

1 RICHTLIJN DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN HET MESOTHELIOOM

2

3 Samenstelling van de commissie:

4 - Dr. J.A. Burgers, longarts, Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

5 Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam, voorzitter

6 - N.J.J. Schlösser, longarts, Centraal Militair Hospitaal, Utrecht, secretaris

7 - Dr. J.G.J.V. Aerts, longarts, Amphia Ziekenhuis, Breda

8 - Prof. dr. P. Baas, longarts, Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

9 Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam

10 - Ö. Balak, longarts, Ziekenhuis Rivierenland, Tiel

11 - G.P. Bootsma, longarts, Atrium Medisch Centrum, Heerlen

12 - W.A. Buikhuisen, longarts, Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

13 Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam

14 - E.J. van Hezik, longarts, Vlissingen

15 - N.G.M. van 't Hullenaar, longarts, Ziekenhuis Bernhoven, Veghel

16 - M.G.J. Koolen, longarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

17 - Dr. J.H. Schouwink, longarts, Medisch Spectrum Twente, Enschede

18 - M. Schrijver, longarts, Gemini Ziekenhuis, Den Helder

19 - H.E.J. Sinninghe Damsté, longarts, Ziekenhuis Groep Twente, Almelo

20 - A.J. Starrenburg-Razenberg, assistente in opleiding tot longarts, Sint Franciscus

21 Gasthuis, Rotterdam

22 - W.F.M. Strankinga, longarts, BovenIJ Ziekenhuis, Amsterdam

23 - K.Y. Tan, longarts, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

24 - F.M.J. Toben, longarts, Onze Lieve Vrouwen Gasthuis, Amsterdam

25 - Dr. J.P.M. Wagenaar, longarts, Huizen

26

27 Adviesraad:

28 - F. Brijker, qq NVALT commissie richtlijnen, longarts, Diaconessenhuis, Utrecht

29 - Dr. J.S. Burgers, richtlijnconsulent

30 - Dr. R.L.M. Haas, radiotherapeut, Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

31 Leeuwenhoekziekenhuis Amsterdam

32 - Dr. ir. J.J.M. van der Hoeven, medisch oncoloog, Medisch Centrum Alkmaar

33 - Dr. G. van der Laan, arbeidshygiënist, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

34 - Drs. A.P.W.M. Maat, cardiothoracaal chirurg, Erasmus MC, Rotterdam

35 - Dr. H.T. Planteydt, Middelburg

36 - Prof. dr. M. van de Vijver, patholoog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

37 - L. Widdershoven, voorzitter patiëntenvereniging, Susteren

38 - Drs. M.A. van der Woude, directeur Instituut Asbestslachtoffers, Den Haag

39

## 40 **Inhoudsopgave**

41	1 Inleiding	4
42	1.1 Onderwerp en doelstelling .....	4
43	1.1.1 Onderwerp van de richtlijn	4
44	1.1.2 Doelstelling	4
45	1.2 Gebruikers van de richtlijn en patiëntenpopulatie .....	4
46	1.2.1 Gebruikers	4
47	1.2.2. Patiëntenpopulatie	4
48	1.3 Samenstelling van de commissie en traject van goedkeuring .....	4
49	1.4 De Europese richtlijn .....	5
50	1.5 Indicatoren en implementatie .....	5
51	1.6 Methoden van literatuuronderzoek .....	6
52	1.7 Opbouw van de tekst en niveau's van aanbevelingen.....	6
53	1.8 Juridische en verzekeringstechnische betekenis van richtlijnen .....	6
54	2 Epidemiologie en risicofactoren voor het krijgen van mesothelioom	6
55	2.1 Asbestblootstelling in Nederland.....	6
56	2.2 Screening en follow up na asbestcontact .....	8
57	3 Diagnostiek en follow up	8
58	3.1 Diagnostiek.....	8
59	3.1.1 Anamnese en lichamelijk onderzoek	8
60	3.1.2 Radiologie	9
61	3.1.3 Verkrijgen van tumorweefsel	9
62	3.1.4	10
63	Deze paragraaf wordt samen de Nederlandse Vereniging voor Pathologie	
64	herschreven tot een nieuw hoofdstuk.	10
65	3.1.5 Stadiëring	10
66	3.2 Prognose.....	12
67	4 Chemotherapie	13
68	4.1 Eerste lijnsbehandeling .....	13
69	4.2 Wanneer moet chemotherapie starten? .....	14
70	4.3 Hoe lang moet chemotherapie gegeven worden? .....	15
71	4.4 Tweedelijnsbehandeling .....	15
72	4.5 Immunomodulatoren en biologicals.....	16
73	4.6 Welke criteria gelden voor de evaluatie van deze middelen? .....	16
74	4.6.1.Beeldvorming	16

