

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

МЕЗОТЕЛІОМА ОЧЕРЕВИНИ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2022

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
Список скорочень	4
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ	5
<i>Мезотеліома очеревини: Рекомендації клінічної практики від міжнародних організацій PSOGI/EURACAN для діагностики, лікування та спостереження</i>	6
Літературні джерела	52

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Ярема Роман Романович	доцент кафедри онкології і радіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, заступник робочої групи з клінічних питань
Войтко Олександр Володимирович	заступник головного лікаря з питань експертизи якості медичної допомоги комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою)
Качарян Арман Володимирович	державний експерт експертної групи з питань високотехнологічної медичної допомоги Директорату високотехнологічної медичної допомоги та інновацій Міністерства охорони здоров'я України
Копецький В'ячеслав Ігорьович	лікар-хірург-онколог відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії Національного інституту раку

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу
-------------------------	---

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Шпарик Ярослав Васильович	завідувач відділення хіміотерапії Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, к.м.н., доц.
Максимовський В'ячеслав Євгенович	асистент кафедри онкології Одеського національного медичного університету, хірург-онколог вищої категорії, к.м.н.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2027 рік

Список скорочень

PSOGI	Міжнародна група онкології перитонеальної поверхні
EURACAN	Європейська мережа рідкісного раку дорослих
RENAPE	Французька мережа рідкісних пухлин очеревини
GRADE	Система градації якості аналізу, розробки та оцінки рекомендацій
PSM	злюжкісні пухлини очеревини
PCI	перитонеальний раковий індекс
ROC	крива операційної характеристики отримувача
EPIC	рання післяопераційна внутрішньочеревна хіміотерапія
NIPEC	нормотермічна внутрішньочеревна хіміотерапія
CRS	циторедукція
NA	неoad'ювантна системна хіміотерапія
ADJ	ад'ювантна системна хіміотерапія
PO	перед- та післяопераційна
NoC	група без системної хіміотерапії
PFS	виживаність без ознак прогресування захворювання
CRS-NIPEC	циторедукція з подальшим застосуванням гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії
ДЗМО	дифузна злюжкісна мезотеліома очеревини
МО	мезотеліома очеревини
ММО	мультикістозна мезотеліома очеревини
ДДПМО	добре диференційована папілярна мезотеліома очеревини
УЗД	ультразвукова діагностика
КТ	комп'ютерна томографія
ІГХ	імуногістохімічне дослідження
ПЕТ	позитронно-емісійна томографія
СХ	системна хіміотерапія
ВЧ	внутрішньочеревна хіміотерапія
ДІ	довірчий інтервал
ММО	мезотеліома очеревини

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України на основі клінічної настанови *Peritoneal Mesothelioma: PSOGI/EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.02.011>

Адаптація клінічної настанови передбачала внесення в незмінний текст оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в клінічній настанові, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відміняють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Мезотеліома очеревини: Рекомендації клінічної практики від міжнародних організацій PSOGI/EURACAN для діагностики, лікування та спостереження

Вступ

Мезотеліома очеревини (МО) - рідкісне та агресивне первинне злоякісне утворення, яке характеризується поширеними множинними метастатичними пухлинними вузликами, що виникають в очеревині. Згідно із загальноприйнятою класифікацією, розрізняють дифузну злоякісну мезотеліому очеревини (ДЗМО), а також пограничні форми: мультикістозну мезотеліому очеревини (ММО) та добре диференційовану папілярну мезотеліому очеревини (ДДПМО). Незважаючи на новітні досягнення в лікуванні МО, все ж існують труднощі у проведенні рандомізованих досліджень, через те що, у більшості випадків, МО трапляється рідко та має агресивну біологію. З огляду на необхідність стандартизування діагностики та лікування МО, міжнародна група онкології перитонеальної поверхні PSOGI доручила робочому комітету розробити клінічні рекомендації.

Узагальнивши літературні дані, робочий комітет відібрав 39 експертів, виходячи з їх досвіду лікування МО та дотримуючись, при цьому, чітких вимог щодо кваліфікації у сфері рідкісних захворювань очеревини, встановлених французькою мережею RENAPE. До кола цих експертів потрапили хірурги, які спеціалізуються на лікуванні злоякісних пухлини очеревини, а також, додатково медичні онкологи та морфологи. Відповідно до методології Delphi, процес голосування проходив у 3 етапи, кожен з яких складався з 42 питань, присвячених лікуванню мезотеліоми очеревини. А, для того, щоб оцінити рекомендації, була прийнята система GRADE, яка вважається найбільш влучним підходом до такого рідкісного захворювання (Таблиця 1). Методологію процесу консенсусу викладено в іншому виданні [1]. Тут представлено практичні клінічні рекомендації для діагностики, лікування та спостереження ДЗМО, ММО та ДДПМО. Результати цього консенсусу були представлені та обговорені на пленарному засіданні на міжнародній зустрічі PSOGI 2018 у Парижі.

Дифузна злоякісна мезотеліома очеревини (ДЗМО)

Частота випадків та епідеміологія

Злоякісна мезотеліома - це пухлина, яка вражає серозні оболонки утворені мезотелієм, такі як плевра, очеревина, перикард і піхвова оболонка яєчка. Дифузна злоякісна мезотеліома очеревини (ДЗМО) трапляється у 7-30% всіх випадків [2]. Частота діагностування ДЗМО значною мірою варіюється географічно. Найвищі показники спостерігаються у Великобританії, Австралії та Новій Зеландії, в той час як найнижчі - в Японії, Словенії та інших країнах центральної Європи. У Сполучених Штатах (США) рівень захворюваності сягає у середньому показника 1,94 та 0,41 на 100 000 чоловіків та жінок відповідно [3,4]. Передбачається, що в проміжку між 2005 і 2050 роком, у США буде діагностовано близько 94 000 нових випадків плевральної мезотеліоми та 15 000 випадків ДЗМО[2]. В той час як існує суттєва перевага в кількості чоловіків з діагнозом плевральна мезотеліома, із 300-400 нових випадків ДЗМО щороку, їх частота серед чоловіків і жінок у США залишається однаковою [5].

Азбест є визнаним канцерогеном, який призводить до виникнення мезотеліоми плеври [4,6]. Хоча існує нижча кореляція, однак азбест, також, є фактором ризику і для ДЗМО. Близько 33-50% пацієнтів з діагнозом ДЗМО повідомляють про те, що вони в минулому піддавалися впливу азбесту [4,7]. Час і тривалість впливу не корелюють безпосередньо з розвитком хвороби: існують випадки, коли довготривалий вплив азбесту не призводив до виникнення мезотеліоми, але є й такі, де нетривалий контакт спричиняв утворення значної пухлинної маси. Багато спостережень та рандомізованих досліджень, з використанням КТ грудної клітки для протоколів скринінгу легень, проводилось над працівниками, які піддавалися впливу азбесту, в рамках Міжнародної програми боротьби з

раком легень на ранніх стадіях IELCAP[8], Національного дослідження скринінгу легень NLST [9], та італійського скринінгу раку легень ITALUNG [10]. Однак, жодної програми чи протоколу скринінгу для виявлення ДЗМО на ранній стадії не було запропоновано, незважаючи на відносно стійку епідеміологічну кореляцію з експозицією азбесту.

Таблиця 1. Рівень доказів та градація рекомендацій

Рівень доказів

A	Високий	Маловірогідно, що подальші дослідження змінять впевненість в оцінці ефекту
B	Помірний	Вірогідно, що подальші дослідження матимуть вагомий вплив на впевненість в оцінці ефекту і можуть змінити оцінку.
C	Низький	Дуже вірогідно, що подальші дослідження матимуть вагомий вплив на впевненість в оцінці ефекту і, скоріше за все, змінять оцінку.
D	Дуже низький	Будь-яка оцінка ефекту є дуже непевною

Сила рекомендації

I	Суворо обов'язкова	Повинна завжди здійснюватися
II	Помірно обов'язкова	Може розглядатися
III	Необов'язкова	Не повинна розглядатися
IV	Не рекомендовано	Не має значення і ніколи не повинна розглядатися

Рекомендація 1

Хоча існує мало доказів, однак особам, які піддаються впливу азбесту чи мали контакт з ним у минулому, все ж рекомендується пройти скринінгову програму, а також здійснювати УЗД очеревини щорічно, щоб підвищити шанс виявлення пухлини на ранній стадії.

Рівень доказів: D

Сила рекомендації: II

Консенсус: 10/27 (37%)

Діагностика та патологія

Клінічна картина

Клінічна картина ДЗМО у більшості випадків є безсимптомною. Будь-які прояви хвороби є нечіткими і неточними. Більшість випадків захворювання діагностується на пізній стадії, і, в середньому, часовий проміжок від появи симптомів до постановки діагнозу складає близько 4 місяців, що свідчить про підступний характер цього захворювання. Посилаючись на багатоцентрові когортні дослідження, найчастішими симптомами/ознаками є асцит (77%), абдомінальний біль (69%), астения (43%), втрата ваги (32%), анорексія (30%) та збільшення черевної порожнини (30%) [11]. У багатьох випадках ДЗМО виявляється випадково: під час операцій на черевній порожнині (у пацієнтів з повільно прогресуючим перебігом захворювання), або ж як супутній прояв інших патологій. Диференціальна діагностика може включати такі часті патологічні стани, як наявність перитонеальних метастазів від пухлин шлунково-кишкового тракту або раку яєчників.

Морфологічна діагностика

Патологічна діагностика ДЗМО повинна включати сукупний розгляд належних клінічних, рентгенологічних та хірургічних даних. Мезотеліома часто представлена рецидивуючими серозними випотами, а отже зразки аспірату в подальшому відправляють на цитологічне дослідження. Постановка остаточного діагнозу ДЗМО за допомогою лише

цитології залишається спірною та проблемною, оскільки діагностична чутливість такого методу коливається від 30% до 75% [12]. Цей широкий діапазон чутливості (високий рівень хибно-негативних результатів), пов'язаний радше із забором матеріалу, а не з інтерпретацією результатів; також, слід зазначити, що існує значне співпадіння в ознаках атипії та імунореактивності при доброякісній реактивній та злоякісній проліферації мезотеліальних клітин. Окрім того, злоякісні клітини при саркоматоїдній ДЗМО не потрапляють у випіт, тобто він може містити тільки поверхневі реактивні епітеліоїдні клітини мезотелію, що може призвести до хибних висновків патологоанатомом. Одна із ключових гістологічних діагностичних особливостей ДЗМО пов'язана з неможливістю оцінки проникнення ракових клітин в початкову тканину (не грануляційну тканину) в зразках ексфолювативної цитології, що в подальшому перешкоджає постановці точного цитологічного діагнозу і підкреслює важливість тісної кореляції з клінічними даними та результатами діагностичної візуалізації [13]. Крім того, цитологічний аналіз не дозволяє оцінити проліферативний індекс за допомогою Ki-67, який можна було б розцінювати як важливий прогностичний фактор, і, який відіграє фундаментальну роль у прийнятті терапевтичних рішень [14].

Рекомендація 2

Для морфологічної діагностики МО обов'язковим є аналіз належних зразків тканин, отриманих шляхом трепан біопсії або діагностичної лапароскопії, а не цитологічне дослідження серозної рідини чи матеріалу методом тонкогілкової аспіраційної біопсії.

Рівень доказів: А.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 27/27 (100%)

Патологічна діагностика

Більшість типів ДЗМО можна легко ідентифікувати або запідозрити при звичлому фарбуванні гематоксиліном-еозином. Згідно з оновленою класифікацією (2015 року) від Всесвітньої організації охорони здоров'я [15], ДЗМО має три основні гістологічні підтипи: епітеліоїдний, саркоматоїдний та змішаний (двофазний). Для постановки точного діагнозу ДЗМО, необхідно провести комплексне обстеження пацієнта, включаючи імуногістохімію (ІГХ). Позитивними маркерами ІГХ є: Кальретинін (білок щільних контактів), Цитокератин 5/6 (базові кератини середнього розміру), WT-1 (ген-онкосупресор), Подопланін (трансмембранний мукопротеїн) та Тромбомодулін (поверхневий глікопротеїн, який бере участь у регуляції внутрішньо-судинного згортання). Негативними маркерами ІГХ є Клаудин 4, TTF-1 та СЕА [3]. Згідно із Заявою про консенсус щодо патологічної діагностики, виданою у 2017 році Міжнародною групою з діагностики мезотеліоми ІМІГ, для постановки точного діагнозу у складних випадках, рекомендується отримання висновку незалежного експерта [13].

Рекомендація 3

Обов'язкова гістологічна оцінка діагнозу ДЗМО патологоанатомом, який спеціалізується на злоякісних утворах перитонеальної поверхні (англ. Peritoneal Surface Malignancies - PSM).

Рівень доказів: А.

Сила рекомендації: I

Консенсус: 27/27 (100%)

Рекомендація 4 (4.1 - 4.8)

Патологічний звіт повинен містити інформацію про гістологічний підтип МО, індекс Ki-67 та стан лімфатичних вузлів (при необхідності). Згадка щодо підтипу епітеліоїдних клітин (тубулопапілярні чи тверді/децидуоїди), інвазивності, швидкості мітозу, ступеню ядерності та розмірів ядер є необов'язковою.

4.1 Гістологічний підтип (епітеліоїдний, двофазний та саркоматоїдний)

Рівень доказів: А.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 27/27 (100%)

4.2 Підтип епітеліоїдних клітин (тубулопапілярні та тверді/децидуоїди)

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 25/27 (92,6%)

4.3 Проліферативний індекс Ki-67

Рівень доказів: А.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 23/27 (85,2%)

4.4 Інвазивність

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 14/27 (51,9%)

4.5 Швидкість мітозу

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 18/27 (66,7%)

4.6 Ступень ядерності

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 21/27 (77,8%)

4.7 Ядерний розмір

Рівень доказів: С.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 23/27 (85,2%)

4.8 Статус лімфовузлів

Рівень доказів: А.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 20/27 (74,1%)

Передопераційна діагностика

Візуалізація

Комп'ютерна томографія (КТ). Публікацій на тему візуалізаційної діагностики ДЗМО є дуже мало. На даний момент КТ вважається найкращим радіологічним методом передопераційної оцінки утворів такого типу. Це пов'язано з доступністю, ціною, швидким виконанням та легкістю в інтерпретації для відносно нетренованого рентгенологічного ока. Більш того, комп'ютерна томографія допомагає виявити захворювання плеври, а саме: злякисний процес або бляшки, утворені в результаті впливу азбесту. Останні дані вказують на те, що КТ, також, може бути корисною у проведенні диференціальної діагностики між ДЗМО та іншими злякисними утворами перитонеальної поверхні [16,17]. Однак, згідно з мета-аналізом КТ переважно недооцінює важкість захворювання при невеликих утворах,

локалізованих в тонкій кишці, аналогічно, як і у випадках візуалізації пухлин очеревини загалом [18,20]. Однак, з огляду на те, що високий перитонеальний раковий індекс (PCI) сам по собі не є критерієм до виключення хірургічного втручання при ДЗМО, це застереження не може створювати обмеження щодо клінічної користі КТ у передопераційному обстеженні пацієнтів з ДЗМО.

Yan et al. здійснили фундаментальне дослідження, в якому описується проведення оцінки резекційності ДЗМО за допомогою КТ [21]. В ході дослідження було проаналізовано передопераційні результати КТ пацієнтів із ДЗМО, яким виконали циторедукцію (CRS) та провели періопераційну внутрішньочеревну хімотерапію. Виходячи з розміру резидуальних пухлинних вузлів після циторедукції, пацієнтів розділили на дві групи, відповідно до повноти циторедукції. Тридцять дев'ять отриманих параметрів КТ співвідносились з адекватністю циторедукції. Сім пацієнтів (64%) у групі субоптимальної циторедукції та два пацієнти (11%) у групі повної циторедукції мали пухлину > 5 см в епігастральній ділянці (P=0,004). Дев'ять пацієнтів (82%) у субоптимальній групі та два пацієнти (11%) в групі адекватної циторедукції мали КТ, яка показувала втрату нормальної архітектури тонкої кишки та її брижі (P<0,001). У складеному аналізі цих двох рентгенологічних характеристик, жоден із пацієнтів з пухлинною масою > 5 см в епігастральній області, з втратою нормальної архітектури тонкої кишки та її брижі, не отримав адекватної циторедукції. У пацієнтів, які не мали цих двох передопераційних результатів КТ, ймовірність адекватної циторедукції склала 94% (рис. 1).

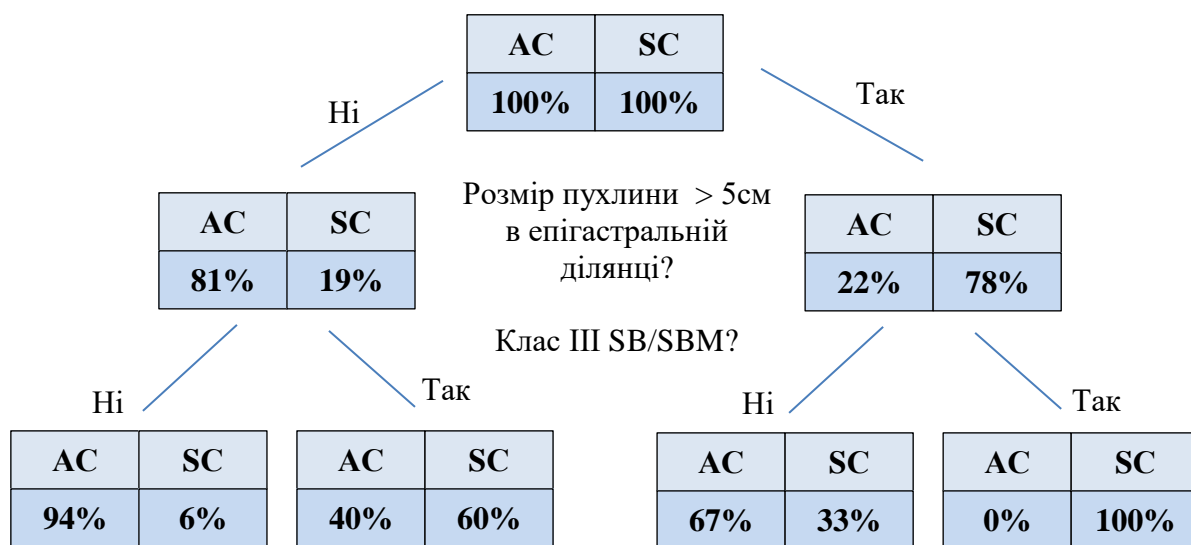


Рисунок 1. Прогностична цінність результатів комп'ютерної томографії за деревоподібною діаграмою

AC - адекватна циторедукція; SC - субоптимальна циторедукція; SB - тонка кишка; SBM- тонка кишка брижі.

Рекомендація 5

КТ-сканування в ході передопераційного обстеження пацієнтів з ДЗМО повинно бути найкращим методом діагностичної візуалізації.

Рівень доказів: А.

Сила рекомендації: I

Консенсус: 27/27 (100%)

Магнітно-резонансна томографія (МРТ). Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є альтернативним методом візуалізації в поперечному розрізі та має перевагу над КТ у визначенні індексу РСІ у випадку злоякісних утворів перитонеальної поверхні [18,22,23]. Однак немає даних, які б свідчили про точність МРТ у виявленні невеликих уражень, визначенні важкості захворювання та оцінці резекційності ДЗМО.

Рекомендація 6

МРТ у діагностичному та передопераційному обстеженні хворих на МО може бути одним із методів діагностичної візуалізації.

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 26/27 (96,3%)

18F-фтордезоксиглюкоза (18F-FDG) - ПЕТ/КТ контрастним посиленням (ПЕТ/КТ) Нещодавно ПЕТ/КТ була внесена в арсенал діагностики МО, з огляду на свою перспективність як інструмент діагностики з чутливістю, специфічністю та точністю у 86%, 89% та 87%, відповідно [24]. Ці дані є обнадійливими, але потребують підтвердження у подальших дослідженнях щодо визначення ролі та потенціалу ПЕТ/КТ у передопераційній діагностиці ДЗМО.

Рекомендація 7

ПЕТ-КТ у діагностичному та передопераційному обстеженні хворих на МО може бути одним із методів діагностичної візуалізації.

Рівень доказів: С.

Сила рекомендації: II

Консенсус: 18/27 (66,7%)

Коментар робочої групи: Застосування ПЕТ-КТ в Україні обмежено у зв'язку з недостатньою кількістю обладнання, і є опціональною процедурою.

Лапароскопія. Сироваткові онкомаркери. Varatti et al. оцінили клінічну користь визначення рівнів сироваткових онкомаркерів у 60 пацієнтів з ДЗМО, обраних на циторедукцію (CRS) та гіпертермічну внутрішньочеревну хіміотерапію (HIPEC) [25]. Сорока шістьом пацієнтам провели адекватну циторедукцію. Базова лінія діагностичної чутливості онкомаркерів CA125, СЕА, СА19.9 та СА15.3 склала 53%, 0%, 4% та 49% відповідно. Коли значення СА125 були виражені як позитивні або негативні відповідно до граничної межі 35 Од/л, позитивні значення були статистично пов'язані з високо-злоякісним гістологічним підтипом пухлини, РСІ > 25 і відсутністю передопераційної системної хіміотерапії. Після проходження адекватної циторедукції і HIPEC, показник СА125 змінився на негативний у 21/22 пацієнтів з початково підвищеними вихідними його рівнями, та залишався підвищеним у 9/9 пацієнтів з персистою макроскопичною пухлиною.

