



1
2
3 RICHTLIJN DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN HET MESOTHELIOOM
4

5 Samenstelling van de commissie:

- 6 - Dr. J.A. Burgers, longarts, Nederlands Kanker Instituut - Antoni van
7 Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam, voorzitter
8 - N.J.J. Schlösser, longarts, Centraal Militair Hospitaal, Utrecht, secretaris
9 - Dr. J.G.J.V. Aerts, longarts, Amphia Ziekenhuis, Breda
10 - Prof. dr. P. Baas, longarts, Nederlands Kanker Instituut - Antoni van
11 Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam
12 - Ö. Balak, longarts, Ziekenhuis Rivierenland, Tiel
13 - G.P. Bootsma, longarts, Atrium Medisch Centrum, Heerlen
14 - W.A. Buikhuisen, longarts, Nederlands Kanker Instituut - Antoni van
15 Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam
16 - E.J. van Hezik, longarts, Vlissingen
17 - N.G.M. van 't Hullenaar, longarts, Ziekenhuis Bernhoven, Veghel
18 - M.G.J. Koolen, longarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
19 - Dr. J.H. Schouwink, longarts, Medisch Spectrum Twente, Enschede
20 - M. Schrijver, longarts, Gemini Ziekenhuis, Den Helder
21 - H.E.J. Sinninghe Damsté, longarts, Ziekenhuis Groep Twente, Almelo
22 - A.J. Starrenburg-Razenberg, assistente in opleiding tot longarts, Sint Franciscus
23 Gasthuis, Rotterdam
24 - W.F.M. Strankinga, longarts, BovenIJ Ziekenhuis, Amsterdam
25 - K.Y. Tan, longarts, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam
26 - F.M.J. Toben, longarts, Onze Lieve Vrouwen Gasthuis, Amsterdam
27 - Dr. J.P.M. Wagenaar, longarts, Huizen

28
29 Adviesraad:

- 30 - F. Brijker, qq NVALT commissie richtlijnen, longarts, Diaconessenhuis, Utrecht
31 - Dr. J.S. Burgers, richtlijnconsulent
32 - Dr. R.L.M. Haas, radiotherapeut, Nederlands Kanker Instituut - Antoni van
33 Leeuwenhoekziekenhuis Amsterdam
34 - Dr. ir. J.J.M. van der Hoeven, medisch oncoloog, Medisch Centrum Alkmaar
35 - Dr. G. van der Laan, arbeidshygiënist, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
36 - Drs. A.P.W.M. Maat, cardiothoracaal chirurg, Erasmus MC, Rotterdam
37 - Dr. H.T. Planteydt, Middelburg
38 - Prof. dr. M. van de Vijver, patholoog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
39 - L. Widdershoven, voorzitter patiëntenvereniging, Susteren
40 - Drs. M.A. van der Woude, directeur Instituut Asbestslachtoffers, Den Haag

41

42 Inhoudsopgave

43	1 Inleiding	4
44	1.1 Onderwerp en doelstelling	4
45	1.1.1 Onderwerp van de richtlijn	4
46	1.1.2 Doelstelling	4
47	1.2 Gebruikers van de richtlijn en patiëntenpopulatie	4
48	1.2.1 Gebruikers	4
49	1.2.2. Patiëntenpopulatie	4
50	1.3 Samenstelling van de commissie en traject van goedkeuring.....	4
51	1.4 De Europese richtlijn	5
52	1.5 Indicatoren en implementatie.....	5
53	1.6 Methoden van literatuuronderzoek	6
54	1.7 Opbouw van de tekst en niveau's van aanbevelingen	6
55	1.8 Juridische en verzekeringstechnische betekenis van richtlijnen.....	6
56	2 Epidemiologie en risicofactoren voor het krijgen van mesothelioom	6
57	2.1 Asbestblootstelling in Nederland	6
58	2.2 Screening en follow up na asbestcontact	8
59	3 Diagnostiek en follow up	8
60	3.1 Diagnostiek	8
61	3.1.1 Anamnese en lichamelijk onderzoek	8
62	3.1.2 Radiologie	9
63	3.1.3 Verkrijgen van tumorweefsel	9
64	3.1.4 Pathologie	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
65	3.1.5 Stadiëring	102
66	3.2 Prognose.....	124
67	4 Chemotherapie	135
68	4.1 Eerste lijnsbehandeling	135
69	4.2 Wanneer moet chemotherapie starten?	146
70	4.3 Hoe lang moet chemotherapie gegeven worden?	15
71	4.4 Tweedelijnsbehandeling	157
72	4.5 Immunomodulators en biologics	16
73	4.6 Welke criteria gelden voor de evaluatie van deze middelen?.....	168
74	4.6.1.Beeldvorming	168
75	4.6.2 Symptomen en kwaliteit van leven	17
76	5 Radiotherapie	179

77	6 Chirurgie	20
78	6.1 Chirurgie met curatieve intentie.....	18
79	6.2 Palliatieve chirurgie	191
80	7 Palliatieve zorg	20
81	7.1 Pijn	20
82	7.2 Dyspnoe	21
83	7.3 Behandeling van andere lichamelijke symptomen	22
84	8 Peritoneaal mesothelioom	224
85	8.1 Pathologie	224
86	8.2 Symptomatologie en beeldvorming	234
87	8.3 Prognose.....	234
88	8.4 Therapie.....	235
89	9 Vergoedingensysteem in Nederland	245
90	10 Organisatie van zorg voor patiënten met mesothelioom	246
91	Appendix 1. Toestemming gebruik Europese richtlijn	268
92	Appendix 2. Gradering van aanbevelingen in de Europese richtlijn	279
93	Appendix 3. Relevante Adressen	30
94	Referenties	31
95		
96		

97

98 **1 Inleiding**

99 **1.1 Onderwerp en doelstelling**

100 1.1.1 Onderwerp van de richtlijn

101 Het onderwerp van de richtlijn is het diffuus maligne mesothelioom, hierna ook te
102 noemen mesothelioom. De richtlijn beschrijft de achtergrond, diagnostiek en
103 behandeling van de ziekte. Voor een aantal onderwerpen wordt verwezen naar andere
104 richtlijnen.

105 Bij het opstellen is de recent verschenen Europese richtlijn “Guidelines of the
106 European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the
107 management of malignant pleural mesothelioma”¹ als uitgangspunt genomen. Deze is
108 als bijlage toegevoegd. De werkgroep heeft besloten voor de Nederlandse richtlijn de
109 onderwerpen peritoneaal mesothelioom, en de Nederlandse regelgeving met
110 betrekking tot het mesothelioom toe te voegen.

111 1.1.2 Doelstelling

112 De richtlijn heeft als doel een leidraad te vormen voor artsen die te maken krijgen met
113 patiënten met een verdenking op of een vastgesteld mesothelioom. De beschreven
114 onderwerpen sluiten aan op frequent voorkomende medische en niet-medische
115 aspecten.

116

117 **1.2 Gebruikers van de richtlijn en patiëntenpopulatie**

118 1.2.1 Gebruikers

119 De richtlijn richt zich op de klinisch werkzame professional die zich bezig houdt met
120 de diagnostiek, behandeling en begeleiding van de mesothelioompatiënt. Hiermee is
121 de richtlijn in eerste instantie bedoeld voor medisch specialisten, veelal longartsen,
122 maar ook radiotherapeuten en (cardiothoracaal) chirurgen. Daarnaast kunnen ook
123 longoncologieverpleegkundigen, medisch oncologen, andere hulpverleners en
124 patiënten gebruik maken van de richtlijn.

125 1.2.2. Patiëntenpopulatie

126 De patiëntenpopulatie betreft patiënten met een mesothelioom of verdenking daarop.
127 De mesothelioompatiënten worden actief vertegenwoordigd door de
128 Asbestslachtoffers Vereniging Nederland (www.asbestslachtoffer.nl). De
129 opmerkingen vanuit de vereniging zijn verwerkt in de richtlijn.

130 **1.3 Samenstelling van de commissie en traject van goedkeuring**

131 De commissie is samengesteld uit de leden van de Mesotheliomen werkgroep van de
132 Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT).
133 Nadat een eerste opzet van de richtlijn door de commissie is gemaakt, hebben diverse
134 Deskundigen de tekst van commentaar voorzien. Tevens is advies gevraagd aan de
135 volgende wetenschappelijke verenigingen: Nederlandse Vereniging voor
136 Thoarxchirurgie, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en –Oncologie,
137 Nederlandse Vereniging voor Klinische Arbeidsgeneeskunde, Nederlandse
138 Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde, de Nederlandse Vereniging voor

139 Medische Oncologie en de Nederlandse Vereniging voor Pathologie.. Het Instituut
140 Asbestslachtoffers (IAS) en de patientenvereniging voor asbestslachtoffers hebben de
141 versie ook ingezien en van commentaar voorzien. De richtlijn is naar aanleiding van
142 al deze opmerkingen aangepast.
143 De commissie is in haar werkzaamheden bijgestaan door dr J.S. Burgers, tot 18
144 november 2010 medewerker van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg
145 CBO en daarna zelfstandig richtlijnconsulent. Hij heeft het proces van de vorming van
146 de richtlijn en het opstellen van de aanbevelingen bewaakt.
147 De leden van de commissie hebben als longarts in academische en niet-academische
148 ziekenhuizen ruime ervaring met de diagnostiek en behandeling van het
149 mesotheliom opgedaan. De samenstelling van de commissie is goedgekeurd door het
150 bestuur van de NVALT.
151 Nadat de richtlijn volgens bovengenoemde procedure was vastgesteld is deze
152 voorgelegd aan de leden van de NVALT. Op 07 oktober 2011 is de tekst door de
153 ledenvergadering van de NVALT goedgekeurd.
154 De Orde van Medisch Specialisten heeft het schrijven van de richtlijn mogelijk
155 gemaakt middels een onkostenvergoeding. De Orde heeft de inhoud echter op geen
156 enkele manier beïnvloed. De leden van de werkgroep hebben een belangenverklaring
157 ondertekend; [http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/C-](http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/C-Belangenverklaring/)
158 [Belangenverklaring/](http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/C-Belangenverklaring/). Binnen de werkgroep zijn geen conflicterende belangen
159 geconstateerd.

160 **1.4 De Europese richtlijn**

161 In 2010 is de Europese richtlijn verschenen in het European Respiratory Journal. ¹ De
162 commissie heeft de totstandkoming van de Europese richtlijn nauwkeurig gevolgd en
163 is tot de conclusie gekomen dat deze een goede verwoording is van de huidige kennis
164 op het gebied van het mesotheliom.
165 Het European Respiratory Journal is toestemming gevraagd om deze tekst te
166 gebruiken bij de totstandkoming van de Nederlandse richtlijn (addendum 1).
167 Toestemming is verkregen op 5 augustus 2010 onder de volgende voorwaarden:
168 De Nederlandse richtlijn zal gepubliceerd worden op de website van de NVALT;
169 www.nvalt.nl en op de site van het Integrale Kankercentrum Nederland (IKNL);
170 www.oncoline.nl.
171 De engelstalige versie van Europese richtlijn en haar aanbevelingen worden als
172 addendum bij de Nederlandse richtlijn toegevoegd.
173 De commissie heeft de Europese aanbevelingen voorzien van commentaar gericht op
174 de specifieke Nederlandse situatie. Specifieke Nederlandse onderwerpen zoals de
175 compensatie voor de slachtoffers en asbestexpositie in Nederland zijn toegevoegd.