75	4.6.2 Symptomen en kwaliteit van leven	17
76	5 Radiotherapie	17
77	6 Chirurgie	18
78	6.1 Chirurgie met curatieve intentie .....	18
79	6.2 Palliatieve chirurgie .....	19
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	22
85	8.1 Pathologie.....	22
86	8.2 Symptomatologie en beeldvorming .....	23
87	8.3 Prognose.....	23
88	8.4 Therapie .....	24
89	9 Vergoedingensysteem in Nederland	24
90	10 Organisatie van zorg voor patiënten met mesothelioom	24
91	Appendix 1. Toestemming gebruik Europese richtlijn.	26
92	Appendix 2. Gradering van aanbevelingen in de Europese richtlijn.	27
93	Appendix 3: Relevante adressen	28
94		
95		

95

## 96 **1 Inleiding**

### 97 **1.1 Onderwerp en doelstelling**

#### 98 1.1.1 Onderwerp van de richtlijn

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

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

#### 109 1.1.2 Doelstelling

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

114

### 115 **1.2 Gebruikers van de richtlijn en patiëntenpopulatie**

#### 116 1.2.1 Gebruikers

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

#### 123 1.2.2. Patiëntenpopulatie

124 De patiëntenpopulatie betreft patiënten met een mesothelioom of verdenking daarop.  
125 De mesothelioompatiënten worden actief vertegenwoordigd door de  
126 Asbestslachtoffers Vereniging Nederland ([www.asbestslachtoffer.nl](http://www.asbestslachtoffer.nl)). De  
127 opmerkingen vanuit de vereniging zijn verwerkt in de richtlijn.

### 128 **1.3 Samenstelling van de commissie en traject van goedkeuring**

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

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

#### 158 **1.4 De Europese richtlijn**

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

#### 174 **1.5 Indicatoren en implementatie**

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

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

## 186 **1.6 Methoden van literatuuronderzoek**

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

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

## 200 **1.7 Opbouw van de tekst en niveau's van aanbevelingen**

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

## 209 **1.8 Juridische en verzekeringstechnische betekenis van richtlijnen**

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

## 219 **2 Epidemiologie en risicofactoren voor het krijgen van** 220 **mesotheliom**

### 221 **2.1 Asbestblootstelling in Nederland**

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

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

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

266

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

271

#### Aanbeveling

272

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

276

#### Aanbeveling

277

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

## 280 **2.2 Screening en follow up na asbestcontact**

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

292 Van belang is dat mesotheline renaal wordt geklaard en bij nierfunctiestoornissen  
293 verhoogd kan zijn als gevolg van de verlaagde klaring.<sup>13</sup>

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

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

303

304 ERS Statement

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

309

310 *Aanbeveling*

311 Momenteel wordt screening op mesotheliom niet geadviseerd.

312

313 *Aanbeveling*

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

## 316 **3 Diagnostiek en follow up**

### 317 **3.1 Diagnostiek**

#### 318 **3.1.1 Anamnese en lichamelijk onderzoek**

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



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

325

326 ERS Statement

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

### 330 3.1.2 Radiologie

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

338

339 ERS Statement

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

342

343 ERS Statement

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

### 346 3.1.3 Verkrijgen van tumorweefsel

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

354

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

363

364 ERS Statements

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

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

382

383 *Aanbeveling*

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

390

391 *Aanbeveling*

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

397 3.1.4

398 Deze paragraaf wordt samen de Nederlandse Vereniging voor Pathologie herschreven  
399 tot een nieuw hoofdstuk.

400 3.1.5 Stadiëring

401

402 Van de vele stadiëringssystemen die bestaan voor het mesotheliom, lijkt het TNM  
403 systeem zoals gepubliceerd in de 7<sup>de</sup> versie van de UICC TNM atlas het meest  
404 bruikbaar (tabel 1). <sup>21</sup> Deze wijkt overigens niet af van het stadiëringssysteem in  
405 versie 5 of 6 van de UICC TNM atlas.

