



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

HIGOR KASSOUF MANTOVANI

DISCREPÂNCIA DO LAUDO ENTRE ANATOMOPATOLOGISTAS: QUAL É O
REAL IMPACTO PARA A ONCOLOGIA?

CAMPINAS

2021

HIGOR KASSOUF MANTOVANI

DISCREPÂNCIA DO LAUDO ENTRE ANATOMOPATOLOGISTAS: QUAL É O
REAL IMPACTO PARA A ONCOLOGIA?

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas como
parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título
de Mestre em Ciências, na área de Oncologia.

ORIENTADOR: PROF. DR. KONRADIN METZE

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO HIGOR KASSOUF MANTOVANI E
ORIENTADA PELO PROF. DR. KONRADIN METZE

CAMPINAS

2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M319d Mantovani, Higor Kassouf, 1988-
Discrepância do laudo entre anatomopatologistas : qual é o real impacto para a oncologia? / Higor Kassouf Mantovani. – Campinas, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: Konradin Metze.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Erros de diagnóstico. 2. Histopatologia. 3. Câncer - Tratamento. I. Metze, Konradin, 1956-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Discrepancy between pathologist's reports : what's the real impact for oncology?

Palavras-chave em inglês:

Diagnostic errors

Histopathology

Cancer therapy

Área de concentração: Oncologia

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Konradin Metze [Orientador]

Carmen Silvia Passos Lima

Sergio Vicente Serrano

Data de defesa: 28-01-2021

Programa de Pós-Graduação: Assistência ao Paciente Oncológico

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-4598-4600>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/4668270694790204>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

HIGOR KASSOUF MANTOVANI

ORIENTADOR: PROF. DR. KONRADIN METZE

MEMBROS:

1. PROF. DR. KONRADIN METZE

2. PROF.^a DR.^a CARMEN SILVIA PASSOS LIMA

3. PROF. DR. SERGIO VICENTE SERRANO

Programa de Pós-Graduação em Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

A ata com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema
de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de defesa: 28/01/2021

AGRADECIMENTOS

Ao meu mestre e orientador, Konradin Metze, pela paciência e disponibilidade para o ensino.

Aos meus pais, Luis Carlos e Warde, e meus irmãos, William e Samir, pelo constante e incansável suporte.

À Juliana, minha noiva, futura esposa, amiga e parceira de vida, pela compreensão e por me proporcionar paz e aconchego durante a caminhada em prol do saber.

Aos tantos pacientes que permitiram minha participação e intervenção em suas caminhadas e histórias de vida, motivando-me a buscar esta titulação.

À Deus, pela saúde, sabedoria e força nos momentos de dificuldade.

“Tu te tornas eternamente responsável por aquilo que cativas”

O Pequeno Príncipe
Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

Introdução: O diagnóstico do câncer está diretamente condicionado à avaliação da histologia do tumor. A revisão histopatológica visa minimizar equívocos diagnósticos e, assim, evitar esforços terapêuticos desnecessários ao paciente. A literatura carece de estudos que avaliaram o impacto da discrepância em histopatologia na conduta oncológica, sendo este o objetivo do presente estudo.

Materiais e métodos: Avaliação retrospectiva dos laudos de histopatologia de neoplasias sólidas disponíveis no acervo digital do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) nos anos de 2016 a 2018. Os laudos anteriores foram confrontados com os resultados da revisão histológica, para documentar o percentual de discrepância entre os mesmos. Analisou-se como a discrepância encontrada poderia interferir na conduta oncologia.

Resultados: Foram analisados 1117 laudos de neoplasia sólidas juntamente com suas respectivas revisões histológicas; 306 casos (27,39% - IC 95% 24,80-30,11) tiveram discrepância no diagnóstico após a revisão. Destes, 212 (18,98% - IC 95% 16,72-21,40) teriam mudanças na conduta oncológica caso o laudo da revisão fosse considerado como o correto. As áreas com maior percentual de mudanças terapêuticas foram, respectivamente, as de tumores ósseos e partes moles, trato gastrointestinal e sistema nervoso central (51,28% - IC 95% 34,78-67,58; 31,25% - IC 95% 18,66-46,25; 31,25% - IC 95% 11,02-58,66). As áreas de cabeça e pescoço e tumores do trato genital feminino tiveram os menores percentuais de discrepância (8,53% - IC 95% 5,13-13,15 e 23,34% - IC 95% 19,45-27,59) e de mudanças terapêuticas (6,64% - IC 95% 3,67-10,88 e 15,10% - IC 95% 11,88-18,81).

Conclusão: Este estudo evidenciou percentual de discrepância histopatológica substancialmente superior ao relatado na literatura internacional. No que tange ao impacto deste achado na conduta oncológica, em 18,98% dos casos a terapia oncológica estaria sujeita a mudanças após a revisão da histologia. Esse resultado é um alerta aos profissionais envolvidos no cuidado oncológico sobre como a discrepância em histopatologia podem interferir no tratamento planejado.

Palavras chaves: erros de diagnóstico; histopatologia; câncer - tratamento.

ABSTRACT

Introduction: The diagnosis of cancer is directly conditioned to the assessment of the histology of the tumor. The histopathological review aims to minimize diagnostic mistakes and, thus, avoid unnecessary therapeutic efforts for the patient. The literature lacks data that evaluate the impact of discrepancy in histopathology in the oncological conduct, which is the objective of the present study. **Materials and methods:** Retrospective assessment of histopathology reports of solid neoplasms available in the digital collection of the Pathological Department of State University of Campinas (UNICAMP) in 2016 to 2018. Previous reports were compared with the results of the histological review, being possible to document the percentage of discrepancy between them. It was analyzed how the discrepancy found would interfere in the oncology conduct. **Results:** 1117 solid neoplasia reports were analyzed with their respective histological reviews; 306 cases (27,39% - 95% CI 24,80-30,11) had a diagnosis discrepancy after the review. Of these, 212 (18,98% - 95% CI 16,72-21,40) would have changes in cancer management if the review report was considered correct. The areas with the highest percentage of change in treatment were, respectively, bone and soft tissue tumors, gastrointestinal tract and central nervous system (51,28% - 95% CI 34,78-67,58; 31,25% - CI 95% 18,66-46,25; 31,25% - 95% CI 11,02-58,66). Head and neck tumors and tumors of the female genital tract have the lowest percentages of discrepancy (8,53% - 95% CI 5,13-13,15 and 23,34% - 95% CI 19,45-27,59) and therapeutic changes (6,64% - 95% CI 3,67-10,88 and 15,10% - 95% CI 11,88-18,81). **Conclusion:** This study showed a higher percentage of histopathological discrepancy than that reported in the literature. It was found that cancer therapy would be subject to changes in 18.98% of cases after the histological review. These results are a warning to professionals involved in cancer care of how the discrepancy in histopathology can interfere in planned treatment.

Key words: diagnostic errors; histopathology; cancer therapy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1: Percentual de discrepância diagnóstica por área topográfica	23
Gráfico 2: Percentual de mudanças terapêuticas por área topográfica	24
Compilado de gráficos 3: Informações discrepantes entre laudo anterior/revisão e mudanças terapêuticas por áreas topográficas:	
A e B: Ossos e partes moles	25
C e D: Trato gastrointestinal	25
E e F: Sistema nervoso central	25
G e H: Trato genital masculina	26
I e J: Pulmão e demais sítios torácicos	26
K e L: Trato urinário	26
M e N: Pele	27
O e P: Trato genital feminino	27
Q e R: Cabeça e pescoço	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Casos por áreas topográficas	21
Tabela 2: Discrepância diagnóstica por área topográfica.	22
Tabela 3: Discrepância diagnóstica e mudanças terapêuticas por área topográfica	24
Tabela 4: Comparação entre literatura e os resultados do estudo nas áreas topográficas e totalidade dos casos	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

κ	Índice de <i>Cohen's Kappa</i>
ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
CEP	Comitê de ética em pesquisa
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
HC	Hospital de Clínicas
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NSCLC	<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>
PDL1	<i>Programmed death-ligand1</i>
SCLC	<i>Small Cell Lung Cancer</i>
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
JUSTIFICATIVA	18
OBJETIVO	18
MATERIAIS E MÉTODOS.....	18
Tipo de estudo	18
Coleta de dados.....	18
Critérios de inclusão	18
Critérios de exclusão	19
Análise dos dados.....	19
Análise estatística:	20
Aspectos éticos:.....	20
RESULTADOS	21
DISCUSSÃO	28
CONCLUSÃO	32

INTRODUÇÃO

Estima-se que, no triênio de 2020-2022, mais de 600.000 novos casos de câncer serão reportados aos registros brasileiros.¹ O tratamento de cada neoplasia depende diretamente de uma análise adequada de histopatologia. Esta, por sua vez, tem sido pauta de discussões quanto a concordância dos resultados quando revisados por profissionais diferentes. A literatura carece de estudos que mensuraram como um resultado discrepante em histologia pode impactar na conduta oncológica. Felizmente, este é um tema perene e deve estimular constantes avanços em prol da acurácia, precisão e reprodutibilidade dos diagnósticos histológicos.