176 **1.5 Indicatoren en implementatie**

177 Implementatie van de richtlijn wordt bevorderd door hem ter beoordeling aan alle
178 leden van de NVALT voor te leggen alvorens tot goedkeuring over te gaan. Alle
179 wijzigingen zijn nog 6 weken in te zien op het besloten gedeelte van de NVALT-
180 website (www.nvalt.nl). Na goedkeuring zal de richtlijn worden gepubliceerd op het
181 publieke gedeelte van de NVALT-website.
182 Uit de richtlijn zullen door de commissie indicatoren worden geëxtraheerd. Dit zijn
183 meetbare elementen van de zorgverlening die een aanwijzing geven over van de
184 kwaliteit van zorg. De indicatoren hebben als doel de implementatie van de richtlijn
185 en naleving ervan te bevorderen. Deze indicatoren zijn ook door de NVALT-

186 ledenvergadering goedgekeurd. De indicatoren zijn uitdrukkelijk bedoeld voor intern
187 gebruik door de NVALT-leden en dienen geen externe doelen.

188 **1.6 Methoden van literatuuronderzoek**

189 De Europese richtlijn is zo veel mogelijk evidence-based ontwikkeld. Bij de
190 aanvullende hoofdstukken heeft de commissie deze werkwijze ook gevolgd. Bij
191 gebrek aan literatuur zijn er aanbevelingen geformuleerd op basis van consensus door
192 de commissieleden al dan niet geholpen door experts.

193 De beschikbare literatuur voor de Europese richtlijn is gevonden met de zoektermen
194 “pleura, cancer, mesothelioma, guidelines, asbestos, treatment, surgery, chemotherapy
195 en radiotherapy”. De literatuur is gezocht in Medline (National Library of Medicine,
196 USA), Embase (Elsevier, Netherlands), Cochrane Library (Great Britain), National
197 Guideline Clearinghouse (USA), HTA Database (International Network of Agencies
198 for Health Technology Assessment - INAHTA), NIH database (USA), International
199 Pleural Mesothelioma Program - WHOLIS (WHO Database). Er is gebruik gemaakt
200 van literatuur van 1990 tot 2009, voor het chemotherapiehoofdstuk van 1965 tot 2009.
201 ¹

202 **1.7 Opbouw van de tekst en niveau's van aanbevelingen**

203 De hoofdstukken van de richtlijn hebben een vaste opbouw. Van elk onderwerp wordt
204 eerst de literatuur besproken, daarna volgen de aanbeveling uit de Europese richtlijn
205 (ESR Statement) en de aanbevelingen voor de Nederlandse doelgroep. De Europese
206 richtlijn kent verschillende niveau's van aanbevelingen, waarbij het
207 graderingssysteem van de American College of Chest Physicians (ACCP) is
208 gehanteerd. ² De onvertaalde tabel is opgenomen als bijlage 2. De Nederlandse
209 aanbevelingen zijn niet voorzien van niveau's. De kracht van de aanbevelingen blijkt
210 uit de formulering.

211 **1.8 Juridische en verzekeringstechnische betekenis van richtlijnen**

212 Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten expliciete, zoveel
213 mogelijk op evidence gebaseerde aanbevelingen en inzichten waarmee zorgverleners
214 kwalitatief optimale zorg kunnen verlenen. Omdat deze aanbevelingen gericht zijn op
215 de ‘gemiddelde patiënt’, kunnen zorgverleners op basis van individuele
216 patiëntkenmerken zo nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als
217 de situatie van de individuele patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer
218 van de richtlijn wordt afgeweken, is het raadzaam dit gedocumenteerd en
219 beargumenteerd te doen.
220

221 **2 Epidemiologie en risicofactoren voor het krijgen van** 222 **mesotheliom**

223 **2.1 Asbestblootstelling in Nederland**

224 In Nederland zijn geen asbestmijnen. De blootstelling aan asbest is hier dan ook
225 voornamelijk via de asbestverwerkende industrie en in mindere mate via asbest in de
226 leefomgeving. Alle beschikbare informatie over bedrijfstakken en beroepen waarin
227 asbestblootstelling plaats vond tot aan het wettelijk asbestverbod in 1993 is
228 verzameld op www.asbestkaart.nl. Een van de zwaartepunten van expositie lag in de
229 scheepsbouw, hetgeen verklaart dat in de regio's rond havens, scheepswerven en
230 gerelateerde zware industrie het mesotheliom in een hogere incidentie voorkomt. ³ In

231 Rotterdam is mesothelioom oorzaak van 1% van alle sterfgevallen bij mannen.
232 Doordat asbestblootstelling met name beroepsgerelateerd is, is meer dan 90% van de
233 mesotheliompatiënten van het mannelijk geslacht. (www.ikcnet.nl; 6 jan 2011)
234 Bedenk dat bij de anamnese van de asbestexpositie dat in geval deze negatief lijkt
235 (b.v. bij accountants, juristen etc.) te denken valt aan exposities in de jeugd en
236 baantjes voor en tijdens de studie.
237 Een gekend voorbeeld van omgevingsexpositie, ook in Nederland, is asbestcontact
238 van echtgenotes van werknemers uit asbestverwerkende industrie, die de asbestvezels
239 op de kleren meedragen naar huis. Specifiek voor Nederland is de verhoogde
240 incidentie van het mesothelioom bij vrouwen in de regio rondom Goor (Twente).
241 Asbestafval werd door de asbestcementfabriek Eternit weggegeven en door de lokale
242 bewoners gebruikt voor het verharderen van wegen. De lage asbestexpositie van slechts
243 0,11 vezeljaren die was opgelopen via de stoffige wegen en via verontreinigde
244 werkkleding van de man was bij zeker 14 van de 22vrouwelijke
245 mesotheliompatiëntes de oorzaak van de ziekte. ⁴ In Harderwijk heeft de tweede
246 asbestcementfabriek van Nederland gestaan, de Asbestona fabriek.
247 J. Stumphius, bedrijfsarts bij B.V. Koninklijke Maatschappij 'de Schelde', scheepswerf
248 in Vlissingen publiceerde in 1969 dat in Zeeland een (voor die tijd) opmerkelijk hoog
249 aantal mesotheliompatiënten voorkwam. ⁵ Daarbij waren 17 van de 21 patiënten
250 werkzaam op de scheepswerf 'de Schelde'. Hij legde het verband met de
251 asbestexpositie mede door het aantonen van asbestlichaampjes in sputum en in
252 postmortem materiaal. ⁶
253 Deze en nieuwe kennis heeft pas in 1977 geleid tot wettelijke maatregelen. Het
254 Asbestbesluit werd ingevoerd in 1977, ⁷ het Asbestbesluit Warenwet in 1983 ⁸ en het
255 Asbestbesluit Arbeidsomstandigheden in 1988. ⁹ Een volledig verbod op verwerking
256 en productie van asbest volgde met het Asbestverbod op 1 juli 1993. ¹⁰
257 Inmiddels was het commercieel gebruik van asbest in de 70-er jaren gepiekt tot
258 50.000 ton asbest /jaar, om daarna langzaam te dalen tot nul in 1993. In 1974 bedroeg
259 het aantal mesotheliompatiënten in Nederland 42 en steeg tot 421 in 2008.
260 (www.ikcnet.nl; 6 jan 2011)

261 De lange latentietijd tussen asbestexpositie en het ontstaan van het mesothelioom in
262 aanmerking nemend is begin deze eeuw voorspeld dat totaal aantal sterfgevallen als
263 gevolg van maligne mesothelioom over de periode 2000-2028 op 12.000
264 mannen en 800 vrouwen zal komen). Het aantal zou oplopen van 65 in 1969, 265 in
265 1998 tot 490 in 2017 (Segura e.a., 2003)¹⁰ De cijfers van de Nederlandse
266 Kankerregistratie laten zien dat het aantal van 490 nu al is bereikt, eerder dan door het
267 onderzoek voorspeld. ¹⁰

269 ERS Statement

270 Evaluation of asbestos exposure (mainly through specific occupational and
271 environmental questionnaires) is relevant and should be performed for social security
272 and medico-legal purposes according to relevant national practices (grade 1A).

274 Aanbeveling

275 In geval van een klinische verdenking op mesothelioom dient een gerichte
276 anamnese afgenomen te worden naar beroepsmatige en/of omgevingsexpositie aan
277 asbest.

278 Aanbeveling

280 De anamnese gericht op beroepsmatige en omgevingsexpositie aan asbest dient in de
281 medische verslaglegging te worden vastgelegd.

282 **2.2 Screening en follow up na asbestcontact**

283 Screening is in het algemeen pas geïndiceerd, indien vroegtijdige ontdekking van een
284 aandoening tot een betere prognose leidt.¹¹ Vooralsnog is, mede gezien het ontbreken
285 van curatieve behandelopties, er geen indicatie voor screening bij het mesotheliom.
286 Mesotheline is als serummarker getest op zijn waarde in de vroegdiagnostiek van het
287 mesotheliom.¹² Bij de meerderheid van de patiënten heeft mesotheline geen waarde
288 in de vroegdiagnostiek van het mesotheliom. In een populatie met hoge blootstelling
289 aan asbest via een naburige open asbestmijn (Wittenoom, Australië) werden
290 regelmatig serummonsters afgenomen. Bij slechts 17 van de 106 personen bij wie zich
291 een mesotheliom ontwikkelden was het mesotheline voor diagnose absoluut
292 verhoogd, bij maar 33 van de 82 personen bij wie meerdere monsters beschikbaar
293 waren steeg het mesotheline gehalte.

294 Van belang is dat mesotheline renaal wordt geklaard en bij nierfunctiestoornissen
295 verhoogd kan zijn als gevolg van de verlaagde klaring.¹³

296 Tussen expositie aan asbest en het ontstaan van een mesotheliom ligt een lange
297 latentietijd, welke kan variëren van 10 tot 60 jaar. Er zijn casus beschreven met een
298 kortere latentietijd dan 10 jaar, maar dit komt slechts zelden voor. Het is onmogelijk
299 te voorspellen welke mensen later een mesotheliom zullen ontwikkelen. Na recent
300 asbestcontact is screening of controle daarom niet geïndiceerd.

301 Soms wordt na een calamiteit voor medicolegale redenen een register aangelegd van
302 personen blootgesteld aan asbest. Hier kan radiologisch en serologisch onderzoek deel
303 van uitmaken. Het beheer van het register is vaak in handen van een
304 bedrijfsgeneeskundige dienst of overheid.

305

306 ERS Statement

307 In the present knowledge, there is no place for screening of MPM (grade 1B).
308 The usefulness of thoracic imaging and/or biological markers should be further
309 evaluated in selected highly exposed populations included in voluntary surveillance
310 protocols (grade 1B).

311

312 *Aanbeveling*

313 Momenteel wordt screening op mesotheliom niet geadviseerd.

314

315 *Aanbeveling*

316 Na asbestexpositie is medisch onderzoek en follow-up van mensen niet noodzakelijk,
317 tenzij hiervoor medische of juridische redenen zijn.

318 **3 Diagnostiek en follow up**

319 **3.1 Diagnostiek**

320 **3.1.1 Anamnese en lichamelijk onderzoek**

321 Hierover is geen recente literatuur, derhalve wordt er verwezen naar leerboeken.
322 Aandacht voor asbestcontact, zowel in het beroep als in de omgeving, in de anamnese
323 en voor de thoraxwand (volumeverlies als gevolg van zwoerdvorming, doorgroei van
324 tumor in littekens) bij het lichamelijk onderzoek mag niet ontbreken. Specifieke

325 aandacht gaan uit naar de aanwezigheid van thoracale pijn en dyspnoe, volumeverlies
326 van de hemithorax en subcutane nodi.