Коментар робочої групи: HIPEC (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*) – дане втручання проводять у кількох високоспеціалізованих онкологічних центрах вітчизняної системи охорони здоров'я, що спеціалізуються на лікуванні PSM.

Існують суперечливі дані щодо прогностичного значення показників концентрації СА125 у сироватці крові. За даними Varatti et al., вони не співвідносяться із загальною виживаністю, згідно з результатами багатоваріантного аналізу [25]. Інші науковці, однак, знайшли такий зв'язок та включили СА125 у формування передопераційної номограми [26].

Біологічний механізм, який поєднує підвищення рівня СА125, пухлинотворення та прогресування захворювання у випадку ДЗМО остаточно не з'ясований. Rump et al. описали механізм зв'язування СА125 з мезотеліном - циркулюючою формою мембранозв'язаного глікопротеїну з молекулярною масою 40 кДа, який зазвичай присутній на мезотеліальних

клітинах. Вони припустили, що цей механізм може сприяти перитонеальній дисемінації, шляхом ініціювання прикріплення злоякісних клітин до мезотеліального епітелію [27]. Bruno et al., нещодавно, досліджували ефективність мезотеліну у діагностиці ДЗМО [28]. У диференціальній діагностиці ДЗМО з іншими видами злоякісних утворів перитонеальної поверхні відповідно до аналізу кривої ROC, при граничному значенні 5,21 нг/дл, мезотелін мав чутливість, специфічність, позитивні та негативні прогностичні значення 70%, 100%, 100% та 61% відповідно. Ці дані мають особливу вагу в діагностичному і терапевтичному плані, оскільки мезотелін є важливим показником для медикаментозної терапії. В перспективному неконтрольованому дослідженні, Аमतуксимаб - химерне антимезотелінове антитіло, в поєднанні з Цисплатин/Пеметрекседом показав обнадійливий онкологічний результат при нерезекційній плевральній мезотеліомі [29]. Ця ж комбінація наразі перебуває на етапі оцінки, тобто у фазі II рандомізованого дослідження, у пацієнтів із злоякісною плевральною мезотеліомою (NCT02357147). Прогностичне значення мезотеліну у МО ще потребує уточнення.

Коментар робочої групи: станом на 01.11.2021 лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою аматуксимаб – моноклональне антитіло проти мезотеліна MORAb-009 в Україні не зареєстровано.

Рекомендація 8

Аналіз на визначення вихідного рівня CA125 у сироватці крові може бути включений в передопераційне обстеження пацієнтів з ДЗМО.

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 14/27 (51,9%)

Рекомендація 9

Аналіз на визначення вихідного рівня мезотеліну в сироватці крові може бути включений до передопераційного обстеження пацієнтів з ДЗМО.

Рівень доказів: С.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 23/27 (85,2%)

В деяких дослідженнях, де розглядається клінічна користь лапароскопії в передопераційній діагностиці злоякісних утворів перитонеальної поверхні, однією з основних її переваг виділяють точність оцінки резекційності пухлини, що дозволяє в подальшому обмежити проведення непотрібних лапаротомій, а також знизити виникнення ускладнень та смертності, пов'язаних з лапароскопією [30-33]. Хоча лапароскопія поступається відкритій хірургії в оцінці індексу PCI перитонеальних метастазів від колоректального раку [34], однак було доведено, що цей метод діагностики перевершив КТ в оцінці обмежених перитонеальних метастазів [31]. Основні проблеми, пов'язані з лапароскопією, стосуються обмеженої можливості її виконання у випадку пацієнтів з ознаками «гострого живота» (через попереднє хірургічне втручання або велику пухлинну масу), що призводить до неповного передопераційного обстеження черевної порожнини [35]. Крім того, існують свідчення про ризик виникнення рецидиву в місці трокарних проколів, коли йдеться про злоякісні утвори перитонеальної поверхні [36,37].

Існує одна публікація, в якій розглянуто діагностичну ефективність передопераційної лапароскопії у випадках ДЗМО. Laterza et al. зробили звіт спостереження за 33 пацієнтами із ДЗМО, яким було здійснено циторедукцію (CRS) та HIPEC [38]. В ході лапароскопічного обстеження, у 30 із 33 пацієнтів (91%) перитонеальна пухлина була оцінена як резекційна. 29 пацієнтам з цієї групи було здійснено повну циторедукцію (CC-0/1) і одному - неповну. Троє пацієнтів не піддавалися повній циторедукції за висновками лапароскопії, тож їм було виконано субоптимальну циторедукцію. Чутливість, специфічність, позитивне та негативне

прогностичне значення та точність становили 100%, 75%, 97%, 100% та 96,9% відповідно. Що стосується специфічного місця розповсюдження, то у жодного пацієнта не було виявлено пухлинного ураження в епігастральній ділянці > 5 см діаметром, як під час лапароскопічного, так і хірургічного втручання. Масове ураження тонкої кишки та її брижі було виявлено у трьох пацієнтів при лапароскопії, але в ході хірургічного втручання - підтверджено у чотирьох. Ці дані підкреслюють доцільність лапароскопії в оцінці резекційності ДЗМО.

Зважаючи на факт, що прогноз проведення повної циторедукції більше залежить від досвіду оперуючого хірурга, ніж від мінімально інвазивної техніки лапароскопії, тому, очевидно, що лапароскопію повинен виконувати хірург - фахівець у галузі злоякісних утворів перитонеальної поверхні, для забезпечення точної оцінки резекційності. Однак, це твердження залишається контраверсійним, оскільки у дослідженні Laterza et al. хірурги загальної практики, без досвіду проведення циторедукції та HIPEC, таки виконували лапароскопію, а записи процедури потім уже розглядалися хірургом, який здійснював циторедукцію [38].

Рекомендація 10

Лапароскопічна діагностика під час передопераційної підготовки пацієнтів з ДЗМО може проводитись для того, щоб точніше охарактеризувати індекс PCI перед операцією та визначити резекційність пухлини.

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 13/19 (68,4%)

Рекомендація 11 (11.1 - 11.5)

Передопераційну лапароскопію повинен проводити хірург з досвідом у галузі злоякісних утворів перитонеальної поверхні, з введенням троакарів по середній лінії та можливістю їх видалення в подальшій операції, з метою запобігання рецидиву в місці трокарних проколів; з ретельним дослідженням черевної порожнини та визначенням перитонеального ракового індексу PCI, серозної рідини та брижі. Біопсію діафрагмальної очеревини пов'язують з виникненням місцевої запальної реакції та утворенням спайок, що перешкоджає подальшому проведенню діафрагмальної перитонектомії, тому її слід уникати. Можна здійснювати відеозапис процедури.

11.1 Процедура, проведена хірургом з досвідом роботи в галузі злоякісних утворів перитонеальної поверхні.

Рівень доказів: А.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 24/27 (88,9%)

11.2 Розташування троакарів посередині

Рівень доказів: А.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 24/27 (88,9%)

11.3 Протягом усього дослідження черевної порожнини та визначенням перитонеального ракового індексу PCI, серозної рідини та брижі

Рівень доказів: А.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 26/27 (96,3%)

11.4 Біопсія діафрагмальної очеревини

Рівень доказів: С.
Сила рекомендації: III.
Консенсус: 15/27 (55,6%)

11.5 Відеозапис процедури

Рівень доказів: С.
Сила рекомендації: II.
Консенсус: 23/27 (85,2%)

Лікування ДЗМО

Прийняття терапевтичних рішень

Управління терапевтичним процесом міждисциплінарною командою (МДК) вважається найкращою практикою лікування, а також невід'ємною складовою скоординованої допомоги в онкології [39]. Зустрічі МДК спрямовані на співробітництво всього медичного персоналу та лікарів, які займаються лікуванням специфічних пухлин, а їх підхід до лікування керується готовністю опиратись на науково обґрунтовані клінічні рішення, а також координувати надання допомоги на всіх етапах терапевтичного процесу, заохочуючи пацієнтів, у свою чергу, активно дбати за себе [40].

Рекомендація 12

Вибір найкращої стратегії контролю над перебігом захворювання у пацієнтів з ДЗМО багатопрофільною командою, яка займається або спеціалізується на злоякісних утворах перитонеальної поверхні, є обов'язковим.

Рівень доказів: А.
Сила рекомендації: I.
Консенсус: 26/27 (96,3%)

Варіанти та стратегії лікування

ДЗМО – це рідкісне та важке захворювання [41]. У зв'язку з тим, що такий вид раку зустрічається зрідка, не існує рандомізованих досліджень фази III, які б оцінювали будь-який режим системної хіміотерапії (СХ) у даній гістології. Більшість досліджень є ретроспективними та мають низький рівень доказовості [42-46], [47-49]. Основний протокол СХ, який застосовується у лікуванні ДЗМО, був оцінений у проспективних дослідженнях на пацієнтах з мезотеліомою плеври [50]. З того часу, ретроспективний аналіз припускає, що ця стратегія також ефективна у стосунку до пацієнтів із ДЗМО [46,48]. Спокуса екстраполяції онкологічних результатів з плевральної на перитонеальну мезотеліому є великою, але такий метод своєю опосередкованістю ще більше занижує вагомі докази, згідно з системою GRADE. Ці дві патології мають спільні риси, але, водночас, значні біологічні відмінності. Відсутність чітких директив та невизначеність користі СХ призвели до того, що вона пропонується в індивідуальному порядку, час проведення процедури, в значній мірі, залежить від вибору онкологічної команди та/або у термін, зручний для хірурга.

Основні прогностичні фактори залежать від гістологічних даних (епітеліоїдний тип має кращий прогноз, ніж саркоматоїдний або двофазний), також, від наявності ураження лімфатичних вузлів та оцінки повноти циторедукції (CC-0/1 краще, ніж CC-2 і CC-3), при цьому, проведення операції забезпечує найбільш тривале виживання для пацієнтів з ДЗМО [51]. Повна циторедукція (CRS), зазвичай, поєднується з HIPEC (з різними протоколами), що, згідно публікацій, дає позитивні онкологічні результати. Також, відомо, що й інші параметри мають прогностичне значення, наприклад, солідний підтип (є незалежним негативним прогностичним фактором для загальної виживаності) [52] або експресія Ki-67 (є незалежним негативним прогностичним фактором для загальної виживаності, якщо > 9%) [14]. Інші види внутрішньочеревної (ВЧ) хіміотерапії, також, можна поєднувати з CRS-HIPEC та системною хіміотерапією, в неоад'ювантній або ад'ювантній схемі лікування, такі

як ЕРІС (Рання післяопераційна внутрішньочеревна хіміотерапія) або NIPES (Норматермічна внутрішньочеревна хіміотерапія) [53].

Коментар робочої групи: прогностичним критерієм ефективності CRS є показник повноти циторедукції (*completeness of cytoreduction score* — CC):

- CC-0 — макроскопічні резидуальні пухлинні вогнища на очеревині після CRS відсутні;
- CC-1 — резидуальні вогнища діаметром не більше 2,5 мм;
- CC-2 — розмір резидуальних вузликів від 2,5 мм до 2,5 см;
- та CC-3 — розмір резидуальних пухлинних вузлів більший за 2,5 см.

Оцінити ці комбінації є доволі складно, через відмінності в показах та протоколах, які застосовувались. На етапі діагностики, вибір стратегії лікування, в основному, керується резекційністю перитонеальних метастазів (з метою досягнення повної циторедукції), а також загальною фізичною готовністю пацієнта до серйозного втручання. За результатами комплексної передопераційної підготовки, пацієнтів можна розділити на три групи (рис. 2):

- Пацієнти з екстра-перитонеальними метастазами та/або незадовільним загальним станом, який не дозволяє проведення серйозних хірургічних втручань у черевній порожнині та/або з явно нерезекційними перитонеальними метастазами, виявленими на початковому дослідженні;

- Пацієнти, без екстра-перитонеальних метастазів, що фізично готові до серйозного хірургічного втручання у черевній порожнині, з пухлиною, яка піддається повній резекції;

та

- Пацієнти, які не мають екстра-перитонеальних метастазів, не є фізично готовими до серйозного хірургічного втручання у черевну порожнину, з пухлиною, яка не повністю піддається резекції або піддається резекції ціною кількох резекцій кишківника, що, в свою чергу, сприятиме появі післяопераційних ускладнень (гранично-резекційна пухлина).

Пацієнти першої групи можуть отримати позитивний результат від паліативного лікування, зокрема від СХ, а також від лікування, спрямованого безпосередньо в порожнину очеревини, а саме: внутрішньочеревної (ВЧ) хіміотерапії. Хірургічне втручання можна розглядати у разі кишкової непрохідності або неконтрольованого болю у животі.

У другій групі основне завдання полягає в тому, щоб запропонувати стратегію радикального лікування, яка базується на проведенні повної циторедукції у поєднанні з NIPES. Існують, однак, дискусії на предмет показань до СХ, її тривалості та режиму.

У третій групі в передопераційному лікуванні варто обговорити можливість підготовки пацієнта до радикального хірургічного втручання. Найбільший виклик тут полягає у намаганнях підвищити ймовірність проведення радикальної хірургії. Адже, зменшення обсягу поширення перитонеальної пухлини шляхом добре переносимого та ефективного передопераційного лікування є ключовим аспектом у збільшенні рівня резекційності та зменшення післяопераційних ускладнень.

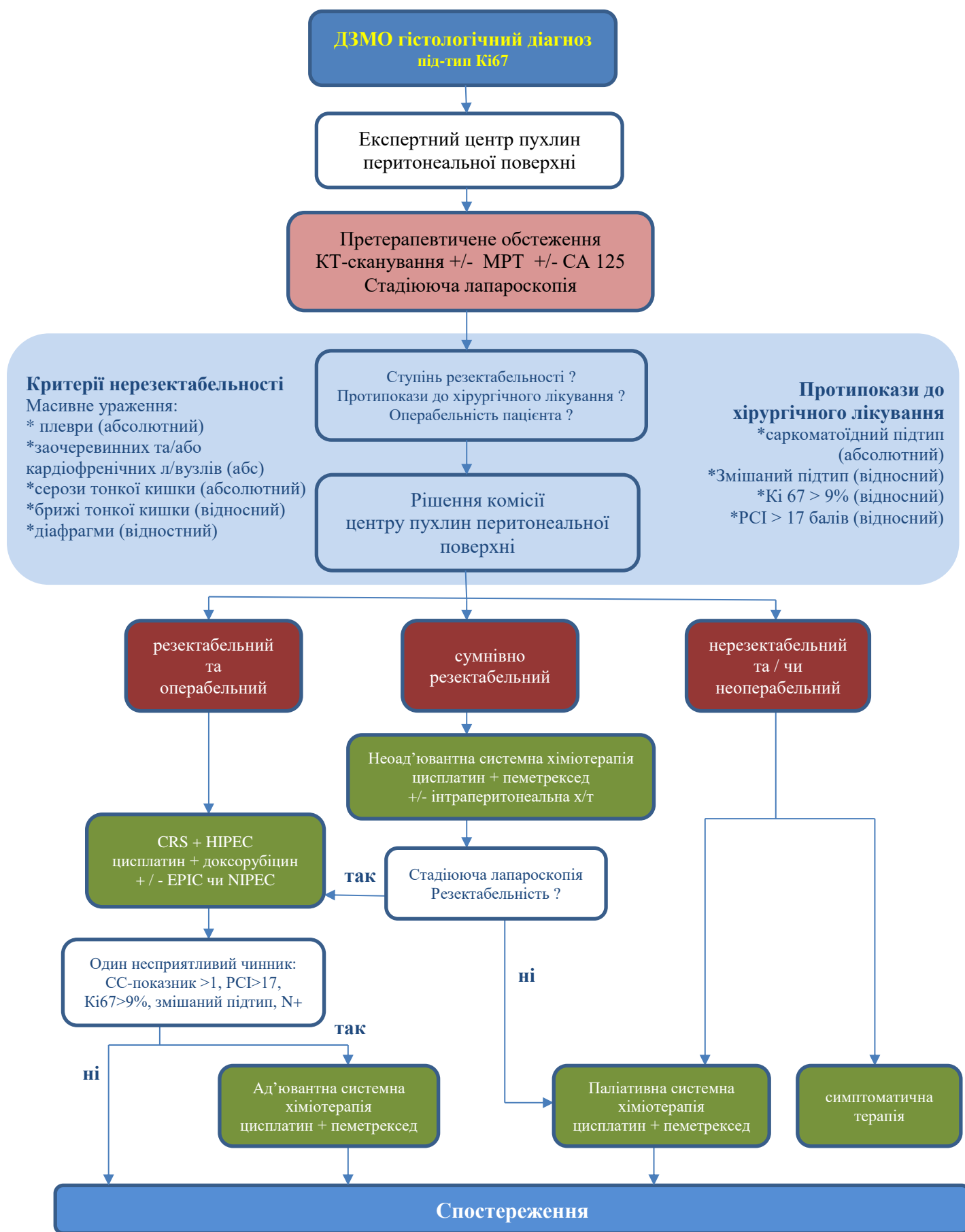


Рисунок 2. Алгоритм лікування ДЗМО

Поєднання цисплатину та пеметрекседу є загально визнаним стандартним протоколом системної хіміотерапії першої лінії в лікуванні злоякісної мезотеліоми плеври. Ця терапія базується на результатах III фази дослідження, в якому взяло участь 456 пацієнтів (226 з них отримували пеметрексед та цисплатин, 222 - тільки цисплатин, а 8 - не отримували жодного з препаратів) [50]. Медіана виживаності у групі пеметрексед/цисплатин становила 12,1 місяця на противагу 9,3 місяця у контрольній групі ($P=0,020$). Середній час до прогресування хвороби був значно довшим у групі пеметрексед/цисплатин: 5,7 місяця на противагу 3,9 місяця ($P=.001$). Рівень відповіді на лікування склав 41,3% у групі пеметрексед/цисплатин на противагу 16,7% у групі контролю ($P<0,0001$). Разом з пеметрекседом слід регулярно вводити фолієву кислоту та вітамін B12, щоб знизити мієлосупресивну токсичність [50].

Немає контрольованих даних щодо паліативних пацієнтів з ДЗМО. Багато протоколів застосовувалось ще до рандомізованого дослідження мезотеліоми плеври командою Vogelzang et al. [54]. У вичерпному огляді з мета-аналізом Berghmans et al. зібрали результати різних протоколів СХ у лікуванні мезотеліоми плеври та очеревини [42]. Порівнювались чотири групи препаратів: цисплатин без доксорубіцину (20 досліджень); доксорубіцин без цисплатину (8 досліджень); поєднання цисплатину з доксорубіцином (6 досліджень) та режими лікування без цисплатину або доксорубіцину (54 досліджень). Оцінювалась, також, якість дослідження. Загальна відповідь на лікування була кращою при комбінації цисплатину та доксорубіцину. Рівень відповіді значно різнився між режимами лікування цисплатином та карбоплатином (24,0% на противагу 11,6%; $P=0,004$). Режими лікування з поєднанням двох препаратів показали значно вищий рівень відповіді, ніж режими монотерапії (22,6% на противагу 11,6%; $P <0,001$). Після поділу дослідів на дві групи, відповідно до показника якості дослідження, були зроблені ті ж висновки щодо частоти відповідей [42].

Після рандомізованого дослідження Vogelzang et al., серед пацієнтів, ще до затвердження режиму лікування, спостерігався попит на доступ до пеметрекседу. Так, Міжнародна програма розширеного доступу (EAP), створена Елі Ліллі, та Управління з контролю за продуктами та ліками сприяли у наданні пеметрекседу пацієнтам з мезотеліомою на гуманітарних засадах до отримання офіційного дозволу від контролюючих органів. Два дослідження оцінювали пеметрексед за допомогою нерандомізованого відкритого дослідження в Європі та США [45,46]. Carteni et al. та Jänne et al. подали результати по 109 та 98 пацієнтах з підтвердженою нерезекційною ДЗМО, які отримували принаймні 1 дозу пеметрекседу окремо або в комбінації з цисплатином або карбоплатином. Результати узагальнено у Таблиці 2.

Таблиця 2. Літературні дані щодо оцінки паліативної системної хіміотерапії у пацієнтів з ДЗМО (дифузна злоякісна мезотеліома очеревини)

Автори	Тип дослідження	N	Режим (%CN)	Мед.вік	Частота відповідей	DCR (95% CI)	TtDP	OS
2009 Carteni G et al.	Нерандомізовані відкриті дослідження	109	PEM-CIS : 37 (65%) PEM- CARBO : 34 (50%) PEM : 38 (21%)	56.0 58.5 62.0	20% (7.7-38.6) 24% (10.3-43.5) 13% (3.5-29.0)	76% (56.5-89.7) 50% (31.9-68.1) 80% (61.4-92.3)	na na 6,2 mo	1-year OS 57% (10.3-100) na 42% (4.6-78.4) Med OS PEM: 10,3 mo
2005 Jänne PA et al	Нерандомізовані відкриті дослідження	98	PEM-CIS : 47 PEM : 26 Prev Treat. : 43 Chemo-naïve : 28	na na 58 65	29.8% (17.3-44.9) 19.2% (6.6-39.4) 23.3% (11.8-38.6) 25% (10.7-44.9)	70% 73% 72% 68%	na	Med OS PEM-CIS: 13.1 (8.6- 13.1) PEM: 8.7 mo (5.4-*)
2008 Simon GR et al.	Фаза 2 випробування	20	Гемцитабін + Пеметрексед	67,5	CR: 0 PR: 15% (3.2-37.9) SD: 35% (15.4- 59.2) P: 25%	50% (27.2-72.8)	10,4 mo (5.3%- nr)	Med OS 26,8 mo (11.7%-nr; 50% censored) 1-year OS 67.5% (46.0-89.0)

Скорочення: ДЗМО - дифузна злоякісна мезотеліома очеревини; N - кількість випадків; % CN - відсоток пацієнтів, які не отримували хіміотерапію; DCR - рівень контролю захворювання (повна відповідь + часткова відповідь + стабільне захворювання); P - прогресія; OS - загальна виживаність; PEM - пеметрексед, PEM-CIS - комбінація внутрішньовенного пеметрекседу та цисплатину; PEM-CARBO - комбінація внутрішньовенного пеметрекседу та карбоплатину; na - недоступний; TtDP - час до прогресування захворювання; міс, місяці; nr - не досягнуто.