Uma pergunta frequente no estudo da biologia é como a medição de uma variável por observadores diferentes pode produzir o mesmo resultado.^{2,3} A concordância de resultados pode ser expressa através das frequências percentuais daqueles considerados idênticos, ou através do índice *Cohen's Kappa* (κ). O κ mede o grau de concordância, e pode variar de $\kappa=0$, quando ela acontece ao acaso, até $\kappa = 1,0$, onde se tem a perfeita concordância.²⁻⁴ A literatura mostrou valores heterogêneos de concordância histopatológica inter-observadores.⁵⁻⁷ Múltiplos fatores são elencados como responsáveis por esse cenário, tal como o material submetido a análise (biopsias de sítios diversos e/ou peças cirúrgicas), a complexidade de cada neoplasia, além da experiência, do volume de trabalho do profissional examinador e da percepção subjetiva do mesmo ao analisar determinada doença⁵⁻⁸. Em alguns centros, tornou-se praxe a “segunda opinião” entre patologistas em prol do controle da variação dos diagnósticos em oncologia.⁸⁻¹¹ Um estudo americano com 115 patologistas incumbidos de analisar biopsias mamárias mostrou que os mesmos solicitaram segunda opinião em 70% dos seus laudos.¹² A mesma postura foi vista com lesões suspeitas para melanoma num relato da sociedade americana de dermatologia; os patologistas solicitaram voluntariamente a segunda opinião para a formulação de diagnósticos em 85% dos casos. Alguns centros de patologia já possuem políticas internas que direcionam o patologista para uma segunda opinião obrigatória dependendo do conteúdo do laudo.¹³

Poucos autores mensuraram como a revisão histológica pode impactar na conduta médica. Um relato de 405 pacientes com câncer de mama submetidos

a revisão mostrou que mudanças em alguma informação do laudo aconteceram em 20% dos casos revisados. 40%, 26%, 15% e 12% referem-se, respectivamente, a alterações no grau histológico, invasão linfocascular, status nodal e margem cirúrgica das amostras reavaliadas. Após a ciência das informações alteradas, 6% das pacientes tiveram mudanças no plano terapêutico.¹⁴

No câncer da próstata, a classificação do Gleason traz inferências em prognóstico e impacta diretamente no plano de tratamento.¹⁵⁻¹⁷ Como todo sistema de graduação, tem a necessidade de reprodutibilidade por observadores distintos podendo assim, apresentar divergências. Um conjunto de 407 casos de neoplasias da próstata submetidos a revisão mostrou concordância de 63% no Gleason primário e secundário, com índice de $k=0,34$ e $0,37$, respectivamente. A soma dos valores obteve 57,9% de concordância ($k=0,43$); já o agrupamento do Gleason foi concordante em 51% ($\kappa=0,39$).¹⁸ Outro estudo com 323 amostras prostáticas evidenciou discrepância da ordem de 57% após a revisão. Dos 183 casos com laudos discordantes, 132 (72%) tiveram modificações no Gleason e na classificação de risco.¹⁹

Uma série com 855 casos avaliou a concordância entre as informações da biopsia da próstata e a peça cirúrgica pós prostatectomia radical.¹¹ O diagnóstico de neoplasia maligna da próstata foi concordante em 98,8%. Quando pormenorizados os dados, 67 casos tiveram o Gleason subestimado sendo que, em 21 deles (7,8%) o mesmo seria 8, 9 ou 10. Houve discordância de 14,7% na mensuração do gleason, o que não é negligenciável. A mesma análise mostrou ainda que a revisão aumentou o número de fragmentos acometidos por neoplasia em 63% dos casos. Tal fato é alarmante uma vez que o número de fragmentos prostáticos acometidos, juntamente com o valor do Gleason e do antígeno prostático específico, norteia a possibilidade de vigilância ativa em pacientes de muito baixo risco.²⁰

Ainda no âmbito dos tumores do trato urinário, uma série americana com 246 espécimes de tumores da bexiga mostrou que a segunda opinião alterou o diagnóstico final em 91 casos (37,0%). Em 8 deles (8,8%) o diagnóstico fora alterado para benigno; em 46 (50,5%) houve mudança do estágio tumoral; em 16 (17,6%) da origem do tumor (ou seja, de carcinoma urotelial para

adenocarcinoma da próstata, por exemplo); e em 14 (15,4%) do grau histológico.²¹

A cancerologia compreende doenças de comportamentos biológicos distintos, cada qual com seus dados prognósticos e fatores preditores de resposta ao tratamento.²² No que se refere as neoplasias de pele do tipo melanoma, houve uma verdadeira revolução terapêutica com advento da imunoterapia e terapia alvo. O laudo histopatológico consolidou sua importância na condução das margens cirúrgicas e na abordagem linfonodal para estadiamento²³ e, a partir deste, a análise de mutações no gene BRAF por técnicas de biologia molecular passou a ser rotina na condução oncológica.²⁴

Um estudo analisou comparativamente os laudos originais e as revisões de biopsias de lesões melanocíticas, com concordância global inferior a 50%. Para lesões em estágios iniciais (pT1a) e *in situ*, a concordância foi de 43% e 40% respectivamente. Da totalidade, aproximadamente 9% dos casos seriam subdiagnosticados como benignos e possivelmente privados do devido tratamento e seguimento clínico.²⁵ Noutra análise com 5011 amostras de melanoma, a revisão por profissionais com expertise na área gerou alterações no tamanho tumoral (T)²⁶ em 22% dos casos. Em 11,3% dos casos, o T foi subestimado no laudo inicial. A revisão resultou ainda em mudanças na programação das margens cirúrgicas em 11,2% dos casos. Já a recomendação quanto a pesquisa de linfonodo sentinela foi modificada em 8,6% dos pacientes.²⁷ Por fim, um compilado de 418 revisões de melanoma mostrou submensuração do T em 132 pacientes (32%). Nos casos cuja revisão reclassificou em T2 ou superior, 71% tiveram margens de 1 cm comprometidas. Entre os 27 pacientes com *upgrade* para T1b ou superior, 8 (30%) não tinham realizado BLS, resultando em estadiamento incompleto.²⁸

A análise histológica é fator determinante no planejamento terapêutico das neoplasias ginecológicas.²⁹ Alguns estudos mostraram mudanças na indicação cirúrgica e na programação de tratamento sistêmico com a revisão histopatológica. Uma série com 279 revisões de tumores ginecológicos da Universidade da Califórnia mostrou discrepâncias diagnósticas em 44 casos (15,8%). Em 19 deles, houve mudanças no planejamento cirúrgico ou na terapia adjuvante. Este estudo mensurou ainda o custo médio de US\$2.936 dólares para cada diagnóstico revisado com mudança terapêutica.³⁰

A histologia tem grande importância nas lesões neoplásicas do colo uterino uma vez que pode diagnosticar lesões precursoras do câncer.³¹ A informação sobre o componente invasor é determinante para a programação de seguimento e tratamento das pacientes. Um estudo com 264 revisões de neoplasias do colo uterino mostrou discrepâncias diagnósticas em 58 casos (25,2%). Em 28 deles (12,2%) houve discordância quanto a invasão tumoral. A revisão histopatológica evitou subtratamento em 3,5% dos casos.³² Uma outra série com 96 casos de adenocarcinoma endocervical mostrou taxa de concordância inter-observadores semelhante ao estudo anterior, de 85%, com coeficiente de $k=0,65$.³³

A elegibilidade para um *trial* clínico é frequentemente pautada por uma etapa obrigatória de revisão histopatológica. No estudo PORTEC-3, 686 pacientes foram randomizadas visando avaliar o benefício da quimioterapia concomitante a radioterapia no tratamento adjuvante do câncer endometrial de alto risco.³⁴ Para inclusão neste estudo, a revisão dos laudos patológicos foi obrigatória. Um total de 1226 casos foram revisados para confirmar se tratar de doença de alto risco: 43% (527) tiveram alguma alteração no laudo histopatológico. Em 102 pacientes (8%), a alteração encontrada levou à inelegibilidade para o PORTEC-3. Os motivos mais frequentes para exclusão do *trial* foram mudanças no tipo histológico (34%), no envolvimento do estroma endocervical (27%) e no grau histológico (19%). O índice de kappa para a concordância inter-observadores foi 0,72 para o tipo histológico e invasão linfovascular, e 0,70 para o grau histológico.³⁵

O câncer de pulmão tem ampla classificação histológica.³⁶ A diferenciação da parcela de *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) em carcinoma escamoso e adenocarcinoma tem grande importância para definição terapêutica, além de diferentes desfechos na doença avançada.³⁷ Sabe-se da importância do conhecimento do status de EGFR³⁸⁻⁴⁰, ALK⁴¹ e ROS1⁴² para a condução terapêutica dos tumores de pulmão. O mesmo é válido para a expressão de PDL1.^{43,44} O acesso à essas informações moleculares que predizem resposta depende da análise histopatológica inicial.