327

328 ERS Statement

329 The clinical manifestations of MPM are usually non specific and insidious and should
330 not be used alone as diagnostic criteria, even in case of previous asbestos exposure
331 (1A).

332 3.1.2 Radiologie

333 Beeldvorming middels echografie, X-thorax, CT- of MRI-scan of FDG-PET tonen
334 geen van allen een specifiek beeld voor het mesothelioom. Karakteristieken die
335 kunnen worden waargenomen bij de beeldvorming, maar die niet specifiek zijn, zijn
336 pleurale verdikking en zwoerdvorming, volumeverlies van de hemithorax,
337 tumoringroei in de interlobaire fissuren, ingroei in de thoraxwand.¹⁴ Verkalking van
338 de (diafragmale) pleura kan een teken van intensief asbestcontact in het verleden
339 zijn.

340

341 ERS Statement

342 Chest X-ray usually shows a unilateral pleural effusion or thickening. Chest X-ray
343 alone should not be used for the diagnosis of MPM (1A).

344

345 ERS Statement

346 Chest CT scan is unsuitable for definitive diagnosis of MPM, but diffuse or nodular
347 pleural thickening are suggestive of the disease (1A).

348 3.1.3 Verkrijgen van tumorweefsel

349 Voor het stellen van de diagnose mesothelioom dient voldoende tumorweefsel
350 aanwezig te zijn.¹⁵ Cytologie van het pleuravocht schiet tekort in geval van te weinig
351 tumorcellen in het vocht. Ook laat het differentiëren tussen benigne
352 mesotheelproliferatie en mesothelioom of tussen adenocarcinoom en mesothelioom
353 niet altijd toe. Voor de eerste is het aantonen van invasieve groei nodig, hetgeen
354 alleen met adequate bipten kan. Vooralsnog hebben moleculair biologische
355 technieken geen toegevoegde diagnostische waarde.

356

357 Voor details van de diagnostiek van benigne en maligne pleuravocht verwijzen we
358 naar de respectievelijke NVALT-richtlijnen.¹⁶⁻¹⁷ De bipten worden bij voorkeur
359 verkregen middels thoracoscopie. Medische thoracoscopie is uitgebreid
360 becommentarieerd in de NVALT richtlijn Medische Thoracoscopie.¹⁸ Deze meldt dat
361 “in het algemeen 1 tot 8 bipten genomen worden”. De richtlijn maligne pleuravocht
362 beveelt geen aantal te nemen bipten aan, maar meldt dat de betere diagnostische
363 sensitiviteit van de thoracoscopie het gevolg is van het feit dat er meer en grotere
364 bipten genomen kunnen worden dan bij andere diagnostische ingrepen.¹⁹

365

366 ERS Statements

- 367 - It is recommended, except in case of preoperative contraindication or pleural
368 symphysis, to perform thoracoscopy for the diagnosis of MPM (1A).
369 - It is not recommended to make a diagnosis of mesothelioma based on cytology
370 alone because of the high risk of diagnostic error (1B).

- 371 - It is recommended that a cytologic suspicion of mesothelioma be followed by
372 tissue confirmation (1B).
373 - Disease recurrence and metastases can be ascertained on cytology alone. This
374 recommendation is in agreement with the one proposed by the International
375 Mesothelioma Panel (1B).
376 - Thoracoscopy should be preferred for diagnostic investigation, allowing complete
377 visual examination of the pleura, multiple, deep and large biopsies (preferably
378 including fat and/or muscle to assess tumour invasion) and providing a diagnosis in
379 more than 90% of cases (1A).
380 - Fine needle biopsies are not primarily recommended for the diagnosis of
381 mesothelioma because they are associated with low sensitivity (around 30%) (1A).
382 - It is recommended to take biopsies of both normal and seemingly abnormal pleura
383 (1C).

384

385 *Aanbeveling*

386 Thoracoscopie is de meest aangewezen methode om de diagnose te verkrijgen, tenzij
387 er sprake is van contra-indicaties zoals uitgebreide pleurale verklevingen, of de
388 conditie van de patiënt het niet toelaat.
389 Als alternatief kunnen CT-geleide (histologische) punctie in (FDG-PET avide)
390 pleurale verdikking dan wel een chirurgisch incisiebiopt via minithoracotomie worden
391 overwogen.

392

393 *Aanbeveling*

394 Bij een diagnostische thoracoscopie wordt het aspect van de verschillende delen van
395 de pleura visceralis en parietalis verslagen. Biopten worden bij voorkeur genomen van
396 visueel afwijkende én van normaal uitzijende pariëtale pleura. Bij voorkeur betreffen
397 dit biopten waarbij ook thoracaal vet- en spierweefsel wordt meegenomen om
398 tumorinvasie te kunnen aantonen.

399 3.1.4

400 Deze paragraaf wordt samen de Nederlandse Vereniging voor Pathologie herschreven
401 tot een nieuw hoofdstuk.

402 3.1.5 Stadiëring

403

404 Van de vele stadiëringssystemen die bestaan voor het mesotheliom, lijkt het TNM
405 systeem zoals gepubliceerd in de 7^{de} versie van de UICC TNM atlas het meest
406 bruikbaar (tabel 1).²¹ Deze wijkt overigens niet af van het stadiëringssysteem in
407 versie 5 of 6 van de UICC TNM atlas.

408

409 **Tabel 1**

410 **TNM classificatie van het mesotheliom van de pleura²¹**

411

412 **T: uitbreiding van de tumor**

413 **TX:** de primaire tumor kan niet worden beoordeeld

414 **T0:** geen aanwijzing voor een primaire tumor

415 **T1:** tumor beperkt tot de ipsilaterale parietale en/of viscerale pleura

416	T2:	tumorinvasie in een van de volgende structuren: ipsilaterale long,
417		endothoracale fascie, diafragma, pericard
418	T3:	tumorinvasie in een van de volgende structuren: ipsilaterale
419		thoraxwandspieren, ribben, mediastinale organen of weefsels
420	T4:	directe uitbreiding van de tumor naar een van de volgende structuren:
421		contralaterale pleura, contralaterale long, peritoneum, intra-abdominale or-
422		ganen, structuren van de hals
423		
424	N: Metastasen in regionale lymfeklieren	
425	NX:	metastase in regionale lymfeklieren niet onderzocht
426	N0:	geen regionale lymfeklier metastase
427	N1:	metastase in ipsilaterale bronchopulmonale of hiluslymfeklieren, inclusief
428		directe doorgroei van de tumor in de klier
429	N2:	metastase in ipsilaterale mediastinale of subcarinale lymfeklier
430	N3:	metastase in contralaterale mediastinale, contralaterale hilaire, ipsi- of
431		contralaterale scalenus of supraclaviculaire lymfeklieren
432		
433	M: Metastasen op afstand	
434	MX:	metastasen op afstand niet onderzocht;
435	M0:	geen metastasen op afstand;
436	M1:	metastasen op afstand;

437

438 Het TNM-voorstel van de iMig, de International Mesothelioma Interest Group, waarin
439 oa onderscheid gemaakt wordt tussen tumor beperkt tot de parietale pleura (stadium
440 T1a) en tumor tevens aanwezig op de viscerale pleura (T1b), vereist invasieve
441 stadiëringstechnieken als VATS of thoracotomie.²² Het is daarom voor de dagelijkse
442 praktijk minder geschikt. Momenteel is een prospectieve database gestart door de
443 iMig die moet leiden tot een beter stadiëringssysteem in 2014.

444 De huidige beeldvorming kan geen duidelijk onderscheid maken tussen de
445 verschillende T-stadia van thoraxwandgroei. Ondanks deze onnauwkeurigheid
446 wordt het T-stadium met name bepaald op geleide van de CT-beelden.

447

448 ERS Statement

449 In the absence of a uniform, robust and validated staging system, the experts advocate
450 the use of the most recent TNM-based UICC-classification (1C).

451

452 *Aanbeveling*

453 Het T-stadium wordt zo goed als mogelijk bepaald op geleide van de CT-scan.

454

455 De ERS heeft aanbevelingen gedaan voor het minimale onderzoek bij een
456 mesotheliom patiënt. Het is een 3-stappenplan, met aanbevelingen voor het moment
457 van diagnose (tabel 2a), bij het starten van een actieve behandeling (tabel 2b), of
458 indien de patiënt voor een gecombineerde of lokaal radicale behandeling wordt
459 opgewerkt, zoals resectie en chemotherapie en radiotherapie concurrent danwel
460 sequentieel (tabel 2c). Deze zogenaamde driemodaliteitenbehandeling wordt in
461 Nederland alleen in studieverband verricht.

462

463 **Tabel 2a.** Stap 1; onderzoek voor iedere mesotheliompatiënt.

Onderzoek	Inclusief
------------------	------------------

Demografie	Leeftijd, geslacht, asbest expositie
Anamnese	Performance, comorbiditeiten, thoracale pijn, dyspneu, gewichtsverlies
Onderzoek	'Shrinking' hemithorax, subcutane nodi
Radiologie	X-thorax in twee richtingen
Laboratorium	Hemoglobine, leucocyten, trombocyten, biochemie*

464 *De commissie geeft als aanvulling dat een CEA (carcinoembryonic antigen)
 465 plasmaspiegel kan worden bepaald als hulp bij het onderscheid tussen het epitheliale
 466 mesothelioom en adenocarcinomen.²³

467

468 **Tabel 2b.** Stap 2; onderzoek voor start van actieve behandeling.

Onderzoek	Inclusief
Primaire tumor	Adequaat histologisch biopt
CT thorax en bovenbuik	Spiraal scan met i.v. contrast
Longfunctie	FVC, FEV ₁
Botscan	Alleen bij klinisch verdenking op botmetastasen
CT of MRI brein	Alleen bij klinisch verdenking op hersenmetastasen

469

470 **Tabel 2c.** Stap 3; onderzoek in geval van chirurgie of gecombineerde behandeling (in
 471 Nederland alleen in studieverband).

Gebied	Onderzoek	Opmerking
Longfunctie	DL,CO toegevoegd aan FVC en FEV ₁	Als preoperatief bij longcarcinoom(richtlijn NSCLC)
Primaire tumor	Adequaat histologisch biopt	
Diafragma	CT of MRI	
Afstandsmetastasen	FDG-PET/CT	Eventueel met biopsie te bevestigen
Mediastinum; T4 uitsluiten, N2/3 metastasen	Cervicale mediastinoscopie, VATS, contralaterale VATS, MRI thorax, E(B)US-FNA	Naar de ervaring van het eigen instituut

472

473 ERS Statement

474 A three step pre-treatment assessment [zie tabel 1,2 en 3] is recommended based on
 475 empirical observation, good clinical practice and the fact that the treatment intent
 476 differs between patients (1C).

