



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO



**VALIDACIÓN DEL USO DE IMÁGENES HISTOLÓGICAS VIRTUALES
EN EL DIAGNÓSTICO DE PATOLOGÍAS ORALES**

Felipe Hernán Cáceres Villanueva

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
MAGÍSTER EN INFORMÁTICA MÉDICA**

Director de Tesis: Prof. Dra. Paulina Ruiz
Codirectora de Tesis: Prof. Dra. Iris Espinoza

2022

*A mis padres, hermanos, cuñado, sobrinos
y a quienes hayan dado su tiempo para esta tesis.*

Índice

Resumen.....	3
Abstract.....	5
1. Introducción.....	7
2.- Hipótesis y objetivos	13
3. Materiales y Método	14
4. Resultados	21
Discusión.....	31
Conclusión	36
Bibliografía	37
Anexos	39

Resumen

En el ámbito de la microscopía virtual, las imágenes histológicas completas (WSI: *Whole Slide Imaging*) corresponden a la adquisición digital de alta resolución de secciones completas de un tejido o muestra biológica. Esta tecnología proporciona imágenes digitales que se pueden conservar en centros de datos digitales, pudiendo ser recuperadas desde cualquier lugar con acceso a internet, ampliando así la posibilidad de realizar diversos análisis, compartir casos clínicos con otros especialistas y solicitar segunda opinión en un diagnóstico, proporcionando a los patólogos una herramienta moderna que permite gestionar e interpretar información de manera ágil y expedita.

Durante la última década, el WSI se ha usado principalmente en enseñanza e investigación, teniendo una lenta introducción en la clínica de diagnóstico. Existen pocos estudios de validación del sistema. Solo el *College of American Pathologists* ha publicado pautas para la creación de un servicio de telepatología para anatomía patológica usando esta tecnología, en tanto que para patologías de la cavidad oral solo existen dos publicaciones sobre validación.

En esta tesis, se realiza una propuesta de validación de la tecnología WSI, utilizando placas digitalizadas de biopsias de patologías orales de alta prevalencia en nuestro país. La hipótesis de trabajo fue: «La tecnología WSI y observación directa en microscopio óptico convencional no presenta diferencia estadística significativa al evaluar el rendimiento diagnóstico, concordancia intra observador y la precisión diagnóstica en patologías orales de importancia clínica».

30 muestras histopatológicas correspondientes a diagnósticos prevalentes: Hiperplasia Fibroepitelial, Queratoquiste, Quiste odontogénico inflamatorio, Papiloma escamoso, Mucocele, Mucositis liquenoide, Fibroma de Células Gigantes, Fibroma Osificante Periférico, y «Otros diagnósticos» de los años 2000 y 2018 fueron seleccionadas. Cinco cirujano-dentistas especialistas en patología oral y maxilofacial fueron invitados a participar. Tras la observación mediante microscopía óptica convencional, por una parte, y a través de WSI por otra, se realizaron análisis descriptivos y analíticos. Los resultados del análisis estadístico muestran que en la mayoría de los patólogos orales no existieron diferencias significativas en el rendimiento diagnóstico o tiempo requerido para llegar a diagnóstico. La precisión diagnóstica, con el diagnóstico de referencia estuvo entre 70 y 100%. Desagregando los resultados de precisión diagnóstica por diagnósticos específicos se observa que el resultado es cercano al 100%, excepto en quiste inflamatorio y «Otros diagnósticos». En el grupo de patologías correspondiente a «Otros diagnósticos» destaca la Úlcera eosinofílica y el Neuroma con menor precisión diagnóstica. El porcentaje de concordancia intraobservador al evaluar las 30 muestras con ambas técnicas comparando WSI y MOC, pero en tiempos diferidos, fue de 80% - 96,67%, y en coeficiente de Kappa-Cohen se consideró en rangos de ligero a suficiente. Esta tesis valida que con la tecnología WSI se pueden realizar diagnósticos de patología orales de importancia clínica con las ventajas que esta tecnología tiene: acceso remoto y posibilidad de observación múltiple de la misma lámina.

Abstract

In the field of virtual microscopy, Whole Slide Imaging (WSI) corresponds to the high-resolution digital acquisition of complete sections of a tissue or biological sample. This technology provides digital images that can be stored in digital data centers and can be retrieved from anywhere with internet access, thus expanding the possibility of performing various analyses, sharing clinical cases with other specialists, and requesting second opinions on a diagnosis, providing pathologists with a modern tool that allows them to manage and interpret information in an agile and expeditious manner.

During the last decade, WSI has been used mainly in teaching and research, with a slow introduction in the diagnostic clinic. There are a few validation studies of the system. Only the College of American Pathologists has published guidelines for the creation of a telepathology service for anatomic pathology using this technology, while for oral cavity pathologies there are only two publications on validation.

In this thesis, a proposal for validation of WSI technology is made, using digitized biopsy plates of oral pathologies of high prevalence in our country.

The working hypothesis was: "WSI technology and direct observation in conventional optical microscopy do not present a significant statistical difference when evaluating diagnostic performance, intra-observer agreement, and diagnostic accuracy in oral pathologies of clinical importance".

30 histopathological specimens corresponding to prevalent diagnoses: Fibroepithelial Hyperplasia, Keratocyst, Inflammatory Odontogenic Cyst, Squamous Papilloma, Mucocele, Lichenoid Mucositis, Giant Cell Fibroma, Peripheral Ossifying Fibroma, and "Other Diagnoses" from the years 2000 and 2018 were selected. Five oral and maxillofacial pathologists were invited to participate. After observation by conventional light microscopy on the one hand and via WSI on the other hand, descriptive and analytical analyses were performed. The results of the statistical analysis show that in the majority of oral pathologists, there were no significant differences in diagnostic performance or time to diagnosis. Diagnostic accuracy, with the reference diagnosis, was between 70 and 100%. Disaggregating the results of diagnostic accuracy by specific diagnoses shows that the result is close to 100%, except in inflammatory cysts and "other diagnoses". In the group of pathologies corresponding to "Other Diagnoses", Eosinophilic Ulcer and Neuroma stand out with lower diagnostic accuracy. The percentage of intraobserver agreement when evaluating the 30 samples with both techniques, but in deferred times, was 80%–96.67%, and the Kappa-Cohen coefficient was considered in the range of slight to sufficient.

This thesis validates that with WSI technology it is possible to make diagnoses of oral pathology of clinical importance with the advantages that this technology has: remote access and the possibility of multiple observations of the same slide.

1. Introducción

Las Imágenes histológicas completas o WSI (por sus siglas en inglés: Whole Slide Imaging) forman parte de una tecnología que implica la adquisición digital, en alta resolución y velocidad, de imágenes que corresponden a secciones completas de un tejido o muestra biológica, montado en un portaobjeto. Este formato digital permite al médico patólogo, cirujano-dentista patólogo oral u otro profesional o estudiante interesado en histología visualizar las imágenes en un monitor de computadora, *tablet* o *smartphone*, donde pueden ser ampliadas, observadas y navegadas espacialmente de manera muy parecida a la que se realiza mediante el uso de microscopía óptica convencional (MOC) en los microscopios correspondientes.

La introducción del WSI está produciendo un cambio significativo en el paradigma de cómo se realiza la práctica habitual de la patología (1,2). Durante la última década el WSI ha tenido su principal uso en la enseñanza e investigación, teniendo más lenta introducción en su uso relacionado con la telepatología (3,4). El WSI proporciona imágenes digitales de muy alta calidad, las que además pueden ser almacenadas en un centro de datos y ser recuperadas en forma remota desde cualquier lugar donde se tenga acceso a internet (3). Dichas características abren la posibilidad de realizar diversos tipos de análisis, compartir casos clínicos con otros especialistas y solicitar segunda opinión en un diagnóstico, sin necesidad de la presencialidad física de los especialistas, entre otras ventajas. La tecnología WSI presenta ventajas para el quehacer del patólogo oral al compararlo con la MOC, entre las principales ventajas que podemos encontrar son: la

posibilidad de un acceso remoto y la capacidad de realizar telepatología con otros patólogos orales y así todos observar la misma lámina al unísono.

Desde el año 2010 se empieza a hablar de la revolución de la microscopía digital siendo el año 2013 cuando el *College of American Pathologists (CAP)* publica una guía de cómo realizar una correcta validación de la tecnología WSI, en tabla 1 (2,5). Al respecto, la pauta para estudios de validación en Patología Digital del CAP propone los siguientes aspectos que deberían tomarse en cuenta para este propósito: i) Experiencia del patólogo, tanto en la práctica diagnóstica como con el uso del dispositivo tecnológico), ii) Metodología de la validación, iii) Tipos de datos generados, iv) Precisión de medición, v) Identificación del sesgo y vi) Tamaño de la muestra. Otro factor importante de considerar es la poca familiarización con la tecnología de WSI por parte de la comunidad de patólogos, lo que ha traído como consecuencia una lenta adopción y uso de esta última en el ámbito de la especialidad (2,3,5,6).

Tabla 1. Guía para la validación de sistemas de imágenes de WSI con fines de diagnóstico en patología

1	Todos los laboratorios de patología que apliquen la tecnología WSI con fines de diagnóstico clínico deberán realizar sus propios estudios de validación.
2	La validación debe ser adecuada y aplicable al uso clínico previsto y al entorno clínico de la aplicación en la que se empleará la WSI. La validación de los sistemas de WSI debe incluir tipos de tipos de preparación de muestras relevantes para el uso previsto (por ejemplo, tejido fijado en formalina e incluido en parafina, tejido congelado, tinciones inmunohistoquímicas, portaobjetos de citología, frotis de sangre para hematología).
3	El estudio de validación debe emular fielmente el entorno clínico real en el que se utilizará la tecnología.
4	El estudio de validación debe abarcar todo el sistema WSI.
5	La revalidación es necesaria siempre que se realice un cambio significativo en cualquier componente del sistema WSI.
6	En el proceso de validación deben participar uno o varios patólogos adecuadamente formados para utilizar el sistema WSI.

7	El proceso de validación debe incluir un conjunto de muestras de al menos 60 muestras para una aplicación (por ejemplo, secciones teñidas con H&E de tejido fijo, secciones congeladas, citología, hematología) de tejido fijado, secciones congeladas, citología, hematología) que refleje el espectro y la complejidad de los tipos de muestras y diagnósticos que probablemente se encuentren en la práctica habitual.
8	El estudio de validación debe establecer la concordancia diagnóstica entre los portaobjetos digitales y los de vidrio para el mismo observador (es decir, la variabilidad intraobservador).
9	Durante el proceso de validación, los portaobjetos digitales y de vidrio pueden evaluarse en orden aleatorio o no aleatorio (en cuanto a cuál se examina primero y segundo) durante el proceso de validación.
10	Debe transcurrir un período de lavado de al menos 2 semanas entre el examen de las diapositivas digitales y las de vidrio.
11	El proceso de validación debe confirmar que todo el material presente en un portaobjetos que se va a escanear está incluido en la imagen digital.
12	Se debe mantener una documentación que registre el método, las mediciones y la aprobación final de la validación para el sistema WSI que se utilizará en el laboratorio clínico.
	<i>*H&E: Técnica de tinción histoquímica de hematoxilina y eosina.</i>

En la actualidad, solo el CAP ha publicado una pauta para la creación de un servicio de telepatología para anatomía patológica usando la tecnología WSI (2). La primera recomendación señala que “todos los laboratorios de patología que implementan la tecnología WSI con fines de diagnóstico clínico deben llevar a cabo sus propios estudios de validación”, lo cual fundamenta claramente la importancia y necesidad de realizar el estudio que se propone en esta tesis. Por otro lado, la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés), solo recién el año 2017 autorizó el uso de la tecnología WSI para el diagnóstico de múltiples patologías en un escáner marca *Philips IntelliSite Pathology Solution (PIPS)*, manufacturado por *Philips Medical Systems Nederland*. La FDA hace hincapié en los beneficios que entrega esta tecnología, a pesar de los costos asociados a su implementación. De esta manera, se ha dado punto de partida que promueve una adopción paulatina de la tecnología digital

por parte de la comunidad de patólogos, encomendado a estos profesionales la realización de los estudios de validación correspondientes (7).

Existen actualmente diversos estudios de validación del uso de la tecnología WSI para patologías entre las que destacan aquellos asociados al proceso de multiplicación celular (8–10). Por el contrario, para patologías del sistema estomatognático, específicamente para la cavidad oral, sólo se ha encontrado dos artículos: uno que corresponde a un estudio de evaluación de la actividad mitótica de melanoma oral en perros del año 2019 Tabata et al. (8) y el otro artículo es del año 2018 desarrollado por Araújo et al. (1). En este último artículo mencionado, los investigadores realizaron un estudio con 2 observadores, en el que se evaluaron dos métricas para la validación de la tecnología WSI. La primera métrica fue el “concordancia intraobservador”, que se refiere a la correlación existente entre los diagnósticos vertidos utilizando ambas técnicas (MOC versus WSI); la segunda métrica fue el intervalo de tiempo utilizado para obtener el “diagnóstico verdadero”, refiriéndose con este término al diagnóstico obtenido de manera consensual entre los observadores (Figura 1). La relación entre el “diagnóstico entregado por el observador” y el “diagnóstico verdadero” es lo expuesto como “precisión diagnóstica”. La combinación de ambas métricas, tiempo para llegar al diagnóstico con precisión diagnóstica, es el “rendimiento diagnóstico”, es decir, el tiempo que toma en llegar al “diagnóstico verdadero” (1).