* Невідомо в результаті цензури

З серії пацієнтів Jänne et al., 33% раніше пролікованих та 21% пацієнтів, які ще ніколи не проходили хіміотерапію, отримали по мінімум 6 циклів терапії. Дослідження у європейській серії проходило без перерв, спричинених появою ускладнень або лабораторною токсичністю. Jänne et al., однак, повідомили про смерть одного з пацієнтів в результаті токсичності препарату [45].

У двох серіях показники відповіді на лікування були кращими при комбінованому застосуванні пеметрекседу з платиновим агентом, ніж при його одиночному введенні (Таблиця 2). Відповідь на пеметрексед та цисплатин становила до 30% [45]. Медіана виживаності пацієнтів після монотерапії пеметрекседом становила 10,3 місяця та 8,7 місяця у серіях Carteni et al. та Jänne et al. відповідно. Carteni et al. подали дані про річну виживаність пацієнтів після терапії пеметрекседом/цисплатином та пеметрекседом - 57% (10,3-100) та 42% (4,6-78,4), відповідно [46]. У дослідженні Jänne et al. медіана виживаності становила 13,1 місяці (95% ДІ, 7,8-13,1 місяця) у пацієнтів, які раніше проходили лікування, і не була досягнута пацієнтами, які попередньо не отримували хіміотерапії [45]. Отже, протипухлинна дія пеметрекседу у пацієнтів з нерезекційною ДЗМО свідчить про те, що показники відповіді будуть в тих самих межах, що і при плевральному ураженні.

На закінчення, невелике багатоцентрове дослідження фази II пеметрекседу в поєднанні з гемцитабіном було проведено для 20 пацієнтів, які не підлягали радикальному хірургічному втручанню (табл. 2) [47]. У цій серії було 14 епітеліоїдних, 2 двофазні та 1 мультикістозна ДЗМО. На момент участі в дослідженні, 15 пацієнтів проходили вже принаймні одну хірургічну процедуру, пов'язану із захворюванням, та у чотирьох пацієнтів було проведено радикальне хірургічне втручання. П'ятнадцять пацієнтів пройшло 4 цикли хіміотерапії або більше. Зафіксовано один випадок смерті після першого лікування, внаслідок розвитку поліорганної недостатності, пов'язаної з медикаментозним лікуванням. Ще 5 пацієнтам довелося припинити терапію через надмірну токсичність. Найпоширенішим проявом гематологічної токсичності 3-4 ступеня була нейтропенія (12 пацієнтів; 60%), у восьми пацієнтів - 4 ступеня (40%). Двоє пацієнтів (10%) мали фебрильну нейтропенію та один пацієнт (5%) - анемію 4 ступеня. Онкологічні результати наведені в таблиці 2. Частота контролю захворювання становила 50% (95% ДІ, 27%-73%). Медіана виживаності до прогресування хвороби становила 10,4 місяця. Медіана загальної виживаності для всіх пацієнтів становила 26,8 місяця [47]. Ці результати важко інтерпретувати через присутність в цій малій когорті 1 пацієнта з мультикістозною мезотеліомою, яка має набагато кращий прогноз. Ці перспективні онкологічні результати врівноважуються вагою ускладнень, які спостерігаються при застосуванні цієї комбінації.

Рекомендація 13

Неоперабельним та/або нерезекційним пацієнтам з ДЗМО (паліативним пацієнтам), слід пропонувати системну хіміотерапію на основі платини, а не найкращу симптоматичну терапію. Найкращий режим лікування - комбінація цисплатину та пеметрекседу, інша опція - поєднання цисплатину з гемцитабіном.

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 25/27 (92,6%)

Періопераційна системна хіміотерапія у пацієнтів, що піддаються повторній терапії

Три ретроспективних дослідження на великих когортах пацієнтів з ДЗМО оцінювали вплив періопераційного протоколу СХ у стратегії радикального лікування ДЗМО [55-57]. У Таблицях 3 та 4 показано синтезовані дані цих 3-х серій, згідно протоколу системної хіміотерапії: неоад'ювантна (NA), ад'ювантна (ADJ), перед- та післяопераційна (PO) і група без СХ (NoC). У дослідженні Deraco et al. брало участь 119 пацієнтів - всі повинні були

пройти СХ, тобто пацієнти групи NoC цього дослідження не були готові прийняти СХ через фізичний стан [55]. Пацієнтам з поганим загальним станом або сумнівною резекційністю, передопераційну хіміотерапію проводили з неоад'ювантною метою. У серії досліджень Naffouje et al., немає доступної інформації щодо критеріїв зачислення пацієнтів до тієї чи іншої групи, тоді як у третій серії це було іноді питанням основної стратегії лікування, іноді з онкологічних причин, але без чітких даних [56,57]. Тим не менше, значна частина пацієнтів групи NA попередньо отримала СХ згідно зі стандартним протоколом. Найчастіше застосовуваним режимом СХ були пеметрексед у поєднанні з платиновим агентом [55,56].

У двох серіях не було суттєвої різниці між підгрупами з точки зору онкологічних результатів [55,57]. На противагу цьому, Керенекіан et al. показали значне зниження показника виживання при застосуванні неоад'ювантної хіміотерапії (NA), навіть враховуючи основні прогностичні фактори [56]. При медіані спостереження тривалістю 61 місяць, 5-ти річна виживаність становила 40%, 67%, 62% та 56%, а медіана виживаності - 37, 82, «не досягнута», 71 місяців для груп NA, ADJ, PO та NoC відповідно (P=0,049). Єдиний фактор, незалежно пов'язаний з поліпшенням загальної виживаності у багатоваріантному аналізі, полягав у відсутності неоад'ювантної СХ (HR, 2,30; 95% ДІ, 1,07-4,94; P =0,033) [56]. Аналогічний результат отримано у серії Deraco et al., де неоад'ювантний протокол був незалежно пов'язаний з нищим рівнем виживаності без ознак прогресування захворювання (англ. progression-free survival - PFS) [55].

Передопераційна СХ не була пов'язана ні з показником СС при циторедукції (CRS), ні з рівнем ускладнень 3-5 [55,56]. Deraco et al. повідомив, що неоад'ювантна (NA) хіміотерапія в комбінації платинум-пеметрекседом викликала відповідь (повну+часткову) та контроль захворювання (повний + частковий + стабільна хвороба) - 31% та 86%, в той час як поєднання платини та гемцитабіну дала відповіді 27 і 82% відповідно. Медіана PFS становила 14,4 місяця для обох комбінацій. Медіана загальної виживаності не була досягнута для платини та пеметрекседу, а для комбінації платини та гемцитабіну вона становила 31,4 місяця.

Таблиця 3. Три дослідження з оцінкою періопераційної системної хіміотерапії у пацієнтів з ДЗМО

Authors	Study type	N	N	Med FU	Med OS	OS	Prognosis factors
<i>Deraco M et al.</i> 2013	Monocentric retrospective	116	NA: 60 ADJ: 30 NoC: 26	33 mo	PEM-CIS: nr PEM-GEM: 31.4 mo		CC-score NA ECOG>2 PCI>20
<i>Kerpenekian V et al.</i> 2016	Multicentric retrospective	126	NA: 42 ADJ: 16 PO: 20 NoC: 48	61 mo	37 82 Nr 71	<u>40%</u> <u>67%</u> <u>62%</u> <u>56%</u>	CC-score NA
<i>Naffouje SA et al.</i> 2018	National database analysis	<u>1740</u>	NA: 55 ADJ: 228 NoC: 169 SC: 684 NoT: 604	N/A	52,3 55,0 57,4 11,1 3,6	<u>50%</u> <u>55%</u>	

NA – неоад'ювантна хіміотерапія; ADJ – ад'ювантна хіміотерапія; NoC – без системної хіміотерапії; PO – перед- та після операційна хіміотерапія; NoT - взагалі без лікування; mo - місяць; N/A - не застосовується; N/n - кількість випадків.

Таблиця 4. Онкологічні результати у пацієнтів з ДЗМО відповідно до періопераційної системної хіміотерапії

Table 4. Oncological outcomes according to perioperative systemic chemotherapy protocols in DMPM patients						
SC	N	Med. age	Med. PFS	5-year PFS	Med. OS	OS
NA	60	54.4°	14.4 mo	Na	Plat-pem: nr	3-year OS* Plat-pem: 63% Plat-gem: 42% Others: 48%
	42	56	11	41%	37	40%
	55	55	na	Na	52	50%
ADJ	30	54.4°	na	Na	na	3-year OS* Plat-pem: 63% Plat-gem: 42% Others: 48%
	16	58	78	67%	82	67%
	228	53	na	Na	55	55%
PO	20	58	27	65%	Nr	62%
NoC	26	54.4°			57	
	48	59	13	58%	71	56%
	169	55			57	58%

Outcomes from *Deraco M et al.* study (Ann Surg Oncol - 2013) are presented in blue shape
 Outcomes from *Kepenekian V et al.* study (Eur J Cancer - 2016) are presented in green shape
 Outcomes from *Naffouje SA et al.* study (Med Oncol - 2018) are presented in green shape
 ° determined upon the whole cohort of 116 DMPM patients
 * the 3-year OS was calculated for patients using perioperative chemotherapy (NA or ADJ)

DMPM, diffuse malignant peritoneal mesothelioma; SC, systemic chemotherapy protocol; NA, neoadjuvant systemic chemotherapy; ADJ, adjuvant systemic chemotherapy; PO, perioperative systemic chemotherapy; NoC, no perioperative systemic chemotherapy; N, number of cases; Med. Age, median age in years; N/A, not applicable; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Рекомендація 14

Пацієнтам із ДЗМО, які отримували лікування CRS-НІПЕС, і мали, принаймні один, несприятливий фактор прогнозу (показник $CC > 1$, саркоматоїдний або двофазний підтип, ураження лімфатичних вузлів, $Ki67 > 9\%$, $PCI > 17$) слід пропонувати ад'ювантну комбіновану системну хіміотерапію, а не просто вести спостереження за їх станом.

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: І.

Консенсус: 24/27 (88,9%)

Рекомендація 15

Пацієнтів з ДЗМО, які отримували лікування CRS-НІПЕС* та мали сприятливий прогностичний профіль (повна циторедукція, епітеліоїдний підтип, жодного ураження лімфатичних вузлів, $Ki67 \leq 9\%$ та $PCI \leq 17$) можна лише спостерігати. Користь від ад'ювантної системної хіміотерапії у цих пацієнтів не визначена.

Рівень доказів: В/С (по 48,1% кожен).

Сила рекомендації: II.
Консенсус: 20/27 (74,1%)

Внутрішньочеревна хіміотерапія

EPIC та NIPEC. CRS-*HIPEC* корелює з найкращими онкологічними результатами у пацієнтів з ДЗМО. Для закріплення результатів цього комплексного лікування, Sugarbaker запропонував доповнити його післяопераційною внутрішньочеревною хіміотерапією [58]. Існують два основні методи, такі як: EPIC (рання післяопераційна внутрішньочеревна хіміотерапія) та NIPEC (норматермічна внутрішньочеревна хіміотерапія).

У численних дослідженнях EPIC застосовувалась у різних кількостях, як показано в Таблиці 5 [26,51,59-61]. У більшості когорт EPIC проводили у вибраних пацієнтів - тих, які отримували CRS-*HIPEC*, без чітких критеріїв відбору. Відсутність характеристики та однорідності хіміотерапевтичних препаратів, які застосовувались, а також кількості днів та механізму, згідно з яким вводили EPIC, у поєднанні з невеликою кількістю пацієнтів, які отримували таку терапію, не дозволяють дійти до логічного висновку.

Таблиця 5. Основні дані, пов'язані з EPIC, що використовуються для мезотеліоми очеревини

	N / n	Pathology	EPIC protocol	Duration	Med FU (months)	Morbidity	Survival results (months)
Feldman AL et al. 2003	49/35	Epith: 26 Sarcom: 4 LGPM: 17	5-FU (800 mg/m ²) + paclitaxel (125 mg/m ²)	1 time between POD7 and POD10	28.3 (1-106)	18 in 12 p	Med OS: 92 Med PFS: 17
Elias D et al. 2007	26/2	Epith: 13 Biphas: 1 LGPM: 12	Cisplatin	5 days POD 0 to 4	54 (6-129)	G3-4 : 54%	Med OS nr (>100) Med PFS: 40
Yano H et al. 2009	17/8	Epith: 5 Biphas: 4 LGMP: 8	Doxorubicin (3 mg/m ²) + Cisplatin (20 mg/m ²)	4 days	13.2 (1.2-82.8)	7 p (41%)	Med OS Complete CRS : 44.4 y (21-207) MTD: 1 y (10-171)
	401 p		Cisplatin +				Med OS: 53
Yan TD et al. 2009	HIPEC: 372 EPIC without HIPEC: 12 HIPEC + EPIC: 94	Epith: 318 Sarcom/biphas : 48	Doxorubicin : 16 Paclitaxel: 77 Other: 1	5 days POD 1 to 5	33 (1-235)	G3-4: 127p	EPIC was not an independent factor of better survival
			5-FU (800 mg/m ²) + Paclitaxel (125				Med OS:
Schaub NP et al.	104/69	Epith: 90 Sarcom/biph: 14	mg/m ²) + Paclitaxel (125	5 days POD 7 to 12	49.4 mo (1-195)	N/A	with EPIC: 67 without

	N / n	Pathology	EPIC protocol	Duration	Med FU (months)	Morbidity	Survival results (months)
2013			mg/m ²)				EPIC: 35 P=0,345

Скорочення:

EPIC – рання післяопераційна внутрішньочеревна хіміотерапія; N / n - кількість пацієнтів з мезотеліомою очеревини, які отримували лікування CRS-НІРЕС / CRS-НІРЕС та EPIC; MTD – максимальне видалення пухлини; Epith - епітеліоїдна мезотеліома; Sarcom - саркоматоїдна мезотеліома; Biph - двофазна мезотеліома; POD - післяопераційний день; у – рік (-и); mo – місяць (-ці); p - пацієнт; G3-4 - післяопераційні ускладнення 3 або 4 ступеня.

Нещодавно було проведено ретроспективний аналіз EPIC та NІРЕС у групі із 129 пацієнтів з ДЗМО епітеліоїдного типу, попередньо відкинувши випадки з низьким рівнем злоякісності та низьким ступенем диференційованості пухлини. Три групи проходили наступні процедури: CRS-НІРЕС (42 пацієнти), CRS-НІРЕС-EPIC (58 пацієнтів) та CRS-НІРЕС-EPIC-НІРЕС (29 пацієнтів). NІРЕС проводили з цисплатином та доксорубіцином, EPIC - паклітакселом, NІРЕС - паклітакселом або пеметрекседом. Усі пацієнти, які отримували лікування NІРЕС, пройшли щонайменше 5 з 6-ти циклів. Групові статистичні порівняння показали істотно кращий рівень виживаності у пацієнтів групи NІРЕС (P=0,037). Порівняльний аналіз пацієнтів, які проходили та не проходили NІРЕС дав показник P 0,011 [53]. Додавання EPIC до NІРЕС не показало істотної різниці; однак, при багатократному проведенні циклів NІРЕС, повідомлялося про статистично кращий рівень виживаності пацієнтів. Відсутність істотної різниці показників при додаванні EPIC, а також помітна користь, яка була зафіксована після проведення повторних циклів регіональної хіміотерапії, підтверджує концепцію довготривалості ВЧ лікування.

Vijelic et al. повідомили про фазу II дослідження двонаправленої хіміотерапії з ВЧ введенням пеметрекседу у поєднанні з цисплатином (внутрішньовенно) після процедури CRS-НІРЕС (та EPIC у 90% пацієнтів) [62]. З 10 пацієнтів 8 мали епітеліоїдні та 2 двофазні гістологічні типи пухлин, у 4 пацієнтів CC-0/1, ще у 4-ох CC-2 та у 2-х CC-3. Дев'ять з 10 пацієнтів завершили всі 6 циклів терапії без затримок лікування або зміни дозування. В одного пацієнта розвинулась катетерна інфекція після 3-го циклу, відповідно, катетер було видалено. Медіана виживаності для всіх 10 пацієнтів становила 33,5 місяця [62].

Рекомендація 16

Локо-регіональна ад'ювантна терапія (EPIC та/або NІРЕС) в контексті системної хіміотерапії, може бути запропонована пацієнтам з ДЗМО, які проходять CRS-НІРЕС, за умови, якщо післяопераційні клінічні показники є задовільними.

Рівень доказів: С

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 22/27 (81,5%)

Поєднання системної та внутрішньочеревної хіміотерапії при граничній /нерезекційній пухлині

Процедура CRS-НІРЕС є найефективнішим заходом у лікуванні пацієнтів з ДЗМО. Виникнення ускладнень та смертність, пов'язані з цим лікуванням, корелюють з об'ємом циторедукції (CRS) та кількістю резекцій травного тракту, тому лікування ДЗМО з великою пухлинною масою є складним завданням. Зменшення поширеності перитонеальної пухлини, може перетворити її на резекційну та/або зменшити об'єм циторедукції, а також пов'язаних з нею ускладнень. При обмежених рівнях відповіді, застосуванням лише СХ у пацієнтів з ДЗМО, зазвичай, не можливо досягнути достатньо малого об'єму пухлини для того, щоб вона стала резекційною. З метою зменшення пухлинної маси, було запропоновано кілька

підходів, які ґрунтуються на лікуванні, спрямованому безпосередньо в порожнину очеревини, а саме: поєднанні внутрішньочеревної та системної хіміотерапії.

Le Roy et al. подають звіт лікування 20 пацієнтів з ДЗМО епітеліоїдного типу, з нерезекційною або гранично резекційною пухлиною, які отримували неоад'ювантну двонаправлену хіміотерапію [63]. На передопераційному етапі, шляхом поетапної лапароскопії, було визначено нерезекційність пухлини, тобто неможливість проведення повної резекції через значне ураження брижі та/або серозної оболонки тонкої кишки. «Гранично» резекційною визначалася пухлина, яка є потенційно резекційною шляхом множинних вісцеральних резекцій з високим ризиком післяопераційного ускладнення та погіршення якості життя. Поетапну лапароскопію проводили повторно після 4 циклів ВЧ хіміотерапії з метою переоцінки резекційності. Було застосовано дві схеми ВЧ-ХТ: пеметрексед в парі з цисплатином або карбоплатином (внутрішньовенно) одночасно в 1-й день 21-денного циклу; та оксаліплатин ВЧ у поєднанні з гемцитабіном (внутрішньовенно) у 1-й день 14-денного циклу. Вибір режиму ВЧ-ХТ між пеметрекседом та оксаліплатином визначали зважаючи на попередні методи лікування, потенційні побічні реакції та токсичність [63]. Пацієнтам, у яких резекційність підтверджено після повторної лапароскопії, CRS-HIPEC проводили оксаліплатином з або без іринотекану та системним 5-фторурацилом (внутрішньовенно).

Чотирнадцять пацієнтів попередньо проходили СХ (3 з об'єктивною відповіддю): пеметрексед плюс карбоплатин або цисплатин (в середньому 4 цикли). Середнє значення показника PCI до лікування становило 27 (15-39) у 95% пацієнтів PCI > 20. Пухлина була класифікована як гранична у 12 пацієнтів і така, що не підлягала резекції у 8 пацієнтів із середнім значенням показника PCI - 24 (діапазон 15-34) та 34 (діапазон 25-39) відповідно (P = 0,002). ВЧ-ХТ першої лінії пеметрексед у поєднанні з системним цисплатином (або карбоплатином) для 19 з 20 пацієнтів та оксаліплатин в поєднанні з системним гемцитабіном для 1 пацієнта. Оскільки прогресування хвороби збереглося після шести (у 2 пацієнтів) та чотирьох (у 2 пацієнтів) циклів двонаправленої хіміотерапії, пеметрексед замінили на ВЧ оксаліплатин для цих чотирьох пацієнтів. Всього було введено 118 циклів ВЧ без побічних реакцій пов'язаних з катетером, після проведення в середньому 5 (діапазон 1-15) циклів на пацієнта. Одному пацієнту довелося припинити ВЧ-ХТ через неадекватний розподіл розчиненої речовини в черевній порожнині, підтверджений скінтиграфічним контролем, після проведення восьми циклів. Клінічна відповідь на двонаправлену хіміотерапію спостерігалася у 12 пацієнтів (60%) з розсмоктуванням асцити (n = 10), зменшення болю в животі (n = 1) або обох явищ (n = 1) після проведення в середньому 3 (діапазон 2-5) циклів. Повторна лапароскопічна діагностика 15 пацієнтів показала середню різницю в оцінці показника PCI при першій лапароскопічній переоцінці -5 балів (діапазон від -26 до +2). Одинадцять пацієнтів врешті отримали CRS-HIPEC, у 9 з яких показник повноти циторедукції становив CC-0, а 1-з CC-1. Пацієнт, у якого цей показник вийшов CC-2, мав велику ураженість правої діафрагмальної поверхні. Медіана показника PCI у пацієнтів, яким здійснено CRS-HIPEC знизилась від позначки 27 (діапазон 15-39), зафіксованої до початку двонаправленої хіміотерапії, до позначки 14 (діапазон 6-30) в момент операції (P = 0,036). Основні ускладнення (3-4 рівня) зафіксовано у чотирьох пацієнтів (ранній перитонеальний крововилив, який потребував повторного втручання - в 4 випадках та тяжкий синдром гострої дихальної недостатності - в 1 випадку) [63].