477 3.2 Prognose

478 Het mesothelioom is in het algemeen niet te cureren. Incidenteel is een langdurige
 479 overleving of zelfs spontane regressie gemeld.²⁴

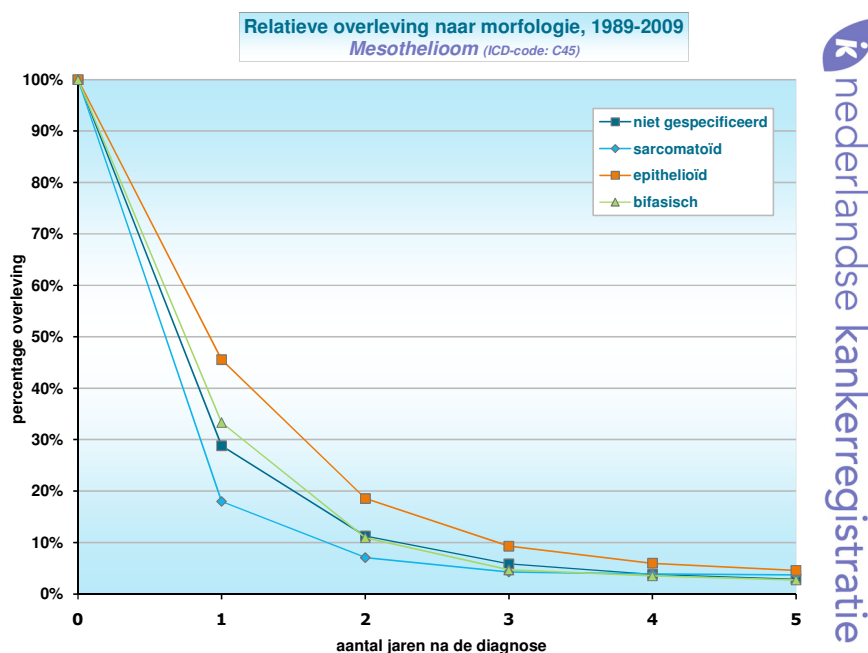
480

481 Patiënten met een epitheliaal type mesothelioom (zie figuur 1) en in een goede
 482 algehele conditie (performance status) hebben een betere levensverwachting. De
 483 mediane overleving voor patiënten met een epitheliaal type mesothelioom is 12
 484 maanden, voor een bifasisch (gemengcellig) type 8 maanden en een sarcomateus type

485 6 maanden (zie figuur 1). Andere gunstige prognostische factoren zijn afwezigheid
 486 van leucocytose, van anemie en van gewichtsverlies.²⁵⁻²⁶

487

488 **Figuur 1.**



489

490

491 ERS Statement

492 Performance status of the patient and histopathological subtype are currently the only
 493 prognostic factors of clinical importance that may routinely be used in the
 494 management of patients with malignant mesothelioma (2A).

495

496 ERS Statement

497 Other parameters with prognostic capacity as age, gender, stage, presence or absence
 498 of certain symptoms and hematological factors should be recorded at baseline and
 499 reported in clinical trials (2A).

500 4 Chemotherapie

501 4.1 Eerste lijnsbehandeling

502 Pemetrexed (Alimta[®]), een anti-folaat, is als enige middel geregistreerd in Nederland
 503 voor de behandeling van het mesotheliom. De combinatie pemetrexed en cisplatine
 504 heeft een voordeel op de mediane overleving van 12,1 maanden tov 9,3 maanden voor
 505 cisplatine monotherapie.²⁷ Niet-gerandomiseerd onderzoek suggereert dat combinatie
 506 met carboplatin, of pemetrexed als monotherapie ook tot klinisch voordeel kan leiden.
 507 ²⁸⁻²⁹

508 Een ander antifolaat raltitrexed (Tomudex[®]) heeft een vergelijkbare effectiviteit. In
 509 combinatie met cisplatine geeft het tov cisplatine monotherapie een verbetering van
 510 de mediane overleving van 8,8 naar 11,4 maanden.³⁰ Raltitrexed is (nog) niet
 511 geregistreerd voor de behandeling van het mesotheliom.

512 Slechts *een* gerandomiseerde studie is verricht waarbij beste-ondersteunende-zorg
 513 werd vergeleken met chemotherapie.³¹ De studie werd gehinderd door een trage
 514 patiënteninclusie. De geplande analyse tussen beste-ondersteunende-zorg en twee
 515 chemotherapie regimes (vinorelbine monotherapie of mitomycine-vinblastine-

516 cisplatine) werd daarom vervangen door een vergelijking met de gecombineerde
517 chemotherapieregimes en beste-ondersteunende-zorg. Behandeling met
518 chemotherapie had geen overlevingsvoordeel (HR 0,99 [0,78-1,27]; p=0,95).
519 Vergelijking tussen behandeling met vinorelbine toonde een beperkt voordeel tov
520 beste-ondersteunende-zorg (HR 0,80 [0,3-1.02]; p=0,08).³¹
521 Gebaseerd op deze studie en meerdere (oa gerandomiseerde) fase II studies is voor
522 vinorelbine³² en gemcitabine³³⁻³⁶ ook activiteit aangetoond bij het mesothelioom. Een
523 significant overlevingsvoordeel is echter met deze middelen niet aangetoond.

524

525 *Aanbeveling*

526 De standaard eerste-lijns chemotherapie bij het mesothelioom in Nederland is een
527 cisplatine-bevattend regime. Eerste keus is de combinatie pemetrexed-cisplatine.
528 Pemetrexed-carboplatine of monotherapie pemetrexed zijn alternatieven als er contra-
529 indicaties zijn voor behandeling met cisplatine.

530

531 De twee gerandomiseerde fase III studies waarbij een overlevingsvoordeel werd
532 aangetoond voor mesothelioom patiënten met chemotherapie betrof een geselecteerde
533 patiëntenpopulatie.^{27 30} De performance status moest respectievelijk $\geq 70\%$ volgens
534 Karnofsky en 0 – 2 volgens WHO zijn. Patiënten met (symptomatische)
535 hersenmetastasen, andere maligniteiten en degenen die NSAID's niet tijdelijk konden
536 stoppen tijdens de chemotherapie werden uitgesloten van studiedeelname. Daarnaast
537 was een adequate lever- en nierfunctie vereist.

538

539 ERS Statement

540 When a decision is made to treat patients with chemotherapy, subjects in a good
541 performance status (PS > 60% on the Karnofsky scale or < 3 on the ECOG scale)
542 should be treated with first line combination chemotherapy consisting of platinum and
543 pemetrexed or raltitrexed (1B).

544

545 ERS Statement

546 In the light of limited evidence of efficacy of chemotherapy, the decision to
547 administer chemotherapy should be discussed with the patients and his relatives on a
548 case-by-case basis, like all other treatment modalities without curative purposes
549 (advice of experts).

550

551 *Aanbeveling*

552 Met patiënten met een goede algehele conditie moet een eerste-lijns chemotherapie als
553 behandeloptie worden besproken.

554 **4.2 Wanneer moet chemotherapie starten?**

555 Slechts één kleine gerandomiseerde studie vergeleek onmiddellijk starten met
556 chemotherapie na het vaststellen van de diagnose met starten bij symptomatische
557 progressie. Direct starten stelde de symptomatische progressie significant uit (25
558 weken versus 11 weken; $P = 0,1$) en had een positief effect op de overleving (mediaan
559 van 10 naar 14 maanden; 1-jaar van 36% naar 66%; $P = 0,1$).³⁷ Uitstel van de
560 behandeling tot symptomatische progressie leidde bij 5 van de 22 patiënten tot afstel
561 van behandeling.

562

563 ERS Statement

564 Administration of chemotherapy should not be delayed and should be considered
565 before the appearance of functional clinical signs (1C).

566

567 *Aanbeveling*

568 Het optimale tijdstip van start van therapie dient in overleg met de patiënt worden
569 vastgesteld, waarbij er een voorkeur bestaat om zo spoedig mogelijk te starten na het
570 stellen van de diagnose.

571 **4.3 Hoe lang moet chemotherapie gegeven worden?**

572 Over de optimale duur van de chemotherapeutische behandeling zijn geen data
573 bekend.

574 In de studie van Vogelzang kreeg 53% van de patiënten 6 kuren met cisplatine-
575 pemetrexed (spreiding 1 tot 12 kuren). In de studie van van Meerbeeck was het
576 gemiddelde aantal kuren cisplatine-raltitrexed 5 (1 tot 10 kuren).

577 Bij progressieve ziekte of bij een persisterende graad 3-4 toxiciteit of toxische
578 cumulatieve doses dient de chemotherapie gestopt te worden. Geadviseerd wordt de
579 chemotherapie na 4 kuren te stoppen bij een stabiele ziekte of na 6 kuren in het geval
580 van een tumor respons.

581 Bogaert toonde aan dat een deel van de patiënten na 6 kuren carboplatin-pemetrexed
582 zonder majeure toxiciteit kunnen doorgaan met onderhoudsbehandeling met
583 pemetrexed monotherapie.³⁸ Of de redelijke overleving van deze groep positief was
584 beïnvloed door de onderhoudsbehandeling was niet duidelijk en is onderwerp voor
585 vervolgstudies.

586

587 ERS Statement

588 Chemotherapy should be stopped in case of progressive disease, grade 3-4 toxicities,
589 or cumulative toxic doses (1A), or following up to six cycles in patients who respond
590 or are stable (2C).

591

592 *Aanbeveling*

593 Het aantal chemokuren in de eerste-lijn kan tot 4 worden beperkt in het geval van
594 stabiele ziekte.

595 **4.4 Tweedelijnsbehandeling**

596 Er zijn geen medicamenten geregistreerd met als indicatie tweedelijns behandeling
597 van het mesothelioom. Er is geen gerandomiseerde tweede-lijns studie bekend na
598 falen in de eerste lijn die de kwaliteit van leven of de overleving verbetert. In een
599 gerandomiseerde fase III studie werd pemetrexed vergeleken met best supportive care.

600³⁹ Daarin werd wel een toename in respons kans en tijd tot progressie waargenomen,
601 maar er was geen overlevingswinst, mogelijk doordat meer mensen in de
602 onbehandelde groep na progressie alsnog een behandeling met chemotherapie kregen.
603 Omdat vinorelbine in de eerste lijn activiteit had getoond,³² werd het als een redelijke
604 behandeling in de tweede lijn aangemerkt. Een recente studie van 63 patiënten toonde
605 een 16% responskans en een mediane overleving van 9,6 maanden.

606 Gemcitabine heeft in eerste-lijn fase II studies een vergelijkbare responskans als
607 pemetrexed.^{36,40} Op basis hiervan wordt het middel in verschillende situaties gebruikt
608 in de tweede lijn.

609

610 ERS Statement

611 Patients demonstrating prolonged symptomatic and objective response with first line
612 chemotherapy may be treated again with the same regimen in the event of recurrence
613 (2C).

614

615 ERS Statement

616 In other cases, inclusion of the patients in clinical trials is encouraged (2C).

617

618 ERS Statement

619 Immunomodulating agents, targeted biotherapies and vaccines should not be used in
620 the treatment of MPM outside clinical trials (1C).

621

622 *Aanbeveling*

623 Bij gebrek aan een standaard behandeling in de tweedelijns voor het mesothelioom
624 wordt deelname aan behandelingen in studieverband sterk aanbevolen.

625

626 *Aanbeveling*

627 Gemcitabine en vinorelbine worden overwogen als tweedelijns behandeling bij het
628 mesothelioom. Bij een goede respons op pemetrexed in de eerste lijn is
629 herbehandeling met dit middel een optie.

630 **4.5 Immuunmodulatoren en biologicals**

631 Monotherapie met interferon en interleukine-2 is niet effectief gebleken. De werking
632 van *Mycobacterium vaccae* is nog niet voldoende onderzocht bij het mesothelioom.