Um estudo alemão com 668 revisões de câncer de pulmão evidenciou que, para *Small Cell Lung Cancer* (SCLC), a concordância inter-observadores chegou a 94% ($k=0,82$). Para NSCLC, a concordância foi de 80%, com $k=0,58$ e

$\kappa=0,55$ para subtipos escamosos e adenocarcinomas, respectivamente.⁴⁵ Um outro estudo avaliou a concordância inter-observadores quanto ao tipo celular predominante no adenocarcinoma e a invasão tumoral, com $\kappa=0,77$ e $\kappa=0,55$.⁴⁶ Ainda sobre o componente invasor, um conjunto de 296 revisões de adenocarcinoma pulmonar mostrou 82,4% de concordância inter-observadores na análise de componente in situ, microinvasor, e invasor, com coeficiente final de $\kappa=0,63$.⁴⁷

No que tange aos sarcomas de partes moles (neoplasias raras do tecido conectivo, comumente envolvidos em litígios quanto a histologia)⁴⁸, uma serie com 266 revisões mostrou discrepâncias diagnósticas designados como “maiores” em 25% dos casos, a saber: lesões benignas mesenquimais laudadas como sarcomas (45%); sarcomas designados como tumores benignos (23%) e discrepâncias de classificação de grau histológico (12%).⁴⁹ Nua outra casuística com 1473 casos de sarcomas, a concordância após a segunda opinião num centro de expertise foi de 56%. Mais de 40% dos casos tiveram modificação no diagnostico inicial.⁵⁰

Alguns estudos avaliaram o impacto da revisão histológica em biopsias do fígado, o qual representa um sítio comum de metástases.⁵¹ 1265 amostras foram revisadas culminando de mudanças no diagnóstico final em 59% dos casos. A taxa de discrepância entre observadores nos 170 casos de neoplasia maligna foi de 41%. Em 19 casos, houve mudanças consideradas “maiores”. Houve predomínio para discordâncias nos laudos de doenças autoimunes e de doenças das vias biliares.⁵²

JUSTIFICATIVA

Pouco se relata sobre a discrepância diagnóstica em histopatologia na América latina e no Brasil. O HC da UNICAMP é referência no tratamento de pacientes com câncer, abrangendo a região metropolitana de Campinas. A revisão histológica representa uma estratégia para minimizar equívocos no diagnóstico, visando garantir que o plano terapêutico seja traçado corretamente.

Este trabalho tem como substrato os resultados de biopsias oncológicas e suas respectivas revisões e visa quantificar a discordância diagnóstica entre os mesmos. O objetivo é mensurar como a discrepância diagnóstica pode interferir na conduta terapêutica dos pacientes.

OBJETIVO

Avaliar o impacto da discrepância histopatológica na conduta oncológica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo.

Coleta de dados

O estudo levantou os laudos originais de histopatologia de tumores sólidos, juntamente com as respectivas revisões realizadas no departamento de anatomia patológica do HC da UNICAMP. Foram selecionadas revisões dos anos de 2016, 2017 e 2018, com um total de 1117 casos incluídos para a análise final.

Os casos incluídos foram obtidos através do acervo digital de laudos do departamento de anatomia patológica do HC da UNICAMP.

Critérios de inclusão

- Revisões histopatológicas de neoplasia solidas desempenhadas no departamento de anatomia patológica do HC da UNICAMP nos anos de 2016, 2017 e 2018;

- Disponibilidade e acesso ao laudo histopatológico anterior, seja ele proveniente de serviços externos ou de uma avaliação prévia no HC-UNICAMP.

Critérios de exclusão

- Revisões de laudos não contendo neoplasias;
- Neoplasias hematológicas (linfomas, leucemias e mieloma múltiplo);
- Material proveniente de citologia;
- Indisponibilidade do laudo histopatológico anterior;
- Casos cujo laudo inicial não foi definitivo e que foram encaminhados ao HC da UNICAMP para complementação com reações de imunohistoquímica.

Análise dos dados

Os casos selecionados foram elencados em uma planilha eletrônica do *Microsoft Excel*[®], contendo os seguintes dados: identificação (n° de registro no HC-UNICAMP), ano de realização da biópsia e da respectiva revisão, sexo do paciente, idade do mesmo na ocasião da revisão histológica, sítio primário de neoplasia, origem do tecido analisado, classificação histológica da neoplasia pelo patologista externo e da revisão, e realização ou não de técnicas de imunohistoquímica.

Foram selecionados os casos com discordância entre o laudo histopatológico anterior e a revisão. As informações passíveis de discordância estão elencados abaixo:

- Divergências quanto a presença (ou ausência) de neoplasia;
- Componente invasor;
- Grau histológico;
- Gleason (em neoplasia de próstata);
- Subtipo histológico;
- Classificação histológica;
- Sítio primário em caso de metástases;
- Acometimento de margens cirúrgicas (quando avaliadas);

- Informações que impactassem em estadiamento patológico (por exemplo: linfonodos em peças cirúrgicas).

Com base nos guidelines do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN®) específicos para cada tipo de tumor^{15,23,53–75}, foram elaboradas condutas hipotéticas para ambos os laudos (anterior e após a revisão) apenas com as informações neles conditas. Os casos cujas condutas seriam divergentes foram classificados como “mudança de conduta”.

Optou-se por agrupar os casos em 9 áreas topográficas, a saber: 1) trato genital feminino (tumores de colo de útero, endométrio, vulva, vagina, ovário e doença trofoblástica gestacional); 2) trato genital masculino (neoplasias de próstata, pênis e testículo); 3) trato urinário (tumores de bexiga, rim e adrenal); 4) sistema nervoso central (gliomas, demais tumores primário e metástases); 5) pele (incluindo melanoma); 6) ossos e partes moles (tumores ósseos, sarcomas de partes moles, sarcoma de Kaposi e metástases); 7) pulmão e demais sítios torácicos (neoplasia primária de pulmão, timo e sítios primários indefinidos); 8) trato gastrointestinal (tumores de estômago, esôfago, fígado, vias biliares, pâncreas e intestino); 9) cabeça e pescoço (tumores de tireoide, cabeça e pescoço, nasofaringe e metástases em linfonodos).

Análise estatística:

Foi feito cálculo das frequências com os respectivos intervalos de confiança (95%), utilizando a ferramenta eletrônica *Sample Size Calculator*.⁷⁶

Aspectos éticos:

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com humanos (CEP) da UNICAMP (parecer n° 2.239.135). Por se tratar de um estudo retrospectivo, não envolvendo a participação de voluntários, não se fez necessária a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

RESULTADOS

Durante os anos de 2016, 2017 e 2018 foram realizadas, respectivamente, 914, 838 e 752 revisões histopatológicas no Departamento de Anatomia Patológica do HC da UNICAMP, totalizando 2504 revisões. Das realizadas em 2016, 460 foram selecionadas e 454 excluídas por não se adequarem aos critérios de inclusão (51 casos hematológicos; 112 encaminhados para imunohistoquímica; 202 revisões de patologias benignas; 89 sem laudo anterior para comparação). Dentre as 838 revisões de 2017, 357 foram selecionadas para inclusão e 481 descartadas (49 casos hematológicos; 102 encaminhados para imunohistoquímica; 294 revisões de patologias benignas; 36 sem laudo anterior para comparação). Por fim, dos 752 casos revisados em 2018, 300 foram selecionados e 452 foram excluídos (42 hematológicos; 86 encaminhados para imunohistoquímica; 279 casos de patologias benignas; 45 sem laudo anterior para comparação).

1117 casos foram incluídos na análise final de resultados; 650 (58,28%) revisões de materiais provenientes de pacientes do sexo feminino e 446 (41,72%) do sexo masculino. A idade média dos pacientes desta coorte foi de 62 anos (4-98 anos). Reações de imunohistoquímica foram realizadas em 110 (9,85%) dos laudos anteriores e em 210 (18,8%) revisões histológicas. A tabela 1 traz o número de casos agrupados por áreas topográficas.

