

Âmbito

Este conjunto de dados foi desenvolvido para amostras obtidas por biopsia e ressecção de mesotelioma na pleura e no peritoneu.

Nota 1 — História clínica (não essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

As informações clínicas são essenciais para o processamento e avaliação corretos de amostras patológicas, uma vez que podem influenciar a probabilidade pré-teste de um diagnóstico em particular. Isto permite que o laboratório de patologia faça a triagem exata do processamento, incluindo a extensão da amostragem. Também informa o patologista sobre decisões que influenciem o número de lâminas a examinar (cortes de tecido em série, níveis) e os potenciais exames complementares a realizar,¹ evitando assim o erro.

No caso do mesotelioma maligno, o padrão de crescimento radiológico e os antecedentes de cancro são importantes guias para a análise posterior de uma determinada amostra. Um padrão de crescimento nodular a nível radiológico pode sugerir uma correlação com observações toracoscópicas cirúrgicas em relação à colheita de amostras de nódulos, enquanto um padrão de crescimento difuso pode levar a um pedido de amostras mais profundas ou mais extensas. Antecedentes de cancro podem sugerir um painel de corantes imuno-histoquímicos diferente, de modo a excluir definitivamente metástases de um tumor conhecido. Antecedentes de cancro podem levar a um pedido de análise de material externo anterior ou de análise de um arquivo no registo de lâminas interno.¹ Outra informação clínica valiosa inclui a presença de derrame pleural e das suas características (p. ex., transudativo, sanguinolento, exsudativo), que pode desencadear a análise e a correlação com uma amostra citológica simultânea.

Antecedentes de exposição a amianto não são relevantes para o diagnóstico de amostras em que se esteja a considerar o mesotelioma maligno, uma vez que os antecedentes não influenciam o processamento da amostra nem o diagnóstico final.²

 [Retroceder](#)

Nota 2 — Terapêutica neoadjuvante (não essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

Os antecedentes de terapêutica neoadjuvante são importantes na análise patológica. A avaliação do tumor residual, incluindo o estado dos gânglios linfáticos, é fundamental para o estadiamento e o prognóstico no contexto da terapêutica neoadjuvante.^{3,4}

 [Retroceder](#)

Nota 3 — Intervenção cirúrgica (essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

A documentação da intervenção cirúrgica é útil, uma vez que a correlação do tipo de procedimento com o material recebido pode ser importante para a segurança do doente. Em amostras de ressecção, o tipo de intervenção cirúrgica é importante para determinar a avaliação das margens cirúrgicas.

Devido à idade avançada, ao estado clínico ou à extensão da doença, poucos doentes com mesotelioma são adequados para pneumonectomia extrapleural ou pleurectomia radical, pelo que o diagnóstico se baseia normalmente apenas em biopsia. Apesar de o volume de tecido colhido ser mais restrito do que em amostras obtidas por ressecção cirúrgica, a avaliação da biopsia pode contribuir com observações significativas para a gestão clínica e para o prognóstico, para além da distinção fundamental entre os tumores secundários que afetam as membranas serosas e o mesotelioma, e entre o mesotelioma e proliferações mesoteliais reativas benignas.

O tipo de biopsia é importante, uma vez que afeta a extensão em que um diagnóstico pode ser feito com qualquer certeza. Foi demonstrado que a tipagem exata do mesotelioma⁵⁻⁸ varia de acordo com o procedimento: 83% para biopsia aberta em comparação com 74% para biopsia cirúrgica torácica videoassistida (VATS) e 44% para biopsia guiada por TC, através de raios X, quando comparada com o subtipo avaliado numa série de seguimento de 83 amostras de pneumonectomia extrapleural (EPP — extrapleural pneumonectomy).⁸

↑ Retroceder

Nota 4 — Tamanho do tumor (não essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

Para mesoteliomas pleurais recebidos como amostras de cirurgia radical (EPP ou P/D), a tentativa de medir as dimensões dos nódulos tumorais individuais não é simples (porque a distinção entre tumor e reação fibrótica pode ser difícil de avaliar) nem informativa. Em vez disso, a medição da espessura máxima do tumor parece ser um indicador mais útil do peso do tumor e pode frequentemente ser comparada às medições radiológicas.⁹

Para mesoteliomas peritoneais, a amostra é normalmente recebida em múltiplas peças e as dimensões da massa dominante devem ser medidas. Em caso de múltiplos nódulos, deve registar-se as dimensões do maior nódulo.

