

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA

**VARIABILIDADE INTEROBSERVADOR NO DIAGNÓSTICO
HISTOLÓGICO DOS PÓLIPOS COLORRETAIS**

MARLISE MELLO CERATO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre
2006

MARLISE MELLO CERATO

**VARIABILIDADE INTEROBSERVADOR NO DIAGNÓSTICO
HISTOLÓGICO DOS PÓLIPOS COLORRETAIS**

A apresentação dessa dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação: Ciências em Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Luise Meurer

Co-Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel Edelweiss

Porto Alegre
2006

Colaboradores: Prof. Dr. Antônio Carlos Pütten

Dra. Liane Golbspan

Estatística: Luisa Jussara Coelho

C411v Cerato, Marlise Mello

Variabilidade interobservador no diagnóstico histológico dos pólipos colorretais / Marlise Mello Cerato; orient. Luise Meurer; co-orient. Maria Isabel Edelweiss. – 2006.

139 f.: il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências em Gastroenterologia. Porto Alegre, BR-RS, 2006.

1. Pólipos do cólon: Diagnóstico I. Meurer, Luise II. Edelweiss, Maria Isabel III. Título.

NLM: WI 529

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA

Porto Alegre,, de 2006.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a dissertação Variabilidade Interobservador no Diagnóstico Histológico dos Pólipos Colorretais, elaborada por Marlise Mello Cerato, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências em Gastroenterologia.

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Mauro de Souza Leite Pinho

Prof. Dr. Cláudio Tarta

Prof. Dr. Heitor Alberto Janke

Prof. Dr. Sérgio Gabriel Silva de Barros (Suplente)

Dedico esta dissertação aos meus exemplos de vida, Dr. Nilo Luiz Cerato e a Profa. Escritora e Pesquisadora Sonia Maria Mello Cerato que sempre me estimularam a dar este grande passo. Estas duas pessoas com muita sabedoria, discernimento, bom senso e dedicação estiveram ao meu lado me encorajando nas horas difíceis e me aplaudindo nos momentos de glória. Obrigada por serem meus pais, profissionais corretos e competentes, fonte de inspiração, apoio e ensino diário.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao empresário, Diretor Executivo e Administrador Marco Aurélio Adamy que me apoiou, acolheu e me ensinou que um relacionamento só se constrói em cima de bases sólidas. Marco, obrigada por fazer parte da minha vida, por ser um homem íntegro, um profissional exemplar e um amigo sincero.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Luise Meurer, orientadora desta dissertação, por todo empenho, sabedoria, compreensão e, acima de tudo, exigência. Gostaria de ratificar a sua competência, participação com discussões, correções, revisões de lâminas, sugestões que fizeram com que concluíssemos este trabalho.

À Profa. Dra. Maria Isabel Edelweiss, co-orientadora desta dissertação, por sua ajuda e interesse, avaliação de lâminas e sábias idéias.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Pütten pela sua colaboração na avaliação das peças, detalhismo e competência incomuns.

À Dra. Liane Golbspan pela agilidade, organização, desprendimento e avaliação das peças.

Aos coordenadores do Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia, Prof. Dr. João Carlos Prolla e Prof. Dr. Sérgio Gabriel Silva de Barros, pela oportunidade de crescimento, aprendizado, realização profissional e pessoal e pela confiança em mim depositada.

Ao Dr. Valério Garcia e Dr. Nilo Luiz Cerato, colegas do Serviço de Coloproctologia do Hospital Ernesto Dornelles (HED), por sempre me incentivarem na busca do crescimento, sendo exemplos de competência, garra, determinação e disciplina.

Ao Prof. Dr. Mauro de Souza Leite Pinho, Prof. Dr. Cláudio Tarta, Prof. Dr. Heitor Alberto Jannke e Prof. Dr. Sérgio Gabriel Silva de Barros por aceitarem participar da Banca de Defesa desta Tese, proporcionando discussões e sugestões que servirão para crescimento, aprendizado e incentivo à pesquisa.

Aos residentes do Serviço de Coloproctologia do HED pela colaboração e estímulo na realização desta pesquisa.

Aos residentes do Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) pelo auxílio na coleta de dados.

Aos Funcionários do Serviço de Patologia do HCPA pela hospitalidade, agilidade e auxílio que permitiram a realização deste estudo.

À Estatística Luisa Jussara Coelho pela competência, sugestões, discussões, busca de resultados, ensinamentos e empenho no intuito de chegar à excelência.

À secretária Maria Eunice Vitória do Canto por sua força, entusiasmo e otimismo contagiante na administração das minhas agendas e meus compromissos, sendo uma profissional extremamente competente e dedicada.

À secretária Moema Vianna Goulart e à estagiária Jamile da Silva, do Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia, por tornarem factível a realização deste trabalho sendo prestativas, dedicadas e competentes.

Ao Serviço de Arquivo Médico e Informação em Saúde pelo auxílio na obtenção de dados.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA e ao Fundo de Investimento à Pesquisa e Eventos (FIPE) pelo apoio e financiamento concedidos.

Aos meus familiares que sempre me deram amor e força, valorizando meus potenciais.

A todos os meus amigos e amigas que sempre estiveram presentes me aconselhando e incentivando com carinho e dedicação.

Aos pacientes que participaram desta pesquisa, pois sem eles nenhuma dessas páginas estaria completa.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a execução dessa Tese de Mestrado.

“Toda pesquisa é um permanente início-reinício em ciclos convergentes que representam a expressão pessoal cada vez mais livre, produtiva e construtiva em prol do benefício de todos.”

Cerato SMM.

RESUMO

O manejo clínico dos pacientes com pólipos colorretais é principalmente baseado na histologia das lesões removidas. Em consequência, o diagnóstico histológico tem um papel muito importante na decisão terapêutica e a uniformidade de interpretação dos diferentes laudos de patologia é essencial. Apesar destas relevantes implicações, poucos estudos existem avaliando a variabilidade interobservador na elucidação dessa doença e a concordância não é considerada satisfatória. Objetivo: avaliar a variabilidade interobservador no diagnóstico histológico dos pólipos colorretais. Metodologia: foram avaliados 230 pólipos colorretais no Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Quatro patologistas examinaram todas as lâminas de forma independente e “cega”, ou seja, sem conhecimento do diagnóstico elaborado pelo seu colega. As lesões colorretais foram classificadas em relação ao diagnóstico: pólipo e carcinoma invasivo e quanto ao tipo de pólipo: adenomatoso *versus* hiperplásico. Nos adenomas foi avaliado o tipo histológico (tubular, túbulo-viloso e viloso) e o grau de displasia (baixo e alto grau). Resultados: o Kappa médio, em relação ao tipo de lesão, foi de 0,794, considerado moderado. Quanto ao tipo de pólipo, o Kappa médio foi 0,852, ou seja, uma ótima concordância. Em relação aos adenomas, no que se refere ao tipo histológico, obteve-se um Kappa médio, fraco de 0,291, e na avaliação do grau de displasia o Kappa médio foi regular com valor de 0,420. Conclusão: o índice de concordância, entre os quatro observadores foi considerado de moderado a ótimo no tipo de lesão e de pólipo, porém a variabilidade foi grande na avaliação dos adenomas, tanto no que concerne ao tipo histológico quanto ao grau de displasia com um kappa de fraco a regular.

Palavras-chave: cólon, pólipos, adenomas, displasia, variabilidade, kappa.

ABSTRACT

The clinical management of patients with colorectal polyps is mainly based on the histology of the removed lesions. Therefore, the histological diagnosis has a very important role in deciding the treatment and the uniform interpretation of the different pathology reports is essential. In spite of these relevant implications, there are only very few studies assessing the interobserver variability in such diagnosis and the concordance of reports among different examiners is not considered satisfactory. Objective: to assess interobserver variability in the pathology reports in the diagnosis of colorectal polyps. Method: at the Department of Pathology of HCPA [*Hospital de Clínicas de Porto Alegre*] 230 slides of colorectal polyps were examined by four independent pathologists “blindly”, that is, the diagnosis given by their colleagues was not known. Colorectal lesions were classified according to the diagnosis as polyp or invasive cancer and to the polyp type (adenomatous or hyperplastic). The histological type of the adenomas (tubular, tubulovillous and villous) and the grade of dysplasia (high or low) were also assessed. Results: mean kappa of the type of lesion was 0.794, which is considered moderate. The mean kappa of 0.852 for the type of polyp is considered excellent concordance. Regarding the histology of adenomas, the mean kappa was 0.291, considered weak. The assessment of the degree of dysplasia showed a regular Kappa of 0.420. Conclusion: the concordance rate among the four pathologists was considered to be moderate to excellent for the type of lesion and of polyp but there was great variability in the assessment of adenomas both for the histological type and for dysplasia, showing a weak to regular kappa.

Keywords: colon, polyps, adenomas, dysplasia, variability, kappa.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
1.1	Pólipos colorretais	19
1.2	Variabilidade interobservador	37
2	JUSTIFICATIVA	51
3	OBJETIVOS	52
3.1	Objetivo geral	52
3.2	Objetivos específicos	52
4	METODOLOGIA	53
4.1	Análise estatística	55
4.2	Aspectos éticos	56
5	RESULTADOS	57
5.1	Análise descritiva por observador	57
5.1.1	Tipo de diagnóstico (pólipo e carcinoma invasivo)	57
5.1.2	Classificação do tipo histológico de pólipo adenomatoso (tubular, túbulo- viloso e viloso)	59
5.1.3	Grau de displasia do pólipo adenomatoso (baixo e alto grau)	59
5.1.4	Carcinoma invasivo	60
5.2	Comparação de proporções (entre observadores)	61
5.2.1	Tipo de diagnóstico (pólipo e carcinoma invasivo)	61
5.2.1.1	<i>Pólipo</i>	61
5.2.1.2	<i>Carcinoma invasivo</i>	63
5.2.2	Diagnóstico do tipo histológico de pólipo (hiperplásico e adenomatoso)	65
5.2.2.1	<i>Pólipo hiperplásico</i>	65
5.2.2.2	<i>Pólipo adenomatoso</i>	67
5.2.3	Classificação do tipo histológico de pólipo adenomatoso (tubular, túbulo- viloso e viloso)	69
5.2.3.1	<i>Adenoma tubular</i>	69
5.2.3.2	<i>Adenoma túbulo-viloso ou vilo-tubular</i>	72
5.2.3.3	<i>Adenoma viloso</i>	73
5.2.4	Grau de displasia do pólipo adenomatoso (baixo e alto grau)	75
5.2.4.1	<i>Displasia de baixo grau</i>	75

5.2.4.2	<i>Displasia de alto grau</i>	77
5.3	Análise de concordância – kappa de Cohen	78
5.3.1	Tipo de diagnóstico (pólipo e carcinoma invasivo)	78
5.3.2	Tipo histológico de pólipo (hiperplásico e adenomatoso)	81
5.3.3	Classificação do tipo histológico de pólipo adenomatoso (tubular, túbulo- viloso e viloso)	82
5.3.4	Grau de displasia do pólipo adenomatoso (baixo e alto grau)	84
6	DISCUSSÃO	86
7	CONCLUSÃO	98
8	REFERÊNCIAS	99
9	ARTIGO: VARIABILIDADE INTEROBSERVADOR NO DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DOS PÓLIPOS COLORRETAIS	112
	RESUMO	112
	INTRODUÇÃO	114
	METODOLOGIA	116
	Análise estatística	117
	RESULTADOS	117
	Tipo de diagnóstico (pólipo e carcinoma invasivo)	117
	Tipo histológico de pólipo (hiperplásico e adenomatoso)	117
	Tipo histológico de adenoma (tubular, túbulo-viloso e viloso)	118
	Grau de displasia do adenoma (baixo e alto grau)	118
	Carcinoma invasivo	118
	DISCUSSÃO	119
	CONCLUSÃO	125
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	125
ANEXOS	133

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Imagem digitalizada de um pólipó hiperplásico com aumento de 100 vezes	20
Figura 2: Imagem digitalizada da arquitetura tubular com aumento de 50 vezes.....	22
Figura 3: Imagem digitalizada da arquitetura vilosa com aumento de 50 vezes	22
Figura 4: Imagem digitalizada de um carcinoma invasivo com aumento de 100 vezes	24
Figura 5: Imagem digitalizada de um adenoma tubular com displasia de baixo grau com um aumento de 100 vezes	25
Figura 6: Imagem digitalizada de um adenoma tubular com displasia moderada; aumento de 200 vezes	26
Figura 7: Imagem digitalizada de um adenoma tubular com displasia de alto grau; aumento de 200 vezes	27
Figura 8: Distribuição percentual do diagnóstico pólipó entre os quatro observadores	62
Figura 9: Distribuição percentual do diagnóstico carcinoma invasivo entre os quatro observadores	63
Figura 10: Distribuição percentual dos pólipós hiperplásicos entre os quatro observadores	66
Figura 11: Distribuição percentual do tipo de pólipó adenomatoso entre os quatro observadores	68
Figura 12: Distribuição percentual do tipo de pólipó adenomatoso tubular entre os quatro observadores	70

Figura 13: Distribuição percentual do tipo de pólipos adenomatosos túbulo-vilosos entre os quatro observadores	72
Figura 14: Distribuição percentual do tipo de pólipos adenomatosos vilosos entre os quatro observadores	74
Figura 15: Distribuição percentual da displasia de baixo grau entre os quatro observadores	76
Figura 16: Distribuição percentual da displasia de alto grau entre os quatro observadores	77
Figura-artigo 1: Índice de concordância kappa para os diagnósticos estudados nas comparações entre os quatro observadores	132

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição de frequência simples e relativa por observador, segundo o tipo de diagnóstico.....	58
Tabela 2: Distribuição de frequência simples e relativa por observador, segundo o tipo histológico de pólipos	58
Tabela 3: Distribuição de frequência simples e relativa por observador, segundo o tipo histológico de pólipos adenomatosos.....	59
Tabela 4: Distribuição de frequência simples e relativa por observador, segundo o grau de displasia do pólipos adenomatosos	60
Tabela 5: Comparação das classificações do carcinoma invasivo por observador.	61
Tabela 6: Comparação dos observadores dois a dois quanto aos percentuais e às concordâncias registrados para o diagnóstico pólipos	62
Tabela 7: Comparação dos observadores dois a dois quanto aos percentuais e às concordâncias registrados para o diagnóstico carcinoma invasivo	64
Tabela 8: Comparação dos observadores dois a dois quanto aos percentuais e às concordâncias registrados para o pólipos do tipo hiperplásico	66
Tabela 9: Comparação dos observadores dois a dois quanto aos percentuais e às concordâncias registrados para o tipo de pólipos adenomatosos.....	68
Tabela 10: Comparação dos observadores dois a dois quanto aos percentuais e às concordâncias registrados para o tipo de pólipos adenomatosos tubulares ..	71
Tabela 11: Comparação dos observadores dois a dois quanto aos percentuais e às concordâncias registrados para o tipo de pólipos adenomatosos tubulovilosos	73
Tabela 12: Comparação dos observadores dois a dois quanto aos percentuais e às concordâncias registrados para o tipo de pólipos adenomatosos vilosos.....	74

Tabela 13: Comparação dos observadores dois a dois quanto aos percentuais e às concordâncias registrados para displasia de baixo grau	76
Tabela 14: Comparação dos observadores dois a dois quanto aos percentuais e às concordâncias registrados para displasia de alto grau	78
Tabela 15: Estimativa do índice kappa (k) entre os observadores para o tipo de diagnóstico	79
Tabela 16: Estimativa do índice kappa (k) entre os observadores para o tipo histológico de pólipos	81
Tabela 17: Estimativa do índice kappa (k) entre os observadores para o tipo histológico de pólipos adenomatosos	83
Tabela 18: Estimativa do índice kappa (k) entre os observadores para grau de displasia do pólipos adenomatosos	85
Tabela-artigo 1: Caracterização da amostra de acordo com os quatro patologistas.....	131
Tabela-artigo 2: Estimativa do índice kappa (k) na comparação dos observadores dois a dois nas classificações da amostra.....	131
Tabela-artigo 3: Comparação das classificações do carcinoma invasivo por observador.....	132

LISTA DE ABREVIATURAS

CIS	Carcinoma “ <i>in situ</i> ”.
DII	Doença inflamatória intestinal
EKS	<i>Extended Kozuka System</i>
FIPE	Fundo de incentivo à pesquisa e eventos
Freq	Freqüência
GPPG	Grupo de pesquisa e pós-graduação
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HED	Hospital Ernesto Dornelles
IMC	Carcinoma intramucoso
IMQ	Imunohistoquímica
KMS	<i>Konishi-Morson System</i>
n	Tamanho de amostra
NIE	Neoplasia intra-epitelial
Obs (1, 2, 3, 4)	Observador
OMS	Organização Mundial de Saúde
Pit	Cripta colônica
SAMIS	Serviço de arquivo médico e informação em saúde
TGI	Trato gastrointestinal.
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Pólipos colorretais

O pólipo é uma elevação na superfície da mucosa que pode ser causado por um deslocamento da mesma, devido à expansão subjacente, como nos lipomas, por reação inflamatória ou proliferação celular não-neoplásica, o que ocorre com os reparos e hiperplasias, podendo ainda ser uma neoplasia benigna ou maligna ¹.

No cólon, os pólipos mais comuns são os inflamatórios, os hiperplásicos e os adenomatosos. Existem dois tipos epiteliais mais comuns: os hiperplásicos e os adenomatosos ^{2,3}. Estes pólipos epiteliais são o resultado da perda do equilíbrio entre a proliferação celular nas criptas e a esfoliação, seja por excesso da primeira ou diminuição da segunda ¹.

A prevalência dos diferentes tipos de pólipos ainda é tema controverso e, se a avaliação é de material cirúrgico ou de autópsias, pode variar substancialmente. Em estudos cirúrgicos recentes, os pólipos hiperplásicos ocorrem com uma frequência 10 vezes maior que os adenomas, em torno de 90% dos pólipos colorretais ^{4,5}. Por outro lado, estudos de autópsias demonstram frequência de pólipos hiperplásicos três vezes maior que de adenomas ⁶. Em alguns países, os adenomas são mais

prevalentes⁷⁻¹⁸. Os pólipos hiperplásicos aumentam a freqüência com a idade do indivíduo em algumas populações, mas não são todos os estudos que confirmam isto^{6,7}. Menos controverso é o fato de os hiperplásicos serem mais comuns em homens do que em mulheres⁷.

Os pólipos hiperplásicos, geralmente, são múltiplos e a maioria ocorre no sigmóide e no reto. São decorrentes de uma hiperproliferação da mucosa caracterizada, histologicamente, pela presença de criptas alongadas e denteadas, apresentando epitélio proliferativo na base e tufos de células produtoras de muco na extremidade superior e no lúmen. Os núcleos são pequenos, regulares, redondos e localizam-se na base das células. O citoplasma contém vacúolos com mucina e a zona proliferativa geralmente mostra aumento da celularidade e da atividade mitótica^{1,17} (Figura 1).

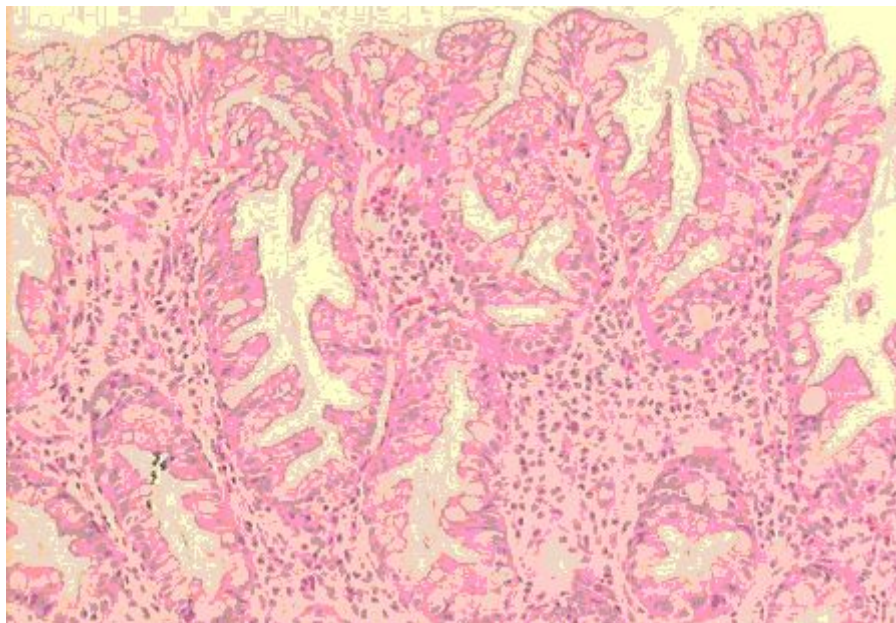


Figura 1: Imagem digitalizada de um pólipo hiperplásico com aumento de 100 vezes

Esses pólipos epiteliais à endoscopia geralmente são descolorados, aparecem como pequenos nódulos sésseis no topo das dobras mucosas. São, na maior parte das vezes, múltiplos e, em geral, têm menos do que 5 mm de diâmetro e raramente são maiores que 1 cm ¹. Esses pólipos, tradicionalmente, são considerados não-neoplásicos, mas apresentam algumas mutações como no gene *K-ras*, dentre outras, o que sugere que podem ser neoplásicos, porém com uma patogênese que difere da seqüência adenoma-carcinoma pela ausência de inativação do gene APC e do mecanismo das beta-cateninas como ocorre nos adenomas ¹⁹.

O pólipos adenomatoso consiste de neoplasia intraepitelial, caracterizada histologicamente por hiperplasia com núcleos alargados e hiper cromáticos com vários graus de estratificação e perda da polaridade ¹⁹. Nestas lesões, ocorre um aumento da proliferação celular e uma diminuição da diferenciação. Morfologicamente, os adenomas podem ser classificados quanto à arquitetura celular e ao grau de atipia ¹. Em relação à arquitetura, segundo a percentagem do componente viloso, são classificados em tubular (menos de 20%) (Figura 2), túbulo-viloso (20-80%) e viloso (mais de 80%) (Figura 3) ¹⁹⁻²¹. Em relação à atipia, diversas classificações são de uso corrente de acordo com o grau de displasia ²¹.

Os adenomas apresentam anormalidades na arquitetura, na citologia e na diferenciação que, agrupadas, levam o nome de displasia. Todas estas lesões, por definição, são displásicas ²². Historicamente, o adenoma tem sido considerado o tipo de pólipo epitelial mais importante do intestino grosso, tendo sua relevância clínica associada à lesão pré-cancerosa, constituindo-se na lesão inicial que propicia o estudo da carcinogênese colorretal. Essas lesões apresentam alterações citológicas e arquiteturais que vão se sobrepondo até culminar no câncer colorretal ^{4,23}.

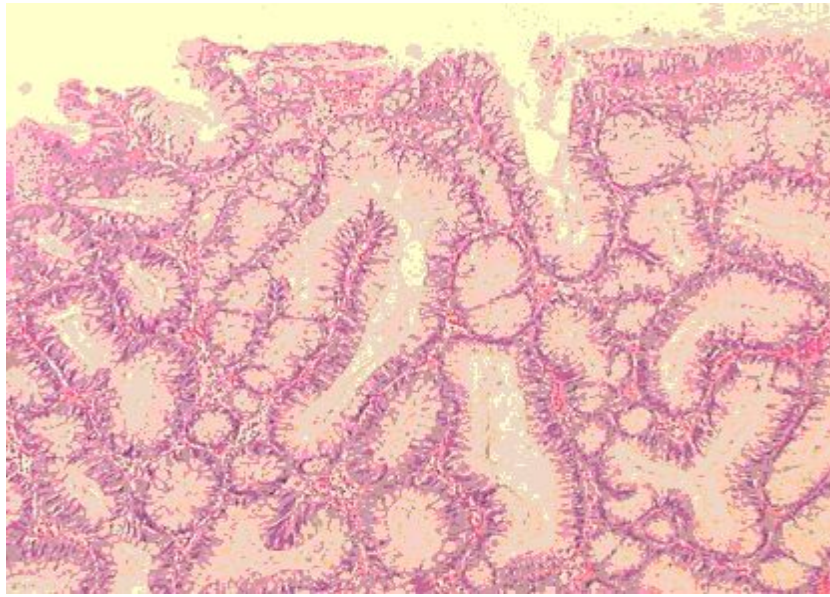


Figura 2: Imagem digitalizada da arquitetura tubular com aumento de 50 vezes

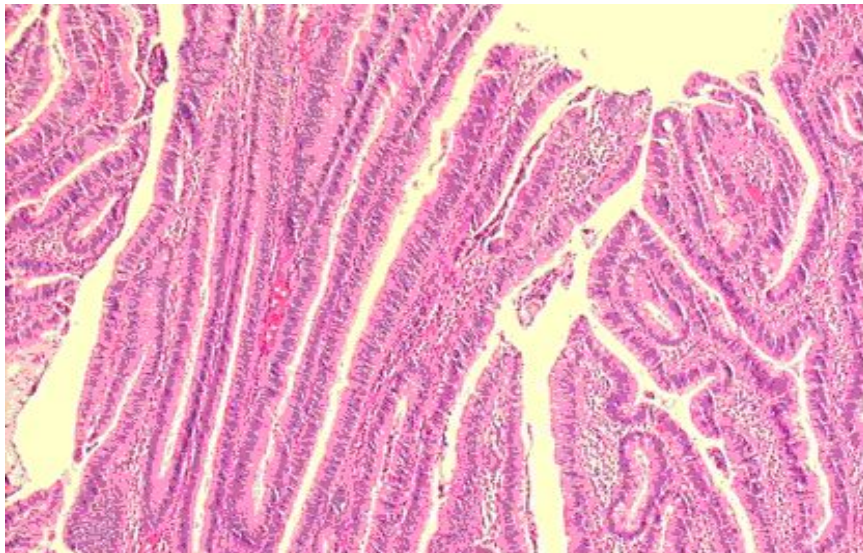


Figura 3: Imagem digitalizada da arquitetura vilosa com aumento de 50 vezes

Em 1990, Longacre e Fenoglio-Preiser introduziram o conceito de pólipos epiteliais mistos que podem ser divididos em dois tipos ²⁴ e que compõem aproximadamente 0,5 % do total de pólipos ²⁵. O primeiro consiste de glândulas hiperplásicas e adenomatosas que são claramente identificadas como pólipos hiperplásicos e adenomas. O segundo, combina arquitetura e características citológicas do epitélio hiperplásico e adenomatoso e é conhecido como adenoma serrátil ²⁴. Este último, considerado um outro subtipo, apresenta aspecto serrilhado proeminente semelhante aos hiperplásicos, no entanto tem características citológicas distintas como alargamento nuclear, diferenciação mucinosa incompleta, pseudoestratificação e aumento da atividade mitótica e da complexidade arquitetural que são indicativas da natureza neoplásica dos adenomas serráteis ²⁶.

Os pólipos com elementos displásicos, confinados ao epitélio ou à lâmina própria da mucosa, são, por definição, benignos. Esta distinção entre pólipo benigno e maligno deriva da observação que o cólon não contém linfáticos dentro da lâmina própria ou do epitélio. Sendo assim, quando os elementos displásicos estão restritos à mucosa, não existe chance de metástases ^{4,27-33}. Por outro lado, quando existe invasão da submucosa, há a possibilidade de se espalhar para uma camada mais profunda da parede do cólon ou para linfonodos e o termo carcinoma invasivo é apropriado ^{4,27-33} (Figura 4).

