

BMJ Best Practice

Mesotelioma

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	8
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	15
Tratamento	17
Abordagem passo a passo do tratamento	17
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	20
Novidades	25
Acompanhamento	26
Recomendações	26
Complicações	26
Prognóstico	28
Diretrizes	29
Diretrizes de diagnóstico	29
Diretrizes de tratamento	29
Nível de evidência	31
Referências	32
Imagens	39
Aviso legal	43

Resumo

- ◇ O mesotelioma pleural maligno é responsável pela maioria dos mesoteliomas malignos; é uma malignidade rara com uma incidência anual de 3200 casos nos EUA.
- ◇ Principalmente causado pela exposição a asbesto, com um período de latência de 20 a 40 anos entre a exposição e o desenvolvimento da malignidade; consequentemente, o paciente típico está entre a sexta e a nona década de vida.
- ◇ A maioria dos pacientes apresenta dispneia e dor torácica, que na investigação geralmente se descobrem estar associadas ao derrame pleural unilateral e ao espessamento pleural.
- ◇ Apesar dos avanços no tratamento, o mesotelioma pleural maligno permanece como uma malignidade altamente letal com poucos sobreviventes em longo prazo.

Definição

O mesotelioma maligno é uma neoplasia epitelial agressiva que se origina no revestimento do pulmão, abdome, pericárdio ou túnica vaginal.[1] Trata-se de um dos poucos cânceres diretamente relacionados a exposição ambiental; o asbesto é o agente causador mais comum.

Epidemiologia

A doença é mais comum em homens e pessoas brancas e geralmente ocorre em adultos idosos (sexta a nona década de vida).[2] [3] No Reino Unido, a incidência tem crescido rapidamente desde os anos 1960, quando foi estabelecido o registro de mesoteliomas e os casos passaram a ser cadastrados. Atualmente, a projeção é que o número de mortes anuais no Reino Unido atinja a intensidade máxima em algum momento entre os anos de 2011 e 2015, com 1950 a 2450 mortes.[4] Nos EUA, a incidência de mesotelioma aumentou entre 1970 e 2000, mas parece que agora se estabilizou.[5]

Nos EUA, surgem cerca de 3200 novos casos de mesotelioma pleural maligno a cada ano (1.05 para cada 100,000 pessoas).[6] A mortalidade anual nos EUA devida a mesotelioma pleural maligno tem se mantido estável ao longo da última década;[3] no entanto, a mortalidade global varia muito, abrangendo desde 0.5 morte por milhão no Brasil e no Equador até 31 mortes por milhão no Reino Unido. Essa variação provavelmente reflete as disparidades entre países no uso e na regulamentação do asbesto.[7]

Etiologia

A exposição ao asbesto é o principal fator de risco; cerca de 80% dos pacientes têm história de exposição ao asbesto.[8] [9] [10] Em 2013, aproximadamente 125 milhões de pessoas foram expostas a asbestos no trabalho.[11] Além disso, 50,000 pessoas apresentaram mesotelioma maligno e 34,000 faleceram em consequência da doença.[12] Alguns subtipos de asbesto, particularmente crocidolita e amosita contendo ferro, são considerados mais carcinogênicos que outros. Também parece haver uma relação entre dose e resposta. O período de latência entre a exposição e o desenvolvimento da malignidade é de 20 a 40 anos.[5]

Outras etiologias possíveis incluem prévia exposição a radioterapia (um carcinógeno conhecido); predisposição genética, como mutação do gene BAP1;[13] e o vírus símio 40 (SV-40).[14] [15] [16] Mutações das linhas germinativas no gene que codifica a proteína 1 associada a BRCA1 (BAP1) podem predispor os portadores ao mesotelioma. Outros cânceres, em particular melanomas uveais e cutâneos, carcinomas basocelulares e carcinomas de células renais, foram descritos nesses indivíduos.[17] [18] Muitos outros fatores foram propostos como possíveis riscos para o desenvolvimento de mesotelioma pleural maligno; no entanto, são necessários estudos epidemiológicos adicionais para determinar sua importância.[19]

Fisiopatologia

A exposição ao asbesto é considerada o fator causal primário. Estudos sugerem que a exposição às fibras de asbesto resulta em recrutamento e ativação dos macrófagos e neutrófilos alveolares, com subsequente geração, possivelmente catalisada por ferro,[20] de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio.[9] [21] A inflamação crônica e o estresse oxidativo podem culminar em danos no ácido desoxirribonucleico (DNA), alterações na expressão gênica (proto-oncogenes e genes supressores de tumor) e eventual

transformação maligna. No entanto, o modo exato de essas alterações induzidas por asbesto propiciarem o desenvolvimento de mesotelioma pleural maligno continua incerto e exige considerável investigação.

A análise genética identificou várias alterações genéticas e genômicas no mesotelioma maligno. As mutações somáticas mais frequentes são os genes NF2 (neurofibromatose tipo 2), BAP1 (proteína 1 associada a BRCA1) e CUL1 (Cullin 1).^[22] As alterações genômicas no mesotelioma maligno humano que foram previamente relatadas incluem perdas dos braços cromossômicos 1p, 3p, 4q, 6q, 9p, 13q, 14q, 22q e ganhos dos braços cromossômicos 1q, 5p, 7p, 8q, 17q. Além disso, também foi demonstrada a desregulação nas vias de transdução de sinal, relacionada à sobrevivência e proliferação de células.

Classificação

Variações anatômicas

- Pleural (cerca de 90% dos casos de mesotelioma)
- Peritoneal (5% a 10%)
- Pericárdica (<1%)
- Testicular (<1%)

Subtipos histológicos comuns

- Epiteloide
- Bifásico
- Sarcomatoide

Prevenção primária

A eliminação da exposição ao asbesto substituindo-o por outros materiais diminuirá significativamente o risco de desenvolver asbestose e alterações pleurais relacionadas, inclusive mesotelioma pleural maligno. Legislação respeitante à eliminação de asbestos dos locais de trabalho está presente em diversos países, e nos EUA (onde as regulamentações foram implementadas em 1972) essa pode ser a causa da incidência fixa ou ligeiramente decrescente de mesotelioma.

A minimização da exposição por meio de controles de engenharia (isto é, processo de trabalho encapsulado ou exaustores) é a segunda melhor abordagem para reduzir o risco da doença depois da substituição. Respiradores com altos fatores de proteção (isto é, pressão positiva ou máscara de rosto inteiro) são usados para o trabalho em que locais e condições variam, como na construção. Para assegurar que o asbesto não seja levado para casa, são necessárias providências como lavar as roupas de trabalho no próprio trabalho e separar por interposição de um chuveiro os armários para roupas limpas (da rua) e sujas (do trabalho), a fim de reduzir a exposição dos membros das famílias dos trabalhadores ao asbesto.

Há necessidade de pesquisa para a quimioprevenção da exposição ao asbesto.^[28]

Prevenção secundária

O abandono do hábito de fumar deve ser incentivado para limitar maior deterioração da função pulmonar. São adequadas as imunizações para prevenir infecções pulmonares, como a gripe (influenza).

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 72 anos se apresenta a seu médico de unidade básica de saúde com uma história de dispneia crescente ao longo de vários meses. Antes da aposentadoria, ele trabalhava como operário de construções. O exame físico revelou diminuição dos murmúrios vesiculares na base do pulmão direito associada com macicez à percussão.

Outras apresentações

Embora a apresentação mais comum do mesotelioma pleural maligno seja dispneia associada a derrame pleural, os pacientes também podem se apresentar com tosse, dor torácica e fadiga progressiva. Alguns pacientes podem ser assintomáticos com um achado incidental de derrame pleural observado no exame físico ou na radiografia torácica. Dor e/ou distensão abdominal, com obstrução parcial do intestino delgado, é uma apresentação comum de mesotelioma peritoneal.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O mesotelioma pleural maligno é uma malignidade rara e pode ser negligenciado como possível causa de dispneia ou de derrame pleural. A história de exposição ao asbesto associada a derrame pleural é fortemente sugestiva; no entanto, a ausência de exposição ao asbesto na história não descarta esse diagnóstico. Os pacientes podem ser assintomáticos e apresentar um achado incidental de anormalidades pleurais nos estudos de imagem diagnóstica.

Quadro clínico

É crucial obter uma história social cuidadosa, investigando-se uma possível exposição ao asbesto, incluindo fontes e datas de exposição. A história ocupacional sobre o tipo de trabalho realizado (estaleiro; construção; manutenção; mecânica de freios de automóveis; fibrocimento; impermeabilização; ou produção de telhas, ladrilhos, juntas para motores, freios ou material têxtil) pode fornecer algumas pistas. Os homens são predominantemente afetados (a razão de homens/mulheres é de 3:1) e, como o período de latência entre a exposição ao asbesto e o desenvolvimento do mesotelioma pleural maligno é de 20 a 40 anos, os pacientes são geralmente idosos entre a sexta e a nona década de vida.^[2]

Os sintomas são geralmente relacionados à presença de doença intratorácica e incluem dispneia; tosse seca e não produtiva; e dor torácica. Sintomas inespecíficos, como fadiga, febre, sudorese e perda de peso, também são comuns. Uma história de distensão e/ou dor abdominal é mais típica de mesotelioma peritoneal primário, mas também denota extensão intra-abdominal de doença pleural avançada.

Achados físicos sugestivos de derrame pleural são típicos. Eles incluem murmúrios vesiculares reduzidos e macicez à percussão no lado afetado. Murmúrios vesiculares reduzidos também podem indicar encarceramento pulmonar ou obstrução brônquica, ambos podendo ser causados por mesotelioma pleural maligno.