406

407 **Tabel 1**

408 **TNM classificatie van het mesotheliom van de pleura<sup>21</sup>**

409

410 **T: uitbreiding van de tumor**

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

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

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

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

435  
 436 Het TNM-voorstel van de iMig, de International Mesothelioma Interest Group, waarin  
 437 oa onderscheid gemaakt wordt tussen tumor beperkt tot de parietale pleura (stadium  
 438 T1a) en tumor tevens aanwezig op de viscerale pleura (T1b), vereist invasieve  
 439 stadiëringstechnieken als VATS of thoracotomie.<sup>22</sup> Het is daarom voor de dagelijkse  
 440 praktijk minder geschikt. Momenteel is een prospectieve database gestart door de  
 441 iMig die moet leiden tot een beter stadiëringssysteem in 2014.  
 442 De huidige beeldvorming kan geen duidelijk onderscheid maken tussen de  
 443 verschillende T-stadia van thoraxwandgroei. Ondanks deze onnauwkeurigheid  
 444 wordt het T-stadium met name bepaald op geleide van de CT-beelden.

445  
 446 ERS Statement

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

449  
 450 *Aanbeveling*

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

452  
 453 De ERS heeft aanbevelingen gedaan voor het minimale onderzoek bij een  
 454 mesotheliom patiënt. Het is een 3-stappenplan, met aanbevelingen voor het moment  
 455 van diagnose (tabel 2a), bij het starten van een actieve behandeling (tabel 2b), of  
 456 indien de patiënt voor een gecombineerde of lokaal radicale behandeling wordt  
 457 opgewerkt, zoals resectie en chemotherapie en radiotherapie concurrent danwel  
 458 sequentieel (tabel 2c). Deze zogenaamde driemodaliteitenbehandeling wordt in  
 459 Nederland alleen in studieverband verricht.

460  
 461 **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*

462 \*De commissie geeft als aanvulling dat een CEA (carcinoembryonic antigen)  
 463 plasmaspiegel kan worden bepaald als hulp bij het onderscheid tussen het epitheliale  
 464 mesotheliom en adenocarcinomen.<sup>23</sup>

465  
 466

**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 <sub>1</sub>
Botscan	Alleen bij klinisch verdenking op botmetastasen
CT of MRI brein	Alleen bij klinisch verdenking op hersenmetastasen

467  
 468  
 469

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

Gebied	Onderzoek	Opmerking
Longfunctie	DL,CO toegevoegd aan FVC en FEV <sub>1</sub>	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

470  
 471  
 472  
 473  
 474

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

475

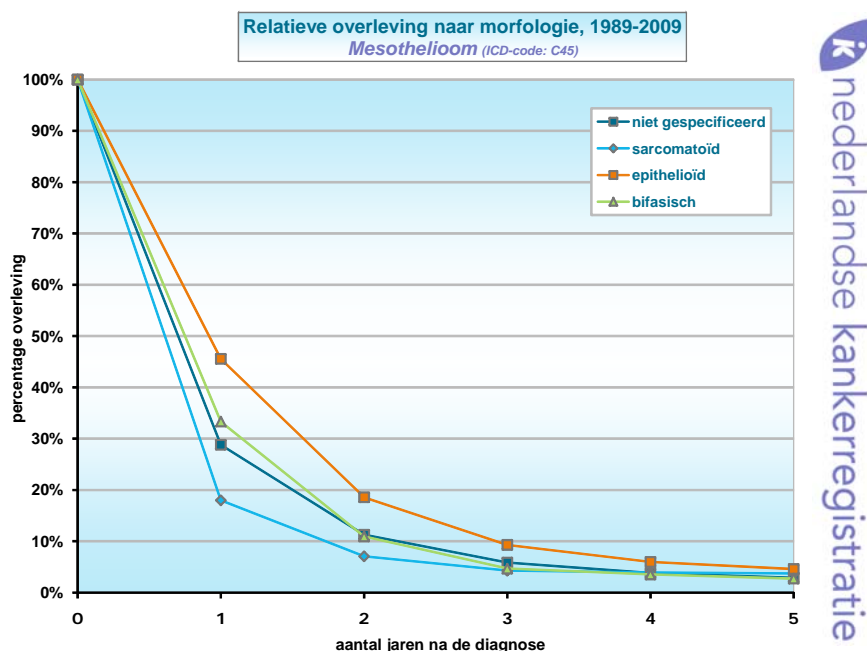
### 3.2 Prognose

476  
 477  
 478  
 479  
 480  
 481  
 482  
 483  
 484

Het mesotheliom is in het algemeen niet te cureren. Incidenteel is een langdurige overleving of zelfs spontane regressie gemeld.<sup>24</sup>  
 Patiënten met een epitheliaal type mesotheliom (zie figuur 1) en in een goede algehele conditie (performance status) hebben een betere levensverwachting. De mediane overleving voor patiënten met een epitheliaal type mesotheliom is 12 maanden, voor een bifasisch (gemengcellig) type 8 maanden en een sarcomateus type 6 maanden (zie figuur 1). Andere gunstige prognostische factoren zijn afwezigheid van leucocytose, van anemie en van gewichtsverlies.<sup>25-26</sup>