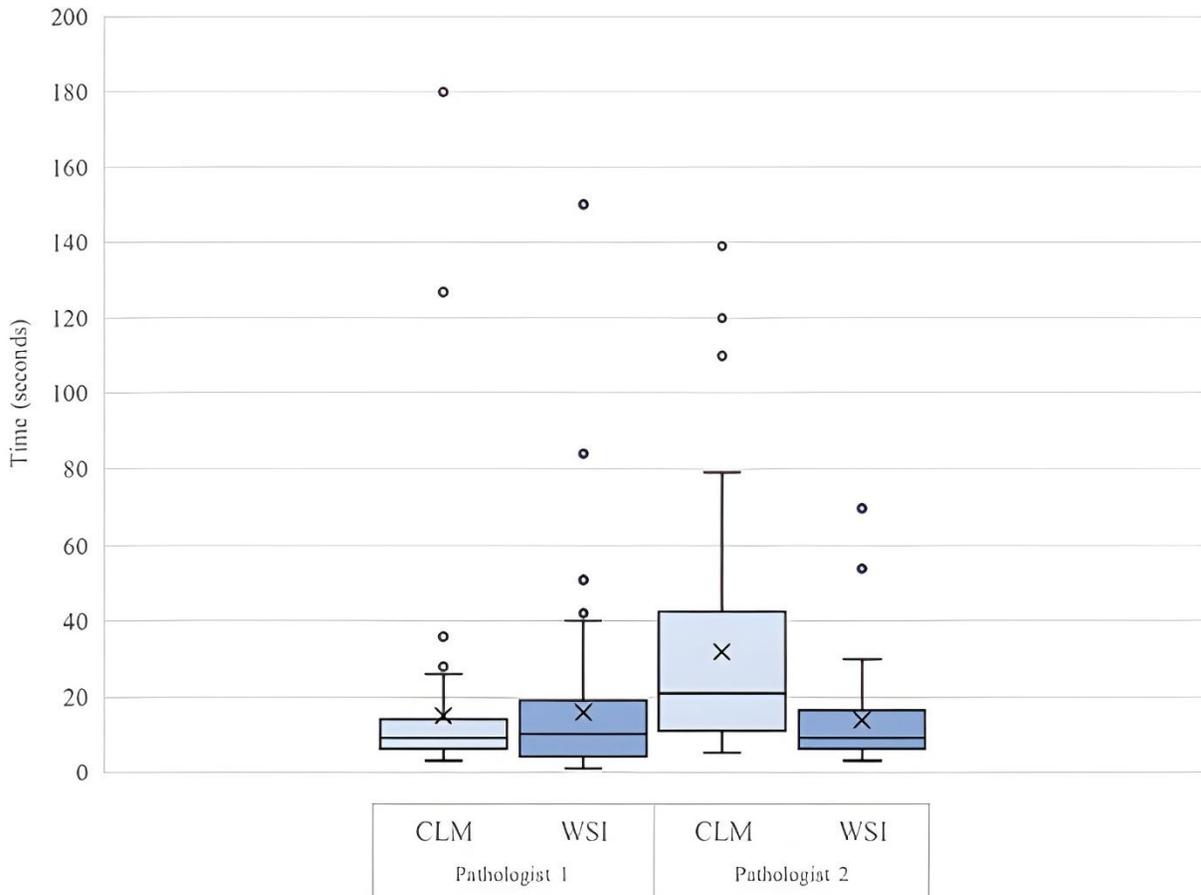


Figura 1. Comparación del tiempo de diagnóstico de patologías orales, realizados con los métodos de WSI y MOC. Se ilustran los valores máximos, mínimo, mediana y rangos Inter cuartiles respecto al tiempo que toman 2 patólogos de manera independiente. (CLM: Microscopio convencional de luz) (Araújo y cols. 2018)(1).

De lo anteriormente mencionado en la investigación de Araújo et al.(1), se concluyó que existe un buen rendimiento en los parámetros de precisión diagnóstica interobservador y que se obtuvo un excelente coeficiente Kappa entre MOC y la tecnología WSI. Solo existieron resultados dispares en los casos considerados como “discordantes” debido a las dificultades diagnósticas propias de la muestra. Esto ilustra la actual necesidad de proporcionar validación a la tecnología de WSI, como un paso previo importante y

necesario para sustentar su utilización en diagnóstico clínico, de acuerdo con la guía de directrices de la CAP (2).

En la presente tesis, se propone un estudio de validación de la tecnología WSI, utilizando placas digitalizadas de biopsias de patologías orales de alta prevalencia y relevancia en Chile: fibroma irritativo, granuloma piógeno, queratoquiste y carcinoma oral de células escamosas, entre otras. La información más detallada de estas patologías se presenta en el material anexo al proyecto (Anexo 1). Las biopsias serán evaluadas por especialistas en patología oral, con el propósito de comparar sus diagnósticos obtenidos tanto mediante MOC como con la tecnología WSI. El proyecto evaluará la “concordancia intraobservador”, la “precisión diagnóstica” usando MOC y WSI y el “rendimiento diagnóstico” en cada uno de los casos seleccionados.

2.- Hipótesis y objetivos

Hipótesis

La tecnología WSI y observación directa en microscopio óptico convencional no presenta diferencia estadística significativa al evaluar el rendimiento diagnóstico, precisión diagnóstica y concordancia intra observador en patologías orales de importancia clínica.

Objetivo general

Validar el uso de la tecnología WSI como método de diagnóstico de patologías orales de importancia clínica.

Objetivos específicos

1. Comparar los resultados del rendimiento diagnóstico de los especialistas en patología oral al evaluar patologías orales con la técnica MOC y la tecnología WSI, tanto en forma general como para cada una de las patologías orales incluidas en el estudio.
2. Comparar los resultados de la precisión diagnóstica de los especialistas en patología oral al evaluar patologías orales con la técnica MOC y la tecnología WSI.
3. Determinar la concordancia intraobservador de cada especialista al evaluar patologías orales con técnicas MOC y WSI.
4. Evaluar conformidad del uso de la tecnología WSI.

3. Materiales y Método

3.1. Tipo de estudio

El diseño de este estudio es del tipo observacional analítico, de corte transversal retrospectivo.

Las muestras de biopsias se obtuvieron del registro privado de la Dra. Iris Espinoza Santander, Especialista en Patología Oral y Maxilofacial quien manifestó su autorización para el uso y digitalización de láminas histopatológicas, tomando en consideración que la información de la muestra fue anonimizada sólo requirió datos generales género, edad, sitio anatómico y diagnóstico histopatológico, y no se incluyeron datos sensibles (anexo 2). Del mismo modo, al ser este un proyecto de tesis conducente a la obtención del grado de Magíster de Informática Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile también fue aprobado por parte del Comité Ética para Investigación de seres humanos de la misma entidad, N° 127-2021.

3.2. Fuente de Información

La fuente de información fueron casos patológicos que representan la rutina del servicio. La muestra corresponde a 30 patologías orales de interés clínico, entre las cuales encontramos lesiones: hiperplasia fibroepitelial (n=6), queratoquiste (n=3), quiste odontogénico inflamatorio (n=3), fibroma osificante periférico (n=2), fibroma de células gigantes (n=2), patologías benignas de glándulas salivales como el mucocele (n=2) y papiloma escamoso (n=2), mucositis liquenoide (n=2), adenoma pleomorfo (n=1), mácula melanótica (n=1), carcinoma oral de células escamosas (n=1), granuloma piogénico (n=1), sialoadenitis crónica (n=1), neuroma (n=1), úlcera eosinofílica (n=1) y

displasia epitelial oral (n=1). En cuanto a la distribución topográfica en el territorio maxilofacial, estos fueron predominantemente de Borde de lengua (n=6), Mandíbula (n=4), Encía superior (n=4), Mucosa bucal (n=4), Vientre de lengua (n=4), Maxilar (n=2) y Paladar (n=2). La distribución de los diagnósticos y más detalles de las localizaciones con menor frecuencia se pueden ver en la tabla 2.

Tabla 2. Diagnósticos y ubicación anatómica de muestras

Diagnósticos	N°	Ubicación	N°
Hiperplasia fibroepitelial	6	Borde de lengua	6
Queratoquiste	3	Mandíbula	4
Quiste odontogénico inflamatorio	3	Encía superior	4
Fibroma osificante periférico	2	Mucosa bucal	4
Fibroma de células gigantes	2	Vientre de lengua	4
Mucocele	2	Maxilar	2
Papiloma Escamoso	2	Paladar	2
Mucositis liquenoide	2	Encía inferior	1
Adenoma Pleomorfo	1	Labio inferior	1
Carcinoma oral de células escamosas	1	Mucosa labial inferior	1
Displasia epitelial oral leve	1	Labio superior	1
Granuloma piogénico	1	Total	30
Mácula melanótica	1		
Sialoadenitis crónica	1		
Neuroma	1		
Úlcera eosinofílica	1		
Total	30		

El lugar en el que se llevó a cabo el presente estudio fue el Área de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

3.3. Descripción de la muestra

Correspondió a un muestreo de tipo no probabilístico, por conveniencia. Se seleccionaron 30 casos diagnosticados entre los años 2000 y 2018, que representan la rutina de un servicio de histopatología oral entre los diagnósticos histopatológico. Dichos casos debían cumplir con los criterios de inclusión que se indicarán más adelante. Se consideraron un total de 30 muestras de patologías orales de alta prevalencia. El número muestral cumple con las directrices determinadas por el CAP para la realización de estudio de validación de la tecnología WSI (2). Estos 30 casos al ser observados con ambas técnicas, que es número mínimo recomendado por la CAP (2).

Solo se utilizaron datos de identificación de la muestra en base a codificación; es decir, las biopsias fueron anonimizadas, manteniendo de esta manera la confidencialidad de los pacientes al no requerir ningún dato que pudiera identificarlos.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico confirmado por especialista en patología oral y maxilofacial
- Biopsias con información clínica básica del paciente anonimizado (edad, sexo y sitio anatómico)
- Área mínima de observación de 4 mm² disponible en la placa.

Criterios de exclusión

- Muestras que presenten artefactos de técnica quirúrgica y/o de procesamiento histológico.

3.4. Recolección de datos y procesamiento de los tejidos

Se realizó la selección de casos en la base de datos de servicio de histopatología oral, luego se procedió a recopilar sus respectivos cortes histológicos teñidos con Hematoxilina-Eosina (HE). Luego de seleccionar los casos, se confirmó el diagnóstico y el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión por una especialista en patología oral (Dra. Iris Espinoza) quien es la cotutora de esta tesis. La información obtenida desde la base de datos fue anonimizada; los únicos datos clínicos requeridos fueron edad, sexo y sitio anatómico de la muestra, así como el número de biopsia para ser entregados a los especialistas y realizar el diagnóstico.

Dichos cortes fueron evaluados mediante MOC por 5 especialistas en patología oral y maxilofacial. Para el proceso de diagnóstico y con el propósito de establecer el tiempo con el cual se determinó el “rendimiento diagnóstico”, se buscó emular el entorno y proceso normal del flujo de trabajo del servicio de histopatología oral. Los casos seleccionados fueron observados utilizando un microscopio óptico Leica DM-500 o similar.

3.5. Observación microscópica

En el proceso de confirmación diagnóstica mediante MOC se realizó la evaluación del rendimiento diagnóstico, esto es el tiempo diagnóstico, que comprende desde el inicio de la observación de la placa en el microscopio hasta la emisión del diagnóstico definitivo. Una vez confirmados los diagnósticos, se procedió a la digitalización de las mismas placas en el Centro de Patología Digital Asistido por Internet (CPDAI) del Centro de informática Médica (CIMT) y Telemedicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, con el escáner NanoZoomer XR (Hamamatsu Photonics, Japón)

para obtener los respectivos WSI (imágenes disponibles en el anexo 3), a los cuales se le asignaron un número/código de manera que el patólogo no lo asociara con el diagnóstico previamente evaluado. Dado que los patólogos son reconocidos por su gran memoria visual, para evitar o minimizar el sesgo de memoria y reconocimiento de las muestras previamente observadas, se consideró un tiempo de espera de al menos 1 mes entre la observación con MOC y con la imagen WSI, este tiempo corresponde a un tiempo mayor al recomendado por la CAP en su guía recomienda un lavado de al menos 2 semanas (2). Previo a la observación con la tecnología WSI se realizó un entrenamiento del uso de NPD.View 2 (Hamamatsu Photonics, Japón) el cual duro 10 minutos, el cual fue ejecutado por el tesista (FC). Posteriormente, al finalizar la observación de todas las imágenes se realizó una encuesta sobre conformidad del uso de la tecnología WSI. La información obtenida durante este proceso no podía ser comentada o discutida entre pares durante el estudio.

3.6. Rendimiento diagnóstico

A los patólogos se les cronometró el tiempo en segundos del proceso diagnóstico en ambas situaciones (observación con MOC y tecnología WSI), desde el inicio de la observación de la imagen digital con un microscopio óptico tradicional o en un monitor hasta la obtención del diagnóstico. En el caso de MOC se realizó con un microscopio Leica DM-500 y en el caso de WSI la observación se realizó a través del software NPD.View 2 (Hamamatsu Photonics, Japón).

3.7. Precisión diagnóstica

La recopilación de datos se registró en una planilla del programa computacional *Sheet* de Google. Luego, los diagnósticos fueron comparados entre ambos métodos y se clasificaron como “1” concordantes, “2” ligeramente discordantes y “3” discordantes (Tabla 3). Aquellos diagnósticos evaluados como discordantes se analizaron con el propósito de establecer si las discrepancias se debieron a la dificultad diagnóstica de la patología propiamente tal o, a las diferencias en la interpretación de las placa o imágenes de WSI (1).

Tabla 3: Clasificación de diagnósticos

Código	Diagnóstico	Observación
1	Concordante	Diagnóstico igual
2	Ligeramente Discordante	Diagnóstico inicial igual, pero diferencias en su tipo
3	Discordante	Diagnósticos distintos

Se evaluó la precisión entre los diagnósticos de referencia y los diagnósticos entregados por los patólogos orales en la técnica de WSI y MOC. Esta se expresó en porcentaje.

3.8. Concordancia diagnóstica

La concordancia diagnóstica intraobservador, al evaluar los mismos casos con las dos técnicas WSI y MOC, se analizó a partir de los diagnósticos entregados dejando un intervalo de tiempo de un mes entre ambas observaciones. Para describir la concordancia se calculó la proporción de concordancia y la prueba Kappa-Cohen.

3.9. Evaluación de conformidad con el uso de tecnología WSI

Posterior a la recolección de datos y la observación microscópica, se procedió a evaluar la conformidad con el uso de tecnología WSI con una encuesta, donde se consideraron los aspectos de experiencia de uso y potencial referencia de la tecnología WSI (anexo 4).

3.10. Análisis estadístico

El tiempo utilizado para el proceso diagnóstico se expresó como promedio y error estándar y fueron presentados de forma gráfica. Para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas en los rendimientos entre WSI y MOC, es decir, en los tiempos requeridos para llegar a los diagnósticos de patologías orales, se utilizó la prueba *Mann-whitney* que es una prueba no paramétrica aplicada a dos muestras independientes. Esto fue evaluado en forma general (30 diagnósticos) y para cada diagnóstico incluido en el estudio en forma independiente.

Para la precisión diagnóstica, evaluada como el acierto en el diagnóstico entre cada observador y el diagnóstico de referencia se utilizó porcentaje de precisión. Para la evaluación de la concordancia o grado de concordancia intraobservador usando WSI y MOC para realizar los diagnósticos se utilizó el cálculo del porcentaje de acuerdos en el diagnóstico o porcentaje de concordancia (en inglés: *agreement*) y el cálculo del coeficiente Kappa-Cohen agregar formula y valores esperados. Las pruebas estadísticas se realizan con el software GraphPad Prism v.9.0.2., excepto el análisis Kappa-Cohen que se realizó con STATA 16.0 ®. Se consideró como significativo un valor $p \leq 0,05$.

4. Resultados

4.1. Rendimiento diagnóstico general con ambas técnicas

Se compararon los tiempos de diagnóstico (rendimiento) usando los métodos de WSI y MOC en NPD view 2 y microscopio convencional correspondientemente. Al comparar los rendimientos, es decir, el tiempo requerido para la obtención de un diagnóstico por parte de los patólogos orales mediante la observación con MOC y WSI en las 30 láminas, se observa que existen diferencias significativas sólo en uno de tres especialistas, patólogo oral 3 (P3) = 0,001. Durante el proceso de observación con WSI el P3 presento problemas de conexión al servidor donde estaban almacenadas las imágenes por lo cual sus tiempos de observación con WSI son mucho mas elevados a los esperados y comparados con los otros patólogos (Figura.1).

