

CUSTO-BENEFÍCIO DOS EXAMES ANATOMOPATOLÓGICOS, CITOLÓGICOS E DE IMUNO-HISTOQUÍMICA EM UM HOSPITAL GERAL

COST-BENEFIT OF ANATOMO-PATHOLOGICAL, CYTOLOGICAL AND OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY EXAMS IN A GENERAL HOSPITAL

Maria Cecília Ferro*

RESUMO

Os exames da área da patologia apresentam boa resolubilidade e oferecem aos médicos assistentes segurança no tratamento dos pacientes. A imuno-histoquímica permite aumentar esta segurança e oferece maiores possibilidades de diagnósticos, especialmente em casos de fragmentos pequenos, ou para neoplasias imaturas e linfomas. A imuno-histoquímica é útil para detalhar melhor a origem de alguns tumores, como os de mama, neoplasias imaturas da infância e outros. Os custos de exames são a grande preocupação das cooperativas médicas e operadoras. Objetivo: o objetivo é mostrar como a área da patologia tem custos muito reduzidos quando comparados com os custos dos exames de laboratório clínico e custos dos exames de imagem. Método: os dados analisados foram cedidos pela Unimed Sorocaba. O trabalho mostra os aumentos dos custos dos exames de laboratório clínico, de imagem nos anos de 2009 a 2012 e os compara com os aumentos de custos dos exames da área de patologia e imuno-histoquímica. Resultados: os resultados mostram menores valores acumulados dos exames de imuno-histoquímica, mesmo descontando os índices oficiais de inflação. Há ainda comparação entre os custos do tratamento oncológico de câncer de mama e da imuno-histoquímica classicamente utilizada para sua avaliação. Descritores: análise custo-benefício; patologia; imuno-histoquímica.

ABSTRACT

The exams in the area of pathology have presented a good solution and have provided security to the clinical oncologist for the treatment to patients. The immunohistochemistry has permitted to increase this safety and has offered larger possibilities of diagnoses, especially in cases of small biopsies or those of immature neoplasm and lymphomas. The immunohistochemistry has been useful to better detail the origin of some tumors, like breast tumor, the immature neoplasm in childhood and others. The cost of the exams is a great concern of the medical cooperatives and health operators. Objective: the purpose of this paper is to show that the exams of pathology area present smaller cost compared to those of clinical laboratory analysis and those of image. Method: the analyzed data provided by Unimed Sorocaba (a medical cooperative in Sorocaba, state of São Paulo, Brazil). The study has shown the absolute and perceptual increase of the cost of the clinical analysis laboratory exams, the image exams from 2009 and 2012; and has compared to the increase of the exams cost in pathology and immunohistochemistry. Results: the results have shown smaller cumulative costs in the pathology area exams, even discounting annual inflation rates. There has been still a comparison between the cost of breast cancer treatment and the immunohistochemistry cost, which has been used in its assessment.

Key-words: cost-benefit analysis; pathology; immunohistochemistry.

INTRODUÇÃO E BREVE REVISÃO DA LITERATURA

Nos últimos anos ocorreram melhorias significativas nos equipamentos e materiais utilizados para os exames da área da patologia. Apesar dos avanços tecnológicos, o valor financeiro dos exames da área da patologia no Brasil, tanto para o Sistema Único de Saúde (SUS) como para a medicina suplementar, ficou aquém de sua importância e valor real.

Os custos de exames trazem grande preocupação das cooperativas médicas e das operadoras de saúde suplementar bem como dos hospitais.

Na literatura há poucos artigos que levam em conta o custo da imuno-histoquímica (IQH). Em 2005, foi publicado por Werner *et al.*,¹ revisão de 4.459 casos de exames anatomopatológicos, analisados por estudo IHQ.

Os autores demonstram os principais objetivos da IHQ:

- A. Determinação de fatores prognósticos ou índices proliferativos;
- B. Identificação de microrganismos, células, estruturas ou materiais (ex.: detecção da presença do vírus da hepatite em biópsias hepáticas);
- C. Definição diagnóstica, onde os casos foram subdivididos em três outras categorias:
 - 1) Categoria confirmatória - a IHQ foi utilizada para confirmar a hipótese diagnóstica nas lâminas coradas por hematoxilina e eosina (HE).
 - 2) Categoria diagnóstico diferencial - quando a IHQ foi utilizada no diagnóstico diferencial entre lesões neoplásicas e pseudoneoplásicas.
 - 3) Categoria miscelânea - a IHQ foi utilizada para diagnóstico em situações não citadas anteriormente (ex.: definição de hormônios secretados por tumores de hipófise, análise dos ductos hepáticos em fígados transplantados, identificação de agentes infecciosos, entre outros).