Investigações

Quando há suspeita de mesotelioma, devem ser obtidos estudos de imagem. Uma radiografia torácica é um teste inicial apropriado. Os possíveis achados incluem derrame pleural unilateral, espessamento pleural, volumes pulmonares reduzidos ou alterações parenquimatosas relacionadas à exposição ao asbesto (por exemplo, fibrose intersticial linear da zona inferior, calcificação pleural). No entanto, a radiografia torácica proporciona uma visualização insatisfatória da pleura e não mostrará anormalidades sutis. Por isso, quando a suspeita clínica é alta, também deve ser obtida uma tomografia computadorizada (TC) do tórax. Entre os achados que sugerem um processo maligno, estão o espessamento pleural circunferencial ou nodular ou o envolvimento da pleura mediastinal.[29] No entanto, a diferenciação entre anormalidades pleurais benignas e malignas usando apenas TC não é confiável.

O diagnóstico de mesotelioma não pode ser feito apenas com exames de imagem. Quando os estudos de imagem confirmam derrame pleural, com ou sem outras anormalidades pleurais, uma toracocentese deve ser realizada para determinar se o líquido é um transudato ou um exsudato e para obter líquido pleural para exame citológico. A sensibilidade da citologia para o mesotelioma é relativamente baixa e geralmente requer avaliações patológicas adicionais de tecidos biopsiados.[30]

O melhor estudo para avaliar o revestimento pleural do pulmão e para obter biópsias ideais é a cirurgia toracoscópica videoassistida (CTVA). As biópsias de locais suspeitos podem confirmar o diagnóstico.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

Estudos auxiliares

Uma vez feito o diagnóstico de mesotelioma, podem ser necessários exames adicionais para orientar o tratamento. Os exames incluem tomografia por emissão de pósitrons (PET) para avaliar doença regional ou distante. Em pacientes considerados para ressecção cirúrgica, são realizados testes de função pulmonar (TFPs), ecocardiografia e mediastinoscopia para avaliar a função cardiopulmonar e descartar metástase nos linfonodos paratraqueal e subcarinal dentro do mediastino. Exame de sangue de rotina, que inclui hemograma completo e perfil metabólico básico, é necessário para estabelecer o nível funcional inicial antes do tratamento.

[Fig-4]

Fatores de risco

Fortes

exposição ao asbesto

- Considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento de mesotelioma pleural maligno. Essa associação foi relatada pela primeira vez em 1960 entre pacientes que trabalhavam nas proximidades das minas de asbesto da África do Sul e desde então vem sendo confirmada por inúmeros estudos epidemiológicos.[23] [24]
- Nos estudos clínicos, cerca de 80% dos pacientes com mesotelioma pleural maligno têm uma história de exposição ao asbesto.[10] A história ocupacional sobre o tipo de trabalho realizado (por exemplo,

serviços a bordo de navios, construção naval; construção e manutenção; mecânica de freios de automóveis; fabricação de produtos que usam asbesto, como cimento, impermeabilização, telhas, ladrilhos, juntas para motores, freios ou material têxtil) pode fornecer algumas pistas.

- Há três tipos principais de asbesto: crisotila (asbesto branco), amosita (asbesto marrom) e crocidolita (asbesto azul). A crocidolita, que é composta de fibras longas e estreitas, parece ser o tipo primário de asbesto associado ao desenvolvimento de mesotelioma.[25] O mecanismo da carcinogênese não é totalmente conhecido.

idade entre 60 e 85 anos

- O período de latência entre a exposição ao asbesto e o desenvolvimento do mesotelioma pleural maligno é de 20 a 40 anos; portanto, a maioria dos pacientes são adultos idosos.[2] [3]

Fracos

exposição ao asbesto durante a reforma e manutenção de casas

- Há um aumento na incidência de mesotelioma em pessoas que tenham sido expostas ao asbesto durante reforma e manutenção de casas.[26]

sexo masculino

- Os homens são significativamente mais afetados que as mulheres, possivelmente refletindo exposição ocupacional ao asbesto.[2]

exposição à radiação

- A radiação é um carcinógeno conhecido e demonstrou aumentar o risco de muitos tipos de câncer. Relatos de casos e estudos epidemiológicos sugerem que a exposição à radiação está associada ao desenvolvimento do mesotelioma.[14] Isso inclui pacientes tratados com radioterapia para outras malignidades ou condições benignas, bem como pacientes tratados com o meio de contraste Thorotrast, que contém dióxido de tório radioativo. Pacientes com mesotelioma associado a radiação tendem a ser mais jovens que pacientes com mesotelioma associado a asbestos.[27]

predisposição genética

- Mutações das linhas germinativas no gene que codifica a proteína 1 associada a BRCA1 (BAP1) podem predispor os portadores ao mesotelioma.[22] Outros cânceres, em particular melanomas uveais e cutâneos, carcinomas basocelulares e carcinomas de células renais, foram descritos nesses indivíduos.[17] [18]

vírus símio 40 (SV-40)

- O vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA) oncogênico símio 40 (SV-40) foi detectado em mesoteliomas humanos e pode induzir tumores do tipo mesotelioma em roedores. Não está claro o papel, se houver algum, que o SV-40 desempenha na patogênese do mesotelioma pleural maligno.[16]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

história familiar (comum)

- História familiar de mesotelioma e outros cânceres, incluindo melanoma uveal, carcinoma de células renais e melanoma cutâneo, pode sugerir uma mutação subjacente da linha germinativa BAP1.[17] [18]

história de exposição ao asbesto (comum)

- Cerca de 80% dos pacientes têm história de exposição ao asbesto.[10] A história ocupacional sobre o tipo de trabalho realizado (por exemplo, serviços a bordo de navios, construção naval; construção e manutenção; mecânica de freios de automóveis; fabricação de produtos que usam asbesto, como cimento, impermeabilização, telhas, ladrilhos, juntas para motores, freios ou material têxtil) pode fornecer algumas pistas.

idade entre 60 e 85 anos (comum)

- O período de latência entre a exposição ao asbesto e o desenvolvimento de mesotelioma pleural maligno é de 20 a 40 anos. Assim, a maioria dos pacientes são adultos idosos.[2] [3]

dispneia (comum)

- O aumento da dispneia, geralmente devido a um grande derrame pleural ou encarceramento pulmonar, é o sintoma mais comum. A dispneia moderada ou grave ocorre em cerca de 40% dos pacientes.[31]

murmúrio vesicular diminuído (comum)

- Geralmente um resultado de derrame pleural, encarceramento pulmonar ou obstrução brônquica.

macicez à percussão (comum)

- Sugere a presença de um derrame pleural no lado afetado.

Outros fatores de diagnóstico

sexo masculino (comum)

- A razão de homens/mulheres nos EUA é de 3:1, provavelmente refletindo exposição ocupacional ao asbesto.[2]

dor torácica (comum)

- Embora o mesotelioma normalmente não invada a parede torácica, a dor torácica é um sintoma comum, ocorrendo em cerca de 25% dos pacientes.[31]

tosse (comum)

- Geralmente seca e não produtiva.

sintomas constitucionais (comum)

- Incluem achados inespecíficos como fadiga, febre, sudorese e perda de peso.
- A fadiga moderada ou grave ocorre em cerca de 30% dos pacientes.[31]

distensão e/ou dor abdominal (incomum)

- Incomum, mas pode ocorrer como consequência da extensão para a cavidade abdominal com ascite resultante; geralmente uma apresentação tardia da doença. É mais comumente observada como sintoma de apresentação de mesotelioma peritoneal.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Um exame inicial apropriado. No entanto, a radiografia torácica proporciona uma visualização insatisfatória da pleura e não mostrará anormalidades sutis. Além disso, ela não avalia os linfonodos mediastinais. [Fig-1] 	derrame pleural unilateral, espessamento pleural irregular, volumes pulmonares reduzidos e/ou alterações parenquimais relacionadas à exposição ao asbesto (por exemplo, fibrose intersticial linear da zona inferior).
tomografia do tórax <ul style="list-style-type: none"> Modalidade mais sensível que a radiografia torácica, fornecendo mais detalhe da pleura, dos pulmões e do mediastino. No entanto, pode ser difícil fazer a diferenciação entre processos pleurais benignos e malignos usando apenas TC. Achados sugerindo um processo maligno incluem espessamento pleural circunferencial ou nodular, envolvimento da pleura mediastinal ou linfonodos regionais aumentados.[29] [Fig-2] [Fig-3] 	podem ocorrer espessamento pleural e/ou placas pleurais distintas, derrames pleurais e/ou pericárdicos; linfonodos mediastinais e/ou hilares aumentados; invasão da parede torácica e/ou disseminação ao longo do trajeto de agulha

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
toracocentese <ul style="list-style-type: none"> A sensibilidade da citologia para o mesotelioma é relativamente baixa e geralmente requer avaliações patológicas adicionais.[30] 	exsudato; pode mostrar células malignas no líquido pleural
biópsia pleural <ul style="list-style-type: none"> Confirmação patológica da malignidade pode ser obtida com citologia do líquido pleural, obtida através de biópsia por aspiração transtorácica com agulha (geralmente usando orientação por TC), mas não é tão confiável para diagnóstico como um espécime de tecido obtido por biópsia percutânea com agulha grossa. As biópsias pleurais realizadas durante a exploração por cirurgia toracoscópica videoassistida (CTVA) são a modalidade mais invasiva, mas também a mais precisa.[32] 	amostra para diagnóstico patológico
cirurgia toracoscópica videoassistida (CTVA) <ul style="list-style-type: none"> Considerado o melhor estudo para avaliar o revestimento pleural do pulmão e para obter espécimes de biópsias ideais para histologia. 	espessamento pleural ou placas distintas; linfadenopatia
ressonância nuclear magnética (RNM) do tórax <ul style="list-style-type: none"> A RNM tem a capacidade de diferenciar entre mesotelioma fibroso benigno (baixa intensidade de sinal em imagens ponderadas em T2) e mesotelioma maligno (alta intensidade de sinal), mas não é tão confiável quanto a biópsia e raramente alterará o tratamento. 	grau de extensão do tumor, especialmente até a parede torácica e o diafragma