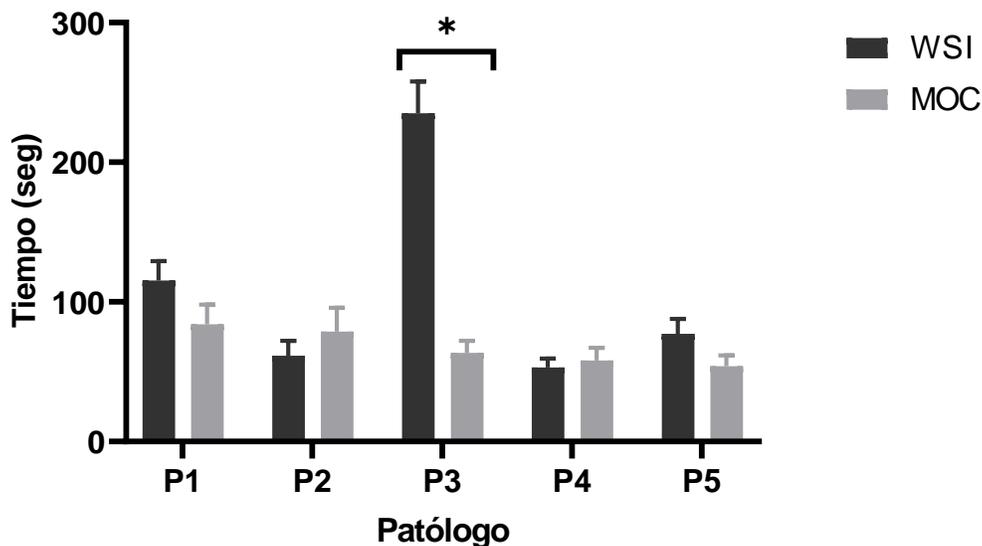


Figura. 1. Rendimiento en el diagnóstico de patologías orales según técnica WSI y MOC. Los datos corresponden al promedio del tiempo y la barra al error estándar. P1: Patólogo, P2: Patólogo 2, P3: Patólogo 3, P4: Patólogo 4, P5: Patólogo 5. Estadística de prueba de Mann-Whitney. *: $p \leq 0,05$.

4.2. Rendimiento diagnóstico en cada una de las patologías orales incluidas en el estudio usando WSI y MOC

A continuación, se presentará los rendimientos diagnósticos para cada una de las diferentes patologías orales utilizadas en el proceso de validación. Se compararon los tiempos diagnósticos usando los métodos de WSI y MOC en NPD view 2 y microscopio convencional correspondientemente. Valores de p en anexo 5.

En el caso de la Hiperplasia fibroepitelial, el diagnóstico con mayor número de láminas incluido, se observa un aumento en el tiempo requerido para el diagnóstico en WSI al compararlo con MOC, pero este sólo es significativo en el patólogo 3, p -valor= 0,002. Al realizar la comparación de técnicas en los otros patólogos los valores, los p -valor fueron en patólogo 1=0,474, patólogo 2=0,930, patólogo 4=0,108 y patólogo 5=0,335 (Figura 2).

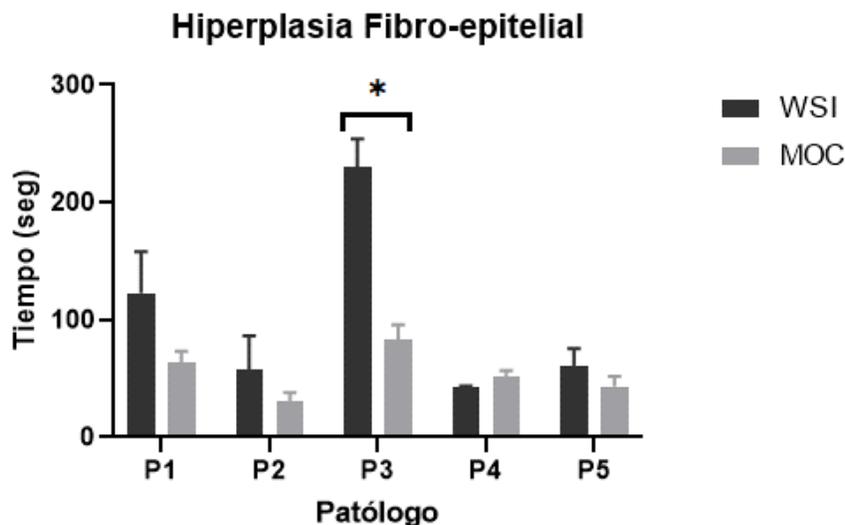


Figura 2. Rendimiento en el diagnóstico de Hiperplasia fibroepitelial según técnica WSI y MOC. Se compararon los tiempos diagnósticos rendimientos usando los métodos de WSI y MOC en NPD view 2 y microscopio convencional correspondientemente. Los datos corresponden al promedio del tiempo y la barra corresponde al error estándar. P1: Patólogo, P2: Patólogo 2, P3: Patólogo 3, P4: Patólogo 4 y P5: Patólogo 5. Se realizó la prueba de Mann-Whitney, $*p \leq 0,05$.

En cuanto al diagnóstico de Queratoquiste al comparar las técnicas de WSI y MOC por patólogo no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los patólogos. Los p-valores observados fueron patólogo 1=0,600, patólogo 2=0,600, patólogo 3 p-valor=0,100, patólogo 4=0,400 y patólogo 5=0,900 (Figura 3.A).

Continuando la comparación por diagnóstico, al evaluar los tiempos requeridos con las técnicas WSI y MOC en el diagnóstico de Quiste odontogénico inflamatorio se observa que los patólogos P1 y P2 toman un tiempo ligeramente mayor MOC y en los patólogos P3 y P4 se observa un tiempo mayor en WSI, pero las diferencias no son estadísticamente significativas. Con los p-valores por patólogo 1=>0,999, patólogo 2=>0,999, patólogo 3=0,100, patólogo 4=>0,999 y patólogo 5=0,200 (Figura 3.B).

Al comparar tiempo requerido en el diagnóstico de Mucositis liquenoide por técnica se observa un tiempo levemente aumentado en la técnica de WSI, pero las diferencias tampoco son significativas. Con los p-valores por patólogo 1=>0,999, patólogo 2=>0,999, patólogo 3=0,399, patólogo 4=>0,999 y patólogo 5=>0,999 (Figura 3.C).

Comparando el tiempo requerido para el diagnóstico de Fibroma de células gigantes por técnica se observa un tiempo aumentado en la técnica de WSI en el caso del patólogo 3 y en el patólogo 4 con MOC, pero las diferencias no son estadísticamente significativas. Los p-valores por patólogo son P1=>0,900, P2=0,300, P3= 0,333, P4=>0,999 y P5=>0,999 (Figura 3.D).

Comparando el diagnóstico de Fibroma osificante periférico por técnica se observa tiempo aumentado en la técnica de WSI en el caso del patólogo 1, 2 y 3, pero las diferencias no son significativas. Los p-valores por patólogo son P1=>0,333, 2=>0,999, P3= 0,333, 4=>0,999 y P5=0,333 (Figura. 3.F).

Comparando el diagnóstico de Mucocele por técnica se observa tiempo aumentado para llegar al diagnóstico en los patólogos 1 y 2 con MOC y en patólogo 3 y 4 con WSI pero las diferencias no son significativas y con los p-valores por patólogo $P1=>0,999$, $P2=>0,999$, $P3= 0.333$ y $4=>0,900$ (fig. 3.E).

Comparando el diagnóstico de Papiloma escamoso por técnica se observa un aumento en el tiempo de diagnóstico en WSI en el caso del patólogo 1,3 y 4, pero las diferencias no son estadísticamente significativas, y con los p-valores por patólogo $P1=0,333$, $2=>0,999$, $P=0,333$, $4=0,333$ y $P5=0,333$ (Figura 3.F).

Comparando los diagnósticos de Adenoma pleomorfo, COCE, Displasia epitelial oral, Granuloma piogénico, Macula melánica, Sialoadenitis crónica, Neuroma y Úlcera eosinofílica en la categoría Otros diagnósticos debidos que se incluyó solo una lámina histológica para cada uno de estos diagnósticos, por técnica se observa tiempo aumentado en la técnica de WSI en el caso del patólogo 3 con una diferencia estadísticamente significativa (p-valor de 0,018) mientras que para las diferencias de tiempo en los otros patólogos orales las diferencias no son significativas (valor p: $P1=0,660$, $P2=0,660$, $P4=0,496$ y $P5=>0,999$ (Figura 3.G).

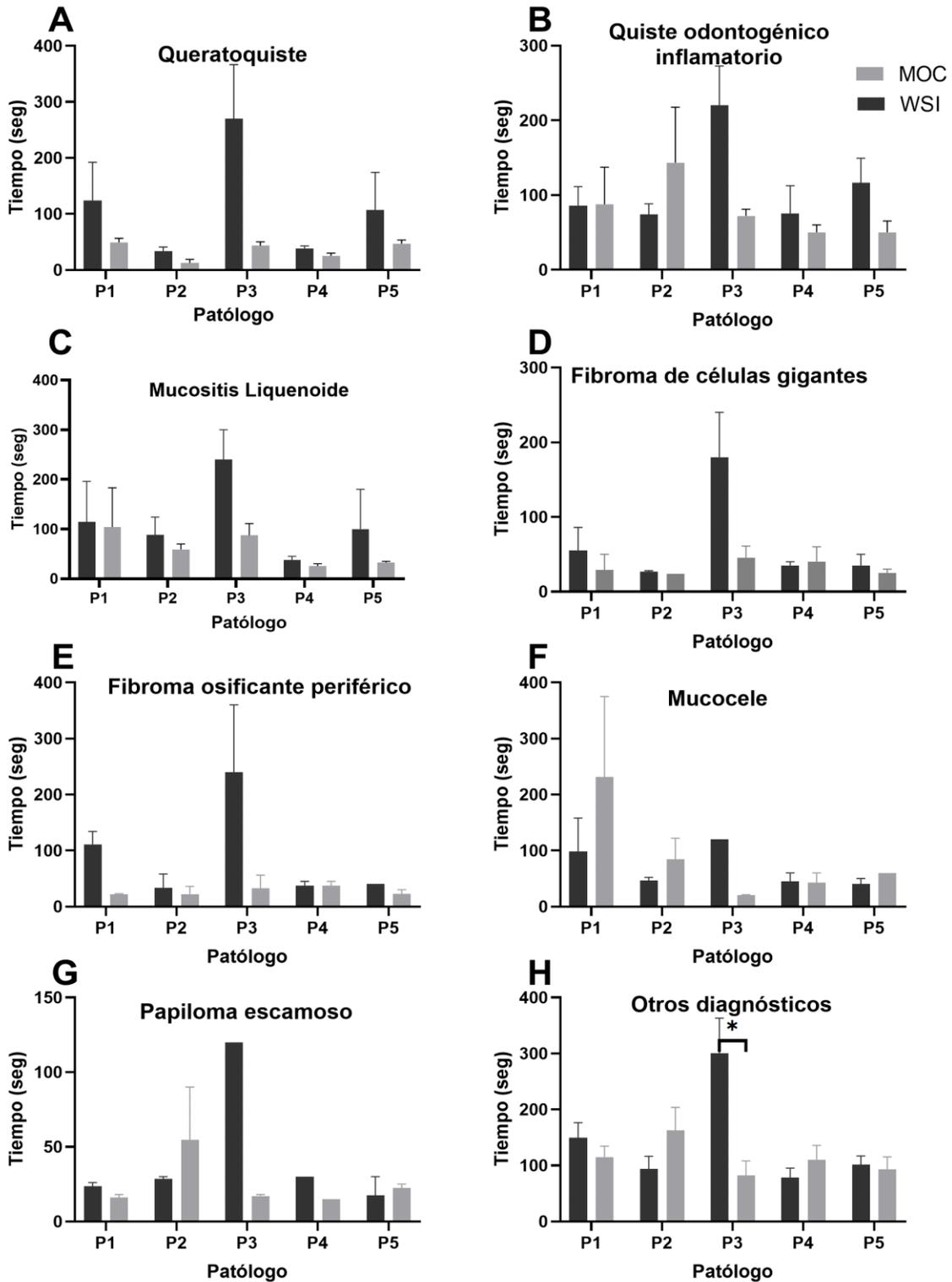


Figura 3, A-G: Rendimiento diagnóstico de los patólogos orales participantes para cada una de las patologías orales incluidas en el estudio, según técnica WSI y MOC. Los datos corresponden al promedio del tiempo y la barra corresponde al error estándar. P1: Patólogo, P2: Patólogo 2, P3: Patólogo 3 y P4: Patólogo 4, Se realizó la prueba de Mann-Whitney, p-valor*: 0,05.

4.3. Rendimiento diagnóstico de la técnica WSI y MOC para cada uno de los diagnósticos

Cuando se realiza una comparación de los tiempos para llegar al diagnóstico por técnica, considerando al total de patólogos orales, se puede observar que hay un mayor tiempo en la técnica de WSI, a pesar de eso sólo en caso del diagnóstico de Papiloma escamoso esta diferencia es estadísticamente significativa (p -valor 0,0002) (Figura 4). El p -value de los Hiperplasia fibroepitelial=0,031, Queratoquiste=0,248, Quiste odontogénico inflamatorio=0,248, Mucositis liquenoide=0,622, Fibroma de células gigantes=0,622, Fibroma osificante periférico=0,071, Mucocele=0,622 y otros diagnósticos=0,829. Detalle de p -valor (Anexo 6).

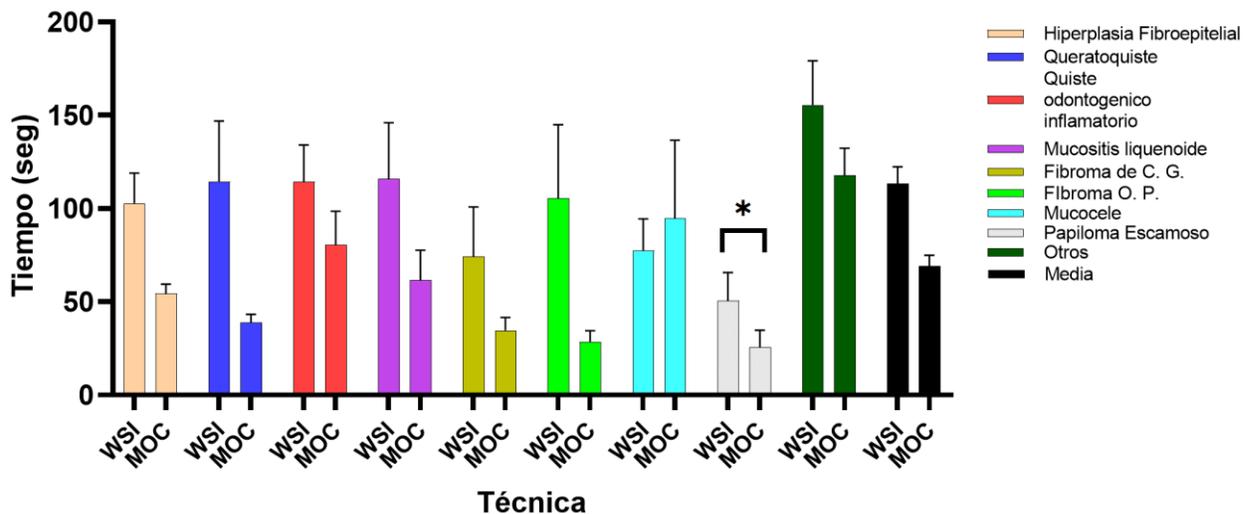


Figura 4. Rendimiento en el diagnóstico usando técnica WSI y MOC para cada una de las patologías orales incluidas en el estudio. Los datos corresponden al promedio del tiempo y la barra corresponde al error estándar. WSI: Whole slide imaging, MOC: Microscopía óptica convencional. Se realizó la prueba de Mann-Whitney, p -valor*: 0,05.