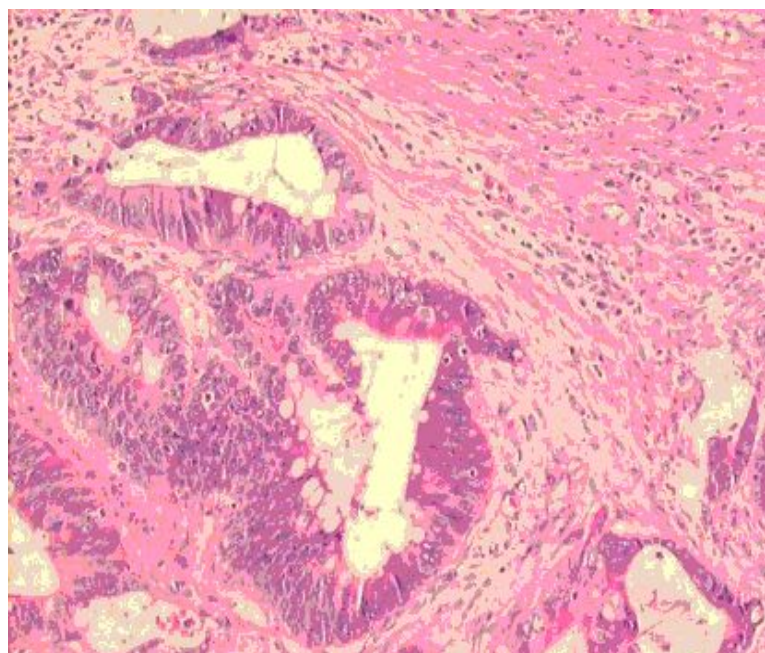


Figura 4: Imagem digitalizada de um carcinoma invasivo com aumento de 100 vezes

Os adenomas podem apresentar alterações displásicas leves a severas dependendo do grau de complexidade vilosa ou glandular, da extensão da estratificação nuclear e da severidade das anormalidades encontradas ¹⁹.

A mucosa que não apresenta displasia exibe maturação epitelial na porção superior da cripta com células caliciformes, células absortivas difusas e núcleos localizados na base da célula. Núcleos alongados e múltiplos vão ser encontrados somente na porção inferior da cripta onde ocorre a replicação epitelial. Quando a regeneração epitelial ocorre após um processo inflamatório, a zona replicativa se expande e ocupa grande porção da cripta, porém se não há evidência de inflamação ativa, essas áreas regenerativas são difíceis de distinguir da displasia de baixo grau e podem ser consideradas como indefinidas ⁴. A categoria indefinida é utilizada quando as alterações histológicas encontradas preenchem alguns critérios para

displasia, mas não todos, para ser considerada uma displasia de baixo grau; esta vai continuar existindo enquanto métodos mais refinados para detecção de alterações neoplásicas iniciais não forem empregados na prática clínica ⁴.

A displasia no trato gastrointestinal (TGI), também designada como neoplasia intraepitelial, é uma alteração citológica não-invasiva que pode ser reconhecida por atipia celular (células anormais e maiores) com graus variáveis de alterações nucleares, diferenciação citoplasmática e desarranjo arquitetural. Segundo o sistema de graduação utilizado, a displasia pode ser classificada em leve, moderada e severa ^{20,21,34} ou em baixo e alto grau ^{21,35,36}.

Na displasia leve ou de baixo grau, os núcleos apresentam-se ligeiramente alargados, alongados, hiper cromáticos e pseudoestratificados, mas a polaridade é preservada. Os túbulos mostram-se superpostos e ramificados e a maturação citoplasmática é reduzida ³⁷ (Figura 5).

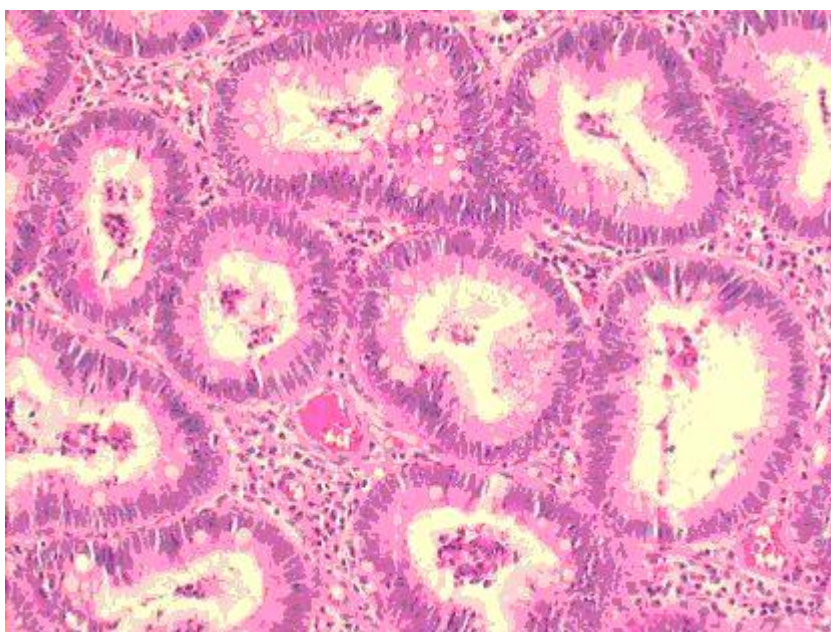


Figura 5: Imagem digitalizada de um adenoma tubular com displasia de baixo grau com um aumento de 100 vezes

Na displasia moderada, os núcleos são mais alargados, menos alongados e mostram perda focal da polaridade. Encontra-se um número maior de mitoses ³⁷ (Figura 6).

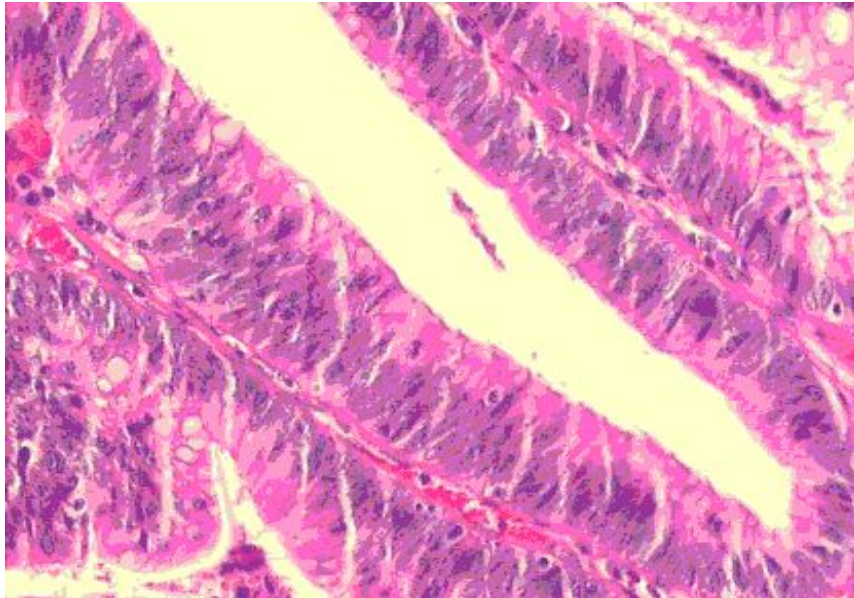


Figura 6: Imagem digitalizada de um adenoma tubular com displasia moderada; aumento de 200 vezes

Nas alterações displásicas severas ou de alto grau, que compreendem 2% dos adenomas ³⁷, não se consegue identificar a polaridade, pois geralmente ela é perdida. Alguns autores consideram essa característica fundamental na diferenciação da displasia de alto e baixo grau ⁴. Os núcleos mostram-se muito alargados, assumindo formatos arredondados ou ovalóides com nucléolos proeminentes, as mitoses são numerosas, o citoplasma é usualmente basófilo e indiferenciado, os túbulos apresentam ramificações irregulares e complexas ³⁷ (Figura 7).

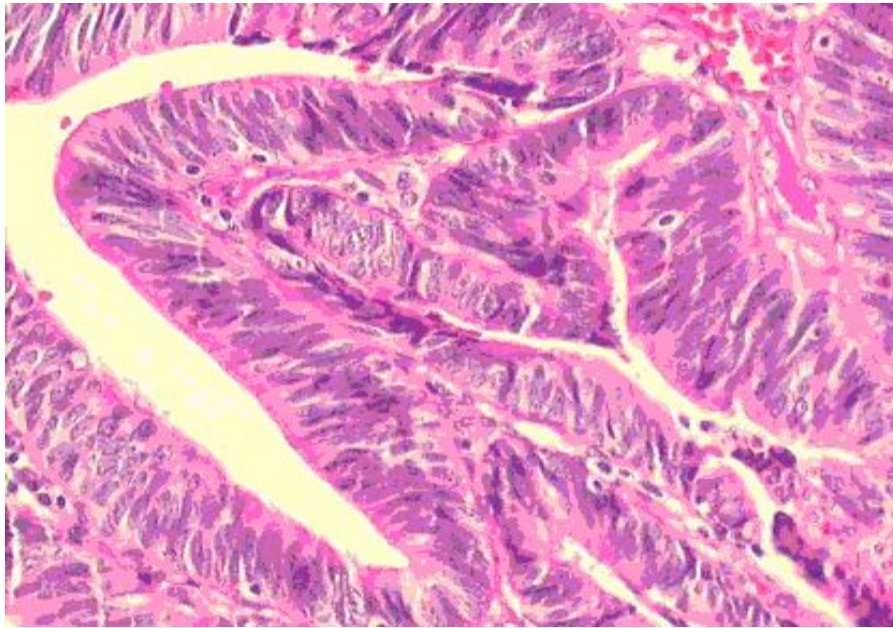


Figura 7: Imagem digitalizada de um adenoma tubular com displasia de alto grau; aumento de 200 vezes

Quando é utilizado o sistema que classifica a displasia em duas categorias, ou seja, alto e baixo grau, os casos moderados são divididos entre estas ^{4,38}. Quando tem alterações arquiteturais menos proeminentes, são enquadrados em baixo grau e quando as anormalidades são mais acentuadas, passa a ser alto grau. A categoria é determinada pelas alterações displásicas mais severas ^{4,38}. Alguns autores, ao invés de dividir os casos moderados nas outras duas categorias, classificam todos os intermediários como baixo grau ³⁵. A presença de displasia de alto grau em uma ou duas criptas provavelmente não justifica o diagnóstico de adenoma com atipia de alto grau. O ponto de corte, no entanto, a partir do qual a lesão deve ser rotulada como de alto grau, é controverso, mas a maioria dos autores considera alteração em três ou mais criptas suficiente para selar o diagnóstico ⁴.

O carcinoma *in situ* (CIS) é um crescimento celular anormal restrito à camada intraepitelial e não atinge a lâmina própria que é composta por pequenas células redondas, histiócitos, pequena quantidade de colágeno e pequenos vasos

sangüíneos, vênulas e capilares, similar à lâmina própria da mucosa normal³¹. O carcinoma intramucoso, presente em até 10% dos pólipos, é um crescimento celular anormal que se estende na lâmina própria, atinge a muscular da mucosa, mas não atinge a submucosa, sendo que o carcinoma invasivo se estende além desta, atingindo a submucosa, onde são encontrados os vasos linfáticos e sangüíneos, passando a ter chance de enviar metástases para outros linfonodos e órgãos, ou seja, se comporta como uma neoplasia maligna verdadeira^{4,36,39}. As alterações microscópicas não-invasivas continuam sendo reportadas como carcinoma *in situ* (CIS), o que leva a diversas dúvidas de interpretação tanto pelo clínico que recebe o laudo quanto pelos patologistas que interpretam as lâminas⁴. Na tentativa de evitar confusões entre alterações microscópicas não-invasivas, termo que veio a substituir o CIS, que aparecem nos adenomas e o câncer invasivo, surgiram novas definições como atipia, anaplasia, neoplasia intraepitelial e, mais recentemente, a classificação da displasia em dois graus^{40,41}. É importante lembrar que estas controvérsias existem não só em relação ao trato gastrointestinal (TGI), (esôfago, estômago, intestino delgado, cólon e reto), como também nos tumores de mama, ovário, rim, dentre outros^{42,43}.

Na prática clínica o CIS e o carcinoma intramucoso, segundo a própria OMS (Organização Mundial de Saúde)¹⁹ devem ser classificados como displasia ou neoplasia intraepitelial de alto grau, pois as repercussões dessas lesões são iguais, ou seja, nenhuma delas tem o potencial de enviar metástases para outros órgãos e/ou linfonodos^{4,28-33,44}. A terminologia, nesses casos, é extremamente relevante, devendo-se evitar o termo carcinoma para que não seja erroneamente interpretado como uma lesão com potencial metastático e, devido a isso, indicada uma conduta cirúrgica desnecessária.

No consenso de Viena (2002), os termos adenoma e displasia foram substituídos por neoplasia intra-epitelial (NIE) e esta é categorizada em dois graus, baixo e alto. Recomenda-se abandonar a antiga divisão em três graus (displasia leve, moderada e severa) por ser mais sujeita à variação entre os observadores e por não estar fundamentada em estudos clínicos e repercussão significativa no prognóstico ⁴⁵⁻⁴⁷. O resultado indefinido para NIE se relaciona, geralmente, a alterações inflamatórias associadas, principalmente a retocolite ulcerativa idiopática ^{46,47}.

Quanto maior o adenoma, maior é a chance de encontrar carcinoma invasivo ¹. Geralmente, existe uma zona de displasia de alto grau acima do carcinoma intramucoso. Quando o carcinoma intramucoso ocorre, é freqüentemente circundado por uma reação desmoplásica inicial que substitui a população linfocitária normal da lâmina própria. Algumas vezes, o epitélio invasivo é menos diferenciado que a neoplasia intraepitelial. O diagnóstico pode ser difícil devido à arquitetura complexa das glândulas adenomatosas, especialmente nos adenomas vilosos. Na dúvida, é melhor ser conservador e ignorar um foco duvidoso de carcinoma intramucoso, pois, na maioria dos casos, não tem maior significância que a displasia de alto grau. A lâmina própria dos adenomas, assim como da mucosa normal, é desprovida de linfáticos, destarte o carcinoma intramucoso não envia metástases ³³. Embora existam vasos linfáticos na muscular da mucosa, o carcinoma que invade somente esta camada num pólipó pediculado não dá metástases ^{30,33,48}.

Quando o carcinoma penetra na muscular da mucosa e atinge a submucosa, apresenta o potencial de formar metástases e deve ser considerado um câncer propriamente dito. Quando ocorre em lesões sésseis ou na doença inflamatória intestinal, deve ser considerado um carcinoma invasivo que compromete a

submucosa da parede colônica (nível 4 de Haggitt), tendo um risco total de 10% de comprometimento linfonodal. O risco aumenta nos carcinomas indiferenciados, com invasão venosa ou linfática, necessitando, nestes casos, mais do que a excisão local. Nas lesões pediculadas, se envolve somente a cabeça do pólipó (nível 1 de Haggitt), junção da lesão com o pedículo (nível 2 de Haggitt) ou o pedículo (nível 3 de Haggitt) a polipectomia completa é o tratamento adequado. No entanto, ao atingir o nível 4 de Haggitt, apresenta o risco de formar metástases e é tratado da mesma maneira que o pólipó sésil^{30,33,48}. Assim, a terapia complementar vai depender de alguns fatores como a proximidade do câncer invasivo da linha de ressecção do pólipó, extensão do pedículo, grau de diferenciação e invasão linfo-vascular³³.

O termo pseudoinvasão se refere à herniação do tecido neoplásico benigno (adenomatoso) da mucosa na submucosa de um pólipó adenomatoso^{49,50}. Outros termos utilizados para descrever esse fenômeno são colite cística profunda no adenoma, cistos submucosos ou perda da integridade epitelial. O trauma do pólipó com erosão e subsequente cicatrização é, provavelmente, responsável pelo aprisionamento das glândulas adenomatosas dentro do tecido conectivo da cabeça ou do pedículo do pólipó. A pseudoinvasão pode ser distinguida do carcinoma invasivo pelas características citológicas benignas do epitélio que circunda as glândulas e pela aparência do tecido conectivo junto às glândulas adenomatosas. Geralmente, as glândulas estão envolvidas por uma lâmina própria normal, mas pode ocorrer dilatação e ruptura das glândulas levando à fibrose, o que pode lembrar a reação desmoplásica do carcinoma invasivo. Quando isso ocorre existe um depósito de hemossiderina no estroma fibrótico, característica incomum na desmoplasia do carcinoma. As células que circundam as glândulas pseudoinvasivas são, na maioria das vezes, idênticas àquelas da mucosa adenomatosa da superfície

do pólipo e em raras ocasiões elas podem ser envolvidas por displasia de alto grau, o que pode levar à dificuldade diagnóstica^{4,37}. Cortes tangenciando a superfície glandular irregular dos adenomas são capazes de levar ao aparecimento de focos isolados de epitélio, sendo artefatos, na muscular da mucosa, o que também pode confundir o diagnóstico correto³⁷.

O diagnóstico de lesões francamente invasivas da submucosa ou de adenomas com displasia de alto grau determina escassas controvérsias. Já a distinção histopatológica entre adenomas com displasia de alto grau, carcinoma intramucoso e carcinoma invasivo superficial traz grande controvérsia e variabilidade de critérios diagnósticos entre os patologistas e é justamente entre esses três subgrupos que o diagnóstico histológico correto é essencial, pois servirá de fundamento para a tomada de decisões clínicas e cirúrgicas necessárias. Patologistas japoneses baseiam-se nas anormalidades citológicas (principalmente nucleares) associadas à arquitetura glandular para o diagnóstico de carcinoma, originando-se daí o termo de carcinoma intramucoso, ao passo que os patologistas ocidentais exigem a ocorrência de invasão da lâmina própria para classificar a lesão como carcinoma⁵¹. Esse limite, porém, pode não estar definido nas colorações de hematoxilina-eosina, além de ser um diagnóstico subjetivo⁵¹. Essa polêmica confirmou-se no consenso de Viena, onde o diagnóstico de câncer foi conferido por 5-40% dos patologistas ocidentais e por 45-75% dos patologistas japoneses (concordância de 45%, kappa-0,27). Concluiu-se nessa mesma reunião que tanto patologistas ocidentais quanto japoneses não conseguiam consonância nos três diagnósticos seguintes: adenoma com displasia de alto grau, carcinoma não-invasivo (*in situ*) e suspeita de carcinoma invasivo. Tendo em vista que a aplicabilidade dessa diferenciação diagnóstica é

maior para fins de pesquisa do que do ponto de vista terapêutico, todos foram agrupados na mesma categoria ^{45,46}.

As taxas de incidência e mortalidade do câncer colorretal são bem mais elevadas nos países ocidentais na comparação com os países asiáticos, portanto pode ser considerado surpreendente o maior número de diagnósticos de câncer colorretal precoce (que compromete a mucosa ou submucosa) em cerca de 20-50% nesses países do que no ocidente, onde a ocorrência foi de menos de 10%. No passado, a bizarra teoria de que havia diferenças de tipo macroscópico e comportamento biológico dos tumores colorretais encontrados nos nativos dos diversos países em questão, deu lugar à científica e, clinicamente comprovada hipótese, de que esse contraste se devia a diferenças na técnica colonoscópica, na eficiência do diagnóstico endoscópico, na interpretação e na nomenclatura dos achados patológicos ⁴⁹⁻⁵³. A seqüência pólipocâncer foi proposta há mais de 30 anos e continua válida, mas evidências acumuladas também apontam para a existência de lesões “de novo”. Trata-se do surgimento do câncer colorretal sem o pólipo como lesão precursora. A hipótese do câncer “de novo” apóia-se fundamentalmente na existência de pequenas lesões planas ou deprimidas (geralmente menores de 1 cm), sem glândulas adenomatosas identificáveis no espécime ressecado, sendo essa teoria apoiada pelos japoneses, o que reflete, em parte, diferença da terminologia, porque, como visto, pequenos adenomas com displasia de alto grau no ocidente podem ser denominados carcinoma no Japão ⁴⁵. Em um estudo realizado em Porto Alegre, foram encontradas, em 1930 pacientes submetidos à colonoscopia ambulatorial, 13 lesões deprimidas (0,7%), adenomatosas e malignas ^{45,54}. É importante salientar que lesões deprimidas, principalmente as menores de 5 mm de diâmetro, são freqüentemente

diagnosticadas como adenomas com displasia de baixo grau ^{45,54-57}. Portanto, o câncer “de novo” se apresenta macroscopicamente como lesão plana ou deprimida, mas nem toda lesão plana ou deprimida é câncer “de novo” ⁴⁵.

O diagnóstico histopatológico deve avaliar o grau de diferenciação tumoral, a profundidade da invasão e a invasão de vasos submucosos. A tendência atual é não utilizar o sistema semiquantitativo (sm1, sm2, sm3), mas objetivamente medir a invasão da submucosa em micrômetros ou microns (μ) a partir da muscular da mucosa ⁴⁵.

O tratamento de primeira escolha para o câncer colorretal intramucoso é a polipectomia ou mucosectomia endoscópica. O índice de cura das lesões removidas por mucosectomia depende primariamente do risco de metástases linfonodais e secundariamente da recidiva local. O surgimento de metástases à distância do câncer colorretal, como já referido, torna-se possível a partir da invasão da camada submucosa pela existência da grande quantidade de vasos sanguíneos e linfáticos. A ocorrência de metástases linfonodais reportada neste contexto varia de 3,6-16,2% e metástases viscerais ocorrem em menos de 3% dos casos ^{45,57,58}.

O carcinoma que invade só a cabeça do pólipó com um pedículo longo, maior de 3 mm, não tem necessidade de tratamento complementar. O carcinoma que invade a cabeça do pólipó, num pedículo curto de 0,4 a 2,6 mm, tem uma chance de metástase de 9,5%, porém geralmente não apresenta recorrência. Carcinomas invadindo a submucosa de pólipós sésseis têm uma chance de 14% de apresentar recorrência ou doença metastática após a polipectomia ^{4,31,48}. Carcinomas que invadem o pedículo do pólipó ou atingem a base do pólipó geralmente necessitam de tratamento complementar, endoscópico ou cirúrgico. Dois outros fatores, a

diferenciação tumoral e a invasão linfo-vascular, influenciam na decisão em relação à necessidade de tratamento complementar. Tumores pouco diferenciados ou indiferenciados, grande quantidade de componente mucinoso (mais de 50%) e invasão vascular são fatores de mau prognóstico que aumentam a chance de invasão linfonodal; tais pacientes vão necessitar de um tratamento cirúrgico mais agressivo ⁴.

Considerando que 90% dos casos de carcinoma invasivo da submucosa não desenvolvem metástases linfonodais, é de fundamental importância a identificação de fatores de risco para a sua ocorrência e, então, fazer uma seleção dos casos que podem ser tratados endoscopicamente. Carcinoma com invasão da submucosa, menor que 1.500 μm (1,5 mm) de profundidade a partir da muscular da mucosa, bem diferenciado e, ao exame histopatológico, sem invasão de vasos linfáticos, pode ser tratado endoscopicamente de maneira curativa, tendo em vista a inexistência de metástases linfonodais. Por outro lado, o estudo da Universidade de Hiroshima enfatiza que, mesmo em casos de invasão da submucosa inferior a 1.500 μm , se a diferenciação histológica da porção invasiva mais profunda for pobre, o tratamento cirúrgico deve ser realizado, uma vez que em 33% dos casos existem metástases linfonodais ⁵⁷. A profundidade da invasão da submucosa de 1.500 μm corresponde à camada sm2 da prévia classificação de sm1, sm2 e sm3 proposta por Kudo ⁵⁴⁻⁵⁸ e ao nível 2 da classificação de Haggit que dividia a submucosa em 4 níveis ⁵⁹.

Diversos métodos vêm sendo empregados como a morfometria, a citometria de fluxo do DNA, a imunohistoquímica (IMQ), os estudos de cinética celular, entre outros, para estabelecer e unificar resultados anatomopatológicos, tornando-os mais fidedignos. Embora muitos destes estudos tenham trazido promissores avanços em

termos de um melhor entendimento da seqüência adenoma-carcinoma, os resultados permanecem inconsistentes e, até agora, nenhum teve a capacidade de substituir a avaliação histológica convencional na classificação e graduação de atipia dos pólipos colorretais ²¹.

Como o diagnóstico histológico é o principal determinante da conduta aos pacientes, atualmente existem alguns métodos como a colonoscopia com magnificação de imagem, que foi descrita em 1990 por Kudo, no Japão, e vem sendo amplamente utilizada devido a sua correlação com o diagnóstico anatomopatológico ⁶⁰⁻⁶³. O fundamento regente do emprego clínico da colonoscopia com magnificação de imagem é o da análise da morfologia do padrão da abertura da cripta colônica (*pit*) que espelha a estrutura histológica abaixo da superfície luminal, permitindo a elaboração de um diagnóstico histológico preditivo de lesões colorretais ⁶⁰. Embora exista mais de uma classificação do padrão de criptas, a de Kudo é a mais aceita atualmente e subdivide o padrão de *pits* em 5 categorias: I, II, III (IIIs e IIIL), IV e V (Vi e Vn). É fundamental a identificação de qualquer mínima alteração do padrão das criptas, mesmo em áreas muito restritas da superfície da lesão para o correto diagnóstico endoscópico ⁶³. O padrão de *pits* normal ou tipo I pode ser observado em toda a extensão da mucosa colorretal normal, em folículos linfóides subepiteliais, em edema da mucosa, nos pólipos inflamatórios e nas lesões colorretais submucosas; padrão de *pits* II é característico da hiperplasia glandular dos pólipos hiperplásicos (ou metaplásicos) do cólon e reto; padrão de *pits* IIIL é característico dos adenomas tubulares, ocorrendo em cerca de 80% dos casos e, destes, aproximadamente 90%, são adenomas com displasia de baixo grau ^{60,63}; padrão de *pits* IIIs é menos freqüentemente diagnosticado por ser mais característico das lesões deprimidas. Em 86% dos casos as lesões são adenomas e em 13% são

carcinomas intramucosos^{60,63}; padrão de *pits* IV ocorre em aproximadamente 75% dos adenomas vilosos ou túbulo-vilosos, 22% dos carcinomas e 3% das lesões não-neoplásicas. Geralmente, aparece em lesões polipóides maiores que 1 cm de diâmetro^{60,63}; padrão *pits* V subdivide-se em 5i (irregular), onde 61% dos casos são carcinomas (21% invasivos), 24% são adenomas com displasia severa e 15% se constituem de adenomas com displasia de baixo grau. Por outro lado, o padrão não-estrutural (5n), segundo Kudo e Rolim, é encontrado em 93% dos casos de carcinoma, sendo que, destes, 65% são carcinomas invasivos e apenas 7% são adenomas^{60,63}. Pelo exposto, verifica-se a importância da diferenciação endoscópica entre os padrões 5, considerando a significativa maior incidência de invasão da submucosa entre as lesões com padrão 5n^{60,63}. Diversos tipos de corantes podem ser utilizados na colonoscopia com magnificação de imagem, sendo o índigo-carmim 0,2 –1,0 % um dos mais utilizados para destacar áreas elevadas e deprimidas das lesões. A instilação local sobre a lesão é melhor do que a coloração difusa da mucosa. A utilização em torno de 2-5 ml por lesão é suficiente⁶⁰.

A combinação de cromoscopia com a magnificação de imagem é indicada para detecção precoce de pequenas lesões colorretais pré-malignas ou malignas, para o diagnóstico diferencial endoscópico, para a delimitação lateral e para a avaliação da profundidade de invasão de lesões neoplásicas colorretais. Os parâmetros macroscópicos convencionais, incluindo tamanho, forma, rigidez, conversão de pregas, entre outros, são o fundamento do diagnóstico endoscópico e o padrão das criptas vem se somar aos outros critérios para a elaboração do diagnóstico endoscópico final⁶⁰. A sensibilidade e especificidade da colonoscopia com magnificação de imagem no diagnóstico histológico, presuntivo de lesões colorretais, situam-se em torno de 90% na maioria dos estudos prospectivos

realizados em instituições com experiência no método⁶⁰⁻⁶⁵. Considerando que há substancial evidência científica de que o pólipos colorretal hiperplásico não é uma lesão pré-maligna, pólipos hiperplásicos pequenos, de até 5-7 mm de diâmetro, com aspectos macroscópicos típicos, sem depressão na superfície e com padrão de *pits* tipo II, podem ser deixados "*in situ*", não havendo necessidade de biópsia ou tratamento endoscópico^{60,63-65}.

1.2 Variabilidade interobservador

O tratamento clínico dos pacientes com pólipos colorretais é principalmente baseado na histologia das lesões removidas. Como consequência, o diagnóstico histológico tem um papel muito importante na decisão terapêutica e a uniformidade de interpretação dos diferentes laudos de patologia é crucial². Apesar destas relevantes implicações, existem poucos estudos avaliando a variabilidade inter e intra-observador na elucidação dessa doença e a concordância não é considerada satisfatória^{20,21,44,66-69}.