Áreas topográficas	Total n (%)
Trato genital feminino	437 (39,12)
Cabeça e pescoço	211(18,89)
Pele	135 (12,09)
Trato genital masculino	104 (9,31)
Pulmão e demais sítios torácicos	65 (5,82)
Trato urinário	54 (4,83)
Trato gastrointestinal	48 (4,30)
Ossos e partes moles	39 (3,49)

Sistema nervosa central 16 (1,43)

Total	1117*
--------------	--------------

* a somatória contém 8 casos de mama;

Tabela 1: Casos por áreas topográficas

Dos 1117 casos analisados, 306 (27,39%) tiveram resultados discordantes quando as informações contidas no laudo anterior foram comparadas com as descritas na revisão (IC 95% 24,80-30,11). As áreas topográficas com maior percentual de discrepância diagnóstica foram as de tumores do trato genital masculino com 54,81% dos casos (IC 95% 44,64-64,59), ossos e partes moles 53,85% (IC 95% 37,18-69,91), trato urinário com 42,59% (IC 95% 29,23-56,79) e sistema nervoso central com 43,75% (IC 95% 19,75-70,12). As frequências percentuais de discrepância diagnóstica das 9 áreas topográficas estão dispostas na tabela 2 e no gráfico 1.

Áreas	Total n (%)	Discrepância diagnóstica n (%) / IC 95%
Trato genital feminino	437 (39,12)	102 (23,34) / 19,45-27,59
Cabeça e pescoço	211(18,89)	18 (8,53) / 5,13-13,15
Pele	135 (12,09)	34 (25,19) / 18,11-33,38
Trato genital masculino	104 (9,31)	57 (54,81) / 44,64-64,59
Pulmão e demais sítios torácicos	65 (5,82)	20 (30,77) / 19,91-43,45
Trato urinário	54 (4,83)	23 (42,59) / 29,23-56,79
Trato gastrointestinal	48 (4,30)	18 (37,50) / 23,95-52,65
Ossos e partes moles	39 (3,49)	21 (53,85) / 37,18-69,91
Sistema nervosa central	16 (1,43)	7 (43,75) / 19,75-70,12
Total	1117*	306** (27,39) / 24,80-30,11

* a somatória contém 8 casos de mama;

** 6 de 8 casos de mama foram discordantes

Tabela 2: Discrepância diagnóstica por área topográfica.

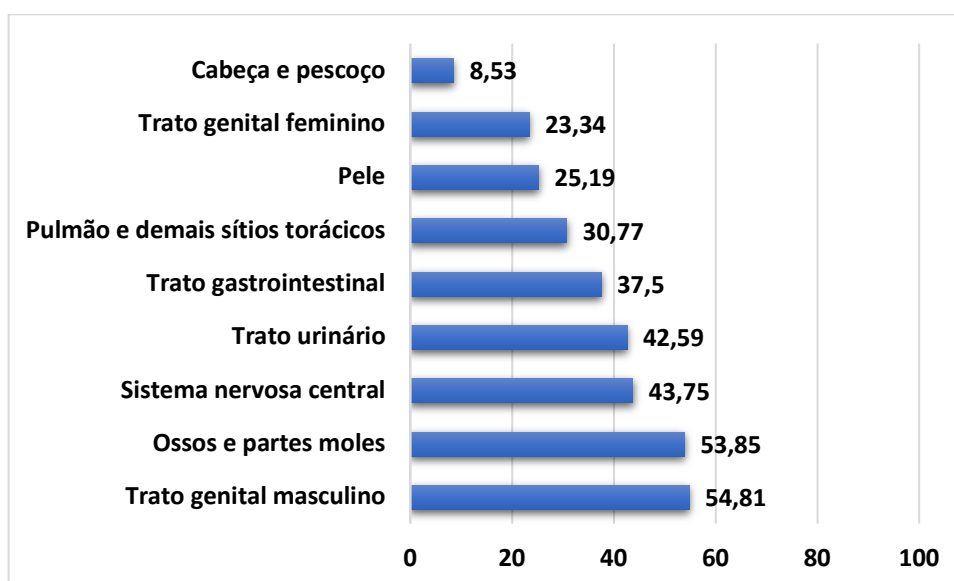


Gráfico 1: Percentual de discrepância diagnóstica por área topográfica.

O estudo realizou uma análise hipotética das condutas oncológicas que seriam tomadas a partir do laudo anterior e da revisão de cada um dos 306 casos com discrepância diagnóstica. Em 212 casos (18,98%) foram notadas mudanças terapêuticas (IC 95% 16,72-21,40). As áreas topográficas com maior percentual de mudanças terapêuticas foram ossos e partes moles (51,28% - IC 95% 34,78-67,58), trato gastrointestinal (31,25% - IC 95% 18,66-46,25), sistema nervoso central (31,25% - IC 95% 11,02-58,66) e trato genital masculino (29,81% - IC 95% 21,23-39,57). A tabela 3 e o gráfico 1 mostram os valores percentuais e absolutos de mudanças terapêuticas por áreas topográficas.

Áreas topográficas	Discrepância diagnóstica n (%) / IC 95%	Discrepâncias com mudanças terapêuticas n (%) / IC 95%
Ossos e partes moles	21 (53,85) / 37,18-69,91	20 (51,28) / 34,78-67,58
Trato gastrointestinal	18 (37,50) / 23,95-52,65	15 (31,25) / 18,66-46,25
Sistema nervoso central	7 (43,75) / 19,75-70,12	5 (31,25) / 11,02-58,66
Trato genital masculino	57 (54,81) / 44,64-64,59	31 (29,81) / 21,23-39,57
Pulmão e demais sítios torácicos	20 (30,77) / 19,91-43,45	19 (29,23) / 18,60-41,83
Trato urinário	23 (42,59) / 29,23-56,79	13 (24,07) / 13,49-37,64
Pele	34 (25,19) / 18,11-33,38	23 (17,04) / 11,12-24,46
Trato genital feminino	102 (23,34) / 19,45-27,59	66 (15,10) / 11,88-18,81
Cabeça e pescoço	18 (8,53) / 5,13-13,15	15 (6,64) / 3,67-10,88
Total	306* (27,39) / 24,80-30,11	212** (18,98%) / 16,72-21,40

* 6 dos 8 tumores de mama com discordância;
 ** 6 mudanças terapêuticas nos casos de mama

Tabela 3: Discrepância diagnóstica e mudanças terapêuticas por área topográfica.