633 Gefitinib, erlotinib, imatinib en bevacizumab zijn niet effectief bij het mesothelioom.

634

635 Onder thalidomide hadden 11 van de 40 behandelde patiënten na 6 maanden nog een
636 stabiele ziekte.⁴¹ De resultaten van een Nederlands en Australische fase III studie met
637 thalidomide als onderhoudsbehandeling worden binnenkort verwacht, net als de
638 resultaten van de fase III studies met ranpirnase, een ribonuclease, en suberoylanide
639 hydroxamic acid, een histon deacetylase remmer.

640

641 ERS Statement

642 Immunomodulating agents, targeted biotherapies and vaccines should not be used in
643 the treatment of MPM outside clinical trials (1C).

644

645 *Aanbeveling*

646 Buiten studieverband is er geen rol voor biologicals bij de behandeling van het
647 mesothelioom.

648 **4.6 Welke criteria gelden voor de evaluatie van deze middelen?**

649 De activiteit van een behandeling kan worden vastgesteld aan de hand van klinische
650 criteria (symptomen en kwaliteit van leven) en beeldvorming (CT-scan, PET scan).

651 De belangrijkste studie-eindpunten tijd tot progressie en overleving zijn voor
652 evaluatie van de effectiviteit bij de individuele patiënt niet goed bruikbaar.

653 4.6.1. Beeldvorming

654 De X-Thorax is beperkt geschikt om de respons op de chemotherapie te beoordelen.

655 De CT-scan laat betere beoordeling toe.

656 De aangepaste 'RECIST' criteria, waarbij de tumorgrootte loodrecht op de thoraxwand
657 wordt gemeten op 3 verschillende niveaus, en niet (zoals bij de gewone RECIST) de
658 grootste diameter wordt genomen, worden aanbevolen om de respons mee te
659 kwantificeren.⁴² In deze studie bleek ook de vitale capaciteit significant te correleren
660 met de lineaire (RECIST) tumor metingen ($R=0,63$; $P=0,0001$).
661 Het gebruik van de FDG-PET bij responseevaluatie bij het mesothelioom is niet
662 gevalideerd. Onderscheid tussen postpleurodese of postradiatie effecten en tumor kan
663 mogelijk beter gemaakt worden dan met de CT-scan.

664 4.6.2 Symptomen en kwaliteit van leven

665 Het vastleggen en vervolgen van de kwaliteit van leven (bv met de voor het
666 mesothelioom aangepaste versie van de Lung Cancer Symptom Scale⁴³) en klachten
667 (bv pijn via pijnscore of gebruik van pijnmedicatie) kan een indruk geven van het
668 klinisch voordeel van een behandeling en keuzes omtrent stoppen of doorgaan met de
669 behandeling ondersteunen.

671 ERS Statement

672 For assessment and follow-up of MPM, chest CT-scan is recommended. If a patient
673 has had pleurodesis, a chest CT-scan should be performed again before the start of
674 chemotherapy in order to better evaluate the response to treatment (1B).

675

676 ERS Statement

677 The modified RECIST criteria are the preferred method of measuring response to
678 treatment (1B).

679

680 *Aanbeveling*

681 Responseevaluatie bij het mesothelioom dient te worden verricht met de CT-scan
682 volgens de modified RECIST criteria.

683

684 *Aanbeveling*

685 Het periodiek vastleggen en vervolgen van de kwaliteit van leven tijdens een
686 behandeling is aan te bevelen.

687 **5 Radiotherapie**

688 Radiotherapie voor het mesothelioom kan voor 3 indicatiegebieden worden
689 overwogen: 1) Preventief na penetratie van de thoraxwand bij diagnostische of
690 palliatieve procedures, 2) als onderdeel van gecombineerde behandelingsprotocollen
691 en 3) als palliatieve behandeling bij pijn door ingroei in omgevende organen.

692 Sinds 1995 wordt op basis van een gerandomiseerde studie van Boutin et al⁴⁴
693 preventieve radiotherapie na ingrepen als zoals thoraxdrainage en thoracoscopie al
694 dan niet gecombineerd met pleurodese in veel klinieken toegepast. Sindsdien hebben
695 meerdere studies dit echter niet kunnen bevestigen. Door Bydder⁴⁵ en O'Rourke⁴⁶
696 werden geen verschillen gevonden in tumoruitgroei ter plaatse van
697 draininsteekopeningen met of zonder profylactische radiotherapie. Ook in een
698 Cochrane Review werd geconcludeerd dat profylactische radiotherapie niet bijdraagt
699 aan het voorkomen van lokale tumoruitgroei.⁴⁷ Er is dus geen plaats meer voor
700 preventieve bestraling van thoracoscopie en drainpoorten.

701 Resultaten met betrekking tot lokale controle door postoperatieve radiotherapie zijn
702 tot nu toe niet consistent.⁴⁸⁻⁴⁹ Radiotherapie kan overwogen worden na EPP om de
703 mogelijk achtergebleven minimale tumorload die resteert na deze ingreep te
704 controleren. Doordat de long niet meer in situ is, is het technisch (mbv Intensity
705 Modulated Radiotherapy; IMRT) mogelijk de gehele hemithoraxwand en het
706 mediastinale oppervlak tot een adequate antitumor dosis te bestralen. Toxiciteit, met
707 name radiatie-geïnduceerde pneumonitis in de contralaterale long is echter in
708 retrospectieve studies een regelmatig voorkomend probleem.⁵⁰
709 Palliatieve radiotherapie met als doel vermindering van pijn is tot nu toe alleen
710 onderzocht in retrospectieve studies. Consistent werd bij meer dan de helft van de
711 patiënten relevante pijnbestrijding van mediaan 2 à 3 maanden verkregen met
712 schema's zoals 20 Gy in 5 fracties of 30 Gy in 10 fracties.⁵¹⁻⁵²
713 Ook is er in Nederland ervaring met hyperthermie.⁵³ Hierbij werden goede resultaten
714 op pijn en lokale tumorcontrole verkregen. Hyperthermie kan worden overwogen als
715 onderdeel van de behandeling met radiotherapie.

716

717 ERS Statement

718 Palliative radiotherapy aimed at pain relief may be considered in cases of painful
719 chest wall infiltration or nodules (2C).

720

721 ERS Statement

722 The value of prophylactic radiotherapy is questionable. Therefore the experts were not
723 able to draw any recommendation

724

725 ERS Statement

726 Radiotherapy should not be performed after pleurectomy or decortication (1A).

727

728 ERS Statement

729 Post-operative irradiation after EPP should only be proposed in clinical trials, in
730 specialized centers, as a part of multimodal treatment (1A).

731

732 ERS Statement

733 It is therefore recommended to carry out this radiotherapy (IMRT after extrapleural
734 pneumonectomy; red) only in specialised centres (advice of experts).

735

736 *Aanbeveling*

737 De belangrijkste indicatie voor radiotherapie bij het mesotheloom is ter palliatie van
738 lokale pijnklachten, bij voorkeur met radiologisch aantoonbare tumorinvasie in
739 omliggende weefsels.

740

741 *Aanbeveling*

742 In de literatuur is de toegevoegde waarde van preventief bestralen van
743 draininsteekopeningen onvoldoende onderbouwd .

744 **6 Chirurgie**

745 **6.1 Chirurgie met curatieve intentie**

746 In Nederland worden momenteel geen resecties met een curatieve intentie verricht
747 voor het mesotheloom, zoals bv de extrapleurale pneumonectomie (EPP). Hierbij

748 wordt *en bloc* extrapleuraal de pleura parietalis, de long en zo nodig pericard en (een
749 deel van) het diafragma verwijderd, waarna het pericard- en diaframadefect
750 gereconstrueerd met een kunststof implantaat (patch). Bij het mesotheliom bereikt
751 chirurgische behandeling echter ook geen curatie. Er blijft vrijwel altijd enige
752 microscopische tumorrest achter (R1 resectie volgens TNM). De operatieve mortaliteit
753 in gespecialiseerde centra is volgens internationale standaarden acceptabel rond de
754 5%, maar de morbiditeit blijft hoog waarbij rond de 50% van de patiënten ernstige
755 bijwerkingen meemaakt.⁵⁴⁻⁵⁷

756
757 De overleving na een trimodaliteiten therapie bestaande uit een combinatie van (neo-)
758 adjuvante chemotherapie, EPP en radiotherapie is recent in een meta-analyse
759 onderzocht.⁵⁸ Uit 58 fase II EPP-studies werden 2462 patiënten geëvalueerd. De
760 mediane overleving lag tussen 9,4 en 27,5 maanden. De overleving na 1, 2, 3 en 5 jaar
761 varieerde respectievelijk tussen 36-83%, 5-59% , 0-41% en 0-24%. Drie van de 58
762 studies bevatten data over levenskwaliteit (QoL) en beschrijven dat deze weliswaar
763 tijdelijk verbeterde, maar vervolgens sterk daalde.⁵⁸

764 De overlevingswinst wordt nu geschat op mediaan 9 maanden.⁵⁹ Deze schatting is
765 gedaan met behulp van gegevens uit beschrijvende series en fase II onderzoek, en dus
766 nooit bevestigd in een vergelijkende studie. Of deze geschatte winst opweegt tegen de
767 langere behandelingsduur en morbiditeit van de ingreep is twijfelachtig.

768 Een alternatieve verklaring voor de gunstige overleving van een deel van de patiënten
769 die met trimodaliteiten behandeling is behandeld is de patiëntselectie.⁵⁸ Daarnaast
770 was de behandelingsduur in deze EORTC studie mediaan 193 dagen. Het natuurlijk
771 beloop van het mesotheliom kan zeer geprotraheerd verlopen.

772 Het geschatte overlevingsvoordeel van de trimodaliteiten therapie zou dus ook een
773 afspiegeling kunnen zijn van het wisselende natuurlijke beloop van de ziekte.

774

775 In een Europese studie bleek dat slechts 42% van de patiënten een trimodaliteiten
776 behandeling kunnen voltooien met beperkte toxiciteit.⁶⁰ Dit illustreert de belasting
777 van een dergelijke behandeling. Opgemerkt moet worden dat in deze studie de criteria
778 van falen streng gesteld waren.

779

780 ERS Statement

781 Radical surgery (EPP) should be performed only in clinical trials, in specialized
782 centers, as a part of multimodal treatment.

783

784 ERS Statement

785 Patients who are considered candidates for this multimodal approach should be
786 included in a prospective randomised trial in specialized centers.

787

788 *Aanbeveling*

789 Er is in Nederland geen plaats voor het verrichten van extra-pleurale-pneumonectomie
790 voor het mesotheliom buiten studieverband.

791 **6.2 Palliatieve chirurgie**

792 Een iets minder ingrijpende chirurgische interventie is de pleurectomie/decorticatie.
793 Deze kan via een open thoracotomie of ´video-assisted thoracoscopisch´, dus met de
794 VATS, verricht worden. Hierbij wordt zoveel mogelijk macroscopische tumor
795 verwijderd zonder de intentie long- of ander weefsel te reseceren of een complete
796 resectie te verrichten. Het doel is recidiverend pleuravocht te behandelen of dyspneu

797 agv restrictie door pleurale zwoerdvorming te verminderen. Kleine retrospectieve
798 studies laten zien dat VATS een gunstig effect op tumorgerelateerde klachten kan
799 hebben.⁶¹⁻⁶³

800

801 ERS Statement

802 Pleurectomy/decortication should not be proposed in a curative intent but can be
803 considered in patients to obtain symptom control, especially symptomatic patients
804 with entrapped lung syndrome who cannot benefit from chemical pleurodesis (2C).