4.4. Evaluación de precisión con el diagnóstico de referencia

Para la evaluación de la precisión en el diagnóstico de patologías orales usando MOC y WSI se compararon los diagnósticos obtenidos con ambas técnicas contra el diagnóstico del referente (IE) para cada uno de los patólogos orales participantes. Se observa que en ambas técnicas la precisión diagnóstica se encuentra entre el 70 - 100% comparando con diagnóstico de referencia.

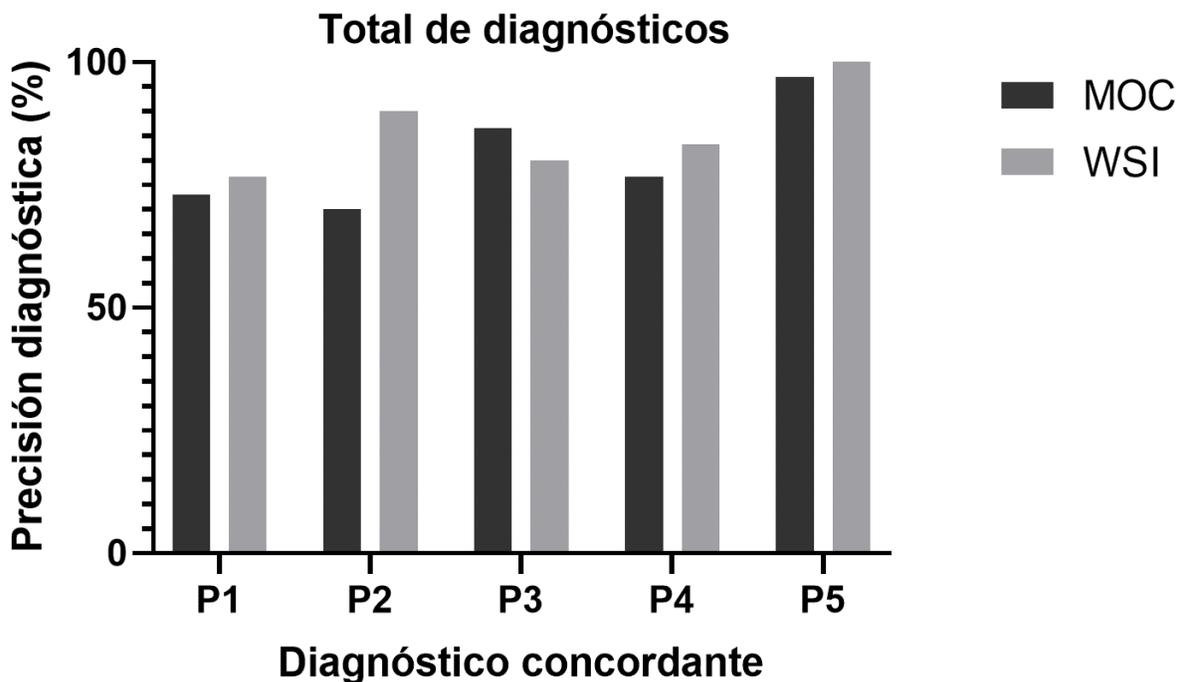


Figura 5: Precisión diagnóstica de todos los diagnósticos para cada uno de los especialistas contrastada con el diagnóstico del referente en porcentaje. P1: Patólogo, P2: Patólogo 2, P3: Patólogo 3 y P4: Patólogo 4. WSI: Whole slide imaging, MOC: Microscopía óptica convencional.

A continuación, se presenta la precisión diagnóstica para cada uno de los diagnósticos incluidos en este estudio.

Se observa que en la mayoría de los diagnósticos la precisión es cerca a el 100%, excepto en quiste inflamatorio y "Otros diagnósticos", en este último el diagnóstico con mayor diferencia fue Úlcera eosinofílica.

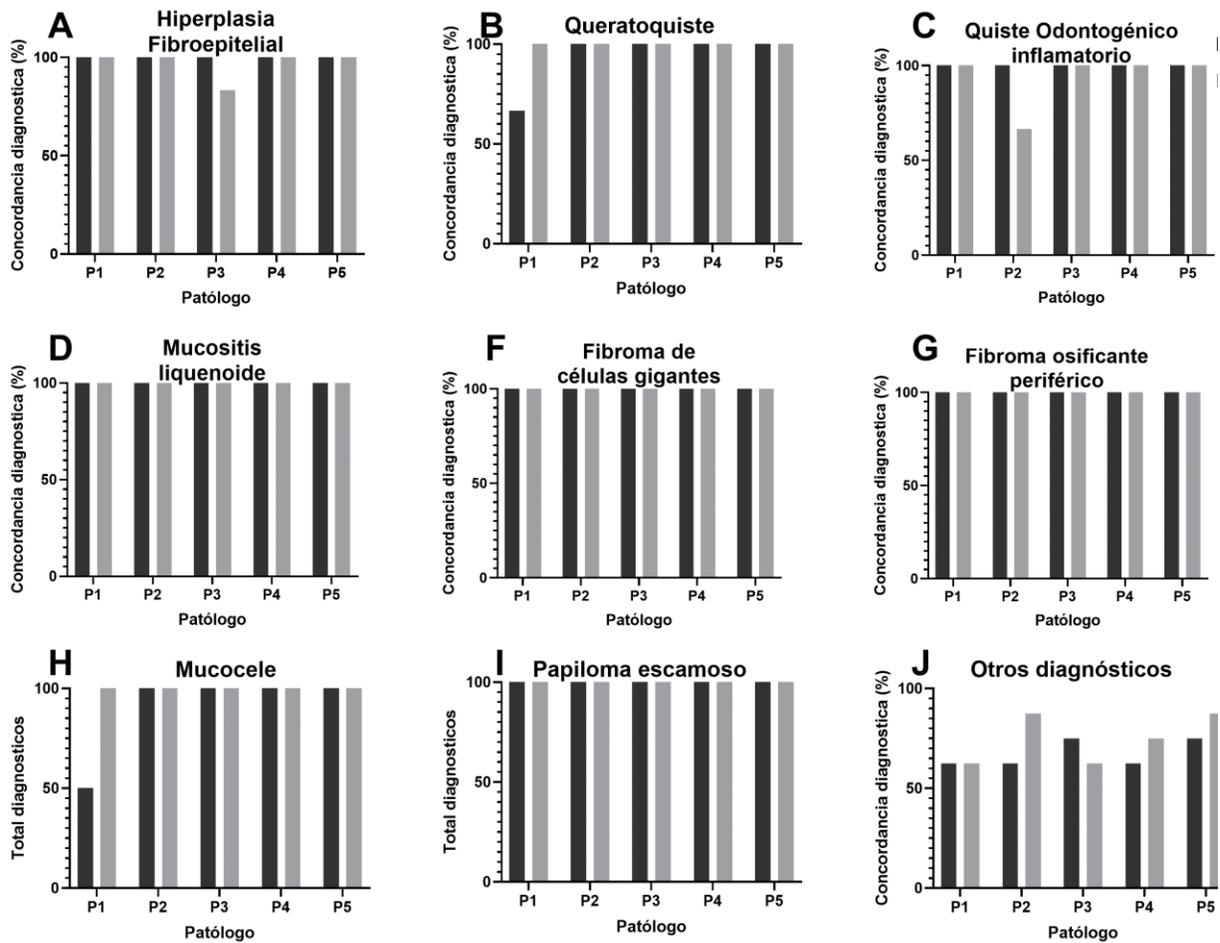


Figura 6: Precisión diagnóstica evaluada contra el referente por técnica. P1: Patólogo, P2: Patólogo 2, P3: Patólogo 3 y P4: Patólogo 4. WSI: Whole slide imaging, MOC: Microscopía óptica convencional.

4.5.- Concordancia diagnóstica intraobservador

La concordancia diagnóstica intraobservador se evaluó con el porcentaje de concordancia (*agreement*) y el cálculo del coeficiente de Kappa-Cohen usando wsi. En relación a la primera, se observa un porcentaje de concordancia entre 80% a 97,67%. Respecto al coeficiente Kappa-Cohen se evidencio que el patólogo 1 presenta un Kappa de 0,134 que es un grado de concordancia ligero. En el caso de los patólogos 2

(kappa=0,366) y el patólogo 3 (kappa=0,347) presentan un grado razonable de concordancia. Finalmente, en el caso del patólogo 4 (kappa=0,782) y patólogo 5 (kappa=0,6512) se observa una concordancia substancial (tabla 4).

Tabla 4: Medición de la concordancia diagnóstica intraobservador (diagnósticos correctos/incorrectos) entre las dos técnicas en estudio (WSI /MOC) en cada patólogo, con prueba de Kappa-Cohen

	Patólogo 1	Patólogo 2	Patólogo 3	Patólogo 4	Patólogo 5
Porcentaje de concordancia	80,00%	90,00%	90,00%	96,67%	96,67%
Porcentaje de concordancia esperada	76,89%	84,22%	84,67%	84,67%	90,44%
Cohen-Kappa	0,1346	0,3662	0,3478	0,7826	0,6512
Escala interpretación	Ligera	Razonable	Razonable	Substancial	Substancial

4.5. Conformidad de uso de la tecnología WSI

Finalmente, al realizar el análisis de la encuesta realizada a los patólogos sobre la Conformidad del uso de la Técnica WSI, se desprende que 5 patólogos tuvieron una buena experiencia al utilizar la técnica y también los 5 patólogos se encuentran conformes con el uso de la técnica WSI.

En cuanto a la pregunta: “¿Cuán probable es que recomiende el uso de la tecnología WSI?”, la cual se evaluó en una escala de 1 a 5 donde 1 es no recomendaría la técnica y 5 es si recomendaría la técnica, se obtuvo como resultado que 3 patólogos respondieron “4” y dos patólogos respondieron “5”, se comentó de porque no fue un “5” para todos los patólogos debido a lentas conexiones para visualizar las imágenes. Ver tabla 5.

Tabla 5. Resultados de encuesta de conformidad del uso de la tecnología WSI.

Pregunta	Muy buena	Buena	Regular	Mala	Muy mala
¿Cómo fue la experiencia del uso de la tecnología WSI?	0	5	0	0	0
	Muy conforme	Conforme	Ni conforme ni disconforme	Disconforme	Muy disconforme
¿Está conforme con el uso de la tecnología WSI?	0	5	0	0	0
¿Cuán probable es que recomiende el uso de la tecnología WSI?	2	3	0	0	0

Discusión

La tecnología WSI ha ido ganando espacio en los laboratorios de histopatología, siendo a veces utilizada más que MOC, por lo cual es necesario realizar la validación del uso de la tecnología WSI como método de diagnóstico de patologías orales de importancia clínica, al compararla con el diagnóstico realizado mediante MOC (3, 5). En el presente estudio se evaluó el rendimiento diagnóstico el cual corresponde al tiempo necesario para realizar un diagnóstico definitivo de una muestra histopatológica, la precisión diagnóstica que es el tiempo necesario para llegar a un diagnóstico, la concordancia diagnóstica intraobservador que corresponde a la concordancia entre diagnósticos entre técnicas.

El estudio se realizó con muestras de patologías orales para cubrir el espectro y la complejidad de las lesiones observadas habitualmente en la rutina de un servicio de histopatología oral utilizando las indicaciones de la guía de la CAP (2) y un método de validación similar al realizado por Araújo et al. (1). La observación de los casos con MOC y WSI se realizó en dos momentos, con un mes de distancia entre ellos, para minimizar el sesgo de memorización, debido a que los patólogos son reconocidos por su capacidad de memoria visual (2). Este tiempo de distancia entre las observaciones (en inglés denominado “*wash-out*”) fue mayor al mínimo de dos semanas entre observaciones recomendado por la CAP (2) y menor a lo realizado en el estudio de Araújo et al. (1) que dejaron tres meses de distancia entre ambas observaciones. Una de las principales novedades incorporadas en este estudio es aumento a cinco la cantidad de especialistas patólogos orales en el proceso de validación lo que es una

diferencia con el estudio de Araújo et al. (1) donde solo fueron dos especialistas, esto permitió una cantidad mayor de datos y disminuir la probabilidad de error aleatorios.

La principal limitación al momento de realizar la observación con la tecnología WSI fue la reportada por el patólogo 3 quien tuvo problemas de acceso al servidor el día de la observación. Esto se debió a problema del servidor y no propiamente de la conexión a internet que pudo tener el patólogo. Lo recomendado es al menos 25 Mb/s. Otra limitación es la poca familiarización que existe con la tecnología WSI en Chile debido a que son escasos los servicios de anatomía patológica que cuentan con escáner de placas histológicas para microscopía digital.

En la observación del rendimiento diagnóstico en el caso de todas las muestras se observa siempre una tendencia de un mayor tiempo para realizar el diagnóstico de las muestras con WSI al compararlas con MOC, pero estas diferencias solo fueron significativas en el Patólogo 3, que fue más lento con WSI. El Patólogo 3 durante el proceso de diagnóstico con WSI comentó tener tiempos elevados de carga de las imágenes correspondientes al WSI, lo cual podría ser la razón de los tiempos mayores al compararlo con los otros patólogos, siendo una de las principales problemáticas reportadas por Pantanowitz et al. (3). En el diagnóstico de Hiperplasia fibroepitelial también se puede observar una diferencia estadísticamente significativa en el patólogo 3. En el resto de las patologías Queratoquiste, Quiste odontogénico inflamatorio, Mucositis liquenoide, Fibroma de células gigantes, Fibroma osificante periférico, Mucocele, Papiloma escamoso y Otros diagnósticos (Adenoma pleomorfo, COCE, Displasia epitelial oral, Granuloma piogénico, Macula melanótica, Sialoadenitis crónica, Neuroma y Úlcera eosinofílica) no se observaron diferencias significativas. En el caso

del Mucocele y el Papiloma escamoso se observó, a diferencia de la mayoría de los diagnósticos, una tendencia a un menor tiempo con la técnica de WSI.

En la agrupación de “Otros diagnósticos” encontramos dos diagnósticos que tuvieron alta cantidad de tiempo requerido para el diagnóstico, estos fueron el Neuroma y la Úlcera Eosinofílica. En el caso de la primera este corresponde a una patología que presenta células fusadas que es difícil de identificar sin contar con otras técnicas histopatológicas adicionales (histoquímica/inmunohistoquímica). El mayor tiempo requerido se puede deber a la dificultad de estos diagnóstico (1, 8,10). En el caso de la Úlcera eosinofílica y Neuroma existieron diferencias en la concordancia diagnóstica intraobservador, que pueden deberse a la dificultad de estos diagnósticos y a la falta de antecedentes clínicos complementarios, como tiempo de evolución y características clínicas, que pueden ser relevantes en el estudio histopatológico de patología oral menos frecuente, y que requieren correlación clínica/histopatológica.