Estes mesmos autores comentam que a IHQ contribuiu para um diagnóstico específico em 693 casos, diminuiu o número de diagnósticos diferenciais em 103 e, em 39 vezes, não auxiliou o patologista; nestes houve exiguidade de algumas amostras (n = 22), presença de necrose extensa (n = 7) ou indiferenciação extrema de algumas neoplasias (n = 10), totalizando os motivos pelos quais a IHQ não auxiliou o patologista. O número de anticorpos - por caso - variou de 1 a 15, com média de 4,1 anticorpos por caso.

Em 1991, Schmitt *et al.*² avaliaram 994 casos em um período de cinco anos. Segundo os autores, o método de IHQ, confirmou o diagnóstico preferencial em 468 casos (49,3 %); definiu o diagnóstico em 244 (25,7%), deu informações

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 16, n. 3, p. 125 - 129, 2014

* Professora do Depto. Morfologia e Patologia - FCMS/PUC-SP

Recebido em 17/7/2014. Aceito para publicação em 11/8/2014.

Contato: ferro.mccilia@gmail.com

contributivas em 74 casos (7,8%), não contribuiu em 144 casos (12%) e propôs diagnóstico insuspeitado em 49 casos (5,25).

Raab³ avaliou o custo e administração de laboratórios de patologia. Fez análise do custo-efetividade destes exames através de dados de pacientes, como idade, queixa, duração, diagnóstico e comparou as vantagens do uso dos exames de anatomia patológica (AP) e IHQ. Os três cenários básicos descritos por Raab:

1) Cenário 1: “paciente masculino, 55 anos, com massa pancreática, submetido à biópsia. Esta mostrou densa fibrose com raras células fusiformes no AP. O diagnóstico diferencial para as células poderia incluir células histiocitárias e fibroblastos reacionais da pancreatite crônica ou células neoplásicas malignas de adenocarcinoma pancreático. A IHQ poderia separar essas duas entidades. Sem a definição de benignidade o procedimento de Wipple seria realizado e se pancreatite o desfecho do paciente poderia ser morte. Se a IHQ estabelecer diagnóstico de neoplasia benigna, haverá aumento da expectativa de vida do paciente”.

2) Cenário 2: “paciente feminina, 58 anos, com história de câncer de mama, cirrose e massa no fígado de 2 cm. A mastectomia foi realizada em outro serviço e as lâminas não estão disponíveis. Feita biópsia por agulha, grupo de células atípicas foram encontradas, a alfa-fetoproteína no soro está negativa. Os diagnósticos diferenciais das células podem ser: metástases de carcinoma de mama ou hepatocarcinoma. Na hipótese de hepatocarcinoma, a retirada da lesão será proposta; se for metástase de mama o tratamento será quimioterapia. A IHQ poderá auxiliar nesta diferenciação diagnóstica”.

3) Cenário 3: “paciente feminina, 37 anos, com nódulo de 1,5 cm não palpável na mama. A biópsia por agulha demonstrou carcinoma ductal invasivo de alto grau. A IHQ foi realizada para receptores de estrogênio, progesterona e Her-2. Baseado nestes marcadores, o oncologista é capaz de prever a evolução, o prognóstico e definir opção de tratamento”.

Assim, nos cenários acima, a IHQ pode resultar em condutas mais adequadas. Nestas análises, Raab³ considerou que, nos pacientes relatados, eles tiveram mais que um ano de sobrevida, com tratamento correto, baseado nos exames de IHQ. Também é descrito pelo autor que um ano de vida corresponde a US\$ 50.000 (cinquenta mil dólares americanos), dado proveniente de estatística de seguradoras americanas. De qualquer forma, o custo de qualquer exame da área da patologia ficará aquém deste valor. Isto sem mencionar que valorizar em dinheiro uma vida provoca resistências de várias ordens. No Brasil é utilizado por alguns autores o valor do PIB per capita para expressar este tipo de comparação. Mesmo considerando países onde estes exames são pagos na faixa de US\$ 500 (quinhentos dólares), os custos dos exames AP e IHQ são menores que qualquer tratamento. No sistema Unimed este valor é de R\$ 350,00 (trezentos e cinquenta reais) para cinco ou mais marcadores.