805

806 ERS Statement

807 The VATS approach is to be preferred (1C).

808

809 *Aanbeveling*

810 Bij ernstige tumorgerelateerde klachten kan pleurectomie en decortatie worden
811 overwogen.

812 **7 Palliatieve zorg**

813 Het ziektebeloop bij het mesothelioom wordt gekenmerkt door klachten als pijn,
814 kortademigheid en cachexie. Minder frequent zijn overmatig zweten, psychische of
815 gastro-intestinale klachten.

816 **7.1 Pijn**

817 Pijn bij mesothelioom is vaak complex als gevolg van combinatie van nociceptieve,
818 neuropathische en inflammatoire factoren. Adequate pijncontrole vraagt dan ook vaak
819 complexe behandeling en vroegtijdige consultatie van een pijnspecialist kan daarom
820 wenselijk zijn.

821 Een visuele analoge score systeem verbetert het inzicht in de pijn en ondersteunt de
822 behandeling ervan. Dergelijke systemen zijn niet specifiek gevalideerd voor
823 mesotheliompatiënten.

824 Palliatieve radiotherapie en chemotherapie kunnen een belangrijke ondersteuning zijn
825 bij de behandeling van pijn. Indien de pijn bij een individuele patient verklaard kan
826 worden door beperkte doorgroei door intercostaalruimtes, dan kan ook een
827 intercostaalblokkade worden overwogen.

828 Pijnbestrijding bij maligniteiten is uitgebreid besproken in de Oncoline richtlijn
829 (www.oncoline.nl klik door naar Richtlijn selectie > pijn), waarnaar wij verder
830 verwijzen.

831

832

833 ERS Statement

834 Pain control in mesothelioma should follow the principles of cancer pain management
835 (1C).

836

837 ERS Statement

838 However, due to the complex nature of pain in mesothelioma, adjunct analgesia may
839 frequently be required in addition to opiates. In cases of refractory pain unresponsive
840 to the usual measures, a specialist pain management or specialist palliative medicine
841 opinion should be sought (1C).

842

843 ERS Statement

844 Occasionally neuroablative techniques may be required, depending on specialist
845 advice, and with careful consideration of the risks and benefits (2C).

846

847 ERS Statement

848 Palliative radiotherapy may be proposed and effective in treating pain due to tumour
849 nodules (2C)

850

851 *Aanbeveling*

852 Bij pijnbestrijding bij het mesothelioom dient zowel aandacht gegeven te worden aan
853 tumorspecifieke mogelijkheden als chemo- (zie Hst. 4) of radiotherapie (zie Hst. 5),
854 als aan symptomatische pijnbestrijding (zie Oncoline richtlijn).

855

856 *Aanbeveling*

857 Ten gevolge van de complexiteit van de aard van de pijn bij mesothelioompatiënten
858 dient deze vroegtijdig naar een pijnarts of –team te worden verwezen.

859 7.2 Dyspnoe

860 Dyspneu bij de mesothelioompatiënt is vaak multifactoriëel bepaald. De meest
861 voorkomende oorzaken zijn (recidiverend) pleuravocht, zwoerdvorming met
862 bijkomende restrictie en veranderingen in ademmechanica, en anemie. Analyse van de
863 kortademigheid dient echter ook minder frequente oorzaken te omvatten, zoals
864 pneumonie, vena cava superior syndroom, pericardvocht en –tamponade en
865 lymfangitis carcinomatosa van de long. Preëxistente ziekten als COPD of hartfalen
866 kunnen exacerberen en mede het klinisch beeld bepalen.

867 Voor de behandeling van (recidiverend) pleuravocht verwijzen we naar de NVALT
868 richtlijn Maligne Pleuravocht.¹⁹ Aanbevelingen voor behandeling van het vena cava
869 superior syndroom staan in de NVALT richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom
870 (<http://www.nvalt.nl/service/richtlijnen/>).⁶⁴

871

872 Uitleg over de oorzaak is een belangrijk deel van de behandeling van kortademigheid.
873 Zo wordt het beklemmende gevoel op de borst dat het gevolg is van zwoerdvorming
874 na uitleg vaak beter verdragen. Voor algemene maatregelen om het dyspneugevoel
875 positief te beïnvloeden verwijzen we naar Oncoline (www.oncoline.nl klik door naar
876 Richtlijn selectie > dyspneu).

877

878 ERS Statement

879 Repeated pleural aspiration should be avoidable if pleurodesis is performed early in
880 the disease and before effusions have become loculated and/or the lung has become
881 fixed and unable to expand fully (1C).

882

883 ERS Statement

884 Repeated aspiration or indwelling chest drain may occasionally be the most practical
885 way to manage recurrent effusions in very frail patients (2C).

886

887 ERS Statement

888 Pleurodesis is useful in preventing recurrent effusions. Sterile talc is preferred to other
889 agents (1A).

890

891 ERS Statement

892 Pleurodesis is most effective when performed early in the disease process (1C) but it
893 should not be performed before sufficient tissue for diagnosis has been obtained (1A).
894

895 ERS Statement

896 Low dose oral morphine may be useful in reducing the sensation of dyspnoea and thus
897 also reducing associated anxiety (1A).

898

899 ERS Statement

900 Oxygen may be helpful but should not be used unless there is evidence of reduced
901 oxygen saturation (1C).

902

903 *Aanbeveling*

904 Bij klachten over kortademigheid wordt uitleg gegeven over de oorzaak.

905 **7.3 Behandeling van andere lichamelijke symptomen**

906 De palliatieve richtlijn op Oncoline geeft aanbevelingen voor de palliatie van hoest,
907 gewichtsverlies en cachexie, overmatig zweten, dysfagie, obstipatie en misselijkheid
908 en braken en psychische problemen.

909 Van belang bij het mesotheliom zijn de passagestoornissen van voedsel door
910 compressie en/of ingroei van de tumor in de slokdarm. Hiervoor dient stenting van de
911 oesofagus te worden overwogen.

912 Abdominale klachten kunnen berusten op doorgroei van het mesotheliom in de
913 peritoneale ruimte door de diafragma. Paracentese kan ongemak als gevolg van grote
914 hoeveelheden ascities verminderen, maar wellicht moeten worden herhaald.

915

916 ERS Statement

917 Every patient should receive at least best supportive care (1A).

918

919 ERS Statement

920 Support may be offered by specialist nurses, psychological or psychiatric services and
921 asbestos support groups (1C).

922 **8 Peritoneaal mesotheliom**

923

924 Het peritoneaal mesotheliom wordt niet separaat in de Europese richtlijn besproken.
925 De British Thoracic Society heeft in haar 'statement' van 2007 aandacht besteedt aan
926 het peritoneaal mesotheliom.⁶⁵ De basis van dit statement is een uitgebreid overleg
927 tussen vele betrokken disciplines in Engeland. De beschikbare literatuur liet geen
928 betrouwbaar systematisch review toe.

929 Het peritoneaal mesotheliom is een zeldzame tumor die uitgaat van het peritoneum.
930 Een gering aantal mesotheliompatiënten presenteert zich met de peritoneale vorm
931 van de ziekte. De leeftijdsdistributie is ongeveer gelijk aan de pleurale vorm, maar het
932 aantal vrouwelijke patiënten is relatief hoger. In de periode van 1989 tot 2008 werden
933 in Nederland bij 345 mannen en 113 vrouwen de diagnose peritoneaal mesotheliom
934 gesteld. Ter vergelijking: in dezelfde periode werd de diagnose pleuraal mesotheliom
935 bij 6222 mannen en 898 vrouwen gesteld (gegevens IKNL).

936 **8.1 Pathologie**

937 Ook voor het peritoneaal mesothelioom geldt dat cytologisch de diagnose niet goed te
 938 stellen is. Histologische puncties of laparoscopische biopoten zijn meestal vereist om
 939 invasie aan te tonen en te kunnen differentiëren van andere tumoren. Het epitheliale
 940 subtype is het meest voorkomende histologische type. Van 1989 tot 2008 waren 195
 941 van de 458 peritoneale mesotheliomen van het epitheliale type, 10 van het
 942 sarcomatoïde type en 253 waren niet nader gespecificeerd (gegevens IKNL).
 943 Separate entiteiten zijn het goed gedifferentieerde papillaire en het cystische
 944 mesothelioom. Deze vormen lijken minder duidelijk gerelateerd aan
 945 asbestblootstelling, komen meestal bij vrouwen voor en hebben een betere prognose.
 946 Differentiatie met het ovariumcarcinoom is vaak moeilijk. Verder dient onderscheid
 947 gemaakt te worden tussen secundaire peritoneale maligniteiten (adenocarcinomen),
 948 peritoneale endometriose en pseudomyxoma peritonei.

949 8.2 Symptomatologie en beeldvorming

950 De klachten bij het peritoneaal mesothelioom zijn aspecifiek. Buikpijn, obstipatie en
 951 minder vaak diarree, toename van de buikomvang en gewichtsverlies komen allen
 952 frequent voor. Ascites en palpabele massa's kunnen aanwezig zijn. Dunne darm
 953 obstructie treedt meestal in de terminale fase van de ziekte. In tweederde van de
 954 gevallen blijft het mesothelioom beperkt tot het abdomen.
 955 Ook de beeldvorming is niet specifiek voor het peritoneaal mesothelioom. CT-
 956 abdomen toont meest frequent verdikking van het omentum en het mesenterium soms
 957 met noduli. De onderkant van het diafragma is het meest frequent aangedaan, waarbij
 958 de tumor echter zelden doorgroeit naar de thorax. Verspreiding binnen het abdomen
 959 van het omentum, naar subhepatische of bekkenregio komt vaak voor.

960 8.3 Prognose

961 Voor het peritoneaal mesothelioom gelden dezelfde prognostische factoren als bij het
 962 pleurale mesothelioom (§3.2). De overleving lijkt vergelijkbaar met die van het
 963 pleurale mesothelioom. Het beperkt aantal studies toont een mediane overleving van 8
 964 tot 14 maanden.⁶⁵ In Nederland lijkt de overleving van patiënten met een peritoneaal
 965 mesothelioom slechter dan van die met een pleuraal mesothelioom (tabel 3). Het is
 966 onduidelijk of dit een gevolg is van latere diagnosestelling of van een agressiever
 967 beloop van de andoening.
 968

Tabel 3: Mediane overlevingsduur in dagen voor pleuraal en peritoneaal mesothelioom in Nederland (gegevens IKNL)

Periode	Mesothelioom		Totaal
	Pleuraal	Peritoneaal	Mediaan in dagen
	Mediaan in dagen	Mediaan in dagen	
1989-1993	226	154	221
1994-1998	214	136	207
1999-2003	247	95	237
2004-2008	280	142	273
Totaal (1989-2008)	243	134	234

969

970 8.4 Therapie

971 De tumorgerichte behandeling is vergelijkbaar met die van het pleurale mesothelioom.
972 Voor de chemo- en radiotherapeutische opties wordt daarnaar verwezen
973 (hoofdstukken 4 en 5).
974 Chirurgische behandeling kan bestaan uit debulking procedures. Hierover bestaan
975 geen gecontroleerde studies. In Nederland wordt geen standaard chirurgische
976 behandeling verricht. Echter bij het zeldzame cysteuze peritoneale type dient resectie
977 wel te worden overwogen. Incidenteel wordt een langdurige ziektevrije overleving
978 behaald.