Exame	Resultado
tomografia por emissão de pósitrons (PET) <ul style="list-style-type: none"> A PET tem o potencial de distinguir entre anormalidades pleurais benignas e processos malignos.[33] A PET pode ajudar a definir a extensão da doença intratorácica e mediastinal e detectar metástases à distância e regionais. [Fig-4] 	avalia melhor o local e a extensão do tumor primário; avalia a presença de metástases à distância
mediastinoscopia cervical <ul style="list-style-type: none"> O comprometimento dos linfonodos mediastinais (N2) é um fator de prognóstico ruim, e tais pacientes não são candidatos ideais a uma terapia multimodal agressiva.[34] A mediastinoscopia, especialmente em pacientes com linfonodos anormais na TC ou na PET, deve ser considerada antes da cirurgia. 	disseminação para linfonodos mediastinais
testes de função pulmonar (TFPs) <ul style="list-style-type: none"> Os testes de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e capacidade de difusão do monóxido de carbono (CDCO) devem ser realizados em todos os pacientes com mesotelioma que estejam sendo avaliados para cirurgia. Pacientes com função marginal podem ser mais bem avaliados por estudos com radionuclídeos, conforme necessário. Em geral, o VEF1 e a CDCO no período pós-operatório devem ser >40% dos valores preditos. A espirometria é um preditor sensível de complicações pós-operatórias após a toracotomia. 	espirometria e volumes pulmonares
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> É necessário fazer os exames de sangue iniciais antes do início do tratamento ou da realização de procedimentos invasivos. A quimioterapia e, em menor grau, a radioterapia podem reduzir a hematopoiese, exigindo análise inicial e periódica das contagens sanguíneas. 	geralmente normal; hemoglobina baixa, contagem plaquetária elevada e contagem de leucócitos elevada são geralmente observadas em doença avançada e constituem fatores de prognóstico desfavorável
perfil metabólico básico <ul style="list-style-type: none"> Exame recomendado para determinação basal antes do início do tratamento. Alguns agentes quimioterápicos, em especial a cisplatina, podem afetar os eletrólitos e a função renal. 	geralmente normais

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hiperplasia mesotelial reativa benigna	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser causada por vários processos diferentes; assim, pode estar presentes história da infecção, infartos pulmonares, reações a medicamentos, doenças vasculares do colágeno, trauma ou cirurgia.[35] 	<ul style="list-style-type: none"> A biópsia pleural é necessária para distinguir entre hiperplasia mesotelial benigna e mesotelioma pleural maligno; a invasão dos tecidos subjacentes favorece o mesotelioma.[35]
Reações pleurais benignas relacionadas ao asbesto	<ul style="list-style-type: none"> A exposição ao asbesto pode causar diversas reações pleurais benignas, inclusive derrame pleural, placas pleurais, fibrose pleural difusa e atelectasia redonda.[8] A diferenciação entre esses processos e o mesotelioma pleural maligno pode ser difícil. 	<ul style="list-style-type: none"> As placas pleurais são frequentemente documentadas na radiografia torácica simples, mas a tomografia computadorizada (TC) é mais sensível para sua detecção. É comum a progressão lenta das placas. A presença de placas está associada a um risco mais elevado de mesotelioma, mas acredita-se que este risco esteja relacionado a uma exposição maior ou uma carga corporal retida, e não a uma degeneração maligna.[36] Achados na TC do tórax (estudos seriais geralmente necessários) sugerindo um processo maligno incluem espessamento pleural circunferencial ou nodular, envolvimento da pleura mediastinal ou linfonodos regionais aumentados.[29]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Câncer pulmonar de células não pequenas	<ul style="list-style-type: none"> • Quadros típicos incluem tosse, hemoptise, dor torácica, dispneia e rouquidão (se houver paralisia do nervo laríngeo recorrente). • Os pacientes frequentemente têm aparência debilitada e apresentam dispneia, com sinais de perda recente de peso. Baqueteamento digital e osteoartropatia hipertrófica podem estar presentes. • Uma história significativa de tabagismo ou exposição a asbestos sugere forte suspeita de neoplasia pulmonar primária. 	<ul style="list-style-type: none"> • A TC do tórax revela tamanho, local e extensão do tumor primário, que é mais frequente no parênquima pulmonar e não na pleura; avalia a linfadenopatia hilar e/ou mediastinal e as metástases à distância. • Dependendo da localização do tumor, biópsia guiada por TC ou por broncoscopia fornece confirmação patológica do diagnóstico.
Câncer pulmonar de células pequenas	<ul style="list-style-type: none"> • Quadros típicos incluem tosse, hemoptise, dor torácica, dispneia e rouquidão (se houver paralisia do nervo laríngeo recorrente). • Os pacientes frequentemente têm aparência debilitada e apresentam dispneia, com sinais de perda recente de peso. • Baqueteamento digital e osteoartropatia hipertrófica podem estar presentes. • Uma história significativa de tabagismo ou exposição a asbestos sugere forte suspeita de neoplasia pulmonar primária. • Em geral, estão presentes, exceto na doença em estágio inicial, sibilância decorrente de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou obstrução brônquica subjacentes, estertores decorrentes de pneumonia pós-obstrutiva ou atelectasia, ou murmúrios vesiculares reduzidos decorrentes de obstrução brônquica. 	<ul style="list-style-type: none"> • A TC do tórax revela linfadenopatia maciça e invasão mediastinal direta. • Dependendo da localização do tumor, biópsia guiada por TC ou por broncoscopia fornece confirmação patológica do diagnóstico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Câncer metastático	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas dependerão do local do tumor primário e podem ser gerais, como dor, perda de peso, mal-estar, tosse, dispneia, baqueteamento digital e sibilância focal. Achados físicos podem ou não estar presentes, dependendo da natureza e do estágio do tumor. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC do tórax revela um ou mais nódulos de tamanhos variados, que vão desde sombras micronodulares difusas (miliares) até massas bem definidas. Espessamento do tecido pleural é raro. Broncoscopia flexível e biópsia revelam células malignas características.

Critérios de diagnóstico

Sistema de estadiamento internacional para mesotelioma pleural maligno difuso[37] [38]

Desenvolvido pelo International Mesothelioma Interest Group (IMIG) e adotado pelo American Joint Committee on Cancer, esse sistema de estadiamento correlaciona precisamente o prognóstico à carga da doença, mas é complexo e incômodo:

Estádio T:

- T1: o tumor envolve a pleura parietal ipsilateral, com ou sem comprometimento focal da pleura visceral
- T2: o tumor envolve qualquer uma das superfícies pleurais ipsilaterais, com pelo menos um dos critérios a seguir: tumor pleural visceral confluyente, invasão do músculo diafragmático ou invasão do parênquima pulmonar
- T3: o tumor envolve qualquer uma das superfícies pleurais ipsilaterais, com pelo menos um dos critérios a seguir: invasão da fáscia endotorácica, invasão da adiposidade mediastinal, foco solitário do tumor invadindo os tecidos moles da parede torácica ou envolvimento não transmural do pericárdio
- T4: o tumor envolve qualquer uma das superfícies pleurais ipsilaterais, com pelo menos um dos critérios a seguir: o tumor envolve qualquer uma das superfícies pleurais ipsilaterais, com pelo menos um dos critérios a seguir: invasão difusa ou multifocal dos tecidos moles da parede torácica, qualquer envolvimento das costelas, invasão do peritônio através do diafragma, invasão de qualquer órgão mediastinal, extensão direta para a pleura contralateral, invasão da coluna, extensão para a superfície interna do pericárdio, derrame pericárdico com citologia positiva, invasão do miocárdio, invasão do plexo braquial.

Estádio N:

- N0: nenhuma metástase nodal regional
- N1: metástases nos linfonodos hilares e/ou broncopulmonares ipsilaterais
- N2: metástase nos linfonodos subcarinais e/ou nos linfonodos mediastinais ou mamários internos ipsilaterais
- N3: metástases nos linfonodos mediastinais contralaterais, hilares ou mamários internos e/ou nos linfonodos escalenos ou supraclaviculares ipsilaterais ou contralaterais.

Estádio M:

- M0: sem metástase à distância
- M1: metástase à distância.

Abordagem passo a passo do tratamento

Não há tratamento padrão para o mesotelioma pleural maligno. Como ocorre com muitos tumores raros, foram conduzidos poucos estudos prospectivos para avaliar diferentes abordagens de tratamento. A terapia deve ser individualizada com base no estágio da doença na apresentação, na histologia e na saúde geral do paciente.