No caso de câncer de mama, o painel clássico de marcadores de IHQ são anti-estrogênio, anti-progesterona, Her-2, Ki-67 e p53. É importante salientar que o Her-2 é marcador utilizado com valor preditivo no câncer de mama. Seu resultado é crítico e depende de boa fixação, em formol tamponado. O resultado precisa ser claramente positivo. Nos casos de resultado: escore “0” (zero), negativo, ou com menos de 10% das células neoplásicas positivas, não se usa a medicação “trastuzumabe”. Nos casos de imunopositividade escore “1”, ou positiva uma cruz (1+), com cerca de 10% das células positivas em suas membranas, também não há indicação do medicamento. Nos casos de imunopositividade escore “2”, duas cruzes (2+), resultados considerados equívocos, nos quais mais que 10% das membranas celulares exibem coloração fraca ou

moderada ou ainda coloração forte das membranas celulares em menos de 30% das células. Este resultado necessita de confirmação por outro método, denominado “FISH”. No caso de (escore 3+) positivo, na IHQ para Her-2, está indicado o tratamento. O FISH é um exame de hibridização “in situ” por fluorescência, que usa um “probe” para identificar a amplificação do gene Her-2; se o resultado for positivo, usa-se o tratamento descrito acima.⁴

Este exame custa R\$ 800,00 (oitocentos reais). O grupo de pacientes com Her-2 (escore 2+) necessita deste exame. Os autores Owens, Horten e Silva⁵ descrevem que os casos de carcinoma de mama com Her-2 (2+) equívocos correspondem a cerca de 20% dos casos de câncer de mama. Com o aparecimento das técnicas de IHQ e da biologia molecular, novos conhecimentos vieram à tona. Por exemplo, quatro subtipos de carcinoma de mama foram descritos, independente da classificação histológica, baseados em novas tecnologias: o carcinoma de mama com o Her-2 amplificado, o luminal A, o luminal B e o carcinoma de mama tipo basal. Esta classificação foca aspectos da agressividade do tumor, se responde ou não às medicações e o tempo de evolução.³ A análise desta classificação está fora do objetivo deste trabalho, mas saber como vai evoluir o tumor é desejo de médicos e pacientes.

Raab³ descreveu a relação entre o custo do exame e valor da sobrevida em um ano. Levando em consideração que um ano de sobrevida seja igual a US\$ 50.000 (cinquenta mil dólares) e o valor de um anticorpo seja US\$ 50 (cinquenta dólares), o custo-efetividade seria de 0,005 em 100 ou mais de 200 casos para ser considerado custo-efetivo. No caso de câncer de mama a sobrevida é muitas vezes superior a um ano. Este aspecto proposto por Raab é simplista, mas é uma maneira fácil e útil de avaliar.³ Existem análises melhores, porém mais complexas e difíceis de executar.

Raab publicou outros trabalhos na mesma temática: um sobre o custo-benefício do exame AP e outro sobre a comparação entre citologia clássica e citologia em meio líquido.^{6,7}

Muirhead et al.⁸ relatam proposta sobre a redução de custos dos laboratórios de patologia.

Assim, há poucos estudos de custos dos exames IHQ e os existentes são de países como os Estados Unidos, onde o Sistema de Saúde e a remuneração são diferentes do nosso.

São necessários mais estudos sobre estes temas no Brasil.⁹ Desta forma, os objetivos deste estudo foram:

- 1) Comparar os valores gastos com AP, Citologia IHQ do Hospital Unimed de Sorocaba (HUS) com os valores gastos dos exames de Laboratório Clínico do mesmo Hospital;
- 2) Comparar os gastos de AP, citologias e IHQ com os gastos de imagens realizados no HUS;
- 3) Comparar os gastos da IHQ de mama Her-2 positivo com o primeiro ciclo de tratamento para este tipo de câncer no HUS;
- 4) Avaliar o custo-benefício dos exames da área de Patologia, de acordo com a proposta de Raab,³ que não utilizou dados estatísticos, mas casos clínicos.