485  
486

**Figuur 1.**



487  
488

ERS Statement

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

493

ERS Statement

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

497

498 **4 Chemotherapie**

499 **4.1 Eerste lijnsbehandeling**

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

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

510 Slechts *een* gerandomiseerde studie is verricht waarbij beste-ondersteunende-zorg  
511 werd vergeleken met chemotherapie. <sup>31</sup> De studie werd gehinderd door een trage  
512 patiënteninclusie. De geplande analyse tussen beste-ondersteunende-zorg en twee  
513 chemotherapie regimes (vinorelbine monotherapie of mitomycine-vinblastine-  
514 cisplatine) werd daarom vervangen door een vergelijking met de gecombineerde  
515 chemotherapieregimes en beste-ondersteunende-zorg. Behandeling met

516 chemotherapie had geen overlevingsvoordeel (HR 0,99 [0,78-1,27]; p=0,95).  
517 Vergelijking tussen behandeling met vinorelbine toonde een beperkt voordeel tov  
518 beste-ondersteunende-zorg (HR 0,80 [0,3-1.02]; p=0,08).<sup>31</sup>  
519 Gebaseerd op deze studie en meerdere (oa gerandomiseerde) fase II studies is voor  
520 vinorelbine<sup>32</sup> en gemcitabine<sup>33-36</sup> ook activiteit aangetoond bij het mesotheliom. Een  
521 significant overlevingsvoordeel is echter met deze middelen niet aangetoond.

522

#### 523 *Aanbeveling*

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

528

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

536

#### 537 ERS Statement

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

542

#### 543 ERS Statement

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

548

#### 549 *Aanbeveling*

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

#### 552 **4.2 Wanneer moet chemotherapie starten?**

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

560

#### 561 ERS Statement

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

564

565 *Aanbeveling*

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

569 **4.3 Hoe lang moet chemotherapie gegeven worden?**

570 Over de optimale duur van de chemotherapeutische behandeling zijn geen data  
571 bekend.

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

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

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

584

585 ERS Statement

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

589

590 *Aanbeveling*

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

593 **4.4 Tweedelijnsbehandeling**

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

598 <sup>39</sup> Daarin werd wel een toename in respons kans en tijd tot progressie waargenomen,  
599 maar er was geen overlevingswinst, mogelijk doordat meer mensen in de  
600 onbehandelde groep na progressie alsnog een behandeling met chemotherapie kregen.  
601 Omdat vinorelbine in de eerste lijn activiteit had getoond, <sup>32</sup> werd het als een redelijke  
602 behandeling in de tweede lijn aangemerkt. Een recente studie van 63 patiënten toonde  
603 een 16% responskans en een mediane overleving van 9,6 maanden.

604 Gemcitabine heeft in eerste-lijn fase II studies een vergelijkbare responskans als  
605 pemetrexed. <sup>36 40</sup> Op basis hiervan wordt het middel in verschillende situaties gebruikt  
606 in de tweede lijn.

607

608 ERS Statement

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

612  
613 ERS Statement

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

615

616 ERS Statement

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

619

620 *Aanbeveling*

621 Bij gebrek aan een standaard behandeling in de tweedelijns voor het mesotheliom  
622 wordt deelname aan behandelingen in studieverband sterk aanbevolen.

623

624 *Aanbeveling*

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

#### 628 **4.5 Immuunmodulatoren en biologicals**

629 Monotherapie met interferon en interleukine-2 is niet effectief gebleken. De werking  
630 van *Mycobacterium vaccae* is nog niet voldoende onderzocht bij het mesotheliom.  
631 Gefitinib, erlotinib, imatinib en bevacizumab zijn niet effectief bij het mesotheliom.  
632 <sup>1</sup>

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

638

639 ERS Statement

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

642

643 *Aanbeveling*

644 Buiten studieverband is er geen rol voor biologicals bij de behandeling van het  
645 mesotheliom.

#### 646 **4.6 Welke criteria gelden voor de evaluatie van deze middelen?**

647 De activiteit van een behandeling kan worden vastgesteld aan de hand van klinische  
648 criteria (symptomen en kwaliteit van leven) en beeldvorming ( CT-scan, PET scan ).  
649 De belangrijkste studie-eindpunten tijd tot progressie en overleving zijn voor  
650 evaluatie van de effectiviteit bij de individuele patiënt niet goed bruikbaar.