La precisión diagnóstica de los patólogos con la referencia es cercana al 100% con ambas técnicas WSI y MOC, en casi todos los casos. Esta cercanía a la perfección puede deberse a la capacidad observacional de patrones morfológicos celulares que tienen los patólogos. También se le podría atribuir a la capacidad de memoria visual que puedan tener. La precisión diagnóstica es el punto más importante al momento de realizar la validación ya que este nos permite evidenciar que no existirían diferencias ni sesgos al momento de hacer una observación histopatológica con la tecnología de WSI comparado con técnica MOC. En algunas patologías como el papiloma escamoso, hiperplasia fibrosa, fibroma osificante periférico y fibroma de células gigantes se observa un promedio menor a la media de todos los diagnósticos en WSI, esto se puede deber a

que son patologías con características histopatológicas particulares, como, por ejemplo, en el caso de papiloma escamoso que presenta proyecciones epiteliales alargadas.

En cuanto a la concordancia diagnóstica intraobservador existen grados de concordancia entre el 80% a 97,67%, kappa considera una corrección por azar lo cual indica una menor concordancia

El hecho de agregar el paso del escaneo de la lámina histopatológica al proceso de observación podría ser un punto para considerar ya que esto podría agregar un tiempo adicional, por lo que la observación con la tecnología WSI podría ser útil en situaciones de enseñanza e investigación principalmente, y en menor medida en la rutina habitual. Sin embargo con el contexto de pandemia del Covid- 19 se observó un creciente interés en su utilización en la práctica de servicio. Por ejemplo, debido a la pandemia de COVID19, en Estados Unidos las agencias *Centers for Medicare & Medicaid Services* (CMS) y *Food and Drug Administration* (FDA) flexibilizaron las normativas, permitiendo que los patólogos usen hardware y software de patología digital que aún no habían sido aprobados y se autorizó la firma remota de informes histopatológicos, lo que, aunque solo ha sido temporal, se espera que sea definitivo (11). También este contexto ha permitido resaltar los principales aspectos de la Telepatología que se nutre de las imágenes WSI, donde se destaca la presencia remota de patólogos, evaluaciones inmediatas, educación y validación. La pandemia también obligó a adoptar y adaptar el trabajo remoto de la patología, lo cual permitió el distanciamiento social y resguardo de todos los que participan en los servicios de histopatología (12).

Finalmente, al realizar una encuesta respecto a la conformidad del uso de la tecnología WSI el 100% de los patólogos tuvieron una experiencia buena y estuvieron conformes con el uso de la tecnología, similar a lo reportado por Araújo et al. (1). Respecto al punto si recomendasen el uso de la tecnología WSI todos los patólogos refirieron que recomendarían el uso de la tecnología.

Una mejora en esta investigación es la incorporación como parámetro la velocidad de conexión al servidor o permitir un módulo de observación de la tecnología WSI que al menos tenga una conexión de alta velocidad como por fibra óptica directa al servidor, ya que podrían generar tiempos aumentados en casos de conexiones de baja velocidad, menor a 5 Mb/s.

La tecnología WSI corresponde a un cambio en el paradigma de la observación histológica por lo cual esto conlleva un proceso de aprendizaje por parte del mundo científico, es decir, entre más observaciones realice un patólogo este mejorará con el tiempo su rendimiento diagnóstico. La tecnología WSI ofrece una visualización más dinámica ya que se puede compartir en tiempo real lo que se está observando e inclusive compartir la misma imagen que se está observando.

Conclusión

En conclusión, podemos evidenciar que no existirían diferencias sustanciales entre WSI y MOC al momento de realizar diagnósticos histopatológicos de patologías orales, debido a que con ambas técnicas se obtuvieron altos niveles de precisión y concordancia, y similar rendimiento, esto último solo distinto en uno de los cinco especialistas en patólogo oral y debido a problemas de plataforma. Por lo tanto, se acepta la hipótesis de que la tecnología WSI presenta una precisión, rendimiento y concordancia diagnóstica similar a MOC en el ejercicio de trabajo diagnóstico de patologías orales de importancia clínica.

Bibliografía

1. Araújo ALD, Amaral-Silva GK, Fonseca FP, Palmier NR, Lopes MA, Speight PM, et al. Validation of digital microscopy in the histopathological diagnoses of oral diseases. *Virchows Arch.* 2018;473(3):321–7.
2. Pantanowitz L, Sinard JH, Henricks WH, Fatheree LA, Carter AB, Contis L, et al. Validating whole slide imaging for diagnostic purposes in Pathology: Guideline from the College of American pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(12):1710–22.
3. Pantanowitz L, Evans A, Pfeifer J, Collins L, Valenstein P, Kaplan K, et al. Review of the current state of whole slide imaging in pathology. *J Pathol Inform.* 2011;2(1):36.
4. Szymas J, Lundin M. Five years of experience teaching pathology to dental students using the WebMicroscope. *Diagn Pathol.* 2011;6(SUPPL. 1):1–6.
5. Krenacs T, Zsakovics I, Micsik T, Fonyad L, Varga S V, Ficsor L. Digital microscopy – the upcoming revolution in histopathology teaching, diagnostics, research and quality assurance. *Microscopy: Science, Technology, Applications and Education.* 2010;965–77.
6. Saco A, Ramírez J, Rakislova N, Mira A, Ordi J. Validation of Whole-Slide Imaging for Histopathological Diagnosis: Current State. *Pathobiology.* 2016;83(2-3):89-98.
7. Boyce BF. An update on the validation of whole slide imaging systems following FDA approval of a system for a routine pathology diagnostic service in the United States. *Biotech Histochem.* 2017;92(6):381–9.

8. Tabata K, Uraoka N, Benhamida J, Hanna MG, Sirintrapun SJ, Gallas BD, et al. Validation of mitotic cell quantification via microscopy and multiple whole-slide scanners. *Diagn Pathol.* 2019;14(1):1–9.
9. Do KKS, Lehman JS, Gibson LE, Ms CML, Comfere NI, Wieland CN. Validation of diagnostic accuracy with whole-slide imaging compared with glass slide review in dermatopathology. *J Am Dermatology.* 2016;1–9.
10. Mukhopadhyay S, Feldman MD, Abels E, Ashfaq R, Beltaifa S, Cacciabeve N, et al. Whole Slide Imaging Versus Microscopy for Primary Diagnosis in Surgical Pathology: A Multicenter Blinded Randomized Noninferiority Study of 1992 Cases (Pivotal Study). *Am J Surg Pathol.* 2018;42(1):39-52.
11. Kumar N, Gupta R, Gupta S. Whole Slide Imaging (WSI) in Pathology: Current Perspectives and Future Directions. *J Digit Imaging.* 2020;33(4):1034-1040.
12. Stathonikos N, van Varsseveld NC, Vink A, van Dijk MR, Nguyen TQ, Leng W, et al. Digital pathology in the time of corona. *J Clin Pathol.* 2020;73(11):706-712.

Anexos

Anexo 1

A continuación, se dará una breve reseña de algunas de las principales patologías orales con las que se realizó el estudio:

Úlcera eosinofílica: Lesión secundaria a una inflamación granulomatosa que afecta el musculo esquelético adyacente. Caracterizado por tener en el infiltrado inflamatorio gran cantidad de Eosinófilos.



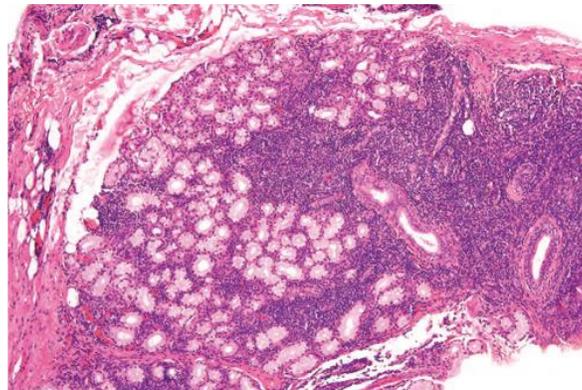
Úlcera eosinofílica, *"Color atlas of oral and maxillofacial diseases"*. Neville BW, Elsevier; 2019.

Neuroma: Puede ser encapsulado o por amputación. Corresponde a una neoplasia de células de Schwann y neurales asociados a un haz nervioso.



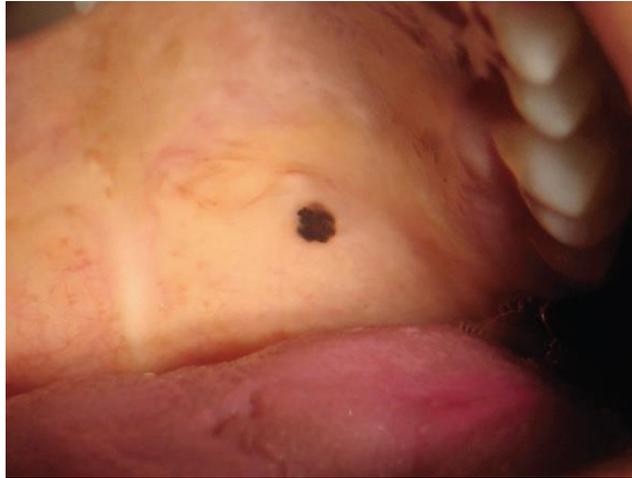
Neuroma, *"Color atlas of oral and maxillofacial diseases"*. Neville BW, Elsevier; 2019.

Sialoadenitis crónica: Diagnostico histopatológico que se puede encontrar en alguna enfermedades autoinmunes como en el Síndrome de Sjögren, que se caracteriza por infiltrado inflamatorio crónico linfocitario en los acinos glandulares.



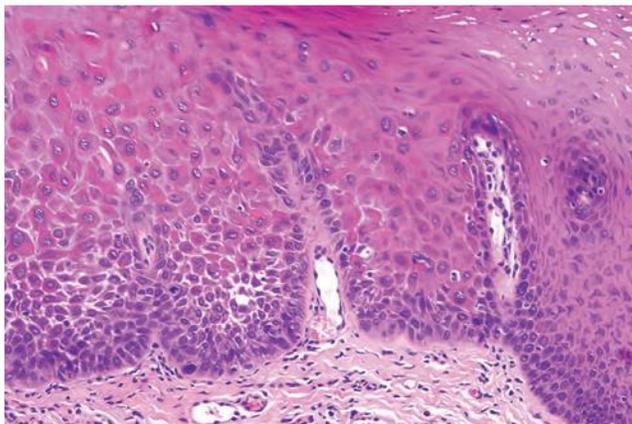
Sialoadenitis crónica, *"Color atlas of oral and maxillofacial diseases"*. Neville BW, Elsevier; 2019.

Macula Melanótica: Macula de origen pigmentario, es común en encía y suele asociarse a pieles oscuras, bilateral y simétrica.



Macula melanótica, *"Color atlas of oral and maxillofacial diseases"*. Neville BW, Elsevier; 2019.

Displasia epitelial oral: Corresponde a uno de los diagnóstico histopatológico posibles de encontrar en los desórdenes orales potencialmente malignos. Clínicamente pueden corresponder a Leucoplasia, Eritroplasia o Queilitis actínicas.



Displasia epithelial oral severa, *"Color atlas of oral and maxillofacial diseases"*. Neville BW, Elsevier; 2019.



Leucoplasia, *"Color atlas of oral and maxillofacial diseases"*. Neville BW, Elsevier; 2019.

Adenoma pleomorfo: Neoplasia benigna de glándulas salivales. Ocurre en adultos principalmente entre la 5ta y 7ma década. Se presenta como Nódulo firme y móvil que se puede traumatizar y ulcerar.



Adenoma pleomorfo, *"Color atlas of oral and maxillofacial diseases"*. Neville BW, Elsevier; 2019.

Mucositis liquenoide: Considerada una enfermedad autoinmune que aún no ha sido identificado el antígeno objetivo. Posee un patrón de reacción tisular como reacción de hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad inducida de fármacos, enfermedad injerto contra huésped, entre las principales.



Mucositis liquenoide, *"Color atlas of oral and maxillofacial diseases"*. Neville BW, Elsevier; 2019.

Papiloma escamoso oral: Corresponde a una lesión producida por la infección del virus papiloma humanos principalmente los tipos 6 y 11. Se presenta como una pápula con proyecciones digitiformes en su superficie, ubicada habitualmente en paladar blando o lengua.



Papiloma escamoso oral, "*Color atlas of oral and maxillofacial diseases*". Neville BW, Elsevier; 2019.

Mucocele: Lesión por extravasación salival, más común en las tres primeras décadas, suelen ser azulados o traslucidos, siendo la zona más común la mucosa labial inferior.



Mucocele, "*Color atlas of oral and maxillofacial diseases*". Neville BW, Elsevier; 2019.

Fibroma de células gigantes: Suele tener una superficie papilar y el 90% de los casos se ubican en encía. Histológicamente se presentan fibroblastos gigantes de forma estrellada.



Fibroma de células gigantes, *“Color atlas of oral and maxillofacial diseases”*. Neville
BW, Elsevier; 2019.

Fibroma osificante periférico: Lesión que aparece entre la 2da y 4ta década, corresponde a una masa nodular en el margen gingival adyacente a dientes o implantes dental, mayormente en zona maxilar anterior y suelen ser de color rosa. Caracterizado histológicamente por la presencia de una metaplasia ósea.



Fibroma osificante periférico, *"Color atlas of oral and maxillofacial diseases"*. Neville BW, Elsevier; 2019.

Quiste odontogénico inflamatorio: están compuestos por un epitelio proliferativo, siendo el quiste odontogénico más común es el quiste radicular (>50% de casos). (11,12).



Quiste radicular, *"Color atlas of oral and maxillofacial diseases"*. Neville BW, Elsevier; 2019.

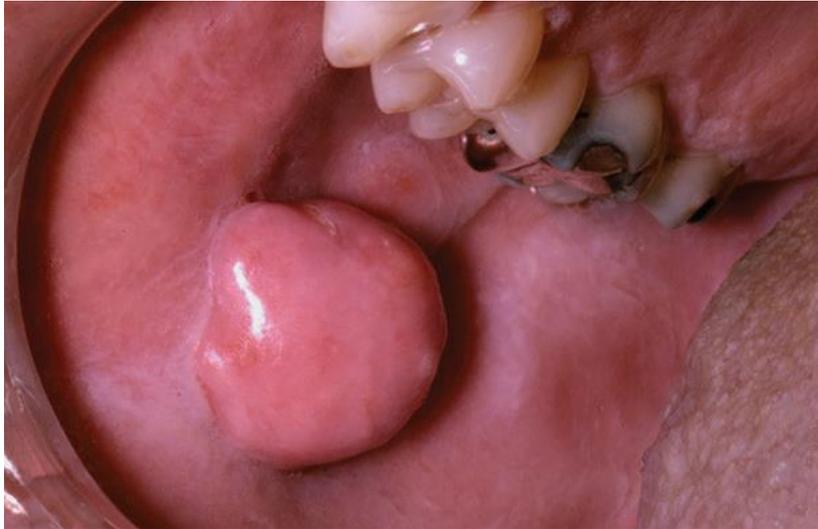
Carcinoma oral de células escamosas: Es el séptimo carcinoma malignos más común en EE: UU: y el sexto a nivel mundial. Este proviene desde el epitelio de la mucosa oral (11,12).



Carcinoma oral de Células escamosas, *"Color atlas of oral and maxillofacial diseases"*.

Neville BW, Elsevier; 2019.

Fibroma irritativo (Hiperplasia fibroepitelial): Es una patología benigna, relacionada por la fibrosis del tejido conectivo y formación de lesiones cicatrizales en la superficie epitelial por trauma, esta no es una neoplasia verdadera (11,12).