Em qualquer estudo de investigação, a questão chave é a confiabilidade dos procedimentos de medida utilizados. A precisão diagnóstica, ou seja, mesmos achados levando a um mesmo diagnóstico, é um dos fundamentos da patologia cirúrgica⁷⁰. Em complexos estudos clínicos com delineamentos sofisticados não seria possível avaliar os danos causados por um sistema de medida pouco confiável. Tradicionalmente, procura-se controlar o erro de medida e a variabilidade entre observadores. Logo, um dos principais objetivos dos estudos de confiabilidade é o de estimar os valores observados com pouca variabilidade. Para tanto, é necessário avaliar o nível de discordância e de concordância entre os observadores. A

variabilidade interobservador é o grau de discordância entre os profissionais na avaliação de uma determinada doença³⁸.

Neste estudo, utilizou-se, para variáveis categóricas, o índice kappa de Cohen que mede o grau de concordância além daquele esperado pelo acaso, ou seja, verifica a concordância entre dois observadores na classificação de determinada lesão^{71,72}. O método kappa é a medida estatística mais amplamente aceita na avaliação de concordância entre e intra-observadores⁷³.

O kappa é a razão entre a melhora da concordância total esperada ao acaso e a concordância observada, dividida pela melhora na concordância total esperada e a máxima concordância possível. No mínimo, deve-se ter dados classificados em uma tabela (quadrada) de contingência e variáveis categóricas. As duas variáveis devem corresponder a dois observadores sobre uma única amostra, respeitando a utilização de uma mesma escala de categorias. Este teste estatístico mede unicamente os níveis de concordância entre dois observadores e o grau de acordo devido ao acaso. Em histopatologia e citopatologia existe uma discussão em relação ao teste diagnóstico mais apropriado para ser utilizado no cálculo do índice kappa (consenso entre os participantes, diagnóstico dos que têm mais experiência, critérios não-histopatológicos ou outros), mas outro elemento importante a ser considerado é o significado de qualquer kappa calculado no contexto⁷⁴. Para testar as hipóteses calcula-se o intervalo de confiança de 95% em torno do valor do índice kappa; também podem ser calculados os valores preditivos positivos e negativos^{71,72}.

O kappa pode variar de zero a 1, sendo definido como 1 quando se tem uma concordância perfeita ou total e zero se o nível de concordância esperado for apenas devido ao acaso. Divisões arbitrárias entre estes valores representam um nível ruim até 0,4, regular até 0,6, moderado até 0,8 e excelente acima de 0,8⁷¹⁻⁷⁷.

Um estudo multicêntrico, italiano, sobre a concordância interobservador no diagnóstico histológico de pólipos colorretais encontrou uma reprodutibilidade, em relação ao grau de displasia dos adenomas colorretais, de razoável à moderada ². No estudo de Jensen P et al. que avaliou a variabilidade inter e intra-observador no tipo histológico e grau de displasia de adenomas colorretais, a discordância entre diferentes patologistas (variabilidade interobservador) foi maior que a avaliada pelo mesmo em períodos diversos (variabilidade intra-observador), e a uniformidade de resultados foi melhor em relação ao tipo histológico do que ao grau de atipia ²⁰.

O diagnóstico anatomopatológico é baseado na interpretação de achados citológicos e arquiteturais e, como tal, apresenta certo grau de subjetividade e incerteza. Somado a isso, há fatores psicológicos, neurológicos e de visão que podem interferir neste diagnóstico. Os indivíduos têm imagens na memória e outras informações subjetivas e particulares que são acessadas no momento da avaliação e interpretação de um material. Por exemplo, se um patologista errou um diagnóstico para mais, a tendência é que nos próximos casos seja menos enfático e, talvez, erre para menos, devido às memórias que ficam registradas na mente ⁷⁸.

Alguns autores como Morris sugerem que o patologista deve transmitir o máximo de informações possível de suas interpretações baseado nos fatos, porém sem adição de dados extras que advenham de suposições e/ou conclusões pessoais que não seguem os sistemas classificatórios e/ou consensos pré-estabelecidos com embasamento científico ⁷⁹.

Atualmente, se está numa fase de detectar muitas lesões precoces para que se possa dar aos pacientes o tratamento adequado e prevenir os cânceres. Com isso, os patologistas estão passando por um período delicado para diagnosticar adequadamente atipias, displasias e tumores invasivos iniciais que apresentam

diferentes classificações, ou seja, critérios diversificados são empregados no diagnóstico destas lesões; desta forma, nem sempre variabilidade é sinônimo de erro ou ignorância e não deve ser subavaliada ⁸⁰.

A falta de reprodutibilidade no diagnóstico entre os patologistas já foi, muitas vezes, demonstrada e ratificada por falhas dos sistemas utilizados, porque, na maioria das vezes, estes não são validados nem testados antes do seu emprego para diagnóstico das doenças. A grande maioria dos patologistas tenta empregar sistemas padronizados e, com isso, os mesmos achados deveriam ter a mesma classificação. Na prática diária não é o que ocorre, porque estes critérios não são bem estabelecidos, não existe consenso em patologia cirúrgica e nem se sabe qual o grau de concordância e discordância, pois estes não foram avaliados na grande parte dos serviços renomados, tanto nacionais quanto internacionais ^{81,82}.

Mudanças de nomenclaturas, classificações e conceitos estão constantemente presentes, complicando ainda mais os critérios classificatórios. Porém se acredita que o maior índice de variabilidade se deve à individualidade dos profissionais, ou seja, o que cada um elege como sendo mais ou menos importante e, baseado nisso, estabelece um diagnóstico. Diferentes profissionais olham para os mesmos fatos e chegam a conclusões diversas, isso ocorre em todas as áreas e na medicina não é diferente. O grau de variabilidade considerado aceitável entre dois especialistas e o que é inaceitável devido à repercussão que poderá trazer para os pacientes é o primeiro ponto a ser estudado. Esta questão, no entanto, não está definida até o momento na maioria dos centros ^{81,82}.

Sabe-se que um diagnóstico anatomopatológico deve ser o mais preciso possível e o menos danoso ⁷⁰. Isaac Newton já dizia que se não se puder provar,

não se deve relatar. Algumas disciplinas não aceitam resultados baseados em elementos intuitivos ou autoritários, outras aceitam ⁷⁰.

Outro aspecto a ser considerado é que algumas lesões têm um ponto de corte, ou seja, são bem definidas entre uma ou outra doença, mas algumas apresentam um espectro contínuo o que também dificulta a reprodutibilidade de resultados ⁸².

Existe uma tendência ao individualismo e uma obsessão com a liberdade de expressão de cada um, porém em patologia cirúrgica, assim como em outras áreas da medicina, se deve ter muito cuidado, pois praticamente não se é autorizado a dar um diagnóstico que foge aos modelos padrões já estabelecidos. Por outro lado, a individualidade possibilita o debate e o crescimento de especialistas e especialidades; foi com ela que grandes mestres como Virchow, Aschoff, dentre outros, lançaram teorias que, com o passar dos anos, se sedimentaram. É preciso encontrar um lugar no meio do caminho para que se possa equilibrar a opinião individual com o bom senso para que os pacientes não sejam prejudicados com diagnósticos distorcidos ⁸³. Existem protocolos e sistemas diversos que são constantemente discutidos e atualizados para que sejam seguidos. Mesmo que se tenha um consentimento livre e esclarecido que autorize sair dos padrões, não se pode fazê-lo por ser antiético e ilegal ^{81,82}.

As discordâncias que ocorrem se devem a vários fatores, dentre eles, sistemas classificatórios com falhas, informações clínicas escassas, diferentes tipos de patologistas, sendo alguns especialistas e outros generalistas com diferentes formações, diagnósticos que são dados, muitas vezes, sob pressão e excesso de trabalho ^{81,84}. Além disso, os erros no diagnóstico também se devem a problemas administrativos, de digitação, transcrição, troca ou perda de laudos, atrasos no diagnóstico ou, ainda, troca de materiais o que pode levar ao equívoco grave de

entregar um resultado de um paciente para outro devido a fatores de organização e disciplina no serviço ⁸⁵.

Existem várias maneiras de detectar erros e tentar aprimorar os diagnósticos anatomopatológicos para que se possa diminuir a variabilidade e aumentar a reprodutibilidade dos diagnósticos, pois serão estes que vão selar a conduta em relação ao paciente. Uma medida bastante eficaz é a criação de um sistema detalhista de vigilância que revise todos os diagnósticos, avalie todos os sistemas classificatórios, verifique as diversas fontes de erros e faça reuniões, palestras e congressos constantes, visando criar consensos e sistemas protocolares que permitam uma mínima intervenção do profissional que não seja a de seguir o que está estabelecido nos protocolos ⁸⁵⁻⁸⁷. Um dos objetivos principais dessa vigilância seria obter informações internas do andamento do serviço nas diferentes áreas para manter e aprimorar a qualidade ⁸⁸.

Os erros no diagnóstico são subdivididos em maiores, quando podem levar a sérias conseqüências de manejo clínico e tratamento como, por exemplo, trocar neoplasias benignas por malignas e vice-versa ou troca de tipo histológico do tumor; e menores que não levam a graves repercussões como, por exemplo, troca de subclassificações neoplásicas ⁸⁸. Tendo em vista os problemas gerados devido à falta de acurácia e a grande variabilidade interobservador, alguns serviços recomendam a revisão de todos os laudos das patologias de tumores malignos antes da indicação de tratamentos mais agressivos como radioterapia, quimioterapia e cirurgia ⁸⁸, e alguns centros recomendam que todos os diagnósticos sejam revisados por um segundo profissional e, em casos de dúvidas ou grandes discrepâncias, consideram a possibilidade de um terceiro profissional especialista no assunto ou, ainda, solicitam novo material, se possível, para confirmar o diagnóstico

⁸⁹. Em termos de custos, quando se modifica um diagnóstico de maligno para benigno, estes diminuem muito quando se poupa o paciente de uma cirurgia ou um tratamento complementar mais agressivo; mesmo em uma situação de estágio ou graduação, a vigilância modifica e, com isso, os custos também diminuem ⁸⁹.

Alguns estudos como o de Lauder PNF em 1997 já vem enfatizando que os patologistas são conscientes de erros que cometem e se acredita que esses sejam inaceitáveis, porém não se pode ratificar sem uma informação exata do que é aceitável, ou seja, considerado uma taxa “normal” de erros. Para isso, estudos sérios devem ser feitos no sentido de quantificá-los e de saber sob quais circunstâncias os erros ocorrem em maior e menor número ⁹⁰.

A vigilância pode ser feita de diversas maneiras: selecionando lâminas e enviando para outros laboratórios revisarem e emitirem a sua opinião, o que pode comparar o desempenho nas diversos serviços; pode ser feita uma revisão interna de lâminas o que avalia o próprio serviço, vai criando uma rotina e protocolos a serem seguidos, o que uniformiza a nomenclatura e os resultados. Outro método bastante eficaz de ratificar diagnósticos é a reunião anatomoclínica para discussão dos casos com o máximo de informações possíveis sobre os mesmos, o que permite revisar casos raros e mais difíceis e traz um *feedback* para os próprios profissionais aprimorarem o seu desempenho ⁷⁰. Atualmente, com o avanço da tecnologia, caminha-se para o “microscópio virtual”, onde a comunicação através da internet facilita que imagens sejam vistas por diversos patologistas nacionais e internacionais, estreitando vínculos e integrando especialistas no assunto, o que corrobora a acuidade diagnóstica ⁹¹.

Existem outras formas de buscar a excelência em um serviço: a revisão de todos os casos antes de ratificar um diagnóstico, enviando os mais difíceis e/ou

complexos para patologistas que sejam especialistas no assunto em questão e podem ser feitos estudos com revisões “cegas”, ou seja, sem o conhecimento do diagnóstico prévio, o que é uma medida de acurácia na detecção de discordâncias e erros ^{81,86,87,92}.

O profissional especialista sempre vai ter vantagens sobre o generalista, pois se aperfeiçoou e fez uma formação exaustiva em uma área. Na prática, recebe um número muito maior de casos da sua área e passa todo o tempo investindo na especialidade, seja em estudos, congressos, discussões ou outros. O ideal é que todos pudessem falar a mesma linguagem, isso diminuiria os processos médico-legais, reduziria os erros, ou seja, somente as “regras” seriam seguidas, o que também reduz a pressão dos profissionais em dar um diagnóstico correto ⁸⁴. Protocolos são criados e aprimorados para que os profissionais possam se guiar e segui-los, porém, na prática, não é o que ocorre. A falta de familiaridade, o desconhecimento da existência destes protocolos, o fato de discordar ou não acreditar nestes guias, auto-suficiência e individualismo são algumas das razões para o não seguimento das orientações pré-elaboradas ⁹³. Contudo, estes procedimentos formais criados por vários profissionais com experiência no assunto só vêm a facilitar, pois hoje em dia existem tantas informações envolvendo as doenças que é praticamente impossível lembrar tudo sem consultá-los. O protocolo é um instrumento que poupa tempo e trabalho, incrementando o resultado para que nenhuma informação importante seja deixada de fora da consideração do profissional, na produção do laudo ^{94,95}.

Existem algumas regras técnicas em relação ao espécime que vai ser estudado, as quais devem ser seguidas, como a de fixação de um pólipó que deve ser colocado num frasco contendo, no mínimo, 10 vezes mais volume do líquido

fixador do que a quantidade de tecido; para pólipos menores que 1,5 cm de diâmetro, 2 a 3 horas de fixação de toda a peça em formalina, seguidas de 2 horas de fixação do tecido cortado antes de processar o material; pólipos maiores que 1,5 cm devem ficar na formalina por mais tempo, se possível toda a noite. O patologista pode avaliar quando o material estará adequado para ser seccionado pela palpação e sensação de firmeza ³³.

Para que seja feita uma secção adequada, o pedículo do pólipo pediculado ou o ponto de transecção dos pólipos sésseis ou semipediculados deve ser identificado. Pode-se identificar o ponto de junção entre o pedículo e a cabeça do pólipo, microscopicamente pela transição abrupta do epitélio adenomatoso e o normal. Uma linha que passa neste ponto de transição é o limite entre o pedículo e o adenoma e é extremamente importante, pois o foco de adenocarcinoma acima ou abaixo dela tem diferentes implicações em relação à probabilidade de desenvolver doença metastática ³¹. A lesão deve ser cortada no plano sagital através do pedículo ou ponto de transecção. Não se sabe o número exato de cortes suficientes na avaliação do espécime, porém alguns autores recomendam 10 a 20 níveis para uma adequada avaliação da margem de transecção ou invasão linfática ^{30,33,96}. Contudo, outros autores, dentre eles o grupo da Cleveland Clinic, recomendam 3 níveis de corte para cada bloco como sendo adequados para uma avaliação completa da lesão ^{97,98}. A coloração utilizada na rotina, em geral, é a hematoxilina-eosina, não sendo necessário corantes especiais ³³.

É importante que o endoscopista informe se a polipectomia foi completa ou incompleta, se foi em vários fragmentos ou num único, pois quando são múltiplos pode ficar difícil e, eventualmente, impossível, determinar o estado da margem de transecção da lesão ³³. A margem ou ponto de transecção é definido como a borda

livre de tecido conectivo submucoso que contém alterações diatérmicas^{30,97}. Tumor na margem ocorre quando se encontram células neoplásicas se estendendo no ponto de transecção. Tumor próximo à margem é definido como presença de células tumorais a menos de 1 mm ou até 1 mm do limite de corte, o que representa o mesmo que comprometimento da margem³³.

De acordo com a doença a ser estudada, encontra-se alguns sistemas de graduação que podem seguir critérios diferentes conforme as doenças por eles graduadas como a displasia que é dividida em um sistema classificatório de duas ou três categorias, segundo as alterações arquiteturais encontradas e com a maior ou menor probabilidade de deixar de ser uma lesão pré-maligna e passar a ser uma lesão maligna. Esses sistemas servem para melhor definir o diagnóstico e para que o mesmo possa ser reproduzido por vários profissionais ou, pelo mesmo, em diferentes períodos^{2,21,75,99}.

Algumas entidades em patologia não são graduadas ou estadiadas, porque informações suficientes estão associadas com o rótulo de um diagnóstico específico como acontece com o carcinoma basocelular, onde o diagnóstico e a avaliação, se a lesão foi totalmente excisada, são os dados necessários para tratar o paciente adequadamente. Isto porque esta doença é localmente invasiva e raramente origina metástases⁷⁵. Por outro lado, o carcinoma de mama freqüentemente envia metástases antes da excisão, sendo a avaliação dos linfonodos de extremo valor para programar o tratamento mais eficaz¹⁰⁰.

Existem outros tumores como o colorretal onde o estadiamento é a variável preditiva mais importante em relação ao prognóstico, o qual pode ser estimado, porém só será feito diagnóstico de certeza depois da retirada dos linfonodos no ato cirúrgico, simultaneamente com a neoplasia⁷⁵.

Graduação e escore em patologia são também aplicados para condições não-neoplásicas. Nestas circunstâncias, o escore reflete a atividade da doença e geralmente é relacionado aos processos inflamatórios¹⁰¹ e/ou fibróticos⁷⁵.

Vários profissionais com interesse no TGI focaram a sua atenção neste assunto como Warren, Sommers, Dawson, Pang e Morson, sendo que este último elucidou a presença de alterações neoplásicas não só na mucosa plana não-polipóide, mas também em lesões polipóides¹⁰². Esses estudos, a partir de lesões planas no contexto da Doença Inflamatória Intestinal (DII), levaram à discussão da importância de definir atipias em apenas dois graus, já que a maior discordância existe na classificação intermediária, ou seja, moderada, e porque não se tem certeza do significado clínico da displasia moderada. Com isso a tendência atual é utilizar um sistema classificatório que divide apenas em duas categorias (baixo e alto grau) de acordo com as alterações encontradas^{27,38}, o que divide em três categorias (leve, moderada e severa) está associado à excessiva variabilidade interobservador^{19,27}.

O sistema de graduação do câncer colorretal (incluindo pólipos) é baseado na formação de glândulas ou túbulos e nas características citológicas, ou seja, o quanto se aproxima do epitélio normal^{19,33}. Tumores grau 3 (também chamados de pouco diferenciados) não apresentam ou evidenciam pouca formação glandular e tumores grau 1 e 2 (bem e moderadamente diferenciados, respectivamente) mostram glândulas bem formadas. Os carcinomas grau 3, que representam em torno de 5 a 10% dos casos, estão associados a maior número de resultados adversos dos que os graus 1 e 2, que correspondem à maioria dos tumores^{19,33}. Para o diagnóstico de tumores mucinosos, no mínimo, 50% do tumor deve apresentar características mucinosas. Tumores mucinosos, com grande número de células em anel de sinete

(menos de 50%), podem ser classificados como alto grau ou pobremente diferenciados (grau 3). Quando for mais que 50% deste tipo de células, são considerados tumores em anel de sinete e, estes constituem o tipo histológico de pior prognóstico³³.

A detecção da invasão linfática é considerada subjetiva e apresenta uma grande variabilidade entre os observadores. Devido à falta de reprodutibilidade de invasão linfática, alguns grupos como o do St Mark's não fazem menção à invasão linfática, alegando que os resultados adversos ocorrem somente quando o comprometimento linfático vier associado a outros fatores adversos como tumores grau 3 ou margens positivas; sendo assim, num seguimento pós-ressocção endoscópica, vários fatores são levados em consideração para ditarem a conduta^{30,33,98,103}. A invasão venosa é outro critério que pode indicar um pior prognóstico³³.

Para que qualquer classificação histológica seja útil, ela deve ser reprodutível e ter significância clínica. Se um patologista usa um grupo de requisitos na distinção entre a presença ou ausência de uma condição e outro utiliza dados totalmente diferentes, tudo que for observado será aleatório. Se, por outro lado, fala-se a mesma linguagem, ou seja, avalia-se com os mesmos critérios, a chance de discordância será menor e a avaliação final terá maior confiabilidade¹⁰⁴.

No laudo do patologista é importante que fique claro o tipo de lesão, o grau de displasia, se existe ou não carcinoma invasivo, se há invasão linfo-vascular ou não, se as margens estão comprometidas ou se há um pedículo ou mucosa livre junto à mesma e a graduação histológica para que o profissional que determinará a conduta possa melhor conduzi-la no sentido de fazer um tratamento complementar, endoscópico ou cirúrgico, ou não³³.

A variabilidade nem sempre é um erro. Profissionais diversos utilizam diferentes denominações para dar o mesmo diagnóstico¹⁰⁵.

A patologia pode ser definida como a ciência que estuda as causas e os efeitos das doenças que se associam a variações na estrutura ou função de qualquer parte do corpo. Desde os primórdios dos estudos de patologia muitas mudanças ocorreram. No início só era necessário definir se a doença era maligna ou benigna, mas, atualmente, devem ser dados diagnósticos diversos na evolução de uma para outra e definir critérios que são variáveis e, algumas vezes, individuais^{82,106}.

A característica principal do patologista é saber lidar com casos individuais e ser capaz de produzir um diagnóstico o mais preciso possível, porém existe a incerteza e o risco de não estar correto. Algumas fontes de incerteza são a complexidade dos sistemas biológicos e as habilidades de cada profissional de lidar com este fator e, com isso, encontra-se duas fontes comuns de erro, ou seja, os falso-positivos e os falso-negativos¹⁰⁶. Há muito tempo, vem se discutindo a repercussão desses erros não só nos programas de rastreamento, mas principalmente para os próprios pacientes, para quem as conseqüências são diversas e as fontes são comuns. Enquanto a complexidade biológica é inerente e estará sempre presente, as habilidades dos profissionais podem ser aprimoradas através de programas de controle de qualidade para redução das variabilidades, como foi citado acima¹⁰⁶. Contudo, incertezas existem nas doenças propriamente ditas e nos prognósticos; por exemplo, uma condição benigna tem mais ou menos risco de evoluir para malignidade e a maligna tem uma chance maior ou menor de ser fatal. Isto existe e não deve ser confundido com incompetência profissional ao diagnosticar, pois existem casos limítrofes entre benignidade e malignidade, podendo ainda mudar entre um diagnóstico e outro^{80,106}. Associado a isso, existem

outras doenças como as inflamatórias que, em casos específicos, não são classificadas ou são do tipo indeterminado quando não se consegue estabelecer a etiopatogênese do processo em questão. Dixon et al., em 1996, publicaram um artigo lembrando que as classificações não são certas ou erradas, elas podem ser boas ou ruins em relação ao objetivo, ou seja, o máximo que se pode dizer é que elas são úteis ou não para se chegar a um diagnóstico histopatológico ¹⁰⁷.

A incerteza no diagnóstico vai continuar existindo, no entanto, cabe aos profissionais utilizar, ferramentas fidedignas - sistemas padronizados - para que se tenha a maior reprodutibilidade possível ^{80,82}.

Por fim, é de extrema importância, além da conscientização dos profissionais a respeito da utilização dos sistemas já existentes, a avaliação desses métodos para se ter a certeza de que os histopatologistas estão transmitindo uma informação real e fidedigna nos seus resultados. Desta forma, não haverá prejuízo para a equipe clínico-cirúrgica, para o serviço e principalmente para o paciente ⁹⁵.

2 JUSTIFICATIVA

Existem vários métodos de avaliação diagnóstica para os pólipos colorretais, porém o mais confiável e que vai ditar a conduta clínica é o exame histológico.

São utilizados diversos critérios pelos diferentes patologistas para se chegar a um diagnóstico, tanto do tipo de pólipo quanto do grau de displasia.

Segundo a literatura pesquisada, existe discordância e grande dificuldade de se estabelecer pontos de corte precisos entre as categorias, caracterizando a variabilidade no diagnóstico histológico dos pólipos colorretais.

Apesar da repercussão clínica de um diagnóstico anatomopatológico, não existem trabalhos nacionais estudando a variabilidade interobservador no diagnóstico dos pólipos colorretais.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a variabilidade interobservador no diagnóstico histológico de lesões pólipóides colorretais hiperplásicas e neoplásicas.

3.2 Objetivos específicos

Avaliar a variabilidade interobservador quanto ao tipo de diagnóstico histológico das lesões colorretais (pólipo e carcinoma invasivo), nos pólipos, avaliar a variabilidade interobservador no diagnóstico diferencial de hiperplásicos e adenomatosos, no Serviço de Patologia do HCPA.

Avaliar a variabilidade interobservador em relação ao tipo histológico nos pólipos adenomatosos no Serviço de Patologia do HCPA.

Avaliar a variabilidade interobservador quanto ao grau de displasia nos pólipos adenomatosos no Serviço de Patologia do HCPA.

Avaliar o grau de concordância dos quatro patologistas no diagnóstico anatomopatológico das lesões colorretais no Serviço de Patologia do HCPA.

4 METODOLOGIA

Foram analisados 230 pólipos colorretais de pacientes submetidos à endoscopia digestiva baixa no HCPA no período de um ano, de julho de 2004 a julho de 2005.

Os casos foram obtidos de forma consecutiva, a partir de polipectomias de endoscopias digestivas baixas realizadas no HCPA, eliminando-se os que se enquadravam nos critérios de exclusão.

Os critérios de exclusão foram as doenças inflamatórias intestinais, os pólipos inflamatórios ou hamartomatosos, a polipose adenomatosa familiar e outras poliposes, o carcinoma colorretal não-polipóide e as biópsias colorretais com outros fins que não excisão de pólipos.

Os dados foram registrados, segundo protocolo pré-estabelecido (Anexo A).

Quatro patologistas do HCPA com experiência em patologia do trato gastrointestinal e que rotineiramente fazem diagnósticos anatomopatológicos, tanto neste serviço quanto em laboratórios privados, examinaram as lâminas de forma independente e “cega”, ou seja, sem o conhecimento do diagnóstico elaborado pelo colega.

Não houve treinamento para padronização na aplicação dos critérios

classificatórios pelos patologistas, pois se avaliou, neste momento, a variabilidade na rotina do Serviço de Patologia do HCPA.

Todas as lâminas foram coradas com hematoxilina-eosina e avaliadas na rotina do Serviço de Patologia do HCPA por um dos observadores (número 2 do protocolo de pesquisa) que emitiu o laudo anatomopatológico de rotina para a peça e preencheu o protocolo de pesquisa.

Após esta primeira observação, a qual foi feita diariamente, os casos foram agrupados de 20 em 20 e avaliados semanalmente pelos observadores 1, 3 e 4, nesta ordem, juntamente com a autora principal deste trabalho que preencheu o protocolo de pesquisa e examinou as lâminas com os patologistas.

As lesões colorretais seguiram o roteiro de avaliação do protocolo de pesquisa (Anexo A) e foram, em primeiro lugar, divididas em pólipos ou carcinomas invasivos.

Os pólipos foram divididos em hiperplásicos e adenomatosos.

De acordo com a percentagem do componente viloso, os adenomas foram subdivididos em tubular (menos de 20%), túbulo-viloso (20-80%) e viloso (mais de 80%)¹⁹.

Foi utilizado o sistema classificatório que divide a displasia em baixo e alto grau^{19,35,36}.

As características mais importantes na avaliação do grau de displasia foram a arquitetura tecidual, as alterações nucleares e a diferenciação citoplasmática, as quais vão desde mínimas até grosseiras, definindo, assim, as categorias³⁷. Os carcinomas invasivos foram classificados segundo o grau de diferenciação em bem diferenciado, moderadamente diferenciado, pouco diferenciado ou indiferenciado^{19,97}.

Nos tumores invasivos também foram avaliados a existência ou não de infiltração da base do pólipó, invasão vascular e linfática.

4.1 Análise estatística

Este trabalho constitui-se num estudo transversal, prospectivo e “cego” entre os observadores.

A pesquisa é quantitativa, uma vez que envolveu a implementação de um banco de dados, englobando tarefas de coleta, tabulação, crítica dos dados e apresentação dos resultados. O enfoque é descritivo com caráter exploratório, porque objetivou descobrir e observar possíveis inter-relações entre os diversos fatores de interesse procurando descrevê-los, classificá-los e interpretá-los¹⁰⁸.

A análise dos dados foi gerada no programa SPSS (“*Statistical Package for Social Sciences for Windows*”), versão 11.5.

