

Variabilidade interobservadores no diagnóstico de lesões precursoras do câncer anal: estudo do cenário habitual

Interobserver variability in the diagnosis of anal cancer precursor lesions: study of the usual scenario

IVAN T. COSTA E SILVA, TCBC-AM¹; JOSÉ R. ARAÚJO²; ROSILENE V. ANDRADE²; CELSO RÔMULO B. CABRAL³; FELICIDAD S. GIMENEZ⁴; ADRIANA G. D. P. GUIMARÃES⁵; PRISCILA R. SANTOS⁶; LAILA CRISTINA A. ROJAS⁶; LUIZ CARLOS L. FERREIRA⁷

R E S U M O

Objetivo: Analisar a variabilidade interobservadores no diagnóstico de lesões precursoras do câncer anal no cenário mais comum de um serviço constituído por patologistas sem experiência prévia no diagnóstico destas lesões. **Métodos:** Quinhentas e duas lâminas histopatológicas com espécimes anais retirados de 372 pacientes HIV-positivos e HIV-negativos foram analisadas no Departamento de Patologia da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas por três patologistas com ampla experiência no diagnóstico de doenças tropicais e infecciosas, mas sem experiência prévia importante no diagnóstico de lesões precursoras do câncer anal. As leituras individuais de cada patologista foram comparadas com a que se seguiu a diagnóstico de consenso em microscópio de ótica compartilhada. Os diagnósticos individuais foram confrontados com os de consenso mediante análise da estatística *kappa*. **Resultados:** A concordância absoluta entre cada diagnóstico individual e o de consenso correspondente foi ruim ($kappa=-0,002$). Considerando os resultados apenas positivos ou negativos para lesões intraepiteliais escamosas anais, obteve-se concordância regular entre os observadores ($kappa=0,35$), enquanto que a concordância foi moderada quando os resultados histopatológicos foram considerados positivos ou negativos para lesão intraepitelial de alto grau ou câncer ($kappa=0,52$). **Conclusão:** A variabilidade interobservadores no diagnóstico histopatológico do câncer anal e de suas lesões precursoras entre patologistas sem grande experiência na área, apesar de *experts* em outras, é tal que os diagnósticos neste campo e neste cenário comum devem sempre ser de consenso.

Descritores: Canal anal. Neoplasias do ânus. Variações dependentes do observador. Patologia.

INTRODUÇÃO

O câncer anal ainda é considerado uma afecção rara na população geral, apesar dos relatos de que sua incidência está aumentando nos últimos anos em determinados grupos populacionais reconhecidos como de risco para seu desenvolvimento¹⁻⁴. Na população geral, a incidência da neoplasia varia de 0,8 a dois casos por 100.000 habitantes, mas em grupos populacionais de risco a incidência chega a ser 70 a 120 vezes maior⁵⁻⁷.

Em virtude de sua reconhecida associação com infecção contínua causada pelo papilomavírus humano em indivíduos que apresentam algum grau de imunoincompetência⁸, considera-se que o câncer anal apresenta comportamento semelhante ao câncer cervical, afecção muito mais estudada^{9,10}.

Assim como para o câncer do colo do útero, o câncer anal é precedido por lesões precursoras, as neoplasias

intraepiteliais anais (NIA), que são classificadas em três categorias ascendentes, de acordo com seu reconhecido potencial para a transformação maligna: NIA-I, NIA-II e NIA-III¹¹. Em virtude do considerável grau de discordância inter e intraobservadores na análise diagnóstica de lesões intraepiteliais cervicais (NIC)¹², a tendência atual é a de condensar a classificação trina original (NIC-I, NIC-II, NIC-III) na binária proposta pelo Consenso de Bethesda, de 2001¹³. Destarte, de forma análoga, a NIA-I tem sido denominada lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), enquanto que NIA-II e NIA-III formam uma única categoria denominada lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)^{3,14-17}.

Apesar deste esforço regulador ainda persistem algumas dificuldades diagnósticas na diferenciação entre LSIL e HSIL e, especialmente no canal anal, algumas dificuldades interpretativas podem ocorrer na diferenciação entre alterações inflamatórias reacionais da zona de transição anal¹⁸ e aquelas que deveriam ser consideradas le-

Estudo desenvolvido na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas- AM-BR.

1. Professor-Adjunto do Departamento de Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Amazonas –AM-BR; 2. Patologista do Departamento de Patologia da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - AM-BR; 3. Professor-Associado do Departamento de Estatística, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal do Amazonas- AM-BR; 4. Professora Voluntária do Departamento de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas - AM-BR; 5. Professora-Assistente do Departamento de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas- AM-BR; 6. Doutorandas do Curso de Medicina da Universidade Federal do Amazonas- AM-BR; 7. Chefe dos Departamentos de Pesquisa e de Patologia da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - AM-BR.

sões intraepiteliais escamosas anais (ASIL), seja de baixo ou de alto grau³.

Estudos que abordam este assunto normalmente são conduzidos por patologistas com graus reconhecidos de experiência no diagnóstico do câncer anal e de suas lesões precursoras e não refletem o que, muito provavelmente, é mais observado na prática diária de serviços de patologia geral. Devido às baixas incidência e prevalência do câncer anal, em todas as suas fases evolutivas na população geral, a doença é raramente observada na prática clínica diária destes serviços^{15,17,19}.

A Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMT-AM) é uma instituição do estado do Amazonas especializada no diagnóstico e tratamento de doenças infecciosas e tropicais. Concentra o tratamento da maioria dos casos de aids do Amazonas e promove o seguimento de uma parcela significativa de pacientes HIV-positivos. Até 2006, a FMT-AM não possuía política de rastreamento rotineiro dos pacientes atendidos na instituição sob risco de desenvolvimento do câncer anal e de suas lesões precursoras. Com o início das atividades do Ambulatório de Coloproctologia da instituição, em janeiro de 2007, houve o advento de uma súbita e nova demanda em seu Serviço de Patologia: a do processamento histopatológico e interpretação de espécimes de biópsias anais realizadas em pacientes sob risco de desenvolvimento do câncer anal. Patologistas com vasta experiência nas manifestações histopatológicas de doenças tropicais e infecciosas foram então confrontados com um novo desafio: o de identificar precisamente lesões que, até então, eram raramente observadas na instituição.

Uma vez que a conduta a ser tomada frente a uma lesão associada ao câncer anal depende diretamente de seu diagnóstico histopatológico preciso, é da maior importância que as decisões a serem tomadas se baseiem em evidências sólidas quanto à presença ou ausência de ASIL ou câncer¹⁷.

Este estudo foi concebido para analisar a variabilidade interobservadores no diagnóstico precoce do câncer anal num serviço de patologia especializado no diagnóstico de doenças infecciosas, mas nenhuma experiência prévia especial no diagnóstico do câncer anal e de suas lesões precursoras. Destinou-se a reproduzir o que provavelmente é mais comumente observado na maioria dos serviços de patologia mundo afora.

MÉTODOS

Este é um estudo observacional de concordância diagnóstica entre patologistas, dos achados histopatológicos de biópsias anais realizadas em pacientes HIV-positivos e HIV-negativos, com ou sem outras condições ou comportamentos de risco para o desenvolvimento do câncer anal. Houve mascaramento dos patologistas em relação aos dados clínico-epidemiológicos dos pacientes, bem como, das características macroscópicas dos espécimes anais.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMT-AM (CEP/FMT-AM 1768/2006) e é parte de um projeto destinado a avaliar os métodos diagnósticos mais comumente empregados na detecção do câncer anal e de suas lesões precursoras, em pacientes acompanhados no Ambulatório de Coloproctologia da instituição, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2008.

Todos os fragmentos enviados para biópsia foram retirados, por coloproctologistas, da zona de transição anal (ZTA) mediante o emprego de anoscopia com magnificação de imagem, de acordo com protocolo já descrito²⁰. Os procedimentos foram precedidos de esclarecimento do paciente e assinatura do termo de consentimento informado.

Os espécimes foram fixados em solução de formalina tamponada a 10% e enviados para os laboratórios do Departamento de Patologia da FMT-AM para processamento e análise. Cortes de 4 μ m dos espécimes incluídos em blocos de parafina foram preparados e corados pelo método da hematoxilina-eosina. Cada lâmina produzida foi identificada por um número aleatório que não dava indícios sobre a origem do espécime. Os diagnósticos possíveis foram: INS (insatisfatório para análise), AEE (ausência de epitélio escamoso), NEG (negativo para ASIL ou câncer), ACB/I (alterações celulares benignas/inflamação), ACU (condiloma acuminado), LSIL, HSIL, CECis (carcinoma espinocelular *in situ*), CECin (CEC invasivo), ADCis (adenocarcinoma *in situ*), ADCin (ADC invasivo). Os critérios diagnósticos para a definição de ACU, LSIL, HSIL e CEC já foram descritos²¹.

Três patologistas seniores com 35, 28 e 13 anos de experiência em Patologia Geral, participaram inicialmente do estudo, examinando as lâminas de maneira individual. Os patologistas examinaram lâminas com numeração aleatória, sem possuir dados clínico-epidemiológicos dos pacientes ou descrições macroscópicas dos tecidos de onde os espécimes foram retirados. Durante um período de nove meses após o término da realização das biópsias anais, várias reuniões foram feitas para a leitura de consenso das lâminas anteriormente diagnosticadas. Nestas reuniões, as lâminas foram re-examinadas conjuntamente pelos três patologistas em microscópio com ótica compartilhada.

Todos os resultados histopatológicos foram compilados por um dos pesquisadores que não participou das sessões de leitura das lâminas.

A análise estatística das variáveis categóricas representadas pelos diagnósticos histopatológicos das leituras individuais e da leitura de consenso foi realizada pelo estudo da frequência com a qual os diagnósticos emitidos concordaram com a leitura de consenso, levando-se em consideração os resultados dos intervalos de confiança de 95% e dos testes do qui-quadrado ou "G" para tabelas de contingência. A concordância entre os diagnósticos individuais dos patologistas e os de consenso também foi estudada pelo cálculo do coeficiente *kappa*. O programa *BioEstat 5.0* foi utilizado para o cálculo das frequências, dos intervalos de confiança e do coeficiente *kappa*²². O grau de concordância interobservadores foi avaliado se-

gundo os critérios propostos por Landis e Koch²³ (Tabela 1). Foram considerados significantes os valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

De um total de 372 pacientes estudados, 1643 interpretações histopatológicas de biópsias anais foram realizadas. Destas, 502 foram selecionadas aleatoriamente para leitura de consenso.

