultat i aktuella studien.

Det har gjorts flera studier angående observatörs överensstämmelse vid olika gastrointestinala sjukdomar inklusive celiaki, dysplasi i esofagus Barrett och anal cancer. I en studie av celiaki varierade interobservatörs överensstämmelse från måttlig till mycket bra med kappa från 0,486 till 0,850 (Mubarak et al., 2011). I en annan studie kring dysplasi i esofagus Barrett var intraobservatörs överensstämmelse för diagnosen lågradig dysplasi svag med kappa 0,30 medan interobservatörs överensstämmelse för samma diagnos var dålig med kappa mellan 0,05 och 0,16 (Lopes et al., 2004). I en studie av anal cancer varierade interobservatörs överensstämmelse från dålig till måttlig med kappa mellan -0,002 och 0,52 (Silva et al., 2011).

Med Svenssons metod ses i studiens resultat en mycket bra överensstämmelse i både inter- och intraobservatörs bedömningar. Alla ROC-kurvor befinner sig nästan på den diagonala linjen med endast små avvikelser (Fig. 6a, 6b, 6c). Båda ROC-kurvorna lutar vad gäller

interobservatörs överensstämmelse något uppåt och åt vänster, ett faktum som visar att bedömare Y har en tendens att lättare ange diagnos kollagen kolit än bedömare X. Orsak till detta kan identifieras och rättas till. När det gäller intraobservatörs överensstämmelse kan man se att RP-värdet är väldigt bra. Det kan troligen förklaras av det faktum att det är enklare för samma bedömare att använda kriterierna på samma sätt vid båda eftergranskningarna för att ställa diagnos.

Svenssons metod har tidigare använts i en studie som handlar om interobservatörs överensstämmelse angående diagnos av cervix-cancer och de precancerösa lesioner i uterus-cervix (Svensson, 1998). Resultatet visar RC-värde -0,13 (95% KI: -0,23 -0,03), RP-värde 0,028 (SE: 0,037) och RV-värde 0,015 (SE: 0,011) (Svensson,1998). Den procentuella överensstämmelsen beräknas till 90 procent (Svensson, 1998).

4.3 Konklusion

Även om det finns histopatologiska kriterier innebär en histologisk bedömning alltid en viss grad av subjektivitet. Sammanfattningsvis har denna studie visat både bra interobservatörs överensstämmelse och mycket bra intraobservatörs överensstämmelse gällande diagnosen mikroskopisk kolit.

Referenser

Altman , D.G. (1991). *Some common problems in medical research. In Practical statistics for medical research.* London : Chapman & Hall.

Avdic, A. & Svensson, E. (2010). Svenssons method (Version 1.1), Örebro (Elektronisk). Tillgänglig från: www.oru.se. (2014-03-08).

Cohen, J. (1960). A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement*, 20(1), 37-46.

Halvarsson, B., Joost, P., Wanders, A. & Lörinc, E. (2014). Svensk Förening för Patologi: Gastrointestinal patologi: Colon, Rektum och Anus: Dok.nr GI3: Framtagen av GI-KVAST: Utgåva 1.3 (Elektronisk). Tillgänglig från: www.svfp.se (2014-10-07).

Lazenby, A.J., Yardley, J.H., Giardiello, F.M., Jessurun, J. & Bayless, T.M. (1989). Lymphocytic (“microscopic”) colitis: A comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Human Pathology*, 20(1), 18-28.

Limsui, D., Pardi, D.S., Smyrk, T.C., Abraham, S.C., Lewis, J.T., Sanderson, S.O., Kammer, P.P., Dierkhising, R.A. & Zinsmeister, A.R. (2009). Observer Variability in the Histologic Diagnosis of Microscopic Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 15(1), 35-38.

Lindström, C.G., (1976). Colitis with watery diarrhoea-a new entity? *Pathologia Europaea*, 11, 87-89.

Lopes, C.V., Pereira-Lima, J.C., Hartmann, A.A., Tonelotto, E. & Salgado, K. (2004). Dysplasia in Barrett's esophagus — intra- and interobserver variability in histopathological diagnosis. *Arquivos de Gastroenterologia*, 41(2), 79-83.

Löfberg, R. (2005). Mikroskopisk kolit drabbar allt fler. *Läkartidningen*, 102(32-33), 2200-2201.

Mubarak, A., Nikkels, P., Houwen, R. & Ten Kate, F. (2011). Reproducibility of the histological diagnosis of celiac disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 46(9), 1065-1073.

Olesen, M., Eriksson, S., Bohr, J., Järnerot, G. & Tysk, C. (2004). Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Örebro, Sweden, 1993-1998. *Gut*, 53, 346-350.

Pardi, D.S., Smyrk, T.S., Tremaine, W.J. & Sandborn, W.J. (2002). Microscopic colitis: A Review. *The American Journal of Gastroenterology*, 97(4), 794-802.

Read, N.W., Krejs, G.J., Read, M.G., Santa Ana, C.A., Morawski, S.G. & Fordtran, J.S. (1980). Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology*, 78(2), 264-271.

Silva, I.T.C., Araújo, J.R., Andrade, R.V., Cabral, C.R.B., Gimenez, F.S., Guimarães, A.G.D.P., Santos, P.R., Rojas, L.C.A. & Ferreira, L.C.L. (2011). Interobserver variability in the diagnosis of anal cancer precursor lesions: study of the usual scenario. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 38(6), 372-380.

Svensson, E. (1998). Application of a rank-invariant method to evaluate reliability of ordered categorical assessments. *Journal of Epidemiology and Biostatistics*, 3(4), 403-409.

Svensson, E. & Holm, S. (1994). Separation of systematic and random differences in ordinal rating scales. *Statistics in Medicine*, 13, 2437-2453.

Svensson, E., Starmark, J-E., Ekholm, S., von Essen, C. & Johansson, A. (1996). Analysis of interobserver disagreement in the assessment of subarachnoid blood and acute hydrocephalus on CT scans. *Neurological Research*, 18, 487-494.

Wood, J. M. (2007). Understanding and Computing Cohen's Kappa: A Tutorial (Elektronisk). Tillgänglig från: wpe.info (2013-02-03).

Den genomförda studien syftar till att uppskatta graden av inter- och intraobervatörs överensstämmelse och på så sätt kvalitetssäkra diagnosen mikroskopisk kolit inom Landstinget Kronoberg.

Granskaren har dubbelblint eftergranskat de histopatologiska preparaten av 181 fall med diagnosen mikroskopisk kolit.

Den histopatologiska diagnosen inkluderar alltid en viss grad av subjektivitet även om det finns histologiska kriterier för att ställa diagnosen kollagen respektive lymfocytär kolit. Granskarens bedömningar förefaller vara marginellt påverkade av bias.