↑ Retroceder

Nota 5 — Contagem mitótica (não essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

No mesotelioma maligno pleural, a contagem mitótica não foi estabelecida em definitivo como um parâmetro independente no diagnóstico nem como um fator determinante do prognóstico. Contudo, entre os mesoteliomas epitelioides peritoneais malignos, o aumento da contagem mitótica (maior que 4 em 10 campos de alta potência [HPF]^a)¹⁰ foi descrito como um indicador de mau

prognóstico e, mais recentemente, validado num estudo com vários observadores de um grupo de doentes independente¹¹, como estabelecendo um limiar (“cut-off”) inferior de 5 mitoses em 50 HPF.

A fração Ki-67 também pode ter importância para o prognóstico, mas a sua utilização como um auxiliar da contagem mitótica não foi investigada.

^a Campo de alta potência

 **Retroceder**

Nota 6 — Tipo histológico do tumor (essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

Os principais tipos histológicos de mesotelioma maligno, tal como reconhecido pela classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) (4.^a edição)¹² são epitelioides, sarcomatoides e bifásicos/mistos. Por convenção, um mesotelioma bifásico é diagnosticado se o componente menor alcançar 10% do tumor examinado.

Existem diversos padrões histológicos de mesotelioma maligno dos quais é importante estar ciente, principalmente devido a confusão no diagnóstico. No caso de mesotelioma epitelióide, estes incluem padrões comuns como sólido, tubulopapilar e trabecular, e também formas menos comuns como micropapilar, adenomatoide (microquístico), de células claras, de transição, decíduide, de pequenas células e mesotelioma pleomórfico. Deve notar-se que, de momento, não existe uniformidade entre os patologistas relativamente à definição de muitos destes padrões, nem importância de prognóstico clara para a maioria deles, pelo que *não* recomendamos que estes nomes sejam incluídos como parte do diagnóstico; a sua importância reside no reconhecimento pelo patologista de que estes são padrões observados nos mesoteliomas.

No caso do mesotelioma sarcomatoide, estas variantes histológicas podem compreender elementos heterólogos (osteossarcomatoso, condrossarcomatoso e rabdomiossarcomatoso) e mesotelioma desmoplásico. O mesotelioma desmoplásico caracteriza-se por células fusiformes atípicas e por estroma fibroso hialinizado denso, correspondendo este último a pelo menos 50% do tumor.²

O painel de marcadores imuno-histoquímico convencional pode necessitar de modificação com alguns destes padrões para prevenir o diagnóstico incorreto. Alguns destes padrões podem ter importância para o prognóstico; contudo, até estes padrões de prognóstico estarem claramente definidos e aceites, a recomendação atual consiste em diagnosticar os mesoteliomas como epitelióide, sarcomatoide/desmoplásico ou bifásico/misto, sobretudo porque abordagens cirúrgicas radicais dependem destas classificações gerais.

Em alguns casos, como amostras de biopsia pequenas, não é possível atribuir um tipo de tumor definitivo, devendo, nesta situação, ser utilizado um valor de “mesotelioma não especificado de outra forma (NOS)”.

Classificação da OMS para tumores da pleura^{a,b}

Descritor	Códigos ICD0
Mesotelioma maligno difuso	
Mesotelioma epitelióide	9052/3
Mesotelioma sarcomatóide	9051/3
Mesotelioma bifásico	9053/3

^a Os códigos da morfologia são da International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O — Classificação Internacional de Doenças para Oncologia). O comportamento é codificado como /0 para tumores benignos; /1 para comportamento não especificado, limiar ou incerto; /2 para carcinoma in situ e neoplasia intraepitelial de grau III e /3 para tumores malignos.^b A classificação é modificada a partir da anterior classificação da OMS, tendo em consideração as alterações na nossa compreensão acerca destas lesões.

© WHO/International Agency for Research on Cancer (IARC) (OMS/Agência Internacional para a Investigação do Cancro). Reproduzido com permissão

 **Retroceder**

Nota 7 — Resposta à terapêutica neoadjuvante (não essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

Não existe um sistema recomendado ou consensual de classificação da regressão tumoral do mesotelioma que tenha sido tratado com terapêutica neoadjuvante, contudo, uma indicação geral de tumor viável residual pode ser útil.