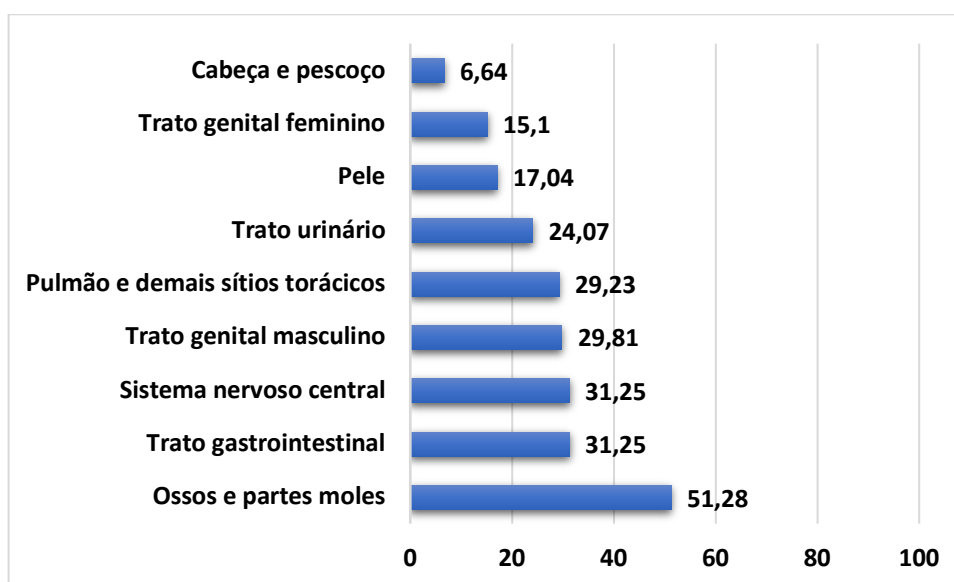
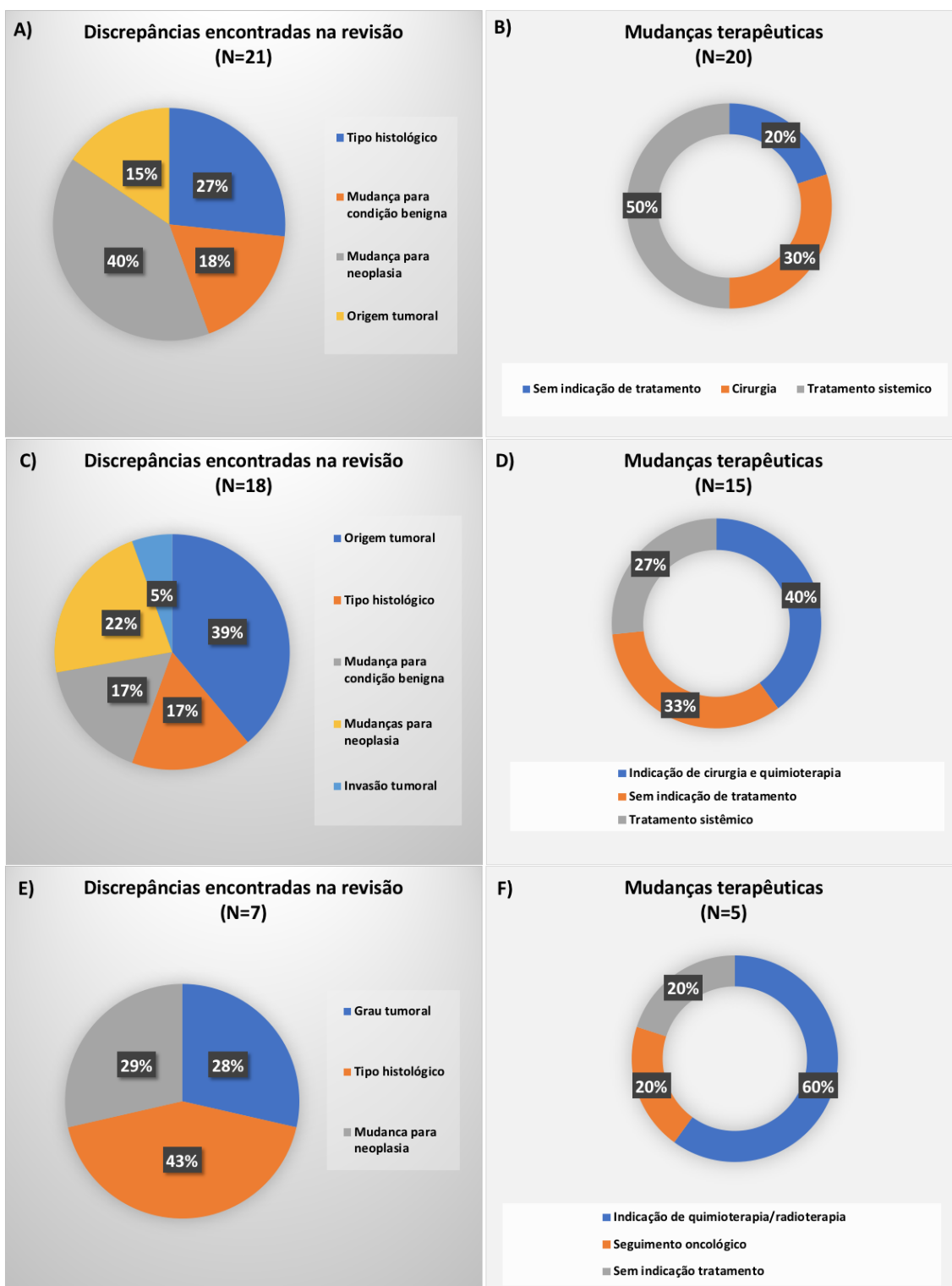
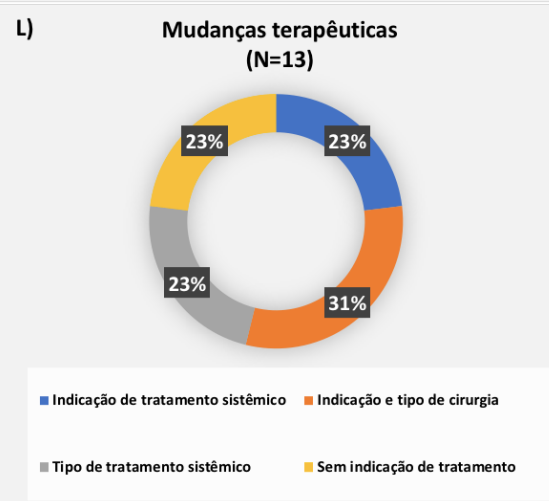
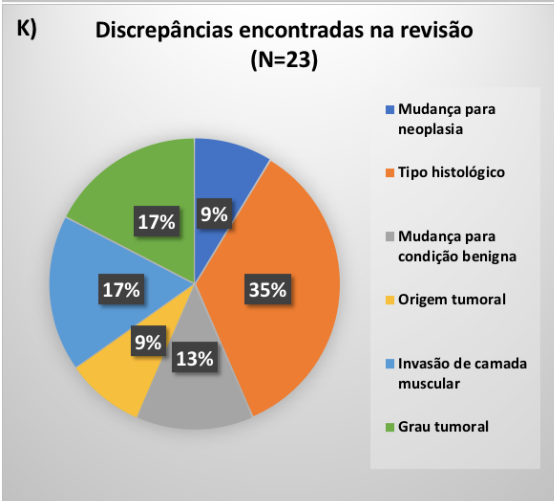
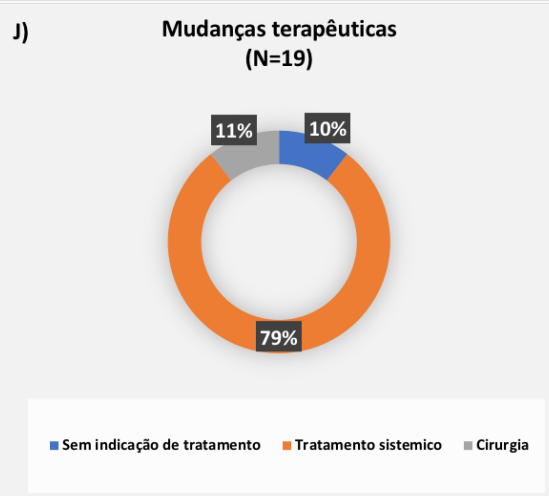
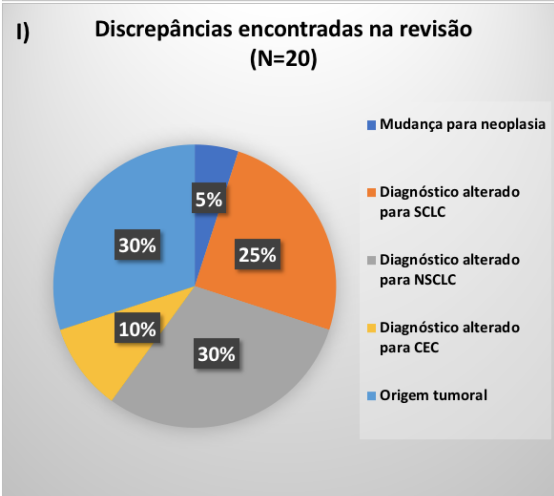
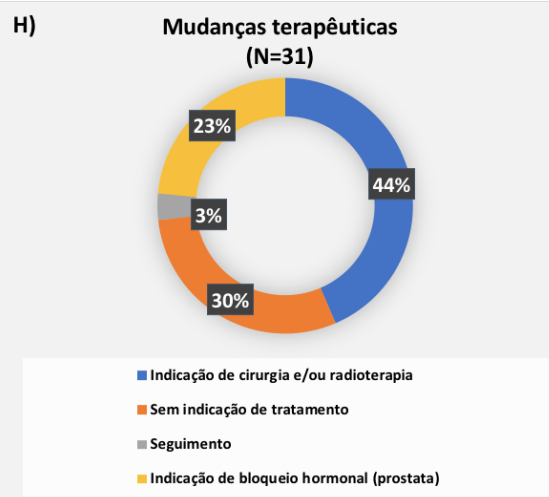