Fibroma irritativo o traumático, *"Color atlas of oral and maxillofacial diseases"*. Neville
BW, Elsevier; 2019.

Queratoquiste: Corresponde a una entidad patológica benigna clasificada como un quiste odontogénico del desarrollo (11,12).



Queratoquiste odontogénico, *"Color atlas of oral and maxillofacial diseases"*. Neville BW, Elsevier; 2019.

Granuloma piógeno: es un tumor común, corresponde al crecimiento excesivo de tejido de granulación en una lesión reactiva a la irritación local, en lugar de una verdadera neoplasia. (11,12).



Granuloma piógeno, *"Color atlas of oral and maxillofacial diseases"*. Neville BW, Elsevier; 2019.

Anexo 2

Santiago, 1 de diciembre 2020.

Señores/as
Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

Presente

A través de la presente yo, Iris Espinoza Santander, Rut N°: 9702372-7, Especialista en Patología Oral y Maxilofacial manifiesto mi autorización para el uso y digitalización de láminas histopatológicas teñidas con tinción corriente de hematoxilina-eosina correspondientes a patologías orales para el proyecto titulado "Validación del uso de imágenes histológicas virtuales para el diagnóstico de patologías orales", a ser realizado por el alumno Felipe Cáceres Villanueva (cirujano dentista), tesista del programa de Magister en informática Médica de la Facultad de Medicina de nuestra universidad.

Las láminas para evaluación en microscopía óptica e imágenes digitalizadas han sido anonimizadas, por lo que no se han entregado datos que identifiquen al paciente. La única información que se entregará es género, edad, sitio anatómico de obtención y diagnóstico histopatológico. Por otra parte, el proceso de digitalización no perjudica la conservación e integridad física de las láminas, por lo que considero factible y criterioso la utilización de las láminas histológicas almacenadas, ya que posteriormente a su utilización serán devueltos al archivo de casos.

Los resultados de la investigación permitirán conocer la factibilidad del uso de la digitalización de láminas para el diagnóstico histopatológico de patologías orales, lo que es antecedente relevante para la decisión de incorporar estas técnicas en su uso más habitual y un beneficio futuro para otros pacientes.

Las láminas histológicas proceden de muestras que me fueron enviadas para diagnóstico histopatológico y almacenamiento, como prestadora individual de servicios, por lo que soy guardián legal de las mismas.

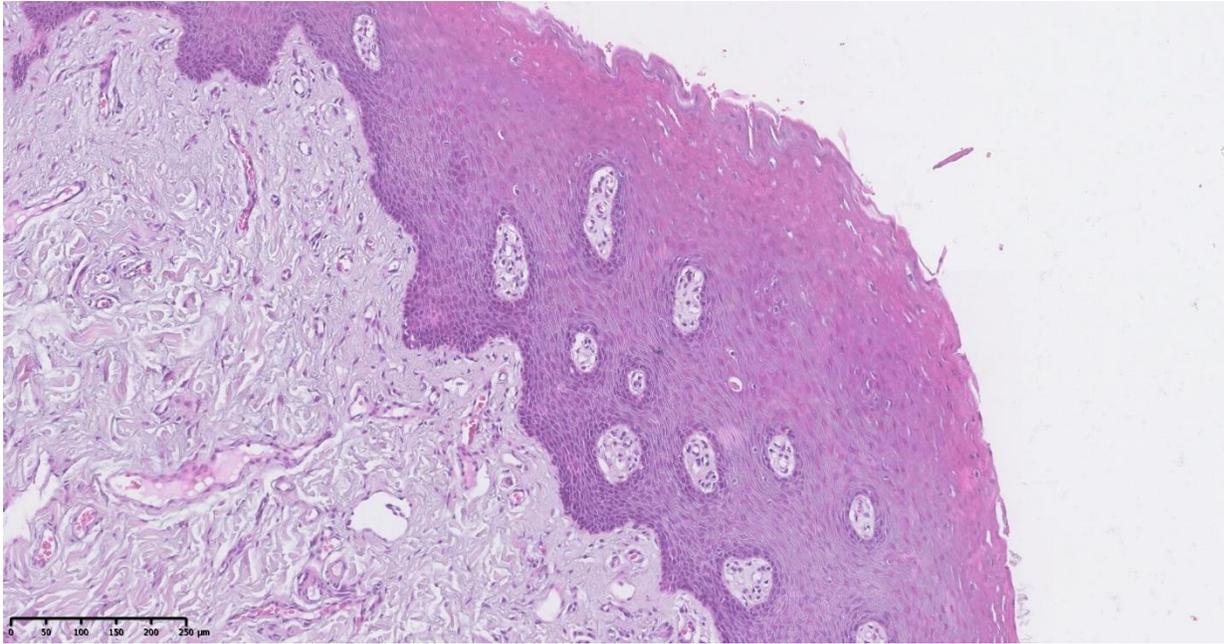
Sin otro particular se despide atentamente a Uds.



Dra. Iris Espinoza Santander
Especialista en Patología Oral

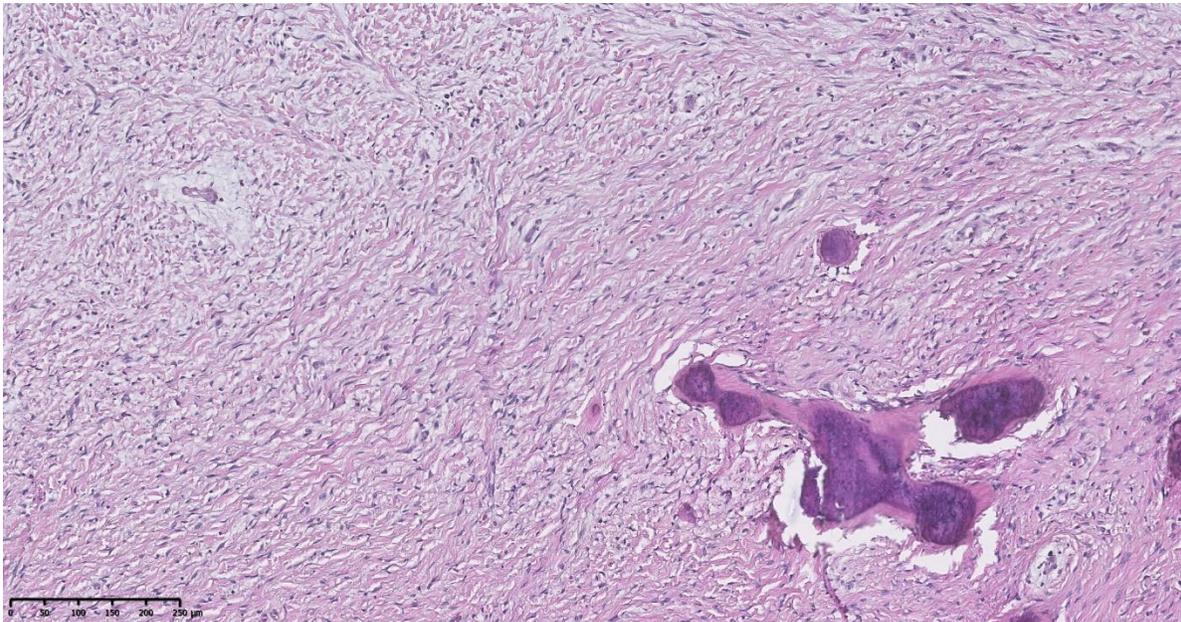
Anexo 3

Hiperplasia Fibro-epitelial



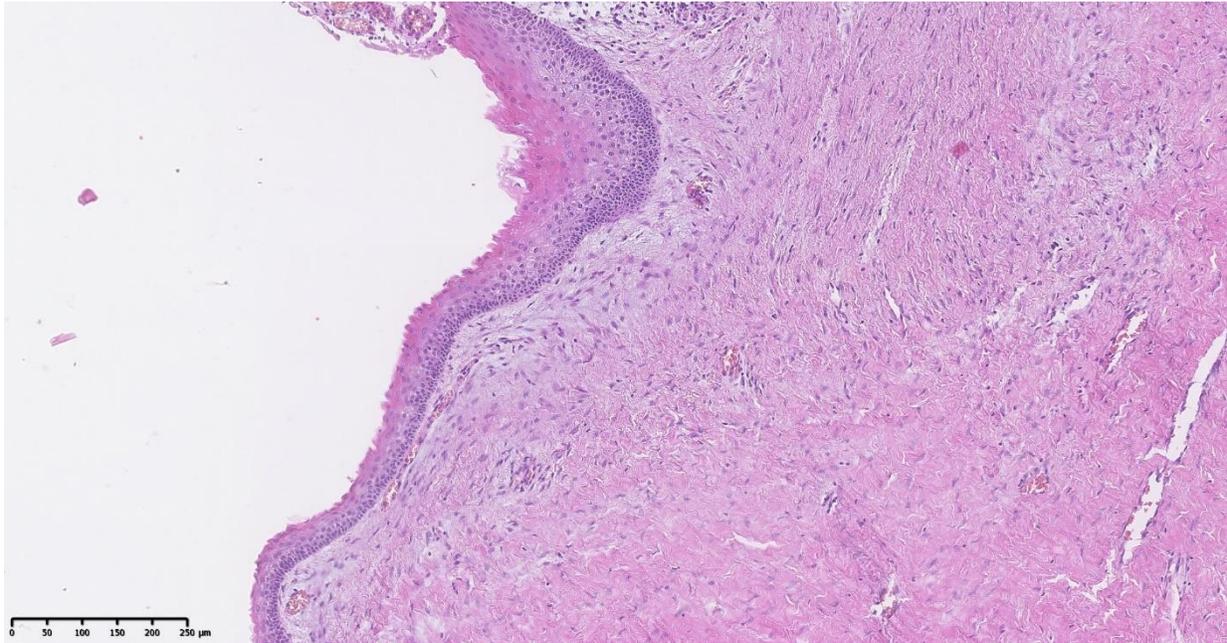
Imágenes tomadas a 10x, 1920x1080px, 300 dpi

Fibroma osificante periférico



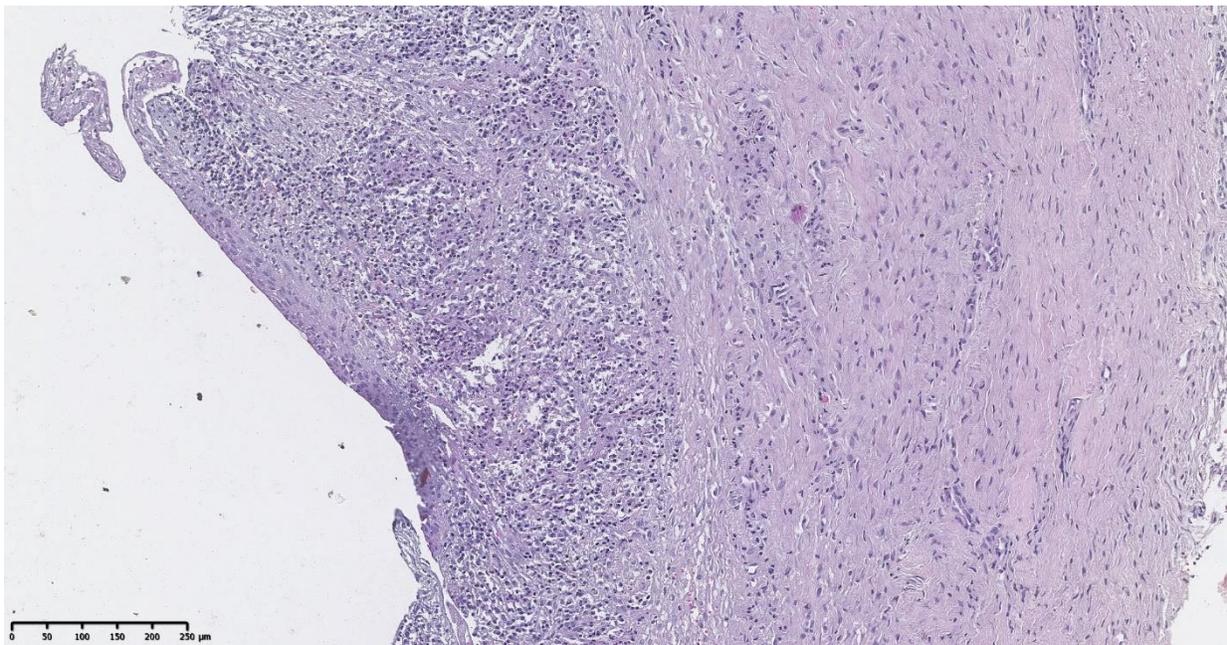
Imágenes tomadas a 10x, 1920x1080px, 300 dpi

Queratoquiste



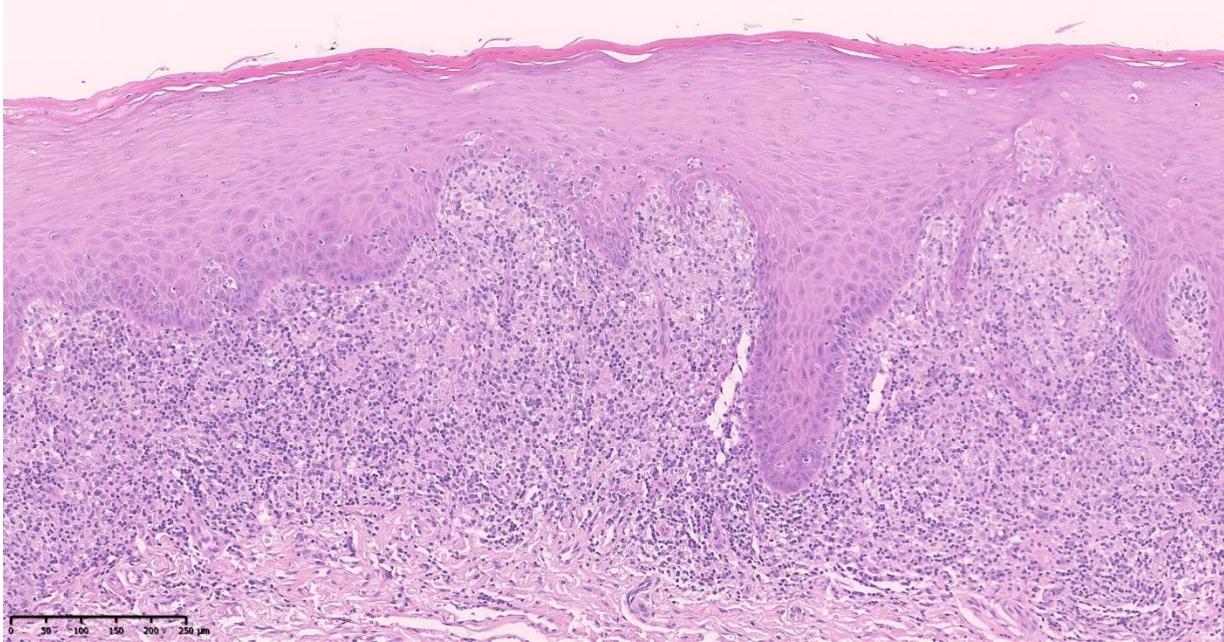
Imágenes tomadas a 10x, 1920x1080px, 300 dpi