Quanto às técnicas estatísticas implementadas, utilizou-se o cálculo do índice de concordância kappa de Cohen, levando-se em consideração que as variáveis são categóricas para avaliar a variabilidade interobservador. Com isso, conseguiu-se descrever a intensidade da concordância entre dois ou mais julgadores com seus respectivos intervalos de confiança. A concordância medida pelo kappa seguirá a orientação da literatura especializada: kappa < 0,10, ausente; de 0,11 a 0,40, fraca; de 0,41 a 0,60, discreta (regular); de 0,61 a 0,80, moderada; 0,81 a 0,99, substancial (ótima) e 1,00, concordância perfeita⁷¹⁻⁷⁷.

Foram, também, abordadas estatísticas referentes ao estudo de proporções, complementada pelo teste Z de comparações, visando identificar as possíveis

diferenças entre as classificações obtidas pelos observadores nas diversas categorias de variáveis avaliadas, bem como a avaliação da variabilidade interobservador comparando os quatro patologistas entre si. Ainda, referente ao estudo de proporções foi implementada a distribuição de freqüências simples e relativa, viabilizando a análise isolada de cada observador ¹⁰⁹.

Concomitante, utilizou-se o estudo de proporções referente à análise em tabelas de contingência, considerando duas e três categorias, para verificar as possíveis associações entre os patologistas que foram identificadas pelo teste estatístico tradicional qui-quadrado de Pearson (χ^2) ¹⁰⁹.

O tamanho da amostra de 230 pólipos foi calculado com um nível de significância de 5%, um poder de teste de 80% e um erro máximo admissível de 10%.

4.2 Aspectos éticos

O projeto de número 04-131 foi apreciado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do GPPG (Grupo de pesquisa e Pós-Graduação) do HCPA e foi aprovado em julho de 2004.

Considerando que o presente estudo utilizou materiais de procedimentos endoscópicos já efetuados e que a pesquisa não influenciou na conduta em relação ao paciente, não se fez necessário o termo de consentimento informado.

Os autores, no entanto, comprometeram-se a divulgar os resultados do trabalho apenas de forma anônima.

Foi obtida a autorização da chefia do Serviço de Patologia do HCPA para a utilização das amostras biológicas.

5 RESULTADOS

Os resultados serão descritos em três etapas: primeiro a frequência isolada por observador, após a comparação de proporções entre os quatro examinadores e, por último, o índice kappa de Cohen avaliando a variabilidade encontrada pelos quatro patologistas.

Para tabelas e gráficos utilizou-se a abreviação "Obs." para observador e "Freq." para frequência, fazendo referência à frequência encontrada.

5.1 Análise descritiva por observador

5.1.1 Tipo de diagnóstico (pólipo e carcinoma invasivo)

Foram examinados por quatro observadores, de forma independente e “cega”, 230 lesões colorretais. Destas, a grande maioria, de 98,7% a 100% dos casos, foram classificados como pólipos e a minoria, de 0% a 1,3%, como carcinomas invasivos (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição de frequência simples e relativa por observador, segundo o tipo de diagnóstico

Diagnóstico	Obs. 1		Obs. 2		Obs. 3		Obs. 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pólipo	229	99,6	228	99,1	227	98,7	230	100,0
Carcinoma invasivo	1	0,4	2	0,9	3	1,3	0	0,0
Total	230	100,0	230	100,0	230	100,0	230	100,0

A seguir, são descritos os diferentes tipos histológicos de pólipos e, em relação aos pólipos adenomatosos, a sua classificação quanto ao tipo histológico e ao grau de displasia.

Os pólipos colorretais, segundo o tipo histológico foram divididos em pólipos hiperplásicos e adenomatosos (Tabela 2).

Os observadores classificaram de 25,2% a 26,9% dos casos como pólipos hiperplásicos e de 73,1% a 74,8%, como pólipos adenomatosos.

Tabela 2: Distribuição de frequência simples e relativa por observador, segundo o tipo histológico de pólipos

Pólipo	Obs. 1		Obs. 2		Obs. 3		Obs. 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hiperplásico	58	25,3	61	26,8	61	26,9	58	25,2
Adenomatoso	171	74,7	167	73,2	166	73,1	172	74,8
Total	229	100,0	228	100,0	227	100,0	230	100,0

5.1.2 Classificação do tipo histológico de pólipos adenomatosos (tubular, túbulo-viloso e viloso)

Em relação ao tipo histológico, os pólipos adenomatosos, foram classificados como tubulares, túbulo-vilosos e vilosos. O adenoma tubular foi encontrado na maioria dos casos pelos quatro observadores, variando de 54,2% a 87,1%; em segundo lugar, o túbulo-viloso com uma variação de 8,8% a 39,2%; e a minoria foi classificada como adenoma viloso com uma frequência relativa de 0,6% a 6,6% (Tabela 3).

Tabela 3: Distribuição de frequência simples e relativa por observador, segundo o tipo histológico de pólipos adenomatosos

Classificação	Obs. 1		Obs. 2		Obs. 3		Obs. 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tubular	149	87,1	121	72,5	90	54,2	110	63,9
Túbulo-Viloso	15	8,8	45	26,9	65	39,2	55	32,0
Viloso	7	4,1	1	0,6	11	6,6	7	4,1
Total	171	100,0	167	100,0	166	100,0	172	100,0

5.1.3 Grau de displasia do pólipos adenomatosos (baixo e alto grau)

Os pólipos adenomatosos, em relação ao grau de displasia, foram divididos em displasia de baixo e alto grau.

A grande maioria dos casos, de 87,4% a 95,9%, foi classificada pelos quatro observadores como displasia de baixo grau e o restante, de 4,1% a 12,6% como displasia de alto grau (Tabela 4).

Tabela 4: Distribuição de frequência simples e relativa por observador, segundo o grau de displasia do pólipó adenomatoso

Grau	Obs. 1		Obs. 2		Obs. 3		Obs. 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Baixo grau	158	92,4	146	87,4	151	91,0	165	95,9
Alto grau	13	7,6	21	12,6	15	9,0	7	4,1
Total	171	100,0	167	100,0	166	100,0	172	100,0

5.1.4 Carcinoma invasivo

Em relação ao carcinoma invasivo, somente os três primeiros observadores encontraram este diagnóstico. O primeiro observador classificou uma lesão colorretal como tumor invasivo, sendo este moderadamente diferenciado, sem infiltração da base do pólipó, mas com invasão linfo-vascular. O examinador 2 encontrou dois casos de tumores invasivos, bem diferenciados, sem infiltração da base do pólipó nem invasão linfo-vascular. O terceiro observador diagnosticou três carcinomas invasivos, dois bem diferenciados, com infiltração da base do pólipó e invasão linfática, além de um com e outro sem invasão vascular. Um caso foi classificado como moderadamente diferenciado, sem infiltração da base do pólipó nem invasão linfo-vascular (Tabela 5).

Tabela 5: Classificação do carcinoma invasivo por observador

Características	Obs. 1		Obs. 2		Obs. 3	
	Divisão	Freq.	Divisão	Freq.	Divisão	Freq.
Grau de Diferenciação	Moderado	1	Bem	2	Bem	2
	---	---	---	---	Moderado	1
Infiltração da base pólipo	Sim	---	Sim	---	Sim	2
	Não	1	Não	2	Não	1
Invasão vascular	Sim	1	Sim	---	Sim	1
	Não	---	Não	2	Não	2
Invasão linfática	Sim	1	Sim	---	Sim	2
	Não	---	Não	2	Não	1

* O observador quatro não diagnosticou carcinoma invasivo

5.2 Comparação de proporções (entre observadores)

5.2.1 Tipo de diagnóstico (pólipo e carcinoma invasivo)

Quanto ao tipo de diagnóstico, considerando o teste de comparação de proporções para amostras independentes, não foi encontrada diferença estatística significativa na classificação dos quatro patologistas.

5.2.1.1 Pólipo

De acordo com os percentuais obtidos para a classificação pólipo, o valor mediano para os quatro patologistas foi de 99,3%, enquanto a amplitude máxima foi de 0,9%, demonstrando que a distribuição nesta classificação se manteve homogênea entre os quatro patologistas. Mesmo considerando o maior percentual, registrado pelo observador quatro, as significâncias mínimas (p-value) apresentaram valores superiores ao ponto de corte de 5% (Figura 8).

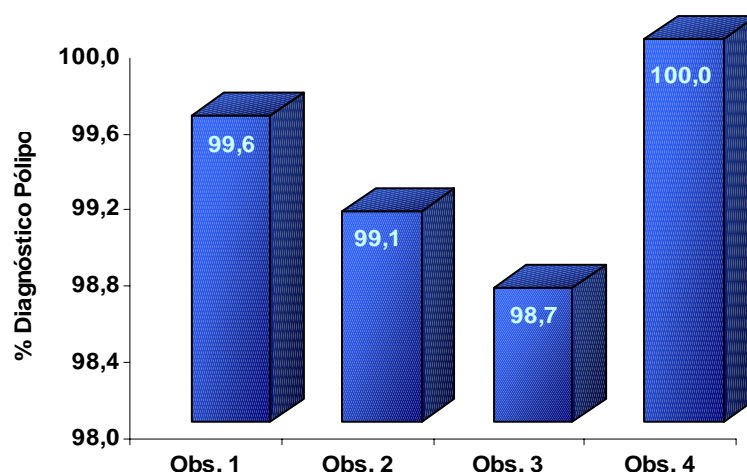


Figura 8: Distribuição percentual do diagnóstico pólipa entre os quatro observadores

Nas demais comparações, com base no nível mínimo de significância, os resultados desta categoria entre os observadores 1 e 4 e 2 e 3 também se apresentaram homogêneos, enquanto que a maior heterogeneidade ocorreu entre os observadores 3 e 4 (Tabela 6).

Na comparação dos patologistas dois a dois avaliou-se a concordância observada específica para cada tipo de diagnóstico, ou seja, em quantos casos eles determinaram a mesma classificação (Anexo B).

Tabela 6: Comparação dos observadores dois a dois quanto aos percentuais e às concordâncias registrados para o diagnóstico pólipa

Patologistas	*Diferença %	p-value	% Concordância no Diagnóstico
Obs. 1 x Obs. 2	0,5	0,3710	99,5 (228/229)
Obs. 1 x Obs. 3	0,9	0,6030	99,1 (227/229)
Obs. 1 x Obs. 4	0,4	0,9362	99,6 (229/230)
Obs. 2 x Obs. 3	0,4	0,9682	99,5 (227/228)
Obs. 2 x Obs. 4	0,9	0,4296	99,1 (228/230)
Obs. 3 x Obs. 4	1,3	0,2672	98,6 (227/230)

*Diferença entre o maior e o menor percentual

A maior concordância foi entre os observadores 1 e 4, 99,6%, isto é, concordaram em 229 dos 230 casos examinados. Já a menor ocorreu entre os observadores 3 e 4 com o valor de 98,6%, ou seja, os diagnósticos foram idênticos em 227 dos 230 casos possíveis.

Considerando a análise simultânea dos quatro patologistas, observou-se que eles coincidiram em 227 dos 230 casos possíveis diagnosticados na amostra, o que representa 98,6%.

5.2.1.2 Carcinoma invasivo

Nos valores obtidos para o diagnóstico carcinoma invasivo o maior percentual foi do observador 3 com 1,3%, enquanto que o observador 4 não registrou a presença de carcinomas invasivos na amostra. A amplitude foi de 1,3%, já o valor mediano foi de 0,6% (Figura 9).

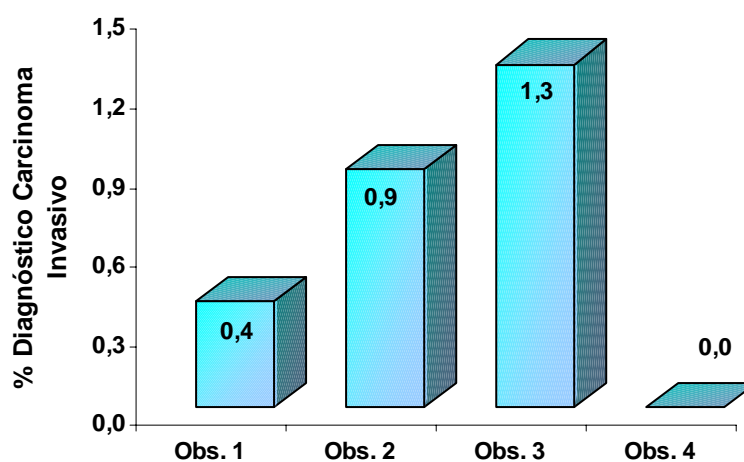


Figura 9: Distribuição percentual do diagnóstico carcinoma invasivo entre os quatro observadores

Na comparação dos percentuais atribuídos aos carcinomas invasivos entre os observadores, não foi detectada diferença estatística relevante, pois todos os níveis mínimos de significância (p-value) foram superiores a 5% (Tabela 7).

Tabela 7: Comparação dos observadores dois a dois quanto aos percentuais e às concordâncias registrados para o diagnóstico carcinoma invasivo

Patologistas	*Diferença %	p-value	% Concordância no Diagnóstico
Obs. 1 x Obs. 2	0,5	0,9282	50,0 (1/2)
Obs. 1 x Obs. 3	0,9	0,5754	33,3 (1/3)
Obs. 1 x Obs. 4	0,4	0,9362	0,0 (0)
Obs. 2 x Obs. 3	0,4	0,9680	66,6 (2/3)
Obs. 2 x Obs. 4	0,9	0,4296	0,0 (0)
Obs. 3 x Obs. 4	1,3	0,2302	0,0 (0)

*Diferença entre o maior e o menor percentual

Houve uma grande variabilidade entre os patologistas no diagnóstico do carcinoma invasivo (Anexo B). Contudo, a maior concordância neste diagnóstico foi verificada entre os observadores 2 e 3, 66,6%, isto é, concordaram em 2 dos 3 diagnósticos possíveis. As menores concordâncias neste diagnóstico ocorreram com o observador 4 que não diagnosticou carcinomas na amostra.

Considerando a análise simultânea dos 4 examinadores, verificou-se que eles discordaram plenamente quanto ao diagnóstico de carcinoma invasivo, o que representa uma concordância de 0,0% na amostra estudada. Cabe observar que apenas três patologistas registraram a presença de carcinoma invasivo e, entre estes, a concordância foi de 33,3%, ou seja, o diagnóstico coincidiu em um caso dentre 3 possíveis.

O observador 3 que apresentou o maior número de carcinomas invasivos, em um dos casos, diagnosticado apenas por ele, obteve discordância plena com os

demais observadores, os quais apresentaram a classificação de pólipo adenomatoso. Na análise do tipo histológico de pólipo foi diagnosticado como túbulo-viloso pelos observadores 2 e 4 e viloso pelo observador 1. Para o grau de displasia, os observadores 1 e 4 classificaram como atipia de alto grau, enquanto o observador 2 classificou como atipia de baixo grau.

5.2.2 Diagnóstico do tipo histológico de pólipo (hiperplásico e adenomatoso)

Na comparação percentual do tipo de pólipo deve-se acreditar que não houve diferença estatística significativa na classificação verificada dos quatro patologistas. As diferenças entre os valores, dentro de cada classificação, foram muito pequenas, configurando a homogeneidade dos resultados.

5.2.2.1 Pólipo hiperplásico

Nos valores percentuais apresentados na classificação do pólipo hiperplásico, a homogeneidade dos resultados pode ser verificada na análise conjunta dos quatro observadores, onde o valor mediano foi de 26,1% e a amplitude, de 1,7% (Figura 10). A baixa amplitude demonstrou o quanto a variabilidade entre os diagnósticos dos patologistas foi irrelevante.

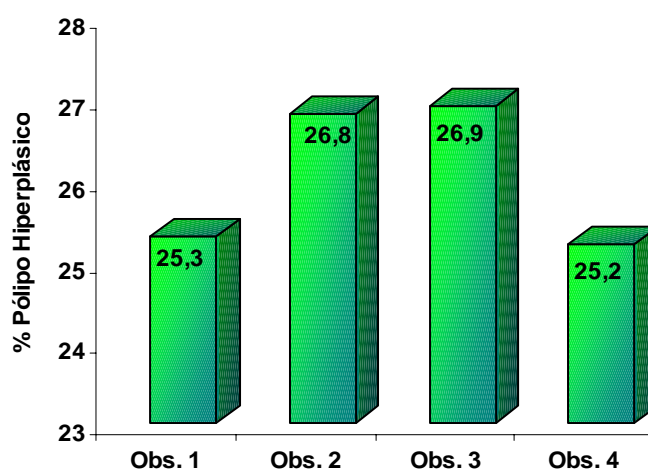


Figura 10: Distribuição percentual dos pólipos hiperplásicos entre os quatro observadores

Considerando a amplitude dos dados e a maior diferença percentual encontrada entre os observadores 3 e 4, pode-se verificar que o nível mínimo de significância ($p=0,7566$) ficou muito acima do valor definido para obter o ponto de corte de 5%. Com isso, fica clara a semelhança dos percentuais entre estes patologistas (Tabela 8).

Tabela 8: Comparação dos observadores dois a dois quanto aos percentuais e às concordâncias registrados para o pólipo do tipo hiperplásico

Patologistas	*Diferença %	p-value	% Concordância no Diagnóstico
Obs. 1 x Obs. 2	1,5	0,7948	93,4 (57/61)
Obs. 1 x Obs. 3	1,6	0,6966	86,9 (53/61)
Obs. 1 x Obs. 4	0,1	0,9356	96,5 (56/58)
Obs. 2 x Obs. 3	0,1	0,9362	86,9 (53/61)
Obs. 2 x Obs. 4	1,6	0,7794	93,4 (57/61)
Obs. 3 x Obs. 4	1,7	0,7566	85,2 (52/61)

*Diferença entre o maior e o menor percentual

A pouca diferença apresentada entre os percentuais para pólipos hiperplásicos pode ser, também, evidenciada pela concordância entre os observadores nesta categoria, onde verificamos valores acima de 85,0%, indicando uma alta concordância neste diagnóstico.

Comparando os observadores dois a dois verificou-se que o maior grau de coincidência ocorreu entre os observadores 1 e 4, 96,5%, isto é, estes patologistas concordaram em 56 dos 58 diagnósticos possíveis; o menor foi entre os observadores 3 e 4, 85,2%, ou seja, concordaram em 52 casos dos 61 avaliados.

Realizando uma comparação simultânea entre os quatro patologistas verificou-se que eles deram o mesmo diagnóstico em 52 dos 61 casos, em média, classificados como pólipos hiperplásicos, o que representa 85,2% da amostra estudada.

5.2.2.2 Pólipo adenomatoso

Na caracterização do tipo de pólipo como adenomatoso, onde foram registrados percentuais superiores ao hiperplásico, verificou-se que o maior valor foi atribuído pelo observador 4, 74,8%, enquanto que o menor ficou com o observador 3, 73,1%. A amplitude foi de 1,7%, caracterizando uma baixa variabilidade entre os quatro patologistas e o valor mediano foi de 73,9%. Como mostra a Figura 11, em função da homogeneidade entre os valores percentuais, verificou-se que não houve diferença significativa nos percentuais atribuídos pelos observadores.

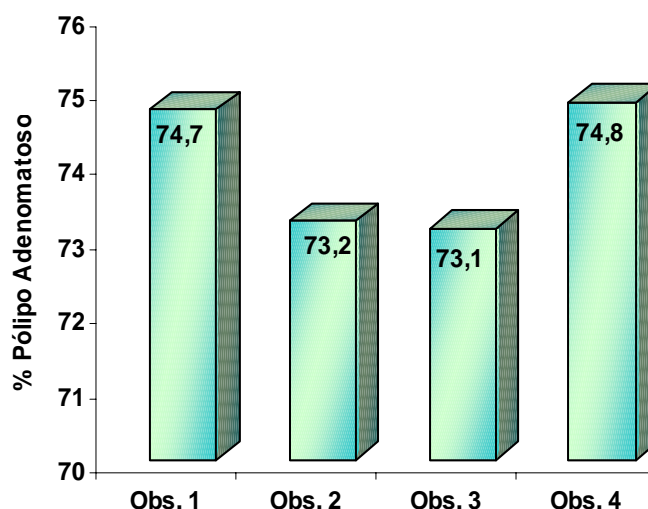


Figura 11: Distribuição percentual do tipo de pólipo adenomatoso entre os quatro observadores

Na comparação da maior diferença de percentual para o pólipo adenomatoso, registrada entre os observadores 3 e 4, a significância foi muito superior ao ponto de corte de 5%, demonstrando que os percentuais entre estes patologistas não apresentaram diferença significativa (Tabela 9).

Tabela 9: Comparação dos observadores dois a dois quanto aos percentuais e às concordâncias registrados para o tipo de pólipo adenomatoso

Patologistas	*Diferença %	p-value	% Concordância no Diagnóstico
Obs. 1 x Obs. 2	1,5	0,7948	97,6 (166/170)
Obs. 1 x Obs. 3	1,6	0,7794	95,2 (161/169)
Obs. 1 x Obs. 4	0,1	0,9362	98,8 (169/171)
Obs. 2 x Obs. 3	0,1	0,9357	95,2 (158/166)
Obs. 2 x Obs. 4	1,6	0,7794	97,6 (166/170)
Obs. 3 x Obs. 4	1,7	0,7566	94,6 (160/169)

*Diferença entre o maior e o menor percentual

Avaliando a concordância para o diagnóstico de pólipos adenomatosos, pode-se observar que a maior delas ocorreu entre os observadores 1 e 4, 98,8%, que concordaram em 169 dos 171 casos possíveis diagnosticados (Anexo B). Já a menor, ocorreu entre os observadores 3 e 4, 94,6%, ou seja, estes patologistas foram condizentes em 160 dos 169 casos possíveis diagnosticados.

Considerando a análise simultânea entre os quatro patologistas, verificou-se que eles concordaram em 156 dos 169 casos, em média, diagnosticados como pólipos adenomatosos, o que representa 92,3% da amostra estudada.

5.2.3 Classificação do tipo histológico de pólipos adenomatosos (tubular, túbulo-viloso e viloso)

Nesta classificação foram identificadas diferenças significativas quanto aos percentuais atribuídos pelos quatro observadores às categorias tubular, túbulo-viloso e viloso, principalmente nas duas primeiras onde se observaram as maiores amplitudes.

5.2.3.1 Adenoma tubular

Na classificação referente à categoria tubular, o observador 1 apresentou o maior percentual, 87,1%, enquanto que o menor foi verificado pelo observador 3, 54,2%. O valor mediano para os quatro observadores foi de 68,2% e a amplitude foi de 32,9%. Na Figura 12 pode-se verificar a significância em relação à diferença percentual detectada entre os observadores.

O observador 1, de acordo com o teste de comparações de proporções, apresentou um percentual significativamente superior quando comparado com os percentuais dos outros três patologistas. Do mesmo modo, comparou-se os percentuais dos observadores 2 e 3, onde também se verificou a ocorrência de diferença estatística significativa. Pela Tabela 10 pode-se evidenciar as diferenças percentuais apresentadas na comparação entre os observadores e a respectiva significância.

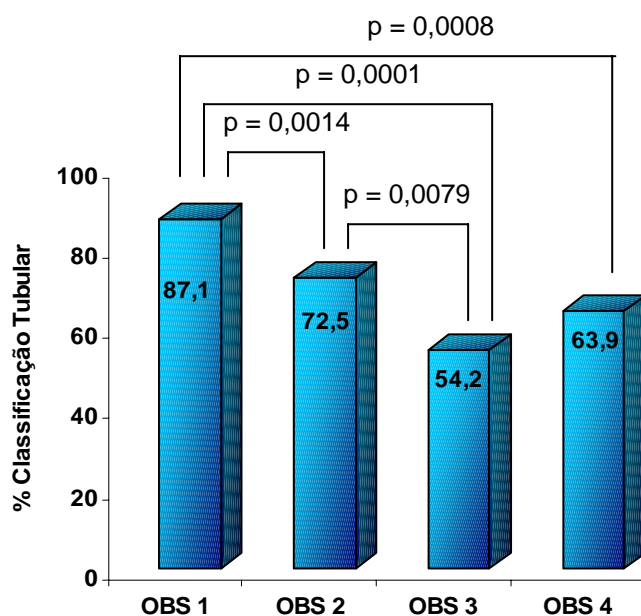


Figura 12: Distribuição percentual do tipo de pólio adenomatoso tubular entre os quatro observadores

Tabela 10: Comparação dos observadores dois a dois quanto aos percentuais e às concordâncias registrados para o tipo de pólipos adenomatoso tubular

Patologistas	*Diferença %	p-value	% Concordância no Diagnóstico
Obs. 1 x Obs. 2	14,6	0,0014	82,6 (119/144)
Obs. 1 x Obs. 3	32,9	0,0001	62,1 (87/140)
Obs. 1 x Obs. 4	23,2	0,0008	74,1 (109/147)
Obs. 2 x Obs. 3	18,3	0,0079	66,3 (75/113)
Obs. 2 x Obs. 4	8,6	0,0802	80,8 (97/120)
Obs. 3 x Obs. 4	9,7	0,0594	71,3 (72/101)

*Diferença entre o maior e o menor percentual

Observou-se que na comparação dos percentuais do observador 4 com os observadores 2 e 3, não foi detectada diferença estatística significativa ($p > 0,05$). Contudo, na comparação entre os observadores 3 e 4, foi detectado um nível de significância limítrofe à significância estatística adotada (5%), ou seja, existe uma tendência de que, entre estes patologistas, os percentuais sejam diferentes.

Este fato pode ser confirmado pela concordância obtida para este diagnóstico, onde se deparou com valores de, no máximo, 82,6%. Desta forma, com base na concordância observada para amostra, na classificação do pólipo adenomatoso tubular, verificou-se que a maior delas ocorreu entre os observadores 1 e 2, 82,6%, os quais concordaram em 119 dos 144 casos possíveis diagnosticados. Já a menor foi encontrada entre os observadores 1 e 3, 62,1%, ou seja, estes patologistas coincidiram em apenas 87 dos 140 casos possíveis diagnosticados.

Na análise simultânea dos quatro patologistas verificou-se que eles concordaram em 62 dos 127 casos, em média, classificados na amostra como pólipo adenomatoso tubular, o que representa 48,8%.

5.2.3.2 Adenoma túbulo-viloso ou vilo-tubular

Nos percentuais atribuídos à classificação túbulo-viloso também foram detectadas diferenças significativas, principalmente no que se refere ao observador 1 que atribuiu o menor percentual à categoria túbulo-viloso, 8,8%, e o observador 3 que apresentou o maior percentual, 39,2%. Comparando essas informações de valores máximo e mínimo, a amplitude atingiu o valor de 30,4%, indicando que houve uma grande variabilidade na classificação desta categoria. A mediana foi de 29,4%.

Assim, como o observador 1 apresentou o maior percentual para a categoria tubular, este registrou o menor percentual na categoria túbulo-viloso. O maior percentual registrado pelo observador 3, 39,2%, apresentou diferença estatística significativa dos percentuais referentes aos observadores 1 e 2 (Figura 13 e Tabela 11).