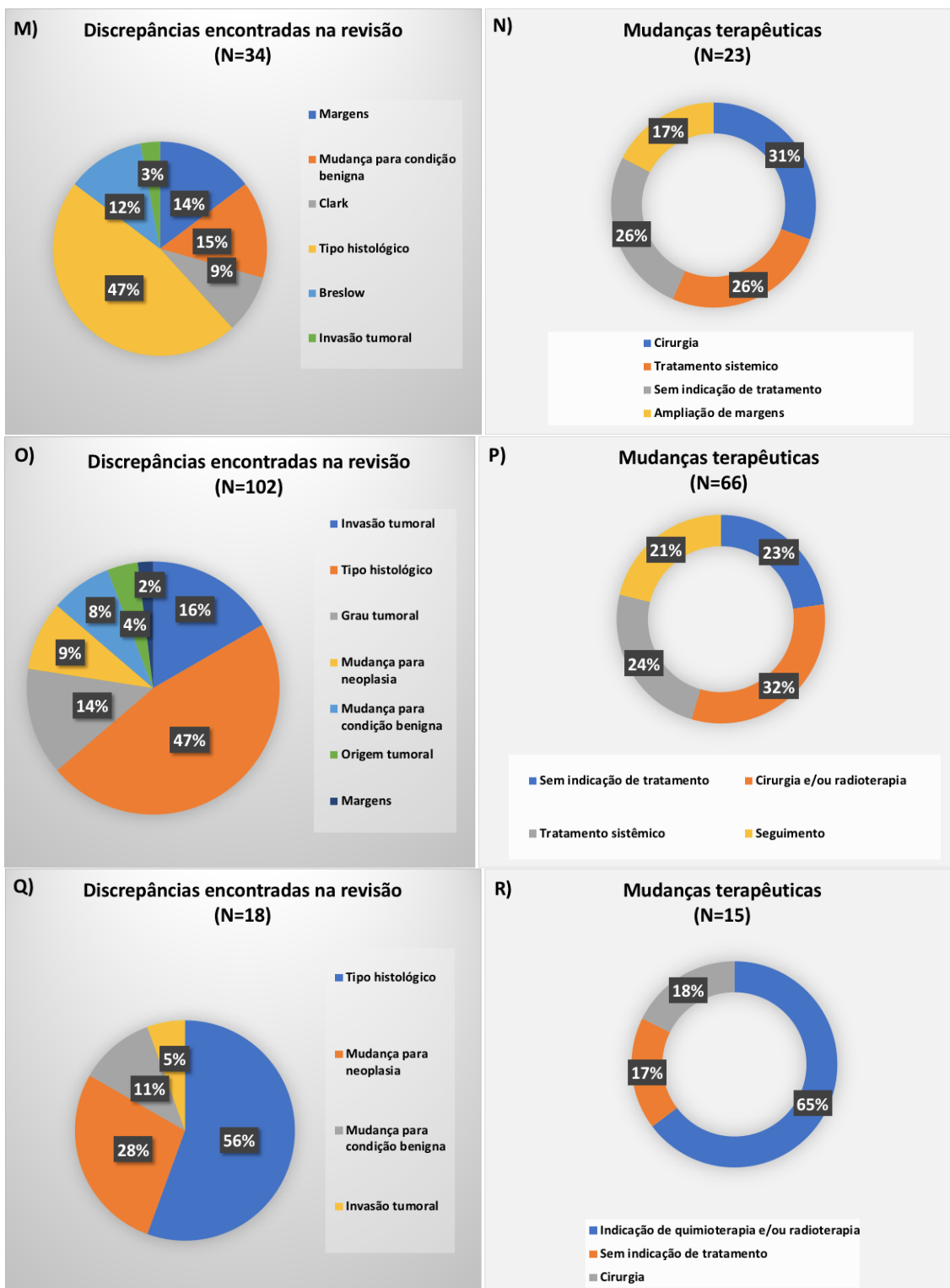
Gráfico 2: Percentual de mudanças terapêuticas por área topográfica.

Foram identificadas quais foram as informações discordantes entre os laudos anteriores e de revisão, assim como quais seriam as alterações terapêuticas nos casos cuja conduta fora diferente para o diagnóstico contido

nos mesmos. Os resultados estão expressos no compilado de gráficos 3 (figuras A à R).







A e B: Ossos e partes moles; C e D: Trato gastrointestinal; E e F: Sistema nervoso central; G e H: Trato genital masculino; I e J: Pulmão e demais sítios torácicos; K e L: Trato urinário; M e N: Pele; O e P: Trato genital feminino; Q e R: Cabeça e pescoço.

Gráfico 3: Informações discrepantes entre laudo anterior/revisão e mudanças terapêuticas por áreas topográficas.

DISCUSSÃO

O presente estudo contou com um número expressivo de revisões histopatológicas realizadas entre os anos de 2016 a 2018 no HC da UNICAMP. Os 1117 casos selecionados tiveram seus laudos anteriores comparados com o da revisão histológica, sendo possível identificar e mensurar discrepâncias no diagnóstico. Foi possível inferir hipoteticamente se a discrepância entre os laudos interferiria na conduta terapêutica. Vale a ressalva de que esta análise avaliou a discrepância no diagnóstico de maneira anônima, sem identificar os patologistas responsáveis pelos laudos e sem julgar os mesmos como corretos ou equivocados. Por fim, a despeito de se tratar da neoplasia mais incidente em mulheres, o estudo contou com amostragem insignificante de neoplasia da mama. Tal fato é devido a migração de toda a patologia mamária para o serviço de patologia do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti desde o ano de 2013.

Nosso estudo evidenciou 27,39% (IC 95% 24,80-30,11) de discrepância diagnóstica global (em todos os tipos de tumores). Uma coorte americana evidenciou percentual de discrepância global de 24,94% (IC 95% 23,33-26,62)⁷⁷, pouco inferior ao de nossa casuística. A maioria dos estudos não analisa a discrepância de maneira global e sim por cada tipo de neoplasias. A tabela 4 traz um compilado de estudos internacionais com os percentuais de discrepância diagnóstica nos diversos tipos de neoplasia e seus respectivos intervalos de confiança 95%. A discrepância global calculada neste compilado foi de 19,85% (IC 95% 19,27-20,45), significativamente inferior ao encontrado em nosso estudo. A maioria dos casos incluídos em nossa amostra são provenientes de serviços de patologia externos. Apenas 58 (5,19%) dos 1117 casos foram revisões internas, ou seja, que já tinham sido analisados pelo Departamento de Anatomia Patológica do HC da UNICAMP. Acredita-se que a inexperiência dos serviços externos em histopatologia de tumores seja um motivo plausível para este percentual elevado de discrepância encontrado.

A área topográfica com maior discrepância foi a de tumores do trato genital masculino com 54,81% (IC 95% 44,64-64,59). Este percentual é superior ao mensurado pela literatura internacional^{11,21,78,79}. Verifica-se, entretanto, que alguns estudos contabilizam a discrepância do escore de Gleason de maneira paralela. Uma serie japonesa mostrou discordância histopatológica em 1,2% de

sua amostragem, ao passo que a discrepância na avaliação do Gleason isolado foi de aproximadamente 15%.⁷⁹ Diante da importância do Gleason para a definição terapêutica do câncer da próstata e do objetivo deste estudo em dimensionar o impacto da discordância na prática clínica, optamos por incluir a discrepância do escore de Gleason na totalidade de casos com discordância na área de trato genital masculino, o que certamente contribuiu para o elevado percentual de discrepância encontrado neste grupo.

A área de tumores ósseos e de partes moles também se destacou com percentual de discrepância superior ao da literatura (53,85% – IC 95% 37,18-69,91)^{49,50,80}. Este grupo de tumores foi majoritariamente representado por sarcomas de partes moles, para os quais existem mais de 50 subtipos histológicos diferentes.⁸¹ Embora a imunohistoquímica e demais técnicas de biologia molecular possam auxiliar no diagnóstico definitivo, esses recursos não estão rotineiramente disponíveis em qualquer laboratório, especialmente em países emergentes como o Brasil. Novamente aqui, acredita-se que a discrepância diagnóstica encontrada para este grupo de tumores seja maior que a anteriormente descrita pois a maioria dos laudos anteriores foram provenientes de serviços de patologia externos, os quais não lidam de maneira rotineira com sarcomas.

A área com menor discrepância foi a de tumores de cabeça e pescoço. A hegemonia do tipo histológico escamoso neste grupo de neoplasia possivelmente contribuiu com este percentual.⁸² Apenas 8,53% (IC 95% 5,13-13,15) dos casos tiveram informações discordantes no laudo da revisão, sendo este percentual semelhante ao anteriormente mensurado pela literatura.^{8,83}

Nosso estudo analisou o impacto da discrepância diagnóstica na conduta oncológica a ser adotada a partir do laudo histopatológico. 18,98% dos casos teriam mudanças terapêuticas caso o laudo da revisão fosse considerado o correto (IC 95% 16,72-21,40). É válido ressaltar que o julgamento de mudança da conduta foi feito apenas com as informações contidas no laudo histológico, sem considerar dados clínicos, estadiamento, acesso aos diversos tratamentos oncológicos e a subjetividade de médico oncologista ao assistir o paciente. A literatura mundial carece de dados comparativos para este resultado.