Для всієї когорти, після середньої тривалості подальшого спостереження у 18,5 місяця, 2-річна загальна виживаність становила 68,5%, а медіана загальної виживаності не була досягнута. У пацієнтів, яких лікували за схемою CRS-HIPEC, 2-річна загальна виживаність становила 83% та 44% - у пацієнтів, які отримували лише двонаправлену хіміотерапію (P = 0,02, логранговий критерій). Медіана виживаності без рецидивів склала 25,5 місяця у групі, яка піддавалася радикальному лікуванню.

Рекомендація 17

З метою зміни тактики лікування, замість індукційної системної хіміотерапії може бути запропонована бідирекційна (або двонаправлена) хіміотерапія пацієнтам з ДЗМО, в яких відзначається добрий загальний стан, відсутність екстраперитонеальних метастазів і, у випадку, коли після діагностичної лапароскопії у них було виявлено нерезекційний або гранично резекційний рак (більша частина пухлини є потенційно резекційною, методом множинних вісцеральних резекцій з високим ризиком післяопераційного ускладнення та погіршення якості життя). Пропонований режим лікування: пеметрексед ВЧ та цисплатин (внутрішньовенно).

Рівень доказів: С.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 25/27 (92,6%)

Хірургічне лікування місцево-регіонарного раку: CRS та HIPEC

Дані результатів лікування пацієнтів із ДЗМО за схемою CRS-HIPEC представлені на основі висновків одноцентрового та двох великих багатоцентрових досліджень, а також, нещодавно проведеного мета-аналізу [41,51,64-66]. Ці дані є неконтрольованими та ретроспективними. Тим не менш, схема CRS-HIPEC стала пріоритетною на початковій стадії лікування в пацієнтів із ДЗМО, медіана загальної виживаності яких складала від 34 до 92 місяців. Рівень тяжких ускладнень та післяопераційної смертності, викликаних CRS-HIPEC коливається в межах 30% - 41% та 2,0% - 2,6% відповідно [11,41,45,46,51,55,65].

Прогностичні фактори та відбір пацієнтів для CRS та HIPEC.

Процес відбору пацієнтів складний і вимагає ретельної оцінки операбельності пацієнта [67], резекційності пухлини (див. розділ передопераційна діагностика), а також розумного та розсудливого тлумачення прогностичного профілю. Кілька авторів описали прогностичні фактори при ДЗМО, тож, до загальноприйнятих належать: вік, гістологічний підтип, повнота циторедукції та стадія захворювання [51,65,68,69]. Віднедавна, індекс проліферації, який визначається за допомогою Ki-67, також, береться до уваги як важливий прогностичний фактор [70]. Не менш важливою є і експресія рівня PD-L1 [52] (Табл. 6).

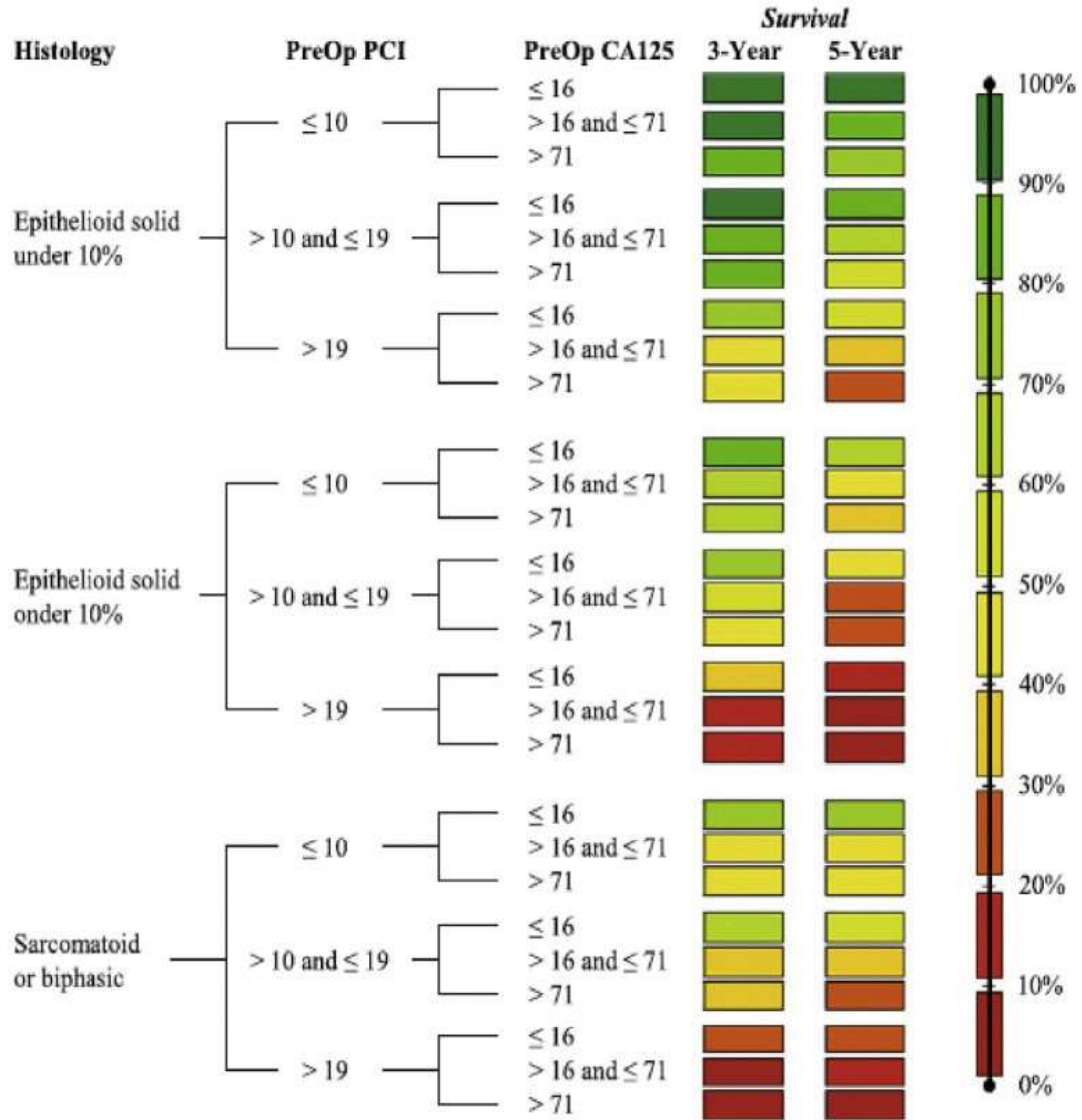
Таблиця 6. Незалежні прогностичні фактори при ДЗМО за даними багатофакторного аналізу

	<i>Feldman</i>	<i>Deraco</i>	<i>Yan TD</i>	<i>Yan TD</i>	<i>Alexander</i>	<i>Schaub</i>	<i>Magge D</i>	<i>Kusamura</i>	<i>Verma V</i>
Prognostic factors	<i>AL et al.</i>	<i>M et al.</i>	<i>et al.</i>	<i>et al.</i>	<i>RH et al.</i>	<i>NP et al.</i>	<i>et al.</i>	<i>S et al.</i>	<i>et al.</i>
	2003	2006	2006	2009	2013	2013	2014	2016	2017
	N=49	N=49	N=62	N=405	N=211	N=104	N=65	N=117	N=1514
Previous debulking surgery	x								
Gender									x
Age	x				x		x		x
Invasiveness	x								
Nuclear size			x						
Nuclear grade					x				
Mitotic rate		x							
Baseline Ca125						x			
Histological subtype				x		x	x	x	x
Percentage of epithelioid solid component						x			

	<i>Feldman</i>	<i>Deraco</i>	<i>Yan TD</i>	<i>Yan TD</i>	<i>Alexander</i>	<i>Schaub</i>	<i>Magge D</i>	<i>Kusamura</i>	<i>Verma V</i>
Prognostic factors	<i>AL et al.</i>	<i>M et al.</i>	<i>et al.</i>	<i>et al.</i>	<i>RH et al.</i>	<i>NP et al.</i>	<i>et al.</i>	<i>S et al.</i>	<i>et al.</i>
	2003	2006	2006	2009	2013	2013	2014	2016	2017
Ki-67								x	
Lymph nodes				x					
Disease extent						x	x	x	
Completeness of cytoreduction	x	x		x	x		x		
HIPEC				x					
HIPEC drug schedule					x				
Severe morbidity							x sepsis		
Insurance coverage									x

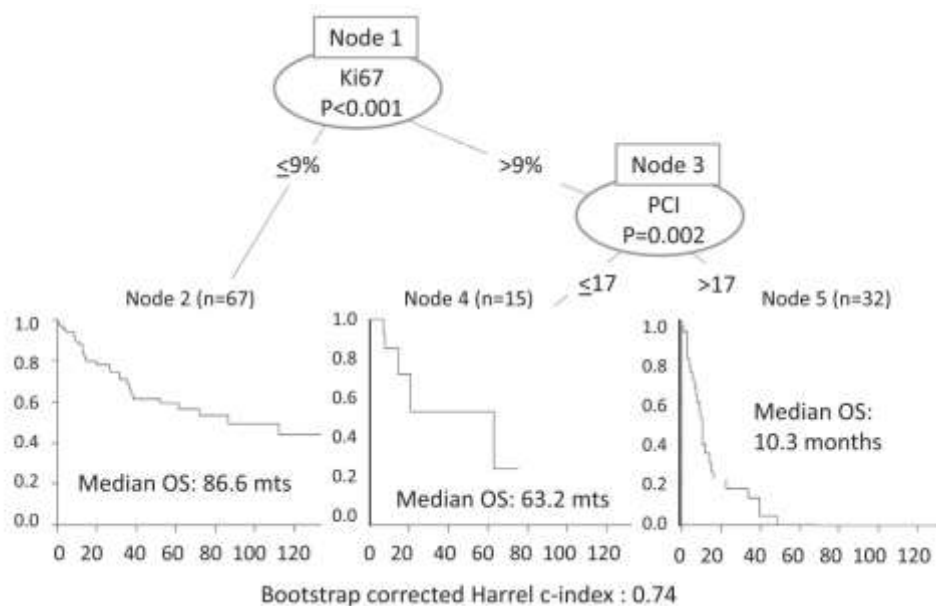
У сучасній літературі є вкрай мало прогностичних інструментів, які б уможливили створення персоналізованого прогнозу виживання при ДЗМО. Yan et al. створили систему градації за критеріями: пухлина, лімфовузли та метастази, на основі огляду 294 пацієнтів з ДЗМО, які проходили CRS-HIPEC [71]. Однак, така система стадіювання опирається на стан лімфатичних вузлів, а цей параметр є доступний лише після операції, а отже, не є помічним для передопераційної прогностичної оцінки, на основі якої здійснюється відбір пацієнтів на CRS-HIPEC. Schaub et al. розробили передопераційну номограму, яка прогнозує виживаність при ДЗМО,. В основі номограми покладено: гістологічний підтип, значення PCI перед циторедукцією та рівень СА-125 в сироватці крові на передопераційному етапі [26]. Ця номограма має хорошу дискримінаційну здатність, з малою площею під кривою ROC в розмірі 0,77 та 0,74 для 10-кратної перехресної перевірки 3- та 5-річних моделей виживаності (рис. 3).

Рисунок 3. Передопераційна номограма, яка прогнозує виживання пацієнтів з ДЗМО



Зовсім недавно Kusamura et al. розробили алгоритм за допомогою моделі дерева умовного виводу [14]. Це зручний для користувача та легкий для розуміння графічний вивід, який є помічним для хірурга у виборі пацієнтів для CRS та HIPEC на передопераційному етапі. Ця модель базується на даних показника PCI перед циторедукцією та пухлинного проліферативного індексу, який вимірюється за допомогою Ki-67 методом імуногістохімії. Таким чином, було визначено три прогностичні підмножини: (I) Ki-67 9% з будь-яким PCI; (II) Ki-67 > 9% і PCI > 17; і (III) Ki-67 > 9% і PCI > 17. Медіана загальної виживаності для підмножин I, II та III становили 86,6, 63,2 та 10,3 місяців, відповідно. Модель мала прийнятну дискримінаційну здатність з C-індексом Харрела 0,74, відкоректованим бутстреп-методом. (Рис. 4).

Рисунок 4: Модель дерева умовного висновку



Двофазна мезотеліома – це чітко окреслений та рідкісний гістологічним підтип МО, який традиційно групували разом із саркоматоїдним та аналізували окремо від епітеліоїдного типу. Так відбувалось через те, що двофазні та саркоматоїдні мезотеліоми зустрічалися вкрай рідко. Враховуючи несприятливий прогноз, пов'язаний із саркоматоїдним типом, двофазні мезотеліомами, також, вважалися протипоказом до циторедукції та НІПЕС. Для того, щоб з'ясувати, який результат лікування двофазних МО досягається після повної циторедукції та НІПЕС, було проаналізовано дані Міжнародного реєстру МО. З когорти 484 пацієнтів з ДЗМО після повної циторедукції та НІПЕС, 34 - мали двофазні МО. У пацієнтів з резекцією СС-0, 5-річна виживаність становила 64,5% та 50,2% (медіана 7,8 та 6,8 років; $P = 0,015$) у випадку епітеліоїдних та двофазних мезотеліом відповідно. Однак, включення в аналіз резекції СС-1, спричинило погіршення 5-річної виживаності - 62,9% та 41,6% (медіана 7,8 та 2,8 років; $P = 0,0012$) відповідно [72].

Рекомендація 18

Застосування методу CRS-НІПЕС рекомендується пацієнтам із ДЗМО замість паліативної допомоги, за умови, якщо пацієнт перебуває у задовільному клінічному стані для серйозної операції, має резекційну пухлину, і якщо лікування проводиться у медичному закладі, який спеціалізується на злоякісних утворах перитонеальної поверхні.

Рівень доказів: В.

Баланс користі та шкоди: сприятливий (96,3%), невизначений (сприятливий) (3,7%), непевний (несприятливий) (0%) та несприятливий (0%)

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 26/27 (96,3%)

Рекомендація 19 (19.1 - 19.11)

Існує чотири фактори, при наявності яких, лікування методом CRS-НІПЕС є абсолютно протипоказаним для пацієнтів з ДЗМО, а саме: саркоматоїдна гістологія пухлини, масивне ураження серозної оболонки тонкої кишки, супутнє плевральне ураження та/або ураження ретроперитоніального та/або кардіофренічного лімфатичного вузла.

Двофазна гістологія, пухлина не піддається циторедукції до показника СС-0/1, Ki-67 > 9% у передопераційному патологічному звіті, індекс PCI > 17 в перед-циторедукційному дослідженні, комбінація підмножини високого ризику з Ki-67 > 9% та індексу PCI > 17

згідно з передопераційним обстеженням, масивне ураження брижі тонкої кишки, та/або масивне ураження діафрагми оцінюється як відносний протипоказ до лікування методом CRS-HIPEC пацієнтів з ДЗМО.

Для наступних рекомендацій (19.1-19.11), сформульовано висновки:

Різко-позитивний - абсолютний протипоказ

Слабо-позитивний - відносний протипоказ

Різко-негативний - немає протипоказів

19.1 Двофазна гістологія

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 24/27 (88,9%)

19.2 Саркоматоїдна гістологія

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 20/27 (74,1%)

19.3 Пухлина не піддається циторедукції до показника СС-0/1

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 15/27 (55,4%)

19.4 Ki-67 > 9% у передопераційному патологічному звіті

Рівень доказів: С.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 21/27 (77,8%)

19.5 PCI > 17 в перед- циторедукційному дослідженні

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 19/27 (70,4%)

19.6 Підмножина високого ризику з Ki-67 > 9% та PCI > 17 згідно з передопераційним обстеженням

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 17/27 (63,0%)

19.7 Масивне ураження брижі тонкої кишки

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 23/27 (85,2%)

19.8 Масивне ураження серозної оболонки тонкої кишки

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 26/27 (96,3%)

19.9 Масивне ураження діафрагми

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 18/27 (66,7%)

19.10 Супутня хвороба плеври

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 14/27 (51,9%)

19.11 Ураження ретроперитонеального та/або кардіофренічного лімфатичного вузла

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 14/27 (51,9%)

Технічні аспекти CRS

Повна проти часткової парієтальної перитонектомії.

Циторедукція (CRS) – це стандартизована хірургічна стратегія, яка включає впорядковану послідовність хірургічних дій. Обсяг CRS змінюється залежно від типу пухлини, тобто обсяг хірургічного втручання слід інтуїтивно модулювати, відповідно до біологічної агресивності пухлини. Спірне питання стосовно об'єму циторедукції полягає у хірургічній політиці щодо резекції парієтальної очеревини. Дослідники з Мілана пропонують більш агресивну циторедукцію з повною парієтальною перитонектомією, навіть, якщо очеревина є макроскопічно нормальною.

Аргументом проти цього є те, що парієтальна очеревина охоплює лише до 18% загальної площі поверхні очеревини (вісцеральна і парієтальна разом узяті) [73], і якщо частковий об'єм резекції збільшити до повної парієтальної перитонектомії, то це малоімовірно вплине на прогноз. На користь повної парієтальної перитонектомії постає той факт, що поверхня очеревини є неоднорідною, з ультраструктурної та біологічної точки зору, і деякі її ділянки, такі як парієтальна очеревина, є більш схильними до розвитку пухлинних процесів, ніж інші, наприклад, серозна оболонка тонкої кишки [74].

Було проведено ретроспективне контрольоване дослідження за участю 30 пацієнтів з ДЗМО після селективної парієтальної перитонектомії макроскопічно уражених ділянок та 30 пацієнтів з таким ж захворюванням, які проходять планову повну парієтальну перитонектомію, незалежно від поширення захворювання. Групи порівнювали за основними прогностичними чинниками. В групі з повною парієтальною перитонектомією зафіксовано 5-річну загальну виживаність 63,9% (проти 40,0% з частковою, $P = 0,027$). При багатоваріантному аналізі тип перитонектомії був незалежним прогностичним фактором разом з повною циторедукцією, негативним ураженням лімфатичних вузлів, епітеліальною гістологією, та нижчим індексом маркування MIB-1. Показники ускладнень та повторної операції не різнилися між групами. Випадків післяопераційної летальності не зафіксовано. У 12 з 24 пацієнтів, які пройшли повну парієтальну перитонектомію, при патологічному обстеженні виявлено мікроскопічне ураження парієтальних поверхонь, які не були видимі при хірургічному втручанні [75].

Рекомендація 20

Повну парієтальну перитонектомію під час циторедукції у пацієнтів із ДЗМО можна розглядати як альтернативу селективній парієтальній перитонектомії, незалежно від індексу PCI, для того щоб максимально збільшити місцево-регіональний контроль над хворобою і, в перспективі, досягти довготривалих онкологічних результатів.

Рівень доказів: С.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 17/27 (63%)

Ретроперитонеальна лімфодисекція.

Хоча прогностична роль метастазів у лімфатичних вузлах визнається найважливішою в когортах пацієнтів з ДЗМО [51,76,77], однак, оцінка стану ретроперитонеальних лімфатичних вузлів, не здійснюється систематично і безперервно в міжнародних центрах, які спеціалізуються на злоякісних утворах перитонеальної поверхні.

З багатоцентрового реєстру даних, яке включає 405 випадки ДЗМО [51], змінні, пов'язані з покращенням рівня виживаності, ідентифіковані в одновимірному аналізі та включають: вік ≥ 50 років, жіноча стать, епітеліальний підтип, відсутність метастазів в лімфатичних вузлах, відсутність заочеревних метастазів, циторедукція CC-0 або CC-1, перитонеальний раковий індекс PCI ≥ 20 , застосування HIPEC, переливання ≤ 5 одиниць крові та відсутність серцевих ускладнень. Тільки епітеліальний підтип, відсутність метастазів в лімфатичних вузлах, повнота циторедукції та використання HIPEC були незалежно пов'язані з позитивними результатами в багатоваріантному аналізі.

З досвіду Вашингтонського онкологічного центру, 7 із 100 пацієнтів з ДЗМО, які мали метастази в лімфатичних вузлах, всі 7 померли від хвороби протягом 2 років після операції. Показник 5-річної виживаності решти - 93 пацієнтів, склав 50%. Багатоваріантний аналіз показав, що такі фактори як: жіноча стать, відсутність метастазів в лімфатичних вузлах, епітеліальний гістологічний тип та повна циторедукція незалежно асоціювали з кращим виживанням [76].

