

Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico do
Mesotelioma Maligno de Pleura

Março/2020



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Diretrizes Brasileiras para
Diagnóstico do Mesotelioma
Maligno de Pleura

Brasília – DF
2020



2020 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Organização:

Instituto Nacional de Câncer José Alencar
Gomes da Silva (INCA/MS)
Departamento de Gestão e Incorporação de
Tecnologias e Inovação em Saúde –
DGITIS/SCTIE/MS
Fundação Jorge Duprat Figueiredo de
Segurança e Medicina do Trabalho –
Fundacentro - ME

Comitê Gestor:

Área Técnica Ambiente, Trabalho e
Câncer/CONPREV/INCA/MS
Núcleo de Avaliação de Tecnologias em
Saúde/CPQ/INCA/MS
Serviço de Medicina/CTN/Fundacentro-ME
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos
e Diretrizes Terapêuticas –
CPCDT/CGGTS/DGITIS/MS

Elaboração:

Aline do Nascimento (NATS/CPQ/INCA/MS)
Antônio Ambrósio de Oliveira (INCA/MS)
Camila Belo Tavares Ferreira
(CONPREV/INCA/MS)
Dante Escuissato (UFPR)
Edison Vieira de Melo Junior
(CMATS/DGITIS/SCTIE/MS)
Eduardo Algranti (Fundacentro/CTN/ME)
Eduardo Barros Franco (CONPREV/INCA/MS)
Eduardo Carneiro Resende
(CPCDT/DGITIS/SCTIE/MS)
Eduardo Mello de Capitani (Unicamp/SP)
Fabiano Franco Monteiro Prado (Santa
Casa/MG)
Fabiola Del Carlo Bernardi (FCMSCSP/SP)
Flávia de Miranda Corrêa (CONPREV/INCA/MS)
Henrique Pereira Faria (UFOP/MG)

Hermano Albuquerque de Castro (Fiocruz/MS)
Ivanir Martins de Oliveira (INCA/MS)
Jefferson Benedito Pires de Freitas
(FCMSCSP/SP)
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla
(CPCDT/DGITIS/SCTIE/MS)
Joslaine de Oliveira Nunes
(CPCDT/DGITIS/SCTIE/MS)
Laura Augusta Barufaldi (NATS/CPQ/INCA/MS)
Liz Maria de Almeida (CONPREV/INCA/MS)
Maicon Falavigna (HMV)
Márcia Sarpa de Campos Mello
(CONPREV/INCA/MS)
Marcos Ribeiro (UEL/PR)
Marisa Dolhnikoff (USP/SP)
Mauro Musa Zamboni (INCA/MS)
Raphael Duarte Chança (CONPREV/INCA/MS)
Renata Leborato Guerra (NATS/CPQ/INCA/MS)
Ricardo Ribeiro Alves Fernandes
(NATS/CPQ/INCA/MS)
Rodrigo Ramos de Sena
(CPCDT/DGITIS/SCTIE/MS)
Thais Mauad (USP/SP)
Trícia Anita Arruda da Mota (CGVAM/SVS/MS)
Ubirani Barros Otero (CONPREV/INCA/MS)
Ubiratan de Paula Santos (USP/SP)
Verônica Colpani (HMV)

Colaboração externa:

PROADI SUS – Hospital Moinhos de Vento/HMV
Departamento Intersindical Estudos e Pesquisas
de Saúde e Ambiente de Trabalho – DIESAT
Ministério Público do Trabalho - MPT

Revisão:

Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e
Diretrizes Terapêuticas / Conitec



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contraindicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.



Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria Executiva da Conitec – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA O DIAGNÓSTICO DE MESOTELIOMA MALIGNO DE PLEURA

APRESENTAÇÃO

As Diretrizes Diagnósticas para Mesotelioma Maligno de Pleura têm como principal objetivo contribuir para sistematizar e padronizar os procedimentos diagnósticos desse tipo raro de tumor, entendendo que a sua disponibilização e uso favorecerão a redução dos casos falso negativos, permitindo traçar a real magnitude da doença no país, passo fundamental para vigilância do câncer relacionado ao trabalho e ao ambiente.

Uma vez que não existe outro documento similar no Brasil, trata-se de uma diretriz inovadora. Ressalta-se a existência de alguns *guidelines* internacionais sobre diagnóstico de mesotelioma, entretanto a adoção ou adaptação de protocolos elaborados em contextos diferentes pode não ser apropriada ou factível.

Esta Diretriz, coordenada pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva do Ministério da Saúde (INCA/MS), atendendo a demanda do Ministério Público do Trabalho em 2015 (Ofício nº 83732.2015, de 09 de dezembro de 2015), reuniu esforços de 30 profissionais, entre coordenadores (pesquisadores do INCA, Fundacentro e Fiocruz), especialistas, metodologistas e colaboradores, que declararam por escrito, não terem conflito de interesse com o tema. Teve representação de 15 instituições, entre Universidades, Serviços Públicos e Instituições de Saúde. Para facilitar a dinâmica, os especialistas foram divididos em 3 grupos de trabalho, segundo suas especificidades: aspectos clínicos, exames por imagem e anatomia patológica.

Foram identificadas 9 perguntas norteadoras para a elaboração da Diretriz: 4 perguntas destinadas ao grupo de aspectos clínicos, 1 para o grupo de exames por imagem e 4 para o grupo de anatomia patológica. A primeira seleção de artigos reuniu mais de 1.148 resumos.

A Diretriz é destinada a profissionais de saúde da rede do Sistema Único de Saúde (SUS), atuando nos diferentes níveis de atenção (primária, secundária e terciária), como médicos do trabalho,



pneumologistas, cirurgiões de tórax, radiologistas e patologistas envolvidos no diagnóstico da doença.

Espera-se que essa publicação, que seguiu os parâmetros da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC/MS), seja efetivamente incorporada no SUS e sirva de referência em todas as unidades hospitalares que compõem a rede de atenção às pessoas com câncer. Ressalta-se que o escopo com a proposta da elaboração das Diretrizes foi disponibilizado em consulta pública em maio de 2017 (Enquete nº 12) e, após análise, algumas sugestões foram incorporadas pelo grupo elaborador da Diretriz.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Na 86.^a Reunião Ordinária da Conitec, realizada nos dias 04 e 05 de março de 2020, os membros presentes emitiram deliberação favorável à proposta de PCDT, recomendando que o texto fosse submetido à consulta pública para o recebimento de contribuições da sociedade, de cunho científico ou relato de experiência, de forma a avaliar o interesse da população pelo tema, bem como agregar informações que possam contribuir com o texto preliminarmente proposto.



SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	13
2 – METODOLOGIA	14
3 – CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)	15
4 – CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	16
5 – DIAGNÓSTICO	16
5.1 Sintomas e História Ocupacional	16
5.2 Exames de Imagem	16
5.3 Patologia	18
5.3.1 Citologia do líquido pleural.....	18
5.3.2 Técnicas de obtenção de material para patologia.....	19
5.3.3 Histologia	22
5.3.4 Imunohistoquímica	23
5.3.4 Microscopia eletrônica	26
5.3.5 Pesquisa de fibras e corpos de asbesto	27
5.4 Diagnóstico presuntivo	28
5.5 Biomarcadores.....	30
6 – GESTÃO E CONTROLE	32
6.1 Procedimentos previstos na Diretriz conforme Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.....	35
7 – REFERÊNCIAS.....	36
APÊNDICE - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA.....	46
Definição do Tópico e Estabelecimento das Questões PICO	46
Critérios de Elegibilidade	47
Estratégias de Busca das Revisões Sistemáticas	48
Seleção das Evidências.....	57
Avaliação do Risco de Viés dos Estudos.....	59
Avaliação da Qualidade do Corpo de Evidência.....	61
Evidências encontradas.....	70
Biomarcadores identificados (pergunta 2).....	70
Citologia do Líquido Pleural (pergunta 5)	75
Marcadores de Imunohistoquímica (pergunta 7)	77
Desenvolvimento de Recomendações.....	81



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma com as recomendações para realização de imunohistoquímica em fragmento de pleura para o diagnóstico de mesotelioma maligno de pleura.	26
---	----

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1. Possibilidades diagnósticas de mesotelioma maligno de pleura utilizando combinações de critérios.....	29
Quadro 2. Lista de Procedimentos previstos na Diretriz.....	34

APÊNDICE

LISTA DE QUADROS

Quadro a: Perguntas utilizadas para definir o escopo da diretriz de Mesotelioma Maligno de Pleura.....	46
Quadro b: Critérios de Elegibilidade para a Seleção dos Estudos.....	47



ÍNDICE DE TABELAS

Tabela a: Seleção final dos estudos para as nove questões PICO.....	58
Tabela b: Classificação do risco de viés para a pergunta 2 – uso de biomarcadores para diagnóstico de MMP.	60
Tabela c: Classificação do risco de viés para a pergunta 5 – uso da citologia do líquido pleural para diagnóstico de MMP.	61
Tabela d: Avaliação da qualidade da evidência para o marcador Calretinina (marcador reativo para MMP).	62
Tabela e: Avaliação da qualidade da evidência para o marcador Citokeratina 5/6 (marcador reativo para MMP).	63
Tabela f: Avaliação da qualidade da evidência para o marcador WT-1 (marcador reativo para MMP).....	64
Tabela g: Avaliação da qualidade da evidência para o marcador D2-40 (marcador reativo para MMP).....	65
Tabela h: Avaliação da qualidade da evidência para o marcador TTF-1 (marcador não reativo para MMP).....	66
Tabela i: Avaliação da qualidade da evidência para o marcador CEA (marcador não reativo para MMP).....	67
Tabela j: Avaliação da qualidade da evidência para o marcador Ber-EP4 (marcador não reativo para MMP).	68
Tabela l: Avaliação da qualidade da evidência para o marcador MOC31 (marcador não reativo para MMP).	69
Tabela m: Resumo das evidências para biomarcadores em soro ou plasma para o diagnóstico de Mesotelioma Maligno de Pleura.	71
Tabela n: Resumo das evidências para biomarcadores em líquido pleural para o diagnóstico de Mesotelioma Maligno de Pleura.	74
Tabela o: Resumo das evidências sobre a citologia do líquido pleural para o diagnóstico de Mesotelioma Maligno de Pleura.	76
Tabela p: Marcadores de imunohistoquímica reativos para Mesotelioma Maligno de Pleura com material fragmento de pleura.	77
Tabela q: Marcadores de imunohistoquímica não reativos para Mesotelioma Maligno de Pleura com material fragmento de pleura.	77



Tabela r: Resumo das meta-análises de acurácia dos marcadores reativos para Mesotelioma Maligno de Pleura.	79
Tabela s: Medidas de acurácia dos marcadores não reativos para Mesotelioma Maligno de Pleura.	80
Tabela t: Probabilidades pré-teste dos pacientes-alvo para o uso de imunohistoquímica.	81
Tabela u: Probabilidades pós-teste de MMP com diferentes combinações entre os oito marcadores de imunohistoquímica.	81
Tabela v: Recomendações para o uso de marcadores de imuno-histoquímica no diagnóstico de MMP.	83



LISTA DE SIGLAS

- BTS - Guideline for the Investigation and Management of Pleural Mesothelioma
- CACON – Centro De Alta Complexidade Em Oncologia
- CGVAM – Coordenação Geral De Vigilância Ambiental
- CONITEC – Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias
- CONPREV – Coordenação De Prevenção E Vigilância
- CPQ – Coordenação de Pesquisa do INCA
- CTN – Centro Técnico Nacional Da Fundacentro
- DGITS – Departamento De Gestão E Incorporação De Tecnologias Em Saúde
- FCMSCSP – Faculdade De Ciências Médicas Da Santa Casa De São Paulo
- FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz
- FUNDACENTRO – Fundação Jorge Duprat Figueiredo De Segurança E Medicina Do Trabalho
- GRADE – Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
- GRADE proGDT – Guideline Development Tool (ferramenta usada em revisões sistemáticas)
- IHQ – imuno-histoquímica
- INCA – Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva
- MMP – Mesotelioma Maligno de Pleura
- MPT – Ministério Público do Trabalho
- PCDT – Protocolos Clínicos E Diretrizes Terapêuticas
- PET/TC – Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (utilizada para detecção de tumores e suas atividades metabólicas).
- PICO – (P: população, I: intervenção/teste índice, C: comparador/padrão de referência, O: desfecho)
- QMC – quadro morfológico característico
- QUADAS-2 – Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (Ferramenta para avaliação do risco de viés de estudos selecionados).



ReNaM – *Registro Nazionale dei Mesoteliomi*

RHC – Registro Hospitalar de Câncer

RM – Ressonância Magnética

ROBIS-2 – Risk of Bias in Systematic Reviews (Ferramenta para avaliação do risco de viés de estudos selecionados).

RXT – radiografia simples de tórax

SCTIE – Secretaria De Ciência, Tecnologia E Insumos Estratégicos

SISCAN – Sistema de Informação do Câncer

SVS – Secretaria De Vigilância Em Saúde

TC – Tomografia computadorizada

UEL – Universidade Estadual De Londrina

UFOP – Universidade Federal De Outro Preto

UFP – Universidade Federal Do Paraná

UNACON – Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

UNICAMP – Universidade Estadual De Campinas

USG – Ultrassonografia

USP – Universidade De São Paulo



1. INTRODUÇÃO

O Mesotelioma Maligno da Pleura (MMP) é um câncer raro, associado à exposição ocupacional e ambiental a fibras de asbesto (conhecido também como amianto) e outras fibras minerais alongadas, tais como a erionita e a fluoro-edenita¹. O MMP é considerado como a “impressão digital” da utilização do asbesto numa determinada sociedade².

A incidência basal da doença é estimada em 1 a 2 casos/1.000.000 de habitantes em sociedades onde não há produção ou consumo de asbesto³. A mortalidade do MMP é próxima à sua incidência⁴. Sua maior incidência/mortalidade ocorre em países da Europa Ocidental, notadamente na Grã-Bretanha e Itália, assim como no Japão, Austrália e EUA, enquanto que países em industrialização e alto consumo da fibra os dados são escassos e inconsistentes⁵. Homens apresentam, em média, três vezes mais casos que mulheres⁶, pois, a chance de exposição ocupacional ao asbesto se dá em atividades predominantemente masculinas. Porém, há uma variação na relação de gêneros, dependendo da estrutura das atividades econômicas em diferentes países e, da chance de exposição ambiental da população⁷. Estima-se que as exposições ambientais, excetuando-se as exposições domésticas, são responsáveis por 14% e 62% dos casos de MMP em homens e mulheres, respectivamente⁸.

O Brasil é um grande produtor e consumidor da fibra. Entre 1961 e 2014 foram produzidas mais de 8.000.000 de toneladas de asbesto^{9,10}. Neste período o consumo interno aparente foi próximo a 7.000.000 de toneladas. Pedra e colaboradores analisaram óbitos ocorridos entre 1980 e 2003 cuja causa básica foi codificada até 1995 com o código CID-9 163 e, a partir de 1996, com os códigos CID-10 C45 somado a C38.4, em todas as faixas etárias¹¹. Neste período, a mortalidade cresceu de 0,56/1.000.000 para 1,01/1.000.000, correspondendo a um aumento de 80,4%. Algranti e colaboradores analisando óbitos ocorridos entre 2000 e 2012 em adultos de 30 anos ou mais, cuja causa básica foi codificada como C45, incluídas localizações extrapleurais, demonstraram que as taxas de mortalidade padronizada variaram de 0,7 a 1,0/1.000.000 no país, e de 1,0 a 2,1/1.000.000 no estado de São Paulo¹². A relação homem/mulher foi de 1,4 e 77,1% dos casos eram de MMP (C45.0) e Mesotelioma não especificado (C45.9)¹². Comparativamente, na Argentina onde o uso de asbesto foi cerca de 20 vezes inferior ao do Brasil, a mortalidade por Mesotelioma variou de 3.04/1,000,000 em 1980 para 5.62/1,000,000 em 2013, em indivíduos de 15 anos ou mais¹³. Entretanto, mesmo com números inexpressivos,



é possível detectar-se no estado de São Paulo uma tendência significativa de aumento da taxa padronizada de mortalidade, assim como *clusters* da doença em municípios que fizeram uso intensivo da fibra nas últimas décadas¹².

Por ser um câncer raro, o MMP tem sua identificação dificultada em serviços de saúde por falta de lembrança da doença. Pode ser confundido, principalmente, com metástases pleurais de sítios primários identificados ou não ou com câncer de pulmão.

O peritônio (C45.1), pericárdio (C45.2) e a túnica vaginalis (C45.7) são outras possíveis localizações do tumor, uma vez que a origem do tecido é similar. O MMP é o mais frequente, sendo responsável por mais de 90% dos casos cadastrados no registro italiano (ReNaM) e na Austrália, seguido da localização peritoneal^{14,15}.

Os registros de causa básica de óbito nacionais, compilados no período de 2000 a 2012, revelaram que 77% dos casos tinha localização pleural ou inespecífica, 16% peritoneal, 7% no pericárdio e outros locais¹². Mulheres apresentam maior susceptibilidade de localização peritoneal. Em análise de 21.463 casos do ReNaM, a localização peritoneal ocorreu em 9,4% das mulheres e em 5,3% dos homens⁷.

Diante do exposto, considerando que o MMP ocorre com mais frequência do que o mesotelioma em outros sítios, para fins dessa Diretriz, optou-se em dar ênfase apenas ao MMP. Dado o desconhecimento e as dificuldades no reconhecimento da doença, com a consequente subnotificação e sub-registro e, tendo em vista as crescentes demandas judiciais em matéria das doenças relacionadas ao asbesto, foi reunido um grupo de especialistas com o objetivo de elaborar uma diretriz nacional sobre o diagnóstico do MMP.

2. METODOLOGIA

A elaboração deste documento seguiu as recomendações das diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde¹⁶.

Uma busca estruturada por revisões sistemáticas foi realizada para cada uma das nove perguntas definidas no escopo destas diretrizes, sendo selecionada a revisão mais recente para



os desfechos de interesse. O risco de viés dos estudos selecionados foi avaliado pelas ferramentas ROBIS-2¹⁷ ou QUADAS-2¹⁸ de acordo com o desenho de estudo, respectivamente, revisão sistemática ou estudo de teste diagnóstico, para as perguntas 2, 5 e 7.

Para a pergunta sobre a utilização de imunohistoquímica no diagnóstico de MMP, as revisões selecionadas foram atualizadas e oito meta-análises referentes aos resultados de acurácia dos marcadores selecionados foram conduzidas. A avaliação da qualidade do corpo destas evidências foi realizada a partir do sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*)¹⁹. Tabelas com a sumarização das evidências e respectiva qualidade ou grau de certeza foram desenvolvidas na plataforma GRADEpro²⁰ e as recomendações para a utilização de marcadores de imunohistoquímica para o diagnóstico de MMP foram elaboradas.

A descrição detalhada sobre perguntas do escopo e todo o processo metodológico para elaboração destas diretrizes está no Anexo deste documento. Em síntese, vale ressaltar a seguir alguns parâmetros importantes para melhor compreensão do escopo dessas Diretrizes.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- C45.0 Mesotelioma da pleura
- C45.9 Mesotelioma, não especificado

4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Critérios de Inclusão

Pacientes com suspeita de MMP estão contemplados nestas diretrizes diagnósticas.

Critérios de Exclusão

As presentes diretrizes não abrangem questões relacionadas especificamente ao diagnóstico de outros tipos de câncer na pleura.



5. DIAGNÓSTICO

5.1 Sintomas e História Ocupacional

Os sintomas de apresentação do MMP são inespecíficos e comuns às doenças pleurais. Dispneia, dor torácica, tosse, perda de peso, astenia, fadiga e, eventualmente, abaulamento no tórax são os sintomas mais comuns. É um câncer raríssimo antes dos 30 anos de idade, pelo longo período de latência entre a exposição ao asbesto e o desenvolvimento da doença. Deve ser suspeitado em indivíduos adultos, que apresentam RX de tórax mostrando sinais de derrame pleural, de extensão variável e/ou e opacidades boceladas em projeção pleural. A presença de derrame pleural associado a um dos sintomas, na ausência de alteração intrapulmonar ou sinais de infecção, é um achado muitas vezes presente na apresentação inicial do mesotelioma²¹.

Muito embora a maioria dos pacientes com diagnóstico de mesotelioma apresentem antecedentes de exposição ao asbesto, notadamente os homens, o diagnóstico de mesotelioma prescinde de dados da história de exposição ocupacional ou ambiental^{22,23,24}.

É frequente que indivíduos com diagnóstico firmado de mesotelioma não refiram, não se lembrem ou mesmo neguem exposição ao asbesto. Entretanto, os dados de história de exposição podem contribuir para a avaliação diagnóstica. Embora tenha baixo nível de evidência como preditores da doença, são importantes na avaliação diagnóstica e indispensáveis para a atribuição da doença ao asbesto²¹. Portanto, durante a anamnese, é importante que o profissional de saúde obtenha um histórico ocupacional e ambiental detalhado em pacientes com sintomas sugestivos de MMP.

5.2 Exames de Imagem

Quando há suspeita clínica de lesão pleural, a investigação inicial por imagem deve ser feita com radiografias simples do tórax (RXT)^{24,25,26,27}. Da mesma forma, deve-se proceder com as neoplasias pleurais malignas, inclusive o MMP. A tomografia computadorizada (TC) do tórax, por ter melhor resolução, é mais sensível e acurada que o RXT, contudo estes métodos são complementares e devem ser realizados em pacientes com suspeita de neoplasia pleural maligna, independentemente de histórico de exposição ao asbesto. A TC de tórax apresenta



sensibilidade de 62 a 75% e especificidade de 72 a 84% na detecção de doença pleural maligna²⁸ e deve ser realizada com contraste iodado endovenoso nas suspeitas.

O PET/TC pode auxiliar a caracterização de lesão pleural maligna com sensibilidade de 92 a 97% e especificidade de 76 a 88%²⁹. Falsos negativos neste método estão associados a lesões de pequeno volume e com índice proliferativo baixo, como o mesotelioma epitelioide. Falsos positivos estão associados a processos inflamatórios, infecções (tuberculose e derrames parapneumônicos) e pós-pleurodese com talco^{29,30,31}. PET/TC não é recomendado para o diagnóstico de pacientes com pleurodese com talco prévia e deve ser empregado com cautela em populações com alta prevalência de tuberculose. A Ressonância Magnética (RM) também tem sido estudada quanto à diferenciação entre lesões benignas e malignas, especialmente o uso de sequências ponderadas na difusão da água, contudo ainda são necessários mais dados para validar seu uso como complementar à TC^{32,33}. A RM não é, contudo, recomendada para o diagnóstico de pacientes com suspeita de MMP.

Em relação aos achados dos exames de imagem, o RXT no MMP mostra, em cerca de 80% dos casos, derrame pleural comumente unilateral. O espessamento pleural com aspecto circunferencial e nodular é característico de infiltração maligna, inclusive ao longo das fissuras interlobares. Perda de volume do hemitórax comprometido e sinais de doença pleural relacionada ao asbesto podem estar presentes^{25,26}. Os achados do MMP na TC do tórax são derrame e espessamento pleural nodular, que pode ser circunferencial e ter espessura > 1 cm. Infiltração mediastinal, diafragmática e da parede torácica e linfonomegalia torácica podem ser identificadas. Placas pleurais podem estar presentes^{25,27}.