A tabela 2 demonstra a relação entre todos os diagnósticos individuais inicialmente emitidos com os de

Tabela 1 - Interpretação do índice kappa segundo Landis & Koch.²³

Grau de concordância (kappa)	Interpretação
< 0	ruim
0,01 - 0,20	fraca
0,21 - 0,40	regular
0,41 - 0,60	moderada
0,61 - 0,80	forte
0,81 - 1,00	quase perfeita

Tabela 2 - Diagnósticos individuais dos patologistas versus diagnósticos de consenso.

Individual	Consenso									
	INS	AEE	NEG	ACBI	ACU	LSIL	HSIL	CECis	ADCin	TOTAL
P1										
INS										0
AEE							1			1
NEG			2							2
ACBI										0
ACU										0
LSIL						1				1
HSIL					2		1			3
CECis										0
ADCin										0
Total P1	0	0	2	0	2	1	2	0	0	7
P2										
INS	3		2	3	1	3				12
AEE	1	2	11	30		5	3			52
NEG	3		37	21		89	7			157
ACBI			6	25		34	6			71
ACU					5	15	1			21
LSIL				3	2	45	4			54
HSIL				1		14	25			40
CECis										0
ADCin							1		1	2
Total P2	7	2	56	83	8	205	47	0	1	409
P3										
INS	2									2
AEE		1		9		3				13
NEG			2	17		9	1			29
ACBI				15		5	1			21
ACU				1		1	1			3
LSIL				3	1	4	2			10
HSIL						3	2	2		7
CECis										0
ADCin	1									1
Total P3	3	1	2	45	1	25	7	2	0	86
Total Global	10	3	60	128	11	231	56	2	1	502

Individual = Diagnósticos individuais de cada patologista (P1, P2, P3); INS = insatisfatório para análise; AEE = ausência de epitélio escamoso; NEG = negativo para lesão intraepitelial escamosa ou câncer; ACBI = alterações celulares benignas/inflamação; ACU = condiloma acuminado; LSIL = lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; HSIL = lesão intraepitelial escamosa de alto grau; CECis = carcinoma espinocelular in situ; ADCin = adenocarcinoma invasivo.

consenso. As caselas sombreadas em cinza indicam concordância completa entre o diagnóstico individual inicial e o diagnóstico de consenso. Nove dentre os 11 possíveis diagnósticos projetados foram efetivamente observados.

A distribuição das frequências de diagnósticos individuais concordantes (soma dos valores existentes nas caselas cinza da tabela 2) ou discordantes (soma dos valores existentes nas caselas não-sombreadas da tabela 2) em relação à leitura de consenso está demonstrada na tabela 3. Pode-se perceber que concordância absoluta entre cada diagnóstico individual e o consensual correspondente foi observada em apenas 34,5% das leituras histopatológicas. Também se pode evidenciar que, muito embora as quantidades numéricas de leituras de cada patologista tenham sido bem diferentes, não houve diferença estatística entre elas quando se analisou a proporção de resultados concordantes positivos e negativos. Entretanto, as conclusões relativas ao patologista 1 devem ser interpretadas com cautela, devido ao pequeno número de lâ-

minas que interpretou individualmente, o que se refletiu em amplos intervalos de confiança de 95%. A análise *kappa* de concordância entre os diferentes diagnósticos iniciais e os correspondentes de consenso revelou índice ruim.

Para as tabelas 4, 5 e 6, os resultados INS, AEE e ACB/I foram incluídos entre os resultados NEG. As categorias diagnósticas INS e AEE foram consideradas NEG, pois, assim procedendo, 80% das combinações diagnósticas observadas foram contempladas. Para a tabela 5, resultados ACU foram incluídos entre os LSIL.

A tabela 4 contrapõe as leituras histopatológicas iniciais com as de consenso, considerando os resultados ou positivos ou negativos para ASIL ou câncer. Nesta abordagem, as leituras iniciais dos três patologistas demonstraram maior concordância com os resultados da leitura de consenso. Com exceção do patologista 1, que, apesar de forte concordância com o consenso, interpretou individualmente muito poucas lâminas, a melhor performance foi observada em relação ao patologista 3, que tendeu a con-

Tabela 3 - Concordância absoluta entre os diagnósticos individuais de cada patologista e os diagnósticos de consenso.

Patologista	Consenso						Total
	Sim	%	IC95%	Não	%	IC95%	
P1	4	57,14	18,41 - 90,10	3	42,86	9,90 - 81,59	7
P2	143	34,96	30,34 - 39,80	266	65,04	60,20 - 69,66	409
P3	26	30,23	20,79 - 41,08	60	69,77	58,92 - 79,21	86
Total	173	34,46	30,31 - 38,80	329	65,54	61,20 - 69,69	502

IC95% = intervalo de confiança de 95%; Teste G (Williams) = 2,14; p = 0,34; kappa = -0,002 (IC95% = -0,10 a 0,10)

Tabela 4 - Concordância entre diagnósticos individuais de cada patologista e os diagnósticos de consenso considerando os resultados histopatológicos positivos ou negativos para ASIL ou câncer.