As áreas de tumores ósseos e partes moles, trato gastrointestinal e sistema nervoso central foram as áreas com maior percentual de mudanças

terapêuticas (51,28%, 31,25% e 31,25%, respectivamente). De maneira inversa e preocupante, representam minoritariamente a casuística total de revisões (9,22%), o que nos possibilita concluir que a revisão destes tumores não constitui uma rotina. O compilado de gráficos 3 mostra quais foram as mudanças terapêuticas propostas a partir da revisão com discrepância diagnóstica. O tratamento oncológico difere substancialmente para cada tipo de tumor o que dificulta uma comparação direta das mudanças terapêuticas entre as áreas topográficas. Entretanto, de maneira global, aproximadamente 22% dos casos passariam a não ter indicação de nenhum tratamento oncológico após a revisão. Tal resultado reforça a importância da prática de revisão histológica, ao passo que preocupa já que são tratamentos que frequentemente envolvem toxicidades e impacto em qualidade de vida. Além disso, existem as implicações legais e financeiras que permeiam a medicina dos dias atuais.

O presente estudo é o pioneiro na América Latina a analisar o impacto da discrepância histopatológica na condução terapêutica de casos oncológicos. Guardadas as ressalvas e limitações por se tratar de um estudo retrospectivo, o mesmo mostrou percentual não insignificante de discrepância diagnóstica (27,39%) e de mudanças terapêuticas a partir da mesma (19,89%).

Esta análise trouxe dados relevantes sobre o tema, sendo um alerta aos profissionais envolvidos no cuidado oncológico de como a revisão pode interferir no tratamento planejado. O futuro caminha para métodos de revisão e padronização cada vez mais acurados, isentos da percepção subjetiva dos profissionais. O advento da inteligência artificial deve transformar um universo de doenças complexas e heterogêneas em *clusters* e algoritmos que vão nortear o diagnóstico e tratamento do paciente.

Ref.	Autor	Ano	Área / tumor analisado	Total N	Discrepância n (%)	IC 95%	Discrepância em nosso estudo % (IC 95%)
46	Boland, J. M. et al	2016	Pulmão	296	52 (17,56%)	13,41-22,39	30,77%
44	Stang, A. et al	2006	Pulmão	668	223 (33,38%)	29,81-37,10	(19,91-43,45)
51	Paterson, A. L. et al	2016	TGI	170	69 (40,58%)	33,14-48,38	37,50%
84	Hahm, G. K. et al	2001	TGI	106	19 (17,92%)	11,15-26,57	(23,95-52,65)
83	Mehrad, M. et al	2015	CCP	500	50 (10,00%)	7,51-12,97	8,53%
85	Zhu, G. A. et al	2016	CCP	667	148 (22,18%)	19,09-25,54	(5,13-13,15)
8	Westra, W. H. et al	2002	CCP	814	57 (7,00%)	5,35-8,98	
28	Lee, A. Y. et al.	2020	Melanoma	418	180 (43,06%)	38,26-47,96	25,19%
27	Niebling, M. G. et al	2013	Melanoma	5011	255 (5,08%)	4,50-5,73	(11,12-24,46)
50	Ray-Coquard, I. et al	2012	Sarcomas	1463	639 (43,67%)	44,78-49,96	53,85%
80	Lurkin, A. et al	2010	Sarcomas	366	167 (45,62%)	40,44-50,89	(37,18-69,91)
49	Arbiser, Z. K. et al	2001	Sarcoma	266	85 (31,95%)	26,39-37,92	
35	Boer, S. M. de et al	2018	Endométrio	1226	532 (43,39%)	40,60-46,22	
30	Eskander, R. N. et al	2013	Ginecológico	279	44 (15,77%)	11,70-20,59	23,34%
33	Parra-Herran, C. et al	2016	Colo de útero	96	14 (14,58%)	8,21-23,26	(19,45-27,59)
86	Minig, L. et al	2019	Ginecologico	259	87 (33,59%)	27,86-39,70	
32	Beekhuizen, V. et al	2020	Colo de útero	264	58 (21,96%)	17,13-27,45	
21	Gordetsky, J. et al	2018	Bexiga	246	91 (36,99%)	30,95-43,36	42,59%
78	Wayment, R. O. et al	2011	Urológicos	213	22 (10,32%)	6,59-15,22	(29,23-56,79)
79	Nakai, Y. et al	2015	Próstata	855	11 (1,28%)	0,64-2,29	54,81%
11	Brimo, F. et al	2010	Próstata	755	148 (19,60%)	16,82-22,62	(44,64-64,59)
77	Middleton, L. P. et al	2014	Todos	2718	678 (24,94%)	23,33-26,62	27,39%
							(24,80-30,11)
Total		-	Todos	17656	3506 (19,85%)	19,27-20,45	-
Mantovani K. H.		2020	Todos	1117	306 (27,39%)	24,80-30,11	-

Tabela 4: Comparação entre literatura e os resultados do estudo nas áreas topográficas e totalidade dos casos.

CONCLUSÃO

O presente estudo mensurou o impacto da discrepância diagnóstica em histopatologia na condução terapêutica do paciente com câncer. Em aproximadamente 19% dos casos a terapia oncológica estaria sujeita a mudanças.

Incentivar e solicitar de maneira rotineira a revisão histológica não significa duvidar da qualidade de uma primeira análise. O objetivo desta prática é minimizar diagnósticos equivocados e, assim, evitar esforços terapêuticos desnecessários ao paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INCA. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. (2020).
2. Watson, P. F. & Petrie, A. Method agreement analysis: A review of correct methodology. *Theriogenology* 73, 1167–1179 (2010).
3. Donker, D. K., Hasman, A. & Geijn, H. P. V. Interpretation of low kappa values. *Int J Biomed Comput* 33, 55–64 (1993).
4. Landis, J. R. & Koch, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33, 159–74 (1977).
5. Elmore, J. G. *et al.* Diagnostic Concordance Among Pathologists Interpreting Breast Biopsy Specimens. *Jama* 313, 1122–1132 (2015).
6. Jackson, S. L. *et al.* Diagnostic Reproducibility: What Happens When the Same Pathologist Interprets the Same Breast Biopsy Specimen at Two Points in Time? *Ann Surg Oncol* 24, 1234–1241 (2017).
7. Rakha, E. A. *et al.* Diagnostic concordance of breast pathologists: lessons from the National Health Service Breast Screening Programme Pathology External Quality Assurance Scheme. *Histopathology* 70, 632–642 (2017).
8. Westra, W. H., Kronz, J. D. & Eisele, D. W. The impact of second opinion surgical pathology on the practice of head and neck surgery: A decade experience at a large referral hospital. *Head Neck* 24, 684–693 (2002).
9. Strosberg, C. *et al.* Second Opinion Reviews for Cancer Diagnoses in Anatomic Pathology: A Comprehensive Cancer Center's Experience. *Anticancer Res* 38, 2989–2994 (2018).
10. Tomaszewski, J. E. *et al.* Consensus Conference on Second Opinions in Diagnostic Anatomic Pathology Who, What, and When. *Am J Clin Pathol* 114, 329–335 (2000).
11. Brimo, F., Schultz, L. & Epstein, J. I. The Value of Mandatory Second Opinion Pathology Review of Prostate Needle Biopsy Interpretation Before Radical Prostatectomy. *J Urology* 184, 126–130 (2010).
12. Geller, B. M. *et al.* Characteristics associated with requests by pathologists for second opinions on breast biopsies. *J Clin Pathol* 70, 947 (2017).
13. Geller, B. M. *et al.* Pathologists' Use of Second Opinions in Interpretation of Melanocytic Cutaneous Lesions. *Dermatol Surg* 44, 177–185 (2018).

14. Kennecke, H. F. *et al.* Impact of Routine Pathology Review on Treatment for Node-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 30, 2227–2231 (2012).
15. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer Version 2.2020 — May 21, 2020.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (2020).
16. Leapman, M. S. *et al.* Application of a Prognostic Gleason Grade Grouping System to Assess Distant Prostate Cancer Outcomes. *Eur Urol* 71, 750–759 (2017).
17. Epstein, J. I. *et al.* The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathology* 40, 244–252 (2016).
18. Ozkan, T. A. *et al.* Interobserver variability in Gleason histological grading of prostate cancer. *Scand J Urol* 50, 1–5 (2016).
19. Jara-Lazaro, A. R., Thike, A. A. & Tan, P. H. Diagnostic issues in second opinion consultations in prostate pathology. *Pathology* 42, 6–14 (2010).
20. Simpkin, A. J. *et al.* Systematic Review and Meta-analysis of Factors Determining Change to Radical Treatment in Active Surveillance for Localized Prostate Cancer. *Eur Urol* 67, 993–1005 (2015).
21. Gordetsky, J., Collingwood, R., Lai, W. S., Pena, M. D. C. R. & Rais-Bahrami, S. Second Opinion Expert Pathology Review in Bladder Cancer: Implications for Patient Care. *Int J Surg Pathol* 26, 12–17 (2018).
22. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. The Hallmarks of Cancer. *Cell* 100, 57–70 (2000).
23. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cutaneous Melanoma Version 4.2020 — September 1, 2020.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf (2020).
24. Chapman, P. B. *et al.* Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *New Engl J Medicine* 364, 2507–2516 (2011).
25. Elmore, J. G. *et al.* Pathologists' diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: observer accuracy and reproducibility study. *Bmj* 357, j2813 (2017).
26. Edge. The American Joint Committee on Cancer: the 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. (2017).
27. Niebling, M. G., Haydu, L. E., Karim, R. Z., Thompson, J. F. & Scolyer, R. A. Pathology Review Significantly Affects Diagnosis and Treatment of Melanoma Patients:

An Analysis of 5011 Patients Treated at a Melanoma Treatment Center. *Ann Surg Oncol* 21, 2245–2251 (2014).