Nos exames de medicina nuclear (tomografia por emissão de pósitrons-PET/TC) há intensa captação do radiofármaco pelo tumor e metástases, sendo este exame sensível para a detecção de invasão local. O MMP e a neoplasia pleural metastática são indistinguíveis pelos exames de imagem. Os tumores primários que mais comumente se apresentam com metástases pleurais são os de pulmão, mama, linfoma, ovário e estômago. Envolvimento pulmonar e linfonomegalia mediastinal e hilar sugerem neoplasia pleural metastática. Espessamento pleural circunferencial, cissural e pericárdico são mais indicativos do MMP. As placas pleurais são indicadores de exposição prévia ao asbesto, mas não são definidores de neoplasia pleural maligna^{34,35,36,37,38,39,40,41,42}.



5.3 Patologia

5.3.1 Citologia do líquido pleural

O MMP se apresenta com derrame pleural em mais de 80% dos casos, e a análise citológica do líquido, em geral, é o passo inicial para confirmar o diagnóstico. A citologia é útil tanto para diferenciar um processo reativo como entre uma neoplasia de pleura primária ou secundária⁴³. O diagnóstico definitivo de mesotelioma maligno utilizando citologia permanece controverso, com uma sensibilidade variando entre 30% a 75%⁴⁴. A baixa sensibilidade pode estar mais relacionada ao material representado do que a dificuldade de interpretação do citopatologista, levando a uma alta taxa de falsos negativos, principalmente na separação entre casos de hiperplasia mesotelial e mesotelioma maligno. As características citológicas descritas não mais de 50 anos como bordas recortadas de aglomerados de células; janelas intercelulares com bordas citoplasmáticas mais leves e densas; e relação nuclear/citoplasmática alta é compartilhada em ambas as situações⁴⁵.

Além da representatividade do material, outra situação que pode dificultar o diagnóstico ocorre nos casos de mesotelioma desmoplásico, onde as células geralmente não descamam para o interior do líquido pleural, além da incapacidade de avaliar a invasão tecidual, sendo importante a correlação com os achados clínicos e radiológicos⁴⁶.

A utilização de ferramentas como imuno-histoquímica e testes moleculares aumentam a acurácia diagnóstica do MMP. Como na histologia, a demonstração da deleção homozigota do p16 pelo método de FISH e a perda da expressão do BAP1 pela imuno-histoquímica, são exemplos de métodos que auxiliam no diagnóstico diferencial entre benigno e maligno⁴⁷.

A citologia é uma ferramenta importante na identificação de derrames pleurais suspeitos de malignidade, porém não é capaz de distinguir entre neoplasia maligna primária e metastática apenas pela morfologia, sendo recomendado que em material citológico seja feito o embocado (cell-block) para realização de imunohistoquímica se necessário⁴⁵.

Em resumo, o exame de líquido pleural baseado exclusivamente em esfregaços citológicos, mesmo sendo realizado por patologistas experientes, não pode ser considerado suficiente para



o diagnóstico conclusivo definitivo de Mesotelioma Maligno⁴⁵. Entretanto, essa modalidade diagnóstica pode ser útil nos casos em que a capacidade funcional e status do paciente impossibilite a realização de exames invasivos para obtenção de fragmentos de tecidos maiores²¹.

5.3.2 Técnicas de obtenção de material para patologia

A sensibilidade e especificidade da histopatologia no diagnóstico de doenças malignas da pleura dependem do material que é coletado no processo de investigação e do procedimento de coleta. Abaixo são discutidos os métodos disponíveis de coleta de material pleural em casos suspeitos de MMP.

Biópsia de pleura por via transtorácica ou transparietal com agulha fina e exame histopatológico do tecido coletado

Estudos retrospectivos de série de casos mostram que a biópsia de pleura feita às cegas, em geral realizada no mesmo procedimento de toracocentese através da utilização de agulhas de Abrams ou Cope, mostram que a sensibilidade diagnóstica de malignidade aumenta em até 27%, comparado com a sensibilidade da citologia do líquido pleural⁴⁸.

Uma série de 70 casos com diagnóstico definitivo de MMP revelou positividade da histopatologia na biópsia por agulha de 50% contra 39% no estudo citológico do líquido pleural apenas. A integração dos dois métodos fez a positividade diagnóstica subir a 80%⁴⁹. Apesar da sensibilidade razoável, os falsos-negativos da biópsia às cegas podem levar a atraso significativo no diagnóstico e tratamento de um processo neoplásico⁵⁰.

Em um estudo de série de 863 casos com biópsia de pleura às cegas e confirmação diagnóstica posterior⁵¹ foi possível realizar análise da acurácia do procedimento para diagnóstico de processos malignos em geral e para MMP em particular. Para o diagnóstico de malignidade pleural obteve-se uma sensibilidade de 77% (IC 95%: 74-79), especificidade de 98% (IC 95%: 97-99), enquanto especificamente para MMP, a sensibilidade foi de 81% (IC 95%: 78-83) e a especificidade de 100%⁵¹. No entanto, este estudo difere de outros estudos, que mostraram sensibilidade de até 50% para diagnóstico de MMP através de biópsia às cegas^{49,52,53}. As



limitações desse procedimento são: o pequeno tamanho dos fragmentos coletados e a dificuldade de se tratar de material representativo do tumor.

Biópsia de pleura guiada por imagem de tomografia computadorizada ou ultrassom

O procedimento utiliza imagens de tomografia computadorizada (TC) feita sob contraste visando otimizar a coleta de material que será então realizada nas áreas consideradas mais comprometidas.

Em estudo controlado comparando o procedimento orientado por TC com agulha de tipo trucut (TC + Bx) e o procedimento de biópsia de agulha fina às cegas (Bx) em 50 pacientes consecutivos aleatorizados em dois grupos de 25, obteve-se uma sensibilidade de 87% no grupo TC + Bx, contra 47% no grupo Bx⁵³. Outro estudo observou positividade para MMP em 13 de 14 pacientes biopsiados com auxílio da TC⁵⁴.

Resultados similares foram observados em biopsias guiadas por ultrassom. Em um estudo de 56 pacientes com diagnóstico definitivo de MMP, a biópsia guiada por ultrassom definiu 77% dos diagnósticos, com especificidade de 88%⁵⁵.

Biópsias de gânglios linfáticos

Esse tipo de biópsia não é recomendado como fonte de diagnóstico de MMP, pois ocorre sobreposição histopatológica entre alterações ganglionares secundárias à drenagem normal de células mesoteliais originadas de um derrame pleural não maligno e as células típicas do MMP⁵⁶.

Biópsia de pleura sob visão direta durante toracoscopia

A toracoscopia é comumente dividida em toracoscopia minimamente invasiva sob anestesia, e a toracoscopia cirúrgica, também chamado de "cirurgia torácica vídeo assistida" (VATS na sigla em inglês).

A toracoscopia pode ser realizada através de um instrumento rígido ou semirrígido e por um acesso único ou duplo de entrada. O diâmetro do trocater varia entre 7-11 mm, enquanto o diâmetro da óptica varia de 6-10 mm e o do fórceps de biópsia de 4-6 mm. Áreas suspeitas são biopsiadas através do toracoscópio sob visão direta usando as pinças de biópsia. Essa característica do procedimento promove um rendimento diagnóstico com cerca de 95% em



derrames malignos quando comparado com biópsias de agulha fina guiada por TC cuja sensibilidade foi de 87,5%⁵⁷.

O exame ampliado do espaço pleural é possível com o uso da VATS e grandes amostras de tecido podem ser obtidas. No entanto, a VATS requer anestesia geral e pneumotórax induzido, o que pode não ser tolerado por alguns pacientes com função pulmonar prejudicada⁵⁸.

O número ideal de biópsias necessárias ainda não está definido, mas recomenda-se realizar entre 2 a 6 biópsias de uma lesão pleural suspeita. Quando a suspeita de malignidade é alta, mas nenhuma lesão tumoral é visualizada, é recomendado fazer as biópsias de vários locais onde a pleura tenha aspecto anormal⁵⁹. A toracoscopia, por qualquer dos métodos exemplificados acima, tem a vantagem de obter vários fragmentos de tecido com profundidade adequada à realização de técnicas imunohistoquímicas necessárias à diferenciação entre MMP e adenocarcinoma metastático, sarcoma pleural e mesmo hiperplasia mesotelial reativa⁶⁰. Nesse sentido, a toracoscopia reduz a necessidade de toracotomia complementar, pois fornece quantidade de material suficiente ao diagnóstico do MMP.

Com relação ao diagnóstico de MMP, o rendimento da biópsia por toracoscopia é superior a 90%. Em estudo prospectivo de uma série de casos sem aleatorização, comparando outras técnicas diagnósticas previamente à toracoscopia, observaram-se sensibilidade de 26% pela citologia do líquido pleural; 21% pela biópsia de pleura às cegas; 39% quando se somavam os dois métodos anteriores e 98% de sensibilidade pela toracoscopia⁵².

A toracoscopia é o procedimento padrão para se obter tecido tumoral suficiente e, ao mesmo tempo, realizar o estadiamento macroscópico da extensão do tumor, podendo ainda realizar-se a pleurodese como forma de tratamento inicial da doença⁶¹.

O pequeno número de falsos negativos presentes em todos os estudos que utilizaram toracoscopia é geralmente devido à exploração incompleta da cavidade pleural, causada por aderências que não podem ser debridadas endoscopicamente⁶².



5.3.3 Histologia

Os Mesoteliomas Malignos se apresentam sob as formas difusa ou localizada e são classificados em três grandes subtipos histológicos: epitelióide, sarcomatóide (incluindo o MM desmoplásico) e bifásico ou misto^{63,64,65}.

Os MM epitelióides são os mais comuns, constituindo cerca de 60% de todos os mesoteliomas. São caracterizados tipicamente pela presença de células ovaladas, poligonais ou cuboidais, que se assemelham às células mesoteliais reacionais e podem apresentar padrões de crescimento arquitetural variados como tubulopapilífero, acinar (glandular), adenomatóide (microglandular) e sólido. Corpos psamomatosos podem estar presentes em qualquer um dos padrões arquiteturais descritos e ninhos isolados de células neoplásicas imersos em lagos translúcidos de ácido hialurônico também ocorrem eventualmente. O diagnóstico diferencial nos casos de MMP epitelióides típicos é feito com os carcinomas metastáticos, outras neoplasias epiteliais, além de hiperplasia de células mesoteliais. Por vezes, as células neoplásicas apresentam aspectos bastante diferentes como citoplasma claro, deciduóide, em anel de sinete, pequenas, rabdoíde ou padrão adenoidecístico^{65,66}.

Os MM epitelióides de padrão tubulopapilífero devem ser distinguidos dos mesoteliomas papilíferos bem diferenciados, que são classificados como um subtipo distinto na Classificação da Organização Mundial da Saúde⁶³, embora raramente apresentem focos de invasão⁶⁴. Os MM epitelióides com pleomorfismo nuclear acentuado em mais de 10% da neoplasia tem mostrado comportamento biológico semelhante aos dos subtipos sarcomatóide e bifásico (misto)⁴⁶.

Os MM sarcomatóides são constituídos por células fusiformes malignas, que podem mimetizar neoplasias mesenquimais, como leiomiossarcomas ou sinoviossarcomas. Também podem apresentar células linfocitoides e/ou conter elementos heterólogos rabdomiossarcomatosos, osteossarcomatosos ou condrossarcomatosos^{67,68}. Outros padrões de MM sarcomatóide apresentam células anaplásicas e células gigantes, áreas osteossarcomatosas ou condrossarcomatosas, sendo necessário o diagnóstico diferencial com sarcomas de alto grau, osteossarcomas e condrossarcomas, respectivamente. Os MM desmoplásicos são considerados um subtipo de MM sarcomatóide, sendo caracterizados por faixas de estroma colágeno denso com raras células fusiformes malignas entremeadas, lembrando uma placa pleural⁶⁸.



Os MM bifásicos ou mistos apresentam áreas constituídas por componentes epitelióides e sarcomatóides na mesma neoplasia. O diagnóstico diferencial é feito com sinoviossarcoma e com outras neoplasias mistas ou bifásicas^{64,66,69,70}. Alguns MM são pouco diferenciados e constituídos por células pequenas e sem coesão sendo necessário o diagnóstico diferencial com os linfomas⁷⁰.

5.3.4 Imunohistoquímica

A imunohistoquímica é uma técnica auxiliar da patologia importante no diagnóstico diferencial entre MMP e outros tipos de câncer na pleura, como o adenocarcinoma metastático. Com o uso desta técnica, a expressão de proteínas dos tecidos é detectada por meio de uma ligação entre tais proteínas (antígenos) e marcadores específicos (anticorpos). Para o diagnóstico de MMP, a combinação de diferentes marcadores de imunohistoquímica, para tecido mesotelial e para adenocarcinoma, é utilizada com o objetivo de aumentar a acurácia diagnóstica²¹.

Com base nas evidências levantadas a partir da revisão sistemática e meta-análises realizadas para a elaboração desta Diretriz, a utilização de imunohistoquímica em amostra de fragmento de pleura é indicada de acordo com o grau de suspeita clínico-radiológica de MMP. Portanto, o conhecimento sobre os achados clínico-radiológicos, eventualmente reforçados por uma história positiva de exposição ocupacional e ambiental ao asbesto, são essenciais para se alcançar maior probabilidade de diagnóstico correto com a técnica. Assim, a combinação de pelo menos 2 marcadores positivos para tecido mesotelial (entre eles, WT-1, calretinina, CK5/6 ou D2-40) e 2 marcadores de adenocarcinoma negativos (entre eles, CEA, BerEp4, TTF-1 ou MOC31) fornece maiores probabilidades de diagnóstico de MMP em cenários de maior suspeita da doença. Por exemplo, em pacientes com doença pleural maligna identificada por técnicas convencionais de patologia e com história de exposição ao asbesto ou com suspeita clínico-radiológica da doença, a probabilidade de MMP pode chegar a 99,8% quando 2 marcadores para tecido mesotelial são positivos e 2 marcadores para adenocarcinoma são negativos. Por outro lado, em pacientes com baixa suspeita de MMP, como em casos de derrame pleural exsudativo, sem história de exposição e sem suspeita clínico-radiológica, resultados falso-positivos podem ocorrer em até 36% dos casos, se o diagnóstico de MMP for considerado para a combinação de 2 marcadores positivos e 2 marcadores negativos^{71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112}.



Considerando os resultados das meta-análises, da avaliação pelo GRADE e painel de especialistas, conforme detalhes no anexo, as seguintes recomendações foram elaboradas:

Recomendações para realização de imunohistoquímica em fragmento de pleura

A combinação de pelo menos dois marcadores mesoteliais positivos (entre eles, WT-1, calretinina, CK5/6, D2-40) e pelo menos dois marcadores de adenocarcinoma negativos (entre eles, CEA, BerEp4, TTF-1, MOC31) deve ser utilizada para o diagnóstico de MMP, conforme as seguintes recomendações:

1. A realização da técnica deve ser guiada pela história de exposição ao asbesto e pelas características clínicas, radiológicas e histopatológicas do paciente.

Justificativa

- O desempenho da técnica varia bastante de acordo com o grau de suspeita de MMP (probabilidade pré-teste do paciente)

Considerações

- É importante avaliar e reportar ao patologista as informações sobre história ocupacional e de exposição ambiental ao asbesto e sobre a presença de características clínico-radiológicas sugestivas de MMP.
- É importante a avaliação do patologista quanto à presença de malignidade no fragmento de pleura por técnicas convencionais de patologia antes da realização de imunohistoquímica.

2. A técnica não deve ser realizada em pacientes com derrame pleural exsudativo, na ausência de características clínicas, radiológicas ou patológicas sugestivas de MMP.

Justificativa

- A realização de rotina da técnica em pacientes com baixa suspeita clínico-radiológica e patológica de MMP aumenta muito a probabilidade de resultados falso-positivos.

Considerações

- Caso sejam excluídas outras hipóteses diagnósticas, ou seja, identificada alguma característica que aumente a suspeita da doença, a realização de imunohistoquímica pode ser considerada para o diagnóstico diferencial.

3. A técnica deve ser realizada em pacientes com doença pleural maligna, porém sem características clínicas, radiológicas ou patológicas sugestivas de MMP somente após a



investigação de neoplasias em outros sítios primários mais comuns capazes de desenvolver metástase pleural.

Justificativa

- Em pacientes com doença pleural maligna, porém com baixa suspeita clínico-radiológica de MMP, a etiologia mais comum é secundária a outras neoplasias pleurais.

Considerações

- Caso sejam excluídas outras neoplasias, ou seja, identificada alguma característica que aumente a suspeita da doença, a realização de imunohistoquímica pode ser considerada para o diagnóstico diferencial.

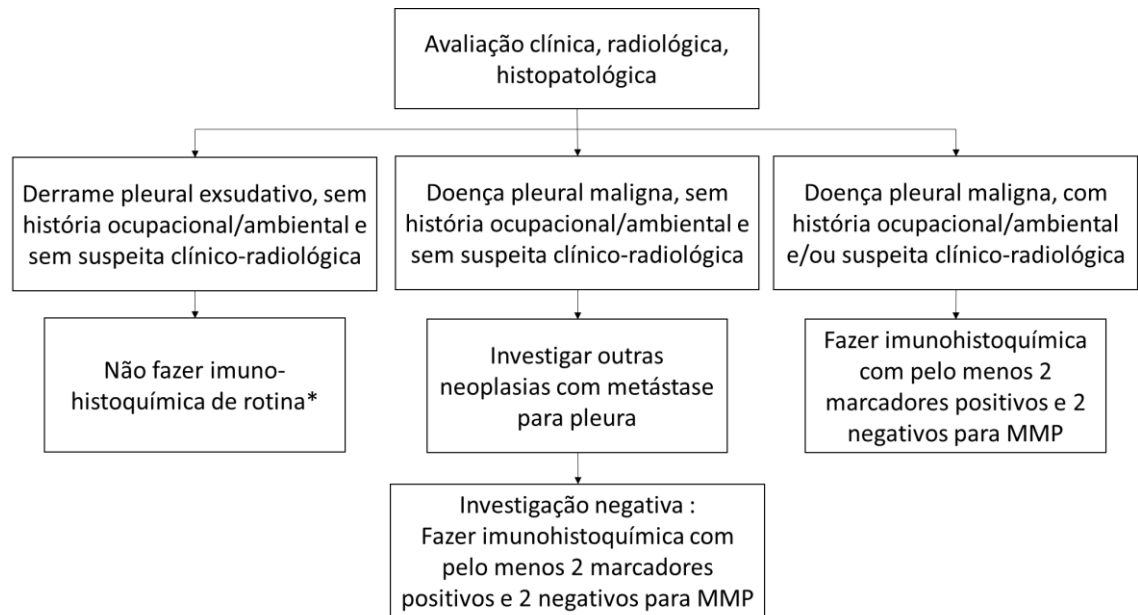
4. A técnica deve ser realizada em pacientes com doença pleural maligna e com história de exposição ao asbesto, características clínicas, radiológicas ou patológicas sugestivas de MMP.

Justificativa

- A realização da técnica em pacientes com história de exposição e alta suspeita clínico-radiológica e histopatológica de MMP aumenta muito a probabilidade de resultados verdadeiro-positivos.

Considerações

- Uma história de exposição ocupacional ou ambiental positiva aumenta a suspeita de doença, especialmente considerando um período de latência longo (mínimo de 10 anos) entre a exposição e o desenvolvimento da doença. Entretanto, a ausência ou o desconhecimento sobre exposição não exclui completamente a possibilidade de MMP.
- Caso os dois marcadores mesoteliais tenham sido negativos e os dois marcadores de adenocarcinoma tenham sido positivos, investigar outras neoplasias pleurais considerando os marcadores utilizados. Em caso de outro tipo de inconsistência nos resultados, reavaliar história e quadro clínico do paciente para considerar testes adicionais para MMP ou outras neoplasias.



MMP: mesotelioma maligno de pleura

* Caso haja suspeita clínico/radiológica/histopatológica, ou excluídas outras hipóteses diagnósticas, pode ser considerada a realização de imunohistoquímica para diagnóstico diferencial de MMP.

Figura 1: Fluxograma com as recomendações para realização de imunohistoquímica em fragmento de pleura para o diagnóstico de mesotelioma maligno de pleura.

5.3.4 Microscopia eletrônica

Em indivíduos com história de exposição ao asbesto ou com doenças suspeitas de relação com o asbesto, porém sem histórico de exposição conhecida, a microscopia eletrônica de transmissão e/ou de varredura tem sido utilizada para fins de pesquisa com o objetivo de caracterizar os tipos de fibras e quantificar a sua carga no pulmão de pacientes com MMP¹¹³.

Em um estudo de coorte com 55 pacientes com diagnóstico patológico de mesotelioma foram identificados corpos ferruginosos e fibras de asbestos no tecido pulmonar por microscopia eletrônica¹¹⁴. Em outro estudo com 14 casos de MMP, 12 casos de adenocarcinoma de pleura e 13 casos de doença pleural benigna conclui-se que o exame citológico do líquido pleural por microscopia eletrônica não acrescenta na acurácia diagnóstica do MMP⁴³.

As características do mesotelioma maligno pela técnica de microscopia eletrônica são bem conhecidas, no entanto não existe uma característica ultraestrutural única que seja diagnóstica,



mas sim várias características combinadas que podem ser úteis para diagnóstico. Nesse contexto, deve-se enfatizar que o papel da microscopia eletrônica é muito restrito, porque na maioria dos casos de MMP, a microscopia óptica associada a imuno-histoquímica são muito mais rápidas, menos dispendiosas e mais acessíveis para estabelecer o diagnóstico correto¹¹³.

5.3.5 Pesquisa de fibras e corpos de asbesto

As fibras de asbesto após inalação e deposição nas vias aéreas terminais, ductos e sacos alveolares atraem macrófagos, que tentam fagocitá-las. Um pequeno percentual de fibras é recoberto por proteínas e ferro através de um processo protetivo, que determina uma diminuição de sua toxicidade e resulta nos corpos ferruginosos¹¹⁵. Corpos ferruginosos são formados por um núcleo constituído por uma fibra de asbesto e possuem uma coloração marrom clara, medindo em média 35-40 μm , podendo ser reconhecidos pela microscopia usual. São os chamados corpos de asbesto. Entretanto, outros materiais como o carbono, o talco, e a sílica também podem formar corpos ferruginosos¹¹⁵.

Análises quantitativas através de métodos de digestão tecidual, extração e contagem de fibras, indicam uma concentração de $1 \times 10^6/\text{g}$ de peso seco na população geral. Por outro lado, pacientes com placas pleurais têm 50 vezes esse número, enquanto que nos pacientes com asbestose ou mesotelioma esse número aumenta para 100-200 $\times 10^6/\text{g}$ de peso seco¹¹⁶.

Os corpos ferruginosos refletem apenas uma parcela pequena, mas variável da quantidade total de fibras de asbesto presentes no pulmão¹¹⁵. As fibras que não sofreram o processo de revestimento, justamente aquelas que causam maior dano oxidativo, dificilmente são visualizadas à microscopia de contraste de fase¹¹⁷.

Métodos analíticos permitem, ainda, identificar o tipo de fibra em uma determinada amostra, podendo dessa forma ser determinado um perfil epidemiológico da exposição individual.

A caracterização da exposição é oportuna para o estabelecimento das implicações epidemiológicas e médico-legais, mas não significa a presença de doenças relacionadas ao asbesto. Não possuem, portanto, valor diagnóstico¹¹⁵. Saliente-se que o diagnóstico anátomo-



clínico das doenças associadas ao asbesto não requer a identificação e caracterização das fibras ou corpos de asbesto.