Cirurgia

Duas abordagens cirúrgicas distintas são comumente usadas para tratar definitivamente o tumor primário: pneumonectomia extrapleural e pleurectomia com decorticação. Entretanto, cirurgia isolada é raramente curativa e, em geral, é empregada no ambiente de terapia multimodal envolvendo quimioterapia com ou sem radiação. A sobrevida global a 2 anos foi de 18.8% em uma revisão retrospectiva de 394 pacientes com mesotelioma pleural maligno entre 1989 e 2003.[39] Vinte e sete pacientes (6.8%) desse grupo foram submetidos a ressecção cirúrgica (15 com pneumonectomia extrapleural, 12 com pleurectomia/decorticação) seguida por terapia adjuvante. Porém, dados os pequenos números nos ensaios clínicos, o efeito da cirurgia sobre a sobrevida em longo prazo permanece incerto.[39] [40]

A pneumonectomia extrapleural remove em bloco a pleura visceral e parietal, o pulmão e o pericárdio ipsilaterais e a cúpula diafragmática. A pleurectomia com decorticação é um procedimento mais limitado que envolve a remoção da pleura parietal da parede torácica, do mediastino, do pericárdio e do diafragma, bem como a remoção da pleura visceral do pulmão ipsilateral (decorticação). O pulmão ipsilateral continua intacto. A superioridade da pneumonectomia extrapleural sobre a pleurectomia com decorticação não foi demonstrada, mas a pneumonectomia extrapleural facilita a radioterapia pós-operatória, o que parece reduzir o risco de recorrência local.[40] [41] [42] [43] No entanto, o risco de evoluir para uma complicação após a pneumonectomia extrapleural é alto, mesmo em centros especializados.[41] 1[B]Evidence A pneumonectomia extrapleural é mais adequada para pacientes com histologia epitelióide, sem comprometimento dos linfonodos e com suficiente reserva pulmonar e cardíaca. A cirurgia não confere um benefício significativo de sobrevida no mesotelioma sarcomatoide.

Quimioterapia

Em pacientes com mesotelioma pleural maligno potencialmente ressecável, a quimioterapia pode ser administrada no pré-operatório para facilitar a ressecção e melhorar a sobrevida. A maioria dos estudos usou uma combinação à base de cisplatina com índices de resposta de cerca de 30%, sendo aproximadamente 75% dos pacientes submetidos subsequentemente à pneumonectomia extrapleural.[34] [44] [45] [46] Da mesma forma, em pacientes submetidos à pneumonectomia extrapleural, é geralmente administrada quimioterapia adjuvante baseada em cisplatina.

Em pacientes com mesotelioma recorrente ou inoperável, a quimioterapia é geralmente administrada na tentativa de melhorar a qualidade de vida e a sobrevida. Um estudo randomizado comparou a quimioterapia ao controle ativo dos sintomas e não encontrou diferença na sobrevida global nem na qualidade de vida.[31] No entanto, 2 estudos randomizados anteriores demonstraram um benefício na sobrevida após tratamento combinado de cisplatina e um antifolato em comparação com a cisplatina usada isoladamente.[47] [48] 2[A]Evidence Em particular, o pemetrexede associado à cisplatina demonstrou aumentar significativamente o tempo de sobrevida e aliviar os sintomas em pacientes com mesotelioma inoperável, em comparação com a cisplatina isolada.[49] O tratamento com suplementação vitamínica (ácido fólico e vitamina B12) diminuiu o risco de toxicidade hematológica associada ao

pemetrexede. Assim, em pacientes adequados com boa capacidade funcional (avalia até que ponto um paciente é capaz de desempenhar suas atividades diárias), a quimioterapia de primeira linha recomendada é cisplatina e pemetrexede, administrados a cada 21 dias. A suplementação vitamínica, particularmente vitamina B12 e ácido fólico, deve ser adicionada para reduzir o risco de toxicidade hematológica.

A cisplatina está associada a nefrotoxicidade, náuseas e vômitos. A carboplatina geralmente é substituída por cisplatina com base em seu perfil de segurança favorável e facilidade de administração. Embora não estejam disponíveis ensaios que comparem cisplatina e carboplatina, a eficácia delas é similar com base em ensaios clínicos de fase II de braço único.[50]

Um ensaio clínico de fase III mostrou melhoras significativas na sobrevida em pacientes com mesotelioma pleural irressecável quando o bevacizumabe foi combinado com quimioterapia (pemetrexede e cisplatina) em comparação com quimioterapia administrada isoladamente.[51] O bevacizumabe não é recomendado para pacientes com capacidade funcional >2 , comorbidade cardiovascular substancial, hipertensão não controlada, idade >75 anos, sangramento ou risco de coagulação ou outras contraindicações ao uso de bevacizumabe. Não há dados suficientes para recomendar a adição do bevacizumabe a carboplatina e pemetrexede.

Não existe uma quimioterapia de segunda linha padrão para mesotelioma pleural maligno, embora diversos medicamentos e combinações de medicamentos tenham sido explorados.[52] [53] [54] Se o pemetrexede não tiver sido administrado no contexto de primeira linha, ele deve ser considerado no contexto de segunda linha, isolado ou em combinação com um agente derivado da platina.[55]

Radioterapia

Radioterapia (RT) após pneumonectomia extrapleural da cavidade torácica ipsilateral e parede torácica pode ser utilizada como terapia adjuvante ou para aliviar os sintomas que surgem do crescimento local/regional de tumores. Geralmente não se recomenda uma RT abrangente após pleurectomia com decorticação por causa do risco de pneumonite por radiação. Mesmo com doses pós-operatórias moderadas de RT, o risco de fracasso local permanece alto e, como o pulmão ipsilateral continua intacto, o risco de pneumonite por radiação é proibitivo.[56] [57] Técnicas de administração de radiação aperfeiçoadas, como radioterapia de intensidade modulada (IMRT), podem permitir a administração de doses adequadas para estruturas alvo ao minimizar o risco de pneumonite por radiação.[58]

O papel da RT após a pneumonectomia extrapleural é controverso. O risco de falha local permanece alto após a pneumonectomia extrapleural isolada, e o uso de RT para diminuir o risco é razoável.[40] De fato, estudos preliminares demonstraram índices promissores de controle local após pneumonectomia extrapleural e RT usando técnicas de intensidade modulada.[34] [59] No entanto, deve-se tomar cuidado em limitar a posologia que atinge o pulmão contralateral, dada a possibilidade de lesão pulmonar letal.[60] Um estudo sobre RT hemitorácica em altas doses após quimioterapia neoadjuvante e pneumonectomia extrapleural não mostrou melhora significativa na sobrevida livre de recidiva locorregional em pacientes que receberam RT pós-operatória.[61] Contudo, esse estudo foi metodologicamente falho.

A RT também pode ser usada para amenizar locais da doença que possam estar causando sintomas desgastantes, mais comumente dor causada pela invasão da parede torácica ou dispneia causada pela obstrução das vias aéreas. Ainda não está clara a eficácia de um ciclo abreviado de RT para diminuir a semeadura de células malignas após procedimentos diagnósticos invasivos.[62] [63] [64] Uma revisão sistemática sugere que não se justifica a radioterapia profilática após cirurgia toracoscópica

videoassistida.[65] Um estudo de RT profilática para evitar metástases do trato relacionado ao procedimento após intervenções pleurais de calibre grosso revelou que nenhuma diferença significativa foi observada na incidência de metástases de procedimento do trato nos grupos de RT imediata e adiada.[66]

Doença recidivante ou inoperável: procedimentos paliativos

A toracocentese e a pleurodese podem aliviar os sintomas. Além de ajudar no diagnóstico, a toracocentese pode, muitas vezes, proporcionar alívio temporário para os pacientes que estejam sofrendo de dispneia como consequência de um grande derrame pleural. A pleurodese, definida como obliteração artificial do espaço pleural, pode ser realizada para evitar novo acúmulo de líquido pleural. A pleurodese com talco parece ser o esclerosante mais eficaz.[67] A pleurodese através de cirurgia toracoscópica videoassistida (CTVA) proporciona resultados ideais.[67] Um estudo randomizado demonstrou que pleurectomia parcial por CTVA não foi superior à pleurodese com talco em termos de melhora na sobrevida ou no controle dos sintomas.[68]

Algumas intervenções paliativas podem ajudar a melhorar os sintomas, o funcionamento psicológico e a qualidade de vida. Alguns exemplos incluem uso de enfermagem, intervenções para tratar a dispneia e aconselhamento, bem como intervenções psicoterapêuticas, psicossociais e educacionais.[69]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)	
doença operável	
1a	cirurgia
mais	quimioterapia pré e/ou pós-operatória
adjunto	radioterapia
doença recorrente ou inoperável	
1a	quimioterapia
adjunto	radioterapia
adjunto	procedimentos paliativos + cuidados de suporte

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

doença operável

1a

cirurgia

» Duas abordagens cirúrgicas distintas são comumente usadas para tratar definitivamente o tumor primário: pneumonectomia extrapleural e pleurectomia com decorticação. No entanto, a cirurgia é raramente curativa e o efeito na sobrevida em longo prazo ainda é incerto.[40]

» A pneumonectomia extrapleural remove em bloco a pleura visceral e parietal, o pulmão e o pericárdio ipsilaterais e a cúpula diafragmática.

» A pleurectomia com decorticação é um procedimento mais limitado que envolve a remoção da pleura parietal da parede torácica, do mediastino, do pericárdio e do diafragma, bem como a remoção da pleura visceral do pulmão ipsilateral (decorticação). O pulmão ipsilateral continua intacto.

» A superioridade da pneumonectomia extrapleural sobre a pleurectomia com decorticação não foi demonstrada, mas a pneumonectomia extrapleural facilita a radioterapia pós-operatória, o que parece reduzir o risco de recorrência local.[40] [41] [42] No entanto, o risco de evoluir para uma complicação após a pneumonectomia extrapleural é alto, mesmo em centros especializados.[41] 1[B]Evidence A pneumonectomia extrapleural é mais adequada para pacientes com histologia epitelióide, sem comprometimento dos linfonodos e com suficiente reserva pulmonar e cardíaca.

mais

quimioterapia pré e/ou pós-operatória

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **cisplatina**

-e-

» **pemetrexede**

-e-

» **cianocobalamina**: 1 mg por via intramuscular em dose única uma semana

Agudo

antes da primeira dose de pemetrexede e a cada 9 semanas daí em diante

-e-

» **ácido fólico:** 400-1000 microgramas por via oral uma vez ao dia por 7 dias antes da primeira dose de pemetrexede, continuar enquanto durar o tratamento, e por 21 dias após a última dose

» Em pacientes com mesotelioma pleural maligno potencialmente ressecável, a quimioterapia pode ser administrada no pré-operatório para facilitar a ressecção e melhorar a sobrevida. A maioria dos estudos usou uma combinação à base de cisplatina com índices de resposta de cerca de 30%, sendo aproximadamente 75% dos pacientes submetidos subsequentemente a pneumonectomia extrapleural.[34] [44] [45] [46]

» Da mesma forma, em pacientes submetidos a pneumonectomia extrapleural, é geralmente administrada quimioterapia adjuvante baseada em cisplatina.