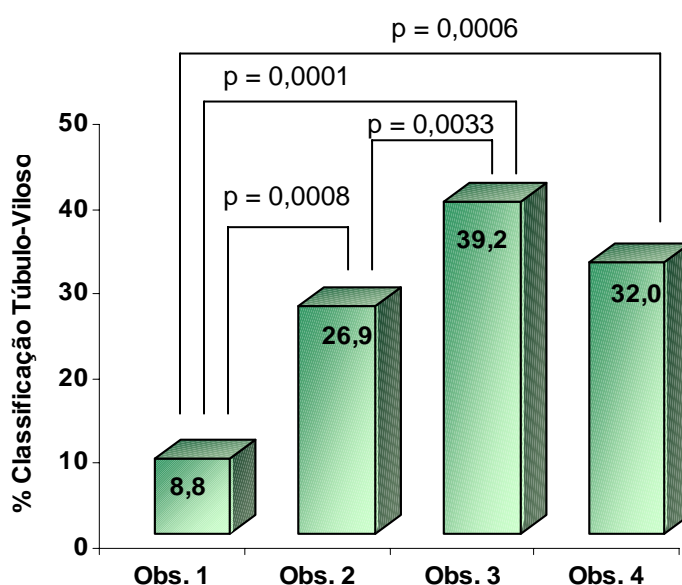


Figura 13: Distribuição percentual do tipo de pólipos adenomatosos túbulo-viloso entre os quatro observadores

Tabela 11: Comparação dos observadores dois a dois quanto aos percentuais e às concordâncias registrados para o tipo de pólipos adenomatosos túbulo-vilosos

Patologistas	*Diferença %	p-value	% Concordância no Diagnóstico
Obs. 1 x Obs. 2	18,1	0,0008	31,1 (14/45)
Obs. 1 x Obs. 3	30,4	0,0001	19,0 (12/63)
Obs. 1 x Obs. 4	23,2	0,0006	26,4 (14/53)
Obs. 2 x Obs. 3	12,3	0,0033	49,2 (31/63)
Obs. 2 x Obs. 4	5,1	0,2420	56,6 (30/53)
Obs. 3 x Obs. 4	7,2	0,1010	20,8 (34/163)

*Diferença entre o maior e o menor percentual

Quanto ao percentual de classificação túbulo-viloso do observador 4, este não apresentou diferença estatística significativa quando comparado com os percentuais dos observadores 2 e 3 ($p > 0,05$).

A concordância entre os observadores para este diagnóstico identifica as diferenças entre os percentuais atribuídos pelos patologistas. A maior delas ocorreu entre os observadores 2 e 4, com 56,6% de coincidência nos diagnósticos, ou seja, dos 53 casos possíveis concordaram em 30 diagnósticos. A menor concordância foi apresentada entre os observadores 1 e 3 com o valor de 19,0%, isto é, foram condizentes em 12 dos 63 casos.

Na comparação simultânea entre os quatro patologistas observou-se que eles classificaram de forma idêntica 11 dos 73 casos, em média, diagnosticados na amostra como pólipos adenomatosos túbulo-vilosos, o que representa 15,1%.

5.2.3.3 Adenoma viloso

Em relação à classificação do pólipo adenomatoso como viloso, o observador 2 diagnosticou o menor número de casos, 0,6%, enquanto que o 3 atribuiu este

diagnóstico a 6,6% dos casos, ficando a amplitude em 6,0% . O valor mediano para a classificação viloso foi de 4,1% (Figura 14).

De acordo com o teste de comparações e proporções, o observador 2 foi o único que apresentou diferença estatística significativa quando comparado aos observadores 1, 3 e 4. As demais comparações não apresentaram relevância estatística (Tabela 12).

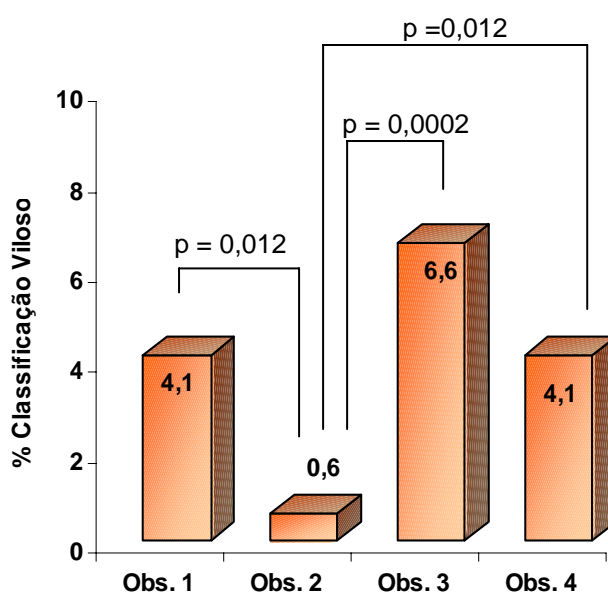


Figura 14: Distribuição percentual do tipo de pólipos adenomatosos vilosos entre os quatro observadores

Tabela 12: Comparação dos observadores dois a dois quanto aos percentuais e às concordâncias registrados para o tipo de pólipos adenomatosos vilosos

Patologistas	*Diferença %	p-value	% Concordância no Diagnóstico
Obs. 1 x Obs. 2	3,5	0,0120	14,3 (1/7)
Obs. 1 x Obs. 3	2,5	0,2542	27,2 (3/11)
Obs. 1 x Obs. 4	0,0	0,7872	85,7 (6/7)
Obs. 2 x Obs. 3	6,0	0,0002	9,1 (1/11)
Obs. 2 x Obs. 4	3,5	0,0120	14,3 (1/7)
Obs. 3 x Obs. 4	2,5	0,2542	27,2 (3/11)

*Diferença entre o maior e o menor percentual

Avaliando a concordância para a classificação do pólipó adenomatoso viloso, verificou-se que a maior delas ocorreu entre os observadores 1 e 4, 85,7%, concordaram em 6 dos 7 diagnósticos possíveis, enquanto a menor, foi de 9,1% entre os observadores 2 e 3 que coincidiram em apenas 1 dos 11 casos.

Considerando a análise simultânea entre os quatro patologistas, observou-se que eles concordaram em 1 dos 9 casos, em média, diagnosticados na amostra como pólipó adenomatoso viloso, o que representa 11,1%.

5.2.4 Grau de displasia do pólipó adenomatoso (baixo e alto grau)

Sobre os percentuais atribuídos pelos patologistas ao grau de displasia, evidenciou-se uma baixa variabilidade nos valores observados, implicando em poucas diferenças significativas no diagnóstico dos examinadores.

5.2.4.1 Displasia de baixo grau

Para displasia de baixo grau o maior percentual foi detectado pelo observador 4, 95,9%, enquanto que o menor, 87,4%, foi encontrado pelo observador 2. A amplitude ficou em 8,5%, enquanto que o valor mediano, considerando os quatro patologistas, foi de 91,7%. Avaliando a maior diferença percentual apresentada entre os observadores 2 e 4 observou-se que foi significativa ($p < 0,01$). Já, em relação às demais comparações, como mostram a Figura 15 e a Tabela 13, não foram identificadas significâncias estatísticas.

A caracterização da displasia de baixo grau, exceto entre os observadores 2 e 4, apresentou um comportamento homogêneo, sem diferenças relevantes nos percentuais obtidos na amostra.

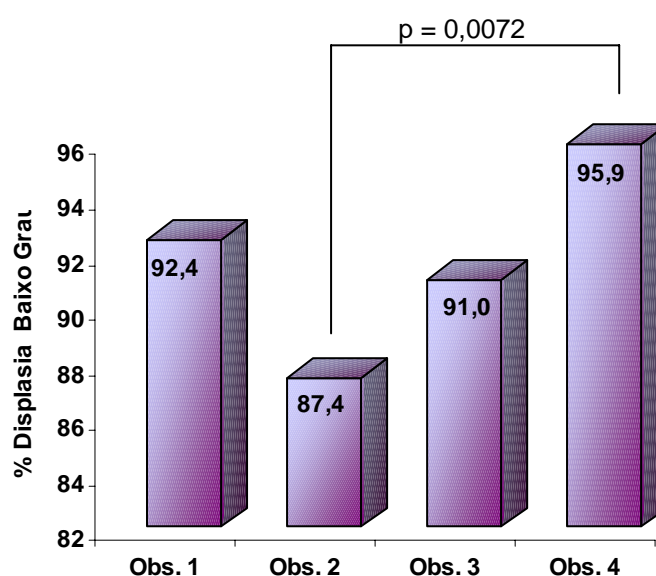


Figura 15: Distribuição percentual da displasia de baixo grau entre os quatro observadores

Tabela 13: Comparação dos observadores dois a dois quanto aos percentuais e às concordâncias registrados para displasia de baixo grau

Patologistas	*Diferença %	p-value	% Concordância no Diagnóstico
Obs. 1 x Obs. 2	5	0,1646	92,8 (143/154)
Obs. 1 x Obs. 3	1,4	0,7490	93,3 (140/150)
Obs. 1 x Obs. 4	3,5	0,1528	95,1 (155/163)
Obs. 2 x Obs. 3	3,6	0,5286	91,6 (131/143)
Obs. 2 x Obs. 4	8,5	0,0072	88,8 (143/161)
Obs. 3 x Obs. 4	4,9	0,0688	91,0 (142/156)

*Diferença entre o maior e o menor percentual

Avaliando a concordância para este diagnóstico, a maior delas ocorreu entre os observadores 1 e 4, 95,1%, que concordaram em 155 dos 163 casos possíveis

diagnosticados, enquanto a menor foi apresentada pelos observadores 2 e 4, 88,8%, ou seja, estes patologistas foram condizentes em 143 dos 161 casos possíveis.

Os quatro patologistas, na análise simultânea, concordaram em 127 dos 155 casos, em média, diagnosticados na amostra como pólipos adenomatosos com displasia de baixo grau, o que representa 81,9%.

5.2.4.2 Displasia de alto grau

Em relação aos percentuais da displasia de alto grau, os valores oscilaram entre 4,1%, observador 4, e 12,6%, observador 2, ficando a amplitude em 8,5%. Já para medida de tendência central, a mediana foi de 8,3%. Ainda nesta categoria, foi detectada diferença estatística significativa entre os percentuais dos observadores 2 e 4 ($p < 0,05$). Na comparação entre os outros patologistas não houve diferença relevante entre os percentuais (Figura 16 e Tabela 14).

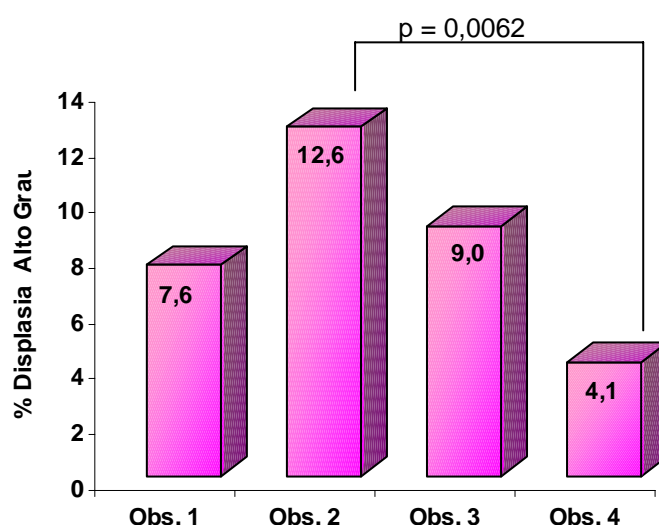


Figura 16: Distribuição percentual da displasia de alto grau entre os quatro observadores

Tabela 14: Comparação dos observadores dois a dois quanto aos percentuais e às concordâncias registrados para displasia de alto grau

Patologistas	*Diferença %	p-value	% Concordância no Diagnóstico
Obs. 1 x Obs. 2	5	0,1616	47,6 (10/21)
Obs. 1 x Obs. 3	1,4	0,7490	33,3 (5/15)
Obs. 1 x Obs. 4	3,5	0,0702	38,4 (5/13)
Obs. 2 x Obs. 3	3,6	0,3472	42,8 (9/21)
Obs. 2 x Obs. 4	8,5	0,0062	14,3 (3/21)
Obs. 3 x Obs. 4	4,9	0,0950	6,6 (1/15)

*Diferença entre o maior e o menor percentual

Em relação à concordância dos examinadores dois a dois o maior valor obtido para a classificação da displasia de alto grau ocorreu entre os observadores 1 e 2 com 47,6%. Isto indica que estes patologistas concordaram em 10 dos 21 casos diagnosticados. Já a menor apresentou o valor de 6,6% entre o observador 3 e 4 que concordaram em apenas 1 caso dos 15 possíveis diagnosticados.

Realizando a comparação simultânea dos quatro patologistas, observou-se que concordaram em 1 dos 18 casos, em média, diagnosticados na amostra como pólipos adenomatosos com displasia de alto grau, o que representa 5,5% dos casos.

5.3 Análise de concordância – kappa de Cohen

5.3.1 Tipo de diagnóstico (pólipo e carcinoma invasivo)

Em função de o observador 4 não ter diagnosticado nenhum caso de carcinoma invasivo, o valor do coeficiente de concordância ficou comprometido pela presença do valor zero em uma das categorias concordantes, reduzindo a

credibilidade do valor estimado para o referido índice. Neste caso, diz-se que a concordância se deve ao acaso ($kappa = 0$).

Uma medida que auxilia para saber-se qual a concordância dos observadores, sem a mobilidade dos dados e prevalecendo a presença do acaso, é a concordância relativa. É uma estimativa que informa o quanto os observadores estão concordando em relação ao diagnóstico conforme a disposição única das freqüências na tabela de contingência, evidenciando a tendência do comportamento.

Com base no percentual de concordância relativa, conforme consta na Tabela 15, observou-se que os patologistas concordam entre si, quase que plenamente, quanto ao diagnóstico dos pólipos avaliados, pois os valores se apresentam acima de 99,0%.

Comparando o diagnóstico dado pelo observador 4, que não diagnosticou a presença de carcinoma invasivo, com o dos demais observadores, verificou-se que estes últimos detectaram a presença de poucos casos desta característica na amostra, indicando um grau elevado de coerência nos diagnósticos.

Tabela 15: Estimativa do índice kappa (k) entre os observadores para o tipo de diagnóstico

Classificação	Patologistas	kappa	I.C. 95%		Classificação kappa	Concordância Relativa (%)
Pólipo ou Carcinoma Invasivo	Obs. 1 / Obs. 2	0,665 ^B	0,046	1,000	Moderada	99,57
	Obs. 1 / Obs. 3	0,497 ^B	0,000	1,000	Regular	99,13
	Obs. 1 / Obs. 4	0,000*	0,000	0,258	Ausente	99,57
	Obs. 2 / Obs. 3	0,798 ^A	0,411	1,000	Moderada	99,57
	Obs. 2 / Obs. 4	0,000*	0,000	0,258	Ausente	99,13
	Obs. 3 / Obs. 4	0,000*	0,000	0,258	Ausente	98,70

A: Significância aproximada $p < 0,0001$.

B: Significância aproximada $p < 0,001$.

*: $k < 0$: concordância, além de nula, é menor que aleatoriedade, i é, discordância; $k > 1$: Concordância se deve a fatores aleatórios; $k = 0$: concordância é igual à aleatoriedade.

Na comparação dos demais observadores pode-se dizer que a confiabilidade obtida entre estes é significativa estatisticamente ($p < 0,0001$). De acordo com a Tabela 15, o maior índice de concordância foi entre os observadores 2 e 3 ($k = 0,798$), classificado como moderado. Estes patologistas estão de acordo em 79,8% do total de acordos possíveis, além da concordância esperada pelo acaso. Ao considerar-se o que seria esperado pelo acaso, deve-se observar a concordância relativa que, neste caso, é de 99,5%, ou seja, os patologistas concordam em 99,5% dos diagnósticos observados na amostra. Apesar do índice de concordância ser classificado como moderado, deve-se estar atento para a variabilidade que resultou em um intervalo de confiança de grande amplitude fazendo com que, baseados em uma significância de 5%, a concordância entre os observadores 2 e 3 variasse de 0,411 a 1,000, oscilando de discreta a perfeita.

No índice de concordância do observador 1, em relação aos observadores 2 e 3, o maior deles ocorreu com o observador 2 ($k = 0,665$), classificado como moderado, ou seja, os patologistas 1 e 2 estão de acordo em 66,5% do total de acordos possíveis, além do que seria esperado pelo acaso. O intervalo de confiança de 95% oscilou entre 0,046 a 1,000, sendo sua classificação de fraca a perfeita, isto é, uma grande amplitude de variação. Esta grande variabilidade também ocorreu com o observador 3, demonstrando que a concordância entre eles, apesar de significativa, não é tão forte.

O kappa médio para os quatro observadores em relação ao tipo de diagnóstico foi de 0,794 (IC95% = 0,314 – 1,274), ou seja, os examinadores concordaram em 181 casos das 230 lesões colorretais avaliadas na amostra.

5.3.2 Tipo histológico de pólipos (hiperplásico e adenomatoso)

No diagnóstico referente à classificação do tipo de pólipo, observou-se que nas comparações entre os patologistas todas as classificações se caracterizaram como sendo ótimas, onde os valores do índice kappa oscilaram entre 0,821 e 0,954.

O maior índice de concordância ($k = 0,954$) foi obtido entre os observadores 1 e 4, isto é, estes patologistas estão de acordo em 95,4% do total de acordos possíveis além do acaso, sendo o intervalo de confiança (IC95%) com valores entre 0,910 a 0,997. Esta amplitude evidencia a grande relevância da concordância, pois a baixa variabilidade implica em alta homogeneidade na classificação entre os dois patologistas, caracterizando a precisão do coeficiente (Tabela 16).

Tabela 16: Estimativa do índice kappa (k) entre os observadores para o tipo histológico de pólipo

Classificação	Patologistas	kappa	I.C. 95 %		Classificação kappa	Concordância Relativa (%)
Hiperplásico e Adenomatoso	Obs. 1 / Obs. 2	0,943 ^A	0,895	0,991	Ótima	97,81
	Obs. 1 / Obs. 3	0,852 ^A	0,773	0,930	Ótima	94,27
	Obs. 1 / Obs. 4	0,954 ^A	0,910	0,997	Ótima	98,25
	Obs. 2 / Obs. 3	0,821 ^A	0,735	0,906	Ótima	92,95
	Obs. 2 / Obs. 4	0,943 ^A	0,895	0,991	Ótima	97,81
	Obs. 3 / Obs. 4	0,829 ^A	0,746	0,912	Ótima	92,02

A: Significância aproximada $p < 0,0001$

O segundo maior índice de concordância observado, abrange duas comparações entre o observador 1 e 2 e 2 e 4 ($k = 0,943$), onde concordaram em 94,3% do total de acordos possíveis além daquele que seria esperado pelo acaso. Nos dois casos, a variabilidade associada ao coeficiente também foi baixa e o intervalo de confiança englobou valores entre 0,895 a 0,991, ou seja, considerando

um intervalo de confiança de 95% pode-se dizer que este intervalo deve conter o verdadeiro valor do índice de concordância kappa (Tabela 16).

Quanto ao menor índice de confiabilidade obtido ($k = 0,821$) ocorreu entre os observadores 2 e 3, isto é, concordaram em 82,1% do total de acordos possíveis além do acaso. Mesmo sendo o menor índice detectado a precisão ainda é muito relevante, pois o intervalo com 95% de confiança de 0,735 a 0,906 deve conter o verdadeiro valor do coeficiente cuja classificação oscila de moderada a ótima (Tabela 16).

Como todos os valores obtidos para o índice de concordância foram significantes estatisticamente ($p < 0,0001$), pode-se dizer que a concordância entre os patologistas foi ótima (substancial), sendo a maior delas entre os observadores 1 e 4 e a menor entre os observadores 2 e 3. Este resultado vem ao encontro ao que foi verificado no teste de comparação de proporções que não detectou diferença estatística significativa entre os resultados dos observadores nesta classificação.

O kappa médio para os quatro observadores em relação ao tipo histológico de pólipos foi de 0,852 (IC95% = 0,787 – 0,916), ou seja, os patologistas encontraram o mesmo diagnóstico em 186 dos 228 casos, em média, avaliados na amostra.

5.3.3 Classificação do tipo histológico de pólipos adenomatosos (tubular, túbulo-viloso e viloso)

No diagnóstico referente ao tipo histológico de pólipos adenomatosos evidenciou-se que nas comparações entre os quatro observadores a classificação do índice kappa assume as categorias de regular a fraca, sendo que os valores de

concordância oscilaram de 0,254 a 0,493. Todos os índices apresentaram significância estatística ($p < 0,05$).

O maior índice de concordância ($k = 0,493$) ocorreu entre os patologistas 2 e 4, isto é, estes estão de acordo em 49,3% do total de acordos possíveis além daquele que seria esperado pelo acaso. O intervalo de confiança englobou os valores de 0,362 a 0,624, indicando que a classificação também pode oscilar de fraca a moderada. Ainda, entre estes dois observadores a concordância relativa é de 77,1%, valor não muito expressivo quando comparado aos demais apresentados neste diagnóstico. Já o menor dos índices de concordância ocorreu entre os observadores 1 e 3 ($k = 0,254$), ou seja, estes observadores concordam em apenas 25,4% do total de acordos possíveis além do esperado pelo acaso, índice classificado como fraco (Tabela 17).

Tabela 17: Estimativa do índice kappa (k) entre os observadores para o tipo histológico de pólipos adenomatosos

Classificação	Patologistas	Kappa	I.C. 95%		Classificação kappa	Concordância Relativa (%)
Tubular Túbulo Viloso Viloso	Obs. 1 / Obs. 2	0,446 ^B	0,311	0,581	Regular	80,72
	Obs. 1 / Obs. 3	0,254 ^B	0,152	0,355	Fraca	63,35
	Obs. 1 / Obs. 4	0,422 ^B	0,292	0,551	Regular	76,33
	Obs. 2 / Obs. 3	0,365 ^B	0,235	0,494	Fraca	67,72
	Obs. 2 / Obs. 4	0,493 ^B	0,362	0,624	Regular	77,11
	Obs. 3 / Obs. 4	0,398 ^B	0,269	0,527	Fraca	68,13

B: Significância aproximada $p < 0,001$

Como foi verificado, o grau de concordância foi muito baixo; mesmo avaliando a concordância relativa verificou-se que esta oscilou de 63,3% a 80,7%. Estes valores vêm ao encontro aos resultados obtidos pelo teste de comparações de proporções onde observou-se as maiores diferenças entre os percentuais para a

classificação do tipo histológico do pólipó adenomatoso. Se a menor concordância obtida ($k = 0,254$) entre os observadores 1 e 3 for analisada, pode-se verificar que também foram identificadas as maiores diferenças entre os percentuais de classificação tubular e viloso, indicando uma baixa concordância nos diagnósticos; isto demonstra uma forte coerência nos resultados obtidos.

Para os quatro observadores, o kappa médio foi de 0,291 (IC95% = 0,166 – 0,416). Desta forma, os patologistas foram condizentes em 35 das 169 avaliações, em média, apresentados na amostra, referentes ao tipo histológico do pólipó adenomatoso.

5.3.4 Grau de displasia do pólipó adenomatoso (baixo e alto grau)

No diagnóstico quanto ao grau de displasia a classificação em relação ao índice de concordância foi de fraca a regular, exceto na comparação entre os observadores 3 e 4, onde foi registrado o menor índice ($k = 0,068$), classificado como ausência de concordância. Ainda, neste índice verificou-se que não foi alcançada a significância estatística ($p = 0,278$), valor este superior ao definido como ponto de corte, 5%.

Nos demais índices de concordância que apresentaram significância estatística o maior valor registrado foi entre os observadores 1 e 2 ($k = 0,566$), ou seja, além do esperado pelo acaso estes patologistas concordaram em 56,6% do total de acordos possíveis. Já o menor valor de concordância estatisticamente significativo ocorreu entre os observadores 2 e 4 ($k = 0,191$), o que significa que estes examinadores concordaram apenas em 19,1% do total de acordos possíveis além do esperado pelo acaso, ou seja, concordância fraca (Tabela 18).

Tabela 18: Estimativa do índice kappa (k) entre os observadores para grau de displasia do pólipio adenomatoso

Classificação	Patologistas	kappa	I.C. 95%		Classificação kappa	Concordância Relativa (%)
Baixo e Alto	Obs. 1 / Obs. 2	0,566 ^A	0,355	0,777	Regular	92,17
	Obs. 1 / Obs. 3	0,332 ^A	0,080	0,583	Fraca	90,06
	Obs. 1 / Obs. 4	0,502 ^A	0,224	0,779	Regular	94,67
	Obs. 2 / Obs. 3	0,437 ^A	0,219	0,656	Regular	88,61
	Obs. 2 / Obs. 4	0,191 ^B	0,122	0,648	Fraca	87,95
	Obs. 3 / Obs. 4	0,068 ^C	0,000	0,256	Ausente	89,38

A: $p < 0,0001$.; B: $p < 0,001$; C: $p > 0,05$.

Chama atenção na comparação deste diagnóstico que a variabilidade não se apresentou tão baixa, indicando divergência nos diagnósticos apresentados pelos observadores. Isto fica evidenciado em função da amplitude dos intervalos de confiança que apresentaram valores em torno de 50,0%, aproximadamente, nas comparações entre os observadores.

Os baixos valores registrados para o coeficiente de concordância, sejam eles significativos ou não, demonstram coerência com os resultados até então encontrados, pois na comparação de proporções para o grau de displasia o observador 2, quando comparado aos observadores 3 e 4, foi o que apresentou os menores níveis de significância estatística, indicando uma diferença percentual relevante entre eles, principalmente nos percentuais referentes à categoria de alto grau.

O kappa médio entre os quatro observadores referentes ao grau de displasia dos pólipos adenomatosos foi de 0,420 (IC95% = 0,196 – 0,644), o que equivale a 63 diagnósticos coincidentes de 169 casos, em média, avaliados na amostra.

6 DISCUSSÃO

O paradigma definidor do prognóstico de pacientes com lesões colorretais é o diagnóstico anatomopatológico. Baseado no fato de que a decisão terapêutica vai depender deste diagnóstico, é prioritário uniformizar a interpretação dos diferentes laudos da patologia ², como também conhecer a variabilidade de diagnósticos para uma mesma lesão.

Em qualquer estudo de investigação a questão-chave é a confiabilidade dos procedimentos de medida utilizados. A precisão diagnóstica, ou seja, mesmos achados levando a um mesmo diagnóstico, é um dos fundamentos da patologia cirúrgica ⁶⁹.

Apesar das relevantes implicações, existem poucos estudos avaliando a variabilidade interobservador na elucidação dos pólipos e carcinomas invasivos colorretais e a concordância não é considerada satisfatória ^{20,21,44,66-69}.

Avaliou-se neste estudo a variabilidade interobservador através do índice kappa de Cohen no exame de 230 lesões colorretais. Quatro patologistas com experiência em patologia do trato gastrointestinal examinaram os casos de forma independente e sem conhecimento do diagnóstico prévio dos seus colegas.

No tipo de diagnóstico, onde os casos foram subdivididos em pólipos e carcinoma invasivos, o diagnóstico de pólipo foi encontrado na grande maioria (98,7

- 100%) dos casos do presente estudo, e o de carcinoma invasivo foi a minoria, 0,0 - 1,3% dos casos. Em um estudo da Cleveland Clinic, onde foram avaliados 1523 pólipos adenomatosos, foram encontrados 41 casos de carcinomas invasivos (2,7%), o que se assemelha aos resultados encontrados nesta pesquisa⁹⁷. Outros autores relataram a presença de carcinoma invasivo em 0,2 - 8,3% dos pólipos¹¹⁰⁻¹¹².

Neste estudo, obteve-se uma grande variabilidade quanto ao tipo de diagnóstico, se for mencionado o kappa nas comparações dos observadores dois a dois, pois este variou de 0,000 a 0,798, ou seja, de ausente a moderada. Por outro lado, com base no percentual de concordância relativa, pode-se dizer que os observadores concordam entre si quase que plenamente quanto ao diagnóstico dos pólipos, pois os valores da concordância relativa se apresentam acima de 99,0%. Como 1 determinado observador é comparado a outros 3, se conclui que o nível de concordância relativa não se deve simplesmente ao acaso. O índice de concordância médio entre os quatro observadores foi de 0,794 (IC 95% = 0,314 – 1,274), ou seja, todos os examinadores deram um mesmo diagnóstico em 181 dos 230 avaliações, em média, realizadas na amostra.

Avaliando o observador 4 que não diagnosticou a presença de carcinoma invasivo com os demais examinadores, verifica-se que os demais patologistas detectaram raramente esta lesão na amostra, indicando um grau elevado de coerência nos diagnósticos. Considerando a análise simultânea entre os quatro patologistas, verificou-se que eles discordaram plenamente quanto ao diagnóstico de carcinoma invasivo, o que representa uma concordância de 0,0% na amostra estudada. Cabe observar que apenas três patologistas registraram a presença de

carcinoma invasivo e, entre estes, a concordância foi de 33,3%, ou seja, o diagnóstico coincidiu em um caso dentre 3 possíveis.