5.4 Diagnóstico presuntivo

A literatura pesquisada prescinde de estudos que permitam responder à pergunta formulada e determinar o nível de evidência. Após a revisão realizada por dois pesquisadores independentes não foram encontrados estudos com desenho adequado que permitissem a avaliação da sua acurácia. Entretanto, existem situações em que podemos utilizar critérios sugeridos pelo *Registro Nazionale dei Mesoteliomi – ReNaM*¹¹⁸, buscando uma combinação de positividade em história, exame físico, exames de imagem e de patologia para aumentarmos a chance de um correto diagnóstico do MMP. Reafirmamos que todo o esforço deve ser direcionado para o diagnóstico preciso, pelas implicações relacionadas ao tratamento e ao prognóstico, bem como para fins de registro e assim melhorar o conhecimento da epidemiologia da doença no Brasil.

Devido ao longo período de latência entre a exposição ao asbesto e o desenvolvimento da doença²¹, sua detecção predomina nas faixas de 60 a 80 anos. Deste modo, a probabilidade da existência de co-morbidades associadas que limitem a realização de exames invasivos é maior nesta faixa etária.

Em localidades em que haja disponibilidade de exame histológico, mas com dificuldades de realização de exames de imunohistoquímica, os pacientes com clínica e imagem de tórax sugestivos, e com histologia compatível, deverão ser considerados com evidências importantes, ainda que não suficientes, para se concluir pelo diagnóstico de MMP (segundo o *Registro Nazionale dei Mesoteliomi - ReNaM*)¹¹⁸. Notadamente em indivíduos não fumantes ou ex-fumantes que cessaram de fumar antes dos 35 anos de idade^{119,120,121}.

Embora o exame histológico da pleura associado à imunohistoquímica seja considerado o principal método para o diagnóstico conclusivo de MMP^{21,46}, em casos em que haja suspeita clínica sem acesso à citologia e/ou biópsia de pleura, o diagnóstico de MMP “provável” pode ser realizado integrando-se dados de marcadores de exposição ao asbesto com alterações tomográficas sugestivas.



São considerados marcadores de exposição¹²²:

1. Presença de placas pleurais e/ou asbestose e/ou;
2. História ocupacional de exposição ao asbesto há pelo menos 10 anos e/ou;
3. Presença de um ou mais corpos de asbesto por mililitro de lavado broncoalveolar.

Isoladamente, o diagnóstico de MMP baseado somente no histórico clínico e em alterações tomográficas sugestivas apresentaram uma sensibilidade de 89% e uma especificidade de 59% quando comparado à confirmação diagnóstica por autópsia¹²³. Adicionalmente, a evolução clínica também auxilia no diagnóstico de provável MMP. Na presença de quadro de imagem sugestivo/característico e evolução clínica sugestiva, na ausência de marcadores de exposição evidentes, o diagnóstico de MMP deve ser considerado “possível”. Nos diagnósticos considerados “provável” e “possível” deve-se procurar excluir cânceres primários de mama, pulmão, ovário, estômago, adenocarcinoma de cólon, e carcinomas de rim⁴⁶.

O Quadro 1 abaixo apresenta as possibilidades de diagnóstico de MMP pela combinação dos critérios clínicos, de história de exposição ao asbesto, de imagem, histopatologia e citologia (com ou sem imunohistoquímica), e eventual resultado de autópsia.

Quadro 1. Possibilidades diagnósticas de mesotelioma maligno de pleura utilizando combinações de critérios (Adaptado¹¹⁸).

	MMP Definido			MMP Provável	MMP Possível
Histologia	QMC	QMC	QMC	NR	NR
Citologia	QMC	QMC	NR	NR	NR
IHQ	Característica (associado aos critérios precedentes*)	NR	NR	NR	NR
Imagem (TC de tórax)**	Sugestiva	Sugestiva	Sugestiva	Sugestiva	Sugestiva
Marcadores de Exposição	Ausentes	Ausentes	Presentes (na falta dos critérios precedentes*)	Presentes	Ausentes
Clínica	Característica	Característica	Característica	Característica	Característica
Autópsia	QMC (na falta dos critérios precedentes*)	NR	NR	NR	NR



MMP: mesotelioma maligno de pleura; IHQ: imuno-histoquímica; TC: tomografia computadorizada; QMC: quadro morfológico característico; NR= não realizado

* Critérios precedentes: observados a partir do conjunto das informações levantadas na investigação: exame de prontuários, exames de imagem e laboratoriais.

** Espessamento pleural circunferencial, cissural e pericárdico são mais indicativos do MMP. Envolvimento pulmonar e linfonodomegalia mediastinal e hilar sugerem neoplasia pleural metastática.

5.5 Biomarcadores

Estudos têm sido realizados na busca de marcadores que possam ser utilizados no rastreamento e diagnóstico de MMP em fases precoces, para monitorar evolução durante o tratamento e para o estabelecimento do diagnóstico em pacientes que não têm condições clínicas para se submeter a procedimentos invasivos para análises teciduais^{21,124,125}. No entanto, ainda não há evidências robustas acerca do uso de biomarcadores. Dessa forma, a utilização destes não é recomendada nesta Diretriz. Diversos marcadores testados no sangue, no líquido pleural e no ar exalado tem sido utilizados em estudos exploratórios para avaliar o seu papel no diagnóstico do MMP, entre eles a mesotelina e fator potencializador de megacariócitos^{126,127}, a fibulina-3^{128,129}, a osteopontina¹³⁰, micro RNA, fibronectina, trombospondina, ácido hialurônico e CA125^{21,125,131}. Dos artigos avaliados foram identificados 15 marcadores dosados no plasma ou soro^{126,127,128,129,130,132} e 13 marcadores dosados no líquido pleural^{126,132,133}. Entretanto, foi encontrada grande heterogeneidade entre as populações dos estudos, como grupos de comparação e prevalências de doença, entre os pontos de corte utilizados para positividade e, ainda, grande variabilidade nos resultados. A mesotelina, a osteopontina e a fibulina-3 apresentaram um maior número de estudos e maiores valores de sensibilidade e/ou especificidade e são demonstrados a seguir. Entretanto, esses biomarcadores ainda não são disponíveis como rotina em nosso meio, sendo necessária a realização de estudos locais e a padronização de valores de corte, em laboratórios de referência, para que seu uso possa ser avaliado para aplicação na prática clínica em nosso meio.

Peptídeos Solúveis Relacionados à Mesotelina (peptídeos mesotelina e fator potencializador de megacariócito)

A mesotelina é uma glicoproteína da superfície celular que é altamente expressada no MMP, em cânceres pancreáticos, ovarianos, câncer de pulmão e esôfago, nestes casos pode estar presente no sangue em sua forma solúvel¹³⁴. Os peptídeos solúveis relacionados à mesotelina (SMRPs)



são compostos por duas proteínas, a mesotelina solúvel e fator potencializador de megacariócitos (MPF) e são detectadas no plasma ou soro e no líquido pleural^{124,126}. Uma meta-análise envolvendo dados de 28 estudos com análises em plasma ou soro e 11 estudos com análises em líquido pleural¹²⁶ revelou sensibilidade para SMRPs plasmática e/ou sérica de 61% e especificidade de 87%. Com o material do líquido pleural a sensibilidade foi de 79% e especificidade 85%. As acurácias da SMRPs sérica e no líquido pleural são similares, e MPF sérico tem um diagnóstico de acurácia superior quando comparado com a mesotelina sérica. Hollevoet e colaboradores em uma meta-análise envolvendo 16 estudos identificaram para a mesotelina uma alta especificidade (95%) e baixa sensibilidade (32%), quando não há definição de ponto de corte¹²⁷. Como no estudo de Cui e colaboradores, estes estudos mostraram que em pacientes suspeitos de mesotelioma, a positividade sérica de mesotelina tem alta especificidade contribuindo para o diagnóstico, mas testes negativos não excluem a possibilidade de doença¹²⁶.

Fibulina - 3 (FBLN3)

A fibulina-3 é uma glicoproteína que desempenha um importante papel na regulação da migração e proliferação de células^{134,135}. Durante muitos anos, vários estudos revelaram que a fibulina-3, dosada no sangue ou no líquido pleural, seria um potencial biomarcador diagnóstico de MMP¹³⁶. Ren e colaboradores, em uma revisão sistemática com meta-análise de oito estudos, encontraram, no líquido pleural e no sangue, valores de sensibilidade e especificidade para a fibulina-3 de 73% e 80% e de 87% e 89%, respectivamente¹²⁹. Outra meta-análise conduzida por Pei e colaboradores, envolvendo sete estudos compreendendo 468 casos de MMP para diagnóstico evidenciou uma sensibilidade inferior, de 62%, e especificidade de 82% na discriminação de pacientes com MMP, com relação a indivíduos livres de câncer¹²⁸. Análise de subgrupo revelou que a análise no soro apresentou eficácia superior à do plasma (sensibilidade: 77% versus 54%; especificidade: 85% versus 77%).

Osteopontina

A osteopontina é uma glicoproteína que tem papel relevante em diferentes vias regulatórias, como a imunológica, a interação entre células e matriz extracelular, migração celular e no desenvolvimento de neoplasias¹³¹. É altamente expressa no mesotelioma, mas também em várias outras neoplasias como de pulmão, cérebro, próstata e de cólon. Recentes estudos sobre os níveis de osteopontina no sangue e plasma em pacientes com MMP mostraram valores maiores do que em indivíduos saudáveis, podendo a osteopontina ser utilizada como um



biomarcador de pacientes com MMP, embora o exato papel desta glicoproteína no MMP ainda necessite de maiores elucidações.

Lin e colaboradores, em uma meta-análise com sete estudos que utilizaram a osteopontina para diagnóstico de MMP, encontraram uma sensibilidade de 57% e uma especificidade de 81%¹³⁰. Hu e colaboradores, em uma revisão sistemática com meta-análise de seis estudos¹³⁷, revelou sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de mesotelioma de 65% (IC95%: 60% a 70%) e de 81% (IC95%: 78% a 85%), respectivamente.

Em resumo, até o momento não existem marcadores com elevadas sensibilidade e especificidade para auxiliar no diagnóstico do MMP^(21,122,125,131). Entre os diversos marcadores que têm sido estudados a Mesotelina, a Osteopontina e a Fibulina-3 apresentam os melhores resultados para utilização no diagnóstico. Entre esses últimos, os Peptídeos solúveis relacionados à mesotelina são os mais consistentes. O uso de uma combinação ou painel de biomarcadores séricos, como o peptídeo solúvel relacionada à mesotelina, micro RNA, marcadores através de análises proteômicas, são potencialmente promissores para o rastreamento com fins de diagnóstico precoce, mas ainda inconclusivos^(122,125,131).

6. GESTÃO E CONTROLE

De acordo com a Portaria nº 483/GM/MS, de 01 de abril de 2014¹³⁸, e da Portaria nº 874/GM/MS, de 16 de maio de 2013¹³⁹, a rede de atenção às pessoas com câncer é constituída pelos seguintes componentes: atenção básica, atenção domiciliar, atenção especializada ambulatorial, atenção especializada hospitalar - CACON (Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia), UNACON (Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia) e complexos - hospital geral com cirurgia de câncer de complexo hospitalar, serviço de radioterapia de complexo hospitalar, sistemas de apoio, regulação, dos sistemas logísticos e governança.

Dessa forma, o diagnóstico de qualquer tipo de câncer, em especial aqui, o mesotelioma, começa a partir da atenção básica no encaminhamento dos casos suspeitos para confirmação diagnóstica para os ambulatórios de especialidades, hospitais gerais ou especializados que devem complementar os serviços da atenção básica na investigação diagnóstica, no tratamento



do câncer e na atenção às urgências relacionadas às intercorrências e à agudização da doença, garantindo-se, dessa forma, a integralidade do cuidado no âmbito da rede de atenção à saúde. Pelo SUS, os CACON e os UNACON, devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer devendo observar as exigências da Portaria nº 140/2014¹⁴⁰ para garantir a qualidade dos serviços de assistência oncológica e a segurança do paciente¹⁴¹. Nesses espaços, caberá determinar o diagnóstico definitivo, a extensão da neoplasia (estadiamento) e assegurar a continuidade do atendimento de acordo com as rotinas e as condutas estabelecidas, sempre com base nas diretrizes diagnósticas e nas diretrizes terapêuticas estabelecidos pelo Ministério da Saúde. Caberá ainda a esses Centros, oferecer serviços de cirurgia, radioterapia, quimioterapia e cuidados paliativos, em nível residencial, ambulatorial e de internação, a depender do serviço e da necessidade identificada em cada caso. Devem ainda encaminhar, de forma regulada, os casos que necessitam de complementação terapêutica para a clínica especializada (radioterapia ou quimioterapia), além de realizar pronto-atendimento em oncologia. Um estabelecimento de saúde habilitado como CACON ou UNACON deverá manter atualizados os sistemas de informação vigentes, especialmente o SISCAN e o Registro Hospitalar de Câncer – RHC, conforme normas técnico-operacionais preconizadas pelo Ministério da Saúde e enviar as bases de dados e os relatórios com análises sobre a situação do controle do câncer em seus estabelecimentos à Secretaria de Assistência à Saúde (SAS/MS) e ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA/SAS/MS).

Para o encaminhamento adequado do paciente à essas Unidades ou Centros, os profissionais de saúde devem anexar uma descrição detalhada da história da doença que justifica a suspeita da neoplasia, os exames que corroboram tal suspeita clínica (imagem, histopatológico, etc). Os usuários que buscarem um serviço de urgência e emergência e, no momento do atendimento, forem diagnosticados com suspeita de mesotelioma devem ter assegurados encaminhamento e, se necessário, transferência para um hospital habilitado pelo SUS via Sistema de Regulação Oncológica.

Seguem abaixo as ações e serviços de saúde que as unidades habilitadas como CACON ou UNACON deverão oferecer¹⁴⁰.

- As unidades habilitadas deverão oferecer consultas e exames necessários para a realização do diagnóstico diferencial e definitivo do câncer, e para estadiamento clínico ou cirúrgico da



doença, de acordo com a modalidade de habilitação e conforme a organização estabelecida pelos gestores;

- Deverão oferecer as seguintes modalidades diagnósticas para o atendimento ambulatorial e de internação (eletiva e de pronto atendimento):

- a) Serviço de endoscopia com capacidade para realizar vários procedimentos incluindo mediastinoscopia, pleurosocopia e broncoscopia;

- b) Laboratório de Patologia Clínica, que participe de Programa de Controle de Qualidade e possua certificado atualizado;

- c) Serviço de diagnóstico por imagem;

- d) Laboratório de Anatomia Patológica, que deve participar de Programa de Monitoramento de Qualidade e possuir certificado atualizado;

- e) Procedimento de laparoscopia.

- Devem ainda oferecer um serviço de Pronto Atendimento que funcione nas 24 horas, para os casos de urgência oncológica dos doentes matriculados no hospital; serviços de cirurgia e de oncologia clínica, ambulatorial e de internação e serviço de Radioterapia, obrigatório para a habilitação como CACON e facultado apenas para UNACON.

- Devem oferecer tratamento paliativo, por equipe multidisciplinar, para promover a qualidade de vida dos pacientes e familiares, tanto no ambiente hospitalar, quanto residencial, visando o cuidado integral dos aspectos clínicos, psicológicos, sociais e espirituais (Resolução nº 41, de 31 de outubro de 2018)¹⁴².

- Os estabelecimentos de saúde habilitados como UNACON que não possuírem as especialidades de cirurgia de cabeça e pescoço e de cirurgia torácica poderão ofertar as modalidades diagnósticas em serviços instalados fora de sua estrutura hospitalar, desde que a referência esteja devidamente formalizada.

Caberá aos sistemas de apoio (laboratórios articulados à Rede de Atenção Oncológica) realizar exames complementares e prestar assistência farmacêutica relativos ao diagnóstico e ao tratamento do mesotelioma.



Rede ampliada

Atualmente (2019), existem 317 unidades e centros de assistência habilitados no tratamento do câncer. Todos os estados brasileiros têm pelo menos um hospital habilitado em oncologia, onde o paciente de câncer encontrará desde um exame até cirurgias mais complexas¹⁴¹.

Cabe às secretarias estaduais e municipais de Saúde organizar o atendimento dos pacientes, definindo para que hospitais os pacientes, que precisam entrar no sistema público de saúde por meio da Rede de Atenção Básica, deverão ser encaminhados¹⁴¹. Em anexo, os estabelecimentos de saúde habilitados e credenciados para o atendimento do câncer que integram a rede do SUS em cada estado.

6.1 Procedimentos previstos na Diretriz conforme Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS

Quadro 2. Lista de Procedimentos previstos na Diretriz.

Procedimento	Código SIGTAP
Radiografia de tórax (PA)	02.04.03.017-0
Radiografia de torax (PA e Perfil)	02.04.03.015-3
Tomografia computadorizada de tórax	02.06.02.003-1
Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT)	02.06.01.009-5
Exame de citologia (exceto cervico-vaginal e de mama)	02.03.01.003-5
Biopsia de pleura (por aspiração/agulha/pleuroscopia)	02.01.01.040-2
Biopsia percutânea orientada por tomografia computadorizada/ultrassonografia/ressonância magnética/raio x	02.01.01.054-2
Videotoracoscopia	02.09.04.005-0
Exame anatomo-patológico para congelamento/parafina por peça cirúrgica ou por biópsia (exceto colo uterino e mama)	02.03.02.003-0
Imunohistoquímica de neoplasias malignas (por marcador)	02.03.02.004-9



7. REFERÊNCIAS

1. National Institute for Occupational Safety and Health (US). Current Intelligence Bulletin 62: Asbestos Fibers and Other Elongate Mineral Particles: State of the Science and Roadmap for Research. Washington, DC: NIOSH; 2011.
2. Fazzo L, De Santis M, Minelli G, Bruno C, Zona A, Marinaccio A, et al. Pleural mesothelioma mortality and asbestos exposure mapping in Italy. *Am J Ind Med.* 2012;55(1):11-24.
3. McDonald JC, McDonald AD. Epidemiology of mesothelioma. In: Liddell D, Miller K. Mineral fibers and health. Boca Raton, FL: CRC Press; 1991. p.147-68.
4. Iwatsubo Y, Matrat M, Michel E, Boutin C, Galateau-Salle F, Jouglu E, et al. Estimation of the incidence of pleural mesothelioma according to death certificates in France. *Am J Ind Med.* 2002;42(3):188-99.
5. Odgerel CO, Takahashi K, Sorahan T, Driscoll T, Fitzmaurice C, Yoko-O M, et al. Estimation of the global burden of mesothelioma deaths from incomplete national mortality data. *Occup Environ Med.* 2017;74(12):851-8.
6. Delgermaa V, Takahashi K, Park EK, Le GV, Hara T, Sorahan T. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. *Bull World Health Organ.* 2011;89(10):716-24.
7. Marinaccio A, Corfiati M, Binazzi A, Di Marzio D, Scarselli A, Ferrante P, et al. The epidemiology of malignant mesothelioma in women: gender differences and modalities of asbestos exposure. *Occup Environ Med.* 2018;75(4):254-62.
8. Gilham C, Rake C, Burdett G, Nicholson AG, Davison L, Franchini A, et al. Pleural mesothelioma and lung cancer risks in relation to occupational history and asbestos lung burden. *Occup Environ Med.* 2016;73(5):290-9.
9. Virta RL. Worldwide asbestos supply and consumption trends from 1900 through 2003. Reston, VA: U.S. Geological Survey; 2006. Circular 1298.
10. Departamento Nacional de Produção Mineral. Agência Nacional de Mineração [Internet]. [2019] [Acesso 15 mai. 2019]. Disponível em: <http://www.dnrm.gov.br/>.
11. Pedra F, Tambellini AT, Pereira BB, da Costa AC, de Castro HA. Mesothelioma mortality in Brazil, 1980-2003. *Int J Occup Environ Health.* 2008;14(3):170-5.
12. Algranti E, Saito CA, Carneiro AP, Moreira B, Mendonça EM, Bussacos MA. The next mesothelioma wave: mortality trends and forecast to 2030 in Brazil. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(5):687-92.
13. Trotta A, Santana VS, Alazraqui M. [Mesothelioma mortality in Argentina, 1980-2013]. *Salud Colect.* 2017;13(1):35-44.
14. Marinaccio A. [Twenty years of data in the 5th Report of the Italian National Mesothelioma Register]. *Epidemiol Prev.* 2016;40(1):3.
15. Soeberg MJ, Leigh J, Driscoll T, Armstrong B, Young JM, van Zandwijk N. Incidence and survival trends for malignant pleural and peritoneal mesothelioma, Australia, 1982-2009. *Occup Environ Med.* 2016;73(3):187-94.
16. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.



17. Ministério da Saúde (BR). ROBIS – Risk of Bias in Systematic Reviews: ferramenta para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas: orientações de uso. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
18. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
19. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014a.
20. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. Hamilton, ON: McMaster University; 2015 [Access 2019 jul 20]. Available from: <https://grade.pro.org>.
21. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, De Fonseka D, Edey A, Edwards J, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax*. 2018;73(Suppl 1):i1-i30.
22. Tossavainen A. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Consensus report. *Scand J Work Environ Health*. 1997;23(4):311-6.
23. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, Pagano I, Morris PT, Dogan UA, et al. Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. *J Cell Physiol*. 2012;227(1):44-58.
24. National Institute for Health and Care Excellence. Suspected cancer: recognition referral. London: NICE; 2015.
25. Nickell LT Jr, Lichtenberger JP, Khorashadi L, Abbott GF, Carter BW. Multimodality imaging for characterization, classification, and staging of malignant pleural mesothelioma. *Radiographics*. 2014;34(6):1692-706.
26. Benamore RE, O'Doherty MJ, Entwisle JJ. Use of imaging in the management of malignant pleural mesothelioma. *Clin Radiol*. 2005;60(12):1237-47.
27. Marom EM, Erasmus JJ, Pass HI, Patz EF Jr. The role of imaging in malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol*. 2002;29(1):26-35.
28. Hallifax RJ, Haris M, Corcoran JP, Leyakathalikhhan S, Brown E, Srikantharaja D, et al. Role of CT in assessing pleural malignancy prior to thoracoscopy. *Thorax*. 2015;70(2):192-3.
29. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, Lococo F, Cafarotti S, Bertagna F, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET and PET/CT in the differential diagnosis between malignant and benign pleural lesions: a systematic review and meta-analysis. *Acad Radiol*. 2014;21(1):11-20.
30. Abe Y, Tamura K, Sakata I, Ishida J, Ozeki Y, Tamura A, et al. Clinical implications of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography at delayed phase for diagnosis and prognosis of malignant pleural mesothelioma. *Oncol Rep*. 2012;27(2):333-8.
31. Yildirim H, Metintas M, Entok E, Ak G, Ak I, Dundar E, Erginel S. Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study. *J Thorac Oncol*. 2009;4(12):1480-4.
32. Gill RR, Umeoka S, Mamata H, Tilleman TR, Stanwell P, Woodhams R, et al. Diffusion-weighted MRI of malignant pleural mesothelioma: preliminary assessment of apparent diffusion coefficient in histologic subtypes. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(2):W125-30.