Varatti et al. зробили звіт щодо хірургічних зразків, взятих у 83 пацієнтів з ДЗМО, прооперованих методом CRS та HIPEC, і поданих на патологічне дослідження. В результаті обстеження лімфатичних вузлів у 38 пацієнтів, метастатичні процеси виявлено у 11 і не виявлено - у 27. У 45 пацієнтів лімфатичні вузли не були клінічно підозрілими і їхні зразки не брали на аналіз. Клубові (n=7) і параколичні (n=2) лімфовузли були найчастіше уражені. Загальна виживаність становила 18% у пацієнтів з гістологічно метастаз-позитивними лімфовузлами і 82,5% для пацієнтів з гістологічно метастаз-негативними лімфовузлами (P=0,0024). При багатоваріантному аналізі гістологічно негативний (проти позитивного/не оцінювався) вузли [коефіцієнт небезпеки (HR)=2,81; 95% ДІ= 1.12-7.05; P=0,027], незалежно корелював з кращою загальною виживаністю. Метастаз-позитивні лімфовузли (проти негативних/не оцінювалися) не істотно корелювали з виживаністю. Тож, автори зробили висновок, що уважне проведення біопсії лімфовузла при циторедукції для пацієнтів із ДЗМО є доцільним [77].

Точних анатомічних місць для проведення лімфаденектомії не було чітко визначено. Групи лімфатичних вузлів, які були запропоновані для гістопатологічної оцінки включають глибокі надчеревні лімфовузли, зовнішні клубові лімфатичні вузли на внутрішньому паховому кільці, загальні клубові лімфатичні вузли, лімфатичні вузли у місці відходження шлунково-сальникових судин або доступних лімфатичних вузлів, присутніх у середостінні, безпосередньо над верхньою поверхнею діафрагми [76,77].

Рекомендація 21

Біопсія підозрілих заочеревинних лімфатичних вузлів та взяття проби на дослідження з непідозрілих вузлів можуть розглядатися під час циторедукції при ДЗМО, з метою надання точнішої прогностичної характеристики пацієнта.

Рівень доказів: С.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 20/27 (74,1%)

Медикаментозні протоколи з HIPEC.

HIPEC застосовується з препаратами на основі платини, такими як цисплатин і карбоплатин окремо або в комбінації з доксорубіцином, пеметрекседом, іфосфамідом та мітоміцином, згідно з нещодавно опублікованим систематичним оглядом та мета-аналізом 20 публікацій з даними про результати лікування 1000 пацієнтів з ДЗМО методом оперативної CRS [41]. Результати, які показав кожен препарат в поєднанні з HIPEC, наведено у Таблиці

7. Мітоміцин при моно-введенні показав подібну ефективність, хоча трохи нижчий показник виживання. У попередньому дослідженні на 211 пацієнтах з ДЗМО, яких лікували комбінованим підходом у трьох інститутах США міжнародного рівня (Медична школа університету в Меріленді, Балтимор; Медичний центр університету Піттсбурга, Піттсбург; та Національний інститут раку, Бетезда) пацієнти, які отримували НІРЕС з цисплатином, показували кращі результати порівняно з НІРЕС з мітоміцином-С, за даними багатоваріантного регресійного аналізу Кокса [65]. Однак, така видима перевага у виживаності на користь цисплатину не спостерігалася при неоптимальній циторедукції (CC-2/3).

Таблиця 7. Найбільш часто використовувані схеми прийому препаратів для НІРЕС у ДЗМО з відповідними результатами виживання

Хіміотерапевтичні препарати	Очікувана 1-річна виживаність (%)	Очікувана 5-річна виживаність (%)
Mitomycin-C only	78	30
Cisplatin only	87	49
Doxorubicin + cisplatin	79	32
Docetaxel + cisplatin	70	17
Drug combinations including doxorubicin, mitomycin-C, cisplatin	85	45

Коментар робочої групи: станом на 01.11.2021 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою мітоміцин зареєстрований в Україні у формі субстанції для виготовлення лікарських засобів.

Рекомендація 22

Проведення НІРЕС з використанням препаратів платинової групи слід завжди розглядати після повної циторедукції аж до показника залишкової хвороби <2,5 мм у пацієнтів з ДЗМО, замість інших поєднань препаратів з НІРЕС.

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: І.

Консенсус: 25/27 (92,6%)

Рекомендація 23

Проведення НІРЕС після неповної циторедукції аж до показника залишкової хвороби > 2,5 мм можна розглядати у пацієнтів із ДЗМО як варіант замість системного лікування.

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: ІІ.

Консенсус: 20/27 (74,1%)

Рекомендація 24

Цисплатин і доксорубіцин вважаються найкращим режимом лікування рекомендованим для НІРЕС у пацієнтів із ДЗМО.

Рівень доказів: С.

Сила рекомендації: І.

Консенсус: 23/27 (85,2%)

Подальше спостереження, довгострокові наслідки та виживання

Спостереження

Цілями програми подальшого спостереження після лікування пацієнтів є виявлення потенційно резекційних рецидивів і безперервна оцінка наслідків, пов'язаних з раннім і довготривалим лікуванням. Однак, неоднорідність та нестача доступних досліджень на цю тему, утруднює визначення найкращих комбінацій контрольних оглядів, їх частоту та загальну тривалість спостереження. За досвідом головних центрів, які спеціалізуються на лікуванні утворів перитонеальної поверхні, режим подальшого спостереження може включати фізичний огляд, торакальну/черевну КТ та визначення рівня онкомаркерів в сироватці крові кожні 3-4 місяці протягом перших 2 років, потім кожні 6 місяців протягом 3 років, а потім щорічно [56,65,66].

Більш інтенсивний режим спостереження після лікування є привабливим, тим що в такий спосіб можна виявити потенційно резекційний рецидив, який піддається обмеженій хірургічній резекції. Однак даних, які б підтверджували, що часте відвідування лікаря сприяє підвищенню виживаності, немає. Крім того, якщо рецидив нерезекційний, як трапляється у більшості випадків, не існує стандартизованого варіанту лікування другої лінії, тому що, як відомо, ДЗМО є стійкою до хіміотерапії.

Медіана виживаності без прогресування хвороби у пацієнтів з ДЗМО після CRS-НІПЕС, зазвичай, складає в межах від 13,9 до 25,1 місяця [26,56,65,68]. Оскільки майже 70% рецидивів відбуваються протягом перших двох років після лікування, тому, зазвичай, спостереження є різними у два періоди (до і через два роки від початкової терапії) з частішими обстеженнями в першому періоді.

Ще одне важливе питання – тривалість спостереження. Varatti et al. зробили звіт лікування 108 пацієнтів з ДЗМО шляхом повної CRS та НІПЕС з цисплатином та доксорубіцином або мітоміцином-С [66]. Після медіанного спостереження упродовж 48,8 місяців, 5-ти та 10-ти річна загальна виживаність становили відповідно 52,4% та 44,6%. 5-ти та 10-річна виживаність без прогресування хвороби (PFS) складала 38,4% та 35,9%. Крива виживаності досягла плато після 7 років. Плато кривої представляє 19 фактичних 7-річних виживанців із 39 пацієнтів (43,6%), які мали потенціал для спостереження більше 7 років. Медіана виживаності цих 19-ти довгожителів, становила 104,2 місяці (95% ДІ=91,4-133,6).

Нещодавно, був поданий запит до Національного реєстру раку США щодо нових випадків діагностованого неметастатичного ДЗМО [69]. Відібрано 1514 пацієнтів, яких поділили на п'ять когорт: спостереження (25%), тільки хіміотерапія (24%), тільки CRS (13%), CRS/хіміотерапія (23%) та CRS-НІПЕС (14%). При середньому спостереженні 50 місяців, середня загальна виживаність у групі CRS-НІПЕС становила 61 місяць. Подібно до даних Varatti, кількість померлих послідовно зменшувалася приблизно після 85 місяців спостереження. Хоча ДЗМО, як відомо, має високу схильність залишатися всередині очеревини більшу частину свого природнього розвитку, існує цілий ряд випадків рецидиву за межами черевної порожнини після лікування - на етапі спостереження. Varatti et al. проаналізували закономірність виникнення рецидиву на 70 пацієнтах з ДЗМО та помітили, що у майже 18,4% випадках, невдале лікування стало результатом рецидиву поза порожниною очеревини, включаючи плевру, а також ретроперитонеальні лімфатичні вузли, тому, на етапі спостереження слід проводити діагностичну візуалізацію не тільки черевної порожнини, а й грудної клітки [78].

Рекомендація 25

Тривалість спостереження, продовжену до 7 років, можна розглядати після проведення CRS-НІПЕС у пацієнтів із ДЗМО, на відміну від 5-ти років спостереження, що виділяється для інших перитонеальних метастатичних захворювань (наприклад, колоректального раку).

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 18/27 (66,7%)

Рекомендація 26 (26.1 - 26.6)

Спостереження за пацієнтами з ДЗМО протягом перших 2 років (і в подальшому) після проведення CRS-HIPEC пропонується здійснювати кожні 6 місяців і включати в ці 6 місяців:

- фізичний огляд,
- КТ грудної клітки/черевної порожнини/тазу;
- і визначення концентрації біомаркера СА125.

26.1 Фізичний огляд: 0-2 років

Фізичний огляд під час спостереження від 0 до 2 років слід проводити кожні 6 місяців.

Рівень доказів: С.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 8/19 (42%)

26.2 Фізичний огляд: від 2 років

Фізичний огляд під час спостереження від 2 років слід проводити кожні 6 місяців.

Рівень доказів: С.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 10/11 (52,6%)

26.3 КТ грудної клітки/черевної порожнини/тазу: 0-2 років

КТ грудного відділу/черевної порожнини/тазу під час спостереження від 0 до 2 років слід проводити кожні 6 місяців.

Рівень доказів: С.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 7/19 (36,8%)

26.4 КТ грудної клітки/черевної порожнини/тазу: від 2 років

КТ грудної клітки/черевної порожнини/тазу під час спостереження від 2 років і в подальшому слід проводити кожні 6 місяців.

Рівень доказів: С.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 9/19 (47,4%)

26.5 Біомаркер СА125: 0-2 роки

Визначення рівня СА125 під час спостереження від 0 до 2 років слід проводити кожні 6 місяців.

Рівень доказів: С.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 7/19 (36,8%)

26.6 Біомаркер СА125: від 2 років

Визначення рівня СА125 під час спостереження від 2 років і надалі слід проводити кожні 6 місяців.

Рівень доказів:

Сила рекомендації:

Консенсус: 9/19 (47,4%)

Лікування рецидивуючого раку: роль повторної CRS та HIPEC

Незважаючи на обнадійливі результати виживання, отримані після першої лінії CRS-HIPEC, все ж, ДЗМО має здатність до рецидиву, що створює новий терапевтичний виклик.

Варіанти лікування в такому випадку можуть варіюватися від найкращої підтримуючої терапії, паліативної системної хіміотерапії до повторного хірургічного втручання, з метою продовження задовільної якості життя та збільшення виживаності. Деякі автори пропонують повторний CRS і HIPEC, якщо пацієнт відповідає визначеним критеріям придатності. Themelandu et al. повідомляють, все ж, про рецидиви у пацієнтів з ДЗМО, які пройшли повторну CRS та HIPEC [79].

Критерії відбору пацієнтів включають хороший загальний стан, який дозволив би витримати важку операцію та наявність резекційної пухлини, згідно з критеріями Yan et al. (див. розділ про передопераційне обстеження). Критеріями виключення були: несприятлива біологія пухлини, на що вказує її ранній рецидив (<1 рік після першого лікування), і нерезекційна пухлина. Загалом, 10/54 пацієнтів отримали несприятливий результат, що унеможливило проведення повторної CRS та HIPEC. 44 пацієнтів пройшли успішну повторну CRS і їх порівнювали із 161 пацієнтами з ДЗМО, які піддавалися CRS та HIPEC лише один раз. 30-денної смертності не було зафіксовано, а ускладнень III-V рівня – у 2,3%. Медіана загальної виживаності пацієнтів, які проходили повторну CRS і HIPEC, становила 54 місяців, на противагу 77 місяцям після початкової CRS та HIPEC (P=0,96). Пацієнти, які перенесли повторну операцію, мали 3- і 5-річну виживаність 61 і 46% відповідно, на противагу 60 і 52% після першої CRS та HIPEC. Досягнення неповної CRS значно частіше траплялося в групі повторних втручань (65,9% проти 53,4%, P=0,000). Незалежними прогностичними факторами в цій групі були: гістологічними підтип, стать, повнота CRS, режим HIPEC, післяопераційні ускладнення та вік на момент постановки діагнозу. Wong et al. проводили повторну CRS та HIPEC на основі цисплатину у 8 з 29 пацієнтів з ДЗМО. Більшість становили чоловіки (62%) віком, в середньому, 66 років. Рівень ускладнень становив 65% і 50% відповідно, після початкової та повторної HIPEC. Рівень повторної операції був значно вищий (4% початкова та 25% повторна), а періопераційної смертності – нижчою (4% початкова, 0% повторна). Середній час без лікування (час від початкової до повторної HIPEC або хіміотерапії) не відрізнявся між початковим та повторним HIPEC (8,8 та 6,3 місяців відповідно, P=.92). Медіана загальної виживаності для когорти становила 41,2 місяця. Медіана виживаності пацієнтів, які проходили повторну HIPEC, становила 80 місяців у порівнянні з тими, хто проходив лише одну CRS та HIPEC (27.2 місяців; P=0,007). Нижчий показник PCI та оптимальна залишкова хвороба були пов'язані з кращим виживанням.

Ретроспективний характер цих досліджень не дозволяє зробити висновок, чи ці помітні короткострокові хірургічні та довгострокові показники виживаності після проведення повторних комбінованих процедур, є результатом упередженості відбору чи, власне, результатом ефекту лікування.

Рекомендація 27

У рецидивуючих пацієнтів з ДЗМО з добрим загальним станом, пухлиною, що піддається резекції, та сприятливим прогнозом (молодий вік, епітеліоїдний підтип пухлини, час до рецидиву >1 року, низький індекс PCI), можна розглядати повторне застосування циторедукції та HIPEC.

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: II

Консенсус: 15/27 (55,6%)

Висновок щодо ДЗМО

Як висновок, ці методичні рекомендації можна використовувати як консенсусні вказівки щодо ведення пацієнтів із ДЗМО, за які проголосувало 80% експертів. Рекомендації подані в таблиці 8. Таких пацієнтів слід негайно направляти до медичних центрів, які спеціалізуються на утворах перитонеальної поверхні для завершення обстеження та визначення найбільш підходящої стратегії лікування.

Таблиця 8. Підсумок рекомендацій щодо ДЗМО

Рекомендації	Сила рекомендації
Діагноз і патологія	
Хоча існує мало доказів, однак особам, які піддаються впливу азбесту чи мали контакт з ним у минулому, все ж рекомендується пройти скринінгову програму, а також здійснювати УЗД очеревини щорічно, щоб підвищити шанс виявлення пухлини на ранній стадії.	II-D
Для патологічного діагностування МО обов'язковим є аналіз належних зразків тканин, отриманих шляхом трепан біопсії або діагностичної лапароскопії, а не цитологічне дослідження серозної рідини чи матеріалу, зібраного методом тонкоіголкової аспіраційної біопсії.	I-A
Обов'язкова гістологічна оцінка діагнозу ДЗМО патологоанатомом, який спеціалізується на злоякісних утворах перитонеальної поверхні. Патологічний звіт повинен містити такі дані: - Гістологічний підтип - Індекс Ki-67 - Стан лімфатичних вузлів (за необхідності) Додатково вказуються: - підтип епітеліоїдних клітин (тубулопапілярні чи солідні/децидуоїди), - інвазивність, - швидкість мітозу - ступінь ядерності - розмір ядер	I-A I-A I-A II-B II-B II-B II-B II-C
Передопераційне обстеження	
Зображення за допомогою КТ повинно бути пріоритетним методом діагностичної візуалізації.	I-A
МРТ може бути одним із методів діагностичної візуалізації	II-B
ПЕТ-КТ може бути одним із методів діагностичної візуалізації.	II-C
Визначення вихідного рівня СА125 у сироватці крові може бути включене в передопераційне обстеження.	II-B
Визначення вихідного рівня мезотеліну в сироватці крові може бути включене до передопераційного обстеження.	II-C
Лапароскопічна оцінка під час передопераційної підготовки пацієнтів з ДЗМО може проводитись для того, щоб точніше охарактеризувати передопераційний індекс PCI та резектабельність хвороби.	II-B
Якщо лапароскопічна оцінка здійснювалась, то вона повинна:	
- проводитись хірургом з досвідом в галузі злоякісних утворів перитонеальної поверхні	I-A
- із введенням троакарів по середній лінії, з можливістю їх видалення в подальшій операції для запобігання рецидиву в місці троакарних проколів	I-A
- з ретельним дослідженням черевної порожнини та визначенням перитонеального ракового індексу PCI, серозної рідини та брижі.	I-A
Біопсію діафрагмальної очеревини пов'язують з виникненням місцевої	III-C

Рекомендації	Сила рекомендації
запальної реакції та утворенням спайок, що перешкоджає подальшому проведенню діафрагмальної перитонектомії, тому її слід уникати.	
Можливий відеозапис процедури	II-C
Лікування	
Вибір найкращої стратегії контролю над перебігом захворювання у пацієнтів з ДЗМО багатoproфільною командою, яка займається або спеціалізується на злюкисних утворах перитонеальної поверхні, є обов'язковим.	I-A
Неоперабельним та/або нерезекційним пацієнтам з ДЗМО (паліативним пацієнтам), слід пропонувати системну хіміотерапію на основі платини, а не найкращу симптоматичну терапію. Найкращий режим лікування - комбінація цисплатину та пеметрекседу, інша опція - поєднання цисплатину з гемцитабіном.	I-B
Пацієнтам з ДЗМО, які отримували лікування CRS-HIPEC, і були, принаймні з одним, несприятливим фактором прогнозу (показник $CC > 1$, саркоматоїдний або двофазний підтип, ураження лімфатичних вузлів, $Ki67 > 9\%$, $PCI > 17$) слід пропонувати ад'ювантну комбіновану системну хіміотерапію, а не просто вести спостереження за їх станом.	I-B
Пацієнтів з ДЗМО, які отримували лікування CRS-HIPEC та мали сприятливий прогностичний профіль (повна циторедукція, епітеліоїдний підтип пухлини, жодного ураження лімфатичних вузлів, $Ki67 \leq 9\%$ та $PCI \leq 17$) можна лише спостерігати. Користь від ад'ювантної системної хіміотерапії у цих пацієнтів не визначена.	II-B/C
Локо-регіональна ад'ювантна терапія (EPIC та/або NIPEC) в контексті системної хіміотерапії, може бути запропонована пацієнтам з ДЗМО, які проходять CRS-HIPEC, за умови якщо післяопераційні клінічні показники є задовільними.	II-C
З метою зміни тактики лікування, замість індукційної системної хіміотерапії може бути запропонована бідирекційна (або двонаправлена) хіміотерапія пацієнтам з ДЗМО, в яких відзначається добрий загальний стан, відсутність екстраперитонеальних метастазів і, у випадку, коли після діагностичної лапароскопії у них було виявлено нерезекційний або гранично резекційний рак (більша частина пухлини є потенційно резекційною, методом множинних вісцеральних резекцій з високим ризиком післяопераційного ускладнення та погіршення якості життя). Пропонований режим: пеметрексед IP та цисплатин IV.	II-C
Застосування методу CRS-HIPEC рекомендується пацієнтам із ДЗМО замість паліативної допомоги, за умови, якщо пацієнт перебуває у задовільному клінічному стані для серйозної операції, має резекційну пухлину, і якщо лікування проводиться у медичному закладі, який спеціалізується на злюкисних утворах перитонеальної поверхні.	I-B
Чотири фактори, при наявності яких, лікування методом CRS-HIPEC є абсолютно протипоказаним для пацієнтів з ДЗМО:	
- саркоматоїдна гістологія пухлини	I-B
- масивне ураження серозної оболонки тонкої кишки	I-B
- супутнє плевральне захворювання	I-B
- та/або ураження ретроперитонеального та/або кардіофренічного лімфатичного вузла	I-B
Сім факторів, при наявності яких, лікування методом CRS-HIPEC пацієнтів з	

Рекомендації	Сила рекомендації
ДЗМО має відносний протипоказ:	
- двофазна гістологія пухлини	II-B
- пухлина не піддається циторедукції до показника СС-0/1,	II-B
- показник Ki-67 > 9% в передопераційному патологічному звіті	II-C
- індекс PCI > 17 у перед-циторедукційному дослідженні;	II-B
- комбінація високого ризику з Ki-67 > 9% та індексу PCI > 17 згідно з передопераційним обстеженням	II-B
- масивне ураження брижі тонкої кишки,	II-B
- та/або масивне ураження діафрагми	II-B
Повну парієтальну перитонектомію під час циторедукції у пацієнтів із ДЗМО можна розглядати як варіант замість селективної парієтальної перитонектомії, незалежно від індексу PCI, для того щоб максимально збільшити місцево-регіональний контроль над хворобою і, в перспективі, досягти довготривалих онкологічних результатів.	II-C
Біопсію підозрілих заочеревинних лімфатичних вузлів та взяття проби на дослідження з непідозрілих вузлів можуть розглядатися під час циторедукції при ДЗМО, з метою надання точнішої прогностичної характеристики пацієнта.	II-C
Проведення HIPEC з використанням препаратів платинової групи слід завжди розглядати після повної циторедукції до показника залишкової хвороби < 2,5 мм у пацієнтів з ДЗМО, замість інших поєднань препаратів з HIPEC.	I-B
Проведення HIPEC після неповної циторедукції до показника залишкової хвороби > 2,5 мм можна розглядати у пацієнтів із ДЗМО як варіант замість системного лікування.	II-B
Цисплатин і доксорубіцин вважаються найкращим режимом лікування рекомендований для HIPEC у пацієнтів із ДЗМО.	I-C
Спостереження	
Тривалість спостереження, продовжену до 7 років, можна розглядати після проведення CRS-HIPEC у пацієнтів із ДЗМО	II-B
Спостереження за пацієнтами з ДЗМО протягом перших 2 років (і в подальшому) після проведення CRS-HIPEC пропонується здійснювати кожні 6 місяців і включати в ці 6 місяців:	
- фізичний огляд	I-C
- КТ грудної клітки/черевної порожнини/тазу	I-C
- біомаркер СА125	I-C
У рецидивуючих пацієнтів з ДЗМО з добрим загальним станом, пухлиною, що піддається резекції, та сприятливим прогнозом (молодий вік, епітеліоїдний підтип пухлини, час до рецидиву > 1 року, низький індекс PCI), можна розглядати повторне застосування циторедукції та HIPEC.	II-B

Мезотеліома очеревини з низьким злякисним потенціалом: ММО та ДДПМО.