Um estudo italiano, multicêntrico que avaliou a variabilidade interobservador no diagnóstico histológico dos pólipos colorretais evidencia uma concordância (kappa) de 0,78, moderada comparando presença ou ausência de carcinoma invasivo ². Nesta pesquisa realizada pela autora e colegas, alguns observadores não obtiveram concordância e outros obtiveram um resultado semelhante ao da literatura, um kappa moderado. Isto se deve, em parte, às diferentes classificações utilizadas pelos patologistas quando se referem a uma mesma doença.

Devido a esta discussão, ficou estabelecido pela OMS, no Consenso de Viena em 2002, que o termo carcinoma invasivo só deveria ser utilizado quando ocorresse invasão da submucosa ¹⁹. Apesar disso, alguns especialistas em patologia do trato gastrointestinal seguem a escola japonesa que considera alterações nucleares e da arquitetura glandular para o diagnóstico de carcinoma ⁵¹.

O manejo clínico ou cirúrgico dos pacientes com pólipos colorretais é ditado pelo diagnóstico anatomopatológico. Assim, o correto diagnóstico é fundamental para que condutas mais agressivas, desnecessárias, sejam evitadas ou condutas conservadoras, porém não resolutivas, no caso em questão, sejam seguidas e a abordagem mais eficaz seja empregada ².

O tratamento de primeira escolha para os adenomas com displasia de alto grau ou carcinomas intramucosos é a polipectomia ou mucosectomia endoscópica ⁴⁵. A necessidade de tratamento cirúrgico complementar depende do risco de metástases linfonodais ou viscerais ⁴⁵. O surgimento destas metástases torna-se possível a partir da invasão da camada submucosa, quando a lesão passa a ser conceituada

como carcinoma invasivo¹⁹. A ocorrência de implantes metastáticos linfonodais, nesse contexto, varia de 3,6-16,2% e de metástases viscerais de aproximadamente 3%^{45,57,58}.

Existem algumas características histológicas que são fatores de mau prognóstico e que aumentam a chance de invasão linfonodal. Dentre elas, o grau de diferenciação, tumores pouco diferenciados ou indiferenciados, grande quantidade de componente mucinoso (mais de 50%) e invasão vascular vão aumentar esse risco e, nesses casos, na grande maioria das vezes, o tratamento cirúrgico será indicado⁴. Para que não seja necessário o tratamento complementar, o carcinoma invasor deve ser totalmente excisado, a profundidade da invasão deve atingir, no máximo, 1.500µm, tem que ser bem ou moderadamente diferenciado, não ter invasão linfo-vascular, nem comprometimento das margens de ressecção³³.

Neste estudo, os pólipos colorretais foram divididos em hiperplásicos e neoplásicos. O percentual de pólipos hiperplásicos variou de 25,2 - 26,9% com mediana de 26,0%, o que vem ao encontro da literatura que relata, em estudos de rastreamento de colonoscopias, um percentual de 9 - 34% deste tipo histológico de pólipo¹¹³⁻¹¹⁶. Por outro lado, os pólipos adenomatosos que na amostra desta pesquisa variaram de 73,1 - 74,8% e mediana de 73,9%, nos estudos de colonoscopias tiveram uma prevalência menor (de 24 - 48%)¹¹³⁻¹¹⁶. Um estudo multicêntrico italiano sobre avaliação interobservador no diagnóstico histológico dos pólipos colorretais, onde foram analisados 100 pólipos colorretais, 20% foram classificados como pólipos hiperplásicos e 80% como pólipos adenomatosos²; tais percentuais não apresentam diferença significativa quando comparados aos resultados da amostra desta pesquisa.

A variabilidade interobservador, dos quatro patologistas, no diagnóstico

histológico dos pólipos colorretais medida pelo índice kappa de Cohen foi classificada como ótima, ou seja, houve poucas discordâncias em relação ao tipo de pólipo. O kappa variou na comparação dos patologistas dois a dois de 0,821 a 0,954. Este resultado é concordante com outros estudos^{68,69}. Em relação aos quatro patologistas o kappa médio foi de 0,852 (IC95% = 0,787 – 0,916), ou seja, encontraram o mesmo diagnóstico em 186 casos de pólipos dos 228 casos analisados, em média, o que se assemelha ao estudo de Constantini et al. que encontraram um kappa médio de 0,89 para esta categoria².

Estes resultados são de extrema importância, pois os pólipos hiperplásicos, apesar de apresentarem algumas mutações como no k-ras são considerados não-neoplásicos¹⁹. Tais pólipos quando pequenos (menores que 5-7 mm), com aspectos macroscópicos típicos, sem depressão na superfície e com padrão de criptas tipo II podem ser deixados "*in situ*", não havendo necessidade de biópsia ou tratamento endoscópico, o que diminui riscos e custos dos exames endoscópicos⁶⁰⁻⁶⁵. Por outro lado, os adenomas são neoplasias intraepiteliais que apresentam anormalidades na arquitetura, citologia e diferenciação que, agrupadas, levam o nome de displasia²². São lesões pré-cancerosas que sofrem mutações genéticas do gene APC, K-ras, DCC, p53, dentre outras, que estão envolvidas na seqüência adenoma-carcinoma^{4,19,23}. Estes pólipos adenomatosos devem ser submetidos à polipectomia ou mucosectomia endoscópica e enviados para o exame anatomopatológico que, como já foi citado anteriormente, vai determinar a melhor conduta a seguir⁴⁵.

Os pólipos adenomatosos foram classificados quanto ao tipo histológico (tubular, túbulo-viloso e viloso) e quanto ao grau de displasia (baixo e alto grau).

Em relação ao tipo histológico dos pólipos adenomatosos, encontrou-se 54,2 - 87,1% de adenomas tubulares com mediana de 68,2%, 8,8 – 39,2% de túbulo-

vilosos com mediana de 29,4%, e 0,6 – 6,6% de vilosos com mediana de 4,1%. Estes achados apresentam valores próximos aos obtidos no National Polyp Study, realizado em Nova York em 1990, no que se refere à amplitude dos percentuais encontrados. Este estudo americano foi um ensaio clínico randomizado que analisou 3.371 pólipos adenomatosos de 1867 pacientes ¹¹⁷. Foram avaliados fatores de riscos dos pacientes e dos pólipos e sua associação com a displasia de alto grau. O tamanho do adenoma e a extensão do componente viloso, assim como idade acima de 60 anos, são fatores de risco, independentes, que estão relacionados com a atipia de alto grau. Dos pólipos analisados neste estudo 87% eram adenomas tubulares, 8% túbulo-vilosos e 5% vilosos ¹¹⁷. Apesar dos resultados parecerem semelhantes, a comparação deste trabalho com o que se realizou mostra diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$), ou seja, os valores detectados pelo National Polyp Study foram superiores as medianas encontradas nesta pesquisa.

No que se refere ao tipo histológico dos adenomas a variabilidade foi grande: obteve-se, na comparação dos patologistas dois a dois, um kappa que variou de 0,254 a 0,493, ou seja, concordância de fraca a regular. Na concordância dos quatro patologistas o kappa médio foi de 0,291 (IC95% = 0,166 – 0,416), onde em apenas 35 casos foi dado o mesmo diagnóstico por todos os observadores dos 169 casos, em média, analisados. Terry et al. avaliaram 190 pólipos adenomatosos e relataram um kappa de 0,48 para o tipo histológico de adenoma, dividindo em tubular, túbulo-viloso e viloso, porém quando agruparam em duas categorias, com ou sem componente viloso, o kappa foi para 0,65 ³⁶. Estes resultados evidenciam uma concordância nesta categoria superior a que foi relatada no presente estudo. Em outro trabalho, de Yoon H et al., foi encontrado um kappa de 0,46 no tipo histológico de adenoma com uma variabilidade menor que a deste estudo ¹¹⁸. Nessa categoria,

a variabilidade foi grande, mas a repercussão destes resultados não é relevante de uma forma direta, pois a conduta não difere somente pela diferença do tipo histológico. Porém, sabe-se que quanto maior o tamanho do pólipó e quanto maior o componente viloso, mais chance terá de apresentar displasia de alto grau e carcinoma invasivo ¹.

A OMS é bastante clara ao afirmar que lesões de arquitetura predominantemente tubular, com mais de 20% de componente viloso, devem ser classificadas como adenoma túbulo-viloso ou vilo-tubular. O inverso também é verdadeiro: uma lesão com arquitetura predominantemente vilosa, com componente tubular representando mais de 20%, deve ser classificada como adenoma túbulo-viloso ou vilo-tubular ¹⁹. Dois fatores, no mínimo, devem ser considerados ao avaliar as possíveis causas da grande variabilidade, quanto ao tipo histológico dos adenomas, encontrada nesta pesquisa. Um deles é a ausência de uma definição clara para o que deve ser chamado de vilo ou componente viloso. A OMS diz que a arquitetura vilosa está presente quando a altura das glândulas exceder duas vezes a espessura da mucosa colorretal normal ¹⁹. No entanto, na avaliação destas lesões, freqüentemente é perdido o padrão da espessura da mucosa normal, já que, muitas vezes, são feitos cortes tangenciados de uma lesão elevada, o que pode dificultar esta classificação. Outro, é a subjetividade na quantificação da presença de um ou outro componente glandular. Além disso, alguns autores acreditam que a variabilidade pode aumentar por intermédio dos diferentes campos da lâmina que são utilizadas pelo patologista ao dar um diagnóstico, pois este pode concentrar-se em um ou mais quadrantes que considere mais importante sem uma definição criteriosa desta seleção ¹¹⁹. Contudo, é importante ficar claro que todos os pólipos

deste estudo foram incluídos totalmente, ou seja, toda a extensão do pólipó, o que minimizaria esta possível fonte de confusão.

Quanto ao grau de displasia, foram diagnosticados 87,4 – 95,9% adenomas com displasia de baixo grau com mediana de 91,7%, e 4,1 -12,6% adenomas com displasia de alto grau com mediana de 8,3%. Fenoglio-Preiser et al. descrevem que do total de adenomas aproximadamente 5% apresentam displasia de alto grau, ou seja, semelhante ao encontrado neste estudo ¹. Outros autores como Morson dizem que a prevalência da displasia de alto grau depende da maneira como os adenomas são coletados. Segundo eles, registros de endoscopias evidenciam uma frequência aumentada desta característica ³⁷. Dados mais fidedignos seriam os obtidos de material cirúrgico ou autópsias, onde a displasia de alto grau está presente em aproximadamente 2% dos adenomas ³⁷.

No que concerne ao grau de displasia encontrou-se um kappa de ausente a regular que variou, nas comparações dos observadores dois a dois, de 0,068 a 0,566, ou seja, uma concordância baixa entre os patologistas. O kappa médio foi de 0,420 (IC95% = 0,196 – 0,644), significando que os quatro examinadores concordaram em 63 dos 169 casos, em média, avaliados, nesta categoria. Os resultados desta pesquisa apresentaram uma concordância superior à descrita por Yoon H et al., de 0,34 nesta categoria ¹¹⁸. Por outro lado, encontrou-se uma variabilidade maior que à relatada por Terry et al. que descrevem um kappa de 0,69 em relação ao grau de displasia dividida em duas categorias, baixo e alto grau ³⁶.

Fenger et al. publicaram um trabalho avaliando a reprodutibilidade intra e interobservador na avaliação do grau de displasia dos adenomas colorretais comparando dois sistemas classificatórios, Konishi-Morson System (KMS) e Kozuka ²¹. O KMS divide a displasia em três graus: leve, moderada e severa, podendo ser

utilizadas duas categorias: leve/moderada *versus* severa. O KMS utiliza para definir a graduação, configuração tubular, polaridade nuclear, orientação e estrutura, conteúdo de mucina, dentre outros critérios. O sistema Kozuka descreve cinco categorias, sendo consideradas displásicas da III-V; o critério que define o grau é a pseudoestratificação epitelial ²¹. No trabalho de Fenger et al. o Kozuka grau V foi subdividido em três graus e denominado Extended Kozuka System (EKS), tendo incluído o carcinoma *in situ* (CIS) e o carcinoma intramucoso (IMC). O EKS pode utilizar dois graus, um para leve/moderada/severa e outro para CIS/IMC. Estes autores publicaram resultados surpreendentes quanto ao grau de displasia comparando estes dois sistemas classificatórios quando modificados para duas categorias, conforme foi descrito anteriormente, tiveram um kappa de 0,76 para o EKS e 0,80 para o KMS ²¹. Apresentaram uma melhor concordância nesta categoria, superior a todos os outros trabalhos encontrados na literatura ^{2, 20,21, 34,36,118}.

Uma grande variabilidade em relação ao grau de displasia não ocorre somente com a neoplasia colorretal, mas também há relatos de kappa 0,20 a 0,45 em estudos de mama, colo uterino, próstata e lesões orais não invasivas ³⁶. Essa divisão em displasia de baixo e alto grau é importante, pois a presença da displasia de alto grau tem uma forte correlação com o carcinoma invasivo. A percentagem de adenomas com alterações displásicas severas e com carcinoma invasivo aumenta significativamente com o tamanho do pólip, arquitetura vilosa, multiplicidade de adenomas e com a idade maior que 60 anos ¹. A prevalência de câncer em adenomas menores que 1 cm é de aproximadamente 1%, nos que tem entre 1 e 2 cm, é de 10% e nos pólipos adenomatosos maiores que 2 cm a taxa de malignidade pode chegar até a 50% ³⁷. A taxa de malignidade para os adenomas tubulares é de 5%, 22% nos túbulo-vilosos e chega a 40% nos vilosos. A taxa alta para os túbulo-

vilosos sugere que estes, com o tipo histológico misto, se comportam mais como os vilosos³⁷. Por outro lado, a completa excisão de um pólipó, mesmo com displasia de alto grau é o tratamento definitivo, porém excisão parcial de lesões com displasia de baixo grau podem representar porções superficiais de um adenocarcinoma polipóide³⁴. Assim, é muito mais importante detectar a invasão da submucosa e avaliar a retirada completa do pólipó adenomatoso do que o grau de displasia³⁴.

Atualmente, os patologistas estão passando por um período delicado em relação ao diagnóstico adequado das displasias e dos tumores invasivos iniciais que apresentam diferentes classificações, ou seja, critérios diversificados são utilizados no diagnóstico destas lesões e, nem sempre, variabilidade é sinônimo de erro ou ignorância e não deve ser subavaliada⁸⁰.

Alguns autores como Morris sugerem que o patologista deve transmitir o máximo de informações possíveis, baseado nos fatos, sem adição de dados extras que advenham de suposições ou conclusões pessoais⁷⁹.

Para que uma classificação histopatológica possa ser utilizada deve ser reprodutível pelos diferentes profissionais, ter abrangência internacional e significância clínica. O percentual de variabilidade é que vai dizer se pode-se ou não confiar nos diagnósticos anatomopatológicos. Se um patologista utiliza critérios totalmente diversos de outro profissional desta área na classificação da presença de uma doença a concordância entre eles será meramente casual⁴³.

Diferentes estratégias são propostas para diminuir a variabilidade interobservador no diagnóstico histológico dos pólipos colorretais. Dentre elas, estabelecer protocolos que devem ser seguidos como guias para se chegar a um diagnóstico, revisão das lâminas por dois ou mais patologistas, nos casos de

displasia de alto grau ou carcinoma invasivo, promover reuniões anatomoclínicas, discussões de casos com microscópio de várias cabeças ou sistema de vídeo-microscópio para que as conseqüências possam ser minimizadas e o paciente tenha um correto diagnóstico e o melhor tratamento ^{2,86-88,119}. A exemplo da displasia no contexto da doença inflamatória intestinal, onde uma classificação de alto grau deve ser ratificada por um segundo patologista antes de um procedimento agressivo, os pólipos classificados como de alto grau que necessitem de uma nova abordagem terapêutica, talvez, também devam ser examinados por um segundo patologista ³⁸. Algumas vezes, é difícil diferenciar a displasia da lesão polipóide dos adenomas da lesão da doença inflamatória intestinal. Sendo assim, devemos sempre avaliar se a atipia envolve o pólipo, o pedículo e a mucosa adjacente ou somente o pólipo, para que seja feito o procedimento terapêutico mais adequado ³⁸.

Na maioria das vezes, o emprego dos sistemas classificatórios na prática diária ocorre sem estudos internacionais interinstitucionais adequados para testá-los ¹⁰⁴. Alguns autores afirmam que a variabilidade interobservador em estudos realizados em uma instituição é menor do que a interinstitucional. Isto se deve ao fato de que cada serviço aplica rotinas e critérios próprios na prática diária para chegar a um desempenho mais eficaz ^{104,119}.

Está estabelecido que a variação na graduação histológica internacional é grande e, muitas vezes, subestimada, de difícil resolução e um dos maiores problemas de relevância clínica ¹⁰⁴. Sendo assim, devem ser tomadas medidas no sentido de reduzir essa variabilidade.

De uma maneira geral, levando-se em consideração as coincidências identificadas em todos os resultados referentes às quatro variáveis investigadas no estudo, verificou-se que a concordância geral observada foi alcançada em 117 dos

230 casos avaliados pelos patologistas na amostra, ou seja, eles concordam plenamente em 50,8% dos diagnósticos. Devido a grande variabilidade encontrada nas classificações, a possibilidade de se calcular um índice kappa global fica comprometida. Isto ocorre em função da não satisfação de alguns pressupostos básicos que acabam reduzindo a credibilidade e confiabilidade dos resultados.

É importante ficar claro que ao se utilizar sistemas de graduação, estes são aplicados a alterações histológicas contínuas, ou seja, são instrumentos facilitadores das medições e da comunicação entre os profissionais. A resposta correta é estabelecida em consensos internacionais ou em referências de alguns serviços e/ou laboratórios. Patologistas individuais são muito bons em reconhecer diferenças quantitativas e distingui-las num valor de até 5% nas diferentes avaliações. O problema existe em transferir esta habilidade em graduações que permita que diferentes patologistas de lugares diversos façam as mesmas comparações e dêem um resultado uniforme e reprodutível, diminuindo, assim, a variabilidade interobservador e interinstitucional ¹⁰⁴. Existem algumas tendências em relação à utilização de avaliações virtuais no diagnóstico das doenças. Cross SS et al. publicaram um estudo onde foram avaliados 100 pólipos colorretais (50 hiperplásicos e 50 adenomas) por cinco patologistas através de fotos virtuais, seis fotos de cada caso. Eles obtiveram índices kappa de 0,9-1,0, considerado excelente, na avaliação da concordância interobservador. O tempo, que também foi avaliado, ao dar cada diagnóstico foi menor que o da maneira tradicional. Sendo assim, concluíram que este método foi bastante eficaz e reprodutível ¹²⁰.

Estudos bem definidos e criteriosos são necessários para se identificar estratégias mais efetivas em relação a se alcançar uma melhor reprodutibilidade nos diagnósticos histológicos e minimizar os riscos para os pacientes ².

7 CONCLUSÃO

Quanto ao tipo histológico das lesões colorretais (pólipo e carcinoma invasivo), o kappa variou de 0,000 a 0,798, com um kappa médio moderado de 0,794 (IC 95% = 0,314 – 1,274).

No diagnóstico histológico de pólipos hiperplásicos *versus* adenomatosos, os valores do índice kappa oscilaram de 0,821 a 0,954, com um kappa médio excelente de 0,852 (IC 95% = 0,787 – 0,916).

Em relação ao tipo histológico dos pólipos adenomatosos, o kappa oscilou de 0,254 a 0,493, com um kappa médio fraco de 0,291 (IC 95% = 0,166 – 0,416).

Quanto ao grau de displasia dos pólipos adenomatosos, o kappa variou de 0,068 a 0,566, com um kappa médio regular de 0,420 (IC 95% = 0,196 – 0,644).

A concordância geral observada para a amostra foi de 50,8% para os quatro patologistas, representado 117 concordâncias em 230 casos avaliados.

8 REFERÊNCIAS

1. Fenoglio – Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. Carcinomas and Other Epithelial and Neuroendocrine Tumors of the Large Intestine. In: Fenoglio – Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. *Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text*. 2^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. 909-1068.
2. Costantini M, Sciallero S, Giannini A, Gatteschi B, Rinaldi P, Lanzanova G, et al. Interobserver agreement in the histologic diagnosis of colorectal polyps: the experience of the multicenter adenoma colorectal study (SMAC). *Journal of Clinical Epidemiology* 2003;56:209-14.
3. Lane N, Kaplan H, Pascal RR. Minute adenomatous and hyperplastic polyps of the colon: Divergent patterns of epithelial growth with specific associated mesenchymal changes. Contrasting roles in the pathogenesis of carcinoma. *Gastroenterology* 1971;60:537-51.
4. Pascal RR. Dysplasia and Early Carcinoma in Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Adenomas. *Human Pathology* 1994;25(11):1160-71.
5. Fenoglio – Preiser CM, Lane N. The anatomical precursor of colorectal carcinoma. *Cancer* 1974;8:19-23.
6. Williams AR, Balasooriya BA, Day DW. Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool. *Gut* 1982;23:835-42.

7. Clark JC, Collan Y, Eide TJ, Esteve J, Ewen S, Gibbs NM et al. Prevalence of polyps in an autopsy series from areas with varying incidence of large-bowel cancer. *Int Journal Cancer* 1985;36:179-86.
8. Rex DK, Smith JJ, Ulbright TM, Lehman GA. Distal colonic hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas in asymptomatic average-risk subjects. *Gastroenterology* 1992;102:317-9.
9. Zauber A, Winawer SJ, Diaz B , O'Brien MJ, Gottlieb LS, Stenberg SS et al. National Polyp Study: the association of colonic hyperplastic polyps and adenomas. *American Journal of Gastroenterology* 1988;83:1060-4.
10. Blue MG, Sivak MV, Achkar E, Matzen R, Stahl RR. Hyperplastic polyps seen at sigmoidoscopy are markers for additional adenomas seen at colonoscopy. *Gastroenterology* 1991;100:564-6.
11. Achkar E, Winawer S. A hyperplastic polyp is discovered on flexible sigmoidoscopy. Is full colonoscopy indicated? *American Journal of Gastroenterology* 1990;85:367-70.
12. Ansher AF, Lewis JH, Fleischer DE, Cattau EL Jr, Collen MJ, O'Kieffe DA et al. Hyperplastic colonic polyps as a marker adenomatous colonic polyps. *American Journal of Gastroenterology* 1989;84:113-7.
13. Provenzale D, Garret J, Condon S, Sandler R. Risk for colon adenomas in patients with retosigmoid hyperplastic polyps. *Ann Intern Med* 1990;113:760-3.
14. Meziere JT, Kastens D, Guild R, Welsh J. Colonoscopy in patients with polyps on proctosigmoidoscopy. *Am J Gastroenterol* 1988;83:1054-8.
15. Coode PE, Chan KW, Chan YT. Polyps and diverticula of the large intestine: a necropsy survey in Hong Kong. *Gut* 1985;26:1045-8.
16. Cappell MS, Forde KA. Spatial clustering of multiple hyperplastic, adenomatous and malignant colonic polyps in individual patients. *Dis Colon Rectum* 1989;32:641-52.

17. Goldman H, Ming SC, Hickock D. Nature and significance of hyperplastic polyps of the human colon. *Arch Pathol* 1970;89:349-54.
18. Norfleet RG, Ryan ME, Wyman JB. Adenomatous and hyperplastic polyps cannot be reliably distinguished by their appearance through the fiberoptic sigmoidoscope. *Dig Dis Sci* 1988;33:1175-7.
19. Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P. Carcinoma of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA. *World Health Organization Classification of Tumours- Pathology and Genetics- Tumours of the Digestive System*. 3^a ed. Lyon: IARC Press; 2000. 105-43.
20. Jensen P, Krogsgaard MR, Christiansen J, Braendstrup O, Johansen A, Olsen J. Observer Variability in the Assessment of Type and Dysplasia of Colorectal Adenomas, Analyzed Using Kappa Statistics. *Dis Colon Rectum* 1995;38:195-8.
21. Fenger C, Bak M, Kronborg O, Svanholm H. Observer reproducibility in grading dysplasia in colorectal adenomas: comparison between two different grading systems. *J Clin Pathol* 1990;43:320-4.
22. Konishi F, Morson BC. Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopy survey. *J Clin Pathol* 1982;35:830-41.
23. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975;36:2251-70.
24. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps / serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990;14:524-37.
25. Veress B, Gabrielsson N, Granqvist S, Billing H. Mixed Colorectal Polyps. An Immunohistologic and Mucin- histochemical Study. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26(10):1049-56.
26. Higuchi T, Jass JR. My approach to serrated polyps of the colorectum. *J Clin Pathol* 2004;57:682-6.

27. Rex DK, Ulbright TM, Cummings OW. Coming to terms with pathologists over colon polyps with cancer or high-grade dysplasia. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(1):1-3.
28. Richards WO, Webb WA, Morris SJ, Davis RC, McDaniel L, Jones L et al. Patient management after endoscopic removal of the cancerous colon adenoma. *Ann Surg* 1987;205(6):665-70.
29. Speroni AH, Meiss RP, Calzona C, Castelletto RH, Jmelnitzky A, Chopita N et al. Early Colorectal cancer - Follow-up after Endoscopic Polypectomy. *Endoscopy* 1988;20:18-20.
30. Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, Macrae FA, Williams CB. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984;25:437-44.
31. Lane N, Kaye GI. Pedunculated adenomatous polyp of the colon with carcinoma, lymph node metastasis, and suture-line recurrence. *Am J Clin Pathol* 1967; 48:170-82.
32. Fenoglio-Preiser CM, Kay GI, Lane N. Distribution of human colonic lymphatics in normal, hyperplastic and adenomatous tissue, its relationship to metastasis from small carcinomas in pedunculated adenomas with two case reports. *Gastroenterology* 1973;60:51-66.
33. Cooper HS, Deppisch LM, Kahn EI, Lev R, Manley PN, Pascal RR et al. Pathology of the malignant colorectal polyp. *Human pathology* 1998;29:15-26.
34. Brown LJR, Smeeton NC, Dixon MF. Assessment of dysplasia in colorectal adenomas: an observer variation and morphometric study. *J Clin Pathol* 1985; 38:174-9.
35. West B, Mitsuhashi T. Cancer or high-grade dysplasia? The present status of the application of the terms in colonic polyps. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(1): 4-6.

36. Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, Potter JD, Haile RW, Fenoglio-Preiser CM. Reliability in the classification of advanced colorectal adenomas. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2002;11:660-3.
37. Morson BC, Dawson IMP, Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA et al. Epithelial tumours of the large intestine. In: Morson BC, Dawson IMP, Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA et al. *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology*. 4^a ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2003. 551-609.
38. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio-Preiser CM, Haggitt RC et al. Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease: Standardized Classification with Provisional Clinical Applications. *Human Pathology* 1983; 14(11):931-68.
39. Ulrich B, Kniemeyer HW, Borchard F, Schacht U. Diagnosis and therapy of colorectal polyps with special reference to adenomas. *Fortschr Med* 1982; 100(44):2047-53.
40. Fenoglio-Preiser CM, Pascal RR. Colorectal adenomas and cancer: pathologic relationship. *Cancer* 1982;50(11):2601-8.
41. Fenoglio CM, Kaye GI, Pascal RR, Lane N. Defining the precursor tissue of ordinary large bowel carcinoma: implications for cancer prevention. *Pathology Annual* 1977;12(1):87-116.
42. Baak JPA, Langley FA, Talerman A, Delemarre JFM. Interpathologist and Intrapathologist Disagreement in Ovarian Tumor Grading and Typing. *Anal Quant Cytol Histol* 1986;8(4):354-7.
43. Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, Greenson JK, Haber MM, Hart J et al. Reproducibility of the Diagnosis of Dysplasia in Barrett Esophagus: A Reaffirmation. *Human Pathology* 2001;32(4):368-78.
44. Rex DK, Alikhan M, Cummings O, Ulbright TM. Accuracy of pathologic interpretation of colorectal polyps by general pathologists in community practice. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999;50(4):468-74.