» A suplementação vitamínica, particularmente vitamina B12 (também conhecida como cianocobalamina) e ácido fólico, deve ser adicionada para reduzir o risco de toxicidade hematológica.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto radioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Radioterapia (RT) após pneumonectomia extrapleural da cavidade torácica ipsilateral e parede torácica pode ser utilizada como terapia adjuvante ou para aliviar os sintomas que surgem do crescimento local/regional de tumores.

» O papel da RT após a pneumonectomia extrapleural é controverso. O risco de falha local permanece alto após a pneumonectomia extrapleural isolada, e o uso de RT para diminuir o risco é razoável.[40] De fato, estudos preliminares demonstraram índices promissores de controle local após pneumonectomia extrapleural e RT usando técnicas de intensidade modulada.[34] [59] No entanto, deve-se tomar o cuidado de limitar a dose que atinge o pulmão contralateral, dada a possibilidade de lesão pulmonar letal.[60]

Agudo

» Não se recomenda uma RT abrangente após pleurectomia com decorticação. Mesmo com doses pós-operatórias moderadas de RT, o risco de fracasso local permanece alto e, como o pulmão ipsilateral continua intacto, o risco de pneumonite por radiação é proibitivo.^{[56] [57]}

doença recorrente ou inoperável

1a

quimioterapia

Opções primárias

» [cisplatina](#)

-ou-

» [carboplatina](#)

--E--

» [pemetrexede](#)

--E--

» [cianocobalamina](#): 1 mg por via intramuscular em dose única uma semana antes da primeira dose de pemetrexede e a cada 9 semanas daí em diante

--E--

» [ácido fólico](#): 400-1000 microgramas por via oral uma vez ao dia por 7 dias antes da primeira dose de pemetrexede, continuar enquanto durar o tratamento, e por 21 dias após a última dose

OU

» [cisplatina](#)

-e-

» [pemetrexede](#)

-e-

» [bevacizumabe](#)

-e-

» [cianocobalamina](#): 1 mg por via intramuscular em dose única uma semana antes da primeira dose de pemetrexede e a cada 9 semanas daí em diante

-e-

» [ácido fólico](#): 400-1000 microgramas por via oral uma vez ao dia por 7 dias antes da primeira dose de pemetrexede, continuar enquanto durar o tratamento, e por 21 dias após a última dose

» Em pacientes com mesotelioma recorrente ou inoperável, a quimioterapia é geralmente administrada na tentativa de melhorar a qualidade de vida e a sobrevida.

» Um estudo randomizado comparou a quimioterapia ao controle ativo dos sintomas e não encontrou diferença na sobrevida

Agudo

global nem na qualidade de vida.[31] No entanto, 2 estudos randomizados anteriores demonstraram um benefício na sobrevida após tratamento combinado de cisplatina e um antifolato em comparação com a cisplatina usada isoladamente.[47] [48] 2[A]Evidence Em particular, o pemetrexede associado à cisplatina demonstrou aumentar significativamente o tempo de sobrevida e aliviar os sintomas em pacientes com mesotelioma inoperável, quando comparado à cisplatina usada isoladamente.[49] O tratamento com suplementação vitamínica - ácido fólico e vitamina B12 (também conhecida como cianocobalamina) - diminuiu o risco de toxicidade hematológica associada ao pemetrexede.

» Assim, em pacientes adequados com boa capacidade funcional, a quimioterapia de primeira linha recomendada é cisplatina e pemetrexede, administrados a cada 21 dias. A suplementação vitamínica, particularmente vitamina B12 e ácido fólico, deve ser adicionada para reduzir o risco de toxicidade hematológica.

» A cisplatina está associada a nefrotoxicidade, náuseas e vômitos. A carboplatina geralmente é substituída por cisplatina com base em seu perfil de segurança favorável e facilidade de administração. Embora não estejam disponíveis ensaios que comparem cisplatina e carboplatina, a eficácia delas é similar com base em ensaios clínicos de fase II de braço único.[50]

» O bevacizumabe pode ser adicionado a cisplatina e pemetrexede em pacientes selecionados. O bevacizumabe não é recomendado para pacientes com capacidade funcional >2, comorbidade cardiovascular substancial, hipertensão não controlada, idade >75 anos, sangramento ou risco de coagulação ou outras contraindicações ao uso de bevacizumabe.[51]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto radioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A radioterapia também pode ser usada para amenizar locais da doença que possam estar causando sintomas desgastantes, mais comumente dor causada pela invasão da parede torácica ou dispneia causada pela obstrução das vias aéreas.

Agudo

adjunto

procedimentos paliativos + cuidados de suporte

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » A toracocentese terapêutica e a pleurodese podem fornecer alívio dos sintomas.
- » Além de ajudar no diagnóstico, a toracocentese pode, muitas vezes, proporcionar alívio temporário para os pacientes que estejam sofrendo de dispneia como consequência de um grande derrame pleural.
- » A pleurodese, definida como obliteração artificial do espaço pleural, pode ser realizada para evitar novo acúmulo de líquido pleurítico. A pleurodese com talco parece ser o esclerosante mais eficaz.[67] A pleurodese através de cirurgia toracoscópica videoassistida (CTVA) proporciona resultados ideais.[67] Um estudo randomizado demonstrou que pleurectomia parcial por CTVA não foi superior à pleurodese com talco em termos de melhora na sobrevida ou no controle dos sintomas.[68]
- » Algumas intervenções podem ajudar a melhorar os sintomas, o funcionamento psicológico e a qualidade de vida. Alguns exemplos incluem uso de enfermagem, intervenções para tratar a dispneia e aconselhamento, bem como intervenções psicoterapêuticas, psicossociais e educacionais.[69]

Novidades

Inibidores de quinase

Diversos ensaios clínicos de fase II mostraram a falta de eficácia dos inibidores em direcionar-se a quinases oncogênicas no mesotelioma pleural. Esses agentes incluem gefitinibe, erlotinibe, imatinibe, sunitinibe, sorafenibe, dasatinibe, vatalanibe e semaxanibe, para citar apenas alguns. Esses resultados não são surpreendentes, dado o cenário genômico de mesotelioma pleural, que consiste principalmente em alterações nos genes supressores do tumor como BAP1, NF2 e CDKN2A.[22]

Terapias imunomoduladoras

Uma série de abordagens inovadoras que modulam o sistema imunológico para favorecer a rejeição do tumor estão em estágios avançados de ensaios clínicos para mesotelioma pleural. Pontos de checagem imunológica (por exemplo, morte programada-1 [PD-1], antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico [CTLA-4]) são necessários para proteger os tecidos normais do ataque imune ao conter respostas de células T efectoras. As células tumorais tiram vantagem de pontos de checagem imunológica para diminuir a função das células T efectoras. Embora um ensaio clínico de fase II tenha indicado que o tremelimumabe, um anticorpo monoclonal de CTLA4, possa ser eficaz em pacientes previamente tratados com mesotelioma maligno avançado,[70] um ensaio clínico amplo não demonstrou qualquer benefício de sobrevida.[71] Anticorpos monoclonais para PD-1 e PD-L1 apresentaram atividade em ensaios clínicos preliminares.[72] [73] Investigações adicionais estão em andamento.

Terapias antiantígeno

Outra área de investigação ativa inclui imunoterapias direcionadas a antígenos que são diferencialmente superexpressos no mesotelioma em comparação com o tecido normal. O fator de transcrição, WT1, e o antígeno de diferenciação de tumor, mesotelina, são particularmente promissores nesse aspecto. Intervenções dirigidas a mesotelina que estão em ensaios clínicos incluem um anticorpo, conjugados anticorpo-medicamento, vacina, imunotoxinas e células T com receptores de antígeno quimérico.

Quimioterapia intrapleural

A terapia intrapleural parecia ser um método promissor para aplicar agentes antineoplásicos porque eles ameaçavam potencialmente toda a área em risco do hemitórax e pulmão. Intervenções intrapleurais que estão sob investigação incluem quimioterapias, terapia fotodinâmica, células T com receptor de antígeno quimérico antimesotelina, vírus oncolítico do sarampo e terapia gênica com adenovírus seletivos de tumor.

Recomendações

Monitoramento

Após o tratamento definitivo para mesotelioma pleural maligno, geralmente composto por cirurgia, radioterapia e quimioterapia, os pacientes devem ser monitorados rigorosamente quanto à toxicidade relacionada ao tratamento, como dor pós-toracotomia, pneumonite por radiação e toxicidade hematológica induzida por quimioterapia. Da mesma forma, os pacientes com doença inoperável ou recorrente que tenham concluído um ciclo de quimioterapia também devem ser monitorados rigorosamente para avaliar citopenias, dano renal, neuropatia e outros efeitos adversos do tratamento.

Após concluir a terapia, os pacientes geralmente são revistos a cada 3 a 6 meses. Na ausência de sintomas ou sinais preocupantes, o acompanhamento mais frequente por imagem tem provavelmente pouco valor e, por isso, não é recomendado rotineiramente.