MATERIALE MÉTODOS

Obtenção de dados

Os números, valores totais e individualizados dos exames da área de Patologia, os valores globais de custos do Hospital da Unimed Sorocaba e os dados de comparação foram obtidos da área de gerenciamento e contas hospitalares com autorização oficial.

Dados que serão analisados:

1. Total de exames e custos da área de anatomia patológica.
2. Relação entre o total de exames anatomopatológicos e IHQ e comparação com a literatura.
3. Impacto do custo da IHQ no HUS, que é um hospital geral.
4. Relação entre o custo da IHQ para câncer de mama e o tratamento quimioterápico, com atenção especial aos casos de Her-2 positivos.

Não há identificação de pacientes nesta pesquisa, exclusivamente números de exames e dados financeiros.

Foram solicitados à Unimed Sorocaba e HUS informações sobre os exames da área de Anatomia Patológica, Laboratório Clínico e Imagens, e o gasto com a primeira sessão de quimioterapia no câncer de mama. A pesquisa se refere aos anos de 2009 a 2011.

RESULTADOS

Os dados fornecidos pela cooperativa Unimed Sorocaba estão expostos nas tabelas numeradas de 1 a 6. Os valores estão expressos em reais. Foram acrescentados nas tabelas dados percentuais de crescimento anual dos valores gastos.

Tabela 1. Valores gastos em reais de 2009 a 2011 referentes os exames realizados no Laboratório Clínico na Unimed Sorocaba

Valores em reais de gastos com exames de Laboratório Clínico ¹			
Ano	Valores	Crescimento percentual anual	Exames de AP ² (% em relação ao Laboratório Clínico).
2009	R\$ 5.217.764,87		18,80%
2010	R\$ 6.780.169,29	29,94%	15,47%
2011	R\$ 9.348.367,83	37,87%	13,11%

Fonte: Unimed Sorocaba.

¹ Pacientes internados e de origem em Pronto-Socorro e Consultórios

² AP= anatomia patológica

Tabela 2. Valores gastos em reais de 2009 a 2011 com os exames realizados no Setor de Imagens da Unimed Sorocaba

Valores em reais de gastos com Exames de Imagens ¹			
Ano	Valores	Crescimento percentual anual	Exames de AP ² (% em relação aos Exames de Imagem).
2009	R\$ 10.141.201,51		9,70%
2010	R\$ 12.698.584,35	25,21%	8,26%
2011	R\$ 17.609.115,96	38,96%	6,98%

Fonte: Unimed Sorocaba.

¹ Pacientes internados e de origem em Pronto-Socorro e Consultórios

² AP= anatomia patológica

Tabela 3. Total de gastos com os exames de Anatomia Patológica de 2009 a 2011

Valores em reais de gastos com Anatomia Patológica		
Ano	Valores	Crescimento percentual anual
2009	R\$ 984.177,22	
2010	R\$ 1.049.166,17	6,60%
2011	R\$ 1.230.632,73	17,29%

Fonte: Unimed Sorocaba. Exames realizados em pacientes internados e em pacientes de consultório da Unimed Sorocaba.

Tabela 4. Valores em reais dos exames da área de anatomia patológica praticados pela Unimed Sorocaba em 2012

Tipos de exames	Valores
Colpocitologia oncológica	R\$ 23,10
Citologia oncológica de líquidos	R\$33,00
Anatomopatológico de biópsias	R\$ 46,20
Anatomopatológico de peça complexa-Ex.: setor de mama	R\$ 132,99
Anatomopatológico de grupos de linfonodos (até 5)	R\$61,38
Imuno-histoquímica de mama (5 marcadores)	R\$ 256,00
Imuno-histoquímica para todos os outros tecidos	R\$ 350,00 por marcador até 5.

Fonte: Unimed Sorocaba

Tabela 5. Total de valores gastos de 2009 a 2011 com exames de imuno-histoquímica

Valores em reais gastos com imuno-histoquímica			
Ano	Valores	Crescimento percentual anual	% em relação ao total com AP ²
2009	R\$ 42 442,80		4,31%
2010	R\$ 50 864,00	19%	4,84%
2011	R\$ 66860,73	31%	5,43%

Fonte: Unimed Sorocaba. Pacientes internados e de consultório da Unimed Sorocaba.