45. Teixeira CR, Mucenic M. Câncer Colorretal Precoce. Magalhães F, Cordeiro FT, Quilici F, Machado G, Amarante HM, Prolla JC, Leitão OR, Alves PRA, Sakai P. Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica (Livro da SOBED). 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2004. 533-7.
46. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM. The Vienna Classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47(2): 251-5.
47. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002;51:130-1.
48. Cooper HS. Surgical pathology of endoscopically removed malignant polyps of the colon and rectum. *Am J Surg Pathol* 1983;7:613-23.
49. Slemmer JR, Cooper HS. Carcinoma of the colon and rectum. In: Norris HT. Pathology of the Colon, Small intestine and Anus. 2nd ed. Nova York, NY. Churchill Livingstone; 1991. 225-62.
50. Fenoglio-Preiser CM, Pascal RR, Perzin KH. Tumors of the intestines . In: Hartmann WH, Sobin LH. Atlas of Tumor Pathology . 2nd ed. Washington. Armed Forces Institute of Pathology; 1990. 117-8.
51. Willis J, Riddell RH. Biology versus terminology: east meets West in surgical pathology. *Gastrointest Endosc* 2003;57(3):369-76.
52. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, Lewin KJ, Riddell RH, Shimoda T et al. Differences in the diagnostic criteria used by Japanese and Western pathologists to diagnose colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82(1):60-9.
53. Paris Workshop Participants. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions. *Gastrointest Endosc* 2003;58(6):43.
54. Teixeira CR. Current status of depressed colorectal neoplasia in Latin America. *Early Colorectal Cancer* 2004;8:57-60.

55. Teixeira CR, Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G et al. Flat elevated colorectal neoplasms exhibit a high malignant potencial. *Oncology* 1996;53(2):89-93.
56. Tanaka S, Haruma K, Oka S, Takahashi R, Kunihiro M, Kitadai Y et al. Clinicopathological features and endoscopic treatment of superficially spreading colorectal neoplasms larger than 20mm. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001; 54(1):62-6.
57. Tanaka S, Haruma K, Oh-E H, Nagata S, Hirota Y, Furudo A et al. Conditions of curability after endoscopic resection for colorectal carcinoma with submucosally massive invasion. *Oncology Reports* 2000;7(4):783-8.
58. Moreira LF, Teixeira CR. Metástase linfonodal em tumores precoces do reto. *Arq Gastroenterol* 1992;29:51-5.
59. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implication for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89(2):328-36.
60. Teixeira CR. Colonoscopia com Magnificação de Imagem e Cromoscopia das Lesões Colorretais. Magalhães F, Cordeiro FT, Quilici F, Machado G, Amarante HM, Prolla JC, Leitão OR, Alves PRA, Sakai P. *Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica (Livro da SOBED)*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2004. 114-9.
61. Kudo S, Hirota S, Nakajima T, Hosobe S, Kusaka H, Kobayashi T et al. 1 Colorectal tumours and pit pattern. *Clin Pathol* 1994;47(10):880-5.
62. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusako H, Watanabe H et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointestinal Endosc* 1996;44(1):8-14.
63. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H, Kogure E. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy* 2001;33(4):367-73.

64. Konishi K, Kaneko K, Kurahashi T, Yamamoto T, Kushima M, Kanda A et al. A Comparison of magnifying and non-magnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal polyps: A prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003;57(1): 48-53.
65. Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, Shorhouse AJ, Brown S, Sanders DS et al. Efficacy of high magnification chromoscopy colonoscopy for the diagnosis of neoplasia in flat and depressed lesions of the colorectum: a prospective analysis. *Gut* 2004;53(2):284-290.
66. Brown LJR, Smeeton NC, Dixon MF. Assessment of dysplasia in colorectal adenomas: an observer variation and morphometric study. *Journal of Clinical Pathology* 1985;38:174-9.
67. Clark JC, Collon Y, Eide TJ, Esteve J, et al. Prevalence of polyps in an autopsy series from areas with varying incidence of large bowel cancer. *Int J Cancer* 1985;36:179-86.
68. Demers RY, Neale AV, Budder H, Schade WJ. Pathologist agreement in the interpretation of colorectal polyps. *AM J Gastroenterol* 1990;85:417-21.
69. Cross SS, Betmouni S, Burton JL, Dube AK, Feeley KM, Halbrook MR et al. What levels of agreement can be expected between histopathologists assigning cases to discrete nominal categories? A study of the diagnosis of hyperplastic and adenomatous colorectal polyps. *Mod Pathol* 2000;13(9):941-4.
70. Foucar E. Error Identification: a surgical pathology dilemma. *Am J Surg Pathol* 1998;22(1):1-5.
71. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
72. Silva EF, Pereira MG. Avaliação das estruturas de concordância e discordância nos estudos de confiabilidade. *Rev Saúde Pública* 1998;32:383-93.
73. Brennan P, Silman A. Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures. *BMJ* 1992;304:1491-4.

74. Cross SS. Kappa statistics as indicators of quality assurance in histopathology and cytopathology. *J Clin Pathol* 1996;49(7):597-9.
75. Cross SS. Grading and scoring in histopathology. *Histopathology* 1998;33(2):99-106.
76. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. Nova York: Wiley; 2000.
77. Silcocks P. Some issues in observer error studies in pathology. *J Pathol* 1992; 168:255-6.
78. Langley FA, Baak JPA, Oort J. Diagnosis Making: Error sources. In: Baak JPA, Oort J. *A Manual of Morphometry in Diagnostic Pathology*. 1^a ed. Berlin: Springer-Verlag; 1983. 19-27.
79. Morris JA. Information and observer disagreement in histopathology. *Histopathology* 1994;25:123-8.
80. Foucar E. Do pathologists play dice? Uncertainty and early histopathological diagnosis of common malignancies. *Histopathology* 1997;31(6):495-502.
81. Foucar E. Individuality in the specialty of surgical pathology: Self-expression or just another source of diagnostic error? *Am J Surg Pathol* 2000;24(11):1573-6.
82. Ioachim HL. On Variability, standartization and error in diagnostic pathology. *Am J Surg Pathol* 2001;25(8):1101-3.
83. Ackerman AB. Readers of dermatopathology: practical and conceptual at seven years of age: old enough to be told a secret. *Dermatopathology: Practical and Conceptual* 2000;7:1-3.
84. Murphy WM. The evolution of the anatomic pathologist from medical consultant to information specialist. *Am J Surg Pathol* 2002;26(1):99-102.
85. Murthy MSN, Derman H. Quality assurance in surgical pathology: personal and peer assessment. *Am J Clin Pathol* 1981;75:462-6.
86. Troxel DB. Error in Surgical Pathology. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1092-5.

87. Ramsay AD. Errors in histopathology reporting: detection and avoidance. *Histopathology* 1999;34:481-90.
88. Prescott RJ, Wells S, Bisset DL, Banerjee SS, Harris M. Audit of tumour histopathology reviewed by a regional oncology center. *J Clin Pathol* 1995;48:245-9.
89. Kronz JD, Westra WH, Epstein JI. Mandatory second opinion surgical pathology at a large referral hospital. *Cancer* 1999;86:2426-35.
90. Furness PN, Lauder I. A questionnaire-based survey of errors in diagnostic histopathology throughout the United Kingdom. *J Clin Pathol* 1997;50:457-60.
91. Sinard JH, Morrow JS. Informatics and Anatomic Pathology: Meeting Challenges and Charting the Future. *Human Pathology* 2001;32(2):143-8.
92. Renshaw AA, Pinnar NE, Jiorutec MR, Young ML. Blinded Review as a Method for Quality Improvement in Surgical pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:961-3.
93. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PAC et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? A Framework for Improvement. *JAMA* 1999;282:1458-65.
94. Kempson RL. Checklists for Surgical Pathology Reports: An important step forward. *Am J Clin Pathol* 1993;100(3):196-7.
95. Cross SS, Feeley KM, Angel CA. The effect of four interventions on the informational content of histopathology reports of resected colorectal carcinomas. *J Clin Pathol* 1998;51:481-2.
96. Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, Fenoglio-Preiser CM, Rossini FP. Colorectal adenomas containing invasive carcinoma: Pathological assessment of lymphnode metastatic potential. *Cancer* 1989;64:1937-47.
97. Cranley JP, Petras RE, Carey WD, Paradis K, Sivak MV. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? *Gastroenterology* 1986;91(2):419-27.

98. Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, Carey WD, Fazio VW. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109(6):1801-07.
99. Shrout PE. Measurement reliability and agreement in psychiatry. *Stat Methods Med Res* 1998;7:301-17.
100. Elston CW. Grading of invasive carcinoma of breast. In: Page DL, Anderson TJ. *Diagnostic Histopathology of the Breast*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1987. 300-11.
101. Geboes K, Riddell R, Ost A, Jensfelt B, Persson T, Lofberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut* 2000;47(3):404-9.
102. Morson BC, Pang LSC. Rectal biopsy an aid to cancer control in ulcerative colitis. *Gut* 1967;8:423-34.
103. Williams CB, Geraghty JM. Malignant Polyp: When to operate: The St. Mark's experience. *Can J Gastroenterol* 1990;4:549-53.
104. Furness PN, Assmann KJM, Cosyns JP, Dorman AM, Hill CM, Waldherr R et al. International Variation in Histologic Grading is Large, and Persistent Feedback Does Not Improve Reproducibility. *Am J Surg Pathol* 2003;27(6):805-10.
105. Wakely SL, Baxendine-Jones JA, Gallagher PJ, Mullee M, Pickering R. Aberrant Diagnosis by Individual Surgical Pathologists. *Am J Surg Pathol* 1998;22(1):77-82.
106. Nunes JA. Risk, uncertainty and innovation in biomedicine: tumour pathology and translational research. Trabalho do Centro de Estudos Sociais da Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra. Apresentado no Congresso da Sociedade de Estudos Sociais e da Associação Europeia da Ciência e Tecnologia. Vienna. 2000; 1-20.
107. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and Grading of Gastritis: The Updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996;20(10):1161-81.

108. Marconi MDA, Lakatos EM. Técnicas de pesquisa: planejamento e execução de pesquisas, amostragens e técnicas de pesquisas, elaboração, análise e interpretação de dados. 3^a.ed. São Paulo: Atlas, 1996.
109. Callegari-Jaques SM. Bioestatística: Princípios Básicos e Aplicações. Porto Alegre: Artmed Editora SA, 2003.
110. Wolff WI, Shinya H. Definitive treatment of malignant polyps of the colon. *Ann Surg* 1975;182:516-24.
111. Colacchio TA, Forde KA, Scantlebury VP. Endoscopic polypectomy: inadequate treatment for invasive colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1981;194:704-7.
112. Nivatvongs S, Goldberg SM. Management of patients who have polyps containing invasive carcinoma removed via colonoscope. *Dis Colon Rectum* 1978;21(1):8-11.
113. Johnson DA, Guiney MS, Volpe RJ, Jones DM, Van Ness MM, Chobanian SJ et al. A prospective study of the prevalence of colonic neoplasms in asymptomatic patients with an age-related risk. *Am J Gastroenterol* 1990;85:969-75.
114. Rex DK, Lehman GA, Hawes RH, Ulbright TM, Smith JJ. Screening colonoscopy in asymptomatic average-risk persons with negative fecal occult blood tests. *Gastroenterology* 1991;100:64-70.
115. Disario JA, Foutch PG, Mai HD. Prevalence and malignant potential of colorectal polyps in asymptomatic average-risk men. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:941-9.
116. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:162-8.
117. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Stenberg SS, Diaz B et al. National Polyp Study: patient and polyp characteristics associated with high grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990;98(2):371-9.

-
118. Yoon H, Martin A, Benamouzig R, Longchamp E, Deyra Jacques, Chaussade S et al. Inter-observer agreement on histological diagnosis of colon polyps: The APACC study 2002;26(3):220-4.
 119. Cramer SF. International Variation in Histologic Grading is Large and Persistent Feedback Does Not Improve Reproducibility. *Am J Surg Pathol* 2004;28(2): 273-4.
 120. Cross SS, Burton JL, Dubé AK, Feeley KM, Lumb PD, Stephenson TJ, Start RD. Offline telepathology diagnosis of colorectal polyps: a study of interobserver agreement and comparison with glass slide diagnoses. *J Clin Pathol* 2002;55: 305-8.

9 ARTIGO: VARIABILIDADE INTEROBSERVADOR NO DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DOS PÓLIPOS COLORRETAIS

Interobserver Variability in the Histological Diagnosis of Colorectal Polyps¹

Cerato MM, Cerato NL, Meurer L, Edelweiss MI, Putten AC, Golbspan L

RESUMO

O tratamento clínico dos pacientes com pólipos colorretais é principalmente baseado na histologia das lesões removidas. Em consequência, o diagnóstico histológico tem um papel muito importante na decisão terapêutica e a uniformidade de interpretação dos diferentes laudos de patologia é essencial. Apesar destas relevantes implicações, poucos estudos existem avaliando a variabilidade interobservador na elucidação dessa doença e a concordância não é considerada satisfatória.

Objetivo: avaliar a variabilidade interobservador no diagnóstico histológico dos pólipos colorretais.

Metodologia: foram avaliados 230 pólipos colorretais no Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Quatro patologistas examinaram todas as

¹ Artigo enviado para Revista Arquivos de Gastroenterologia.

lâminas de forma independente e “cega”, ou seja, sem conhecimento do diagnóstico elaborado pelo seu colega. As lesões colorretais foram classificadas em relação ao diagnóstico: pólipos e carcinoma invasivo e quanto ao tipo de pólipo: adenomatoso *versus* hiperplásico. Nos adenomas foi avaliado o tipo histológico (tubular, túbulo-viloso e viloso) e o grau de displasia (baixo e alto grau).

Resultados: o Kappa médio, em relação ao tipo de lesão, foi de 0,794, considerado moderado. Quanto ao tipo de pólipo, o Kappa médio foi 0,852, ou seja, uma ótima concordância. Em relação aos adenomas, no que se refere ao tipo histológico, obteve-se um Kappa médio, fraco de 0,291, e na avaliação do grau de displasia o Kappa médio foi regular com valor de 0,420.

Conclusão: o índice de concordância, entre os quatro observadores foi considerado de moderado a ótimo no tipo de lesão e de pólipo, porém a variabilidade foi grande na avaliação dos adenomas, tanto no que concerne ao tipo histológico quanto ao grau de displasia com um kappa de fraco a regular.

Palavras-chave: cólon, pólipos, adenomas, displasia, variabilidade, kappa.

ABSTRACT

The clinical management of patients with colorectal polyps is mainly based on the histology of the removed lesions. Therefore, the histological diagnosis has a very important role in deciding the treatment and the uniform interpretation of the different pathology reports is essential. In spite of these relevant implications, there are only very few studies assessing the interobserver variability in such diagnosis and the concordance of reports among different examiners is not considered satisfactory.

Objective: to assess interobserver variability in the pathology reports in the diagnosis of colorectal polyps.

Method: at the Department of Pathology of HCPA [*Hospital de Clínicas de Porto Alegre*] 230 slides of colorectal polyps were examined by four independent pathologists “blindly”, that is, the diagnosis given by their colleagues was not known. Colorectal lesions were classified according to the diagnosis as polyp or invasive cancer and to the polyp type (adenomatous or hyperplastic). The histological type of the adenomas (tubular, tubulovillous and villous) and the grade of dysplasia (high or low) were also assessed.

Results: mean kappa of the type of lesion was 0.794, which is considered moderate. The mean kappa of 0.852 for the type of polyp is considered excellent concordance. Regarding the histology of adenomas, the mean Kappa was 0.291, considered weak. The assessment of the degree of dysplasia showed a regular kappa of 0.420.

Conclusion: the concordance rate among the four pathologists was considered to be moderate to excellent for the type of lesion and of polyp but there was great variability in the assessment of adenomas both for the histological type and for dysplasia, showing a weak to regular kappa.

Keywords: colon, polyps, adenomas, dysplasia, variability, kappa.

INTRODUÇÃO

Os pólipos colorretais são freqüentes na população em geral. Contudo, existem dois tipos epiteliais mais comuns, os hiperplásicos e os adenomatosos ^{1,2}. Estes pólipos epiteliais são o resultado da perda do equilíbrio entre a proliferação celular nas criptas e a esfoliação, seja por excesso da primeira ou diminuição da segunda ³. Os pólipos hiperplásicos, apesar de apresentarem algumas mutações genéticas, são considerados, não-neoplásicos ⁴. O pólipo adenomatoso consiste na neoplasia intraepitelial ⁴. Morfologicamente, os adenomas podem ser classificados quanto à

arquitetura celular e o grau de atipia ³. Em relação à arquitetura, segundo a porcentagem do componente viloso, são classificados em tubular (menos de 20%), túbulo-viloso (20-80%) e viloso (mais de 80%). Os adenomas apresentam anormalidades na arquitetura, citologia e diferenciação que, agrupadas, levam o nome de displasia. Todas essas lesões, por definição, são displásicas e apresentam alterações citológicas e arquiteturais que vão se sobrepondo até culminar no câncer colorretal ^{5,6}.

Os pólipos com elementos displásicos confinados ao epitélio ou à lâmina própria da mucosa são definidos como benignos. Por outro lado, quando existe invasão da submucosa o termo carcinoma invasivo é apropriado ^{5,7-13}. Os adenomas podem apresentar alterações displásicas de leves a severas dependendo do grau de complexidade vilosa ou glandular, extensão da estratificação nuclear e severidade das anormalidades encontradas ⁴. No consenso de Viena (2002), os termos adenoma e displasia foram substituídos por neoplasia intra-epitelial (NIE), a qual é categorizada em dois graus, baixo e alto ^{14,15}. Na prática clínica o carcinoma “*in situ*” (CIS) e o carcinoma intramucoso, segundo a própria OMS (Organização Mundial da Saúde) ⁴, devem ser classificados como displasia ou neoplasia intra-epitelial de alto grau, pois as repercussões dessas lesões são iguais, ou seja, nenhuma delas tem o potencial de enviar metástases para outros órgãos e/ou linfonodos ^{5, 8-13,16}.

O diagnóstico anatomopatológico é que vai ditar o manejo clínico dos pacientes com lesões colorretais, sejam pólipos ou carcinomas invasivos. Assim, a precisão diagnóstica, isto é, mesmos achados levando a um mesmo diagnóstico, é fundamental para que se possa oferecer a melhor opção terapêutica ¹⁷. O objetivo deste estudo foi avaliar a variabilidade interobservador entre quatro patologistas do Serviço de Patologia do (HCPA) no diagnóstico histológico dos pólipos colorretais.

METODOLOGIA

Foram analisados 230 pólipos colorretais de pacientes submetidos à endoscopia digestiva baixa no HCPA, no período de um ano: de julho de 2004 a julho de 2005. Os casos foram consecutivos, eliminando-se os que se enquadravam nos critérios de exclusão: os pólipos inflamatórios ou hamartomatosos, as poliposes intestinais, as doenças inflamatórias intestinais, o carcinoma colorretal não-polipóide e as biópsias colorretais com outros fins que não a excisão de pólipos. As lesões foram avaliadas de forma independente e "cega" por quatro patologistas do HCPA com experiência em patologia do trato gastrointestinal, os quais, rotineiramente, fazem diagnósticos anatomopatológicos, tanto neste serviço quanto em laboratórios privados. Todas as lâminas foram coradas com hematoxilina-eosina. Não houve treinamento ou padronização dos critérios classificatórios pelos patologistas.

As lesões foram, num primeiro momento, divididas em pólipos e carcinomas invasivos. Os pólipos foram divididos em hiperplásicos e adenomatosos. De acordo com a percentagem do componente viloso, os adenomas foram subdivididos em tubular (menos de 20%), túbulo-viloso (20-80%) e viloso (mais de 80%)⁴. Utilizou-se o sistema que divide a displasia em baixo e alto grau^{4,18,19}. As características mais importantes na avaliação do grau de displasia foram a arquitetura tecidual, as alterações nucleares e a diferenciação citoplasmática, as quais vão desde mínimas até grosseiras, definindo, assim, as categorias²⁰.

Os carcinomas invasivos foram classificados segundo o grau de diferenciação em bem diferenciado, moderadamente diferenciado, pouco diferenciado ou indiferenciado^{4,21}. Nessas lesões, também foram analisadas a existência ou não de infiltração da base do pólipo, invasão vascular e linfática.

Análise estatística

Trata-se de um estudo transversal, prospectivo e “cego” entre os patologistas. A pesquisa foi quantitativa com enfoque descritivo. O tamanho da amostra ficou estabelecido em 230 pólipos, considerando um nível de significância de 5%, um poder de teste de 80% e um erro máximo admissível de 10%. A análise dos dados foi gerada no programa SPSS, versão 11.5.

Para avaliar a variabilidade interobservador utilizou-se o índice Kappa de Cohen. A concordância segue a orientação da literatura: Kappa < 0,10 ausente; de 0,11 a 0,40 fraca; de 0,41 a 0,60 discreta (regular); de 0,61 a 0,80 moderada; de 0,81 a 0,99 substancial (ótima) e 1,00 concordância perfeita²²⁻²⁸.

RESULTADOS

Tipo de diagnóstico (pólipo e carcinoma invasivo)

Sobre a comparação dos percentuais apresentados pelos quatro patologistas, não foi identificada diferença estatística significativa para o tipo de diagnóstico (Tabela 1). Na concordância dos diagnósticos interobservadores o índice Kappa oscilou de 0,000 a 0,798, ou seja, de ausente a moderado (Tabela 2 e Figura 1). O Kappa médio foi de 0,794 (IC95% = 0,314 – 1,274), isto é, os examinadores concordaram em 181 dos 230 casos das lesões colorretais avaliadas na amostra.

Tipo histológico de pólipo (hiperplásico e adenomatoso)

A distribuição dos percentuais apresentada pelos examinadores para o tipo histológico de pólipo não apresentou diferença significativa (Tabela 1). Na concordância interobservador foi obtida a classificação ótima em todas as comparações com um Kappa de 0,821 a 0,954 (Tabela 2 e Figura 1). O Kappa médio

foi de 0,852 (IC95% = 0,787 – 0,916), ou seja, os patologistas encontraram o mesmo diagnóstico em 186 dos 228 casos, em média, avaliados na amostra.

Tipo histológico de adenoma (tubular, túbulo-viloso e viloso)

Nos percentuais atribuídos pelos patologistas foi identificada alta variabilidade, implicando em diferença estatística significativa, principalmente em relação à porcentagem apresentada pelo observador um (Tabela 1). O índice de concordância interobservador assumiu valores de 0,254 a 0,493, ou seja, concordância de fraca a regular (Tabela 2 e Figura 1). O Kappa médio estimado foi de 0,291 (IC95% = 0,166 – 0,416), isto é, os patologistas coincidiram no diagnóstico de 35 dos 169 casos, em média, avaliados na amostra.

Grau de displasia do adenoma (baixo e alto grau)

Dentre os percentuais que cada patologista apresentou, foi identificada diferença estatística significativa do observador dois em relação aos demais (Tabela 1). O índice de concordância interobservador oscilou de 0,068 a 0,566, ficando a classificação de ausente a regular (Tabela 2 e Figura 1). O Kappa médio estimado para o grau de displasia entre os quatro observadores foi de 0,420 (IC95% = 0,196 – 0,644), o que equivale a diagnósticos coincidentes em 63 dos 169 casos, em média, apresentados na amostra.

Carcinoma invasivo

Em relação ao carcinoma invasivo, somente os três primeiros observadores encontraram este diagnóstico (Tabela 3).

Numa avaliação global dos diagnósticos que os quatro patologistas conferiram a cada um dos pólipos avaliados, chama a atenção que a categoria carcinoma invasivo teve concordância nula, já que um dos patologistas não diagnosticou nenhum caso

desta etiologia. Já os outros três patologistas concordaram com este diagnóstico em apenas um dentre os três casos possíveis, resultando em uma acedência de 33,3%.

DISCUSSÃO

O paradigma definidor do prognóstico de pacientes com lesões colorretais é o diagnóstico anatomopatológico com o qual vai se tomar a decisão terapêutica. Assim, é prioritário uniformizar a interpretação dos diferentes laudos da patologia ¹, como também conhecer a variabilidade de diagnósticos para uma mesma lesão.

No tipo de diagnóstico, as lesões são classificadas em pólipos e carcinomas invasivos. Os pólipos foram a grande maioria: 98,7-100% dos casos do presente estudo, e os carcinomas invasivos foram diagnosticados em 0,0 -1,3% dos casos. Em um estudo da Cleveland Clinic, onde foram avaliados 1523 pólipos adenomatosos, foram encontrados 41 casos de carcinomas invasivos (2,7%), o que se assemelha aos resultados desta pesquisa ²¹. Outros autores relataram a presença de carcinoma invasivo em 0,2-8,3% dos pólipos ²⁹⁻³¹.

Neste estudo, obteve-se uma grande variabilidade quanto ao tipo de diagnóstico, se for mencionado o kappa nas comparações interobservadores, pois este variou de 0,000 a 0,798, ou seja, de ausente a moderado. Por outro lado, com base no percentual de concordância relativa, pode-se dizer que os observadores concordaram entre si quase que plenamente quanto ao tipo de diagnóstico dos pólipos, pois os valores da concordância relativa se apresentaram acima de 99,0%. O índice de concordância médio entre os quatro observadores foi de 0,794 (IC95% = 0,314-1,274): todos os examinadores deram um mesmo diagnóstico em 181 dos 230 casos avaliados.

Um estudo italiano, multicêntrico, que avaliou a variabilidade interobservador no diagnóstico histológico dos pólipos colorretais, evidenciou uma concordância (kappa) de 0,78, isto é, moderada para presença ou ausência de carcinoma invasivo ¹. Nesta pesquisa realizada pela autora e colegas, alguns observadores não obtiveram concordância e outros alcançaram um resultado semelhante ao da literatura: um kappa moderado.

O tratamento de primeira escolha para os adenomas com displasia de alto grau ou carcinomas intramucosos é a polipectomia ou mucosectomia endoscópica ³². A necessidade de tratamento cirúrgico complementar depende do risco de metástases linfonodais ou viscerais ³². O surgimento destas metástases torna-se possível a partir da invasão da camada submucosa quando a lesão passa a ser conceituada como carcinoma invasivo ⁴. A ocorrência de implantes metastáticos linfonodais nesse contexto, varia de 3,6-16,2% e de metástases viscerais, de aproximadamente 3,0% ³²⁻³⁴. Para que não seja necessário o tratamento complementar no carcinoma invasor, ele deve ser totalmente excisado, ter avaliação completa da profundidade da invasão, ser bem ou moderadamente diferenciado, não ter invasão linfo-vascular nem comprometimento das margens de ressecção ¹³.

Nesta pesquisa, em relação ao tipo histológico, os pólipos foram divididos em hiperplásicos e adenomatosos. O percentual de pólipos hiperplásicos variou de 25,2-26,9% com mediana de 26,0%, o que vem ao encontro da literatura, que relata em estudos de rastreamento de colonoscopias, uma percentagem de 9,0-34,0% deste tipo histológico de pólipo ³⁵⁻³⁷. Por outro lado, os pólipos adenomatosos nesta amostra variaram de 73,1-74,8% e mediana de 73,9%, enquanto que nos estudos de colonoscopias tiveram uma prevalência menor de 24,0-48,0% ³⁵⁻³⁷. Um trabalho multicêntrico italiano sobre avaliação interobservador no diagnóstico histológico dos

pólipos colorretais, onde foram analisados 100 pólipos colorretais, 20% foram classificados como hiperplásicos e 80%, como adenomatosos. Tais percentuais não apresentam diferença significativa quando comparados ao resultados da amostra desta pesquisa ¹.

A variabilidade interobservador dos quatro patologistas no diagnóstico histológico dos pólipos colorretais, medida pelo índice Kappa de Cohen, foi classificada como ótima, ou seja, houve poucas discordâncias em relação ao tipo de pólipos. O Kappa variou, na comparação dos patologistas dois a dois, de 0,821 a 0,954 e este resultado é concordante com outros estudos ^{38,39}. Em relação aos quatro patologistas, o Kappa médio foi de 0,852 (IC95% = 0,787-0,916), isto é, encontraram o mesmo diagnóstico em 186 casos de pólipos dos 228 casos analisados, em média, o que se assemelha ao estudo de Constantini et al. os quais encontraram um kappa médio de 0,89 para esta categoria ¹.