Instruções ao paciente

Os pacientes são encorajados a aumentar progressivamente suas atividades após a conclusão da terapia. O abandono do hábito de fumar é fortemente aconselhável para limitar maior deterioração da função pulmonar.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
morbidade cirúrgica	curto prazo	alta
O risco de evoluir para uma complicação após a pneumonectomia extrapleural é alto, mesmo em centros especializados. ^[41] As complicações comuns incluem fibrilação atrial, intubação prolongada, paralisia das pregas vocais e trombose venosa profunda (TVP).		
Foram observadas menos complicações após a pleurectomia com decorticação.		
morbidade aguda por radiação	curto prazo	alta
Os pacientes podem desenvolver vários efeitos adversos durante a radioterapia, inclusive eritema cutâneo, aumento da dor ao longo da cicatriz da toracotomia, odinofagia como resultado da esofagite, náuseas, vômitos e fadiga.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
pneumonite por radiação	curto prazo	média
<p>Após a pneumonectomia extrapleural, uma dose de radiação excessiva no pulmão contralateral pode causar pneumonite por radiação, uma condição caracterizada por dispneia, tosse seca e febre baixa ocorrendo de 1 a 6 meses após a conclusão da radioterapia.</p> <p>Casos graves podem ser fatais.[60] A incidência de toxicidade pulmonar fatal após a radioterapia (radioterapia de intensidade modulada [IMRT]) tem variado entre 10% e 46% e está intimamente relacionada com os parâmetros de volume da dose.[60] [74] [75] É imperativo restringir a dose para o pulmão contralateral.</p> <p>Corticosteroides, geralmente a prednisona, são a base do tratamento.</p> <p>A radioterapia após a pleurectomia com decorticações não é recomendada, em parte devido ao alto índice de pneumonite por radiação.[56]</p>		
toxicidade hematológica induzida por quimioterapia	curto prazo	média
<p>A toxicidade hematológica é o efeito adverso mais comum do tratamento com cisplatina e pemetrexede, particularmente se não é administrada suplementação vitamínica (ácido fólico e vitamina B12).[48]</p>		
mortalidade pós-operatória	curto prazo	baixa
<p>A incidência de mortalidade pós-operatória após uma pneumonectomia extrapleural varia de 4% a 15% nos 30 dias pós-cirurgia, enquanto a incidência de mortalidade pós-operatória após a pleurectomia com decorticação é de cerca de 4% nos 30 dias pós-cirurgia.[40] [41] [42]</p> <p>A embolia pulmonar é a causa mais comum de mortalidade operatória.[41]</p> <p>Dada a complexidade da pneumonectomia extrapleural, esse procedimento deve ser realizado por cirurgiões experientes e em hospitais equipados para tratar as muitas complicações que podem surgir.[41]</p>		
invasão local de estruturas torácicas cruciais	variável	baixa
<p>Os pacientes com doença inoperável ou recorrente têm alto risco de evolução de doença local, assim como os pacientes com doença operável tratada somente com cirurgia. Consequentemente, pode ocorrer disfagia, rouquidão, compressão das cordas, plexopatia braquial, síndrome de Horner e síndrome da veia cava superior.</p>		
metástases à distância	variável	baixa
<p>Podem ocorrer metástases no pulmão oposto, no cérebro e na cavidade abdominal. Outros locais extratorácicos também podem ser afetados.</p> <p>Caso ocorra extensão para a cavidade abdominal, pode-se desenvolver ascite com consequente distensão e/ou dor abdominal.</p>		

Prognóstico

Independentemente de avanços no tratamento, o mesotelioma pleural maligno permanece como uma malignidade altamente letal. No geral, a sobrevida mediana é de 10 a 15 meses, com somente 5% a 10% dos pacientes vivos 5 anos após o diagnóstico.^{[34] [59]}

Doença operável

Com somente cirurgia, o risco de progressão para uma doença local no tórax é alto. O risco de falha local após a pneumonectomia extrapleural associada à radioterapia parece ser menor, com mais pacientes desenvolvendo metástases à distância.^[59]

A sobrevida em longo prazo é maior para pacientes com histologia epitelióide sem comprometimento dos linfonodos mediastinais que completam a terapia multimodal. No entanto, mesmo esse subgrupo é de alto risco para recorrência e morte.^{[34] [59]} A perspectiva é muito pior para pacientes com histologia sarcomatóide, comprometimento dos linfonodos mediastinais ou que não concluem a terapia multimodal, geralmente devido a uma evolução precoce da doença.^{[34] [59]}

Doença recorrente ou inoperável

Em pacientes com mesotelioma pleural maligno irresssecável, a sobrevida mediana com quimioterapia ideal é de cerca de 12.3 meses, mas a progressão e a morte são inevitáveis.^[48] O avanço da doença local pode causar dor torácica, dispneia, disfagia e, por fim, retardo do crescimento pondo-estatural. Metástases à distância também são comuns, causando sintomas específicos nesses locais.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Malignant pleural mesothelioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2015

BTS statement on malignant mesothelioma

Publicado por: British Thoracic Society

Última publicação em:
2007

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: malignant pleural mesothelioma

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2016

Diretrizes de tratamento

Europa

Malignant pleural mesothelioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2015

Guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma

Publicado por: European Respiratory Society; European Society of Thoracic Surgeons

Última publicação em:
2010

Pemetrexed for the treatment of malignant pleural mesothelioma

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2008

BTS statement on malignant mesothelioma

Publicado por: British Thoracic Society

Última publicação em:
2007

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: malignant pleural mesothelioma

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2016

Surgical management of malignant pleural mesothelioma: a clinical practice guideline

Publicado por: Cancer Care Ontario

Última publicação em:
2012

The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a clinical practice guideline

Publicado por: Cancer Care Ontario

Última publicação em:
2012

Nível de evidência

1. Risco de mortalidade pós-operatória: há evidências de qualidade moderada indicando que a sobrevida após pleurectomia com decorticação (mortalidade pós-operatória de cerca de 4%) é melhor que a sobrevida após a pneumonectomia extrapleural (risco de mortalidade pós-operatória de 4% a 15%).[\[40\]](#) [\[41\]](#) [\[42\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

2. Eficácia do tratamento: há evidências de alta qualidade indicando que o pemetrexede combinado com a cisplatina (sobrevida mediana de 12.1 meses) é melhor que a cisplatina isolada (sobrevida mediana de 9.3 meses) na melhora da sobrevida.[\[48\]](#)

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

Artigos principais

- Carbone M, Ly BH, Dodson RF, et al. Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. J Cell Physiol. 2012;227:44-58. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Neri M, Ugolini D, Boccia S, et al. Chemoprevention of asbestos-linked cancers: a systematic review. Anticancer Res. 2012;32:1005-1013. [Resumo](#)
- Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 1991;102:1-9. [Resumo](#)
- Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135:620-626, 626.e1-e3. [Resumo](#)
- Green J, Dundar Y, Dodd S, et al. Pemetrexed disodium in combination with cisplatin versus other cytotoxic agents or supportive care for the treatment of malignant pleural mesothelioma. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD005574. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Nagendran M, Pallis A, Patel K, et al. Should all patients who have mesothelioma diagnosed by video-assisted thoracoscopic surgery have their intervention sites irradiated? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011;13:66-69. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Rueda JR, Solà I, Pascual A, et al. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(9):CD004282. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, et al. Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. J Cell Physiol. 2012;227:44-58. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Larson T, Melnikova N, Davis SI, et al. Incidence and descriptive epidemiology of mesothelioma in the United States, 1999-2002. Int J Occup Environ Health. 2007;13:398-403. [Resumo](#)
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malignant mesothelioma mortality - United States, 1999-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58:393-396. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, et al. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. Br J Cancer. 2005;92:587-593. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Price B, Ware A. Mesothelioma trends in the United States: an update based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data for 1973 through 2003. Am J Epidemiol. 2004;159:107-112. [Texto completo](#) [Resumo](#)

6. Henley SJ, Larson TC, Wu M, et al. Mesothelioma incidence in 50 states and the District of Columbia, United States, 2003-2008. *Int J Occup Environ Health*. 2013;19:1-10. [Resumo](#)
7. Nishikawa K, Takahashi K, Karjalainen A, et al. Recent mortality from pleural mesothelioma, historical patterns of asbestos use, and adoption of bans: a global assessment. *Environ Health Perspect*. 2008;116:1675-1680. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Cugell DW, Kamp DW. Asbestos and the pleura: a review. *Chest*. 2004;125:1103-1117. [Resumo](#)
9. Mossman BT, Kamp DW, Weitzman SA. Mechanisms of carcinogenesis and clinical features of asbestos-associated cancers. *Cancer Invest*. 1996;14:466-480. [Resumo](#)
10. Roggli VL, Sharma A, Butnor KJ, et al. Malignant mesothelioma and occupational exposure to asbestos: a clinicopathological correlation of 1445 cases. *Ultrastruct Pathol*. 2002;26:55-65. [Resumo](#)
11. Gulati M, Redlich CA. Asbestosis and environmental causes of usual interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:193-200. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117-171. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Carbone M, Yang H, Pass HI, et al. BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13:153-159. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA. Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. *Cancer Causes Control*. 2009;20:1237-1254. [Resumo](#)
15. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, et al. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet*. 2001;357:444-445. [Resumo](#)
16. Rivera Z, Strianese O, Bertino P, et al. The relationship between simian virus 40 and mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:316-321. [Resumo](#)
17. Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet*. 2011;43:1022-1025. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Bott M, Brevet M, Taylor BS, et al. The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nat Genet*. 2011;43:668-672. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Peterson JT Jr, Greenberg SD, Buffler PA. Non-asbestos-related malignant mesothelioma. A review. *Cancer*. 1984;54:951-960. [Resumo](#)
20. Toyokuni S. Iron overload as a major targetable pathogenesis of asbestos-induced mesothelial carcinogenesis. *Redox Rep*. 2014;19:1-7. [Resumo](#)
21. Kamp DW. Asbestos-induced lung diseases: an update. *Transl Res*. 2009;153:143-152. [Resumo](#)