Patologista	Consenso							TOTAL	Kappa	p-valor
	POS	%	IC95%	NEG	%	IC95%				
P1	4	100,00	47,29 - 100,00	0	0,00	0,00 - 52,71	4	0,70	0,03	
POS	1	33,33	0,84 - 90,57	2	66,67	9,43 - 99,16	3			
NEG	-	-	-	-	-	-	Total P1 = 7			
P2	113	96,58	91,48 - 99,06	4	3,42	0,94 - 8,52	117	0,34	<0,01	
POS	148	50,68	44,80 - 56,56	144	49,32	43,44 - 55,20	292			
NEG	-	-	-	-	-	-	Total P2 = 409			
P3	16	76,19	52,83 - 91,78	5	23,81	8,22 - 47,17	21	0,38	<0,01	
POS	19	29,23	18,60 - 41,83	46	70,77	58,17 - 81,40	65			
NEG	-	-	-	-	-	-	Total P3 = 86			
Patol.	133	93,66	88,31 - 97,06	9	6,34	2,94 - 11,69	142	0,35	<0,01	
POS	168	46,67	41,42 - 51,97	192	53,33	48,03 - 58,58	360			
NEG	-	-	-	-	-	-	Total Global = 502			

ASIL = lesão intraepitelial escamosa anal; Consenso = diagnósticos de consenso; P1, P2 e P3 = Patologistas 1, 2 e 3; POS = diagnóstico positivo para ASIL ou câncer; NEG = diagnóstico negativo para ASIL ou câncer; IC95% = intervalo de confiança de 95%. Kappa = índice kappa não ponderado.

cordar mais com a leitura de consenso, apesar de o índice *kappa* obtido ter indicado concordância apenas regular. O maior percentual de concordância diagnóstica para resultados positivos para ASIL ou câncer do patologista 2 (em comparação com o patologista 3) refletiu num índice *kappa* menor, uma vez que o patologista 2 tendeu a atribuir diagnósticos inferiores aos obtidos pela leitura de consenso.

A tabela 5 demonstra os resultados histopatológicos em três categorias: LSIL (incluindo ACU), HSIL ou superior (incluindo câncer) e NEG (negativo para lesão intraepitelial ou câncer). A análise da concordância interobservadores nesta situação deve ser realizada com a utilização do índice *kappa* linear ponderado, que atribui pesos diferentes para cada resultado, de forma a medir o grau de discordância entre duas observações²⁴. O índice considera que a diferença entre as avaliações de dois observadores que interpretam uma determinada lâmina NEG (patologista 1) e HSIL (patologista 2) é consideravelmente maior do que a diferença que haveria se o patologista 1 interpretasse a lâmina como sendo LSIL e o patologista 2 HSIL. O *kappa* linear ponderado dos dois patologistas com maior produção individual de interpretações diagnósticas foi apenas regular devido à maior tendência apresentada pelo patologista 2 em considerar NEG resultados que foram interpretados como LSIL nas leituras de consenso. Os resultados também foram afetados pelos equívocos de in-

terpretação relacionados a resultados LSIL do patologista 3 em comparação com as leituras de consenso.

A tabela 6 mostra os resultados dos diagnósticos individuais de cada patologista em comparação com os de consenso, considerando apenas a presença ou ausência de sinais de displasia grave ou câncer (□ HSIL). Neste tipo de análise, a replicação dos diagnósticos conglomerados dos três patologistas foi moderada, apesar da grande diferença observada entre o patologista 1 e os demais. Os patologistas 2 e 3 apresentaram maior concordância com as leituras de consenso. Não foi observada diferença estatística entre as leituras individuais e as de consenso para resultados iguais ou mais avançados do que displasia grave, de acordo com a análise dos intervalos de confiança de 95%.

DISCUSSÃO

Este estudo foi desenvolvido em uma instituição na qual os patologistas não possuíam experiência prévia considerável no diagnóstico do câncer anal ou de lesões intraepiteliais escamosas anais, apesar de serem *experts* em outras áreas da Patologia Geral. O estudo certamente reproduz o que é mais comumente observado na maioria dos centros que não lidam rotineiramente com o rastreamento do câncer anal em populações de risco.

Tabela 5 - Comparação entre diagnósticos individuais de cada patologista e os diagnósticos de consenso considerando duas classes diagnósticas de displasia/câncer anal.