 **Retroceder**

Nota 8 — Estado das margens (essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

Em amostras de pneumonectomia extrapleural (EPP), o estado das margens de ressecção brônquica é avaliado por exame de corte de tecido congelado intraoperatoriamente. Na amostra patológica obtida por cirurgia, o estado da margem de tecido mole é difícil de avaliar porque a totalidade da pleura representa uma margem. Normalmente, em doentes com pneumonectomia extrapleural (EPP), o cirurgião está a realizar uma dissecação cega, sob a fásia endotorácica, entre a pleura e a parede torácica.

 **Retroceder**

Nota 9 — Patologia coexistente (não essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

Recomenda-se que os patologias comentem sobre quaisquer achados não-neoplásicos coexistentes presentes nos materiais submetidos. Estes incluem, no caso de amostras de pneumonectomia extrapleural, achados como enfisema, doença das pequenas vias aéreas, bronquiolite respiratória, asbestose, corpos de amianto, granulomas por talco e placas pleurais.¹³ Para diagnosticar asbestose, recomenda-se que sejam utilizados os critérios publicados pela comissão de asbestose do College of American Pathologists (Colégio de Patologistas Americanos) e da Pulmonary Pathology Society (Sociedade de Patologia Pulmonar).¹⁴ No caso de amostras obtidas por ressecção peritoneal, deve tomar-se nota de achados adicionais, tais como endometriose, endossalpingiose e quistos de inclusão mesoteliais.

↑ Retroceder

Nota 10 — Extensão da invasão (essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

A extensão da invasão faz parte do estadiamento de amostras cirúrgicas pleurais radicais. Em biopsias, a presença de invasão é o parâmetro mais importante de separação entre proliferações mesoteliais benignas e malignas.

A invasão para o interior da fáscia endotorácica é um parâmetro de estadiamento e deve ser determinado apenas pelo cirurgião ou radiologista, porque não existem características patológicas típicas apreciáveis por exame macro ou microscópico.

A fáscia endotorácica representa um plano de tecido conjuntivo que se situa entre a pleura parietal e o músculo intercostal mais interior. A sua histologia não está bem definida. Partes da pleura parietal em aposição à parede torácica que mostrem envolvimento histológico do músculo esquelético são o melhor indicador de invasão da fáscia endotorácica.

↑ Retroceder

Nota 11 — Estado dos gânglios linfáticos (essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

Pode fazer-se uma colheita dos gânglios linfáticos torácicos ou abdominais para obter um diagnóstico ou para o estadiamento de um tumor já diagnosticado. No caso dos gânglios linfáticos torácicos, devem ser identificados por estação padrão; no caso dos gânglios linfáticos abdominais, deve utilizar-se um identificador de amostra ou descritor adequado. Uma estação de gânglios linfáticos deve ser considerada positiva para mesotelioma, independentemente do número de células mesoteliais malignas presentes ou do número de gânglios linfáticos envolvidos desde que um gânglio linfático contenha células mesoteliais malignas. Todavia, a identificação de células mesoteliais em gânglios linfáticos não indica necessariamente metástase. Raramente, podem representar inclusões acidentais.^{15,16} O diagnóstico de mesotelioma metastático só deve ser feito quando existirem evidências sólidas de um tumor seroso, quer seja difuso ou, muito raramente, localizado.

↑ Retroceder

Nota 12 — Exames complementares (não essencial)

Razão/suporte baseado em evidências

As três alterações moleculares mais frequentes no mesotelioma maligno são a perda da neurofibromina 2 (Merlin, NF2), do inibidor 2A das quinases dependentes de ciclina (CDKN2A, p16) e da proteína-1 associada ao BRCA1 (BAP1). Embora até à data a perda de NF2 não tenha sido explorada para fins de diagnóstico, a hibridação *in situ* fluorescente (FISH) de p16 e o BAP1 parecem ser marcadores úteis para separar as proliferações mesoteliais benignas das malignas.¹⁷ Até agora, ambos os marcadores foram descritos como perdidos apenas em mesoteliomas malignos quando são aplicados pontos de limiar (“cut-offs”) estritos. Um resultado do ponto de limiar (“cut-offs”) estrito é o importante problema da baixa sensibilidade. Em geral, os estudos que descrevam perda de p16 por FISH em mesoteliomas, mostram uma sensibilidade de cerca de 50%, apesar de ser significativamente mais elevada no mesotelioma pleural (67%) do que no peritoneal (25%).¹⁷

A perda de p16 por FISH no mesotelioma pleural está correlacionada com sobrevivência adversa.^{18,19} A retenção de p16 por imuno-histoquímica é um indicador de prognóstico útil no mesotelioma maligno epitelióide peritoneal com uma sobrevivência significativamente prolongada nesse grupo.¹⁰

A sensibilidade para perda de expressão nuclear de BAP1 não está bem definida, mas será provavelmente da ordem de 50% a 70% para os mesoteliomas epitelióides e muito baixa para os mesoteliomas sarcomatóides.¹⁷ Contudo, estes marcadores só são úteis quando perdidos; a coloração positiva não exclui um mesotelioma.