22. Guo G, Chmielecki J, Goparaju C, et al. Whole-exome sequencing reveals frequent genetic alterations in BAP1, NF2, CDKN2A, and CUL1 in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res.* 2015;75:264-269. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Harington JS, Wagner JC, Smith M. The detection of hyaluronic acid in pleural fluids of cases with diffuse pleural mesotheliomas. *Br J Exp Pathol.* 1963;44:81-83. [Resumo](#)
24. Wagner JC. The discovery of the association between blue asbestos and mesotheliomas and the aftermath. *Br J Ind Med.* 1991;48:399-403. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg.* 2000;44:565-601. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Olsen NJ, Franklin PJ, Reid A, et al. Increasing incidence of malignant mesothelioma after exposure to asbestos during home maintenance and renovation. *Med J Aust.* 2011;195:271-274. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Chirieac LR, Barletta JA, Yeap BY, et al. Clinicopathologic characteristics of malignant mesotheliomas arising in patients with a history of radiation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31:4544-4549. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Neri M, Ugolini D, Boccia S, et al. Chemoprevention of asbestos-linked cancers: a systematic review. *Anticancer Res.* 2012;32:1005-1013. [Resumo](#)
29. Leung AN, Müller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;154:487-492. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Renshaw AA, Dean BR, Antman KH, et al. The role of cytologic evaluation of pleural fluid in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest.* 1997;111:106-109. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2008;371:1685-1694. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. *Cancer.* 1993;72:389-393. [Resumo](#)
33. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics.* 2004;24:105-119. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. de Perrot M, Feld R, Cho BC, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2009;27:1413-1418. [Resumo](#)
35. Cagle PT, Churg A. Differential diagnosis of benign and malignant mesothelial proliferations on pleural biopsies. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129:1421-1427. [Resumo](#)
36. American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:691-715. [Texto completo](#) [Resumo](#)

37. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*. 1995;108:1122-1128. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Edge S, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
39. Borasio P, Berruti A, Billé A, et al. Malignant pleural mesothelioma: clinicopathologic and survival characteristics in a consecutive series of 394 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:307-313. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;102:1-9. [Resumo](#)
41. Zellos L, Jaklitsch MT, Al-Mourgi MA, et al. Complications of extrapleural pneumonectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;19:355-359. [Resumo](#)
42. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:620-626, 626.e1-e3. [Resumo](#)
43. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol*. 2011;12:763-772. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2009;27:3007-3013. [Resumo](#)
45. Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J Thorac Oncol*. 2006;1:289-295. [Resumo](#)
46. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 2007;18:1196-1202. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol*. 2005;23:6881-6889. [Resumo](#)
48. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636-2644. [Resumo](#)

49. Green J, Dunder Y, Dodd S, et al. Pemetrexed disodium in combination with cisplatin versus other cytotoxic agents or supportive care for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD005574. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2006;24:1443-1448. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al; French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:1405-14. [Resumo](#)
52. Fennell DA, Steele JP, Shamash J, et al. Efficacy and safety of first- or second-line irinotecan, cisplatin, and mitomycin in mesothelioma. *Cancer*. 2007;109:93-99. [Resumo](#)
53. Stebbing J, Powles T, McPherson K, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2009;63:94-97. [Resumo](#)
54. Zucali PA, Ceresoli GL, Garassino I, et al. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer*. 2008;112:1555-1561. [Resumo](#)
55. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2008;26:1698-1704. [Resumo](#)
56. Gupta V, Mychalczak B, Krug L, et al. Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;6:1045-1052. [Resumo](#)
57. Lee TT, Everett DL, Shu HK, et al. Radical pleurectomy/decortication and intraoperative radiotherapy followed by conformal radiation with or without chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:1183-1189. [Resumo](#)
58. Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, et al. Phase II study of hemithoracic intensity-modulated pleural radiation therapy (IMPRINT) as part of lung-sparing multimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2016;34:2761-2768. [Resumo](#)
59. Rice DC, Stevens CW, Correa AM, et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1685-1692. [Resumo](#)
60. Allen AM, Czerminska M, Janne PA, et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:640-645. [Resumo](#)
61. Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1651-1658. [Resumo](#)

62. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest*. 1995;108:754-758. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, et al. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer*. 2004;91:9-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, et al. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol*. 2007;84:18-22. [Resumo](#)
65. Nagendran M, Pallis A, Patel K, et al. Should all patients who have mesothelioma diagnosed by video-assisted thoracoscopic surgery have their intervention sites irradiated? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;13:66-69. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Clive AO, Taylor H, Dobson L, et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1094-1104. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD010529. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, et al.; MesoVATS Collaborators. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014;384:1118-1127. [Resumo](#)
69. Rueda JR, Solà I, Pascual A, et al. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD004282. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1104-1111. [Resumo](#)
71. ClinicalTrials.gov. Randomized, double-blind study comparing tremelimumab to placebo in subjects with unresectable malignant mesothelioma (tremelimumab). <https://clinicaltrials.gov> (last accessed 31 October 2016). [Texto completo](#)
72. Hassan R, Thomas A, Patel MR, et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced unresectable mesothelioma from the JAVELIN solid tumor phase Ib trial: Safety, clinical activity, and PD-L1 expression. 2016 ASCO Annual Meeting, Chicago; 2016. [Texto completo](#)
73. Alley EW, Molife LR, Santoro A, et al. Clinical safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients with malignant pleural mesothelioma: preliminary results from KEYNOTE-028. AACR Annual Meeting, Philadelphia; 2015. [Texto completo](#)

74. Kristensen CA, Notttrup TJ, Berthelsen AK, et al. Pulmonary toxicity following IMRT after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol.* 2009;92:96-99. [Resumo](#)
75. Rice DC, Smythe WR, Liao Z, et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:350-357. [Resumo](#)

Imagens

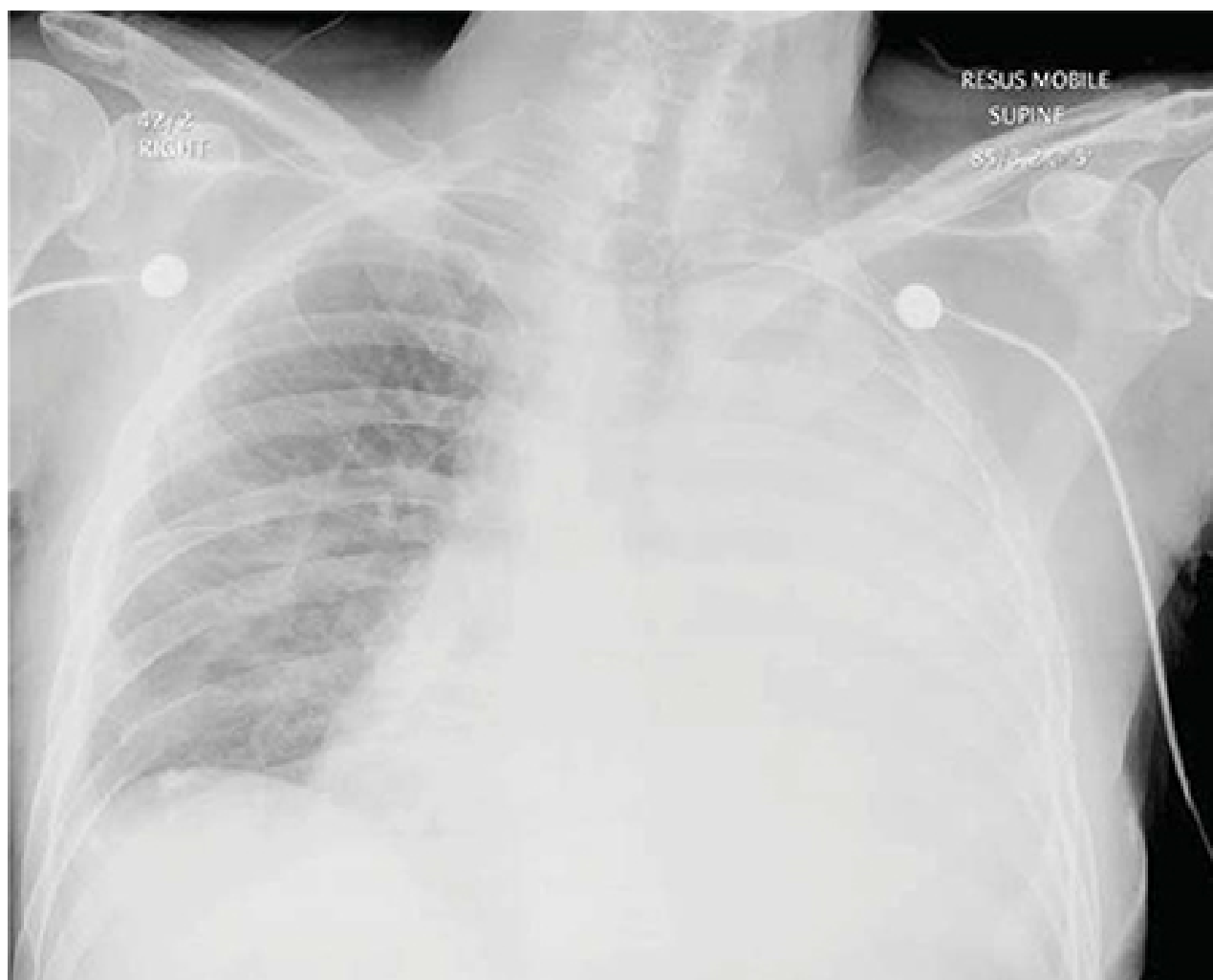


Figura 1: Radiografia torácica demonstrando colapso total do lado esquerdo e substituição do hemitórax com mesotelioma; há expansão reduzida deste lado