##### 651 4.6.1. Beeldvorming

652 De X-Thorax is beperkt geschikt om de respons op de chemotherapie te beoordelen.  
653 De CT-scan laat betere beoordeling toe.



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

#### 662 4.6.2 Symptomen en kwaliteit van leven

663 Het vastleggen en vervolgen van de kwaliteit van leven (bv met de voor het  
664 mesotheliom aangepaste versie van de Lung Cancer Symptom Scale<sup>43</sup>) en klachten  
665 (bv pijn via pijnscore of gebruik van pijnmedicatie) kan een indruk geven van het  
666 klinisch voordeel van een behandeling en keuzes omtrent stoppen of doorgaan met de  
667 behandeling ondersteunen.

#### 669 ERS Statement

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

#### 674 ERS Statement

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

677

#### 678 *Aanbeveling*

679 Responseevaluatie bij het mesotheliom dient te worden verricht met de CT-scan  
680 volgens de modified RECIST criteria.

681

#### 682 *Aanbeveling*

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

## 685 5 Radiotherapie

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

690 Sinds 1995 wordt op basis van een gerandomiseerde studie van Boutin et al<sup>44</sup>  
691 preventieve radiotherapie na ingrepen als zoals thoraxdrainage en thoracoscopie al  
692 dan niet gecombineerd met pleurodese in veel klinieken toegepast. Sindsdien hebben  
693 meerdere studies dit echter niet kunnen bevestigen. Door Bydder<sup>45</sup> en O'Rourke<sup>46</sup>  
694 werden geen verschillen gevonden in tumoruitgroei ter plaatse van  
695 draininsteekopeningen met of zonder profylactische radiotherapie. Ook in een  
696 Cochrane Review werd geconcludeerd dat profylactische radiotherapie niet bijdraagt  
697 aan het voorkomen van lokale tumoruitgroei.<sup>47</sup> Er is dus geen plaats meer voor  
698 preventieve bestraling van thoracoscopie en drainpoorten.

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

714

715 ERS Statement

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

718

719 ERS Statement

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

722

723 ERS Statement

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

725

726 ERS Statement

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

729

730 ERS Statement

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

733

734 *Aanbeveling*

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

738

739 *Aanbeveling*

740 In de literatuur is de toegevoegde waarde van preventief bestralen van  
741 draininsteekopeningen onvoldoende onderbouwd .

## 742 **6 Chirurgie**

### 743 **6.1 Chirurgie met curatieve intentie**

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

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

754  
755 De overleving na een trimodaliteiten therapie bestaande uit een combinatie van (neo-)  
756 adjuvante chemotherapie, EPP en radiotherapie is recent in een meta-analyse  
757 onderzocht.<sup>58</sup> Uit 58 fase II EPP-studies werden 2462 patiënten geëvalueerd. De  
758 mediane overleving lag tussen 9,4 en 27,5 maanden. De overleving na 1, 2, 3 en 5 jaar  
759 varieerde respectievelijk tussen 36-83%, 5-59% , 0-41% en 0-24%. Drie van de 58  
760 studies bevatten data over levenskwaliteit (QoL) en beschrijven dat deze weliswaar  
761 tijdelijk verbeterde, maar vervolgens sterk daalde.<sup>58</sup>

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

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

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

772  
773 In een Europese studie bleek dat slechts 42% van de patiënten een trimodaliteiten  
774 behandeling kunnen voltooien met beperkte toxiciteit.<sup>60</sup> Dit illustreert de belasting  
775 van een dergelijke behandeling. Opgemerkt moet worden dat in deze studie de criteria  
776 van falen streng gesteld waren.

777

778 ERS Statement

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

781

782 ERS Statement

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

785

786 *Aanbeveling*

787 Er is in Nederland geen plaats voor het verrichten van extra-pleurale-pneumonectomie  
788 voor het mesotheloom buiten studieverband.