Além disso, a imuno-histoquímica com BAP1 é útil como ferramenta de rastreio de síndromes de mutação da linha germinal BAP1 em que existem agregações familiares de mesoteliomas, melanomas, incluindo melanomas oculares, carcinomas de células renais e, provavelmente, vários outros tumores.²⁰ Um facto interessante é que os doentes com mesoteliomas com a mutação de linha germinal BAP1 têm taxas de sobrevivência significativamente melhores.²¹ Todavia, a imuno-histoquímica com BAP1 não é mais do que uma ferramenta de rastreio neste contexto, uma vez que a maioria dos mesoteliomas que demonstram perda de BAP1 tem apenas mutações somáticas, sendo necessária uma análise genética formal para confirmação de tumores da linha germinal.

Todos os resultados de imuno-histoquímica positiva para EMA^a, Glut1^b, IMP3^c e CD^d 146 foram propostos como marcadores únicos de mesotelioma maligno quando comparados com proliferações benignas.¹⁷ Como proporções pequenas mas significativas destas proliferações benignas são positivas para cada um destes marcadores, foram propostas combinações de marcadores, embora as correlações sejam fracas.²²⁻²⁵ Assim, na ausência de invasão morfológica (citologia, biopsia pequena ou atipia celular isoladamente), não se deve depender destes marcadores como determinante exclusivo de malignidade.

 **Retroceder**

^a Antígeno de membrana epitelial

^b Transportador-1 de glicose

^c Ribonucleoproteína nucleolar pequena U3 humana

^d “Cluster” de diferenciação

Referências

- 1 Wick MR (2007). Medicolegal liability in surgical pathology: a consideration of underlying causes and selected pertinent concepts. *Semin Diagn Pathol* 24(2):89-97.
- 2 Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, Butnor KJ, Chirieac LR, Churg AM, Dacic S, Galateau-Salle F, Gibbs A, Gown AM, Krausz T, Litzky LA, Marchevsky A, Nicholson AG, Roggli VL, Sharma AK, Travis WD, Walts AE and Wick MR (2017). Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma: 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* doi: 10.5858/arpa.2017-0124-RA. [Epub ahead of print]
- 3 Van Schil PE, Opitz I, Weder W, De Laet C, Domen A, Lauwers P, Hendriks JM and Van Meerbeeck JP (2014). Multimodal management of malignant pleural mesothelioma: where are we today? *Eur Respir J* 44(3):754- 764.
- 4 de Perrot M, Feld R, Cho BC, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, Roberts H, Tsao MS, Leigh N, Keshavjee S and Johnston MR (2009). Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 27(9):1413-1418.
- 5 Bueno R, Reblando J, Glickman J, Jaklitsch MT, Lukanich JM and Sugarbaker DJ (2004). Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 78(5):1774-1776.
- 6 Greillier L, Cavailles A, Fraticelli A, Scherpereel A, Barlesi F, Tassi G, Thomas P and Astoul P (2007). Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for the diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 110(10):2248-2252.
- 7 Attanoos RL and Gibbs AR (2008). The comparative accuracy of different pleural biopsy techniques in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology* 53(3):340-344.
- 8 Kao SC, Yan TD, Lee K, Burn J, Henderson DW, Klebe S, Kennedy C, Vardy J, Clarke S, van Zandwijk N and McCaughan BC (2011). Accuracy of diagnostic biopsy for the histological subtype of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 6(3):602-605.
- 9 College of American Pathologists (2015). *Cancer protocol templates*. Available from: http://www.cap.org/web/home/resources/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates?_adf.ctrl-state=10jd5draq2_17&_afLoop=78742816534289#!%40%40%3F_afLoop%3D78742816534289%26_adf.ctrl-state%3D4596lsm96_4_
http://www.cap.org/apps/cap.portal?_nfpb=true&cntvwrPtl_t_actionOverride=%2Fportlets%2FcontentView_er%2Fshow&_windowLabel=cntvwrPtl_t&cntvwrPtl_t%7BactionForm.contentReference%7D=c_ommittees%2F_cancer%2F_cancer_protocols%2Fprotocols_index.html&_state=maximized&_pageLabel=cntv

[wr](#) (Accessed 19th Feb 2016).