33. Coolen J, De Keyzer F, Nafteux P, De Wever W, Doms C, Vansteenkiste J, et al. Malignant pleural mesothelioma: visual assessment by using pleural pointillism at diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2015;274(2):576-84.
34. Seely JM, Nguyen ET, Churg AM, Müller NL. Malignant pleural mesothelioma: computed tomography and correlation with histology. *Eur J Radiol*. 2009;70(3):485-91.
35. Okten F, Köksal D, Onal M, Ozcan A, Simşek C, Ertürk H. Computed tomography findings in 66 patients with malignant pleural mesothelioma due to environmental exposure to asbestos. *Clin Imaging*. 2006;30(3):177-80.
36. Knuuttila A, Kivisaari L, Kivisaari A, Palomäki M, Tervahartiala P, Mattson K. Evaluation of pleural disease using MR and CT. With special reference to malignant pleural mesothelioma. *Acta Radiol*. 2001;42(5):502-7.
37. Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Erginel S, Metintas S, Kolsuz M, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol*. 2002;41(1):1-9.
38. Hierholzer J, Luo L, Bittner RC, Stroszczyński C, Schröder RJ, Schoenfeld N, et al. MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease. *Chest*. 2000;118(3):604-9.
39. Leung AN, Müller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;154(3):487-92.
40. Yilmaz U, Polat G, Sahin N, Soy O, Gülay U. CT in differential diagnosis of benign and malignant pleural disease. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2005;63(1):17-22.
41. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax*. 2009;64(2):139-43.
42. Kim YK, Kim JS, Lee KW, Yi CA, Goo JM, Jung SH. Multidetector CT findings and differential diagnoses of malignant pleural mesothelioma and metastatic pleural disease in Korea. *Korean J Radiol*. 2016;17(4):545-53.
43. Aerts JG, Delahave M, van der Kwast TH, Davidson B, Hoogsteden HC, van Meerbeeck JP. The high post-test probability of a cytological examination renders further investigations to establish a diagnosis of epithelial malignant pleural mesothelioma redundant. *Diagn Cytopathol*. 2006;34(8):523-7.
44. Segal A, Sterrett GF, Frost FA, Shilkin KB, Olsen NJ, Musk AW, et al. A diagnosis of malignant pleural mesothelioma can be made by effusion cytology: results of a 20-year audit. *Pathology*. 2013;45(1):44-8.
45. Fassina A, Fefeli U, Corradin M, Da Frè M, Fabbris L. Accuracy and reproducibility of pleural effusion cytology. *Leg Med (Tokyo)*. 2008;10(1):20-5.
46. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(1):89-108.
47. Cicogonetti M, Lonardi S, Fisogni S, Balzarini P, Pellegrini V, Tironi A, et al. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod Pathol*. 2015;28(8):1043-57.
48. Maskell NA, Butland RJ; Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax*. 2003;58 Suppl 2:ii8-17.



49. Whitaker D, Shilkin KB. Diagnosis of pleural malignant mesothelioma in life: a practical approach. *J Pathol.* 1984;143(3):147-75.
50. Rahman NM, Ali NJ, Brown G, Chapman SJ, Davies RJ, Downer NJ, et al. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax.* 2010;65 Suppl 2:ii54-60.
51. Báez-Saldaña R, Rumbo-Nava U, Escobar-Rojas A, Castillo-González P, León-Dueñas S, Aguirre-Pérez T, et al. Accuracy of closed pleural biopsy in the diagnosis of malignant pleural effusion. *J Bras Pneumol.* 2017;43(6):424-30.
52. Boutin C, Rey F, Gouvernet J, Viallat JR, Astoul P, Ledoray V. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 2: Prognosis and staging. *Cancer.* 1993;72(2):394-404.
53. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9366):1326-30.
54. Adams RF, Gleeson FV. Percutaneous image-guided cutting-needle biopsy of the pleura in the presence of a suspected malignant effusion. *Radiology.* 2001;219(2):510-4.
55. Heilo A, Stenwig AE, Solheim OP. Malignant pleural mesothelioma: US-guided histologic core-needle biopsy. *Radiology.* 1999;211(3):657-9.
56. Scherpereel A. Guidelines of the French Speaking Society for Chest Medicine for management of malignant pleural mesothelioma. *Respir Med.* 2007;101(6):1265-76.
57. Metintas M, Ak G, Dundar E, Yildirim H, Ozkan R, Kurt E, et al. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest.* 2010;137(6):1362-8.
58. Heffner JE, Klein JS. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(2):235-50.
59. Alraiyes AH, Dhillon SS, Harris K, Kaphle U, Kheir F. Medical thoracoscopy: Technique and application. *Pleura.* 2016;3:1-11.
60. Anevlavis S, Froudarakis ME. Advances in pleuroscopy. *Clin Respir J.* 2018;12(3):839-847.
61. Geltner C, Errhalt P, Baumgartner B, Ambrosch G, Machan B, Eckmayr J, et al. Management of malignant pleural mesothelioma - part 1: epidemiology, diagnosis, and staging: Consensus of the Austrian Mesothelioma Interest Group (AMIG). *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(17-18):611-7.
62. Pinto C, Ardizzoni A, Betta PG, Facciolo F, Tassi G, Tonoli S, et al. Expert opinions of the first Italian consensus conference on the management of malignant pleural mesothelioma. *Am J Clin Oncol.* 2011;34(1):99-109.
63. Organização Mundial de Saúde. Classificação Internacional de Doenças. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
64. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2015. World Health Organization Classification of Tumours; vol 7.
65. Brcic L, Jakopovic M, Brcic I, et al. Reproducibility of histological subtyping of malignant pleural mesothelioma. *Virchows Arch.* 2014; 465 (6): 679-685.



66. Churg A, Cagle PT, Roggli VL, eds. Tumors of Serosal Membranes. In: Armed Forces Institute of Pathology. AFIP Atlas of Tumor Pathology. Silver Spring, MD: AFIP; 2006. 4th series, fascicle 3.
67. Kawai T, Hiroi S, Nakanishi K, Takagawa K, Haba R, Hayashi K, et al. Lymphohistiocytoid mesothelioma of the pleura. *Pathol Int.* 2010;60(8):566-74.
68. Travis WD. Sarcomatoid neoplasms of the lung and pleura. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(11):1645-58.
69. Cagle PT. Pleural histology. In: Light RW, Lee YCG. *Pleural Disease: An International Textbook.* London: Arnold Publishers; 2003. p. 249-255.
70. Allen TC. Recognition of histiopathologic patterns of diffuse malignant mesothelioma in differential diagnosis of pleural biopsies. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(11):1415-20.
71. Al-Saffar N, Hasleton PS, Vimentin HPS. Vimentin, carcinoembryonic antigen and keratin in the diagnosis of mesothelioma, adenocarcinoma and reactive pleural lesions. *Eur Respir J.* 1990;3(9):997-1001.
72. Abutaily AS, Addis BJ, Roche WR. Immunohistochemistry in the distinction between malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma: a critical evaluation of new antibodies. *J Clin Pathol.* 2002;55(9):662-8.
73. Bakir K, Koçer NE, Deniz H, Güldür ME. TTF-1 and surfactant-B as co-adjuvants in the diagnosis of lung adenocarcinoma and pleural mesothelioma. *Ann Diagn Pathol.* 2004;8(6):337-41.
74. Brockstedt U, Gulyas M, Dobra K, Dejmek A, Hjerpe A. Optimized battery of eight antibodies that can distinguish most cases of epithelial mesothelioma from carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2000;114(2):203-9.
75. Brown RW, Clark GM, Tandon AK, Allred DC. Multiple-marker immunohistochemical phenotypes distinguishing malignant pleural mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 1993;24(4):347-54.
76. Cagle P, Brown R, Lebovitz R. p53 immunostaining in the differentiation of reactive processes from malignancy in pleural biopsy specimens. *Hum Pathol.* 1994;25(5):443-8.
77. Carella R, Deleonardi G, D'Errico A, Salerno A, Egarter-Vigl E, Seebacher C, et al. Immunohistochemical panels for differentiating epithelial malignant mesothelioma from lung adenocarcinoma: a study with logistic regression analysis. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(1):43-50.
78. Chu PG, Weiss LM. Expression of cytokeratin 5/6 in epithelial neoplasms: an immunohistochemical study of 509 cases. *Mod Pathol.* 2002;15(1):6-10.
79. Clover J, Oates J, Edwards C. Anticytokeratin 5/6: a positive marker for epithelioid mesothelioma. *Histopathology.* 1997;31(2):140-3.
80. Collins CL, Ordonez NG, Schaefer R, Cook CD, Xie SS, Granger J, et al. Thrombomodulin expression in malignant pleural mesothelioma and pulmonaryadenocarcinoma. *Am J Pathol.* 1992;141(4):827-33.
81. Comin CE, Dini S, Novelli L, Santi R, Asirelli G, Messerini L. h-Caldesmon, a useful positive marker in the diagnosis of pleural malignant mesothelioma, epithelioid type. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(4):463-9.
82. Comin CE, Novelli L, Boddi V, Paglierani M, Dini S. Calretinin, thrombomodulin, CEA, and CD15: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating pleural



epithelial mesothelioma from peripheral pulmonary adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 2001;32(5):529-36.

83. Cury PM, Butcher DN, Fisher C, Corrin B, Nicholson AG. Value of the mesothelium-associated antibodies thrombomodulin, cytokeratin 5/6, calretinin, and CD44H in distinguishing epithelioid pleural mesothelioma from adenocarcinoma metastatic to the pleura. *Mod Pathol.* 2000;13(2):107-12.

84. Dejmek A, Brockstedt U, Hjerpe A. Optimization of a battery using nine immunocytochemical variables for distinguishing between epithelial mesothelioma and adenocarcinoma. *APMIS.* 1997;105(11):889-94.

85. Dejmek A, Hjerpe A. Carcinoembryonic antigen-like reactivity in malignant mesothelioma. A comparison between different commercially available antibodies. *Cancer.* 1994;73(2):464-9.

86. Di Loreto C, Puglisi F, Di Lauro V, Damante G, Beltrami C. TTF- 1 protein expression in pleural malignant mesotheliomas and adenocarcinomas of the lung. *Cancer Lett.* 1998;124(1):73-8.

87. Gaffey MJ, Mills SE, Swanson PE, Zarbo RJ, Shah AR, Wick MR. Immunoreactivity for Ber-EP4 in adenocarcinomas, adenomatoid tumors, and malignant mesotheliomas. *Am J Surg Pathol.* 1992;16(6):593-9.

88. Garcia-Prats MD, Ballestin C, Sotelo T, Lopez-Encuentra A, Mayordomo JI. A comparative evaluation of immunohistochemical markers for the differential diagnosis of malignant pleural tumours. *Histopathology.* 1998;32(5):462-72.

89. González-Lois C, Ballestín C, Sotelo MT, López-Ríos F, García-Prats MD, Villena V. Combined use of novel epithelial (MOC-31) and mesothelial (HBME-1) immunohistochemical markers for optimal first line diagnostic distinction between mesothelioma and metastatic carcinoma in pleura. *Histopathology.* 2001;38(6):528-34.

90. Grove A, Paulsen S, Gregersen M. The value of immunohistochemistry of pleural biopsy specimens in the differential diagnosis between malignant mesothelioma and metastatic carcinoma. *Pathol Res Pract.* 1994;190(11):1044-55.

91. Gümürdülü D, Zeren EH, Cagle PT, Kayasel uk F, Alparslan N, Kocabas A, Tuncer I. Specificity of MOC-31 and HBME-1 immunohistochemistry in the differential diagnosis of adenocarcinoma and malignant mesothelioma: a study on environmental malignant mesothelioma cases from Turkish villages. *Pathol Oncol Res.* 2002;8(3):188-93.

92. He C, Wang B, Wan C, Yang T, Shen Y. Diagnostic value of D2-40 immunostaining for malignant mesothelioma: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(38):64407-16.

93. Kayser K, Böhm G, Blum S, Beyer M, Zink S, André S, Gabius HJ. Glyco- and immunohistochemical refinement of the differential diagnosis between mesothelioma and metastatic carcinoma and survival analysis of patients. *J Pathol.* 2001;193(2):175-80.

94. Khor A, Whitsett J, Stahlman M, Olson S, Cagle P. Utility of surfactant protein B precursor and thyroid transcription factor 1 in differentiating adenocarcinoma of the lung from mesothelioma. *Hum Pathol.* 1999;30(6):695-700.

95. Leers MP, Aarts MM, Theunissen PH. E-cadherin and calretinin: auseful combination of immunochemical markers for differentiation between mesothelioma and metastatic adenocarcinoma. *Histopathology.* 1998;32(3):209-16.

96. Moch H, Oberholzer M, Dalquen P, Wegmann W, Gudat F. Diagnostic tools for differentiating between pleural mesothelioma and lung adenocarcinoma in paraffin embedded tissue. Part I. Immunohistochemical findings. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1993;423(1):19-27.



97. Mimura T, Ito A, Sakuma T, Ohbayashi C, Yoshimura M, Tsubota N, et al. Novel marker D2-40, combined with calretinin, CEA, and TTF-1: an optimal set of immunodiagnostic markers for pleural mesothelioma. *Cancer*. 2007;109(5):933-8.
98. Oates J, Edwards C. HBME-1, MOC-31, WT-1 and calretinin: an assessment of recently described markers for mesothelioma and adenocarcinoma. *Histopathology*. 2000;36(4):341-7.
99. O'Hara C, Corson J, Pinkus G, Stahel R. ME1. A monoclonal antibody that distinguishes epithelial-type malignant mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma and extrapulmonary malignancies. *Am J Pathol*. 1990;136(2):421-8.
100. Ordóñez NG. Mesothelioma with signet-ring cell features: report of 23 cases. *Mod Pathol*. 2013;26(3):370-84.
101. Ordóñez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(8):1031-51.
102. Ordóñez NG. Value of thyroid transcription factor-1, E-cadherin, BG8, WT1, and CD44S immunostaining in distinguishing epithelial pleural mesothelioma from pulmonary and nonpulmonary adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(4):598-606.
103. Ordóñez NG. The value of antibodies 44-3A6, SM3, HBME-1, and thrombomodulin in differentiating epithelial pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma. A comparative study with other commonly used antibodies. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(12):1399-408.
104. Ordóñez NG. Value of cytokeratin 5 / 6 in distinguishing epithelial mesothelioma of the pleura from lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(10):1215-21.
105. Ordóñez NG. Value of the MOC-31 monoclonal antibody in differentiating epithelial pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 1998;29(2):166-9.
106. Roberts F, Harper C, Downie I, Burnett R. Immunohistochemical analysis still has a limited role in the diagnosis of malignant mesothelioma. A study of thirteen antibodies. *Am J Clin Pathol*. 2001;116(2):253-62.
107. Sheibani K, Shin SS, Kezirian J, Weiss LM. Ber-EP4 antibody as a discriminant in the differential diagnosis of malignant mesothelioma vs adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(8):779-84.
108. Soosay GN, Griffiths M, Papadaki L, Happerfield L, Bobrow L. The differential diagnosis of epithelial-type mesothelioma from adenocarcinoma and reactive mesothelial proliferation. *J Pathol*. 1991;163(4):299-305.
109. Takeshima Y, Amatya VJ, Kushitani K, Kaneko M, Inai K. Value of immunohistochemistry in the differential diagnosis of pleural sarcomatoid mesothelioma from lung sarcomatoid carcinoma. *Histopathology*. 2009;54(6):667-76.
110. Tuttle SE, Lucas JG, Bucci DM, Schlom J, Primus J. Distinguishing malignant mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma: an immuno-histochemical approach using a panel of monoclonal antibodies. *J Surg Oncol*. 1990;45(2):72-8.
111. Wick MR, Loy T, Mills SE, Legier JF, Manivel JC. Malignant epithelioid pleural mesothelioma versus peripheral pulmonary adenocarcinoma: a histochemical, ultrastructural, and immunohistologic study of 103 cases. *Hum Pathol*. 1990;21(7):759-66.
112. Wirth P, Legier J, Wright GL Jr. Immunohistochemical evaluation of seven monoclonal antibodies for differentiation of pleural mesohelioma from lung adenocarcinoma. *Cancer*. 1991;67(3):655-62.



113. Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2012. Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(5):647-67.
114. Dodson RF, O'Sullivan M, Corn CJ, Mclarty JW, Hammar SP. Analysis of asbestos fiber burden in lung tissue from mesothelioma patients. *Ultrastruct Pathol.* 1997;21(4):321-36.
115. Churg AM, Warnock ML. Asbestos and other ferruginous bodies. *Am J Pathol* 1981;102(3):447-55.
116. Dail DH, Hammar SP. *Pulmonary Pathology.* New York: Springer Verlag; 1988. p. 619-24.
117. Davis JM, Gylseth B, Morgan A. Assessment of mineral fibres from human lung tissue. *Thorax.* 1986;41(3):167-75.
118. Istituto Nazionale per L'assicurazione contro Gli Infortuni Sul Lavoro. Registro nazionale dei mesoteliomi. Quarto rapport. Roma: INAIL; 2012.
119. Doll R, Peto R, Borehan J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004;328(7455):1519.
120. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-Year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2013;368(4):351-64.
121. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V, Million Women Study Collaborator. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet.* 2013;381(9861):133-41.
122. Wolff H, Vehmas T, Oksa P, Rantanen J, Vainio H. Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations. *Scand J Work Environ Health.* 2015;41(1):5-15.
123. Barbieri PG. On the diagnosis of malignant pleural mesothelioma: a necropsy-based study of 171 cases (1997-2016). *Tumori.* 2019;105(4):361-2.
124. Robinson BW, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet.* 2003;362(9396):1612-6.
125. Carbone M, Kanodia S, Chao A, Miller A, Wali A, Weissman D, et al. Consensus Report of the 2015 Weinman International Conference on Mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2016;11(8):1246-62.
126. Cui A, Jin XG, Zhai K, Tong ZH, Shi HZ. Diagnostic values of soluble mesothelin-related peptides for malignant pleural mesothelioma: updated meta-analysis. *BMJ Open.* 2014;4(2):e004145.
127. Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J, Grigoriu BD, Robinson BW, et al. Serum Mesothelin for Diagnosing Malignant Pleural Mesothelioma: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1541-9.
128. Pei D, Li Y, Liu X, Yan S, Xialon G, Xu X, Guo X. Diagnostic and prognostic utilities of humoral fibulin-3 in malignant pleural mesothelioma: Evidenc from a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(8):13030-8.
129. Ren R, Yin P, Zhang Y, Zhou J, Zhou Y, Xu R, Lin H, Huang C. Diagnostic value of fibulin-3 for malignant pleural mesothelioma: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(51):84851-9.



130. Lin H, Shen YC, Long HY, Wang H, Luo ZY, Wei ZX, et al. Performance of osteopontin in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(5):1289-96.
131. Cristaudo A, Bonotti A, Guglielmi G, Fallahi P, Foddis R. Serum mesothelin and other biomarkers: what have we learned in the last decade? *J Thorac Dis*. 2018;10 Suppl 2:S353-S359.
132. Bij S, Schaake E, Koffijberg H, Burgers JA, de Mol BAJM, Moons KGM. Markers for the non-invasive diagnosis of mesothelioma: a systematic review. *Br J Cancer*. 2011;104(8):1325-33.
133. Shi HZ, Liang QL, Jiang J, Qin XJ, Yang HB. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in malignant pleural effusion: a meta-analysis. *Respirology*. 2008;13(4):518-27.
134. Creaney J, Disk IM, Robinson BW. Comparison of mesothelin and fibulin-3 in pleural fluid and sérum as markers in malignant mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(4):352-6.
135. Creaney J, Robinson BWS. Malignant Mesothelioma Biomarkers: From Discovery to Use in Clinical Practice for Diagnosis, Monitoring, Screening, and Treatment. *Chest*. 2017;152(1):143-9.
136. Panou V, Vyberg M, Weinreich UM, Meristoudis C, Falkmer UG, Roe OD. The established and future biomarkers of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(6):486-95.
137. Hu ZD, Liu XF, Liu Xc, Ding CM, Hu CJ. Diagnostic accuracy of osteopontin for malignant pleural mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2014;433:44-8.
138. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 483/GM/MS, de 01 de abril de 2014. Redefine a Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e estabelece diretrizes para a organização das suas linhas de cuidado. 2014.
139. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). 2013.
140. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014. Redefine os critérios e parâmetros para organização, planejamento, monitoramento, controle e avaliação dos estabelecimentos de saúde habilitados na atenção especializada em oncologia e define as condições estruturais, de funcionamento e de recursos humanos para a habilitação destes estabelecimentos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). 2014.
141. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Onde tratar pelo SUS [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2019 [Acesso 12 jul. 2019]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/onde-tratar-pelo-sus>.
142. Ministério da Saúde (BR). Resolução nº 41, de 31 de outubro de 2018. Dispõe sobre as diretrizes para a organização dos cuidados paliativos, à luz dos cuidados continuados integrados, no âmbito Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União*;2018.
143. Li D, Wang B, Long H, Wen F. Diagnostic Accuracy of Calretinin for Malignant Mesothelioma in Serous Effusions: a Meta-analysis. *Scientific Reports*. 2015; 5: 9507.
144. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiology of Pleural Effusions: Analysis of More Than 3,000 Consecutive Thoracenteses. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(5):161-5.
145. Segal A, Sterrett GF, Frost FA, Shilkin KB, Olsen NJ, Musk AW, Nowak AK, Bruce William S, Robinson BWS, Creaney J. A diagnosis of malignant pleural mesothelioma can be made by effusion cytology: results of a 20 year audit. *Pathology*. 2013; 45(1): 44-48.



146. Lovrenski A, Panjkovic M, Tegeltija D, Latinovic LT, Krcecinac J. The role of cytological evaluation of pleural fluid in diagnosing malignant mesothelioma. *Med Pregl.* 2012;65(1-2):5-8.
147. Davies HE, Sadler RS, Bielsa S, Maskell NA, Rahman NM, Davies RJ, et al. Clinical impact and reliability of pleural fluid mesothelin in undiagnosed pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(5):437-44.
148. Vazquez Oliva R, Panadero FR, Diez MVS, Castro AG. [Correlation between sensitivity of the cytogenetic and cytological analysis and thoracoscopic findings in the study of malignant pleural effusions]. *Arch Bronconeumol.* 1995;31(9):437-42.
149. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc.* 1985;60(3):158-64.
150. King JE, Thatcher N, Pickering CAC, Hasleton PS. Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a detailed systematic analysis using published data. *Histopathology.* 2006, 48: 223-232.
151. Bossuyt P, Davenport C, Deeks J, Hyde C, Leeflang M, Scholten R. Interpreting results and drawing conclusions. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 0.9.* London: The Cochrane Collaboration; 2013.
152. Silva Junior CT, Cardoso GP, Souza JBS, Alencar RA, Monteiro EA, Vilella C, Pessoa CLC, Monteiro NP. Prevalência de tuberculose pleural no ambulatório de pleurologia do Hospital Unibersitário Antônio Pedro. 2003. *Pulmão RJ.* 2003, 4:203-207.



APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva do Ministério da Saúde (INCA/MS) coordenou o trabalho de elaboração desta diretriz, atendendo a uma demanda do Ministério Público do Trabalho. Representantes da Unidade Técnica de Exposição Ocupacional, Ambiental e Câncer do INCA em parceria com a Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho (FUNDACENTRO/Ministério do Trabalho), a Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP/FIOCRUZ/MS) e o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS) constituíram o Comitê Gestor deste projeto. O grupo elaborador incluiu profissionais especialistas da área de diferentes instituições do país e metodologistas representados por pesquisadores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do INCA e bibliotecários estrategistas do Sistema Integrado de Bibliotecas do INCA. Todos os integrantes declararam não haver conflito de interesse na elaboração desta diretriz.

O desenvolvimento da diretriz seguiu o processo preconizado pela Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde¹⁶.

Definição do Tópico e Estabelecimento das Questões PICO

A proposta inicial de escopo foi redigida abrangendo nove questões entre os aspectos clínicos, de imagem e anatomia patológica, conforme apresentado no Quadro a. Esta proposta seguiu para o processo de enquete em maio de 2017 no sítio eletrônico da CONITEC, obtendo 11 contribuições no total. A maioria das contribuições foi realizada por profissionais de saúde (7 de 11), sem sugestões de grandes alterações no escopo.



Quadro a: Perguntas utilizadas para definir o escopo da diretriz de Mesotelioma Maligno de Pleura.