Quiste odontogénico inflamatorio



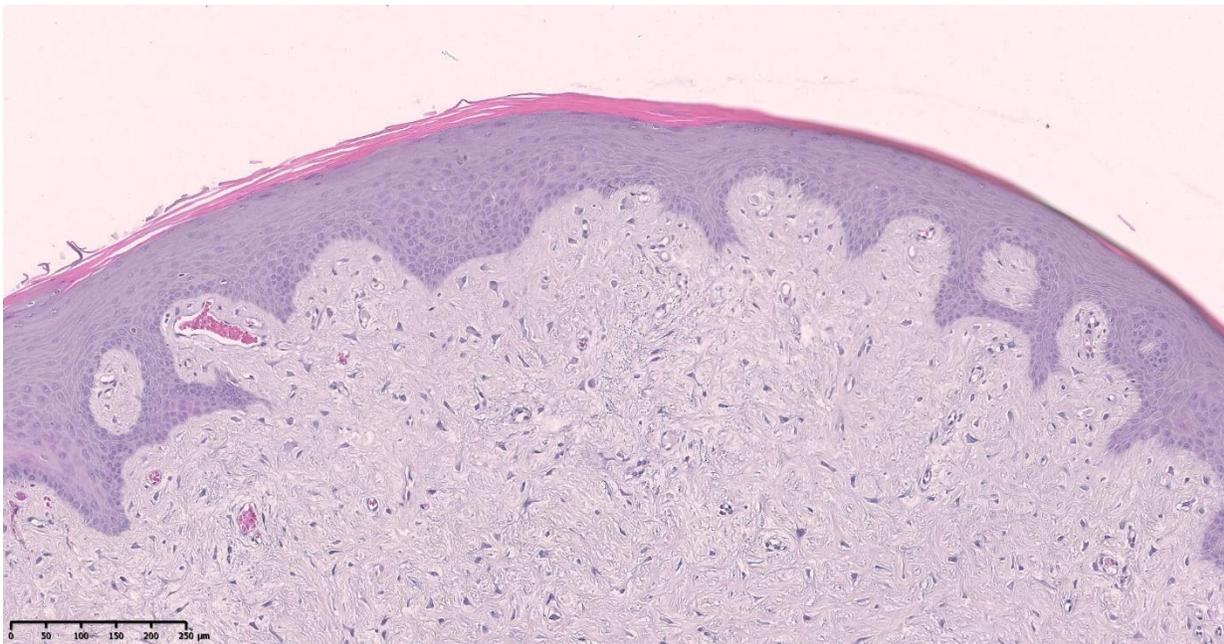
Imágenes tomadas a 10x, 1920x1080px, 300 dpi

Mucositis liquenoide



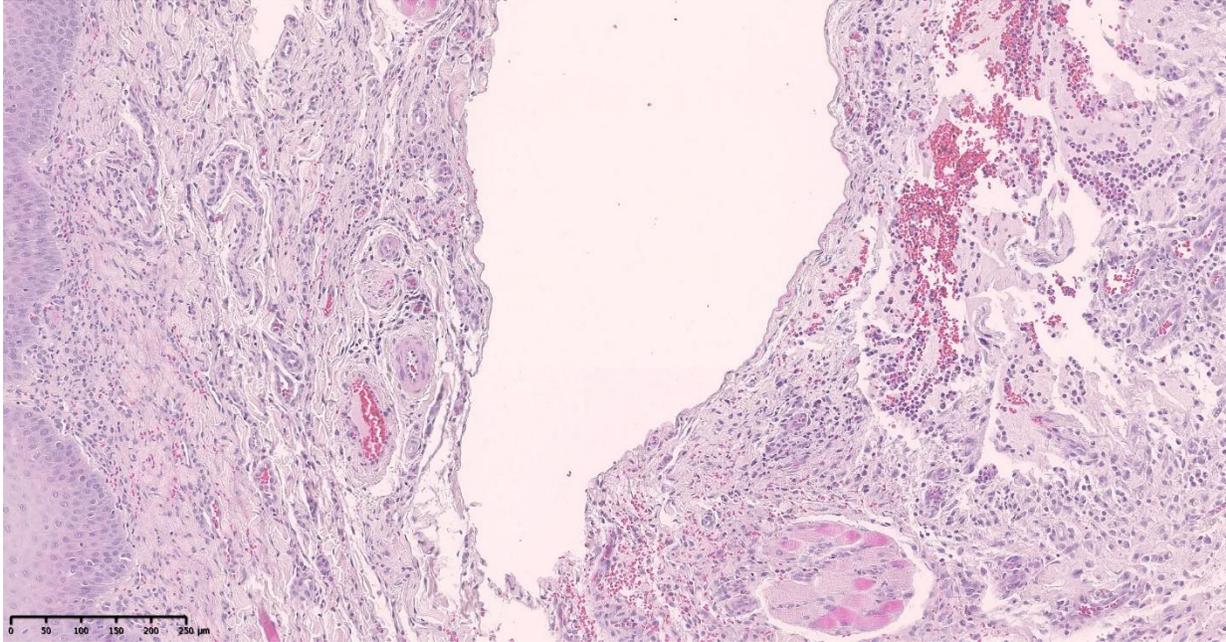
Imágenes tomadas a 10x, 1920x1080px, 300 dpi

Fibroma de células gigantes



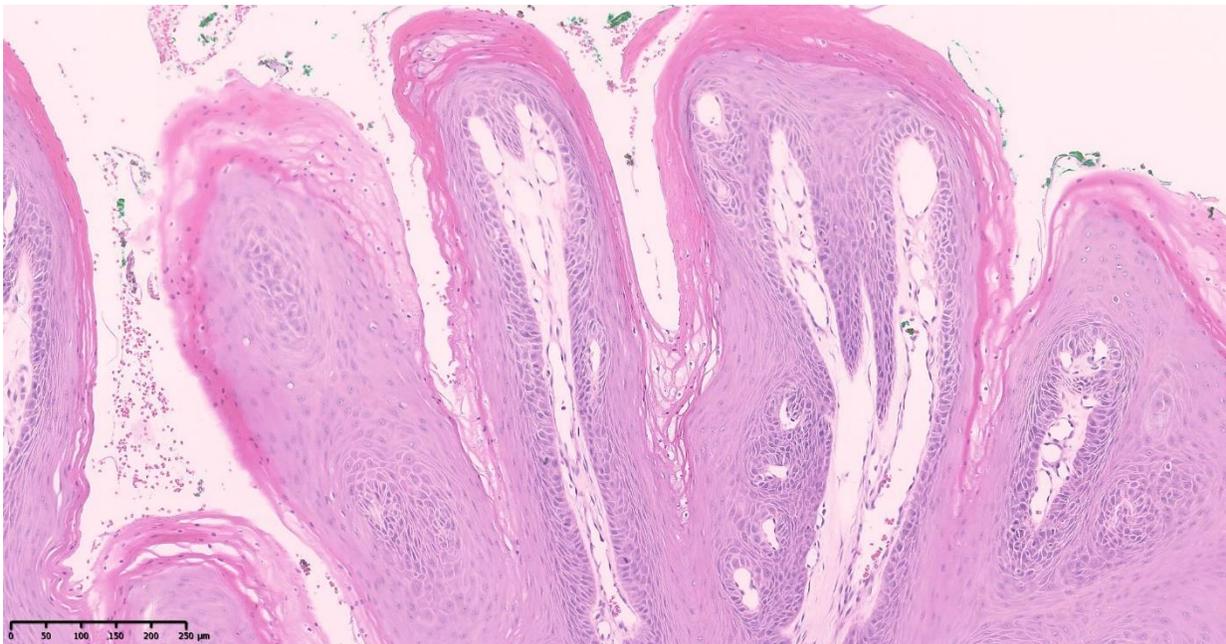
Imágenes tomadas a 10x, 1920x1080px, 300 dpi

Mucocele



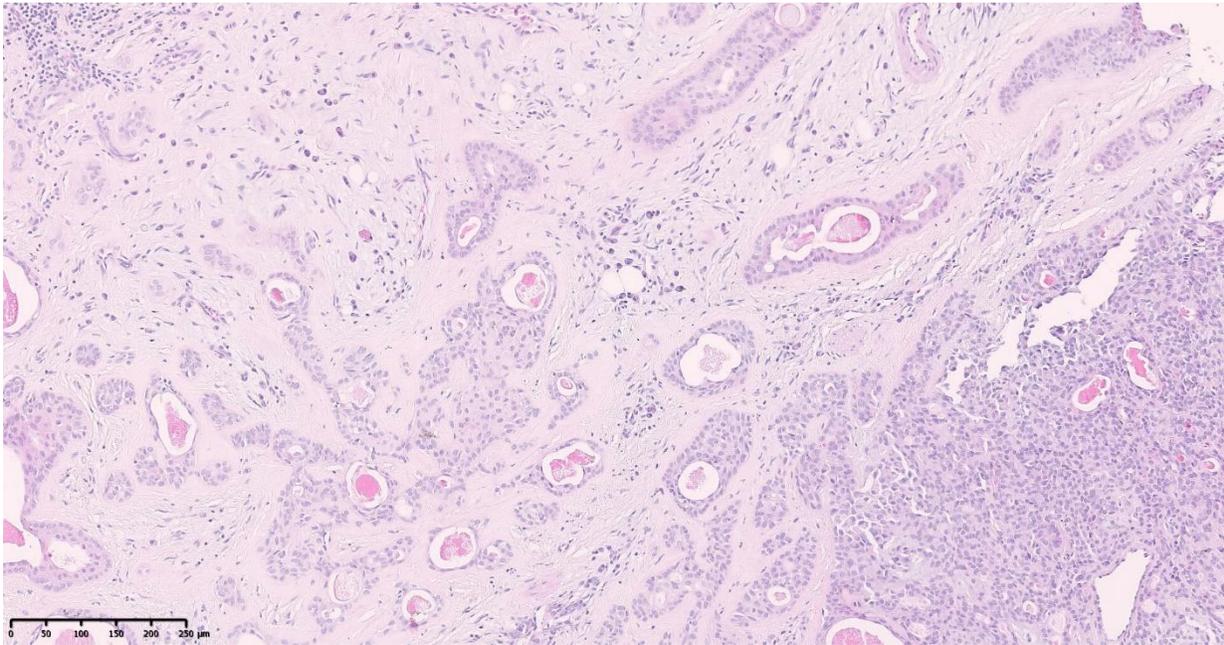
Imágenes tomadas a 10x, 1920x1080px, 300 dpi

Papiloma escamoso oral



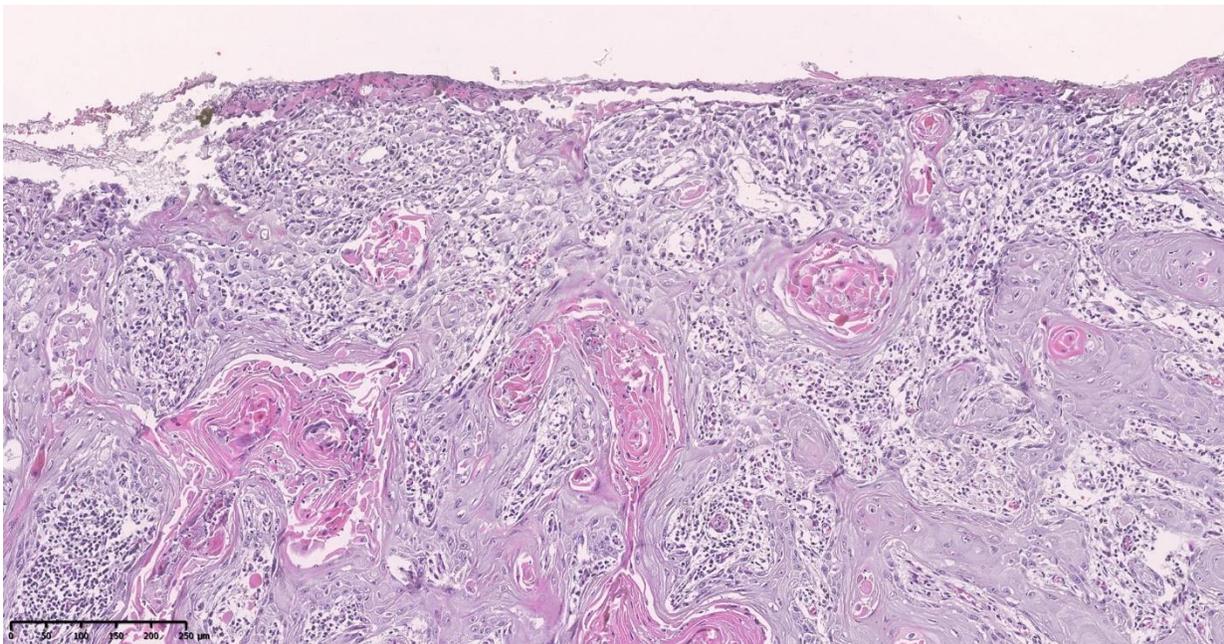
Imágenes tomadas a 10x, 1920x1080px, 300 dpi

Adenoma pleomorfo



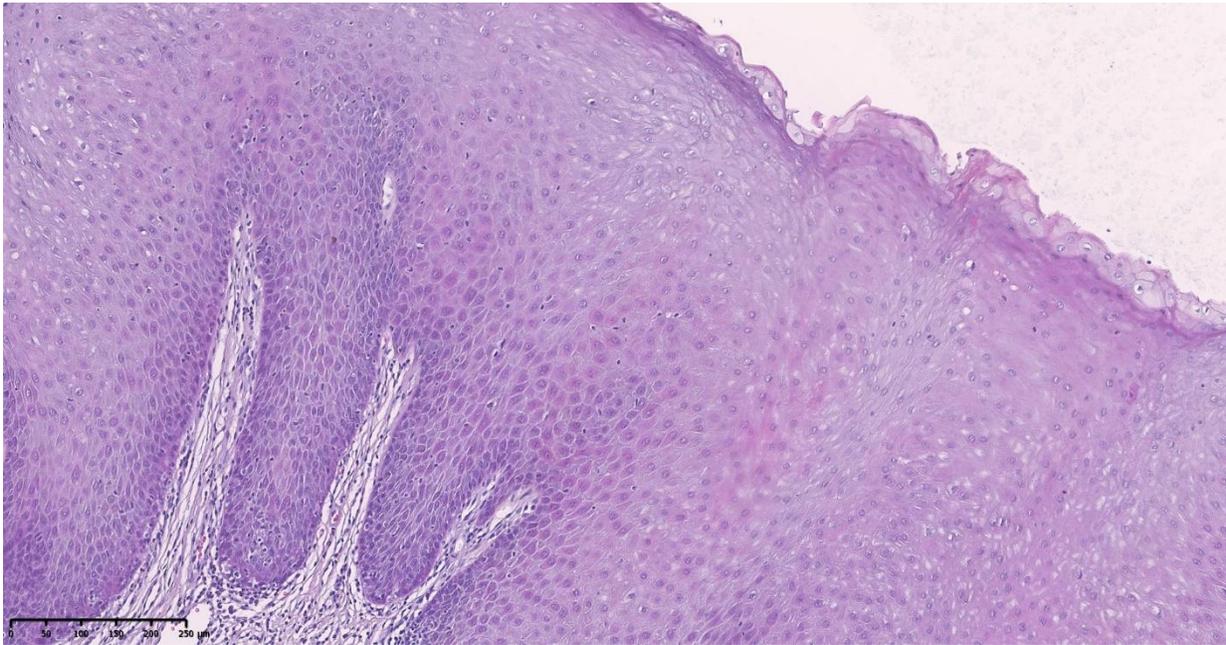
Imágenes tomadas a 10x, 1920x1080px, 300 dpi