Ind.	Consenso												
	>HSIL	%	IC95%	LSIL	%	IC95%	NEG	%	IC95%	Total	K	p	
P1													
>HSIL	1	33,33	0,84 – 90,57	2	66,67	9,43 – 99,16	0	0	0,00 – 63,16	3	-	-	
LSIL	0	0	0,00 – 95,00	1	100	50,00 – 100,00	0	0	0,00 – 95,00	1	-	-	
NEG	1	33,33	0,84 – 90,57	0	0	0,00 – 63,16	2	66,67	9,43 – 99,16	3	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Total P1 =	7	0,53	0,3
P2													
>HSIL	27	64,29	48,03 – 78,45	14	33,33	19,57 – 49,55	1	2,38	0,06 – 12,57	42	-	-	
LSIL	5	6,67	2,20 – 14,88	67	89,33	80,06 – 95,28	3	4	0,83 – 11,25	75	-	-	
NEG	16	5,48	3,16 – 8,75	132	45,21	39,40 – 51,11	144	49,32	43,44 – 55,20	292	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Total P2 =	409	0,39	<0,01
P3													
>HSIL	4	50	15,70 – 84,30	3	37,5	8,52 – 75,51	1	12,5	0,32 – 52,65	8	-	-	
LSIL	3	23,08	5,04 – 53,81	6	46,15	19,22 – 74,87	4	30,77	9,09 – 61,43	13	-	-	
NEG	2	3,08	0,37 – 10,68	17	26,15	16,03 – 38,54	46	70,77	58,17 – 81,40	65	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Total P3 =	86	0,39	<0,01
Patol.													
>HSIL	32	60,38	46,00 – 73,55	19	35,85	23,14 – 50,20	2	3,77	0,46 – 12,98	53	-	-	
LSIL	8	8,99	3,96 – 16,95	74	83,15	73,73 – 90,25	7	7,87	3,22 – 15,54	89	-	-	
NEG	19	5,28	3,21 – 8,12	149	41,39	36,25 – 46,67	192	53,33	48,03 – 58,58	360	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Total =	502	0,4	<0,01

Ind. = resultados individuais dos patologistas 1 (P1), 2 (P2) e 3 (P3); Consenso = resultados das leituras de consenso; Patol. = resultados consolidados de P1, P2 e P3; LSIL = lesão intraepitelial escamosa de baixo grau ou condiloma acuminado; >HSIL = lesão intraepitelial escamosa de alto grau ou câncer; NEG = negativo para lesão intraepitelial escamosa ou câncer, incluindo ausência de epitélio escamoso e resultados insatisfatórios; IC95% = intervalo de confiança de 95%; K = índice kappa linear ponderado; p = p-valor do índice kappa linear ponderado.

Tabela 6 - Associação entre diagnósticos individuais de cada patologista e os diagnósticos de consenso considerando os resultados ou com ou sem a presença de displasia acentuada/câncer.

Individual		Consenso							TOTAL	Kappa	p
	<HSIL	%	IC95%	>HSIL	%	IC95%					
P1	<HSIL	3	75,00	19,41 – 99,37	1	25,00	0,63 – 80,59	4	0,09	0,40	
	>HSIL	2	66,67	9,43 – 99,16	1	33,33	0,84 – 90,57	3			
-	-	-	-	-	-	-	Total P1 =	7			
P2	<HSIL	346	94,28	91,39 – 96,42	21	5,72	3,58 – 8,61	367	0,55	<0,01	
	>HSIL	15	35,71	21,55 – 51,97	27	64,29	48,03 – 78,45	42			
-	-	-	-	-	-	-	Total P2 =	409			
P3	<HSIL	73	93,59	85,67 – 97,89	5	6,41	2,11 – 14,13	78	0,41	<0,01	
	>HSIL	4	50,00	15,70 – 84,30	4	50,00	15,70 – 84,30	8			
-	-	-	-	-	-	-	Total P3 =	86			
Patologistas	<HSIL	422	93,99	91,37 – 96,00	27	6,01	4,00 – 8,63	449	0,52	<0,01	
	>HSIL	21	39,62	26,45 – 54,00	32	60,38	46,00 – 73,55	53			
-	-	-	-	-	-	-	Total =	502			

Individual = diagnósticos individuais de cada patologista (P1, P2, P3); <HSIL = lesão de grau inferior a lesão intraepitelia escamosa de alto grau; >HSIL = lesão de grau igual ou mais grave do que HSIL; Patologistas = resultados consolidados para todos os patologistas; IC95% = intervalo de confiança de 95%; Kappa = índice kappa não-ponderado; p = p-valor do índice kappa não-ponderado.

Além da ausência de um *expert* na detecção histopatológica de lesões precursoras do câncer anal, este estudo também reproduz o que é provavelmente observado em tantos serviços, em que seus patologistas possuem diferentes cargas de trabalho, de acordo com suas áreas de interesse e excelência ou devido à exigências administrativas. Esta investigação foi então concebida para analisar, sem nenhuma intervenção indevida, a produção diagnóstica rotineira de patologistas durante seu turno de trabalho. Não foi exercida nenhuma pressão diagnóstica sobre os observadores antes das sessões de leitura de consenso.

O câncer anal é atualmente considerado uma doença passível de cura e, mais ainda, uma doença maligna evitável. Mas, para se obter controle da afecção, a mesma deve ser precisamente diagnosticada num estágio precoce, se possível antes da transformação maligna^{2,25,26}.

O padrão ouro diagnóstico para o câncer anal e suas lesões precursoras é o estudo histopatológico convencional²⁷, da mesma forma que é para o câncer cervical, doença muito mais estudada. Para o câncer cervical, a variabilidade interobservadores entre patologistas experientes varia de moderada a quase perfeita^{12,13,24}. Para o câncer anal, por outro lado, há diversos estudos na literatura apontando as imperfeições diagnósticas da análise histopatológica de espécimes anais, até mesmo entre patologistas com reputada experiência na área^{15,17,19,28}.