## 789 **6.2 Palliatieve chirurgie**

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

795 agv restrictie door pleurale zwoerdvorming te verminderen. Kleine retrospectieve  
796 studies laten zien dat VATS een gunstig effect op tumorgerelateerde klachten kan  
797 hebben.<sup>61-63</sup>

798

799 ERS Statement

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

803

804 ERS Statement

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

806

807 *Aanbeveling*

808 Bij ernstige tumorgerelateerde klachten kan pleurectomie en decortatie worden  
809 overwogen.

## 810 **7 Palliatieve zorg**

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

### 814 **7.1 Pijn**

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

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

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

826 Pijnbestrijding bij maligniteiten is uitgebreid besproken in de Oncoline richtlijn  
827 ([www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) klik door naar Richtlijn selectie > pijn), waarnaar wij verder  
828 verwijzen.

829

830

831 ERS Statement

832 Pain control in mesothelioma should follow the principles of cancer pain management  
833 (1C).

834

835 ERS Statement

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

840

841 ERS Statement

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

844

845 ERS Statement

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

848

849 *Aanbeveling*

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

853

854 *Aanbeveling*

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

## 857 7.2 Dyspnoe

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

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

869

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

875

876 ERS Statement

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

880

881 ERS Statement

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

884

885 ERS Statement

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

888

889 ERS Statement

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

893 ERS Statement

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

896

897 ERS Statement

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

900

901 *Aanbeveling*

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

### 903 **7.3 Behandeling van andere lichamelijke symptomen**

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

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

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

913

914 ERS Statement

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

916

917 ERS Statement

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

## 920 **8 Peritoneaal mesotheliom**

921

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

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

### 934 **8.1 Pathologie**

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

## 949 8.2 Symptomatologie en beeldvorming

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

## 962 8.3 Prognose

963 Voor het peritoneaal mesothelioom gelden dezelfde prognostische factoren  
 964 als bij het pleurale mesothelioom (§3.2). De overleving lijkt vergelijkbaar met  
 965 die van het pleurale mesothelioom. Het beperkt aantal studies toont een  
 966 mediane overleving van 8 tot 14 maanden.<sup>65</sup> In Nederland lijkt de overleving  
 967 van patiënten met een peritoneaal mesothelioom slechter dan van die met  
 968 een pleuraal mesothelioom (tabel 3). Het is onduidelijk of dit een gevolg is van  
 969 latere diagnosestelling of van een agressiever beloop van de andoening.  
 970

**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
<b>1989-1993</b>	226	154	221
<b>1994-1998</b>	214	136	207
<b>1999-2003</b>	247	95	237
<b>2004-2008</b>	280	142	273
<b>Totaal (1989-2008)</b>	243	134	234

971

#### 972 **8.4 Therapie**

973 De tumorgerichte behandeling is vergelijkbaar met die van het pleurale  
974 mesothelioom. Voor de chemo- en radiotherapeutische opties wordt daarnaar  
975 verwezen (hoofdstukken 4 en 5).

976 Chirurgische behandeling kan bestaan uit debulking procedures. Hierover  
977 bestaan geen gecontroleerde studies. In Nederland wordt geen standaard  
978 chirurgische behandeling verricht. Echter bij het zeldzame cysteuze  
979 peritoneale type dient resectie wel te worden overwogen. Incidenteel wordt  
980 een langdurige ziektevrije overleving behaald.

### 981 **9 Vergoedingensysteem in Nederland**

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

991 Daarnaast bemiddelt het IAS tussen werknemers en hun huisgenoten en (ex-)  
992 werkgevers of hun verzekeraars over de uitkering van een schadevergoeding. Deze  
993 bedraagt standaard € 58.026 (2011).

994

995 Het vergoedingensysteem via het IAS is ingesteld om de langdurige weg die leidt naar  
996 vergoeding via een gerechtelijke procedure te bekorten. Het progressieve beloop van  
997 de ziekte laat een proces dat soms jaren duurt niet toe. Desalniettemin is het natuurlijk  
998 ook in Nederland mogelijk om buiten het IAS via de rechtbank (oud-)werkgevers te  
999 dagen en een vergoeding te eisen wegens de nadelige gevolgen van als werknemer  
1000 opgelopen asbestexpositie.

1001

#### 1002 *Aanbeveling*

1003 Zorgverleners die te maken hebben met mesotheliompatiënten wijzen hen op de  
1004 mogelijkheid van financiële schadevergoeding via het Instituut AsbestSlachtoffers.

### 1005 **10 Organisatie van zorg voor patiënten met mesothelioom**

1006

1007 Wachttijden en psychosociale stress.

1008 Een overzicht van de streefnormen en maximale wachttijden voor niet-acute zorg en  
1009 voor behandeling in de oncologie zijn gegeven in de richtlijn niet-kleincellig  
1010 longcarcinoom (<http://www.nvalt.nl/service/richtlijnen/>). Net als bij het niet-  
1011 kleincellig longcarcinoom is het effect van wachttijden op de overleving niet adequaat  
1012 onderzocht.