From BMJ Case Reports 2011;doi:10.1136/bcr.09.2010.3319

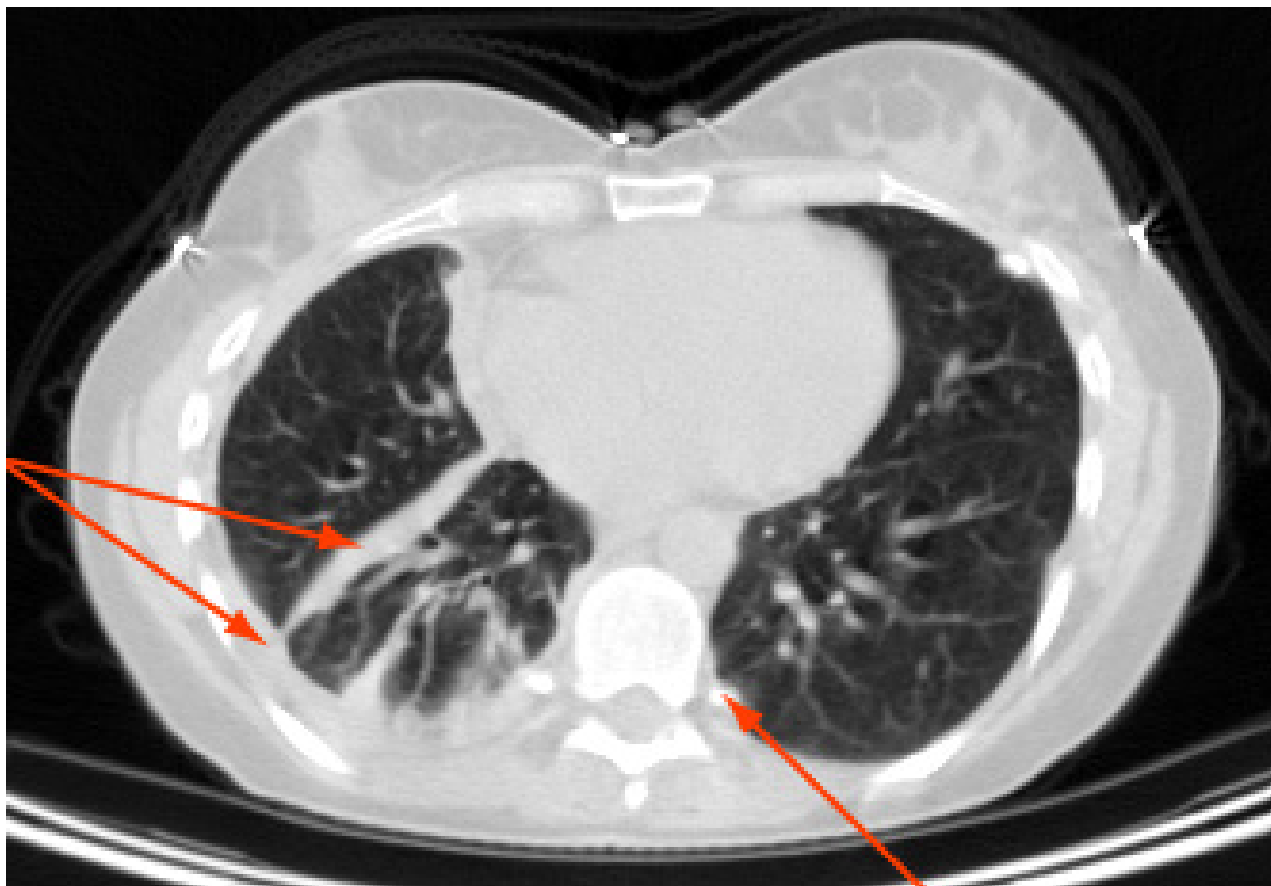


Figura 2: Tomografia computadorizada (TC) do pulmão mostrando mesotelioma pleural no lado direito e placa pleural calcificada do lado esquerdo

Do acervo do Dr Chris R. Kelsey; usado com permissão

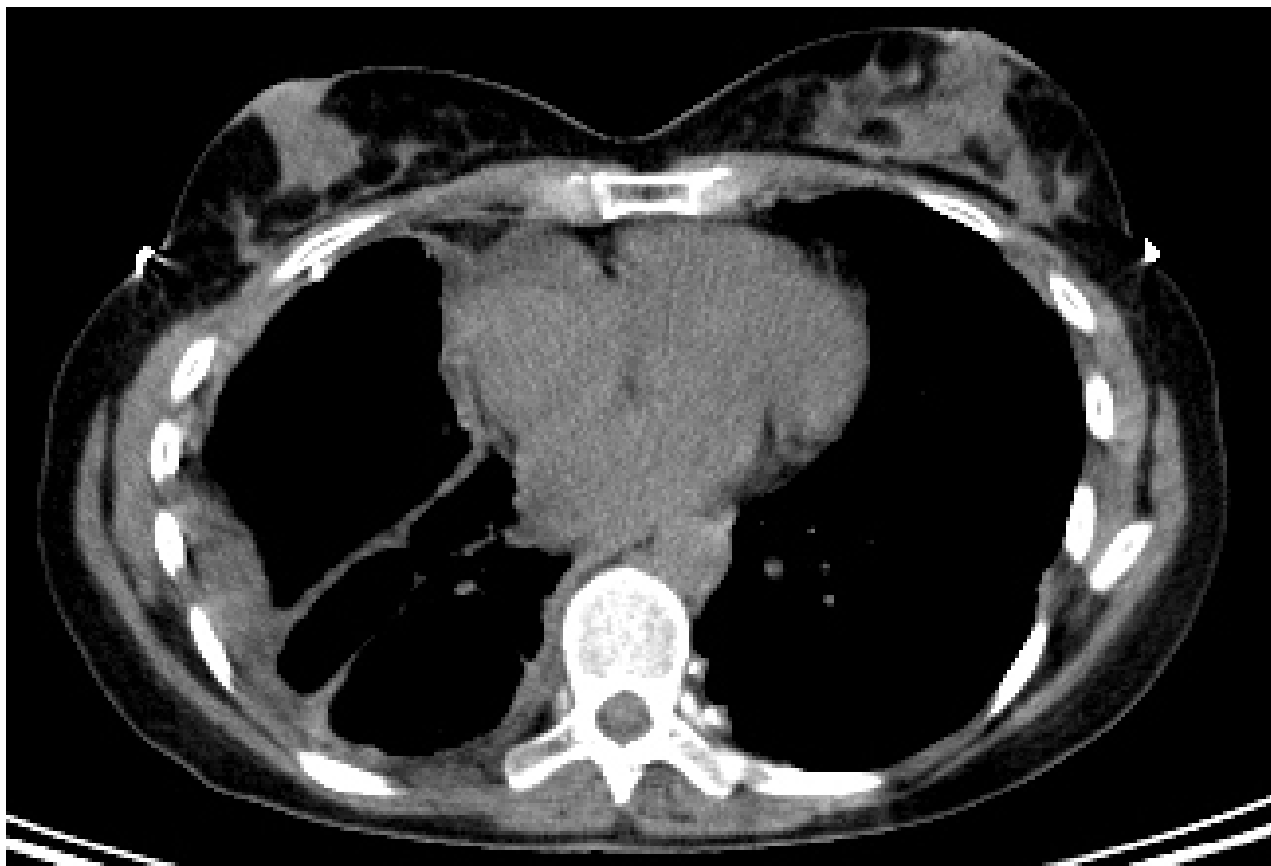


Figura 3: Tomografia computadorizada (TC) do mediastino mostrando mesotelioma pleural no lado direito e placa pleural calcificada do lado esquerdo

Do acervo do Dr Chris R. Kelsey; usado com permissão



Figura 4: Tomografia por emissão de pósitrons (PET) mostrando mesotelioma pleural hipermetabólico do lado direito

Do acervo do Dr Chris R. Kelsey; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	10,00
Numerais de 5 dígitos	
	1000
Numerais de 4 dígitos	
	0.25
Numerais < 1	

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jan 03, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Anish Thomas, MD, MBBS

Staff Clinician

Center for Cancer Research, Thoracic and Gastrointestinal Oncology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD

DIVULGAÇÕES: AT declares that he has no competing interests.

Jaydira del Rivero, MD

Medical Oncology Branch

Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, MD

DIVULGAÇÕES: JdR declares that he has no competing interests.

Mary Hesdorffer, MS, APRN

Nurse Practitioner

Executive Director, Mesothelioma Applied Research Foundation, Alexandria, VA

DIVULGAÇÕES: MH declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Anish Thomas, Dr Jaydira del Rivero, and Mrs Mary Hesdorffer would like to gratefully acknowledge Dr Robert Taub and Dr Chris R. Kelsey, the previous contributors to this monograph. RT and CRK declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Marc de Perrot, MD, MSc

Associate Professor of Surgery

University of Toronto, Division of Thoracic Surgery, Toronto General Hospital, Ontario, Canada

DIVULGAÇÕES: MdP is an author of a reference cited in this monograph.

Nicholas J. Vogelzang, MD

Chair and Medical Director

Developmental Therapeutics, Co-Chair, GU Committee, US Oncology Research, Comprehensive Cancer Centers of Nevada, Las Vegas, NV

DIVULGAÇÕES: NJV is a past chair of a US-based mesothelioma foundation. NJV is an author of a number of references cited in this monograph.

Tom Treasure, MD, MS FRCS, FRCP

Professor of Cardiothoracic Surgery (Honorary)

Clinical Operational Research Unit, Department of Mathematics, University College London, London, UK

DIVULGAÇÕES: TT declares that he has no competing interests.