Серед пацієнтів з мезотеліомою очеревини є частина, яка має менш агресивну форму цієї недуги, а саме: мультикістозну мезотеліому очеревини (ММО) та добре диференційовану папілярну мезотеліому очеревини (ДДПМО). Обидві злякисні форми, як правило, вражають жінок репродуктивного віку без історії впливу азбесту та мають повільно прогресуючу клінічну поведінку.

Мультикістозна мезотеліома очеревини (ММО)

Вступ

ММО була вперше макроскопічно описана у 1928 році Плаутом після операції з приводу лейоміоми матки, однак, гістологічний опис був опублікований лише у 1979 році Меннемейером та Смітом, які дали визначення такій патології як «мультикістозна мезотеліома очеревини» [80]. ММО - це рідкісна пухлина, яка трапляється у 3-5% усіх випадків мезотеліоми очеревини [81]. Саме тому, в літературі можна знайти дані лише окремих випадків захворювання та дослідження у малих когортах пацієнтів (див. Табл. 9).

Хоча первинним та найпоширенішим осередком розвитку мультикістозної мезотеліоми є тканини очеревини, однак, вона, також, може виникнути і на інших серозних оболонках, таких як: плевра, сім'яний канатик, піхвова оболонка і перикард [82]. Зазвичай, ММО уражає жінок репродуктивного віку – в середньому близько 42 років на момент встановлення діагнозу, що є нижчим віковим показником ніж у пацієнтів з ДЗМО. Співвідношення жінок і чоловіків становить приблизно 4,7:1 (Таблиця 9). Найчастіше пацієнти скаржаться на біль у черевній порожнині, чутливість в області живота та безпліддя [83,84]. Симптоми можуть тривати від кількох днів до кількох місяців, а в деяких випадках - роками. Випадковий діагноз є нормою [85].

Таблиця 9. Основний перелік літератури щодо мультикістозної мезотеліоми очеревини

Author s	Year	Cases	F/ M	Age	Treatment	Med PCI	CC- 0/1	FU (months)	Compli c ations	DFS	OS
Weiss SA et al.	1988	37	<u>31/</u> <u>6</u>	<u>W:</u> <u>38</u> <u>M:</u> <u>47</u>	Surgery 2 p: + radiation 1 p: + chemotherap	6 solitary lesions 15 localized 16 diffuse	N/A	37 (5- 372)		N/A	N/A
<u>Ross</u> <u>MJ et</u> <u>al.</u>	1989	25	<u>25/</u> <u>0</u>	33	Surgery +/- hormonal therapy / radiation / melphalan	N/A	7	92,4 (20,4- 253,2)		12 p recurred (4 p multiple recurrence) 11 p without recurrence (FU: 31,2 – 201,6 m)	
Sethna K et al.	2003	5	4/1	35, 8	CRS-HIPEC Cisplatin - doxorubicin	N/A	<u>100</u> <u>%</u>	30,8	G III- IV: 3 (60%)		All alive 1 with disease
<u>Baratti</u> <u>D</u> <u>et al.</u>	2010	12	<u>11/</u> <u>1</u>	40, 9	CRS-HIPEC Cisplat- doxo: 10 Cisplat: 2 Cisplat-mito: 1 mito: 1 CRS-HIPEC	10 (4- 26)	<u>100</u> <u>%</u>	64 (5- 148)	G IV: 1	5-y PFS: 90% 10-y PFS: 72%	

Author s	Year	Cases	F/M	Age	Treatments	Med PCI	CC-0/1	FU (months)	Compl ications	DFS	OS
<i>Chua TC et al.</i>	2011	26	<u>20/6</u>	42	Cisplatin +/- doxorubicin 3 p: + EPIC paclitaxel	14 (6-39)	92%	54 (5-129)	G III-IV: 23%	1 p recurred	All alive
<i>Nizri E et al.</i>	2018	19	<u>16/3</u>	42	CRS-HIPEC	11 (3-39)	<u>100%</u>	69 (4-220)	G III-IV: 15%	Median PFS: NR Mean RFS: 159,4 +/- 27 m 5-y PFS: 84% 10-y PFS: 79%	
<i>Gilani SNS et al.</i>	2018	28	<u>22/1</u> 7*	44*	Cisplat-doxo 11 p: + EPIC cisplat-doxo\$	9 (3-39)*	93%	34 (6-152)\$	G III-IV: 7% 90-days mortalit y: 2,6%\$	Mean PFS: 74,7 m 5-y PFS: 83,3%	Mean OS: 152 m 5-y OS: 100%

* З когорти мезотеліоми очеревини менш агресивної форми (39 пацієнтів: 28 ММО та 11 ДДПМО)

Для всієї когорти мезотеліоми очеревини низького та високого ступеня (76 пацієнтів)

Скорочення: F/M - жінка/чоловік; CC-0/1 - повнота оцінки циторедукції від 0 до 1; DFS - виживання без захворювань; OS - загальне виживання; P - пацієнт; G - ступінь; PCI - перитонеальний раковий індекс; CRS-HIPEC - циторедукція з подальшим застосуванням гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії; EPIC - рання післяопераційна внутрішньочеревна хіміотерапія; MСРМ - мультикістозна мезотеліома очеревини; WDPРМ - добре диференційована папілярна мезотеліома очеревини.

Морфологія та розвиток захворювання

Інтраабдомінальна дисемінація кістозних вогнищ є типовою характеристикою ММО, і подібно до перитонеальних метастазів, типовим є ураження діафрагми імплантаційними метастазами, а також сальника, правої клубової ямки, парієтальної очеревин, яєчників, брижі і серозної оболонки тонкої кишки [86]. Патогенез залишається нечітким. Результати обстежень варіюють пропорційно до кількості пацієнтів з анамнезом попередньої операції, а також запального захворювання тазу або ендометріозу, що дає підставу припустити, що хронічне подразнення очеревини може служити провокуючим фактором до розвитку ММО [87-90].

Гістологічно ММО має ознаки пограничної пухлини: зазвичай відсутня клітинна атипія або значна кількість мітозів, та, у деяких випадках патології, трапляється плоскоклітинна метаплазія [91]. Зазвичай, ММО складається з невеликих кіст, сформованих з мезотеліального епітелію з доброякісними гістологічно м'якими кубовидними клітинами та прозорою рідиною. Між кістами присутній змінний стромальний та запальний компоненти. Оскільки гістологічні висновки засвідчують подразнення очеревини, то поява ММО може бути пов'язаною із хронічними хворобами перитонеального походження [91]. До прикладу, Kurisu et al. повідомляють про два випадки ММО, пов'язаних з ендометріозом [90]. Спірним, однак, залишається питання чи ММО має реактивне запальне, чи неопластичне походження. Переважання захворювання серед жінок може бути пов'язане скоріш з повторюваним/хронічним подразненням тазової очеревини, а не наслідком гормональної секреції. Різна кількість пацієнтів з ММО вже мали попередні операції на черевній порожнині, але це також може бути випадковим, а не причинним фактором. Цікаво, що є два

достовірні випадки малігнізації ММО після численних хірургічних процедур і рецидивів, що свідчить про вплив повторюваного/хронічного запалення на поведінку таких пухлин [82,92].

Морфологічна диференційна діагностика включає ряд доброякісних і злоякісних вогнищ, які формують кістозні або мультикістозні утвори в очеревині. Доброякісні утвори включають кістозну лімфангіому, кістозні форми ендосальпінгозу, ендометріоз, мюллерівські кисти з ураженням заочеревинного простору, кістозні аденоматоїдні пухлини та залишки кістозної мезонефральної протоки. Злоякісні утвори включають злоякісну мезотеліому та серозні пухлини з ураженням очеревини [93].

Для встановлення точного діагнозу, проводять імуногістохімію (ІГХ). Varatti et al. вивчали рівень експресії Ki-67 та швидкість мітозу у 12 пацієнтів з ММО та виявили, що вони низькі у всіх пацієнтів, у порівнянні тими, хто має її злоякісний аналог, що свідчить про те, що низька проліферативна активність може бути пов'язана з повільним ростом ММО [83]. З огляду на те, що цей вид раку переважно вражає жінок, вплив гормональної секреції також було досліджено [91]. Ravindranauth et al. досліджували експресію рецепторів естрогену та прогестерону (ER та PR) у 17 пацієток з ММО та не виявили жодної надмірної експресії (один випадок був дифузно позитивним лише для ER, один випадок був фокусно позитивним лише для PR, і один випадок був фокусно позитивним як для ER, так і для PR) [94].

Таким чином, розглядаючи ММО, до уваги було взято два аспекти: висока частота рецидивів і можливість малігнізації.

На основі попередніх даних, Van Ruth et al. визначили частоту рецидивів: приблизно 50% із середнім інтервалом 32 місяці [95]. Ross et al. у заключенні про результати лікування 25 жінок з ММО із медіаною спостереження 92,4 місяці (20,4-253,2) повідомили, що у 12 пацієток виник післяопераційний місцевий рецидив, а у 4 з них - множинні рецидиви. Часовий проміжок між їх появою був в межах від 5 місяців до 9 років (медіана 2,5 року). Також, зафіксовано дуже пізні рецидиви, один з таких - у віці 36 років [96]. Без лікування, така пухлина, у більшості випадків, розвивається повільно. До прикладу, був описаний випадок, коли пацієнт не отримував жодного лікування і помер через 12 років після встановлення діагнозу [89].

В літературі повідомляється про три випадки можливої трансформації ММО у злоякісну. Перший - у 6-місячної дитини [97]. Другий, більш типовий, стосувався молодшої жінки, у якої, методом послідовного патологічного аналізу, разом з 6 хірургічними процедурами, було підтверджено перехід ММО в ДЗМО (з ураженнями лімфатичних вузлів та черевної стінки) [82]. Клінічний анамнез третього випадку невизначений, однак, відомо про 10-річну систематичну консервативну терапію, яка призвела до ДЗМО [92]. Ще у двох клінічних випадках ММО була представлена об'ємними мультикістозними утворами, з гістологічними особливостями асоційованої злоякісної мезотеліоми. Перший випадок стосувався молодого чоловіка з первинним діагнозом ММО, який було перевірено та підтверджено в момент раннього рецидиву [98]. Другий випадок – у жінки 73 років з діагнозом кістозна злоякісна мезотеліома [99]. Цих невеликих цифр недостатньо для визначення частоти трансформації ММО у злоякісну, але це у поєднанні з високим ризиком рецидиву виправдовує видалення слова «доброякісна» з раніше прийнятого терміну «доброякісна мультикістозна мезотеліома» і вимагає класифікації її як пухлина низького ступеня злоякісності або гранична пухлина [82,84,85,92,100].

Рекомендація 1

У разі гістологічного діагнозу ММО, гістопатологічний звіт експерта-патологоанатома в сфері злоякісних утворів перитонеальної поверхні є обов'язковим.

Рівень доказів: А.

Сила рекомендації: І.

Консенсус: 26/27 (96,3%)

Діагностика

Kemp et al. повідомили про випадок, діагностований взяттям мазка відбитка за допомогою тонкогілкової аспіраційної біопсії з великого новоутворення в малому тазі. Такий спосіб діагностики дозволяє оцінити як архітектурні, так і цитоморфологічні та імуногістохімічні особливості пухлини, необхідні для підтвердження діагнозу з більшою достовірністю, ніж лише за допомогою результатів цитоморфології [101]. Зовсім недавно, аналогічно як і в лікуванні утворів перитонеальної поверхні, було запропоновано застосовувати етапну лапароскопію для оцінки поширення пухлини та проводити адекватну біопсію [100].

З радіологічної точки зору, ММО, зазвичай, описується як утвір кістозної структури, який перебуває у тісному взаємозв'язку з поверхнею очеревини [102]. У жінок кісти часто щільно прилягають до матки та яєчників [103-105]. УЗД зазвичай показує анехогенні або слабоехогенні, багатосептовані кістозні структури в тазі з різною кількістю часточок і кіст. У рідкісних випадках, також, повідомляють про наявність внутрішньочеревної рідини або кровотечі [103-105]. Іноді відзначається кальциноз стінок [105]. На КТ-зображенні ММО, зазвичай, постає у вигляді мультикістозних, тонкостінних, мультилокулярних уражень з низькою щільністю, які можуть огортати навколишню м'яку тканину; однак, про інвазію не повідомляється. На МРТ вони постають у вигляді мультилокулярних кістозних утворень, гіпоінтенсивних на T1 зважених зображеннях та гіпер- до середньої інтенсивності на T2 зважених послідовностях. Стінки відображаються легким контрастом. Жирове наповнення кіст не демонструється [102-105].

Лікування

До цього часу, не було описано єдиних стратегій лікування ММО. Здійснювалось повне хірургічне висічення локалізованих уражень або циторедукція у випадку більш обширної пухлини [89]. Деякі пацієнти отримували ад'ювантну системну хіміотерапію та/або променеви терапію, з непевними результатами [91]. Також, пропонувались такі процедури як: лазерна вапоризація, черезшкірне дренування кіст, гормональна терапія, склеротерапія із застосуванням антрациклінів або просто спостереження [106]. У зв'язку з тим, що ММО трапляється вкрай рідко, не проводилося рандомізованих досліджень. Високий рівень рецидивів та можливість переходу у злоякісну форму, виправдовує агресивний підхід до лікування такої пухлини на момент її діагностування, а також систематичне клінічне спостереження цих пацієнтів протягом тривалого періоду часу, ймовірно, і протягом всього життя. Виходячи з цього, пацієнтам з ММО пропонується комплексне лікування CRS і HIPEC, замість тактики очікування, навіть безсимптомним пацієнтам.

П'ять серій досліджень, які включали 5, 12, 26, 19 та 28 пацієнтів з ММО (з перехресними включеннями), повідомляли про чудові результати CRS-HIPEC (табл. 9). Високі показники повноти CRS призводили до 5-річної виживаності без прогресування хвороби більше ніж 80% та 10-річні показники загальної виживаності близько 100%. Основним протоколом HIPEC, що застосовувався, була комбінація цисплатину та доксорубіцину (табл. 9). Цікаво, що в серії з 12 жінок (4 з ММО і 8 з ДДПМО), яких лікували CRS-HIPEC, Baratti et al. показали, що виживаність без прогресування хвороби (PFS) після CRS-HIPEC у хворих з проведеними раніше паліативними втручаннями (медіана 24 місяці; діапазон 2-87) була статистично гіршою ніж після первинного CRS-HIPEC ($P = 0,0156$) [85]. Цей результат був пізніше підтверджений 12 пацієнтами з ММО, які залишились живі при медіані спостереження 64 місяців після CRS-HIPEC, без жодних ознак захворювання, включаючи 2 пацієнтів, які перенесли процедуру двічі, через локо-регіонарний рецидив. Медіана виживаності без прогресування хвороби (PFS) не була досягнута у пацієнтів з первинним CRS-HIPEC, в той час як цей показник склав 11 місяців (діапазон, 2-31) у випадку пацієнтів з попередньо проведеною паліативною хірургією ($P < 0,0001$) [83].

Nizgi et al. повідомили про 19 пацієнтів з ММО, яким було проведено 20 процедур CRS-HIPEC. Медіана показника PCI становила 11 (3-39) і всі пацієнти пройшла повну CRS із

загальною кількістю процедур при операції CRS в кількості 6,7 (\pm 2,6) на пацієнта. Частота рецидивів становила 21% із медіаною виживаності без прогресування хвороби (PFS) 159 місяців (\pm 27 місяців). Після 10 років спостереження, близько 80% пацієнтів залишалися здоровими [84]. Показники PFS порівняли між пацієнтами, яким була виконана «повна перитонектомія» (резекція усієї очеревини, навіть якщо вона макроскопічно не була уражена) (n=13), та тими, яким була проведена селективна перитонектомія (тільки уражених місць) (n=6), (P=61) [84]. Медіана PFS склала 106,4 \pm 6,6 місяця в групі з високим індексом PCI (> 11) на противагу 125,6 \pm 34,1 місяця в групі з низьким індексом PCI (P =0,03). Це говорить про те, що цей вид раку має здатність до прогресування, тому індекс PCI збільшується, також зростає обсяг операцій, а, отже, і ускладнення, і врешті решт, високий індекс PCI призводить до скорочення часу PFS [84].

Рівень серйозних післяопераційних ускладнень коливався від 7% до 60% (Таблиця 9). Певне занепокоєння викликає той факт, що CRS-HIPEC, як потенційно небезпечна процедура для життя, може призвести до надмірного лікування. Зокрема, високий показник захворюваності серед жінок репродуктивного віку, піднімає питання про захист їх фертильної функції. Слід віддавати перевагу повній резекції, але при цьому, слід враховувати ризик безпліддя, який може бути спричинений обширними операціями в області тазу, тому, потрібно розглядати і менш агресивні хірургічні підходи. У серії досліджень Nizri et al. вісьмом пацієнткам було проведено повну CRS, крім цього, 90% з них пройшли тазову перитонектомію [84]. Матка та яєчники було збережено у 3 молодих пацієнток, які виявили бажання народжувати. Здавалось, що ця стратегія збільшить частоту рецидивів і призведе до зниження показника PFS, але вона не є статистично значущою. Лапароскопічну CRS-HIPEC також було описано [107-111]. Однак, недооцінка індексу PCI методом лапароскопії, як документується, підвищує ризик не виявлення всіх уражень очеревини, що в подальшому призведе до рецидиву [34].

Рекомендація 2

У разі гістологічного діагнозу ММО, пацієнта слід скерувати до спеціалізованого медичного центру в сфері злоякісних утворів перитонеальної поверхні.

Рівень доказів: А.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 27/27 (100%)

Рекомендація 3

У разі підтвердженої ММО після експертного патологічного огляду та комплексного передопераційного обстеження, пацієнту повинна бути призначена повна циторедукція з подальшим застосуванням HIPEC, а не лише повна циторедукція.

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 18/27 (66,7%)

Рекомендація 4

У разі підтвердженої ММО, після експертного патологічного огляду та комплексного передопераційного обстеження, пацієнту повинна бути запропонована повна циторедукція з подальшим застосуванням HIPEC, а не лише спостереження.

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 19/27 (70,4%)

Рекомендація 5

У жінок перед-менопаузного віку, у яких діагностовано ММО, і вони є потенційними кандидатами на процедуру CRS-HIPEC, консультація спеціалістів з питань

фертильності та розгляд питання щодо кріоконсервації ооцитів повинно проводитись в плановому порядку.

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 24/27 (88,9%)

Рекомендація 6

У жінок репродуктивного віку з ММО, які є потенційними кандидатами на операцію, з прагненням до виношування дитини, збереження матки та яєчників слід запропонувати після ретельної консультації щодо ризиків та можливих ускладнень.

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 22/27 (81,5%)

Рекомендація 7

Системна хіміотерапія у пацієнтів з ММО не застосовується.

Рівень доказів: С.

Сила рекомендації: IV.

Консенсус: 17/27 (63%)

Рекомендації щодо лікування ММО подані у Таблиці 10.