1	Deve-se realizar a história de exposição dirigida ao asbesto (ocupacional, para-ocupacional, indireta, ambiental) no diagnóstico do mesotelioma maligno de pleura?
2	Devem-se utilizar biomarcadores no diagnóstico de mesotelioma maligno de pleura?
3	Quais os métodos de imagem (radiografia do tórax, USG, tomografia computadorizada, ressonância magnética, PET-CT) devem ser empregados para o diagnóstico do mesotelioma maligno de pleura?
4	Deve-se realizar a identificação de corpos e fibras de asbesto por citologia/histologia no diagnóstico do mesotelioma de pleura?
5	Deve-se fazer a citologia do líquido pleural para o diagnóstico de mesotelioma maligno de pleura?
6	Quais as técnicas de biópsia devem ser realizadas para o diagnóstico do mesotelioma maligno de pleura?
7	Deve-se realizar a imunohistoquímica para o diagnóstico do mesotelioma maligno de pleura?
8	Deve-se realizar a microscopia eletrônica para o diagnóstico do mesotelioma maligno de pleura?
9	Na ausência de material citológico ou de biópsia pode ser feito o diagnóstico do mesotelioma maligno de pleura?

A primeira oficina de trabalho foi realizada em agosto de 2017 com a presença de representantes do grupo gestor e grupo elaborador. Nesta oficina, foram definidas as equipes de trabalho e foi realizado um treinamento contemplando as etapas metodológicas de elaboração da diretriz.

Critérios de Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade para cada pergunta de pesquisa foram definidos conforme os elementos PICO (P: população, I: intervenção/teste índice, C: comparador/padrão de referência, O: desfecho) descritos no Quadro b. Além disso, foram excluídos os artigos em idiomas diferentes de inglês e espanhol e aqueles não recuperados pelo Sistema Integrado de Bibliotecas.



Quadro b: Critérios de Elegibilidade para a Seleção dos Estudos.

Elementos PICO	Pergunta 1	Pergunta 2	Pergunta 3	Pergunta 4	Pergunta 5
População	Adultos com suspeita de mesotelioma maligno de pleura				
Índice	Anamnese	Biomarcadores	Métodos de imagem (RXT, USG, TC, RNM, PET, PET-TC) *	Identificação de corpos e fibras de asbesto por patologia	Citologia do líquido pleural
Referência	Histopatologia				
Desfecho	Acurácia diagnóstica (sensibilidade, especificidade)				
Elementos PICOS	Pergunta 6	Pergunta 7	Pergunta 8	Pergunta 9	
População	Adultos com suspeita de mesotelioma maligno de pleura				
Índice	Métodos de biópsia (percutânea cega ou guiada por imagem; toracoscopia ou video-assistida)	Imunohistoquímica	Microscopia eletrônica	Critérios para diagnóstico na ausência de material de biópsia para exame histopatológico	
Referência	Histopatologia				
Desfecho	Acurácia diagnóstica (sensibilidade, especificidade)				

* RXT: Raio X; USG: Ultrassonografia; TC: Tomografia computadorizada; RNM: Ressonância Nuclear Magnética; PET: Tomografia por emissão de pósitron; PET-TC: Tomografia por emissão de pósitron acoplado a tomografia computadorizada.

Estratégias de Busca das Revisões Sistemáticas

Uma busca estruturada por revisões sistemáticas foi realizada para cada uma das nove perguntas definidas no escopo destas diretrizes. As bases bibliográficas consultadas foram MEDLINE (por meio do PubMed), EMBASE, The Cochrane Library e LILACS (por meio da BVS) e as estratégias utilizadas para cada base, respectivamente, são descritas a seguir.

Pergunta 1

PUBMED

```
((("Medical History Taking"[mh] OR "Medical History Taking"[tiab] OR "Medical History"[tiab] OR "Health History"[tiab] OR anamnes*[tiab] OR interview*[tiab]) AND (Asbestos[mh] OR Asbesto*[tiab])) AND (mesothelioma[mh] OR Mesothelioma*[tiab] OR "mesothelioma, malignant"[nm])) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]) NOT (Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Case Reports[pt] OR Comment[pt]) AND (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR
```



diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])

COCHRANE

(([mh mesothelioma] or Mesothelioma*:ti,ab) AND ([mh 'Medical History Taking'] or 'Medical History Taking':ti,ab or 'Medical History':ti,ab or 'Health History':ti,ab or anamnes*:ti,ab OR interview*:ti,ab OR exposure*:ti,ab) AND ([mh asbestos] OR Asbesto*:ti,ab) AND ([mh 'sensitivity and specificity'] or 'sensitivity and specificity':ti,ab or diagnose*:ti,ab or diagnosing:ti,ab or diagnosis:ti,ab or diagnostic:ti,ab or [mh diagnosis] or [mh diagnostic] or [mh 'diagnosis, differential'] or accuracy:ti,ab)

LILACS

((mh:mesotelioma OR tw:mesotel*) AND (mh:pleura OR tw:pleura*)) AND (mh:"anamnese" or OR Mh:"Medical History Taking" OR mh:anamnesis OR tw:anamneses* OR tw: "Medical History Taking" OR tw:anamnesis OR tw:interview\$ OR tw:entrevista) AND (mh:"ASBESTO" OR tw:"ASBESTO" OR tw: amianto) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))

EMBASE

('mesothelioma'/exp OR 'malignant mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma, malignant':ti,ab OR 'pleura mesothelioma'/exp OR 'malignant pleura mesothelioma':ti,ab OR 'malignant pleural mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma pleurae':ti,ab OR 'pleura mesothelioma':ti,ab OR 'pleural mesothelioma':ti,ab) AND ('anamnesis'/exp OR anamnesis:ti,ab OR 'history taking':ti,ab OR 'medical history taking':ti,ab OR 'medical interview':ti,ab OR 'patient history taking':ti,ab) AND ('asbestos'/exp OR asbestos:ti,ab OR asbest:ti,ab OR amianto:ti,ab) AND ('sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity':ti,ab OR 'accuracy'/exp OR 'accuracy':ti,ab OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'accuracy, diagnostic':ti,ab OR 'diagnosis accuracy':ti,ab OR 'diagnostic accuracy':ti,ab OR 'diagnostic test accuracy':ti,ab OR diagnostic:ti,ab OR diagnosis:ti,ab OR diagnose*:ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Pergunta 2

PUBMED

(mesothelioma[mh] OR Mesothelioma*[tiab] OR "mesothelioma, malignant"[nm]) AND (Osteopontin[mh] OR Osteopontin*[tiab] OR "Antigens, CD44"[mh] OR Hyaluronat*[tiab] OR megakaryocyte[mh] OR megakaryocyt*[tiab] OR SOMAscan[tiab] OR Proteomics[mh] OR Proteomic*[tiab] OR Cytokines[mh] OR midkine[tiab] OR microRNAs[mh] OR microRNA*[tiab] OR "Biomarkers, Tumor"[mh] OR Biomarker*[tiab] OR Biomarkers[mh] OR Serum[tiab]) AND systematic[sb]

EMBASE

('mesothelioma'/exp OR 'malignant mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma, malignant':ti,ab OR 'neoplasms, mesothelial':ti,ab OR 'pleura mesothelioma'/exp OR 'malignant pleura mesothelioma':ti,ab OR 'malignant pleural mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma pleurae':ti,ab OR 'pleura mesothelioma':ti,ab OR 'pleural mesothelioma':ti,ab) AND ('mesothelin'/exp OR mesothelin:ti,ab OR 'osteopontin'/exp OR spp1



protein':ti,ab OR 'bone sialoprotein 1':ti,ab OR 'osteopontin':ti,ab OR 'protein spp1':ti,ab OR 'secreted phosphoprotein 1':ti,ab OR 'hermes antigen'/exp OR 'cd44 antigen':ti,ab OR 'h cam':ti,ab OR 'hermes antigen':ti,ab OR 'antigen cd44':ti,ab OR 'antigens, cd44':ti,ab OR 'cdw44 antigen':ti,ab OR 'fibulin 3'/exp OR 'fibulin 3':ti,ab OR 'hyaluronic acid'/exp OR hyaluronate:ti,ab OR 'megakaryocyte'/exp OR 'karyocyte, mega':ti,ab OR 'megakaryocyte':ti,ab OR 'megakaryocytes':ti,ab OR somascan:ti,ab OR 'proteomics'/exp OR proteomic*:ti,ab OR 'cytokine'/exp OR 'cytokine':ti,ab OR 'cytokines':ti,ab OR 'interleukin':ti,ab OR 'midkine'/exp OR 'midkine':ti,ab OR 'microna'/exp OR 'mirna':ti,ab OR 'mirnas':ti,ab OR 'micro rna':ti,ab OR 'microna':ti,ab OR 'micrnas':ti,ab OR 'tumor marker'/exp OR 'serum biomark*':ti,ab) AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic':ti,ab OR 'systematic review':ti,ab OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta':ti,ab OR 'meta analysis':ti,ab OR 'meta-analysis':ti,ab OR 'metaanalysis':ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)

COCHRANE

([mh mesothelioma] or Mesothelioma*:ti,ab) and ([mh Osteopontin] or Osteopontin*:ti,ab or [mh "Antigens, CD44"] or Hyaluronat*:ti,ab or [mh megakaryocyte] or megakaryocyt*:ti,ab or SOMAscan:ti,ab or [mh Proteomics] or Proteomic*:ti,ab or [mh Cytokines] or midkine:ti,ab or [mh microRNAs] or microRNA*:ti,ab or [mh "Biomarkers, Tumor"] or Biomarker*:ti,ab or [mh Biomarkers] or Serum:ti,ab OR mesothelin:ti,ab)

LILACS

(mh:mesothelioma OR tw:Mesothelioma* OR tw:mesotelioma) AND (tw:"Biomarcadores séricos" OR tw:serico* OR tw:serum OR tw:"marcadores tumorais" OR tw:biomarcador* OR tw:mesotelin* OR tw:mesothelin OR mh:Osteopontin OR tw:Osteopontin* OR mh:"Antigens, CD44" OR tw:Hyaluronat* OR tw: hialunorato OR mh:megakaryocyte OR tw:megacarioc* OR tw:SOMAscan OR mh:Proteomics OR tw:Proteomic* OR mh:Cytokines OR tw:midcine OR tw:midcyn* OR mh:microRNAs OR tw:microRNA*) AND ((TA:"Cochrane Database Syst Rev" or ((PT:"review" or MH:"review literature as topic" or MH:"meta-analysis as topic" or PT:"meta analysis" or PT:"consensus development conference" or PT:"practice guideline" or MH:"evidence-based medicine") OR (TW:"revisao sistematica" or TW:"revisoes sistematicas" or TW:"revision sistematica" or TW:"revisoes sistematicas" or TW:"systematic review" or TW:"systematic reviews" OR TI:Metaanal\$ or (TI:Meta TI:analysis) or (TI:Meta TI:analís\$) or ((tw:systematic\$ or tw:sistematí\$) and ((tw:predetermín\$ or tw:inclus\$ or tw:exclus\$) and tw:criteri\$))) OR ((TI:overview or TI:estudo\$ or TI:estudio\$ or TI:study or TI:revis\$ or TI:review or TI:handsearch or TI:metodolog\$ or TI:pesquisa or TI:busqueda or TI:busca or TI:search) and (TI:systematic\$ or TI:sistematí\$))) AND (((TW:overview\$ or TW:estudo\$ or TW:estudio\$ or TW:study or TW:revis\$ or TW:review or TW:handsearch\$ or TW:metodolog\$ or TW:pesquisa\$ or TW:busqueda\$ or TW:search\$ or TW:"base de dados" or TW:"bases de dados" or TW:"bases de datos" or TW:"base de datos" or TW:database\$ or TW:evidenc\$) and (TW:systematic\$ or TW:sistematí\$)) or TW:Metaanal\$ or (TW:Meta TW:analysis) or (TW:Meta TW:analís\$) or (TW:Meta TW:analysis)))) AND NOT ((PT:letter OR PT:"newspaper article" OR PT:comment) OR (MH:animais OR MH:coelhos OR MH:ratos OR MH:camundongos OR MH:primatas OR MH:caes OR MH:gatos OR MH:suinos OR PT:"in vitro")))

Pergunta 3

PUBMED

((mesothelioma[mh] OR Mesothelioma*[tiab] OR "mesothelioma, malignant"[nm]) AND



((Imag*[tiab] AND Diagnos*[tiab]) OR ("Diagnostic Imaging"[mh] OR Ultrasonography[mh] OR Ultrasonography[sh] OR Ultrasonograph*[tiab] OR Magnetic Resonance Imaging[mh] OR Magnetic Resonance Imaging[tiab] OR MRI[tiab] OR "Tomography, X-Ray Computed"[mh] OR "CT"[tiab] OR Tomograph*[tiab] OR "PET-CT"[tiab] OR "PET"[tiab] OR X-Rays[tiab] OR Radiograph*[tiab] OR Radiography[sh] OR "Positron Emission Tomography Computed Tomography"[mh])) AND systematic[sb])

EMBASE

('mesothelioma'/exp OR 'malignant mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma, malignant':ti,ab OR 'neoplasms, mesothelial':ti,ab OR 'pleura mesothelioma'/exp OR 'malignant pleura mesothelioma':ti,ab OR 'malignant pleural mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma pleurae':ti,ab OR 'pleura mesothelioma':ti,ab OR 'pleural mesothelioma':ti,ab) AND ('diagnostic imaging'/exp OR 'diagnostic imaging':ti,ab OR 'imaging, diagnostic':ti,ab OR 'echography'/exp OR 'doptone':ti,ab OR 'duplex echography':ti,ab OR 'echogram':ti,ab OR 'echography':ti,ab OR 'echoscopy':ti,ab OR 'echosound':ti,ab OR 'high resolution echography':ti,ab OR 'scanning, ultrasonic':ti,ab OR 'sonogram':ti,ab OR 'sonography':ti,ab OR 'ultrasonic detection':ti,ab OR 'ultrasonic diagnosis':ti,ab OR 'ultrasonic echo':ti,ab OR 'ultrasonic examination':ti,ab OR 'ultrasonic scanning':ti,ab OR 'ultrasonic scintillation':ti,ab OR 'ultrasonography':ti,ab OR 'ultrasound diagnosis':ti,ab OR 'ultrasound scanning':ti,ab OR ultrasonogr*:ti,ab OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp OR 'mri':ti,ab OR 'nmr imaging':ti,ab OR 'imaging, magnetization transfer':ti,ab OR 'magnetic resonance imaging':ti,ab OR 'magnetic resonance tomography':ti,ab OR 'magnetization transfer imaging':ti,ab OR 'mr imaging':ti,ab OR 'nuclear magnetic resonance imaging':ti,ab OR 'x-ray computed tomography'/exp OR 'ct scan':ti,ab OR 'ct scanning':ti,ab OR 'tomography, x-ray computed':ti,ab OR 'x-ray computed tomography':ti,ab OR ct:ti,ab OR 'pet-ct scanner'/exp OR 'aquiduo 16':ti,ab OR 'biograph 16':ti,ab OR 'biograph 16 hirez':ti,ab OR 'biograph mct':ti,ab OR 'discovery 690':ti,ab OR 'discovery ls':ti,ab OR 'discovery ste':ti,ab OR 'discovery vct':ti,ab OR 'gemini dual':ti,ab OR 'gemini gxl':ti,ab OR 'pet-ct scanner':ti,ab OR 'philips gemini tf':ti,ab OR 'reveal rt hirez':ti,ab OR 'x ray'/exp OR 'x ray':ti,ab OR 'radiation, roentgen':ti,ab OR 'roentgen radiation':ti,ab OR 'roentgen ray':ti,ab OR 'x radiation':ti,ab OR 'x ray radiation':ti,ab OR 'x-rays':ti,ab OR 'radiography'/exp OR 'x ray imaging':ti,ab OR 'electroradiography':ti,ab OR 'pneumoradiography':ti,ab OR 'radiogram':ti,ab OR 'radiographic method':ti,ab OR 'radiography':ti,ab OR 'radiography, dual-energy scanned projection':ti,ab OR 'radioimaging':ti,ab OR 'radiophotography':ti,ab OR 'roentgen photography':ti,ab OR 'roentgenography':ti,ab OR 'roentgenoscopy':ti,ab OR 'rontgenography':ti,ab OR 'x ray photography':ti,ab) AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta':ti,ab OR 'meta analysis':ti,ab OR 'meta-analysis':ti,ab OR 'metaanalysis':ti,ab)) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)

COCHRANE

(([mh mesothelioma] or Mesothelioma*:ti,ab) and pleura*:ti,ab) AND ((Imag*:ti,ab and Diagnos*:ti,ab) or ([mh "Diagnostic Imaging"] or [mh Ultrasonography] or [mh /DG] or Ultrason*:ti,ab or [mh "Magnetic Resonance Imaging"] or Magnetic Resonance:ti,ab or MRI:ti,ab or [mh "Tomography, X-Ray Computed"] or [mh "Tomography, Emission-Computed"] or [mh "Positron Emission Tomography Computed Tomography"] or "CT":ti,ab or Tomograph*:ti,ab or "PET-CT":ti,ab or "PET":ti,ab or X-Rays:ti,ab or Radiograph*:ti,ab))

LILACS



(mh:mesothelioma OR tw:Mesothelioma* OR tw:mesotelioma) AND ((tw:Imag* AND tw:Diagnos*) OR (mh:"Diagnostic Imaging" OR mh:Ultrasonography OR tw:Ultrason* OR mh:"Magnetic Resonance Imaging" OR tw:Magnetic Resonance OR tw:MRI OR tw:ressonanc* OR mh:"Tomography, X-Ray Computed" OR mh:"Tomography, Emission-Computed" OR mh:"Positron Emission Tomography Computed Tomography" OR tw:"CT" OR tw:Tomogra* OR tw:"PET-CT" OR tw:"PET" OR tw:X-Rays OR tw:raio X OR tw:Radiogra*)) AND ((TA:"Cochrane Database Syst Rev" or (((PT:"review" or MH:"review literature as topic" or MH:"meta-analysis as topic" or PT:"meta analysis" or PT:"consensus development conference" or PT:"practice guideline" or MH:"evidence-based medicine") OR (TW:"revisao sistematica" or TW:"revisoes sistematicas" or TW:"revision sistematica" or TW:"revisoes sistematicas" or TW:"systematic review" or TW:"systematic reviews" OR TI:Metaanal\$ or (TI:Meta TI:analysis) or (TI:Meta TI:analís\$) or ((tw:systematic\$ or tw:sistemati\$) and ((tw:predetermin\$ or tw:inclus\$ or tw:exclus\$) and tw:criteri\$))) OR ((TI:overview or TI:estudo\$ or TI:estudio\$ or TI:study or TI:revis\$ or TI:review or TI:handsearch or TI:metodolog\$ or TI:pesquisa or TI:busqueda or TI:busca or TI:search) and (TI:systematic\$ or TI:sistemati\$))) AND (((TW:overview\$ or TW:estudo\$ or TW:estudio\$ or TW:study or TW:revis\$ or TW:review or TW:handsearch\$ or TW:metodolog\$ or TW:pesquisa\$ or TW:busqueda\$ or TW:search\$ or TW:"base de dados" or TW:"bases de dados" or TW:"bases de datos" or TW:"base de datos" or TW:database\$ or TW:evidenc\$) and (TW:systematic\$ or TW:sistemati\$)) or TW:Metaanal\$ or (TW:Meta TW:analysis) or (TW:Meta TW:analís\$) or (TW:Meta TW:analysis)))) AND NOT ((PT:letter OR PT:"newspaper article" OR PT:comment) OR (MH:animais OR MH:coelhos OR MH:ratos OR MH:camundongos OR MH:primatas OR MH:caes OR MH:gatos OR MH:suinos OR PT:"in vitro")))

Pergunta 4

PUBMED

((((diagnosis[mh] OR diagnos*[tiab] OR diagnosis[sh]) AND (Mesothelioma[mh] OR Mesothel*[tiab] OR "mesothelioma, malignant"[nm])) AND (asbestos bod*[tiab] OR asbestos fiber*[tiab] OR asbestos fibre*[tiab])) AND ("Sensitivity and Specificity"[mh] OR "Predictive Value of Tests"[mh] OR Accuracy[tiab] OR Sensitivit*[tiab] OR Specificit*[tiab] OR "Positive Predictive"[tiab] OR "Negative Predictive"[tiab] OR "Likelihood Ratio"[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]) NOT (Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Case Reports[pt] OR Comment[pt]))

COCHRANE

((([mh mesothelioma] or mesothel*:ti,ab) and ([mh diagnosis] or diagnos*:ti,ab)) and (asbestos body:ti,ab or asbestos fibers:ti,ab or asbestos fibres:ti,ab))

BVS/LILACS

tw:((tw:(mh:mesothelioma OR tw:mesothel* OR tw:mesotel*)) AND (tw:(mh:diagnosis OR tw:diagnos*)) AND tw:(tw:asbestos bod* OR tw:asbestos fiber* OR tw:asbestos fibre* OR tw:fibras de asbesto* OR tw:corpos de asbesto*)) AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS"))

EMBASE

(('diagnosis'/exp OR 'diagnosis':ti,ab OR 'diagnostic screening':ti,ab OR 'diagnostic sign':ti,ab OR 'diagnostic tool':ti,ab OR 'diagnostics':ti,ab OR 'disease diagnosis':ti,ab OR 'medical diagnosis':ti,ab OR 'physical diagnosis':ti,ab OR diagnos*:ti,ab) AND ('mesothelioma'/exp OR 'malignant mesothelioma':ti,ab OR mesothelioma:ti,ab OR 'mesothelioma, cystic':ti,ab OR 'mesothelioma, malignant':ti,ab OR 'mesotheliomatosis':ti,ab OR 'neoplasms, mesothelial':ti,ab OR mesothel*:ti,ab)) AND ('asbestos fibers':ti,ab OR 'asbestos fibres':ti,ab OR 'asbestos fibre':ti,ab OR 'asbestos fiber':ti,ab OR 'asbestos body':ti,ab OR 'asbesto body':ti,ab OR 'asbestos



bodies':ti,ab) AND ('sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity':ti,ab OR 'specificity and sensitivity':ti,ab OR 'accuracy'/exp OR 'accuracy':ti,ab OR 'precision':ti,ab)

Pergunta 5

PUBMED

((mesothelioma[mh] OR Mesothelioma*[tiab] OR "mesothelioma, malignant"[nm]) AND ((cytolog*[tiab] OR "Cell Biology"[mh] OR "Cell Biology"[tiab] OR cytology[sh]) AND ("pleural fluid"[tiab] OR "Pleural Effusion"[mh] OR "Pleural Effusion"[tiab]))) AND ("Sensitivity and Specificity"[mh] OR "Predictive Value of Tests"[mh] OR Accuracy[tiab] OR Sensitivit*[tiab] OR Specificit*[tiab] OR "Positive Predictive"[tiab] OR "Negative Predictive"[tiab] OR "Likelihood Ratio"[tiab])

LILACS

tw:(((mh:"MESOTELIOMA/DI" OR mh:mesotelioma OR tw:mesotel*) AND (mh:pleura OR tw:pleura*)) AND (mh:patologia OR tw:patologia OR tw:citopatologia OR tw:pathology OR tw:histopat* OR tw:cytopat*) AND (mh:"derrame pleural" OR tw:"derrame pleural" OR tw:"liquido pleural" OR mh:"Pleural Effusion")) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))