1013 De psychosociale stress bij mesotheliompatiënten wordt niet alleen bepaald door de  
1014 ziekte met zijn beperkte vooruitzicht. Partners, familieleden en vrienden kunnen ook  
1015 blootgesteld zijn aan asbest en worden geconfronteerd met de mogelijke gevolgen. De  
1016 mogelijkheid om een financiële vergoeding aan te vragen bij het IAS moet worden



1017 afgewogen tegen een gang naar de rechter. Veel van deze vragen liggen buiten de  
1018 competentie van de praktiserend arts en het verdient aanbeveling om de patiënt te  
1019 wijzen op de mogelijkheid om met ervaringsdeskundigen te spreken bij de  
1020 patiëntenvereniging (Asbestslachtoffers Vereniging Nederland;  
1021 [www.asbestslachtoffer.nl](http://www.asbestslachtoffer.nl)).

1022 Daarnaast wordt verwezen naar de richtlijn detecteren behoefte psychosociale zorg  
1023 ([www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl)).

1024 In de bedrijfsgezondheidszorg wordt de laatste jaren veel aandacht geschonken  
1025 aan het onderwerp Kanker en Werk; zo verscheen vorig jaar een Blauwdruk  
1026 Kanker en Werk van de NVAB (Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en  
1027 Bedrijfsgeneeskunde). Het focus ligt hierbij op de begeleiding van  
1028 kankerpatiënten bij terugkeer naar werk. Voor de (zeldzame) gevallen van  
1029 mesotheliompatiënten waarin dit aspect aan de orde is, is afstemming met de  
1030 bedrijfsarts van belang. De bedrijfsarts stelt vast of het om een beroepsziekte  
1031 gaat. Zo ja, dan is de bedrijfsarts verplicht dit te melden bij het Nederlands  
1032 Centrum voor Beroepsziekten (NCvB). In geval van twijfel of bij vragen over  
1033 werkhervatting bij (een vermoeden van) kanker als beroepsziekte kan de  
1034 helpdesk van het NCvB worden gebeld: 020-5665387 of via  
1035 [www.beroepsziekten.nl](http://www.beroepsziekten.nl).

1036 De diagnose mesotheliom komt niet alleen hard aan bij de getroffen patiënten  
1037 en hun familieleden en vrienden, ook op de vroegere collega's kan het impact  
1038 hebben. Vragen als 'kan het mij ook treffen, omdat ik hetzelfde werk heb  
1039 gedaan' en vragen naar vroegdiagnostiek komen dan vaak op.

1040 Voorlichting/advisering/counseling van andere werkenden met vergelijkbare  
1041 blootstelling is dan van belang. De bedrijfsarts kan dit organiseren waarbij  
1042 ondersteuning van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten geboden kan  
1043 worden. Eventueel kan ook gebruik gemaakt worden van de deskundigheid van  
1044 een klinische arbeidsgeneeskundige waarbij de Nederlandse Vereniging voor  
1045 Klinische Arbeidsgeneeskunde ([www.nvka.nl](http://www.nvka.nl)) kan worden ingeschakeld als  
1046 bemiddelaar.

1047

1048 *Aanbeveling*

1049 In die gevallen waarin patiënten nog werken, is verwijzing voor een  
1050 begeleidingsconsult met de bedrijfsarts van belang.

1051

1052 *Aanbeveling*

1053 Voor het organiseren van voorlichting aan collega's van patiënten en  
1054 risicocommunicatie met (vroegere) werkgever is contact met de bedrijfsarts of een  
1055 klinisch arbeidsgeneeskundige aangewezen.

1056

1056 **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**

<b>CITATION:</b>	<b>ERS/ESTS Task Force:</b> A. Scherpereel, P. Astoul, P. Baas, T. Berghmans, H. Clayson, P. de Vuyst, H. Dienemann, F. Galateau-Salle, C. Hennequin, G. Hillerdal, C. Le Pécoux, 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>
<b>LANGUAGE:</b>	Dutch and English
<b>MATERIAL:</b>	The Dutch version of the guideline will be published on the following two websites:  The Dutch Society of Respiratory Physicians (NVALT; <a href="http://www.nvalt.nl">www.nvalt.nl</a> ) and on the site of the Integrated Cancer Centers in the Netherlands ( <a href="http://www.oncoline.nl">www.oncoline.nl</a> ).  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.
<b>PERMISSION:</b>	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