Таблиця 10. Підсумок рекомендацій щодо ММО

Рекомендації	Градація
Діагноз і патологія	
У разі гістологічного діагнозу ММО, гістопатологічний звіт експерта-патологоанатома в сфері злжкісних утворів перитонеальної поверхні є обов'язковим.	I-A
Лікування	
У разі гістологічного діагнозу ММО, пацієнта слід скерувати до спеціалізованого медичного центру в сфері злжкісних утворів перитонеальної поверхні.	I-A
У разі підтвердженої ММО після експертного патологічного огляду та комплексного передопераційного обстеження, пацієнту повинна бути призначена повна циторедукція з подальшим застосуванням НІРЕС, а не лише повна циторедукція.	I-B
У разі підтвердженої ММО, після експертного патологічного огляду та комплексного передопераційного обстеження, пацієнту можна запропонувати повну циторедукцію з застосуванням НІРЕС, як альтернативу подальшому спостереженню.	II-B
У жінок перед-менопаузного віку, у яких діагностовано ММО, і вони є потенційними кандидатами на процедуру CRS-НІРЕС, консультація спеціалістів з питань фертильності та розгляд питання щодо кріо-консервації ооцитів повинно проводитись в плановому порядку.	I-B
У жінок репродуктивного віку з ММО, які є потенційними кандидатами на операцію, з прагненням до виношування дитини, збереження матки та яєчників слід запропонувати після ретельної консультації щодо ризиків та можливих ускладнень.	I-B
Системна хіміотерапія у пацієнтів з ММО не застосовується.	IV-C

Добре диференційована папілярна мезотеліома очеревини (ДДПМО)

Вступ

Згідно з публікацією JB Hanrahan, перший випадок добре диференційованої папілярної мезотеліоми очеревини (ДДПМО) був виявлений випадково у 1958 році під час лапаротомії у 41-річної жінки [112]. Аналогічно, як і ММО, ДДПМО зустрічається вкрай рідко і має неоднозначний патогенез і непевну поведінку. У більшості випадків, ДДПМО локалізується в очеревині, але може виникнути і в плевральній порожнині, перикарді та власній оболонці яєчка (лат. tunica vaginalis) [113]. ДДПМО вражає переважно жінок (співвідношення жінок до чоловіків 5:1 з вибраної серії в таблиці 11), репродуктивного віку – в середньому 42 роки (7-75) на момент встановлення діагнозу [85,100,113-116]. ДДПМО демонструє широкий спектр клінічної поведінки, починаючи від млявого перебігу до масштабного захворювання, яке призводить до смерті. Часто такий вид МО виявляють випадково, однак, він може, також, проявлятися болем у животі або симптоми хронічного запального захворювання органів малого тазу [114-117]. Більшість пацієнтів не мають в анамнезі впливу азбесту [115-117].

Таблиця 11. Основні дані щодо ДДПМО з літературних джерел

<u>Autho rs</u>	<u>Yea r</u>	<u>Cas es</u>	<u>F/ M</u>	<u>Ag e</u>	<u>Treatment</u>	<u>PC I</u>	<u>CC- scor e</u>	<u>FU (mo)</u>	<u>Complicati ons</u>	<u>PFS</u>	<u>OS</u>
<i>Daya D et al.</i>	<u>199 0</u>	22	<u>18/ 4</u>	41 (25 - 69)		<u>N/ A</u>	N/A		N/A		
<i>Baratti D et al.</i>	<u>200 7</u>	8	8/0	<u>37, 8</u> (25 - 69)	CRS- HIPEC	10 (3- 23)	<u>CC- 0: 6</u> <u>CC- 1: 1</u> <u>CC- 3: 1</u>	25, 5 (6- 66)	G IV: 1	<u>Medi an TTP: 24 mo (11- 31) 5- year PFS: 80%£</u>	5-year OS: 90%£
<i>Malpic a A et al.</i>	<u>201 2</u>	26	<u>26/ 0</u>	<u>48, 6</u> (23 - 75)	Surgery	<u>N/ A</u>	N/A	32 (4- 192)	N/A	22 p alive after FU of 5-144 mo	
<i>Chen X et al.</i>	<u>201 3</u>	18*	<u>14/ 4</u>	37 (18 - 60)		<u>N/ A</u>	N/A	59, 5 (5- 136)	N/A		
<i>Lee YK et al.</i>	<u>201 3</u>	15	9/6	53 (23 -)	bp: no specific treatment or (limited) surgery, 8p : IV	<u>N/ A</u>	N/A	<u>6- 146</u>	N/A		

<u>Autho rs</u>	<u>Yea r</u>	<u>Cas es</u>	<u>F/ M</u>	<u>Ag e</u>	<u>Treatment</u>	<u>PC I</u>	<u>CC- scor e</u>	<u>FU (mo)</u>	<u>Complicati ons</u>	<u>PFS</u>	<u>OS</u>
				76)	<u>chemothera py.</u>						
					1p : IP chemothera py						
<i>Churg A et al.</i>	<u>201 4</u>	20°	<u>16/ 4</u>	<u>43, 4</u> (7- 74)	Surgery, <u>chemothera py.</u> 1p : IP chemothera py	<u>N/ A</u>	N/A	42 (6- 72)	N/A		
											CC0/1 : all alive£ Others : 4/5 died of diseas e£
<i>Gilani SNS et al.</i>	<u>201 8</u>	11	N/ A	44 (21 - 69) £	CRS- HIPEC	9 (3- 39) £	CC- 0/1: 56%	34 (6- 152) \$	7%		

* перитонеальний: 14 випадків, плевра 2 випадки, піхвова оболонка яєчка 2 випадки

° очеревинна: 17, плевральна 3 випадки

£ когорта мезотеліоми очеревини (MCPM - ММО і WDPPM - ДДПМО)

\$ Для всієї когорти мезотеліоми очеревини низького та високого рівня (76 пацієнтів)

Скорочення: CRS-HIPEC - циторедуктивна хірургія з подальшою гіпертермічною внутрішньоочеревою хімотерапією; TTP - час до прогресування; mo - місяці; p - пацієнт; IP - внутрішньоочеревино, IV - внутрішньовенно.

Морфологія та природна історія

Що стосується походження ДДПМО, то воно залишається неоднозначним. Malpica et al. помітили наявність ендометріозу у 6 (23%) із 26 пацієток, однак, припустили, що це, швидше співпадіння, а не патогенний фактор, оскільки у більшості цих випадків саме ендометріоз призводив до операції, в ході якої, випадково виявляли ДДПМО. Крім того, ні в одному з випадків вона не локалізувалася в безпосередній близькості до ендометріозу. В той же ж час, Malpica et al. не виключали можливий взаємозв'язок ДДПМО з гіперплазією очеревини та її хронічним подразненням [115].

Як правило, ДДПМО проявляється у вигляді одиничних або множинних уражень невеликих розмірів (від кількох міліметрів до кількох сантиметрів), хоча, були зафіксовані ураження і більше 10 см [113-115,117]. Віднедавна, у гістопатологічних висновках щодо ДДПМО, акцентується на специфічному папілярному компоненті, який є в більшій чи меншій мірі слизоподібним і, зазвичай, має досить м'яку оболонку, покритий одним шаром м'яких мезотеліальних клітин, що є також суттєвою ознакою ММО [113]. Chen et al. висловили припущення про можливість поєднання ДДПМО з аденоматоїдною пухлиною і ММО [116].

Відповідно, діагностування ДДПМО може бути складним завданням. Навіть, якщо цитологічний діагноз дає підстави запідозрити ДДПМО, все ж гістопатологічний аналіз зразків тканини є обов'язковим для її підтвердження, що, також, допоможе виключити

проведення диференціальної діагностики на предмет злоякісності [118]. Ідентифікація папілярної проліферації мезотеліальних клітин вимагає уважного патологічного дослідження з метою уникнення як «гіподіагностики» (що призведе до відсутності належного лікування) так і «гіпердіагностики» (що призведе до агресивного лікування злоякісної мезотеліоми, яке, можливо, і не потрібне для цього рідкісного виду). Диференційна діагностика ДДПМО включає мезотеліальну гіперплазію, злоякісну мезотеліому, і серозну пухлину низького злоякісного потенціалу.

Папіли при мезотеліальній гіперплазії відрізняються від папіл при ДДПМО тим, що вони складаються виключно з мезотеліальних клітин або містять дуже малу кількість фіброзно-сполучної тканини. Окрім цього, при мезотеліальній гіперплазії присутні реактивні/запальні зміни прилеглої серозної оболонки, які відсутні при ДДПМО [115].

Відрізнити злоякісну мезотеліому від ДДПМО досить проблематично, оскільки злоякісна мезотеліома може демонструвати якості, які нагадують ДДПМО. Для вирішення цієї діагностичної дилеми, необхідно провести точну клінічну та рентгенологічну кореляцію, щоб гарантувати дійсно репрезентативні зразки тканини для мікроскопічного дослідження. Після цього, особливий акцент слід поставити на необхідність дослідження тканин, розташованих під ураженням, щоб упевнитись у відсутності інвазії [119]. Безумовно, і імуноцитохімічний аналіз може уточнити диференційний діагноз [113,115]. На кінець, у сумнівних випадках, відсутність гену онкосупресора VAP1 може стати вирішальним у диференціації злоякісної мезотеліоми з папілярними компонентом від ДДПМО, при якій такий ген присутній [120].

Основна проблема у лікуванні ДДПМО полягає в тому, що її неопластичну природу не можна відкидати. У давніших серіях досліджень 19-ти випадків мезотеліоми (локалізованої та дифузної), які було важко інтерпретувати з гістологічної точки зору, Goldblum et al. висловили підозру про те, що ряд цих пацієнтів мали ДДПМО, яка переросла в злоякісну мезотеліому [121]. Torii et al. привели приклад пацієнта, у якого діагностували добре диференційовану мезотеліому плеври зі злоякісним потенціалом (без повідомлення про рецидиви до 8 місяців) [122], а також, Costanzo et al. згадують ще один випадок малігнізації ДДПМО у чоловіка старшого віку [123]. Bürig et al. описали випадок діагностування множинної ДДПМО методом біопсії у чоловіка, через що за 1 рік у нього розвинувся асцит і він помер від ДЗМО 5 років потому [124]. Butnor et al. повідомили про чоловіка з ДДПМО, яка перетворилась у прогресуючу форму та була зафіксована смерть 3 роки пізніше, але без розтину на підтвердження діагнозу [125].

Як зазначають Churg et al. ці повідомлення є недостовірними [113]. Два інші випадки більш обґрунтовані та підкріплені патологічною експертизою.

З серії 8 пацієнтів з ДДПМО, які проходили лікування методом CRS-НІПЕС, Varatti et al. описали випадок 41-річної жінки, якій здійснили первинну циторедукцію без НІПЕС [85]. 58 місяців потому, відбувся рецидив, і вона знову пройшла лікування CRS-НІПЕС, але, на жаль, з частковою резекцією (CC-3) через інтенсивну інфільтрацію діафрагми і субпілоричної області, спричинених хворобою. НІПЕС було здійснено для полегшення хронічного асциту. Патологічне дослідження показало співіснування типової ДДПМО та двофазної мезотеліоми. Післяопераційне прогресування онкології відбулося через 9 місяців, а пацієнтка померла через 4 місяці [85].

Washimi et al. повідомили про випадок 58-річної жінки, прооперованої з приводу карциноїдної пухлини прямої кишки [126]. При цьому, також, було виявлено велику кількість білих міліарних вузлів на брижі та очеревині, гістологічно діагностованих як ДДПМО. Далі, застосовано стратегію вичікування. Через 7 років у пацієнтки проведено біопсію утвору черевної стінки і діагностовано злоякісну мезотеліому. Крім того, виявлено мезотеліому, схожу на папілярну проліферацію, на зовнішній оболонці очеревини. Аналіз асциту та зразків тканин біопсії з першої операції підтвердив ДДПМО. Під час рецидиву, папілярне ураження на поверхні очеревини прилягало до інвазивного ураження. Імуногістохімічно, результати були майже ідентичний між 2004 і 2011 роками, за винятком

транспортера глюкози 1 (GLUT-1), який, як відомо, надмірно експресується за присутності різних пухлин людини. Позитивне фарбування для p53 і Ki-67 траплялося значно частіше при інвазивному ураженні (12,7% і 12,2%, відповідно), ніж при поверхневому ураженні (6,8% і 5,6% відповідно) [126].

Щоб дослідити ймовірний зв'язок між ДДПМО і злоякісною мезотеліомою, Churg et al. досліджували результати 20 пацієнтів з добре диференційованою мезотеліомою (3 - плеврального походження і 17 – з ДДПМО), відібраних за наявністю інвазивних вогнищ, згідно з гістологічним аналізом [113]. У 15 пацієнтів ураження були множинними. У всіх випадках, інвазивні вогнища складала незначну ділянку ураження. Як правило, вони були поверхневими і зачіпали лише поліп, який і сформував ДДПМО; в одному випадку, однак, інвазивні вогнища уразили жирову тканину (цей випадок, на жаль, було втрачено з подальшого спостереження). Також, зафіксовано 1 випадок з декількома окремими інвазивними вогнищами. p16 FISH-аналіз інвазивних вогнищ проведено у 5 пацієнтів, і жоден не показав делецію p16. Каріотипування було успішно проведено у 3 випадках ДДПМО. У 2 з них виявлено клональні аномалії, тоді як третій випадок показав нормальний каріотип [113]. У цій серії 8 пацієнтів з 20 мали рецидив (4 пацієнти - кілька разів), однак, інші автори повідомляють про меншу тенденцію до рецидиву при ДДПМО: 1 пацієнт з 22 в серії Malpica et al., наприклад [115]. Це говорить про те, що ДДПМО з інвазивними вогнищами можуть мати особливу схильність до рецидивів, і що цю гістологічну характеристику важливо враховувати при виборі стратегії лікування.

Рекомендація 1.1

У разі гістологічного діагнозу ДДПМО, гістопатологічний звіт експерта-патологоанатома в сфері злоякісних утворів перитонеальної поверхні є обов'язковим.

Рівень доказів: А.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 26/27 (96,3%)

Рекомендація 1.2

У разі гістологічного діагнозу ДДПМО, пацієнта слід скерувати до спеціалізованого медичного центру в сфері злоякісних утворів перитонеальної поверхні.

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 27/27 (100%)

Лікування

Через рідкісність і неоднозначність, визначення стратегії лікування для ДДПМО є складним завданням. Як і у випадку з ММО, клінічні дослідження не можливі через рідкісність пухлини такого типу. Таким чином, одні пацієнти з ДДПМО отримують різні місцеві та системні терапії, в той час як інші - систематичне спостереження без будь-якого лікування [115,117,119].

Lee et al. досліджували різні способи лікування ДДПМО, у серії з 15 пацієнтів, які були розділені на дві групи: 8 осіб з одиничним ураженням і 7 - з множинними [117]. У пацієнтів з одиничним ураженням проведено повне висічення пухлини. Четверо з цих 8 пацієнтів пройшли ад'ювантну хіміотерапію на основі 5-фторурацилу. Жоден з них не мав рецидиву, 6 пацієнтів залишились живими, а двоє померли з інших причин. У другій групі 7-и пацієнтів з множинними ураженнями: у 2 не проведено або проведено часткову резекцію без ад'ювантної терапії залишкової пухлини; вони залишились живими із захворюванням до кінця спостереження. Інші 5 пацієнтів отримували хіміотерапію, а 1 – ще одну обширну CRS. З 4 пацієнтів, які оцінювались, у двох спостерігалася повна відповідь на лікування та у двох - часткова. Один пацієнт з масивними асцитом і плевральним випотом отримав 3 цикли

внутрішньочеревної хіміотерапії. Початково, було отримано часткову відповідь, однак пацієнт помер у зв'язку з прогресуванням пухлини через 9 років після первинного діагнозу. Ще двоє вижили із залишковою хворобою 48 і 145 місяців, також 2 інших вижили без рецидиву 18 і 96 місяців [117]. Автори дійшли висновку, що у випадках, коли ДДПМО була повністю висічена, то рецидив траплявся рідко навіть без допоміжної терапії. Також, вони рекомендують проведення хіміотерапії на основі платини у випадку неможливості повного висічення пухлини. [117].

Malpica et al. також повідомили про 26 пацієнтів з ДДПМО, які пройшли повну резекцію без допоміжної терапії і тільки у одного пацієнта стався рецидив, який піддався лікуванню хірургічним шляхом [115]. Однак, у деяких пацієнтів спостерігалось прогресування захворювання, зі смертю, пов'язаною з важкістю хвороби, а у інших – відбулася малігнізація пухлини [85,100,113]. Тому, ДДПМО слід розглядати як захворювання зі злоякісним потенціалом, яке вимагає активного лікування. Дві серії дослідження подали результати лікування методом CRS-HIPEC 8 та 11 пацієнтів з ДДПМО [85,100]. Varatti et al. змогли виконати повну CRS у 87,5% із медіаною часу до прогресування 24 місяці (11-31) і, за оцінками, 5-річна виживаність без прогресування хвороби (PFS) і загальна виживаність становили 80% і 90%, відповідно. Як згадувалося раніше, в одному випадку, після первинної циторедукції, відбулася трансформація пухлини у злоякісну [85]. Gilani et al. повідомили про 11 випадків, які були включені до когорти МО низького рівня злоякісності (ММО + ДДПМО). Усі пацієнти, які пройшли повну CRS, залишились живими до кінця спостереження, в той час як 4 з 5 пацієнтів з неповною CRS померли через хворобу [100].

ДДПМО продовжує залишатися складним і до кінця невідомим захворюванням. Дві її сутності, ймовірно, можна розрізнити на основі наявності поодиноких або множинних уражень під час діагностики. Ще один прогностичний фактор, який є корисним для прийняття рішення щодо лікування ДДПМО - наявність інвазивних вогнищ при патологічному дослідженні. Оскільки ДДПМО має схильність до рецидиву і може трансформуватись в злоякісну форму, то активне лікування є виправданим від самого початку.

Рекомендація 2

У разі діагностування ДДПМО (патологоанатомом з експертного центру, який спеціалізується на злоякісних утворах перитонеальної поверхні), з одиничним ураженням без інвазивних вогнищ, виявленим в ході ретельного дослідження за допомогою лапароскопічної біопсії, слід призначити повну циторедукцію з подальшим застосуванням HIPEC, а не лише повну циторедукцію.

Рівень доказів: С.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 16/27 (59,3%)

Рекомендація 3

У разі діагностування ДДПМО (патологоанатомом з експертного центру, який спеціалізується на злоякісних утворах перитонеальної поверхні), з одиничним ураженням без інвазивних вогнищ, виявленим в ході ретельного дослідження за допомогою лапароскопічної біопсії, потрібно запропонувати повну циторедукцію з подальшим застосуванням HIPEC, а не лише спостереження.

Рівень доказів: С.

Сила рекомендації: II.

Консенсус: 19/27 (70,4%)

Рекомендація 4

У разі діагностування ДДПМО (патологоанатомом з експертного центру, який спеціалізується на злоякісних утворах перитонеальної поверхні), з множинними ураженнями та/або інвазивними вогнищами, пацієнтам потрібно запропонувати повну CRS-HIPEC, а не лише повну циторедукцію.

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 24/27 (88,9%)

Рекомендація 5

У разі діагностування ДДПМО (патологоанатомом з експертного центру, який спеціалізується на злоякісних утворах перитонеальної поверхні), з множинними ураженнями та/або інвазивними вогнищами, пацієнтам потрібно запропонувати повну CRS-HIPEC, а не подальше спостереження.

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 25/27 (92,6%)

Рекомендація 6

У жінок перед-менопаузного віку, у яких діагностовано ДДПМО, і вони є потенційними кандидатами на процедуру CRS-HIPEC, консультація спеціалістів з питань фертильності та розгляд питання щодо кріоконсервації ооцитів повинно проводитись в плановому порядку.

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 27/27 (100%)

Рекомендація 7

У жінок репродуктивного віку з ДДПМО, без інших несприятливих прогностичних факторів, які є потенційними кандидатами на циторедукцію з/без HIPEC, з прагненням до виношування дитини, збереження матки та яєчників слід запропонувати після ретельної консультації щодо ризиків та можливих ускладнень.

Рівень доказів: В.

Сила рекомендації: I.

Консенсус: 24/27 (88,9%)

Рекомендація 8

При ДДПМО системна хімотерапія не застосовується.

Рівень доказів: С.

Сила рекомендації: III.

Консенсус: 14/27 (51,9%)

Усі рекомендації щодо лікування ДДПМО узагальнено в Таблиці 12.