979 **9 Vergoedingensysteem in Nederland**

980 In Nederland bestaat de mogelijkheid voor alle mesotheliompatiënten om via het
981 Instituut AsbestSlachtoffers (IAS; <http://www.asbestslachtoffers.nl>) een financiële
982 vergoeding aan te vragen. Het IAS adviseert aan de Sociale Verzekeringsbank
983 betreffende het recht van asbestslachtoffers op een tegemoetkoming. Indien het
984 Nederlands Mesotheliomen Panel de diagnose mesothelioom bevestigt of indien, bij
985 ontbrekende of onzekere pathologische diagnose, de mesotheliomenwerkgroep van de
986 NVALT de diagnose mesothelioom waarschijnlijk vindt, kan een slachtoffer in
987 aanmerking komen voor een uitkering van € 18.392,- (nivo van 2011; wordt jaarlijks
988 geïndexeerd).
989 Daarnaast bemiddelt het IAS tussen werknemers en hun huisgenoten en (ex-)
990 werkgevers of hun verzekeraars over de uitkering van een schadevergoeding. Deze
991 bedraagt standaard € 58.026 (2011).

992
993 Het vergoedingensysteem via het IAS is ingesteld om de langdurige weg die leidt naar
994 vergoeding via een gerechtelijke procedure te bekorten. Het progressieve beloop van
995 de ziekte laat een proces dat soms jaren duurt niet toe. Desalniettemin is het natuurlijk
996 ook in Nederland mogelijk om buiten het IAS via de rechtbank (oud-)werkgevers te
997 dagen en een vergoeding te eisen wegens de nadelige gevolgen van als werknemer
998 opgelopen asbestexpositie.

999

1000 *Aanbeveling*

1001

Zorgverleners die te maken hebben met mesotheliompatiënten wijzen hen op de 1002 mogelijkheid van financiële schadevergoeding via het Instituut AsbestSlachtoffers.

1003 **10 Organisatie van zorg voor patiënten met mesothelioom**

1004

1005 Wachttijden en psychosociale stress.

1006 Een overzicht van de streefnormen en maximale wachttijden voor niet-acute zorg en
1007 voor behandeling in de oncologie zijn gegeven in de richtlijn niet-kleincellig
1008 longcarcinoom (<http://www.nvalt.nl/service/richtlijnen/>). Net als bij het niet-
1009 kleincellig longcarcinoom is het effect van wachttijden op de overleving niet adequaat
1010 onderzocht.

1011 De psychosociale stress bij mesotheliompatiënten wordt niet alleen bepaald door de
1012 ziekte met zijn beperkte vooruitzicht. Partners, familieleden en vrienden kunnen ook
1013 blootgesteld zijn aan asbest en worden geconfronteerd met de mogelijke gevolgen. De
1014 mogelijkheid om een financiële vergoeding aan te vragen bij het IAS moet worden
1015 afgewogen tegen een gang naar de rechter. Veel van deze vragen liggen buiten de
1016 competentie van de praktiserend arts en het verdient aanbeveling om de patiënt te
1017 wijzen op de mogelijkheid om met ervaringsdeskundigen te spreken bij de

1018 patiëntenvereniging (Asbestslachtoffers Vereniging Nederland;
1019 www.asbestslachtoffer.nl).

1020 Daarnaast wordt verwezen naar de richtlijn detecteren behoefte psychosociale zorg
1021 (www.oncoline.nl).

1022 In de bedrijfsgezondheidszorg wordt de laatste jaren veel aandacht geschonken
1023 aan het onderwerp Kanker en Werk; zo verscheen vorig jaar een Blauwdruk
1024 Kanker en Werk van de NVAB (Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en
1025 Bedrijfsgeneeskunde). Het focus ligt hierbij op de begeleiding van
1026 kankerpatiënten bij terugkeer naar werk. Voor de (zeldzame) gevallen van
1027 mesotheliompatiënten waarin dit aspect aan de orde is, is afstemming met de
1028 bedrijfsarts van belang. De bedrijfsarts stelt vast of het om een beroepsziekte
1029 gaat. Zo ja, dan is de bedrijfsarts verplicht dit te melden bij het Nederlands
1030 Centrum voor Beroepsziekten (NCvB). In geval van twijfel of bij vragen over
1031 werkhervatting bij (een vermoeden van) kanker als beroepsziekte kan de
1032 helpdesk van het NCvB worden gebeld: 020-5665387 of via
1033 www.beroepsziekten.nl.

1034 De diagnose mesotheliom komt niet alleen hard aan bij de getroffen patiënten
1035 en hun familieleden en vrienden, ook op de vroegere collega's kan het impact
1036 hebben. Vragen als 'kan het mij ook treffen, omdat ik hetzelfde werk heb
1037 gedaan' en vragen naar vroegdiagnostiek komen dan vaak op.

1038 Voorlichting/advisering/counseling van andere werkenden met vergelijkbare
1039 blootstelling is dan van belang. De bedrijfsarts kan dit organiseren waarbij
1040 ondersteuning van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten geboden kan
1041 worden. Eventueel kan ook gebruik gemaakt worden van de deskundigheid van
1042 een klinische arbeidsgeneeskundige waarbij de Nederlandse Vereniging voor
1043 Klinische Arbeidsgeneeskunde (www.nvka.nl) kan worden ingeschakeld als
1044 bemiddelaar.

1045
1046

Aanbeveling

1047 In die gevallen waarin patiënten nog werken, is verwijzing voor een
1048 begeleidingsconsult met de bedrijfsarts van belang.

1049
1050

Aanbeveling

1051 Voor het organiseren van voorlichting aan collega's van patiënten en
1052 risicocommunicatie met (vroegere) werkgever is contact met de bedrijfsarts of een
1053 klinisch arbeidsgeneeskundige aangewezen.

1054

1055 **Appendix 1. Toestemming gebruik Europese richtlijn.**



ERS 442 Glossop Road Sheffield S10 2PX United Kingdom
 T + 44 114 267 28 60 F + 44 114 266 50 64 E info@ersj.org.uk W ersnet.org

J.A. Burgers, MD, PhD
 Pulmonologist
 Dept of Thoracic Medicine
 Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek Hospital
 Plesmanlaan 121
 1066 CX Amsterdam
 The Netherlands

PERMISSION AGREEMENT: FPM055-2010-11

CITATION:	ERS/ESTS Task Force: A. Scherpereel, P. Astoul, P. Baas, T. Berghmans, H. Clayson, P. de Vuyst, H. Dienemann, F. Galateau-Salle, C. Hennequin, G. Hillerdal, C. Le Péchoux, L. Mutti, J-C. Pairon, R. Stahel, P. van Houtte, J. van Meerbeeck, D. Waller, and W. Weder Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma <i>Eur Respir J March 2010 35:479-495; published ahead of print August 28, 2009, doi:10.1183/09031936.00063109</i>
LANGUAGE:	Dutch and English
MATERIAL:	The Dutch version of the guideline will be published on the following two websites: The Dutch Society of Respiratory Physicians (NVALT; www.nvalt.nl) and on the site of the Integrated Cancer Centers in the Netherlands (www.oncoline.nl). The NVALT site is restricted to members of the NVALT (pulmonologists) and publishes all Dutch pulmonary guidelines. Oncoline publishes all Dutch oncology-related guidelines, it is published both in Dutch and English.
PERMISSION:	All NVALT guidelines are published in print and electronically. Details on the electronic versions are given above. The print versions are distributed to the members of the NVALT (involving about 450 Dutch pulmonologists). 1. To print the ERJ guideline with its appendices as it is and to add the Dutch text explaining the specific Dutch subjects i.e., the Dutch compensation system for mesothelioma patients, the Dutch pathology review board, specific Dutch locations with high asbestos exposure, etc. 2. To print the ERJ guideline with its appendices as it is and to additionally, copy all the recommendations as they are (untranslated), label them as part of the ERJ guideline and integrate them within the Dutch text at the appropriate places. The Dutch text will explain the way the document has been created, and will follow the structure of the original document and add the specific Dutch comments and data (as explained above).

Copyright remains with European Respiratory Society and acknowledgement to this must be made to this. No part of this publication may be placed in a storage retrieval system, or transmitted in any form other than stated, by any means, without written permission from the European Respiratory Society.

Permission granted by: European Respiratory Society

Kay Sharpe

Name:	Kay Sharpe
Position:	Permissions Editor
Date:	5 August 2010

1058 **Appendix 2. Gradering van aanbevelingen in de Europese richtlijn.**

1059

1060 **Grading Recommendations from the American College of Chest Physicians (ACCP) ²**

Grade of Recommendation / Description	Benefit vs Risk and Burdens	Methodological Quality of Supporting Evidence	Implications
1A/ strong recommendation, High-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Randomized controlled trials (RCTs) without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1B/ strong recommendation, moderate quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1C/ strong recommendation, low-quality or very low quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher quality evidence becomes available
2A/ weak recommendation, high quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2B/ weak recommendation, moderate-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2C/ weak recommendation, low quality or very low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk, and burden may be closely balanced	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable

1061 **Appendix 3: Relevante adressen**

1062

1063 Nederlands Mesotheliomen Panel.
1064 p.a. Prof. dr. M. van de Vijver, patholoog anatoom,
1065 Academisch Medisch Centrum
1066 afdeling pathologie
1067 postbus 22660
1068 1100 DD Amsterdam
1069 tel: 020-5662827

1070

1071

1072 Instituut AsbestSlachtoffers
1073 Bezuidenhoutseweg 60,
1074 postbus 90405
1075 2509 LK Den Haag.
1076 tel: 070-3499754
1077 www.asbestslachtoffers.nl

1078

1079

1080 Asbestslachtoffers Vereniging Nederland.
1081 Patiëntenvereniging.
1082 IJstraat 5,
1083 6114 RM Susteren.
1084 tel: 046-4493570

1085 www.asbestslachtoffer.nl

1086

1087

1088 Nederlandse Vereniging voor Longziekten en Tuberculose
1089 Luijbenstraat 15,
1090 5211 BR 's-Hertogenbosch.
1091 tel: 073-6126163