Carter *et al.*²⁸ conduziram um estudo de concordância diagnóstica em 100 lâminas arquivadas de cortes histológicos oriundos de biópsias do canal anal. As lâminas foram examinadas por cinco patologistas, três deles com experiência na interpretação de displasia anal e dois com

extensa experiência no diagnóstico de lesões precursoras do câncer cervical (NIC-I, NIC-II e NIC-III). A categorização diagnóstica baseou-se na classificação semelhante de NIA proposta por Fenger e Nielsen¹¹. Os autores observaram que os patologistas participantes do estudo tenderam a concordar nos diagnósticos de epitélio anal normal e em casos de câncer invasivo, mas que, para lesões intermediárias, a concordância obtida foi apenas moderada. Os autores afirmaram necessitar re-estudar o assunto utilizando a classificação binária de NIA²⁸.

Colquhoun *et al.*¹⁵ publicaram um estudo de 190 lâminas histopatológicas que apresentavam todos os graus evolutivos da displasia anal, de normal a carcinoma anal invasivo, de acordo com a classificação de Fenger e Nielsen¹¹. As lâminas foram revisadas por três patologistas com experiência em patologia anal. Apenas concordância moderada interobservadores foi alcançada de acordo com os critérios de avaliação do índice *kappa* empregados no estudo. Entretanto, quando as interpretações dos três patologistas foram comparadas com uma leitura de consenso prévia feita por nove outros patologistas, o índice de concordância *kappa* variou de 0,38 a 0,60. Os autores concluíram que, para obter maiores índices de concordância interobservadores, seria, provavelmente, melhor basear a avaliação de espécimes anais no sistema binário de definição das NIA (displasias de alto grau e de baixo grau). Eles também sugeriram que o emprego de marcadores biomoleculares poderia facilitar a identificação de lesões displásicas¹⁵.

Lytwyn *et al.*¹⁷ publicaram uma análise de concordância diagnóstica entre quatro patologistas experientes na interpretação de espécimes citopatológicos e

histopatológicos cervicais e anais. Os patologistas avaliaram 155 lâminas histológicas de espécimes anais retirados de 93 pacientes HIV-positivos com hábitos sexuais anorreceptivos. Displasia anal e câncer foram analisados em dois graus (LSIL ou > HSIL). O índice *kappa* de concordância entre os diagnósticos dos quatro patologistas foi de 0,59 (concordância moderada conforme os critérios empregados pelos autores de interpretação *kappa*). Quando analisaram a concordância média entre cada um dos dois pares de patologistas, o índice *kappa* foi 0,66 (forte), ao passo que o índice de concordância *kappa* com a leitura de consenso foi 0,75 (forte). Os autores finalizaram reconhecendo que, mesmo entre patologistas experientes, a concordância interobservadores foi pelo menos moderada e que seria desejável que novos padrões ouro para o diagnóstico do câncer anal e suas lesões precursoras fossem investigados¹⁷.

Kreuter *et al.*²⁶ estudaram a sensibilidade e a especificidade de vários marcadores substitutos para o diagnóstico de NIA e encontraram que, tanto a proteína Ki67 como a p16, ou as de manutenção minicromossômica 3, 4, 6 e 7, apresentaram 100% de sensibilidade e 100% de especificidade no diagnóstico de HSIL, conforme a avaliação de dois histopatologistas altamente experientes. Os autores concluíram que os marcadores empregados constituem-se em ferramentas adicionais efetivas a serem utilizadas na avaliação rotineira da patologia anal para otimizar o diagnóstico de NIA, especialmente em casos limítrofes²⁶.

No presente estudo, a concordância entre o diagnóstico inicial de cada um dos três patologistas e o diagnóstico de consenso, levando-se em conta todos os diferentes diagnósticos observados, resultou num índice *kappa* negativo, como reflexo de uma discordância maior na interpretação exata de cada um dos diagnósticos observados. Este é um achado esperado, levando-se em consideração o tipo de análise que foi feita sobre -nove diferentes categorias diagnósticas. Se a interpretação exata de um grau específico de NIA pode ser motivo de considerável discordância entre patologistas experientes²⁸, não deveria surpreender o fato de que a discordância, a respeito de muitas outras categorias diagnósticas, pudesse ser maior, principalmente porque foi observada entre patologistas sem grande experiência prévia no diagnóstico de lesões precursoras do câncer anal.

Quanto à análise da presença ou ausência de ASIL ou câncer, a concordância entre os diagnósticos iniciais dos dois patologistas mais produtivos e os resultados de consenso foi apenas regular. Esta observação pode ser explicada por ter havido uma tendência em subestimar lesões na leitura inicial, significando que, se não fosse pela leitura de consenso, um número considerável de lesões com maior grau de displasia deixaria de ser detectado.