- 10 Borczuk AC, Taub RN, Hesdorffer M, Hibshoosh H, Chabot JA, Keohan ML, Alsberry R, Alexis D and Powell CA (2005). P16 loss and mitotic activity predict poor survival in patients with peritoneal malignant mesothelioma. *Clin Cancer Res* 11(9):3303-3308.
- 11 Krasinskas AM, Borczuk AC, Hartman DJ, Chabot JA, Taub RN, Mogal A, Pingpank J, Bartlett D and Dacic S (2016). Prognostic significance of morphological growth patterns and mitotic index of epithelioid malignant peritoneal mesothelioma. *Histopathology* 68(5):729-737.
- 12 WHO (World Health Organization) (2015). *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Fourth edition* Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A and Nicholson AG. IARC Press, Lyon, France.
- 13 Mark EJ (1981). The second diagnosis: the role of the pathologist in identifying pneumoconioses in lungs excised for tumor. *Hum Pathol* 12(7):585-587.
- 14 Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, Churg A, Popper H, Cagle P, Corrin B, Franks TJ, Galateau-Salle F, Galvin J, Hasleton PS, Henderson DW and Honma K (2010). Pathology of asbestosis - An update of the diagnostic criteria: Report of the asbestosis committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 134(3):462-480.
- 15 Parkash V, Vidwans M and Carter D (1999). Benign mesothelial cells in mediastinal lymph nodes. *Am J Surg Pathol* 23(10):1264-1269.
- 16 Goyal M, Kodandapani S, Sharanabasappa SN and Palanki SD (2010). Mesothelial cell inclusions mimicking adenocarcinoma in cervical lymph nodes in association with chylous effusion. *Indian J Med Paediatr Oncol* 31(2):62-64.
- 17 Churg A, Sheffield BS and Galateau-Salle F (2016). New Markers for Separating Benign From Malignant Mesothelial Proliferations: Are We There Yet? *Arch Pathol Lab Med* 140(4):318-321.
- 18 Dacic S, Kothmaier H, Land S, Shuai Y, Halbwedl I, Morbini P, Murer B, Comin C, Galateau-Salle F, Demirag F, Zeren H, Attanoos R, Gibbs A, Cagle P and Popper H (2008). Prognostic significance of p16/cdkn2a loss in pleural malignant mesotheliomas. *Virchows Arch* 453(6):627-635.

- 19 Lopez-Rios F, Chuai S, Flores R, Shimizu S, Ohno T, Wakahara K, Illei PB, Hussain S, Krug L, Zakowski MF, Rusch V, Olshen AB and Ladanyi M (2006). Global gene expression profiling of pleural mesotheliomas: overexpression of aurora kinases and P16/CDKN2A deletion as prognostic factors and critical evaluation of microarray-based prognostic prediction. *Cancer Res* 66(6):2970-2979.
- 20 Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR and Gaudino G (2013). BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer* 13(3):153-159.
- 21 Baumann F, Flores E, Napolitano A, Kanodia S, Taioli E, Pass H, Yang H and Carbone M (2015). Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved long-term survival. *Carcinogenesis* 36(1):76-81.
- 22 Minato H, Kurose N, Fukushima M, Nojima T, Usuda K, Sagawa M, Sakuma T, Ooi A, Matsumoto I, Oda M, Arano Y and Shimizu J (2014). Comparative immunohistochemical analysis of IMP3, GLUT1, EMA, CD146, and desmin for distinguishing malignant mesothelioma from reactive mesothelial cells. *Am J Clin Pathol* 141(1):85-93.
- 23 Lagana SM, Taub RN and Borczuk AC (2012). Utility of glucose transporter 1 in the distinction of benign and malignant thoracic and abdominal mesothelial lesions. *Arch Pathol Lab Med* 136(7):804-809.
- 24 Monaco SE, Shuai Y, Bansal M, Krasinskas AM and Dacic S (2011). The diagnostic utility of p16 FISH and GLUT-1 immunohistochemical analysis in mesothelial proliferations. *Am J Clin Pathol* 135(4):619-627.
- 25 Lee AF, Gown AM and Churg A (2013). IMP3 and GLUT-1 immunohistochemistry for distinguishing benign from malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol* 37(3):421-426.