1092 www.nvalt.nl

1093

1094

1095 Referenties

1096

- 1097 1. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al.
1098 Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of
1099 Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma.
1100 *Eur Respir J* 2010;35(3):479-95.
- 1101 2. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B,
1102 et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical
1103 guidelines: report from an american college of chest physicians task force.
1104 *Chest* 2006;129(1):174-81.
- 1105 3. Stumphius J. Mesothelioma incidence in a Dutch shipyard. *Ann N Y Acad Sci*
1106 1979;330:317-22.
- 1107 4. Sinninghe Damste HE, Siesling S, Burdorf A. [Environmental exposure to asbestos
1108 in the area around Goor has been established as the cause of pleural
1109 mesothelioma in women]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151(44):2453-9.
- 1110 5. Stumphius J. Asbest in een bedrijfsbevolking. Een onderzoek naar het voorkomen
1111 van asbestlichaampjes en mesotheliomen op een scheepswerf en
1112 machinefabriek, 1969.
- 1113 6. Stumphius J, Meyer PB. Asbestos bodies and mesothelioma. *Ann Occup Hyg*
1114 1968;11(4):283-93.
- 1115 7. Besluit van 1 april 1977, *Stb.* 1977, 269, tot vaststelling van een algemene
1116 maatregel van bestuur ter uitvoering van de Silicosewet (*Stb.* 1951, 134,
1117 Asbestbesluit), 1977.
- 1118 8. Besluit van 18 juli 1983, *Stb.* 1983, 418, houdende regelen met betrekking tot
1119 asbestbevattende artikelen (Asbestbesluit Warenwet). 1983.
- 1120 9. Besluit van 22 november 1988, *Stb.* 1988, 560, tot vaststelling van nieuwe regels
1121 ter bescherming van werknemers tegen de risico's van blootstelling aan asbest
1122 (Asbestbesluit Arbeidsomstandigheden), later vervangen door het
1123 Arbeidsomstandighedenbesluit, *Stb.* 1997, 60. 1988.
- 1124 10. Besluit van 19 februari 1993, *Stb.* 1993, 135, tot wijziging van het Asbestbesluit
1125 Arbeidsomstandigheden. 1993.
- 1126 11. Crowell JM, Ransohoff DF, Kramer BS. Principles of cancer screening: lessons
1127 from history and study design issues. *Semin Oncol* 2010;37(3):202-15.
- 1128 12. Creaney J, Olsen NJ, Brims F, Dick IM, Musk AW, de Klerk NH, et al. Serum
1129 mesothelin for early detection of asbestos-induced cancer malignant
1130 mesothelioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(9):2238-46.
- 1131 13. Boudville N, Paul R, Robinson BW, Creaney J. Mesothelin and kidney function-
1132 Analysis of relationship and implications for mesothelioma screening. *Lung*
1133 *Cancer* 2011.
- 1134 14. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Higgins CB, Jablons DM, Ramaswamy M, et
1135 al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and
1136 PET. *Radiographics* 2004;24(1):105-19.
- 1137 15. Planteydt HT. Observer variation and reliability of the histopathological diagnosis
1138 of mesothelioma. *Ann N Y Acad Sci* 1979;330:761-4.
- 1139 16. Smit JM, Boersma G, van Haren EH, Liesker KR, Otten HJ, Stigt JA, et al.
1140 Richtlijn niet-maligne pleuravocht. Richtlijn van de Nederlandse Vereniging
1141 van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. In: Tuberculose NVvAvLe,
1142 editor. 's-Hertogenbosch, 2006.

- 1143 17. Groen H, Welling A, Postmus P, Van Meerbeeck J, van Kasteren JH. Diagnostiek
1144 en behandeling van maligne pleuravocht. In: Tuberculose NVvAvLe, editor.
1145 's-Hertogenbosch, 2003.
- 1146 18. Van Klaveren RJ, Smeenk F, Festen J, Hassing H. Medische thoracoscopie.
1147 Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en
1148 Tuberculose. 's-Hertogenbosch: Nederlandse Vereniging van Artsen voor
1149 Longziekten en Tuberculose, 2002.
- 1150 19. Groen H, Welling A, Postmus PE, van Meerbeeck JP, van Kasteren JHLM.
1151 *Diagnostiek en behandeling van maligne pleuravocht. Richtlijn van de*
1152 *Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose.* Alphen
1153 aan den Rijn: van Zuiden Communications bv, 2003.
- 1154 20. Planteydt HT. Netherlands mesothelioma register. *Ann N Y Acad Sci*
1155 1979;330:467-71.
- 1156 21. Pleural mesothelioma. In: Wittekind C, Greene FL, Hutter RVP, editors. *UICC,*
1157 *International Union Against Cancer. TNM atlas. Illustrated guide to the TNM*
1158 *classification of malignant tumours.* 5 ed. Berlin: Springer, 2004:169-76.
- 1159 22. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant
1160 pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group.
1161 *Chest* 1995;108:1122-8.
- 1162 23. van der Bij S, Schaake E, Koffijberg H, Burgers JA, de Mol BA, Moons KG.
1163 Markers for the non-invasive diagnosis of mesothelioma: a systematic review.
1164 *Br J Cancer* 2011.
- 1165 24. Allen RK. Apparent spontaneous complete regression of a multifocal malignant
1166 mesothelioma of the pleura. *Med J Aust* 2007;187(7):413-5.
- 1167 25. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G.
1168 Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European
1169 Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol*
1170 1998;16:145-52.
- 1171 26. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ.
1172 Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated
1173 between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest*
1174 1998;113:723-31.
- 1175 27. Vogelzang N, Rusthoven J, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al.
1176 Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin
1177 alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J.Clin.Oncol.*
1178 2003;21:2636-44.
- 1179 28. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al.
1180 Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naive
1181 patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International
1182 Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008;3(7):756-63.
- 1183 29. Taylor P, Castagneto B, Dark G, Marangolo M, Scagliotti GV, van Klaveren RJ,
1184 et al. Single-agent pemetrexed for chemo-naive and pretreated patients with
1185 malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access
1186 Program. *J Thorac Oncol* 2008;3(7):764-71.
- 1187 30. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA,
1188 Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without
1189 raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup
1190 study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer
1191 Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol*
1192 2005;23(28):6881-9.

- 1193 31. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, et al. Active
1194 symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients
1195 with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial.
1196 *Lancet* 2008;371(9625):1685-94.
- 1197 32. Sorensen JB, Frank H, Palshof T. Cisplatin and vinorelbine first-line
1198 chemotherapy in non-resectable malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer*
1199 2008;99(1):44-50.
- 1200 33. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, Ryan G, Segal A, Fielding D, et al. A
1201 multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant
1202 mesothelioma. *Br J Cancer* 2002;87(5):491-6.
- 1203 34. Kindler HL, Millard F, Herndon JE, 2nd, Vogelzang NJ, Suzuki Y, Green MR.
1204 Gemcitabine for malignant mesothelioma: A phase II trial by the Cancer and
1205 Leukemia Group B. *Lung Cancer* 2001;31(2-3):311-7.
- 1206 35. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, Dewar J, van Hazel G, Buck M, et al.
1207 Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II
1208 study. *J Clin Oncol* 1999;17(1):25-30.
- 1209 36. van Haarst JM, Baas P, Manegold C, Schouwink JH, Burgers JA, de Bruin HG, et
1210 al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural
1211 mesothelioma. *Br J Cancer* 2002;86:342-5.
- 1212 37. O'Brien ME, Watkins D, Ryan C, Priest K, Corbishley C, Norton A, et al. A
1213 randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed
1214 (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann*
1215 *Oncol* 2006;17(2):270-5.
- 1216 38. van den Bogaert DP, Pouw EM, van Wijhe G, Vernhout RM, Surmont VF,
1217 Hoogsteden HC, et al. Pemetrexed maintenance therapy in patients with
1218 malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2006;1(1):25-30.
- 1219 39. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schuette W, Chemaissani A, Hong S, et al. Phase
1220 III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive
1221 care in previously treated patients with advanced malignant pleural
1222 mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1698-704.
- 1223 40. Kalmadi SR, Rankin C, Kraut MJ, Jacobs AD, Petrylak DP, Adelstein DJ, et al.
1224 Gemcitabine and cisplatin in unresectable malignant mesothelioma of the
1225 pleura: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9810).
1226 *Lung Cancer* 2008;60(2):259-63.
- 1227 41. Baas P, Boogerd W, Dalesio O, Haringhuizen A, Custers F, van Zandwijk N.
1228 Thalidomide in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*
1229 2005;48(2):291-6.
- 1230 42. van Klaveren RJ, Aerts JG, de Bruin H, Giaccone G, Manegold C, van Meerbeeck
1231 JP. Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with
1232 malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2004;43(1):63-9.
- 1233 43. Hollen PJ, Gralla RJ, Liepa AM, Symanowski JT, Rusthoven JJ. Measuring
1234 quality of life in patients with pleural mesothelioma using a modified version
1235 of the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): psychometric properties of the
1236 LCSS-Meso. *Support Care Cancer* 2006;14(1):11-21.
- 1237 44. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive
1238 diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized
1239 trial of local radiotherapy. *Chest* 1995;108:754-8.
- 1240 45. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, Cameron F, Spry NA, DeMelker Y, et al. A
1241 randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract
1242 metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2004;91(1):9-10.

- 1243 46. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, Lawless C, McMenemin R, Hill J. A randomised
1244 controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural
1245 mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007;84(1):18-22.
- 1246 47. Chapman E, Berenstein EG, Dieguez M, Ortiz Z. Radiotherapy for malignant
1247 pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003880.
- 1248 48. Baldini EH. External beam radiation therapy for the treatment of pleural
1249 mesothelioma. *Thoracic surgery clinics* 2004;14(4):543-8.
- 1250 49. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, et al.
1251 A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic
1252 radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*
1253 2001;122:788-95.
- 1254 50. Allen AM, Czerminska M, Janne PA, Sugarbaker DJ, Bueno R, Harris JR, et al.
1255 Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for
1256 mesothelioma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*
1257 2006;65(3):640-5.
- 1258 51. de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S. Factors
1259 influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the
1260 pleura--a single-institution experience with 189 patients. *International journal*
1261 *of radiation oncology, biology, physics* 1999;43:511-6.
- 1262 52. McAleer MF, Tsao AS, Liao Z. Radiotherapy in malignant pleural mesothelioma.
1263 *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2009;75(2):326-
1264 37.
- 1265 53. van der Zee J, van de Pol M, Praag JO. Survey on the prophylactic as well as
1266 symptomatic treatment of intervention sites of malignant pleural mesothelioma
1267 in the Netherlands and Belgium. *Radiother Oncol* 2004;70(1):99.
- 1268 54. de Perrot M, Feld R, Cho BC, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, et al. Trimodality
1269 therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural
1270 pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant
1271 pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1413-8.
- 1272 55. Richards WG, Godleski JJ, Yeap BY, Corson JM, Chirieac LR, Zellos L, et al.
1273 Proposed adjustments to pathologic staging of epithelial malignant pleural
1274 mesothelioma based on analysis of 354 cases. *Cancer* 2010;116(6):1510-7.
- 1275 56. Hasani A, Alvarez JM, Wyatt JM, Bydder S, Millward M, Byrne M, et al.
1276 Outcome for patients with malignant pleural mesothelioma referred for
1277 Trimodality therapy in Western Australia. *J Thorac Oncol* 2009;4(8):1010-6.
- 1278 57. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, et
1279 al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin
1280 followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural
1281 mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009;27(18):3007-13.
- 1282 58. Cao CQ, Yan TD, Bannon PG, McCaughan BC. A systematic review of
1283 extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac*
1284 *Oncol* 2010;5(10):1692-703.
- 1285 59. Utley M, Fiorentino F, Treasure T. Obtaining an upper estimate of the survival
1286 benefit associated with surgery for mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*
1287 2010;38(3):241-4.
- 1288 60. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, Maat AP, Van de Pol M, Hasan B, et al.
1289 Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an
1290 EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* 2010;36(6):1362-9.

- 1291 61. Soysal O, Karaoglanoglu N, Demiracan S, Topcu S, Tastepe I, Kaya S, et al.
1292 Pleurectomy/decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma:
1293 results of surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11(2):210-3.
- 1294 62. Halstead JC, Lim E, Venkateswaran RM, Charman SC, Goddard M, Ritchie AJ.
1295 Improved survival with VATS pleurectomy-decortication in advanced
1296 malignant mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(3):314-20.
- 1297 63. Nakas A, Martin Ucar AE, Edwards JG, Waller DA. The role of video assisted
1298 thoracoscopic pleurectomy/decortication in the therapeutic management of
1299 malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(1):83-8.
- 1300 64. van Meerbeeck J, Koning CCE, Tjan-Heijnen VCG, Wittenberg J, Kaandorp CJE,
1301 Burgers JS, et al. Richtlijn Niet-kleincellig longcarcinoom; stadiëring en
1302 behandeling. In: Kankercentra VvI, CBO KvdG, editors. Alphen aan den Rijn,
1303 2004.
- 1304 65. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007;62
1305 Suppl 2:ii1-ii19.
1306
1307