²AP = anatomia patológica

Tabela 6. Valor da imuno-histoquímica (IHQ) de mama e valores gastos pela Unimed Sorocaba no tratamento quimioterápico com trastuzumabe

Medicamento	Preço da dose inicial	Preço das doses subsequentes ¹	Porcentagem da IHQ e Fish em relação à 1ª. dose do medicamento
Dose de trastuzumabe	530 mg	450 mg	
Valor do medicamento, taxa de sala e material necessário para aplicação.	R\$10.508,16	R\$ 7.630,49	
Valor da IHQ para mama	R\$ 350,00		3,33%
Valor de FISH	R\$ 800,00		7,61%

Fonte: Unimed Sorocaba. Para o valor de FISH custo em vários serviços de Patologia.

¹Tratamento com duração de um ano

Como é possível visualizar na tabela 1, os gastos da Unimed de Sorocaba em 2009 com os exames da área da Anatomia Patológica são extremamente inferiores em relação aos gastos com exames de Laboratório Clínico; os exames da área de patologia corresponderam em 2009 a 18,80%, em 2010 a 15,47% e em 2011 a 13,11%.

Em relação aos gastos com exames de imagem, a tabela 2 mostra que os exames da área da Anatomia Patológica são também muito inferiores e corresponderam em 2009 a 9,70%, em 2010 a 8,26% e em 2011 a 6,98%. Os dados em si são incomparáveis, pois são distintos em natureza e número. O que se pretende mostrar é que os valores desembolsados pelo HUS e pela Cooperativa Unimed são muito menores com a patologia e os números das tabelas 1 e 2 deixam estes dados claros.

Chama a atenção e é comparável o crescimento anual de cada uma dessas despesas ao longo dos três anos, mesmo com o desconto dos índices oficiais de inflação. Segundo o Banco Central, os índices inflacionários foram para 2009 4,3%; para 2010 5,9% e para 2011 o valor foi de 6,5%. O valor de menor crescimento foi o da patologia, que com o desconto da inflação praticamente não cresceu entre os anos de 2009 e 2011.

Enquanto os exames de laboratório cresceram 29,94% de 2009 a 2010 e 37,8% de 2010 a 2011, os exames de imagem cresceram 25,21% de 2009 a 2010 e 38,96% de 2010 a 2011; a patologia cresceu 6,60% de 2009 a 2010 e 17,29% entre 2010 e 2011. A IHQ, por sua vez, cresceu 19% de 2009 a 2010 e 31% entre 2010 e 2011.

O valor percentual da IHQ em relação ao total de exames de patologia no HUS foi de 4,31% a 5,43% nos três anos avaliados. Estes valores percentuais são menores que os descritos no artigo de Werner *et al.*¹ Hoje não se discute mais a importância da IHQ.

Quando se volta o olhar para o tratamento quimioterápico, que trouxe oportunidade de sobrevida aos pacientes e, em alguns casos, até a cura, seus custos são expressivamente superiores em relação a IHQ e esta corresponde a 3,33% do medicamento utilizado nos casos de mama, como exemplo.

Os resultados expressos na tabela 6 mostram os custos para o tratamento de carcinoma da mama durante um ano e compara o valor da IHQ com todos os dados: estrógeno,

progesterona, Ki-67 e Her-2. O valor do FISH, exame da área da biologia molecular, também está expresso na tabela.

A discussão, sobre os dados correlacionados a IHQ, biologia molecular, tratamento quimioterápico poderia ser mais ampla. Seria necessário manusear prontuários, o que estava fora do escopo desta pesquisa. Esta discussão deve ficar para outra oportunidade.

DISCUSSÃO

Os exames AP são extremamente úteis para diagnósticos precisos de benignidade e malignidade, contribuindo decisivamente com as terapêuticas cirúrgicas e clínicas mais adequadas. Esta utilidade é compartilhada entre pacientes, médico assistente, pelo patologista responsável pelo diagnóstico, pelo hospital e até para a medicina suplementar.

O exame anatomopatológico mantém sua importância por longo tempo, assim, os laudos são guardados por vinte anos, as lâminas por cinco anos e os blocos de parafina, onde está o tecido do paciente, são guardadas por 20 anos. Esta é mais uma obrigação e um custo adicional do exame.

Os diagnósticos de neoplasias imaturas, com necessidade de IHQ, podem exigir um custo maior, mas darão, nos casos de neoplasias indiferenciadas, sarcomas, linfomas e neoplasias de origem desconhecida, segurança para o tratamento e certeza na escolha de tratamento.