Carcinoma oral de células escamosas



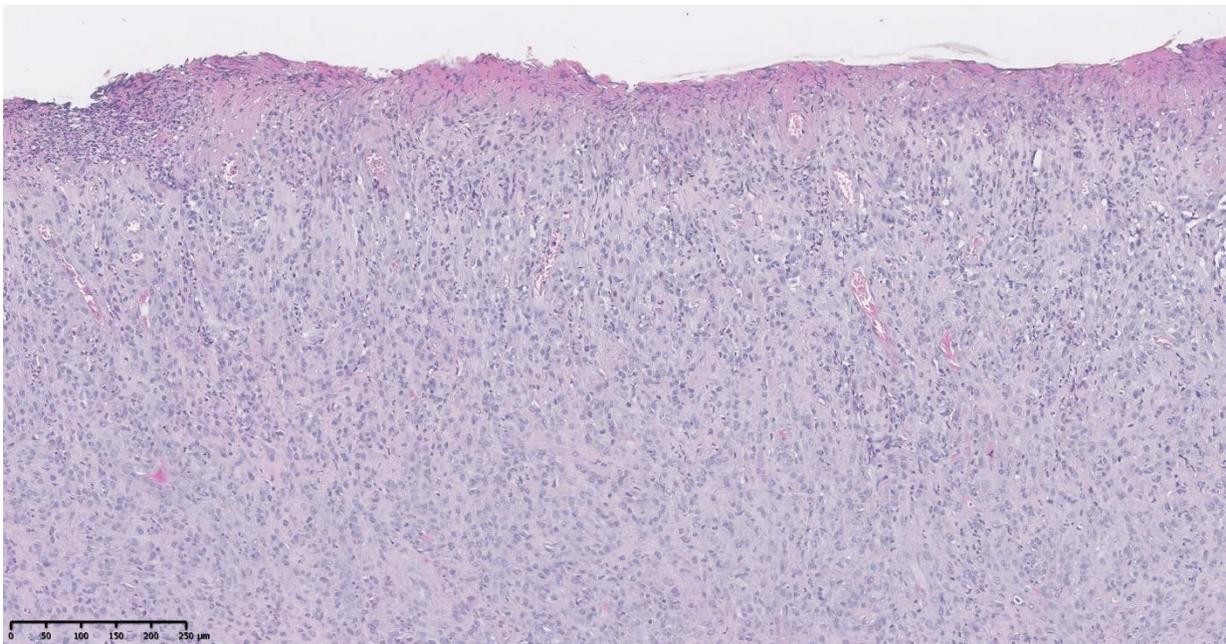
Imágenes tomadas a 10x, 1920x1080px, 300 dpi

Displasia epitelial oral leve



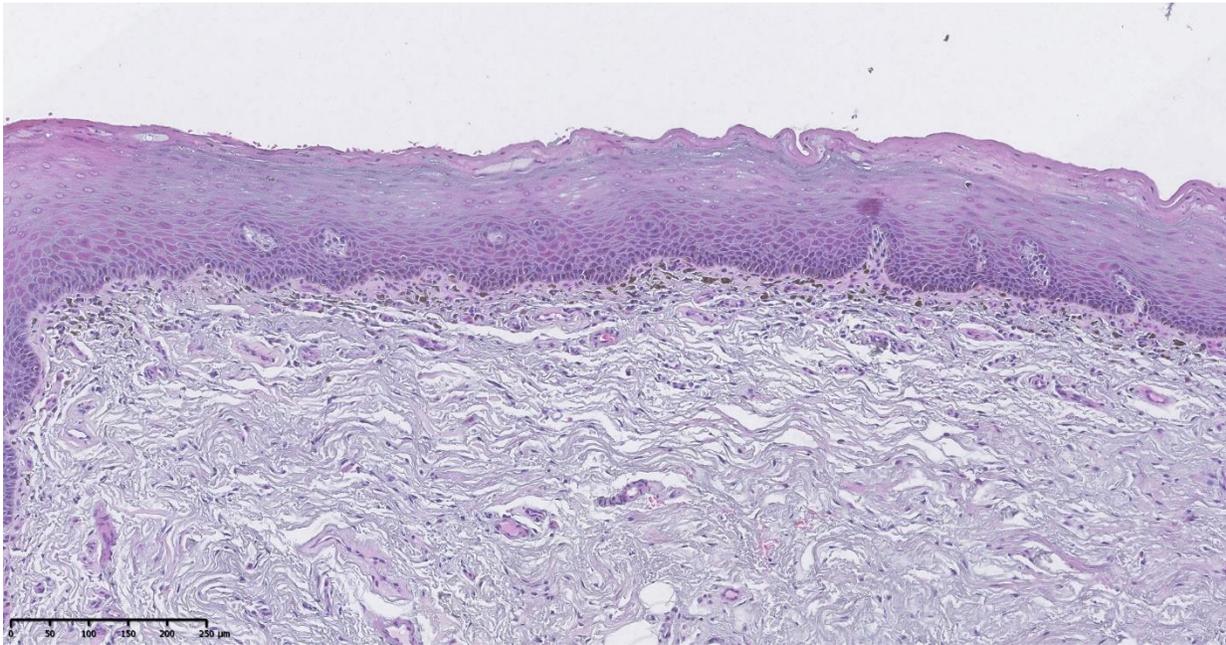
Imágenes tomadas a 10x, 1920x1080px, 300 dpi

Granuloma piogénico



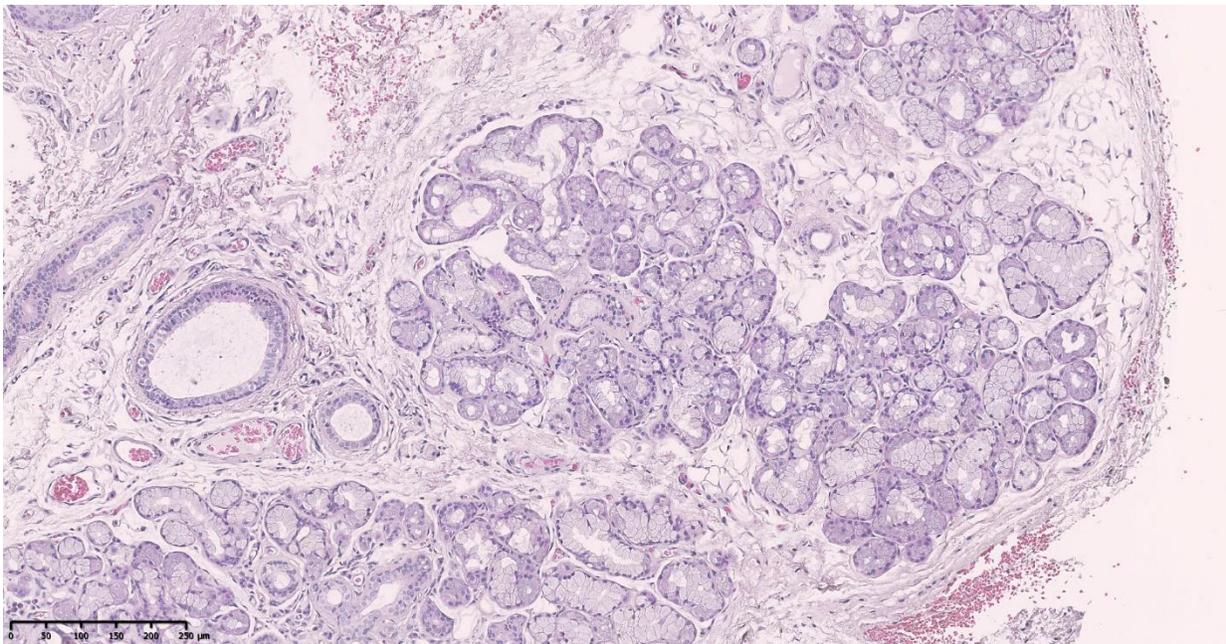
Imágenes tomadas a 10x, 1920x1080px, 300 dpi

Mácula melanótica



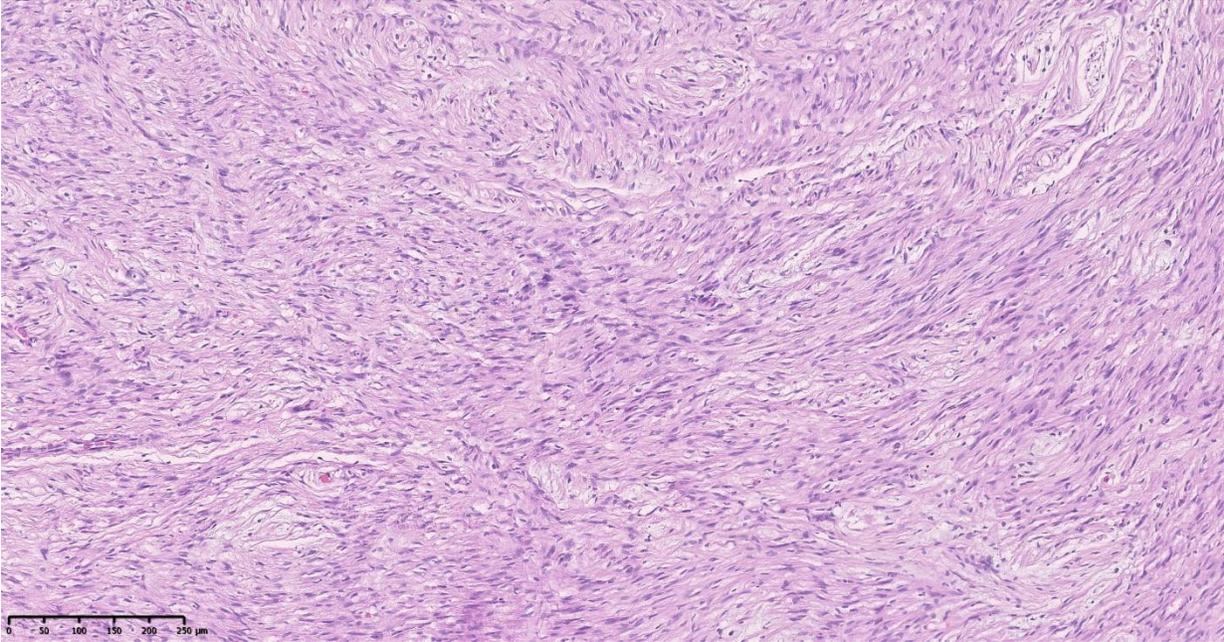
Imágenes tomadas a 10x, 1920x1080px, 300 dpi

Sialoadenitis crónica



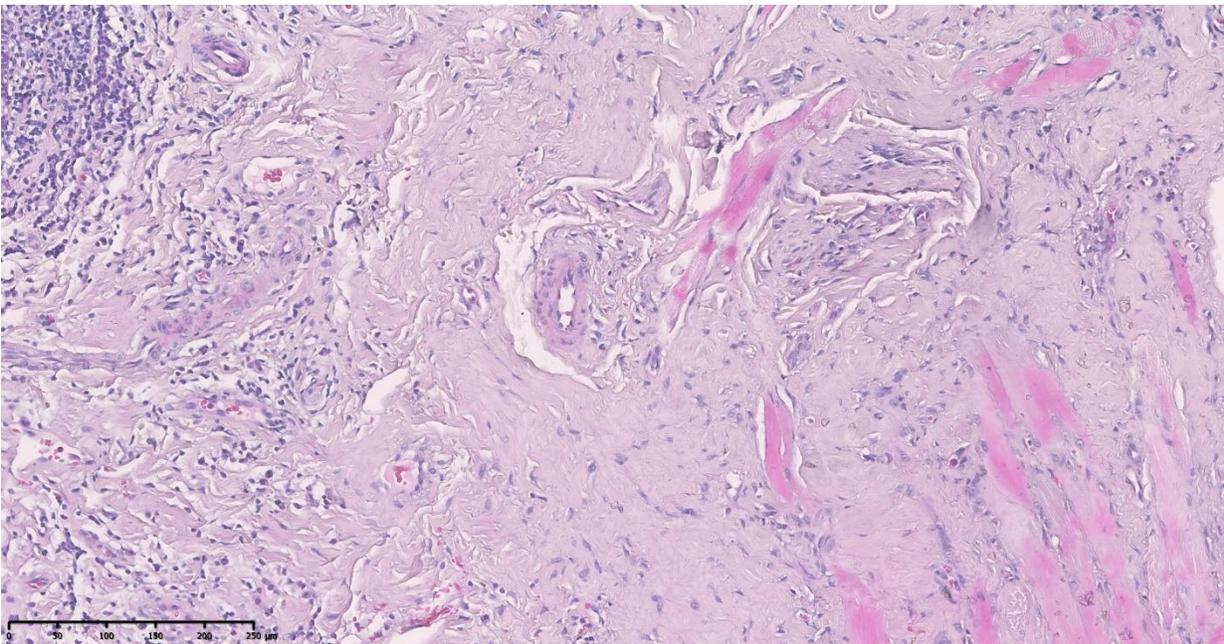
Imágenes tomadas a 10x, 1920x1080px, 300 dpi

Neuroma



Imágenes tomadas a 10x, 1920x1080px, 300 dpi

Úlcera eosinofílica



Anexo 4

Encuesta de conformidad de Tecnología WSI

Código patólogo:

Fecha:

Valore con una X para evaluar la conformidad del uso de la tecnología WSI:

Pregunta	Muy buena	Buena	Regular	Mala	Muy Mala
¿Cómo fue la experiencia del uso de la tecnología WSI?					
¿Está conforme con el uso de la tecnología WSI?					

Valore con una X para evaluar referencia del uso de la tecnología WSI, siendo 5 muy probable y 1 muy improbable recomendar:

Pregunta	5	4	3	2	1
¿Cuán probable es que recomiende el uso de la tecnología WSI?					

Anexo 5

Valores de *P* por Diagnóstico

	P1	P2	P3	P4	P5
Todos	0,058	0,672	0,000001	0,949	0,080
Hiperplasia Fibroepitelial	0,309	0,852	0,002	0,082	0,334
Queratoquiste	0,400	0,200	0,100	0,300	0,900
Quiste odontogénico inflamatorio	0,999	0,700	0,100	0,999	0,200
Mucositis liquenoide	0,666	0,666	0,333	0,666	0,999
Fibroma de células gigantes	0,666	0,333	0,333	0,999	0,999
Fibroma osificante periférico	0,333	0,666	0,333	0,999	0,333
Mucocele	0,666	0,666	0,333	0,999	0,333
Papiloma escamoso	0,333	0,999	0,333	0,333	0,999
Otros diagnósticos	0,660	0,660	0,018	0,496	0,622

Anexo 6

Hiperplasia fibroepitelial	0,008
Queratoquiste	0,024
Quiste odontogénico inflamatorio	0,135
Mucositis liquenoide	0,019
Fibroma de células gigantes	0,078
Fibroma osificante periférico	0,062
Mucocele	0,812
Papiloma escamoso	0,101
Otros diagnósticos	0,315
Media	0,000001