Таблиця 12. Підсумок рекомендацій щодо ДДПМО

Рекомендації	Градація
Діагноз і патологія	
У разі гістологічного діагнозу ДДПМО, гістопатологічний звіт експерта-патологоанатома в сфері на злоякісних утворів перитонеальної поверхні є обов'язковим.	I-A
Лікування	
У разі гістологічного діагнозу ДДПМО, пацієнта слід скерувати до	I-B

Рекомендації	Градація
спеціалізованого медичного центру в сфері злоякісних утворів перитонеальної поверхні.	
У разі діагностування ДДПМО (патологоанатомом з експертного центру, який спеціалізується на злоякісних утворах перитонеальної поверхні), з одиничним ураженням без інвазивних вогнищ, виявленим в ході ретельного дослідження за допомогою лапароскопічної біопсії, слід призначити повну циторедукцію з подальшим застосуванням НІРЕС, а не лише повну циторедукцію.	I-C
У разі діагностування ДДПМО (патологоанатомом з експертного центру, який спеціалізується на злоякісних утворах перитонеальної поверхні), з одиничним ураженням без інвазивних вогнищ, виявленим в ході ретельного дослідження за допомогою лапароскопічної біопсії, потрібно запропонувати повну циторедукцію з подальшим застосуванням НІРЕС, а не подальше спостереження.	II-C
У разі діагностування ДДПМО (патологоанатомом з експертного центру, який спеціалізується на злоякісних утворах перитонеальної поверхні), з множинними ураженнями та/або інвазивними вогнищами, пацієнтам потрібно запропонувати повну CRS-НІРЕС, а не лише повну циторедукцію.	I-B
У разі діагностування ДДПМО (патологоанатомом з експертного центру, який спеціалізується на злоякісних утворах перитонеальної поверхні), з множинними ураженнями та/або інвазивними вогнищами, пацієнтам потрібно запропонувати повну CRS-НІРЕС, а не подальше спостереження.	I-B
У жінок перед-менопаузного віку, у яких діагностовано ДДПМО, і вони є потенційними кандидатами на процедуру CRS-НІРЕС, консультація спеціалістів з питань фертильності та розгляд питання щодо кріоконсервації ооцитів повинно проводитись в плановому порядку.	I-B
У жінок репродуктивного віку з ДДПМО, без інших несприятливих прогностичних факторів, які є потенційними кандидатами на циторедукцію з/без НІРЕС, з прагненням до виношування дитини, збереження матки та яєчників слід запропонувати після ретельної консультації щодо ризиків та можливих ускладнень.	I-B
При ДДПМО системна хіміотерапія не застосовується.	III-C

Літературні джерела

- [1] Lurwink RJ, Villeneuve L, Govaerts K, et al. The Delphi and GRADE methodology used in the PSOGI 2018 consensus statement on pseudomyxoma peritoneum and peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.03.012>.
- [2] Moolgavkar SH, Meza R, Turim J. Pleural and peritoneal mesotheliomas in SEER: age effects and temporal trends, 1973-2005. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 935e44.
- [3] Bianchi C, Bianchi T. Global epidemic mesothelioma: trend and features. *Indian J Occup Environ Med* 2014; 18: 82e8.
- [4] Bridda A, Padoan I, Mencarelli R, Frego M. Peritoneal mesothelioma: a review. *MedGenMed* 2007; 9:32.
- [5] 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: 1e10.
- [6] Theta MJ, Mink PJ, Lau E, et al. US mesothelioma patterns 1973-2002: indicators of change and insights into background rates. *Eur J Canc Prev* 2008; 17 (6): 525e34.
- [7] Boffetta P. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Oncol* 2007; 18: 985e90.
- [8] * for the I-ELCAP Investigators, Chung M, Tam K, et al. International Early Lung Cancer Action Program: update on lung cancer screening and the management of CT screen-detected findings. *AME Med J* 2017; 2. 129e129.
- [9] Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the National lung screening trial. *N Engl J Med* 2013; 369: 920e31.
- [10] Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomized lung cancer screening trial. *Thorax* 2017; 72: 825e31.
- [11] Manzini V de P, Recchia L, Cafferata M, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. *Ann Oncol* 2010; 21: 348e53.
- [12] Henderson DW, Reid G, Kao SC, et al. Challenges and controversies in the diagnosis of mesothelioma: Part 1. Cytology-only diagnosis, biopsies, immunohistochemistry, discrimination between mesothelioma and reactive mesothelial hyperplasia, and biomarkers. *J Clin Pathol* 2013; 66: 847e53.
- [13] Husain AN, Colby TV, Ordoñez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis ~ of malignant mesothelioma: 2017 update of the consensus statement from the international mesothelioma interest group. *Arch Pathol Lab Med* 2017. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0124-RA>.
- [14] Kusamura S, Torres Mesa PA, Cabras A, et al. The role of Ki-67 and pre cytoreduction parameters in selecting diffuse malignant peritoneal mesothelioma (DMPM) patients for cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1468e73.
- [15] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1240e2.
- [16] Liang Y-F, Zheng G-Q, Chen Y-F, et al. CT differentiation of diffuse malignant peritoneal mesothelioma and peritoneal carcinomatosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 709e15.
- [17] Kato K, Gemba K, Fujimoto N, et al. Computed tomographic features of malignant peritoneal mesothelioma. *Anticancer Res* 2016; 36: 1067e72.
- [18] Low RN, Barone RM, Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the peritoneal cancer index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol* 2014. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4041-7>.
- [19] Koh J-L, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 327e33.
- [20] Bree E, Koops W, Kroger R, et al. Preoperative computed tomography and selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 65e71.
- [21] Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, et al. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2005; 103: 839e49.
- [22] Laghi A, Bellini D, Rengo M, et al. Diagnostic performance of computed tomography and magnetic resonance imaging for detecting peritoneal metastases: systematic review and meta-analysis. *Radiol Med* 2017; 122: 1e15.
- [23] Low RN, Barone RM, Rousset P. Peritoneal MRI in patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC: history, clinical applications, and implementation. *Eur J Surg Oncol* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.02.030>.
- [24] Dubreuil J, Giammarile F, Rousset P, et al. The role of 18F-FDG-PET / ceCT in peritoneal mesothelioma. *Nucl Med Commun* 2017; 38: 312e8.
- [25] Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Circulating CA125 and diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1198e9.
- [26] Schaub NP, Alimchandani M, Quezado M, et al. A novel nomogram for peritoneal mesothelioma predicts survival. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 555e61.
- [27] Rump A, Morikawa Y, Tanaka M, et al. Binding of ovarian cancer antigen CA125 / MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion. *J Biol Chem* 2004; 279: 9190e8.

- [28] Bruno F, Baratti D, Martinetti A, et al. Mesothelin and osteopontin as circulating markers of diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a preliminary study. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 792e8.
- [29] Hassan R, Kindler HL, Jahan T, et al. Phase II clinical trial of amatuximab, a chimeric antimesothelin antibody with pemetrexed and cisplatin in advanced unresectable pleural mesothelioma. *Clin Canc Res* 2014; 20: 5927e36.
- [30] Iversen LH, Rasmussen PC, Laurberg S. Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 2013; 100: 285e92.
- [31] Denzer U, Hoffmann S, Helmreich-Becker I, et al. Minilaparoscopy in the diagnosis of peritoneal tumor spread: prospective controlled comparison with computed tomography. *Surg Endosc* 2004; 18: 1067e70.
- [32] Seshadri RA, Hemanth Raj E. Diagnostic laparoscopy in the pre-operative assessment of patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal surface malignancies. *Indian J Surg Oncol* 2016; 7: 230e5.
- [33] Tan GHC, Shamji T, Mehta A, et al. Diagnostic and therapeutic laparoscopy in S. Kusamura et al. / *European Journal of Surgical Oncology* 47 (2021) 36e59-57 assessment and management of patients with appendiceal neoplasms. *Int J Hyperther* 2018; 34: 336e40.
- [34] Passot G, Dumont F, Goerand D, et al. Multicentre study of laparoscopic or open assessment of the peritoneal cancer index (BIG-RENAPE). *Br J Surg* 2018; 105: 663e7.
- [35] Yan TD, Morris DL, Shigeki K, et al. Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: expert consensus statement. *J Surg Oncol* 2008; 98: 224e7.
- [36] Nunez MF, Sardi A, Jimenez W, et al. Port-site metastases is an independent prognostic factor in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1267e73.
- [37] Garofalo A, Valle M. Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis. *Cancer J* 2009; 15 (3): 190e5.
- [38] Laterza B, Kusamura S, Baratti D, et al. Role of explorative laparoscopy to evaluate optimal candidates for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with peritoneal mesothelioma. *In Vivo* 2009; 23: 187e90.
- [39] Walsh J, Harrison JD, Young JM, et al. What are the current barriers to effective cancer care coordination? A qualitative study. *BMC Health Serv Res* 2010; 10: 132.
- [40] European Partnership Action Against Cancer consensus group, Borrás JM, Albrecht T, et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *Eur J Canc* 2014; 50: 475e80.
- [41] Helm JH, Miura JT, Glenn JA, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2014. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3978-x>.
- [42] Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Canc* 2002; 38: 111e21.
- [43] Deraco M, Casali P, Inglese MG, et al. Peritoneal mesothelioma treated by induction chemotherapy, cytoreductive surgery, and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *J Surg Oncol* 2003; 83: 147e53.
- [44] Le DT, Deavers M, Hunt K, et al. Cisplatin and irinotecan (CPT-11) for peritoneal mesothelioma. *Canc Invest* 2003; 21: 682e9.
- [45] Jeanne PA, Wozniak AJ, Belani CP, et al. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program. *Clin Lung Canc* 2005; 7: 40e6.
- [46] Carteni G, Manegold C, Garcia GM, et al. Malignant peritoneal mesothelioma Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. *Lung Canc* 2009; 64: 211e8.
- [47] Simon GR, Verschraegen CF, Jeanne PA, et al. Pemetrexed plus gemcitabine as first-line chemotherapy for patients with peritoneal mesothelioma: final report of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3567e72.
- [48] Fujimoto E, Kijima T, Kuribayashi K, et al. First-line chemotherapy with pemetrexed plus cisplatin for malignant peritoneal mesothelioma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17: 865e72.
- [49] Lainakis G, Zagouri F, Kastritis E, et al. Systemic chemotherapy with pemetrexed and cisplatin for malignant peritoneal mesothelioma: a single institution experience. *Tumors J* 2011; 97: 25e9.
- [50] 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: 2636e44.
- [51] Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6237e42.
- [52] Valmary-Degano S, Colpart P, Villeneuve L, et al. Immunohistochemical evaluation of two antibodies against PD-L1 and prognostic significance of PD-L1 expression in epithelioid peritoneal malignant mesothelioma: a RENAPE study. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1915e23.
- [53] Sugarbaker PH, Chang D. Long-term regional chemotherapy for patients with epithelial malignant peritoneal mesothelioma results in improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1228e35.
- [54] Ryan CW, Herndon J, Vogelzang NJ. A review of chemotherapy trials for malignant mesothelioma. *Chest* 1998; 113: 66Se73S.

- [55] Deraco M, Baratti D, Hutanu I, et al. The role of perioperative systemic chemotherapy in diffuse malignant peritoneal mesothelioma patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1093e100.
- [56] Kepenekian V, Elias D, Passot G, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: evaluation of systemic chemotherapy with comprehensive treatment through the RENAPE Database: multi-Institutional Retrospective Study. *Eur J Canc* 2016; 65: 69e79.
- [57] Naffouje SA, Tulla KA, Salti GI. The impact of chemotherapy and its timing on survival in malignant peritoneal mesothelioma treated with complete debulking. *Med Oncol* 2018; 35:69.
- [58] Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F, Glehen O. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington cancer Institute. *Surg Oncol Clin N. Am* 2003; 12: 605e621e xi.
- [59] Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4560e7.
- [60] Elias D, Bedard V, Bouzid T, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: treatment with maximal cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 784e8.
- [61] Yano H, Moran BJ, Cecil TD, Murphy EM. Cytoreductive surgery and intra peritoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 980e5.
- [62] Bijelic L, Stuart OA, Sugarbaker P. Adjuvant bidirectional chemotherapy with intraperitoneal pemetrexed combined with intravenous Cisplatin for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 890450.
- [63] Le Roy F, Gelli M, Hollebecque A, et al. Conversion to complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma after bidirectional chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3640e6.
- [64] Kaya H, Sezgi C, Tanrikulu AC, et al. Prognostic factors influencing survival in 35 patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Neoplasma* 2014; 61: 433e8.
- [65] Alexander HR, Bartlett DL, Pingpank JF, et al. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Surgery* 2013; 153: 779e86.
- [66] Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: long-term survival with complete cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Canc* 2013; 49: 3140e8.
- [67] Verwaal VJ, Kusamura S, Baratti D, Deraco M. The eligibility for local-regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008; 98: 220e3.
- [68] Magge D, Zenati MS, Austin F, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: prognostic factors and oncologic outcome analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1159e65.
- [69] Verma V, Sleightholm RL, Rusthoven CG, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: National practice patterns, outcomes, and predictors of survival. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 2018e26.
- [70] Deraco M, Cabras A, Baratti D, Kusamura S. Immunohistochemical evaluation of minichromosome maintenance protein 7 (MCM7), topoisomerase IIa, and Ki-67 in diffuse malignant peritoneal mesothelioma patients using tissue microarray. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 4344e51.
- [71] Yan TD, Deraco M, Elias D, et al. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database *. *Cancer* 2011; 117: 1855e63.
- [72] Renape Working Group, Votanopoulos KI, Sugarbaker P, et al. Is cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy justified for biphasic variants of peritoneal mesothelioma? Outcomes from the peritoneal surface oncology group international registry. *Ann Surg Oncol* 2017; 25: 667e73.
- [73] Albanese AM, Albanese EF, Mino JH, et al. Peritoneal surface area: measurements of 40 structures covered by peritoneum: correlation between total peritoneal surface area and the surface calculated by formulas. *Surg Radiol Anat* 2009; 31: 369e77.
- [74] Ludeman L, Shepherd NA. Pathological evaluation and implications of serosal involvement in gastrointestinal cancer. *Recent Results Canc Res* 2007; 169: 25e38.
- [75] Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Deraco M. Cytoreductive surgery with selective versus complete parietal peritonectomy followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a controlled study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1416e24.
- [76] Yan TD, Yoo D, Sugarbaker PH. Significance of lymph node metastasis in patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 948e53.
- [77] Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, et al. Lymph node metastases in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (1): 45e53.
- [78] Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: failure analysis following cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 463e72.
- [79] Ihemelandu C, Bijelic L, Sugarbaker PH. Iterative cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent or progressive diffuse malignant peritoneal mesothelioma: clinicopathologic characteristics and survival outcome. *Ann Surg Oncol* 2014; 1e6.

- [80] Mennemeyer R, Smith M. Multicystic, peritoneal mesothelioma: a report with electron microscopy of a case mimicking intra-abdominal cystic hygroma (lymphangioma). *Cancer* 1979; 44: 692e8.
- [81] Zhang C-H, Yu J-W, Luo M. Multicystic peritoneal mesothelioma: a short review. *Curr Probl Canc* 2017; 41: 340e8.
- [82] Gonzalez-Moreno S, Yan H, Alcorn KW, Sugarbaker PH. Malignant trans-formation of “benign” cystic mesothelioma of the peritoneum. *J Surg Oncol* 2002; 79: 243e51.
- [83] Baratti D, Vaira M, Kusamura S, et al. Multicystic peritoneal mesothelioma: outcomes and patho-biological features in a multi-institutional series treated by cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Onco*
- [84] Nizri E, Baratti D, Guaglio M, et al. Multicystic mesothelioma: operative and long-term outcomes with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 1100e4.
- [85] Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, et al. Multicystic and well-differentiated papillary peritoneal mesothelioma treated by surgical cytoreduction and
- 58 S. Kusamura et al. / *European Journal of Surgical Oncology* 47 (2021) 36e59 hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2790e7.
- [86] Huang Y, Alzahrani NA, Liauw W, Morris DL. Effects of sex hormones on survival of peritoneal mesothelioma. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 210.
- [87] Kannerstein M, Churg J. Peritoneal mesothelioma. *Hum Pathol* 1977; 8: 83e94.
- [88] Attanoos RL, Gibbs AR. Pathology of malignant mesothelioma. *Histopathol or* 1997; 30 (5): 403e18.
- [89] Weiss SW, Tavassoli FA. Multicystic mesothelioma. An analysis of pathologic findings and biologic behavior in 37 cases. *Am J Surg Pathol* 1988; 12 (10): 737e46.
- [90] Kurisu Y, Tsuji M, Shibayama Y, et al. Multicystic mesothelioma caused by endometriosis: 2 case reports and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2011; 30: 163e6.
- [91] Ross MJ, Welch WR, Scully RE. Multilocular peritoneal inclusion cysts (so called cystic mesotheliomas). *Cancer* 1989; 64: 1336e46.
- [92] Sethna K, Mohamed F, Marchettini P, et al. Peritoneal cystic mesothelioma: a case series. *Tumors J* 2003; 89: 31e5.
- [93] Safioleas MC, Constantinos K, Michael S, et al. Benign multicystic peritoneal mesothelioma: a case report and review of the literature. *WJG* 2006; 12: 5739e42.
- [94] Sawh RN, Malpica A, Deavers MT, et al. Benign cystic mesothelioma of the peritoneum: a clinicopathologic study of 17 cases and immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptor status. *Hum Pathol* 2003; 34: 369e74.
- [95] van Ruth S, Bronkhorst MW, Van Coevorden F, Zoetmulder FA. Peritoneal benign cystic mesothelioma: a case report and review of the literature. *Eur J. Surg Oncol* 2002; 28: 192e5.
- [96] Lee CE, Agrawal A. Remote recurrence of benign multicystic peritoneal mesothelioma. *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39: 1042e5.
- [97] DeStephano DB, Wesley JR, Heidelberger KP, et al. Primitive cystic hepatic neoplasm of infancy with mesothelial differentiation: report of a case. *Pediatr Pathol* 1985; 4: 291e302.
- [98] Mino JS, Monteiro R, Pigalarga R, et al. Diffuse malignant epithelioid mesothelioma in a background of benign multicystic peritoneal mesothelioma: a case report and review of the literature. *BMJ Case Rep* 2014. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-200212>.
- [99] Santangelo G, Accardo M, De Vita F, et al. Malignant transformation in non recurrent peritoneal cystic mesothelioma Our experience and review of the literature. *Ann Ital Chir* 2016; 29:87 (ePub)].
- [100] Gilani SNS, Mehta A, Garcia-Fadrique A, et al. Outcomes of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma and predictors of survival. *Int J Hyperther* 2018; 58: 1e7.
- [101] Kemp AMC, Nayar R, De Frias D, Lin X. Cytomorphologic characteristics of fine needle core biopsy of multicystic peritoneal mesothelioma: a case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2010; 38: 192e7.
- [102] Mehta V, Chowdhary V, Sharma R, Golia Pernicka JS. Imaging appearance of benign multicystic peritoneal mesothelioma: a case report and review of the literature. *Clin Imag* 2017; 42: 133e7.
- [103] Levy AD, Arnaiz J, Shaw JC, Sobin LH. From the archives of the AFIP: primary peritoneal tumors: imaging features with pathologic correlation. *Radio graphics* 2008; 28: 583e607. quiz 621e2.
- [104] Wang T-B. Diagnosis and treatment of benign multicystic peritoneal mesothelioma. *WJG* 2013; 19 (39). 6689e5.
- [105] Ozgen A, Akata D, Akhan O, et al. Giant benign cystic peritoneal mesothelioma: US, CT, and MRI findings. *Abdom Imag* 1998; 23: 502e4.
- [106] Tangjitgamol S, Erlichman J, Northrup H, et al. Benign multicystic peritoneal mesothelioma: cases reported in the family with diverticulosis and literature review. *Int J Gynecol Canc* 2005; 15: 1101e7.
- [107] Ricci F, Borzellino G, Ghimenton C, Cordiano C. Benign cystic mesothelioma in a male patient: surgical treatment by the laparoscopic route. *Surg Laparosc Endosc* 1995; 5: 157e60.
- [108] Vara-Thorbeck C, Tuscany-Mendez R. Peritoneal cystic mesothelioma. *Surg Endosc* 2002; 16: 220.
- [109] Khuri S, Gilshtein H, Abboud W, et al. Benign cystic mesothelioma of the peritoneum: a rare case and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2012; 5: 667e70.

- [110] Cha KS, Choi YH, Lee YS, Park EK. Benign multicystic peritoneal mesothelioma treated with laparoendoscopic single site surgery: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Sci* 2018; 61: 170e4.
- [111] Arjona-Sanchez A, Rufian-Peña S, Sánchez-Hidalgo JM, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (HIPEC) by minimally invasive approach, an initial experience. *World J Surg* 2018; 7: 99.
- [112] Hanrahan JB. A combined papillary mesothelioma and adenomatoid tumor of the omentum; report of a case. *Cancer* 1963; 16: 1497e500.
- [113] Churg A, Allen T, Borczuk AC, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma with invasive foci. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 990e8.
- [114] Daya D, McCaughey WT. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum. A clinicopathologic study of 22 cases. *Cancer* 1990; 65: 292e6.
- [115] Malpica A, Sant'Ambrogio S, Deavers MT, Silva EG. Well-differentiated papillary mesothelioma of the female peritoneum: a clinicopathologic study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 117e27.
- [116] Chen X, Sheng W, Wang J. Well-differentiated papillary mesothelioma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 18 cases with additional observation. *Histopathology* 2013; 62: 805e13.
- [117] Lee YK, Jun HJ, Nahm JH, et al. Therapeutic strategies for well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 996e1003.
- [118] Nasit JG, Dhruva G. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum: a diagnostic dilemma on fine-needle aspiration cytology. *Am J Clin Pathol* 2014; 142: 233e42.
- [119] Hoekstra AV, Riben MW, Frumovitz M, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum: a pathological analysis and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 161e7.
- [120] Lee HE, Molina JR, Sukov WR, et al. BAP1 loss is unusual in well differentiated papillary mesothelioma and may predict development of malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.05.001>.
- [121] Goldblum J, Hart WR. Localized and diffuse mesotheliomas of the genital tract and peritoneum in women. A clinicopathologic study of nineteen true mesothelial neoplasms, other than adenomatoid tumors, multicystic mesotheliomas, and localized fibrous tumors. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1124e37.
- [122] Torii I, Hashimoto M, Terada T, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma with invasion to the chest wall. *Lung Canc* 2010; 67 (2): 244e7.
- [123] Costanzo L, Scarlata S, Perrone G, et al. Malignant transformation of well differentiated papillary mesothelioma 13 years after the diagnosis: a case report. *Clin Respir J* 2014; 8: 124e9.
- [124] Bürrig KF, Pfitzer P, Hort W. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum: a borderline mesothelioma. Report of two cases and review of literature. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990; 417: 443e7.
- [125] Butnor KJ, Sporn TA, Hammar SP, Roggli VL. Well-differentiated papillary mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1304e9.
- [126] Washimi K, Yokose T, Amitani Y, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma, possibly giving rise to diffuse malignant mesothelioma: a case report. *Pathol Int* 2013; 63: 220e5