Para os tumores de mama, para os tumores estromais e para várias neoplasias de crianças com tratamento quimioterápico alvo, a IHQ e a biologia molecular significam redução de custos quando se considera tratar apenas quem realmente precisa do medicamento específico e caro. Se utilizarmos o modelo de Raab,³ apesar das possíveis críticas que lhe cabem, pode-se afirmar que os exames da área da AP, em mais de 90% dos casos, têm boa relação custo-efetividade, porque seu valor maior é o da imuno-histoquímica (R\$ 350,00), o AP é de no máximo cinquenta e seis reais (56,00) e a resolatividade destes exames da AP é alta. Só não serão custos-efetivos nos casos de morte dos pacientes em menos de um ano. Este dado sobre a mortalidade no primeiro ano após o diagnóstico foi obtido verbalmente, porque dependia de informações de prontuário que não foram realizadas.

CONCLUSÕES

1) Os gastos dos exames de anatomia patológica, citologia e IHQ foram menores que os gastos com exames de laboratório clínico e o crescimento percentual dos gastos foi superior nos exames de laboratório clínico;

2) Os gastos com os exames de anatomia patológica, citologia e IHQ foram menores que os gastos com exames de imagem. Os crescimentos percentuais ao longo dos anos de 2009, 2010, 2011 dos exames de imagem foram superiores nos exames da área de patologia;

3) Os custos com a IHQ para a Unimed Sorocaba foram relativamente baixos e correspondem a 4,31% em 2009, 4,84% em 2010 e 5,43% em 2011 dos gastos com a área da patologia. Estes valores são inferiores aos descritos em hospitais gerais. Perto de outros gastos hospitalares são valores razoáveis para dar segurança e tratamento adequado aos pacientes.

4) Para comparar com detalhes, os gastos de tratamento quimioterápicos e exames IHQ de modo amplo, seria necessário manusear prontuários necessitando aprovação de comitê de ética em pesquisa.

Assim sendo, o que foi possível foi comparar os gastos da IHQ para mama com o valor gasto com primeira semana e semanas subsequentes de quimioterapia usando trastuzumabe, anticorpo monoclonal relacionado ao Her-2. Foi acrescentado na tabela o custo do FISH. A conclusão mostra boa relação custo/efetividade destes exames, inferior aos custos do tratamento e menor que o PIB *per capita* no Brasil. Estes dados sobre a IHQ são muito singelos para uma comparação adequada entre os custos da IHQ e os custos do tratamento quimioterápico. Cabe, sem dúvida, novas pesquisas. Um estudo mais detalhado deve ser realizado em outro momento, com acesso aos prontuários.

REFERÊNCIAS

1. Werner B, Campos AC, Nadji M, Torres LFB. Uso prático da imuno-histoquímica em patologia cirúrgica. *J Bras Patol Med Lab.* 2005;41(5):353-64.
2. Schmitt FC, Kimaid PA, Campos PF, Bacchi CE. Utilidade dos métodos imuno-histoquímicos para o diagnóstico anatomopatológico. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo.* 1991;46:26-30.
3. Raab SS. The cost-effectiveness of routine histologic examination. *Am J Clin Pathol.* 1998;110(3):391-6.
4. Allred DC, Bhargava R, Dabbs DJ. Predictive and prognostic marker testing in breast pathology: immunophenotypic subclasses of disease. In: Dabbs DJ. *Breast pathology.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. cap. 9, p. 151-72.
5. Owens MA, Horten BC, Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer.* 2004;5(1):63-9.
6. Raab SS, Bishop NS, Zaleski MS. Cost effectiveness of rescreening cervicovaginal smears. *Am J Clin Pathol.* 1999;111(5):601-9.
7. Raab SS, Slagel DD, Hughes JH, Thomas PA, Silvermam JF. Sensitivity and cost-effectiveness of fine-needle aspiration with immunocytochemistry in the evaluation of patients with a pulmonary malignancy and a history of cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121(7):695-700.
8. Muirhead D, Aoun P, Powell M, Juncker F, Mollerup J. Pathology economic model tool: a novel approach to workflow and budget cost analysis in an anatomic pathology laboratory. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(8):1164-9.
9. Grimm EE, Schmidt RA. Reengineered workflow in the anatomic pathology laboratory: costs and benefits. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(4):601-4.