Com o intuito de evitar o potencial descrito para discordância diagnóstica que envolve a classificação das NIA em três graus^{15,28}, este estudo interpretou as lesões anais pré-cancerosas segundo duas categorias: LSIL e HSIL. Entretanto, uma considerável discordância com o diagnóstico de consenso foi observada em relação a resultados

LSIL (71,2% e 72,0% das interpretações dos patologistas 2 e 3 foram, respectivamente, inferiores ao LSIL consensual) e HSIL (44,7% e 71,4% das leituras dos patologistas 2 e 3 foram, respectivamente, inferiores ao HSIL consensual). Explicações plausíveis para esta discordância diagnóstica foram os vieses que provavelmente ocorreram devido à maior frequência de condiloma acuminado no canal anal de pacientes sob risco de desenvolvimento de câncer anal e a artefatos de esmagamento observados nas biópsias realizadas na região da ZTA, ressaltando que a qualidade diagnóstica das lesões precursoras do câncer anal depende da coleta apropriada dos espécimes.

A conduta a ser tomada frente a uma lesão anal de alto grau diagnosticada ainda é controversa. Há quem defenda o tratamento imediato de qualquer HSIL detectada²⁹, enquanto outros preferem manter sob rigorosa observação pacientes com HSIL até que sinais iniciais de transformação maligna sejam detectados, para, só então, tratar adequadamente os pacientes³⁰. Entretanto, para ambas as linhas de conduta, é importante reconhecer precisamente lesões histopatológicas de gravidade igual ou superior a HSIL. Levando-se em consideração este aspecto, os dois patologistas que tiveram a maior produção de leituras individuais tenderam a concordar mais com a leitura de consenso, apesar de o índice *kappa* obtido ter sido apenas moderado. Maior concordância não foi alcançada porque, novamente, os índices de leitura do patologista 2 (44,7% ou 21/47) e do patologista 3 (71,4% ou 5/7) subclassificaram as lesões, algo que poderia exercer uma influência decisiva no manejo clínico das lesões caso a leitura de consenso não tivesse sido realizada.

Os autores concluem que para os patologistas que participaram deste estudo, a concordância média interobservadores foi apenas regular, apesar da replicação diagnóstica para lesões iguais ou mais graves do que HSIL ter sido moderada. Restou a nítida impressão que o diagnóstico precoce do câncer anal, em centros que não dispõem de patologistas com grande experiência na área (situação comumente observada na maioria dos Serviços de Anatomia Patológica devido à baixa incidência do câncer anal na população geral), deveria ser baseado em diagnóstico de consenso, preferivelmente com três ou mais observadores, de maneira a facilitar a resolução de quaisquer discordâncias de interpretação que pudessem ocorrer entre dois patologistas. O emprego de marcadores substitutos de lesões displásicas anais de alto grau poderia ajudar a aumentar a replicação diagnóstica das lesões com maior potencial para transformação maligna e diminuir a curva de aprendizado de patologistas não especialmente versados no diagnóstico de lesões intraepiteliais anais.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio técnico experiente dos Técnicos de Patologia Sandra Caranhas, Sandra Oliveira, Carlos Marques, Andreza Fernandes e Maria Silva, e do Técnico Administrativo Agostinho Monteiro.

A B S T R A C T

Objective: To assess interobserver variability in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in the usual scenario of a service consisting of pathologists without previous experience in the diagnosis of these lesions. **Methods:** Five hundred and two anal specimens taken from 372 HIV-positive and HIV-negative patients were analyzed at the Pathology Department of the Tropical Medicine Foundation of Amazonas by three pathologists with extensive experience in the diagnosis of infectious and tropical diseases, but without significant prior experience in the diagnosis of anal cancer precursor lesions. The individual readings of each pathologist were compared to the one following the consensus diagnosis in shared optical microscope by kappa statistics. **Results:** The absolute agreement between each individual diagnosis and corresponding consensus was poor ($\kappa = -0.002$). Considering only the positive or negative results for anal squamous intraepithelial lesions, we obtained a fair agreement between observers ($\kappa = 0.35$), while the agreement was moderate when the histopathological findings were considered positive or negative for high-grade squamous intraepithelial lesion or cancer ($\kappa = 0.52$). **Conclusion:** The interobserver variability in histopathologic diagnosis of anal cancer and its precursor lesions among pathologists with little experience in the area is such that the diagnoses in this field and this scenario should always be a consensus.

Key words: Anal canal. Anus neoplasms. Observer variation. Pathology.