EMBASE

('mesothelioma'/exp OR 'malignant mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma, malignant':ti,ab OR 'pleura mesothelioma'/exp OR 'malignant pleura mesothelioma':ti,ab OR 'malignant pleural mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma pleurae':ti,ab OR 'pleura mesothelioma':ti,ab OR 'pleural mesothelioma':ti,ab) AND ('pleura fluid'/exp OR 'pleura exsudate':ti,ab OR 'pleura exudate':ti,ab OR 'pleura fluid':ti,ab OR 'pleura liquid':ti,ab OR 'pleura transudate':ti,ab OR 'pleural exudate':ti,ab OR 'pleural exudation':ti,ab OR 'pleural fluid':ti,ab OR 'pleural transudate':ti,ab 'pleura effusion'/exp OR 'effusion, pleura':ti,ab OR 'pleura effusion':ti,ab OR 'pleural effusion':ti,ab OR 'pleurorrhoea':ti,ab OR 'pleurorrhoea':ti,ab) AND ('cytology'/exp OR 'automated cytological technique':ti,ab OR 'cell biology':ti,ab OR 'cytological techniques':ti,ab OR 'cytology':ti,ab OR 'cytotechnology':ti,ab OR 'cytotest':ti,ab) AND ('sensitivity'/exp OR 'sensitivity':ti,ab OR 'sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity':ti,ab OR 'specificity and sensitivity':ti,ab OR 'accuracy'/exp OR 'accuracy':ti,ab OR 'precision':ti,ab OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'accuracy, diagnostic':ti,ab OR 'diagnosis accuracy':ti,ab OR 'diagnostic accuracy':ti,ab OR 'diagnostic test accuracy':ti,ab OR 'predictive value'/exp OR 'negative predictive value':ti,ab OR 'positive predictive value':ti,ab OR 'predictive value':ti,ab OR 'predictive value of tests':ti,ab OR 'likelihood ratio'/exp OR 'likelihood ratio':ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

COCHRANE

([mh mesothelioma] or Mesothelioma*:ti,ab) AND (cytolog*:ti,ab OR [mh "Cell Biology"] OR "Cell Biology":ti,ab) AND ([mh "Pleural Effusion"] OR ((pleura*:ti,ab) AND (fluid*:ti,ab OR effusion*:ti,ab OR liquid*:ti,ab))) AND ([mh "sensitivity and specificity"] OR "sensitivity and specificity":ti,ab OR Sensitivity:ti,ab OR accuracy:ti,ab OR precision:ti,ab OR accuracy:ti,ab OR diagnosis:ti,ab OR diagnostic:ti,ab OR [mh "Predictive Value of Tests"] OR "negative predictive value":ti,ab OR "positive predictive value":ti,ab OR "predictive value":ti,ab OR "predictive value of tests":ti,ab OR "likelihood ratio":ti,ab)



Pergunta 6

PUBMED

((Mesothelioma[mh] OR Mesothel*[tiab] OR "mesothelioma, malignant"[nm]) AND (biopsy[mh] OR biops*[tiab] OR biopsy needle*[tiab] OR Thoracoscopy[mh] OR Thoracoscop*[tiab] OR "video-assisted thoracoscopic surgery"[tiab] OR VATS[tiab])) AND systematic[sb])

EMBASE

('mesothelioma'/exp OR 'malignant mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma, malignant':ti,ab OR 'neoplasms, mesothelial':ti,ab OR 'pleura mesothelioma'/exp OR 'malignant pleura mesothelioma':ti,ab OR 'malignant pleural mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma pleurae':ti,ab OR 'pleura mesothelioma':ti,ab OR 'pleural mesothelioma':ti,ab OR mesothel*:ti,ab) AND ('biopsy'/exp OR 'biopsy':ti,ab OR 'biopsy technique'/exp OR 'biopsy method':ti,ab OR 'biopsy procedure':ti,ab OR 'biopsy technique':ti,ab OR biops*:ti,ab OR 'biopsy needle'/exp OR 'oncontrol':ti,ab OR 'biopsy needle':ti,ab OR 'thoracoscopy'/exp OR 'pleural endoscopy':ti,ab OR 'thoracoscopy':ti,ab OR thoracoscop*:ti,ab OR 'video assisted thoracoscopic surgery'/exp OR 'vats':ti,ab OR 'thoracic surgery, video-assisted':ti,ab OR 'video assisted thoracic surgery':ti,ab OR 'video assisted thoracoscopic surgery':ti,ab OR 'videothoracoscopic surgery':ti,ab) AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR overview*) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

COCHRANE

([mh mesothelioma] OR Mesotheli*:ti,ab) AND ([mh biopsy] OR biops*:ti,ab OR biopsy needle*:ti,ab OR [mh thoracoscopy] OR thoracoscop*:ti,ab OR "video-assisted thoracoscopic surgery":ti,ab OR VATS:ti,ab)

LILACS

tw:(((mh:mesothelioma OR tw:mesotheli* OR tw:mesotelioma*) AND (mh:biopsy OR tw:biops* OR tw:"biopsy needles" OR tw:"agulhas de biopsia" OR tw:"agujas de biopsia" OR mh:thoracoscopy OR tw:thoracoscop* OR tw:toracoscopia* OR tw:"video-assisted thoracoscopic surgery" OR tw:"cirurgia toracoscópica assistida por vídeo" OR tw:"cirugía toracoscópica asistida por vídeo" OR tw:VATS))) AND ((TA:"Cochrane Database Syst Rev" or (((PT:"review" or MH:"review literature as topic" or MH:"meta-analysis as topic" or PT:"meta analysis" or PT:"consensus development conference" or PT:"practice guideline" or MH:"evidence-based medicine") OR (TW:"revisao sistematica" or TW:"revisoes sistematicas" or TW:"revision sistematica" or TW:"revisões sistematicas" or TW:"systematic review" or TW:"systematic reviews" OR TI:Metaanal\$ or (TI:Meta TI:analysis) or (TI:Meta TI:analís\$) or ((tw:systematic\$ or tw:sistematí\$) and ((tw:predetermin\$ or tw:inclus\$ or tw:exclus\$) and tw:criteri\$))) OR ((TI:overview or TI:estudo\$ or TI:estudio\$ or TI:study or TI:revis\$ or TI:review or TI:handsearch or TI:metodolog\$ or TI:pesquisa or TI:busqueda or TI:busca or TI:search) and (TI:systematic\$ or TI:sistematí\$))) AND (((TW:overview\$ or TW:estudo\$ or TW:estudio\$ or TW:study or TW:revis\$ or TW:review or TW:handsearch\$ or TW:metodolog\$ or TW:pesquisa\$ or TW:busqueda\$ or TW:search\$ or TW:"base de dados" or TW:"bases de dados" or TW:"bases de datos" or TW:"base de datos" or TW:database\$ or TW:evidenc\$) and (TW:systematic\$ or TW:sistematí\$)) or TW:Metaanal\$ or (TW:Meta TW:analysis) or (TW:Meta TW:analís\$) or (TW:Meta TW:analysis)))) AND NOT ((PT:letter OR PT:"newspaper article" OR PT:comment) OR (MH:animais OR MH:coelhos OR MH:ratos OR MH:camundongos OR MH:primatas OR MH:caes OR MH:gatos OR MH:suinos OR PT:"in vitro")) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))



Pergunta 7

PUBMED

((Immunohistochemistry[mh] OR Immunohisto*[tiab] OR Immunocyto*[tiab] OR Immunolog*[tiab] OR Immunostain*[tiab] OR Immuno-Gold[tiab]) AND (mesothelioma[mh] OR Mesothelioma*[tiab] OR "mesothelioma, malignant"[nm])) AND systematic[sb]

EMBASE

(('mesothelioma'/exp OR 'malignant mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma, malignant':ti,ab OR 'neoplasms, mesothelial':ti,ab OR 'pleura mesothelioma'/exp OR 'malignant pleura mesothelioma':ti,ab OR 'malignant pleural mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma pleurae':ti,ab OR 'pleura mesothelioma':ti,ab OR 'pleural mesothelioma':ti,ab OR mesothel*:ti,ab) AND ('immunohistochemistry'/exp OR 'antigen staining':ti,ab OR 'histochemistry, immuno':ti,ab OR 'immunohistochemistry':ti,ab OR 'immunostaining':ti,ab OR immunohisto*:ti,ab OR immunocyto*:ti,ab OR immunolog*:ti,ab OR immunostain*:ti,ab OR 'immuno gold':ti,ab OR 'immunocytochemistry'/exp OR 'cytochemistry, immuno':ti,ab OR 'cytoimmunochemistry':ti,ab OR 'immunocytochemical staining':ti,ab OR 'immunocytochemistry':ti,ab)) AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR overview*) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

COCHRANE

([mh mesothelioma] OR Mesotheli*:ti,ab) AND ([mh Immunohistochemistry] OR Immunohisto*:ti,ab OR Immunocyto*:ti,ab OR Immunolog*:ti,ab OR Immunostain*:ti,ab OR Immuno-Gold:ti,ab)

LILACS

tw:(tw:((mh:mesothelioma OR tw:mesotheli* OR tw:mesotelioma*) AND (mh:immunohistochemistry OR tw:immunohisto* OR tw:imunohisto* OR tw:immunocyto* OR tw:imunocito* OR tw:immunolog* OR tw:imunolog* OR tw:immunostain* OR tw:immuno-gold))) AND ((TA:"Cochrane Database Syst Rev" or (((PT:"review" or MH:"review literature as topic" or MH:"meta-analysis as topic" or PT:"meta analysis" or PT:"consensus development conference" or PT:"practice guideline" or MH:"evidence-based medicine")) OR (TW:"revisao sistematica" or TW:"revisoes sistematicas" or TW:"revision sistematica" or TW:"revisiones sistematicas" or TW:"systematic review" or TW:"systematic reviews" OR TI:Metaanal\$ or (TI:Meta TI:analysis) or (TI:Meta TI:analís\$) or ((tw:systematic\$ or tw:sistematí\$) and ((tw:predetermin\$ or tw:inclus\$ or tw:exclus\$) and tw:criteri\$))) OR ((TI:overview or TI:estudio\$ or TI:estudio\$ or TI:study or TI:revis\$ or TI:review or TI:handsearch or TI:metodolog\$ or TI:pesquisa or TI:busqueda or TI:busca or TI:search) and (TI:systematic\$ or TI:sistematí\$))) AND (((TW:overview\$ or TW:estudio\$ or TW:estudio\$ or TW:study or TW:revis\$ or TW:review or TW:handsearch\$ or TW:metodolog\$ or TW:pesquisa\$ or TW:busqueda\$ or TW:search\$ or TW:"base de dados" or TW:"bases de dados" or TW:"bases de datos" or TW:"base de datos" or TW:database\$ or TW:evidenc\$) and (TW:systematic\$ or TW:sistematí\$)) or TW:Metaanal\$ or (TW:Meta TW:analysis) or (TW:Meta TW:analís\$) or (TW:Meta TW:analysis)))) AND NOT ((PT:letter OR PT:"newspaper article" OR PT:comment) OR (MH:animais OR MH:coelhos OR MH:ratos OR MH:camundongos OR MH:primatas OR MH:caes OR MH:gatos OR MH:suinos OR PT:"in vitro")) AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS"))



Pergunta 8

PUBMED

((("Microscopy, Electron, Transmission"[mh] OR microscop*[tiab] OR ultrastruct*[tiab] OR ultrastructure[sh]) AND (mesothelioma[mh] OR Mesothelioma*[tiab] OR "mesothelioma, malignant"[nm])) AND (pathology[sh] OR pathol*[tiab] OR immunohisto*[tiab] OR biopsy[mh] OR biops*[tiab] OR Cytopat*[tiab] OR histopat*[tiab])) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]) NOT (Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Case Reports[pt] OR Comment[pt]) AND (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])

COCHRANE

(([mh mesothelioma] or Mesothelioma*:ti,ab) and pleura*:ti,ab) and ([mh "Microscopy, Electron, Transmission"] or microscop*:ti,ab or ultrastruct*:ti,ab or [mh /UL])

LILACS

((mh:mesothelioma OR tw:Mesothelioma* OR tw:mesotel*) AND tw:pleura*) AND (mh:"Microscopy, Electron, Transmission" OR tw:microscop* OR tw:ultrastruct* OR tw:ultraestrut* OR mh:/UL)

EMBASE

('mesothelioma'/exp OR 'malignant mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma, malignant':ti,ab OR 'neoplasms, mesothelial':ti,ab OR 'pleura mesothelioma'/exp OR 'malignant pleura mesothelioma':ti,ab OR 'malignant pleural mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma pleurae':ti,ab OR 'pleura mesothelioma':ti,ab OR 'pleural mesothelioma':ti,ab OR mesothel*:ti,ab) AND ('transmission electron microscopy'/exp OR 'electron microscopy, transmission':ti,ab OR 'microscopy, electron, transmission':ti,ab OR 'transmission electron microscopy':ti,ab OR microscop* OR ultrastruct*:ti,ab OR ultrastructure analysis and electron microscopy'/exp OR 'ultrastructure analysis and electron microscopy':ti,ab OR 'electron microscopy'/exp OR 'electromicroscopy':ti,ab OR 'electron microscopy':ti,ab OR 'electronmicroscopy':ti,ab OR 'high voltage electron microscopy':ti,ab OR 'ion microscopy':ti,ab OR 'microscopy, electron':ti,ab OR 'microscopy, ion':ti,ab OR 'stereo electron microscopy':ti,ab) AND ('pathology'/exp OR 'clinical pathology':ti,ab OR 'pathology':ti,ab OR 'pathology, clinical':ti,ab OR 'pathology, surgical':ti,ab OR pathol*:ti,ab OR immunohisto*:ti,ab OR 'biopsy'/exp OR 'biopsy':ti,ab OR biops*:ti,ab OR cytopat*:ti,ab OR histopat*:ti,ab) AND ('sensitivity'/exp OR 'sensitivity':ti,ab OR 'sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity':ti,ab OR 'specificity and sensitivity':ti,ab OR 'accuracy'/exp OR 'accuracy':ti,ab OR 'precision':ti,ab OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'accuracy, diagnostic':ti,ab OR 'diagnosis accuracy':ti,ab OR 'diagnostic accuracy':ti,ab OR 'diagnostic test accuracy':ti,ab OR 'predictive value'/exp OR 'negative predictive value':ti,ab OR 'positive predictive value':ti,ab OR 'predictive value':ti,ab OR 'predictive value of tests':ti,ab OR 'likelihood ratio'/exp OR 'likelihood ratio':ti,ab) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Pergunta 9

PUBMED

((diagnosis[mh] OR diagnos*[tiab] OR diagnosis[sh]) AND (Mesothelioma[mh] OR



Mesothel*[tiab] OR "mesothelioma, malignant"[nm])) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[tiab] OR guidance*[tiab]))

COCHRANE

((([mh mesothelioma] OR Mesothel*:ti,ab) AND ([mh diagnosis] OR diagnos*:ti,ab)) AND (guideline:pt OR [mh "Guidelines as Topic"] OR [mh guideline] OR guideline*:ti,ab OR guidance*:ti,ab))

BVS/LILACS

tw:((tw:(mh:mesothelioma OR tw:mesothel* OR tw:mesotel*)) AND (tw:(mh:diagnosis OR tw:diagnos*))) AND (type_of_study:(guideline))) AND (instance:"regional")

EMBASE

((('diagnosis'/exp OR 'diagnosis':ti,ab OR 'diagnostic screening':ti,ab OR 'diagnostic sign':ti,ab OR 'diagnostic tool':ti,ab OR 'diagnostics':ti,ab OR 'disease diagnosis':ti,ab OR 'medical diagnosis':ti,ab OR 'physical diagnosis':ti,ab OR diagnos*:ti,ab) AND ('mesothelioma'/exp OR 'malignant mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma':ti,ab OR 'mesothelioma, cystic':ti,ab OR 'mesothelioma, malignant':ti,ab OR 'mesotheliomatosis':ti,ab OR 'neoplasms, mesothelial':ti,ab OR mesothel*:ti,ab)) AND ('consensus development'/de OR 'practice guideline'/de OR 'practice guideline'/exp OR 'clinical practice guidelines':ti,ab OR 'guidelines':ti,ab OR 'guidelines as topic':ti,ab OR 'practice guideline':ti,ab OR 'practice guidelines':ti,ab OR 'practice guidelines as topic':ti,ab OR guidance:ti,ab)) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)

Seleção das Evidências

Para cada pergunta, uma dupla de especialistas avaliou de modo independente os títulos e resumos dos estudos quanto a sua elegibilidade de acordo com os critérios pré-definidos. Um metodologista do NATS/INCA validou essa etapa de seleção inicial e realizou busca manual na lista de referências dos artigos selecionados. As etapas seguintes de leitura completa, seleção final dos estudos, extração e avaliação da qualidade da evidência foram realizadas pelos metodologistas do NATS/INCA.

Para algumas perguntas do escopo, as evidências recuperadas não foram suficientes para fornecer uma resposta e, em fevereiro de 2019, uma reestruturação para adequação metodológica da elaboração da diretriz foi proposta por consultores do Hospital Moinhos de Vento por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Assim, considerando que a investigação diagnóstica para MMP faz parte do fluxo de investigação de doenças pleurais malignas, necessitando especificamente de melhor definição relacionada



ao diagnóstico diferencial com outros tipos de neoplasias da pleura, a elaboração de recomendações a partir do sistema GRADE foi utilizada para a pergunta sobre imunohistoquímica, técnica de histopatologia indicada para a diferenciação entre neoplasias (pergunta 7). As outras perguntas foram respondidas como orientações científicas de boas práticas clínicas, utilizando como fonte adicional de evidências o “*The BTS guideline for the investigation and management of pleural mesothelioma*” desenvolvido pela *British Thoracic Society* e publicado em 2018²¹. Este *guideline* foi realizado por meio de revisões sistemáticas da literatura, seguindo um processo de elaboração acreditado pelo *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) do Reino Unido.

A seguir serão descritos mais detalhes dos resultados da busca e seleção para cada questão específica apresentado na Tabela a.

Tabela a: Seleção final dos estudos para as nove questões PICO.

Questão	Estudos Identificados	Estudos Selecionados	Desenho do estudo
1	118	0	-
2	66	8	Revisão sistemática com e sem meta-análise
3	46	2	coorte
4	92	0	-
5	209	8	Estudos de teste diagnóstico
6	60	2	Ensaio clínico randomizado e série de casos
7	78	2	Revisão sistemática com meta-análise
8	312	1	Caso-controle
9	223	0	-
Total	1209	23	-

Para as perguntas cuja busca permitiu identificar estudos que atendessem aos critérios de



elegibilidade pré-definidos (perguntas 2, 5 e 7), os dados dos estudos selecionados foram extraídos e sumarizados. Para a pergunta 7 sobre a utilização de imunohistoquímica para o diagnóstico de MMP, as revisões selecionadas foram atualizadas e oito meta-análises referentes aos resultados de acurácia dos marcadores selecionados foram conduzidas. A meta-análise das medidas de acurácia (sensibilidade, especificidade, valor preditivo e razão de chance diagnóstica) foi calculada por meio do modelo bivariado de efeitos aleatórios, com pacote *mada*, utilizando o software R (versão 3.5.3). A avaliação da heterogeneidade entre os estudos foi feita com o cálculo do teste I-quadrado. A análise de viés de publicação foi feita utilizando o pacote *midas* com o *software* STATA 12.1.

Avaliação do Risco de Viés dos Estudos

O risco de viés foi avaliado para os estudos selecionados para as perguntas 2, 5 e 7 com as ferramentas ROBIS-2¹⁷ ou QUADAS-2¹⁸ de acordo com o desenho de estudo, respectivamente, revisão sistemática ou estudo de teste diagnóstico.

A seguir são apresentadas a classificação do risco de viés para as perguntas 2 e 5, nas Tabelas b e c, respectivamente. Entre os estudos selecionados sobre o uso de biomarcadores (pergunta 2) observa-se que existe maior risco de viés na dimensão sobre a síntese dos resultados, uma vez que existe heterogeneidade na meta-análise calculada para sensibilidade e especificidade nas revisões sistemáticas, devido principalmente aos diferentes pontos de corte que cada estudo estabeleceu no protocolo de pesquisa.

Para a pergunta 5 sobre a citologia do líquido pleural, os estudos selecionados apresentaram maior risco de viés em relação a seleção dos pacientes e sobre o teste índice, devido principalmente, a presença de recrutamento não aleatório, desenho caso-controle, exclusões inapropriadas devido ao material e falta de cegamento do avaliador sobre o diagnóstico do paciente.



Tabela b: Classificação do risco de viés para a pergunta 2 – uso de biomarcadores para diagnóstico de MMP.

Autor, ano	N de Estudos	Biomarcador	Risco de Viés (ROBIS-2)				Observação da dimensão com risco ALTO
			1. Critérios de elegibilidade dos estudos	2. Identificação e seleção dos estudos	3. Coleta de dados e avaliação do estudo	4. Síntese dos Resultados	
Pei, 2017 ¹²⁸	6	humoral fibulin-3	BAIXO	ALTO	BAIXO	ALTO	2. Única fonte de dados utilizada (Pubmed); 4. Os estudos incluídos na meta-análise apresentaram alta heterogeneidade. Exclusão de estudo não justificada.
Ren, 2016 ¹²⁹	8	humoral fibulin-3	BAIXO	BAIXO	BAIXO	ALTO	4. Os estudos incluídos na meta-análise apresentaram alta heterogeneidade e potencial risco de viés na seleção de pacientes e no fluxo e tempo.
Li, 2015 ¹⁴³	18	calretinin	BAIXO	BAIXO	BAIXO	ALTO	4. Os estudos incluídos na meta-análise apresentaram alta heterogeneidade.
Lin, 2014 ¹³⁰	7	osteopontin	ALTO	BAIXO	BAIXO	ALTO	1. Falta de critérios de elegibilidade relacionados ao PICO; 4. Os estudos incluídos na meta-análise apresentaram alta heterogeneidade.
Cui, 2014 ¹²⁶	30	soluble mesothelin related peptides	ALTO	BAIXO	BAIXO	ALTO	1. Falta de critérios de elegibilidade relacionados ao PICO; 4. Os estudos incluídos na meta-análise apresentaram alta heterogeneidade.
Hollevoet, 2012 ¹²⁷	16	mesotelin	INCERTO	ALTO	ALTO	ALTO	1. Critério de elegibilidade para uma marca de kit diagnóstico; 2. Foram utilizadas somente duas fontes de informação e o estudo não informa como foi feita a seleção dos artigos; 3. Não tem informação se a seleção, extração e avaliação da qualidade foi feita em pares independentes; 4. Os estudos apresentam alta heterogeneidade e não informa detalhes do resultado da avaliação da qualidade
Bij, 2011 ¹³²	82	vários	BAIXO	ALTO	BAIXO	ALTO	2. Uso de duas fontes de identificação e potencial risco de viés de publicação devido a restrição de idioma; 4. Os estudos incluídos apresentaram qualidade baixa na avaliação do QUADAS e alta heterogeneidade entre os estudos.
Shi, 2008 ¹³³	45	antígeno carcinoembrionário	BAIXO	BAIXO	BAIXO	ALTO	4. Os estudos incluídos na meta-análise apresentaram alta heterogeneidade e potencial risco de viés em metade dos incluídos.



Tabela c: Classificação do risco de viés para a pergunta 5 – uso da citologia do líquido pleural para diagnóstico de MMP.