Estes resultados são de extrema importância, pois os pólipos hiperplásicos, apesar de apresentarem algumas mutações, como no k-ras, são considerados não-neoplásicos ⁴. Tais pólipos, quando pequenos (menores que 5-7 mm), com aspectos macroscópicos típicos, sem depressão na superfície e com padrão de criptas tipo II podem ser deixados "*in situ*", não havendo necessidade de biópsia ou tratamento endoscópico, o que diminui riscos e custos dos exames endoscópicos ⁴⁰⁻⁴⁵. Por outro lado, os adenomas são neoplasias intraepiteliais que apresentam anormalidades na arquitetura, citologia e diferenciação que, agrupadas, levam o nome de displasias ⁴⁶. São lesões pré-cancerosas que sofrem mutações genéticas dos genes APC, K-ras, DCC e p53, dentre outras, envolvidas na seqüência adenoma-carcinoma ⁴⁻⁶.

Os pólipos adenomatosos foram classificados quanto ao tipo histológico (tubular, túbulo-viloso e viloso) e quanto ao grau de displasia (baixo e alto grau).

Em relação ao tipo histológico dos pólipos adenomatosos, encontrou-se 54,2-87,1% de adenomas tubulares com mediana de 68,2%; 8,8-39,2% de túbulo-vilosos com mediana de 29,4% e 0,6-6,6% de vilosos com mediana de 4,1%. Estes achados apresentam valores próximos aos obtidos no National Polyp Study, realizado em Nova York em 1990, no que se refere à amplitude dos percentuais encontrados. Este estudo americano constituiu-se em um ensaio clínico randomizado que analisou 3371 pólipos adenomatosos de 1867 pacientes ⁴⁷. Foram avaliados fatores de riscos dos pacientes e dos pólipos e sua associação com a displasia de alto grau. O tamanho do adenoma e a extensão do componente viloso, assim como a idade acima de 60 anos são fatores de risco independentes que estão relacionados com a atipia de alto grau. Dos pólipos analisados neste estudo 87% eram adenomas tubulares, 8%, túbulo-vilosos e 5%, vilosos ⁴⁷. Apesar dos resultados semelhantes, a comparação deste trabalho com o que se realizou, mostra diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$), ou seja, os valores detectados pelo National Polyp Study foram superiores às medianas encontradas nesta pesquisa.

No que se refere ao tipo histológico dos adenomas, a variabilidade foi grande: obteve-se, na comparação dos patologistas dois a dois, um Kappa que variou de 0,254 a 0,493, caracterizando uma concordância de fraca a regular. Na concordância dos quatro patologistas o Kappa médio foi de 0,291 (IC95% = 0,166-0,416), onde em apenas 35 dos 169 casos analisados, em média, foi dado o mesmo diagnóstico por todos os observadores. Terry et al. avaliaram 190 pólipos adenomatosos e relataram um Kappa de 0,48 para o tipo histológico de adenoma, dividindo em tubular, túbulo-viloso e viloso ¹⁹. Estes resultados evidenciam uma concordância nesta categoria superior a que foi relatada neste estudo. Em outro trabalho, de Yoon H et al., foi encontrado um Kappa de 0,46 no tipo histológico de adenoma com uma variabilidade menor que a desta pesquisa ⁴⁸. Nessa categoria, os resultados deste trabalho

mostraram uma grande variabilidade, mas a repercussão não é relevante de uma forma direta, pois a conduta não é modificada somente pela diferença do tipo histológico. Porém, sabe-se que quanto maior o tamanho do pólipó e quanto maior o componente viloso, mais chance terá de apresentar displasia de alto grau e carcinoma invasivo ³.

Em relação ao grau de displasia, utilizou-se a classificação que divide em duas categorias, baixo e alto grau. Foram diagnosticados 87,4-95,9% adenomas com displasia de baixo grau com mediana de 91,7% e 4,1-12,6% adenomas com displasia de alto grau com mediana de 8,3%. Segundo alguns autores, a displasia de alto grau está presente em 2-5% dos adenomas ^{3,20}.

No que concerne ao grau de displasia, encontrou-se um Kappa de ausente a regular que variou, nas comparações dos observadores dois a dois, de 0,068 a 0,566, evidenciando uma concordância baixa entre os patologistas. O Kappa médio foi de 0,420 (IC95% = 0,196-0,644), isto é, os quatro examinadores concordaram em 63 dos 169 casos, em média, avaliados nesta categoria. Os resultados da pesquisa apresentaram uma concordância superior à descrita por Yoon H et al. (0,34) nesta categoria ⁴⁸. Por outro lado, obteve-se uma variabilidade maior que a relatada por Terry et al., os quais descrevem um Kappa de 0,69 em relação ao grau de displasia dividida em duas categorias, baixo e alto grau ¹⁹.

Fenger et al. publicaram um trabalho avaliando a reprodutibilidade intra e interobservador na avaliação do grau de displasia dos adenomas colorretais, comparando dois sistemas classificatórios: Konishi-Morson System (KMS) e Kozuka ⁴⁹. O KMS divide a displasia em três graus: leve, moderada e severa, podendo ser utilizadas duas categorias, leve/moderada *versus* severa. O KMS utiliza para definir a graduação: configuração tubular, polaridade nuclear, orientação, estrutura e conteúdo de mucina, dentre outros critérios. O sistema Kozuka descreve cinco categorias, sendo

consideradas displásicas da III-V, o critério que define o grau é a pseudoestratificação epitelial ⁴⁹. Segundo Fenger et al., o Kozuka grau V foi subdividido em três graus e denominado Extended Kozuka System (EKS), incluindo o carcinoma *in situ* (CIS) e o carcinoma intramucoso (IMC). O EKS pode utilizar dois graus, um para leve/moderada/severa e outro para CIS/IMC. Estes autores publicaram resultados surpreendentes quanto ao grau de displasia, comparando estes dois sistemas classificatórios quando modificados para duas categorias, conforme foi descrito anteriormente, tiveram um Kappa de 0,76 para o EKS e 0,80 para o KMS ⁴⁹.

Uma grande variabilidade em relação ao grau de displasia não ocorre somente com a neoplasia colorretal, mas também há relatos de Kappa com variações de 0,20 a 0,45 em estudos de mama, colo uterino, próstata e lesões orais não-invasivas ¹⁹. Essa divisão em displasia de baixo e alto grau é importante, pois a presença da displasia de alto grau tem uma forte correlação com o carcinoma invasivo. A porcentagem de adenomas com alterações displásicas severas e com carcinoma invasivo aumenta significativamente com o tamanho do pólipo, a arquitetura vilosa, a multiplicidade de adenomas e com a idade maior de 60 anos ³.

Diferentes estratégias são propostas para diminuir a variabilidade interobservador no diagnóstico histológico dos pólipos colorretais. Dentre elas, o estabelecimento de protocolos que devem ser seguidos como guias para se chegar a um diagnóstico, a revisão das lâminas por dois ou mais patologistas nos casos de displasia de alto grau ou carcinoma invasivo, reuniões anatomoclínicas, discussões de casos com microscópio de várias cabeças ou sistema de vídeo-microscópio para que as conseqüências possam ser minimizadas e o paciente tenha um correto diagnóstico e o melhor tratamento ^{1, 50-53}.

CONCLUSÃO

Entre os quatro patologistas, obteve-se um índice de concordância com classificação de moderado a ótimo em relação ao tipo de lesão e de pólipos colorretal. Quanto ao tipo histológico dos adenomas e grau de displasia, a variabilidade foi acentuada com um Kappa de fraco a regular.

De uma maneira geral, levando-se em consideração as coincidências identificadas em todos os resultados referentes às quatro variáveis investigadas no estudo, verificou-se que a concordância geral observada foi alcançada em 117 dos 230 casos avaliados pelos patologistas na amostra, ou seja, eles concordaram plenamente em 50,8% dos diagnósticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costantini M, Sciallero S, Giannini A, Gatteschi B, Rinaldi P, Lanza G et al. Interobserver agreement in the histologic diagnosis of colorectal polyps: the experience of the multicenter adenoma colorectal study (SMAC). *Journal of Clinical Epidemiology* 2003;56:209-14.
2. Lane N, Kaplan H, Pascal RR. Minute adenomatous and hyperplastic polyps of the colon: Divergent patterns of epithelial growth with specific associated mesenchymal changes. Contrasting roles in the pathogenesis of carcinoma. *Gastroenterology* 1971;60:537-51.
3. Fenoglio – Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. Carcinomas and Other Epithelial and Neuroendocrine Tumors of the Large Intestine. In: Fenoglio – Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. *Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. 909-1068.

4. Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P. Carcinoma of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization Classification of Tumours - Pathology and Genetics – Tumours of the Digestive System. 3rd ed. Lyon: IARC Press; 2000. 105-43.
5. Pascal RR. Dysplasia and Early Carcinoma in Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Adenomas. *Human Pathology* 1994;25(11):1160-71.
6. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*. 1975; 36: 2251-70.
7. Rex DK, Ulbright TM, Cummings OW. Coming to terms with pathologists over colon polyps with cancer or high-grade dysplasia. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(1):1-3.
8. Richards WO, Webb WA, Morris SJ, Davis RC, McDaniel L, Jones L et al. Patient management after endoscopic removal of the cancerous colon adenoma. *Ann Surg* 1987;205(6):665-70.
9. Speroni AH, Meiss RP, Calzona C, Castelletto RH, Jmelnitzky A, Chopita N et al. Early Colorectal cancer- Follow-up after Endoscopic Polypectomy. *Endoscopy* 1988;20:18-20.
10. Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, Macrae FA, Williams CB. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984;25:437-44.
11. Lane N, Kaye GI. Pedunculated adenomatous polyp of the colon with carcinoma, lymph node metastasis, and suture-line recurrence. *Am J Clin Pathol* 1967;48:170-82.
12. Fenoglio-Preiser CM, Kay GI, Lane N. Distribution of human colonic lymphatics in normal, hyperplastic and adenomatous tissue, its relationship to metastasis from small carcinomas in pedunculated adenomas with two case reports. *Gastroenterology* 1973;60:51-66.
13. Cooper HS, Deppisch LM, Kahn EI, Lev R, Manley PN, Pascal RR, et al. Pathology of the malignant colorectal polyp. *Human Pathology* 1998;29:15-26.

14. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM. The Vienna Classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47(2): 251-5.
15. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002;51:130-1.
16. Rex DK, Alikhan M, Cummings O, Ulbright TM. Accuracy of pathologic interpretation of colorectal polyps by general pathologists in community practice. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999;50(4):468-74.
17. Foucar E. Error Identification: a surgical pathology dilemma. *Am J Surg Pathol* 1998;22(1):1-5.
18. West B, Mitsuhashi T. Cancer or high-grade dysplasia? The present status of the application of the terms in colonic polyps. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(1):4-6.
19. Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, Potter JD, Haile RW, Fenoglio-Preiser CM. Reliability in the classification of advanced colorectal adenomas. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2002;11:660-3.
20. Morson BC, Dawson IMP, Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA et al. Epithelial tumours of the large intestine. In: Morson BC, Dawson IMP, Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA et al. *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology*. 4th ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2003. 551-609.
21. Cranley JP, Petras RE, Carey WD, Paradis K, Sivak MV. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? *Gastroenterology* 1986;91(2):419-27.
22. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
23. Silva EF, Pereira MG. Avaliação das estruturas de concordância e discordância nos estudos de confiabilidade. *Rev Saúde Pública* 1998;32:383-93.
24. Brennan P, Silman A. Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures. *BMJ* 1992;304:1491-4.
25. Cross SS. Kappa statistics as indicators of quality assurance in histopathology and cytopathology. *J Clin Pathol* 1996;49(7):597-9.

26. Cross SS. Grading and scoring in histopathology. *Histopathology* 1998;33(2):99-106.
27. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. Nova York: Wiley; 2000.
28. Silcocks P. Some issues in observer error studies in pathology. *J Pathol* 1992; 168:255-6.
29. Wolff WI, Shinya H. Definitive treatment of malignant polyps of the colon. *Ann Surg* 1975;182:516-24.
30. Colacchio TA, Forde KA, Scantlebury VP. Endoscopic polypectomy: inadequate treatment for invasive colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1981;194:704-07.
31. Nivatvongs S, Goldberg SM. Management of patients who have polyps containing invasive carcinoma removed via colonoscope. *Dis Colon Rectum* 1978;21(1):8-11.
32. Teixeira CR, Mucenic M. Câncer Colorretal Precoce. Magalhães F, Cordeiro FT, Quilici F, Machado G, Amarante HM, Prolla JC, Leitão OR, Alves PRA, Sakai P. *Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica (Livro da SOBED)*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2004. 533-7.
33. Tanaka S, Haruma K, Oh-E H, Nagata S, Hirota Y, Furudo A et al. Conditions of curability after endoscopic resection for colorectal carcinoma with submucosally massive invasion. *Oncology Reports* 2000;7(4):783-8.
34. Moreira LF, Teixeira CR. Metástase linfonodal em tumores precoces do reto. *Arq Gastroenterol* 1992;29:51-5.
35. Johnson DA, Guiney MS, Volpe RJ, Jones DM, Van Ness MM, Chobanian SJ et al. A prospective study of the prevalence of colonic neoplasms in asymptomatic patients with an age-related risk. *Am J Gastroenterol* 1990;85:969-75.
36. Rex DK, Lehman GA, Hawes RH, Ulbright TM, Smith JJ. Screening colonoscopy in asymptomatic average-risk persons with negative fecal occult blood tests. *Gastroenterology* 1991;100:64-70.

37. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:162-8.
38. Demers RY, Neale AV, Budder H, Schade WJ. Pathologist agreement in the interpretation of colorectal polyps. *AM J Gastroenterol* 1990;85:417-21.
39. Cross SS, Betmouni S, Burton JL, Dube AK, Feeley KM, Halbrook MR et al. What levels of agreement can be expected between histopathologists assigning cases to discrete nominal categories? A study of the diagnosis of hyperplastic and adenomatous colorectal polyps. *Mod Pathol* 2000;13(9):941-4.
40. Teixeira CR. Colonoscopia com Magnificação de Imagem e Cromoscopia das Lesões Colorretais. Magalhães F, Cordeiro FT, Quilici F, Machado G, Amarante HM, Prolla JC, Leitão OR, Alves PRA, Sakai P. *Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica (Livro da SOBED)*. Rio de Janeiro: Revinter; 2004. 114-9.
41. Kudo S, Hirota S, Nakajima T, Hosobe S, Kusaka H, Kobayashi T et al. Colorectal tumours and pit pattern. *Clin Pathol* 1994;47(10):880-5.
42. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusako H, Watanabe H et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointestinal Endosc* 1996;44(1):8-14.
43. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H, Kogure E. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy* 2001;33(4):367-73.
44. Konishi K, Kaneko K, Kurahashi T, Yamamoto T, Kushima M, kanda A et al. A Comparison of magnifying and non-magnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal polyps: A prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003;57(1):48-53.
45. Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, Shorhouse AJ, Brown S, Sanders DS et al. Efficacy of high magnification chromoscopy colonoscopy for the diagnosis of neoplasia in flat and depressed lesions of the colorectum: a prospective analysis. *Gut* 2004;53(2):384-290.

46. Konishi F, Morson BC. Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopy survey. *J Clin Pathol* 1982;35:830-41.
47. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Stemberg SS, Diaz B et al. National Polyp Study: patient and polyp characteristics associated with high grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990;98(2):371-9.
48. Yoon H, Martin A, Benamouzig R, Longchamp E, Deyra Jacques, Chaussade S et al. Inter-observer agreement on histological diagnosis of colon polyps: The APACC study 2002;26(3):220-4.
49. Fenger C, Bak M, Kronborg O, Svanholm H. Observer reproducibility in grading dysplasia in colorectal adenomas: comparison between two different grading systems. *J Clin Pathol* 1990;43:320-4.
50. Troxel DB. Error in Surgical Pathology. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1092-5.
51. Ramsay AD. Errors in histopathology reporting: detection and avoidance. *Histopathology* 1999;34:481-90.
52. Prescott RJ, Wells S, Bisset DL, Banerjee SS, Harris M. Audit of tumour histopathology reviewed by a regional oncology center. *J Clin Pathol* 1995;48: 245-9.
53. Cramer SF. International Variation in Histologic Grading is Large and Persistent Feedback Does Not Improve Reproducibility. *Am J Surg Pathol* 2004;28(2): 273-4.

Tabela-artigo 1: Caracterização da amostra de acordo com os quatro patologistas

Diagnósticos	Obs. 1		Obs. 2		Obs. 3		Obs. 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tipo de lesão								
Pólipo	229	99,6	228	99,1	227	98,7	230	100,0
Carcinoma invasivo	1	0,4	2	0,9	3	1,3	0	0,0
Tipo histológico								
Hiperplásico	58	25,3	61	26,8	61	26,9	58	25,2
Adenomatoso	171	74,7	167	73,2	166	73,1	172	74,8
Tipo histológico pólipos adenomatosos								
Tubular	149	87,1	121	72,5	90	54,2	110	63,9
Túbulo-viloso	15	8,8	45	26,9	65	39,2	55	32,0
Viloso	7	4,1	1	0,6	11	6,6	7	4,1
Grau de displasia pólipos adenomatosos								
Baixo grau	158	92,4	146	87,4	151	91,0	165	95,9
Alto grau	13	7,6	21	12,6	15	9,0	7	4,1

Tabela-artigo 2: Estimativa do índice kappa (k) na comparação dos observadores dois a dois nas classificações da amostra

Patologistas	kappa (IC95%)	
	Tipo de diagnóstico	Tipo histológico de pólipos
Obs. 1 / Obs. 2	0,665 ^B (0,046-1,000)	0,943 ^A (0,895-0,991)
Obs. 1 / Obs. 3	0,497 ^B (0,000-1,000)	0,852 ^A (0,773-0,930)
Obs. 1 / Obs. 4	0,000* (0,000-0,258)	0,954 ^A (0,910-0,997)
Obs. 2 / Obs. 3	0,798 ^A (0,411-1,000)	0,821 ^A (0,735-0,906)
Obs. 2 / Obs. 4	0,000 * (0,000-0,258)	0,943 ^A (0,895-0,991)
Obs. 3 / Obs. 4	0,000 * (0,000-0,258)	0,829 ^A (0,746-0,912)
Patologistas	Tipo pólipos adenomatosos	Grau de displasia
Obs. 1 / Obs. 2	0,446 (0,311-0,581)	0,566 ^A (0,355-0,777)
Obs. 1 / Obs. 3	0,254 (0,152-0,355)	0,332 ^A (0,080-0,583)
Obs. 1 / Obs. 4	0,422 (0,292-0,551)	0,502 ^A (0,224-0,779)
Obs. 2 / Obs. 3	0,365 (0,235-0,494)	0,437 ^A (0,219-0,656)
Obs. 2 / Obs. 4	0,493 (0,362-0,624)	0,191 ^B (0,122-0,648)
Obs. 3 / Obs. 4	0,398 (0,269-0,527)	0,068 ^C (0,000-0,256)

A: Significância aproximada $p < 0,0001$.B: Significância aproximada $p < 0,001$.C: $p > 0,05$ *: $k < 0$: concordância, além de nula, é menor que aleatoriedade, i é, discordância; $k > 1$: Concordância se deve a fatores aleatórios; $k = 0$: concordância é igual à aleatoriedade.

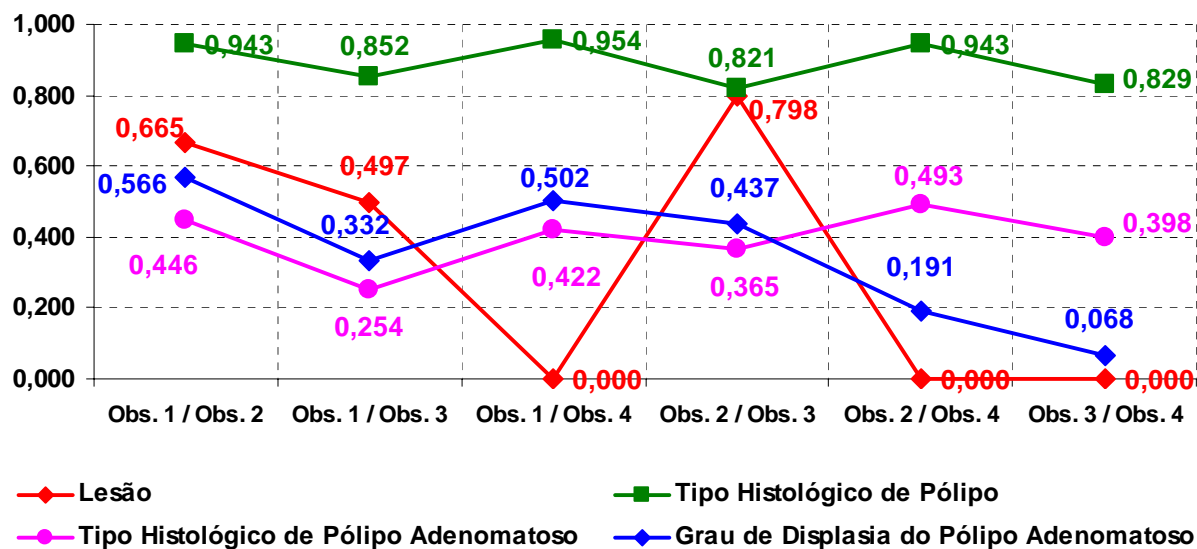


Figura-artigo 1: Índice de concordância kappa para os diagnósticos estudados nas comparações entre os quatro observadores

Tabela-artigo 3: Comparação das classificações do carcinoma invasivo por observador

Características	Obs. 1		Obs. 2		Obs. 3	
	Divisão	Freq.	Divisão	Freq.	Divisão	Freq.
Grau de Diferenciação	Moderado	1	Bem	2	Bem	2
Infiltração da base pólipo	---	---	---	---	Moderado	1
Invasão vascular	Sim	---	Sim	---	Sim	2
	Não	1	Não	2	Não	1
Invasão linfática	Sim	1	Sim	---	Sim	1
	Não	---	Não	2	Não	2

* O observador quatro não diagnosticou carcinoma invasivo

ANEXOS

ANEXO A – PROTOCOLO DE PESQUISA

Data: / / 200..... Nome entrevistado :
Núm. de Série (caso): Núm. do Prontuário: Núm. do Exame:
Patologista (examinador): () Obs 1 () Obs 2 () Obs 3 () Obs 4
Núm. do Questionário:

Marque com um X, ao lado das opções encontradas, de acordo com a identificação do(a) observador(a):

Caracterização Geral:

Diagnóstico	Obs 1	Obs 2	Obs 3	Obs 4
1. Pólipo				
2. Carcin. Invasivo				

1. No caso da avaliação ser **PÓLIPO**:

1.a) Diagnóstico Anátomo-patológico (AP):

Classificação Pólipo	Obs 1	Obs 2	Obs 3	Obs 4
1. Hiperplásico				
2. Adenomatoso				

1.b) Classificação Pólipo Adenomatoso

Tipo	Obs 1	Obs 2	Obs 3	Obs 4
1. Tubular				
2. Túbulo-viloso				
3. Viloso				

1.d) Displasia (2)

Grau	Obs 1	Obs 2	Obs 3	Obs 4
1. Baixo				
2. Alto				

2. No caso da avaliação ser **ADENOCARCINOMA INVASIVO**:

2.a) Grau de diferenciação:

Grau de diferenciação	Obs 1	Obs 2	Obs 3	Obs 4
1. Bem diferenciado				
2. Moderadamente diferenciado				
3. Pouco diferenciado				
4. Indiferenciado				

2.b) Infiltração da base do pólipo

Opções	Obs 1	Obs 2	Obs 3	Obs 4
1. Sim				
2. Não				

2.c) Invasão vascular

Opções	Obs 1	Obs 2	Obs 3	Obs 4
1. Sim				
2. Não				

2.d) Invasão linfática

Opções	Obs 1	Obs 2	Obs 3	Obs 4
1. Sim				
2. Não				

3. Observação:

.....

**ANEXO B - TABELAS DE CONTINGÊNCIA – DISTRIBUIÇÃO DA
FREQÜÊNCIA SIMPLES NA COMPARAÇÃO DOS OBSERVADORES
DOIS A DOIS**

1. Tipo de Diagnóstico

Diagnóstico		Obs. 2			Obs. 3		
Obs. 1	Pólipo	*C.I.	Total	Pólipo	*C.I.	Total	
Pólipo	228	1	229	227	2	229	
*C.I.	0	1	1	0	1	1	
Total	228	2	230	227	3	230	

*Carcinoma Invasivo

Diagnóstico		Obs. 3			Obs. 4		
Obs. 2	Pólipo	*C.I.	Total	Pólipo	*C.I.	Total	
Pólipo	227	1	228	228	0	228	
*C.I.	0	2	2	2	0	2	
Total	227	3	230	230	0	230	

*Carcinoma Invasivo

Diagnóstico		Obs. 1			Obs. 3		
Obs. 4	Pólipo	*C.I.	Total	Pólipo	*C.I.	Total	
Pólipo	229	1	230	227	3	230	
*C.I.	0	0	0	0	0	0	
Total	229	1	230	227	3	230	

*Carcinoma Invasivo

2. Tipo Histológico de Pólipo

Diagnóstico		Obs. 2			Obs. 3		
Obs. 1	Hiperp.	Adenom.	Total	Hiperp.	Adenom.	Total	
Hiperplásico	57	1	58	53	5	58	
Adenomatoso	4	166	170	8	161	169	
Total	61	167	228	61	166	227	

Hiperplásico = Hiperp.
Adenomatoso = Adenom.

Diagnóstico		Obs. 3			Obs. 4		
Obs. 2	Hiperp.	Adenom.	Total	Hiperp.	Adenom.	Total	
Hiperplásico	53	8	61	57	4	61	
Adenomatoso	8	158	166	1	166	167	
Total	61	166	227	58	170	228	

Hiperplásico = Hiperp.
Adenomatoso = Adenom.

Diagnóstico		Obs. 1			Obs. 3		
Obs. 4	Hiperp.	Adenom.	Total	Hiperp.	Adenom.	Total	
Hiperplásico	56	2	58	52	6	58	
Adenomatoso	2	169	171	9	160	169	
Total	58	171	229	61	166	227	

Hiperplásico = Hiperp.
Adenomatoso = Adenom.

3. Classificação do Tipo Histológico de Pólipo Adenomatoso

Diagnóstico	Obs. 2				Obs. 3				
	Obs. 1	Tubular	Tub.-Vil.	Viloso	Total	Tubular	Tub.-Vil.	Viloso	Total
Tubular		119	25	0	144	87	48	5	140
Túbulo-Vil.		1	14	0	15	0	12	3	15
Viloso		0	6	1	7	0	3	3	6
Total		120	45	1	166	87	63	11	161

Diagnóstico	Obs. 3				Obs. 4				
	Obs. 2	Tubular	Tub.-Vil.	Viloso	Total	Tubular	Tub.-Vil.	Viloso	Total
Tubular		75	32	6	113	97	23	0	120
Túbulo-Vil.		9	31	4	44	9	30	6	45
Viloso		0	0	1	1	0	0	1	1
Total		84	63	11	158	106	53	7	166

Diagnóstico	Obs. 1				Obs. 3				
	Obs. 4	Tubular	Tub.-Vil.	Viloso	Total	Tubular	Tub.-Vil.	Viloso	Total
Tubular		109	0	0	109	72	25	4	101
Túbulo-Vil.		38	14	1	53	14	34	4	52
Viloso		0	1	6	7	0	4	3	7
Total		147	15	7	169	86	163	11	160

4. Grau de Displasia do Pólipo Adenomatoso

Diagnóstico		Obs. 2			Obs. 3		
Obs. 1	Baixo Grau	Alto Grau	Total	Baixo Grau	Alto Grau	Total	
Baixo Grau	143	11	154	140	10	150	
Alto Grau	2	10	12	6	5	11	
Total	145	21	166	146	15	161	

Diagnóstico		Obs. 3			Obs. 4		
Obs. 2	Baixo Grau	Alto Grau	Total	Baixo Grau	Alto Grau	Total	
Baixo Grau	131	6	137	143	2	145	
Alto Grau	12	9	21	18	3	21	
Total	143	15	158	161	5	166	

Diagnóstico		Obs. 1			Obs. 3		
Obs. 4	Baixo Grau	Alto Grau	Total	Baixo Grau	Alto Grau	Total	
Baixo Grau	155	8	163	142	14	156	
Alto Grau	1	5	6	3	1	4	
Total	156	13	169	145	15	160	