28. Lee, A. Y. *et al.* The Devil's in the Details: Discrepancy Between Biopsy Thickness and Final Pathology in Acral Melanoma. *Ann Surg Oncol* 1–8 (2020)

doi:10.1245/s10434-020-08708-y.

29. Frederick, P. J. & Jr, J. M. S. The Role of Comprehensive Surgical Staging in Patients with Endometrial Cancer. *Cancer Control* 16, 23–29 (2009).

30. Eskander, R. N. *et al.* Outside Slide Review in Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Pathol* 32, 293–298 (2013).

31. Bhatla, N. *et al.* Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 145, 129–135 (2019).

32. Beekhuizen, H. J. van *et al.* Relevance of routine pathology review in cervical carcinoma. *Virchows Arch* 477, 301–307 (2020).

33. Parra-Herran, C. *et al.* Pattern-based classification of invasive endocervical adenocarcinoma, depth of invasion measurement and distinction from adenocarcinoma in situ: interobserver variation among gynecologic pathologists. *Modern Pathol* 29, 879–892 (2016).

34. Boer, S. M. de *et al.* Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20, 1273–1285 (2019).

35. Boer, S. M. de *et al.* Clinical consequences of upfront pathology review in the randomised PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer. *Ann Oncol* 29, 424–430 (2018).

36. Travis, W. D. *et al.* The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 10, 1243–1260 (2015).

37. Paech, D. C. *et al.* A Systematic Review of the Interobserver Variability for Histology in the Differentiation between Squamous and Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 6, 55–63 (2011).

38. Wu, Y.-L. *et al.* Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer. *New Engl J Med* (2020) doi:10.1056/nejmoa2027071.

39. Ramalingam, S. S. *et al.* Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *New Engl J Med* 382, 41–50 (2020).

40. Maemondo, M. *et al.* Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *New Engl J Medicine* 362, 2380–2388 (2010).
41. Peters, S. *et al.* Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *New Engl J Medicine* 377, 829–838 (2017).
42. Shaw, A. T. *et al.* Crizotinib in ROS1-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. *New Engl J Medicine* 371, 1963–1971 (2014).
43. Gandhi, L. *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New Engl J Med* 378, 2078–2092 (2018).
44. Reck, M. *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *New Engl J Medicine* 375, 1823–1833 (2016).
45. Stang, A. *et al.* Diagnostic agreement in the histopathological evaluation of lung cancer tissue in a population-based case-control study. *Lung Cancer* 52, 29–36 (2006).
46. Thunnissen, E. *et al.* Reproducibility of histopathological subtypes and invasion in pulmonary adenocarcinoma. An international interobserver study. *Modern Pathol* 25, 1574–1583 (2012).
47. Boland, J. M. *et al.* Adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and invasive pulmonary adenocarcinoma—analysis of interobserver agreement, survival, radiographic characteristics, and gross pathology in 296 nodules. *Hum Pathol* 51, 41–50 (2016).
48. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2018. *Ca Cancer J Clin* 68, 7–30 (2018).
49. Arbiser, Z. K., Folpe, A. L. & Weiss, S. W. Consultative (Expert) Second Opinions in Soft Tissue Pathology Analysis of Problem-Prone Diagnostic Situations. *Am J Clin Pathol* 116, 473–476 (2001).
50. Ray-Coquard, I. *et al.* Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol* 23, 2442–2449 (2012).
51. Bonder, A. & Afdhal, N. Evaluation of Liver Lesions. *Clin Liver Dis* 16, 271–283 (2012).
52. Paterson, A. L., Allison, M. E. D., Brais, R. & Davies, S. E. Any value in a specialist review of liver biopsies? Conclusions of a 4-year review. *Histopathology* 69, 315–321 (2016).

53. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Basal Cell Skin Cancer Version 1.2020 — October 24, 2019.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf (2020).

54. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer Version 6.2020 — July 16, 2020.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf (2020).

55. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bone Cancer Version 1.2020 — August 12, 2019.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf (2020).

56. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 6.2020 — September 8, 2020.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (2020).

57. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Central Nervous System Cancers Version 3.2020 — September 11, 2020.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf (2020).

58. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cervical Cancer Version 1.2021 — October 2, 2020.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (2020).

59. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer Version 4.2020 — June 15, 2020.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf (2020).

60. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Dermatofibrosarcoma Protuberans Version 1.2020 — October 2, 2019.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/dfsp.pdf (2020).

61. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 4.2020 — August 14, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf (2020).

62. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer Version 3.2020 — August 14, 2020.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf (2020).

63. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gestational Trophoblastic Neoplasia Version 3.2020 — October 06, 2020.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gtn.pdf (2020).

64. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers Version 2.2020 — June 9, 2020.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (2020).
65. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hepatobiliary Cancers Version 5.2020 — August 4, 2020.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf (2020).
66. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer Version 1.2021 — July 15, 2020.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (2020).
67. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer Version 8.2020 — September 15, 2020.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (2020).
68. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 1.2020 — March 11, 2020.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf (2020).
69. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pancreatic Adenocarcinoma Version 1.2020 — November 26, 2019.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf (2020).
70. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Small Cell Lung Cancer Version 1.2021 — August 11, 2020.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/scl.pdf (2020).
71. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Soft Tissue Sarcoma Version 2.2020 — May 28, 2020.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf (2020).
72. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Squamous Cell Skin Cancer Version 2.2020 — July 14, 2020.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf (2020).
73. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Testicular Cancer Version 3.2020 — May 12, 2020.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf (2020).
74. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasms Version 1.2021 — October 20, 2020.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (2020).

75. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Vulvar Cancer (Squamous Cell Carcinoma) Version 2.2021 — October 19, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vulvar.pdf (2020).
76. MA, K. & J, S. Sample Size Calculators [website]. UCSF CTSI. <https://sample-size.net/confidence-interval-proportion/> (2020).
77. Middleton, L. P., Feeley, T. W., Albright, H. W., Walters, R. & Hamilton, S. H. Second-Opinion Pathologic Review Is a Patient Safety Mechanism That Helps Reduce Error and Decrease Waste. *J Oncol Pract* 10, 275–280 (2014).
78. Wayment, R. O., Bourne, A., Kay, P. & Tarter, T. H. Second opinion pathology in tertiary care of patients with urologic malignancies. *Urologic Oncol Seminars Orig Investigations* 29, 194–198 (2011).
79. Nakai, Y. *et al.* Review by urological pathologists improves the accuracy of Gleason grading by general pathologists. *Bmc Urol* 15, 70 (2015).
80. Lurkin, A. *et al.* Epidemiological evaluation of concordance between initial diagnosis and central pathology review in a comprehensive and prospective series of sarcoma patients in the Rhone-Alpes region. *Bmc Cancer* 10, 150 (2010).
81. Ladanyi, M. & Bridge, J. A. Contribution of molecular genetic data to the classification of sarcomas. *Hum Pathol* 31, 532–538 (2000).
82. Slootweg, P. J. & El-Naggar, A. K. World Health Organization 4th edition of head and neck tumor classification: insight into the consequential modifications. *Virchows Arch* 472, 311–313 (2018).
83. Mehrad, M., Chernock, R. D., El-Mofty, S. K. & Jr, J. S. L. Diagnostic Discrepancies in Mandatory Slide Review of Extradepartmental Head and Neck Cases: Experience at a Large Academic Center. *Arch Pathol Lab Med* 139, 1539–1545 (2015).
84. Hahm, G. K., Niemann, T. H., Lucas, J. G. & Frankel, W. L. The value of second opinion in gastrointestinal and liver pathology. *Arch Pathol Lab Med* 125, 736–9 (2001).
85. Zhu, G. A., Lira, R. & Colevas, A. D. Discordance in routine second opinion pathology review of head and neck oncology specimens: A single-center five year retrospective review. *Oral Oncol* 53, 36–41 (2016).
86. Minig, L. *et al.* Relevance of minor discrepancies at second pathology review in gynaecological cancer. *Ecancermedicalscience* 13, 929 (2019).