Autor, ano	QUADAS-2 (Risco de Viés)			
	1. Seleção dos pacientes	2. Teste índice	3. Padrão de referência	4. Fluxo e tempo
Porcel, 2014 ¹⁴⁴	BAIXO	INCERTO	BAIXO	BAIXO
Segal, 2013 ¹⁴⁵	BAIXO	BAIXO	BAIXO	INCERTO
Lovrenski, 2012 ¹⁴⁶	ALTO	INCERTO	BAIXO	BAIXO
Davies, 2009 ¹⁴⁷	INCERTO	BAIXO	INCERTO	BAIXO
Fassina, 2008 ⁴⁵	ALTO	INCERTO	BAIXO	BAIXO
Aerts, 2006 ⁴³	ALTO	INCERTO	BAIXO	BAIXO
Vazquez Oliva, 1995 ¹⁴⁸	ALTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
Prakash, 1985 ¹⁴⁹	ALTO	ALTO	INCERTO	INCERTO

Avaliação da Qualidade do Corpo de Evidência

A avaliação da qualidade do corpo destas evidências utilizadas para a pergunta 7 sobre imunohistoquímica foi realizada a partir do sistema GRADE¹⁹ (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). Tabelas com a sumarização das evidências e respectiva qualidade ou grau de certeza foram desenvolvidas na plataforma GRADEpro²⁰ e as recomendações para a utilização de marcadores de imunohistoquímica para o diagnóstico de MMP foram elaboradas. Esta pergunta se dividiu em oito avaliações da qualidade (uma para cada marcador de imunohistoquímica selecionado), analisando os seguintes fatores: risco de viés, inconsistência entre os estudos, presença de evidência indireta, imprecisão dos resultados e viés de publicação. As Tabelas de evidência e classificação gerada pelo sistema GRADE para a pergunta 7 estão apresentadas nas Tabelas d a l.



Tabela d: Avaliação da qualidade da evidência para o marcador Calretinina (marcador reativo para MMP).

Sensibilidade	0,89 (95% CI: 0,79 para 0,94)
Especificidade	0,83 (95% CI: 0,74 para 0,90)

Prevalências	3%	20%	1%
--------------	----	-----	----

Desfecho	Nº dos estudos Nº de pacientes	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência					Efeito por 1.000 pacientes testados			Certeza da Evidência
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Prob pré-teste de 3%	Prob pré-teste de 20%	Prob pré-teste de 1%	
MMP	14 estudos 851 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^{a,b}	grave ^{c,d}	grave ^e	não grave	nenhum	27 (24 para 28)	177 (158 para 188)	9 (8 para 9)	⊕○○○ MUITO BAIXA
								3 (2 para 6)	23 (12 para 42)	1 (1 para 2)	
Sem MMP	14 estudos 638 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^{a,b}	grave ^{c,d}	grave ^e	não grave	nenhum	809 (723 para 874)	667 (596 para 721)	826 (738 para 892)	⊕○○○ MUITO BAIXA
								161 (96 para 247)	133 (79 para 204)	164 (98 para 252)	

Explicações:

- a. Risco de viés alto na seleção de pacientes na grande maioria dos estudos (recrutamento não aleatório, desenho caso-controle, alguns com exclusões inapropriadas - material inadequado, casos "questionáveis").
- b. Risco de viés incerto para o teste índice em todos os estudos (sem descrição se houve cegamento para o resultado do padrão de referência, alguns sem descrição de limiar de positividade).
- c. População difere em alguns estudos quanto à seleção de tipos histológicos específicos (epitelial, sarcomatoide, signet-ring).
- d. Teste índice realizado em tipo de material diferente em alguns estudos (amostras de pleura provenientes de resseção cirúrgica ao invés de biópsia pleural, amostras de tecido pulmonar ao invés de pleura para diagnóstico de adenocarcinoma - controle); limiares de positividade adotados variam entre os estudos.
- e. Heterogeneidade alta entre os estudos (I²=93% para sensibilidade e I²=84% para especificidade).



Tabela e: Avaliação da qualidade da evidência para o marcador Citokeratina 5/6 (marcador reativo para MMP).

Sensibilidade	0.89 (95% CI: 0.77 para 0.95)
Especificidade	0.91 (95% CI: 0.80 para 0.96)

Prevalências	3%	20%	1%
--------------	----	-----	----

Desfecho	Nº dos estudos Nº de pacientes	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência					Efeito por 1.000 pacientes testados			Certeza da Evidência	
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Prob pré-teste de 3%	Prob pré-teste de 20%	Prob pré-teste de 1%		
MMP	Verdadeiros-positivos	10 estudos 520 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^{a,b}	grave ^{c,d}	grave ^e	não grave	nenhum	27 (23 para 28)	177 (155 para 189)	9 (8 para 9)	⊕○○○ MUITO BAIXA
	Falsos-negativos								3 (2 para 7)	23 (11 para 45)	1 (1 para 2)	
Sem MMP	Verdadeiros-negativos	10 estudos 469 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^{a,b}	grave ^{c,d}	grave ^e	não grave	nenhum	879 (780 para 928)	725 (643 para 766)	897 (796 para 947)	⊕○○○ MUITO BAIXA
	Falsos-positivos								91 (42 para 190)	75 (34 para 157)	93 (43 para 194)	

Explicações:

- a. Risco de viés alto na seleção de pacientes em todos os estudos (recrutamento não aleatório, desenho caso-controle, alguns com exclusões inapropriadas - material inadequado, casos "questionáveis").
- b. Risco de viés incerto para o teste índice em todos os estudos (sem descrição se houve cegamento para o resultado do padrão de referência, alguns sem descrição de limiar de positividade).
- c. População difere em alguns estudos quanto à seleção de tipos histológicos específicos (epitelial, sarcomatoide, signet-ring).
- d. Teste índice realizado em tipo de material diferente em alguns estudos (amostras de pleura provenientes de ressecção cirúrgica ao invés de biópsia pleural, amostras de tecido pulmonar ao invés de pleura para diagnóstico de adenocarcinoma - controle); limiares de positividade adotados variam entre os estudos.
- e. A meta-análise apresentou heterogeneidade para a sensibilidade (I²=85%) e para especificidade (I²=92%).



Tabela f: Avaliação da qualidade da evidência para o marcador WT-1 (marcador reativo para MMP).

Sensibilidade	0.70 (95% CI: 0.42 para 0.88)
Especificidade	0.93 (95% CI: 0.74 para 0.99)

Prevalências	3%	20%	1%
--------------	----	-----	----

Desfecho	Nº dos estudos Nº de pacientes	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência					Efeito por 1.000 pacientes testados			Certeza da Evidência	
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Prob pré-teste de 3%	Prob pré-teste de 20%	Prob pré-teste de 1%		
MMP	Verdadeiros-positivos	5 estudos 198 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^{a,b}	grave ^{c,d}	grave ^e	grave ^f	nenhum	21 (13 para 27)	140 (84 para 177)	7 (4 para 9)	⊕○○○ MUITO BAIXA
	Falsos-negativos								9 (3 para 17)	60 (23 para 116)	3 (1 para 6)	
Sem MMP	Verdadeiros-negativos	5 estudos 156 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^{a,b}	grave ^{c,d}	grave ^e	não grave ^g	nenhum	906 (721 para 956)	747 (594 para 789)	925 (736 para 976)	⊕○○○ MUITO BAIXA
	Falsos-positivos								64 (14 para 249)	53 (11 para 206)	65 (14 para 254)	

Explicações:

a. Risco de viés alto na seleção dos pacientes em todos os estudos (recrutamento não aleatório, desenho caso-controle, algumas exclusões inapropriadas, material inadequado como resseção cirúrgica). b. Risco de viés incerto para o teste índice em todos os estudos (sem descrição se houve cegamento para o resultado do padrão de referência, alguns sem descrição do limiar de positividade). c. População difere em alguns estudos quanto à seleção de tipos histológicos específicos (epitelial, sarcomatoide, signet-ring). d. Teste índice realizado em tipo de material diferente em alguns estudos (amostras de pleura provenientes de resseção cirúrgica ao invés de biópsia pleural, amostras de tecido pulmonar ao invés de pleura para diagnóstico de adenocarcinoma - controle); limiares de positividade adotados variam entre os estudos. e. Existe heterogeneidade entre os 5 estudos. (chi-square=47,98; df=4, logo I²=91%). f. Presença de imprecisão entre os estudos para a sensibilidade - Meta-análise com um amplo intervalo de confiança (Sens: IC 95% 0,42 a 0,88). g. Não existe imprecisão entre os estudos para a especificidade - Intervalo de confiança razoável (Espec: IC 95% 0,74 a 0,99).



Tabela g: Avaliação da qualidade da evidência para o marcador D2-40 (marcador reativo para MMP).

Sensibilidade	0.85 (95% CI: 0.82 para 0.88)
Especificidade	0.81 (95% CI: 0.78 para 0.84)

Prevalências	3%	20%	1%
--------------	----	-----	----

Desfecho	Nº dos estudos Nº de pacientes	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência					Efeito por 1.000 pacientes testados			Certeza da Evidência	
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Prob pré-teste de 3%	Prob pré-teste de 20%	Prob pré-teste de 1%		
MMP	Verdadeiros-positivos	13 estudos 536 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	não grave	grave ^a	grave ^b	não grave	nenhum	26 (25 para 26)	170 (164 para 176)	9 (8 para 9)	⊕⊕○○ BAIXA
	Falsos-negativos								4 (4 para 5)	30 (24 para 36)	1 (1 para 2)	
Sem MMP	Verdadeiros-negativos	13 estudos 707 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	não grave	grave ^a	grave ^b	não grave	nenhum	786 (757 para 815)	648 (624 para 672)	802 (772 para 832)	⊕⊕○○ BAIXA
	Falsos-positivos								184 (155 para 213)	152 (128 para 176)	188 (158 para 218)	

Explicações:

a. Os estudos incluídos na Revisão Sistemática com meta-análise de He et al 2017, apresentam diferentes materiais para diagnóstico: tecido de biópsia e ressecção cirúrgica, efusão pleural e efusão peritoneal.

b. Heterogeneidade alta entre os estudos (I²=82,8% para sensibilidade e I²=93,1%).



Tabela h: Avaliação da qualidade da evidência para o marcador TTF-1 (marcador não reativo para MMP).

Sensibilidade	0.99 (95% CI: 0.97 para 0.99)
Especificidade	0.71 (95% CI: 0.58 para 0.81)

Prevalências	3%	20%	1%
--------------	----	-----	----

Desfecho	Nº dos estudos Nº de pacientes	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência					Efeito por 1.000 pacientes testados			Certeza da Evidência	
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Prob pré-teste de 3%	Prob pré-teste de 20%	Prob pré-teste de 1%		
MMP	Verdadeiros-positivos	10 estudos 446 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^{a,b}	grave ^c	não grave ^d	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^e	30 (29 para 30)	197 (193 para 199)	10 (10 para 10)	⊕○○○ MUITO BAIXA
	Falsos-negativos								0 (0 para 1)	3 (1 para 7)	0 (0 para 0)	
Sem MMP	Verdadeiros-negativos	10 estudos 559 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^{a,b}	grave ^c	grave ^f	grave ^g	viés de publicação altamente suspeito ^e	686 (564 para 784)	566 (465 para 646)	700 (575 para 800)	⊕○○○ MUITO BAIXA
	Falsos-positivos								284 (186 para 406)	234 (154 para 335)	290 (190 para 415)	

Explicações:

a. Risco de viés alto na seleção de pacientes na maioria dos estudos (recrutamento não aleatório, desenho caso-controle, exclusões inapropriadas - material inadequado, casos "questionáveis"). b. Risco de viés incerto para o teste índice em todos os estudos (sem descrição se houve cegamento para o resultado do padrão de referência, alguns sem descrição de limiar de positividade). c. População difere em alguns estudos quanto à seleção de tipos histológicos específicos (epitelial, sarcomatoide, signet-ring). Tipo de material: biópsia e material de ressecção. d. A meta-análise não apresentou heterogeneidade para a sensibilidade. e. Deeks Funnel Plot Asymmetric test p-valor=0,01 f. A meta-análise apresentou heterogeneidade alta para especificidade (I²=93,0%). g. Presença de imprecisão entre os estudos para a especificidade - Meta-análise com um amplo intervalo de confiança (Espec: IC 95% 0,58 a 0,81).



Tabela i: Avaliação da qualidade da evidência para o marcador CEA (marcador não reativo para MMP).

Sensibilidade	0.96 (95% CI: 0.94 para 0.97)
Especificidade	0.82 (95% CI: 0.75 para 0.87)

Prevalências	3%	20%	1%
--------------	----	-----	----

Desfecho	No dos estudos No de pacientes	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência					Efeito por 1.000 pacientes testados			Certeza da Evidência	
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Prob pré-teste de 3%	Prob pré-teste de 20%	Prob pré-teste de 1%		
MMP	Verdadeiros-positivos	28 estudos 1506 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	grave ^{a,b}	grave ^{c,d}	grave ^e	não grave	nenhum	29 (28 para 29)	192 (188 para 195)	10 (9 para 10)	⊕○○○ MUITO BAIXA
	Falsos-negativos								1 (1 para 2)	8 (5 para 12)	0 (0 para 1)	
Sem MMP	Verdadeiros-negativos	28 estudos 1077 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	grave ^{a,b}	grave ^{c,d}	grave ^e	não grave	nenhum	796 (729 para 848)	657 (602 para 699)	813 (744 para 865)	⊕○○○ MUITO BAIXA
	Falsos-positivos								174 (122 para 241)	143 (101 para 198)	177 (125 para 246)	

Explicações:

- a. Risco de viés alto na seleção de pacientes na grande maioria dos estudos (recrutamento não aleatório, desenho caso-controle, alguns com exclusões inapropriadas - material inadequado, casos "questionáveis").
- b. Risco de viés incerto para o teste índice em todos os estudos (sem descrição se houve cegamento para o resultado do padrão de referência, alguns sem descrição de limiar de positividade).
- c. População difere em alguns estudos quanto ao tipo de Mesotelioma | Maligno (Pleura e Peritônio).
- d. Teste índice realizado em tipo de material diferente em alguns estudos (amostras de pleura provenientes de resseção cirúrgica ao invés de biópsia pleural, amostras de tecido pulmonar ao invés de pleura para diagnóstico de adenocarcinoma - controle); limiares de positividade adotados variam entre os estudos.
- e. A meta-análise apresentou heterogeneidade alta para a sensibilidade (I²=71,8%) e para especificidade (I²=83,0%).



Tabela j: Avaliação da qualidade da evidência para o marcador Ber-EP4 (marcador não reativo para MMP).

Sensibilidade	0.87 (95% CI: 0.83 para 0.90)
Especificidade	0.85 (95% CI: 0.74 para 0.93)

Prevalências	3%	20%	1%
--------------	----	-----	----

Desfecho	No dos estudos (No de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência					Efeito por 1.000 pacientes testados			Certeza da Evidência	
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Prob pré-teste de 3%	Prob pré-teste de 20%	Prob pré-teste de 1%		
MMP	Verdadeiros-positivos	16 estudos 958 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-control	grave ^{a,b}	grave ^c	grave ^d	não grave	nenhum	26 (25 para 27)	174 (165 para 181)	9 (8 para 9)	⊕○○○ MUITO BAIXA
	Falsos-negativos								4 (3 para 5)	26 (19 para 35)	1 (1 para 2)	
Sem MMP	Verdadeiros-negativos	16 estudos 635 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-control	grave ^{a,b}	grave ^c	grave ^d	não grave	nenhum	829 (716 para 897)	684 (590 para 740)	846 (731 para 916)	⊕○○○ MUITO BAIXA
	Falsos-positivos								141 (73 para 254)	116 (60 para 210)	144 (74 para 259)	

Explicações:

- a. Risco de viés alto na seleção de pacientes na grande maioria dos estudos (recrutamento não aleatório, desenho caso-control, alguns com exclusões inapropriadas - material inadequado, casos "questionáveis").
- b. Risco de viés incerto para o teste índice em todos os estudos (sem descrição se houve cegamento para o resultado do padrão de referência, alguns sem descrição de limiar de positividade).
- c. População difere em alguns estudos quanto à seleção de tipos histológicos específicos (epitelial, sarcomatoide e outros)
- d. Heterogeneidade alta entre os estudos (I²=68% para sensibilidade e 89% para especificidade).



Tabela I: Avaliação da qualidade da evidência para o marcador MOC31 (marcador não reativo para MMP).

Sensibilidade	0.91 (95% CI: 0.87 para 0.94)
Especificidade	0.86 (95% CI: 0.57 para 0.96)

Prevalências	3%	20%	1%
--------------	----	-----	----

Desfecho	Nº dos estudos Nº de pacientes	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência					Efeito por 1.000 pacientes testados			Certeza da Evidência	
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Prob pré-teste de 3%	Prob pré-teste de 20%	Prob pré-teste de 1%		
MMP	Verdadeiros-positivos	8 estudos 322 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^{a,b}	grave ^c	não grave ^d	não grave	nenhum	27 (26 para 28)	181 (173 para 187)	9 (9 para 9)	⊕⊕○○ BAIXA
	Falsos-negativos								3 (2 para 4)	19 (13 para 27)	1 (1 para 1)	
Sem MMP	Verdadeiros-negativos	8 estudos 209 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^{a,b}	grave ^e	grave ^f	grave ^g	nenhum	831 (556 para 935)	686 (458 para 771)	848 (567 para 954)	⊕○○○ MUITO BAIXA
	Falsos-positivos								139 (35 para 414)	114 (29 para 342)	142 (36 para 423)	

Explicações:

a. Risco de viés alto na seleção de pacientes na grande maioria dos estudos (recrutamento não aleatório, desenho caso-controle, exclusões inapropriadas - material inadequado, casos "questionáveis"). Padrão de referência não incluído em alguns estudos. b. Risco de viés incerto para o teste índice em todos os estudos (sem descrição se houve cegamento para o resultado do padrão de referência, alguns sem descrição de limiar de positividade). c. População difere em alguns estudos quanto à seleção de tipos histológicos específicos (epitelial, sarcomatoide, signet-ring). d. A meta-análise não apresentou heterogeneidade para a sensibilidade. e. Teste índice realizado em tipo de material diferente em alguns estudos (amostras de pleura provenientes de ressecção cirúrgica ao invés de biópsia pleural, amostras de tecido pulmonar ao invés de pleura para diagnóstico de adenocarcinoma - controle); limiares de positividade adotados variam entre os estudos. f. A meta-análise apresentou heterogeneidade alta para especificidade (I²=93,9%). g. Presença de imprecisão entre os estudos para a especificidade - Meta-análise com um amplo intervalo de confiança (Espec: IC 95% 0,57 a 0,96).



Evidências encontradas

Biomarcadores identificados (pergunta 2)

As revisões sistemáticas selecionadas indicaram uma variedade de biomarcadores, tanto para análise no líquido pleural quanto no soro ou plasma, para o diagnóstico de MMP. Entre eles, os mais estudados incluem os peptídeos solúveis relacionados à mesotelina (mesotelina solúvel e fator potencializador de megacariócito – MPF)^{126,127}, a fibulina-3^{128,129}, o osteopontin¹³⁰ e o antígeno carcinoembrionário – CEA¹³².

Uma importante heterogeneidade foi observada entre os estudos originais, principalmente em relação aos grupos comparadores utilizados e aos pontos de corte para definição da positividade do biomarcador. Para os peptídeos solúveis relacionados a mesotelina (SMRPs), por exemplo, tais valores chegam a variar de 0,55 a 4,29 nmol/L¹²⁶.

Nos estudos com os biomarcadores destacados acima, os resultados de sensibilidade para mesotelioma foram bastante variados (47% a 94%). Os valores de especificidade apresentaram menor variação (77% a 96%) quando o grupo comparador incluiu dados agregados de doença benigna e outros tipos de doença maligna, especialmente devido aos resultados de especificidade dos biomarcadores na diferenciação com doença pleural benigna, em que os valores chegam a 89% para o peptídeo (SMRPs). Quando o grupo comparador incluiu apenas outros tipos de doença pleural maligna para diferenciação com o mesotelioma, a especificidade do peptídeo (SMRPs), foi de 81%, enquanto para o CEA variou de 39% a 88% entre os estudos. Todos os biomarcadores identificados e suas medidas de sensibilidade e especificidade estão presentes nas Tabelas m e n.



Tabela m: Resumo das evidências para biomarcadores em soro ou plasma para o diagnóstico de Mesotelioma Maligno de Pleura.

Biomarcador	Revisão Sistemática	Estudos Incluídos (N)	Ponto de Corte (variação)	Geral		Doença maligna		Doença benigna	
				Sens (IC 95%)	Espec (IC 95%)	Sens (IC 95%)	Espec (IC 95%)	Sens (IC 95%)	Espec (IC 95%)
Peptídeos Solúveis relacionados à Mesotelina	Cui, 2014 ¹²⁶	28	0,55 a 4,29 nmol/L e 0.034 a 0.218 OD	0,61 (0,58 a 0,63)	0,87 (0,86 a 0,88)	0,60 (0,56 a 0,64)	0,81 (0,78 a 0,83)	0,58 (0,54 a 0,62)	0,89 (0,86 a 0,91)
Mesotelina	Hollevoet, 2012 ¹²⁷	16	2,0 nmol/L	0,47 (0,26 a 0,70)	0,96 (0,85 a 0,99)	AUC 0,76 (0,73 a 0,79)		AUC 0,82 (0,79 a 0,86)	
Humoral fibulin-3	Pei, 2017 ¹²⁸	3 (soro)	30,10 a 51,40 ng/mL	0,77 (0,71 a 0,83)	0,85 (0,79 a 0,90)	NR	NR	NR	NR
		3 (plasma)	29,0 a 52,8 ng/mL	0,54 (0,50 a 0,58)	0,77 (0,74 a 0,80)	NR	NR	NR	NR
	Ren, 2016 ¹²⁹	3 (soro)	30,1 a 66,5 ng/mL	0,94 (0,80 a 1,00)	0,80 (0,58 a 1,00)	NR	NR	NR	NR
		6 (plasma)	28,96 a 54,3 ng/mL	0,79 (0,52 a 1,00)	0,92 (0,84 a 1,00)	NR	NR	NR	NR
Osteopontin	Lin, 2014 ¹³⁰	10	12,20 a 878,65 ng/mL	0,57 (0,52 a 0,61)	0,81 (0,79 a 0,84)	NR	NR	NR	NR



Tabela m: Resumo das evidências para biomarcadores em soro ou plasma para o diagnóstico de Mesotelioma Maligno de Pleura (continuação).

Biomarcador	Revisão Sistemática	Estudos Incluídos (N)	Ponto de Corte (variação)	Geral		Doença maligna		Doença benigna	
				Sens (IC 95%)	Espec (IC 95%)	Sens (IC 95%)	Espec (IC 95%)	Sens (IC 95%)	Espec (IC 95%)
Antígeno Carcinoembrionário (CEA)	Bij, 2011 ¹³²	5	NR	NR	NR	entre 0,50 e 1,0	entre 0,39 e 0,88	entre 0,88 e 1	entre 0 e 0,2
CYFRA21-1	Bij, 2011 ¹³²	3	NR	NR	NR	entre 0,36 e 0,66	entre 0,33 e 0,57	entre 0,36 e 0,50	entre 0,74 e 0,94
NSE	Bij, 2011 ¹³²	2	NR	NR	NR	entre 0,70 e 0,88	entre 0,17 e 0,63	0,88	0,02
TPS	Bij, 2011 ¹³²	2	NR	NR	NR	entre 0,36 e 0,64	entre 0,65 e 0,85	entre 0,36 e 0,64	entre 0,91 e 0,94
p53	Bij, 2011 ¹³²	1	NR	NR	NR	0,07	0,83	0,07	0,98
Gene-X	Bij, 2011 ¹³²	1	NR	NR	NR	0,56	1	0,56	1
HA	Bij, 2011 ¹³²	1	NR	NR	NR	0,26	0,76	0,26	0,96
PDGF-AB	Bij, 2011 ¹³²	1	NR	NR	NR	0,43	0,7	0,43	0,82
THBS-2	Bij, 2011 ¹³²	1	NR	NR	NR	0,89	1	0,89	0,92



Tabela m: Resumo das evidências para biomarcadores em soro ou plasma para o diagnóstico de Mesotelioma Maligno de Pleura (continuação).