REFERÊNCIAS

- Sobhani I, Walker F, Roudot-Thoraval F, Abramowitz L, Johanet H, Hénin D, et al. Anal carcinoma: incidence and effect of cumulative infections. *AIDS* 2004;18(11):1561-9.
- Palefsky JM. Anal cancer prevention in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol* 2009;21(5):433-8.
- Longacre TA, Kong CS, Welton ML. Diagnostic problems in anal pathology. *Adv Anat Pathol* 2008;15(5):263-78.
- D'Souza G, Wiley DJ, Li X, Chmiel JS, Margolick JB, Cranston RD, et al. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48(4):491-9.
- Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004;101(2):281-8.
- Goedert JJ, Coté TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998;351(9119):1833-9.
- Bower M, Powles T, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Stebbing J, Mandalia S, et al. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37(5):1563-5.
- Nadal SR, Calore EE, Manzione CR, Assakawa MA, Felix LM, Horta SHC. Incidência de neoplasias intraepiteliais anais em doentes HIV-positivos portadores de condilomas acuminados, comparando período anterior e posterior aos inibidores da protease. *Rev bras Coloproctol* 2005;25(3):217-22.
- Melbye M, Sprogel P. Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. *Lancet* 1991;338(8768):657-9.
- Hernandez BY, McDuffie K, Zhu X, Wilkens LR, Killen J, Kessel B, et al. Anal human papillomavirus infection in women and its relationship with cervical infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(11 Pt 1):2550-6.
- Fenger C, Nielsen VT. Intraepithelial neoplasia in the anal canal. The appearance and relation to genital neoplasia. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1986;94(5):343-9.
- Cai B, Ronnett BM, Stoler M, Ferenczy A, Kurman RJ, Sadow D, et al. Longitudinal evaluation of interobserver and intraobserver agreement of cervical intraepithelial neoplasia diagnosis among an experienced panel of gynecologic pathologists. *Am J Surg Pathol* 2007;31(12):1854-60.
- Ceballos KM, Chapman W, Daya D, Julian JA, Lytwyn A, McLachlin CM, et al. Reproducibility of the histological diagnosis of cervical dysplasia among pathologists from 4 continents. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27(1):101-7.
- Lacey HB, Wilson GE, Tilston P, Wilkins EG, Bailey AS, Corbitt G, et al. A study of anal intraepithelial neoplasia in HIV positive homosexual men. *Sex Transm Infect* 1999; 75(3):172-7.
- Colquhoun P, Noguera JJ, Dipasquale B, Petras R, Wexner SD, Woodhouse S. Interobserver and intraobserver bias exists in the interpretation of anal dysplasia. *Dis Colon Rectum* 2003;46(10):1332-6; discussion 1336-8.
- Bethesda 2001 Workshop. 2001 Terminology [database on the Internet]. NCI Bethesda System 2001. 2001 [citado 2008 sep 18]; Disponível em: <http://bethesda2001.cancer.gov/terminology.html>
- Lytwyn A, Salit IE, Raboud J, Chapman W, Darragh T, Winkler B, et al. Interobserver agreement in the interpretation of anal intraepithelial neoplasia. *Cancer* 2005;103(7): 1447-56.
- Fenger C. The anal transition zone. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Suppl* 1987; 289:1-42.
- Fenger C, Frisch M, Jass JJ, Williams GT, Hilden J. Anal cancer subtype reproducibility study. *Virchows Arch* 2000;436(3):229-33.
- Tramujas da Costa e Silva I, de Lima Ferreira LC, Santos Gimenez F, Gonçalves Guimaraes RA, Botinelly Fujimoto L, Barbosa Cabral CR, et al. High-resolution anoscopy in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in renal graft recipients. *Ann Surg Oncol* 2008;15(5):1470-5.
- Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaud P, Walker F, Rioux C, Jestin C, et al. Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors. *AIDS* 2007;21(11):1457-65.
- BioEstat. Aplicações estatísticas nas áreas das ciências bio-médicas. [computer program]. Version 5.0. Belém (PA): Instituto de Desenvolvimento Sustentável Mamirauá; 2007.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33(1):159-74.
- Malpica A, Matisic JP, Niekirk DV, Crum CP, Staerckel GA, Yamal JM, et al. Kappa statistics to measure interrater and intrarater agreement for 1790 cervical biopsy specimens among twelve pathologists: qualitative histopathologic analysis and methodologic issues. *Gynecol Oncol* 2005;99(3 Suppl 1):S38-52.
- Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000; 342(11):792-800.
- Kreuter A, Jesse M, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Stücker M, et al. Expression of proliferative biomarkers in anal intraepithelial neoplasia of HIV-positive men. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(3):490-8.
- Panther LA, Wagner K, Proper J, Fugelso DK, Chatis PA, Weeden W, et al. High resolution anoscopy findings for men who have sex with men: inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high-grade anal intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. *Clin Infect Dis* 2004;38(10):1490-2.

28. Carter PS, Sheffield JP, Shepherd N, Melcher DH, Jenkins D, Ewings P, et al. Interobserver variation in the reporting of the histopathological grading of anal intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol* 1994;47(11):1032-4.
29. Martin F, Bower M. Anal intraepithelial neoplasia in HIV positive people. *Sex Transm Infect* 2001;77(5):327-31.
30. Devaraj B, Cosman BC. Expectant management of anal squamous dysplasia in patients with HIV. *Dis Colon Rectum* 2006;49(1):36-40.

Recebido em 23/11/2010

Aceito para publicação em 19/01/2011

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: Programa Nacional de DST e Aids, Ministério da Saúde – UNESCO (contrato: 914BRA1101)

Como citar este artigo:

Silva ITC, Araújo JR, Andrade RV, Cabral CRB, Gimenez FS, Guimarães AGDP, Santos PR, Rojas LCA, Ferreira LCL. Variabilidade interobservadores no diagnóstico de lesões precursoras do câncer anal: estudo do cenário habitual. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2011; 38(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Ivan Tramuja da Costa e Silva
E-mail: itramujas@ufam.edu.br