Biomarcador	Revisão Sistemática	Estudos Incluídos (N)	Ponto de Corte (variação)	Geral		Doença maligna		Doença benigna	
				Sens (IC 95%)	Espec (IC 95%)	Sens (IC 95%)	Espec (IC 95%)	Sens (IC 95%)	Espec (IC 95%)
TPA-M	Bij, 2011 ¹³²	1	NR	NR	NR	0,76	0,39	0,76	0,4
TSA	Bij, 2011 ¹³²	1	NR	NR	NR	0,4	0,25	NR	NR

Legenda – NR: não reportado; NA: não aplicável; Sens: Sensibilidade; Espec: Especificidade; AUC: área sob a curva.



Tabela n: Resumo das evidências para biomarcadores em líquido pleural para o diagnóstico de Mesotelioma Maligno de Pleura.

Biomarcador	Revisão Sistemática	Estudos Incluídos (N)	Ponto de Corte (variação)	Geral		Doença maligna		Doença benigna	
				Sens (IC 95%)	Espec (IC 95%)	Sens (IC 95%)	Espec (IC 95%)	Sens (IC 95%)	Espec (IC 95%)
Peptídeos Solúveis relacionados à Mesotelina	Cui, 2014 ¹²⁶	11	3,0 a 24,05 nmol/L	0,79 (0,75 a 0,83)	0,85 (0,83 a 0,87)	0,75 (0,69 a 0,80)	0,76 (0,71 a 0,82)	0,75 (0,67 a 0,82)	0,87 (0,80 a 0,93)
	Bij, 2011 ¹³²	NA	NR	0,58 a 0,76	0,44 a 0,93	0,71 a 0,77	0,24 a 0,97	NR	NR
Humoral fibulin-3	Ren, 2016 ¹²⁹	5	150,0 a 520,0 ng/mL	0,73 (0,54 a 0,86)	0,80 (0,60 a 0,91)	NR	NR	NR	NR
Antígeno Carcinoembrionário (CEA)	Shi, 2008 ¹³³	11	3,0 a 50,0 ng/mL	NR	NR	0,97 (0,93 a 0,99)	0,60 (0,55 a 0,65)	NR	NR
	Bij, 2011 ¹³²	10	NR	NR	NR	0,77 a 1,0	0,43 a 0,88	0,97 a 1,0	0,0 a 0,33
CYFRA21-1	Bij, 2011 ¹³²	3	NR	NR	NR	0,55 a 0,88	0,33 a 0,55	0,55 a 0,90	0,79 a 0,99
CA15-3	Bij, 2011 ¹³²	4	NR	NR	NR	0,30 a 0,70	0,35 a 0,76	0,30 a 0,90	0,93 a 1,0
HA	Bij, 2011 ¹³²	2	NR	NR	NR	0,32 a 0,88	0,95 a 0,99	NR	NR
CA19-9	Bij, 2011 ¹³²	3	NR	NR	NR	0,70 a 1,0	0,22 a 0,54	1,0	0,0 a 0,01
CA72-4	Bij, 2011 ¹³²	3	NR	NR	NR	0,90 a 1,0	0,37 a 0,72	0,90 a 1,0	0,0 a 0,02
NSE	Bij, 2011 ¹³²	2	NR	NR	NR	0,80 a 0,91	0,19 a 0,63	0,91	0,02
CA549	Bij, 2011 ¹³²	1	NR	NR	NR	0,65	0,46	0,65	0,0
SCC	Bij, 2011 ¹³²	1	NR	NR	NR	1,0	0,06	1,0	0,01
SP-A	Bij, 2011 ¹³²	1	NR	NR	NR	1,0	0,47	NR	NR
TSA	Bij, 2011 ¹³²	1	NR	NR	NR	0,9	0,5	NR	NR

Legenda – NR: não reportado; NA: não aplicável; Sens: Sensibilidade; Espec: Especificidade.



Citologia do Líquido Pleural (pergunta 5)

A sensibilidade da citologia do líquido pleural para diagnosticar o MMP variou de 27,3% a 86%, conforme apresentado na Tabela 6^{43,144,145,147,148,149}.

Nos estudos em que os comparadores foram outras doenças pleurais, incluindo doenças benignas observou-se maiores valores de especificidade (96,0% a 100,0%)^{43,145,147}. Já em estudos com comparador sendo outros tipos de câncer, a especificidade variou de 54,2% a 60,0%^{144,145,147}.

No estudo de Fassina e colaboradores houve uma variação maior dessas medidas (sensibilidade: 5,9% a 64,7% e especificidade: 42,9% a 71,4%) devido a variabilidade interobservador, considerando a experiência do citologista no resultado do exame⁴⁵.

A citologia do líquido pleural permanece como um método controverso para o diagnóstico do MMP, uma vez que possui uma alta variabilidade da sua acurácia com grande dependência direta da experiência do citologista²¹.



Tabela o: Resumo das evidências sobre a citologia do líquido pleural para o diagnóstico de Mesotelioma Maligno de Pleura.

Estudo	Desenho	Prevalência de MMP	População MMP (N)	VP	População controle	VN	Medidas de Acurácia	
							Sensibilidade	Especificidade
Porcel, 2014 ¹⁴⁴	Coorte retrospectiva (pacientes com efusão pleural maligna)	0,03	N=22	6	Outros tipos de câncer (N=809)	485	27,3%	60,0%
Segal, 2013 ¹⁴⁵	Coorte retrospectiva (amostras de origem pleural)	0,06	N=517	377	Outras doenças pleurais (N=4720)	4718	73,0%	99,9%
Lovrenski, 2012 ¹⁴⁶	Série de casos retrospectiva	NR	N=24	7	NA	NA	29,0%	NR
Davies, 2009 ¹⁴⁷	Coorte (amostras de líquido pleural)	NR	N=24	NR	Outras doenças pleurais (N=67 Mal+ 75 Ben)	NR	35,0%	100,0%
Fassina, 2008 ⁴⁵	Caso-controle	NR	N=17	1 a 11	Outros tipos de câncer (N=14)	6 a 10	5,9% a 64,7%	42,9% a 71,4%
Aerts, 2006 ⁴³	Caso-controle	NR	N=14	NR	Outras doenças pleurais (N=12 adeno + N=13 benigna)	NR	86,0%	96,0%
Vazquez Oliva, 1995 ¹⁴⁸	Coorte (pacientes com derrame pleural)	0,11	N=12	8	Outros tipos de câncer (N=72)	39	66,7%	54,2%
Prakash, 1985 ¹⁴⁹	Coorte retrospectiva (pacientes com derrame pleural)	0,06	N=23	11	Outros tipos de câncer (N=258)	151	47,8%	58,5%

Legenda:

NR: não reportado; NA: não aplicável; MMP: Mesotelioma Maligno de Pleura; VP: verdadeiro positivo; VN: verdadeiro negativo.



Marcadores de Imunohistoquímica (pergunta 7)

Foram identificados 22 marcadores de imunohistoquímica na revisão sistemática da pergunta 7, sendo 14 para tecido mesotelial - reativos para MMP (Tabela p) e oito para adenocarcinoma - não reativos para MMP (Tabela q).

Tabela p: Marcadores de imunohistoquímica reativos para Mesotelioma Maligno de Pleura com material fragmento de pleura.

MARCADOR DE IMUNOHISTOQUÍMICA	SENSIBILIDADE* (%) variação	ESPECIFICIDADE* (%) variação
CAM5-2	97 a 100	0 a 1,5
D2-40	85	81
CK5/6	83 a 100	58 a 97
Calretinin	82 a 100	61 a 95
N-cadherin	78	84
EMA	74,5 a 90	7 a 87
CD90	73	82
WT-1	72 a 91	88 a 100
Vimentin	60 a 85	64 a 98
HBME-1	59 a 100	28 a 76
GLUT-1	58 a 100	100
Thrombomodulin	52 a 100	56 a 98
p53	45 a 95	47 a 100
Desmin	45 a 90	85 a 100

*Referências: 21,92,150.

Tabela q: Marcadores de imunohistoquímica não reativos para Mesotelioma Maligno de Pleura com material fragmento de pleura.

MARCADOR DE IMUNOHISTOQUÍMICA	SENSIBILIDADE* (%) variação	ESPECIFICIDADE* (%) variação
Claudin-4	100	99
CEA	90 a 100	53 a 97
Leu-M1	94 a 100	53 a 77
CD15	68 a 95	73 a 100
TTF-1	93 a 100	53 a 77
B72.3	90 a 100	4,2 a 100
E-cadherin	86	82
MOC31	89 a 94	86 a 90
BerEp4	84 a 97	65 a 100
BG8	83 a 94	88,5 a 98

* Referências: 21,150.



Para o diagnóstico de MMP, a combinação de diferentes marcadores de imunohistoquímica, reativos e não reativos para MMP, é utilizada com o objetivo de aumentar a acurácia diagnóstica. Desta forma, um conjunto de quatro marcadores reativos (WT-1, calretinina, CK5/6, D2-40) e quatro não reativos para MMP (CEA, BerEp4, TTF-1, MOC31) foi selecionado para avaliação de um possível painel de imunohistoquímica para o diagnóstico de MMP. A seleção dos marcadores levou em consideração os seguintes critérios: melhor acurácia diagnóstica, evidências do *guideline* da *British Thoracic Society* de 2018, disponibilidade no SUS e consenso dos especialistas. As meta-análises das medidas de acurácia realizadas para tais marcadores de imunohistoquímica são apresentadas nas Tabelas r e s.

A quantidade de marcadores definidos no painel de imunohistoquímica foi baseada nos resultados dos cálculos de probabilidade pós-teste positivo e negativo para os três cenários em análise com probabilidades pré-teste de 1%, 3% e 20%^{123,144,152}, conforme as equações 1, 2, 3 e 4¹⁵¹.

$$\text{Odds pré-teste} = \text{prevalência} / (1 - \text{prevalência}) \quad (1)$$

$$\text{Odds pós-teste (positivo)} = \text{odds pré-teste} * \text{RV (positivo)} \quad (2)$$

$$\text{Odds pós-teste (negativo)} = \text{odds pré-teste} * \text{RV (negativo)} \quad (3)$$

$$\text{Probabilidade Pós-Teste} = \text{Odds Pós-Teste} / (1 + \text{Odds Pós-Teste});$$

positivo ou negativo (4)



Tabela r: Resumo das meta-análises de acurácia dos marcadores reativos para Mesotelioma Maligno de Pleura.

Marcadores Reativos	Estudos (n)	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	Razão de Verossimilhança Positiva (IC 95%)	Razão de Verossimilhança Negativa (IC 95%)	Razão de Chance Diagnóstica (IC 95%)	I ² para Razão de Chance Diagnóstica (%)
Calretinina	14	0,89 (0,79 a 0,94)	0,83 (0,74 a 0,90)	5,11 (3,20 a 8,18)	0,16 (0,09 a 0,29)	40,82 (15,60 a 106,88)	32,33
CK 5/6	10	0,88 (0,77 a 0,95)	0,91 (0,80 a 0,96)	9,22 (3,94 a 21,53)	0,17 (0,09 a 0,29)	84,60 (19,77 a 362,01)	5,28
WT-1	5	0,70 (0,42 a 0,88)	0,93 (0,74 a 0,99)	6,52 (1,63 a 25,99)	0,31 (0,15 a 0,68)	29,04 (2,97 a 284,27)	23,25
D2-40	13 estudos de 1 RS/MA*	0,85 (0,82 a 0,88)	0,81 (0,78 a 0,84)	5,12 (2,94 a 8,90)	0,19 (0,11 a 0,33)	42,98 (15,21 a 121,39)	NI

*RS/MA: Revisão Sistemática com Meta-análise. NI: não informado pela RS/MA.

Estudos incluídos na meta-análise:

Calretinina – Abutaily *et al.*, 2002; Brockstedt *et al.*, 2000; Carella *et al.*, 2001; Comin *et al.*, 2006; Comin *et al.*, 2001; Cury *et al.*, 2000; Kayser *et al.*, 2001; Leers *et al.*, 1998; Mimura *et al.*, 2007; Oates *et al.*, 2000; Ordóñez *et al.*, 2013; Ordonez *et al.*, 2003; Roberts *et al.*, 2001; Takeshima *et al.*, 2009.

CK 5/6 – Abutaily *et al.*, 2002; Carella *et al.*, 2001; Comin *et al.*, 2006; Chu *et al.*, 2002; Clover *et al.*, 1997; Cury *et al.*, 2000; Kayser *et al.*, 2001; Ordóñez *et al.*, 2013; Ordonez *et al.*, 2003; Ordonez *et al.*, 1998.

WT-1 – Ordóñez *et al.*, 2013; Oates *et al.*, 2000; Ordonez *et al.*, 2003; Ordonez *et al.*, 2000; Takeshima *et al.*, 2009.

D2-40 – He *et al.*, 2017.



Tabela s: Medidas de acurácia dos marcadores não reativos para Mesotelioma Maligno de Pleura.

Marcadores Não Reativos	Estudos	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	Razão de Verossimilhança Positiva (IC 95%)	Razão de Verossimilhança Negativa (IC 95%)	Razão de Chance Diagnóstica (IC 95%)	I ² para Razão de Chance Diagnóstica (%)
TTF-1	10	0,99 (0,97 a 0,99)	0,71 (0,58 a 0,81)	3,49 (2,26 a 5,38)	0,02 (0,01 a 0,05)	182,43 (72,11 a 461,54)	0,02
CEA	28	0,96 (0,94 a 0,97)	0,82 (0,75 a 0,87)	5,47 (3,86 a 7,74)	0,053 (0,03 a 0,08)	144,25 (81,09 a 256,62)	0,0
Ber-EP4	16	0,87 (0,83 a 0,90)	0,85 (0,74 a 0,92)	5,91 (3,43 a 10,15)	0,166 (0,13 a 0,22)	49,27 (24,97 a 97,25)	13,09
MOC31	8	0,91 (0,87 a 0,93)	0,86 (0,57 a 0,96)	7,03 (2,41 a 20,47)	0,11 (0,08 a 0,16)	84,25 (25,42 a 279,25)	25,02

Estudos incluídos na meta-análise:

TTF-1 – Abutaily *et al.*, 2002; Bakir *et al.*, 2004; Comin *et al.*, 2006; Di Loreto *et al.*, 1998; Koor *et al.*, 1999; Mimura *et al.*, 2007; Ordóñez *et al.*, 2013; Ordonez *et al.*, 2003; Ordonez *et al.*, 2000; Takeshima *et al.*, 2009.

CEA – Al-Saffar *et al.*, 1990; Brockstedt *et al.*, 2000; Brown *et al.*, 1993; Cagle *et al.*, 1994; Carella *et al.*, 2001; Collins *et al.*, 1992; Comin *et al.*, 2006; Comin *et al.*, 2001; Dejmek *et al.*, 1997; Dejmek *et al.*, 1994; Grove *et al.*, 1994; Gaffey *et al.*, 1992; Garcia-Prats *et al.*, 1998; González-Lois *et al.*, 2001; Gumurdulu *et al.*, 2002; Leers *et al.*, 1998; Mimura *et al.*, 2007; Moch *et al.*, 1993; O'Hara *et al.*, 1990; Ordóñez *et al.*, 2013; Ordonez *et al.*, 2003; Ordonez *et al.*, 1997; Roberts *et al.*, 2001; Soosay *et al.*, 1991; Tuttle *et al.*, 1990; Takeshima *et al.*, 2009; Wick *et al.*, 1990; Wirth *et al.*, 1991.

Ber-EP4 – Brockstedt *et al.*, 2000; Carella *et al.*, 2001; Comin *et al.*, 2006; Comin *et al.*, 2001; Dejmek *et al.*, 1997; Garcia-Prats *et al.*, 1998; González-Lois *et al.*, 2001; Grove *et al.*, 1994; Leers *et al.*, 1998; Moch *et al.*, 1993; Ordonez *et al.*, 2003; Ordonez *et al.*, 1997; Roberts *et al.*, 2001; Sheibani *et al.*, 1991; Takeshima *et al.*, 2009.

MOC31 – Carella *et al.*, 2001; González-Lois *et al.*, 2001; Gumurdulu *et al.*, 2002; Oates *et al.*, 2000; Ordóñez *et al.*, 2013; Ordonez *et al.*, 2003; Ordonez *et al.*, 1998; Takeshima *et al.*, 2009.



Desenvolvimento de Recomendações

A reunião para a definição das recomendações foi realizada em 31 de julho de 2019, com participantes do comitê gestor e do grupo elaborador, especialistas e metodologistas. As recomendações para um painel de imunohistoquímica para o diagnóstico de MMP foram elaboradas considerando os resultados de acurácia da combinação entre os marcadores reativos e não reativos para MMP em cenários de diferentes prevalências possíveis de MMP, visto que os valores preditivos dos testes diagnósticos dependem da probabilidade pré-teste da doença (Tabela t). As probabilidades pós-teste de apresentar MMP após a realização de diferentes combinações de marcadores de acordo com cada cenário de prevalência de MMP possível (probabilidade pré-teste) são descritas na Tabela u.

Tabela t: Probabilidades pré-teste dos pacientes-alvo para o uso de imunohistoquímica.

Cenário	Probabilidade pré-teste (%)	Fonte
Derrame pleural exsudativo, sem história ocupacional ou ambiental e sem suspeita radiológica	1,0	Silva Junior, 2003 ¹⁵² .
Doença pleural maligna, sem história ocupacional ou ambiental e sem suspeita radiológica	3,0	Porcel, 2014 ¹⁴⁴ .
Doença pleural maligna, com história ocupacional ou ambiental, com suspeita radiológica	20,0	Barbieri, 2018 ¹²³ .

Tabela u: Probabilidades pós-teste de MMP com diferentes combinações entre os oito marcadores de imunohistoquímica.

Cenários com todos os resultados sugestivos de MMP	Prevalência de MMP (probabilidade pré-teste)		
	3%	20%	1%
Painel com 2 marcadores testados	Probabilidade pós-teste		
1 reativo e 1 não reativo	35,6% - 66,7%	81,7% - 94,2%	15,3% - 39,5%
Painel com 3 marcadores testados	Probabilidade pós-teste		
2 reativos e 1 não reativo ou 1 reativo e 2 não reativos	73,8% - 75,1%	95,8% - 96,1%	48,0% - 49,6%
Painel com 4 marcadores testados	Probabilidade pós-teste		
2 reativos e 2 não reativos	93,1% - 98,7%	99,2% - 99,8%	83,4% - 96,2%

* A variação dos resultados dentro do mesmo painel/prevalência indica o pior e o melhor cenário de combinação entre os diferentes marcadores de acordo com as suas acurácias.



Ao analisar as probabilidades pós-teste, observa-se que os maiores valores estão presentes na combinação de marcadores de imunohistoquímica em que haja pelo menos dois marcadores reativos e dois marcadores não reativos para MMP. Por exemplo, para pacientes com baixa probabilidade pré-teste (1%), o resultado reativo em dois marcadores para tecido mesotelial e não reativo em dois marcadores para adenocarcinoma resulta em uma probabilidade de 83,4% a 96,2% do paciente apresentar MMP após o painel de imunohistoquímica. Portanto, com base nas evidências levantadas, a combinação de pelo menos 2 marcadores reativos (entre eles, WT-1, calretinina, CK5/6, D2-40) e 2 não reativos para MMP (entre eles, CEA, BerEp4, TTF-1, MOC31) fornece maiores probabilidades de diagnóstico de MMP em cenários de maior suspeita da doença.

Para a elaboração das recomendações foram considerados os riscos e benefícios da realização do exame de imunohistoquímica relacionados aos seguintes domínios: importância do problema, acurácia do teste, efeitos desejáveis e indesejáveis, certeza da evidência da acurácia do teste e dos efeitos do teste, valores, recursos necessários, equidade, aceitabilidade e viabilidade. A tabela EtD (*Evidence to Decision*) com a sumarização das evidências e respectiva qualidade ou grau de certeza para cada domínio foram desenvolvidas na plataforma GRADEpro, sendo apresentadas à equipe durante a reunião. Cada domínio foi debatido separadamente de forma estruturada e, por consenso, o grupo decidiu sobre a direção (a favor ou contra) e a força das recomendações quanto à realização do painel de imunohistoquímica nos três cenários de prevalência de MMP.

Assim, a combinação de pelo menos dois marcadores mesoteliais positivos (entre eles, WT-1, calretinina, CK5/6, D2-40) e pelo menos dois marcadores de adenocarcinoma negativos (entre eles, CEA, BerEp4, TTF-1, MOC31) deve ser utilizada para o diagnóstico de MMP, conforme as recomendações descritas na Tabela v.



Tabela v: Recomendações para o uso de marcadores de imuno-histoquímica no diagnóstico de MMP.

Recomendação	Justificativa	Considerações
<p>A realização da técnica deve ser guiada pela história de exposição ao asbesto e pelas características clínicas, radiológicas e histopatológicas do paciente.</p> <p>Recomendação forte.</p>	<p>O desempenho da técnica varia bastante de acordo com o grau de suspeita de MMP (probabilidade pré-teste do paciente)</p>	<ul style="list-style-type: none">• É importante avaliar e reportar ao patologista as informações sobre história ocupacional e de exposição ambiental ao asbesto e sobre a presença de características clínico-radiológicas sugestivas de MMP.• É importante a avaliação do patologista quanto à presença de malignidade no fragmento de pleura por técnicas convencionais de patologia antes da realização de imunohistoquímica.
<p>A técnica não deve ser realizada em pacientes com derrame pleural exsudativo, na ausência de características clínicas, radiológicas ou patológicas sugestivas de MMP.</p> <p>Recomendação condicional (fraca).</p>	<p>A realização de rotina da técnica em pacientes com baixa suspeita clínico-radiológica e patológica de MMP aumenta muito a probabilidade de resultados falso-positivos.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Caso sejam excluídas outras hipóteses diagnósticas, ou seja, identificada alguma característica que aumente a suspeita da doença, a realização de imunohistoquímica pode ser considerada para o diagnóstico diferencial.
<p>A técnica deve ser realizada em pacientes com doença pleural maligna, porém sem características clínicas, radiológicas ou patológicas sugestivas de MMP somente após a investigação de neoplasias em outros sítios primários mais comuns capazes de desenvolver metástase pleural.</p> <p>Recomendação condicional (fraca).</p>	<p>Em pacientes com doença pleural maligna, porém baixa suspeita clínico-radiológica de MMP, a etiologia mais comum é secundária a outras neoplasias pleurais.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Caso sejam excluídas outras neoplasias, ou seja, identificada alguma característica que aumente a suspeita da doença, a realização de imunohistoquímica pode ser considerada para o diagnóstico diferencial.
<p>A técnica deve ser realizada em pacientes com doença pleural maligna e com história de exposição ao asbesto, características clínicas, radiológicas ou patológicas sugestivas de MMP.</p> <p>Recomendação forte.</p>	<p>A realização da técnica em pacientes com história de exposição e alta suspeita clínico-radiológica e histopatológica de MMP aumenta muito a probabilidade de resultados verdadeiro-positivos.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Uma história de exposição ocupacional ou ambiental positiva aumenta a suspeita de doença, especialmente considerando um período de latência longo (mínimo de 10 anos) entre a exposição e o desenvolvimento da doença. Entretanto, a ausência ou o desconhecimento sobre exposição não exclui completamente a possibilidade de MMP.• Caso os dois marcadores mesoteliais tenham sido negativos e os dois marcadores de adenocarcinoma tenham sido positivos, investigar outras neoplasias pleurais considerando os marcadores utilizados. Em caso de outro tipo de inconsistência nos resultados, reavaliar história e quadro clínico do paciente para considerar testes adicionais para MMP ou outras neoplasias.