*K.S. Sharpe*

<b>Name:</b>	Kay Sharpe
<b>Position:</b>	Permissions Editor
<b>Date:</b>	5 August 2010

1057  
1058

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

1059

1060 **Grading Recommendations from the American College of Chest Physicians (ACCP) <sup>2</sup>**

<b>Grade of Recommendation / Description</b>	<b>Benefit vs Risk and Burdens</b>	<b>Methodological Quality of Supporting Evidence</b>	<b>Implications</b>
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](http://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](http://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](http://www.nvalt.nl)

1093

1093

1094 Referenties

1095

- 1096 1. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al.  
1097 Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of  
1098 Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma.  
1099 *Eur Respir J* 2010;35(3):479-95.
- 1100 2. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B,  
1101 et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical  
1102 guidelines: report from an american college of chest physicians task force.  
1103 *Chest* 2006;129(1):174-81.
- 1104 3. Stumphius J. Mesothelioma incidence in a Dutch shipyard. *Ann N Y Acad Sci*  
1105 1979;330:317-22.
- 1106 4. Sinninghe Damste HE, Siesling S, Burdorf A. [Environmental exposure to asbestos  
1107 in the area around Goor has been established as the cause of pleural  
1108 mesothelioma in women]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2007;151(44):2453-9.
- 1109 5. Stumphius J. Asbest in een bedrijfsbevolking. Een onderzoek naar het voorkomen  
1110 van asbestlichaampjes en mesotheliomen op een scheepswerf en  
1111 machinefabriek, 1969.
- 1112 6. Stumphius J, Meyer PB. Asbestos bodies and mesothelioma. *Ann Occup Hyg*  
1113 1968;11(4):283-93.
- 1114 7. Besluit van 1 april 1977, *Stb.* 1977, 269, tot vaststelling van een algemene  
1115 maatregel van bestuur ter uitvoering van de Silicosewet (*Stb.* 1951, 134,  
1116 Asbestbesluit), 1977.
- 1117 8. Besluit van 18 juli 1983, *Stb.* 1983, 418, houdende regelen met betrekking tot  
1118 asbestbevattende artikelen (Asbestbesluit Warenwet). 1983.
- 1119 9. Besluit van 22 november 1988, *Stb.* 1988, 560, tot vaststelling van nieuwe regels  
1120 ter bescherming van werknemers tegen de risico's van blootstelling aan asbest  
1121 (Asbestbesluit Arbeidsomstandigheden), later vervangen door het  
1122 Arbeidsomstandighedenbesluit, *Stb.* 1997, 60. 1988.
- 1123 10. Besluit van 19 februari 1993, *Stb.* 1993, 135, tot wijziging van het Asbestbesluit  
1124 Arbeidsomstandigheden. 1993.
- 1125 11. Crowell JM, Ransohoff DF, Kramer BS. Principles of cancer screening: lessons  
1126 from history and study design issues. *Semin Oncol* 2010;37(3):202-15.
- 1127 12. Creaney J, Olsen NJ, Brims F, Dick IM, Musk AW, de Klerk NH, et al. Serum  
1128 mesothelin for early detection of asbestos-induced cancer malignant  
1129 mesothelioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(9):2238-46.
- 1130 13. Boudville N, Paul R, Robinson BW, Creaney J. Mesothelin and kidney function-  
1131 Analysis of relationship and implications for mesothelioma screening. *Lung*  
1132 *Cancer* 2011.
- 1133 14. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Higgins CB, Jablons DM, Ramaswamy M, et  
1134 al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and  
1135 PET. *Radiographics* 2004;24(1):105-19.
- 1136 15. Planteydt HT. Observer variation and reliability of the histopathological diagnosis  
1137 of mesothelioma. *Ann N Y Acad Sci* 1979;330:761-4.
- 1138 16. Smit JM, Boersma G, van Haren EH, Liesker KR, Otten HJ, Stigt JA, et al.  
1139 Richtlijn niet-maligne pleuravocht. Richtlijn van de Nederlandse Vereniging  
1140 van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. In: Tuberculose NVvAvLe,  
1141 editor. 's-Hertogenbosch, 2006.

- 1142 17. Groen H, Welling A, Postmus P, Van Meerbeeck J, van Kasteren JH. Diagnostiek  
1143 en behandeling van maligne pleuravocht. In: Tuberculose NVvAvLe, editor.  
1144 's-Hertogenbosch, 2003.
- 1145 18. Van Klaveren RJ, Smeenk F, Festen J, Hassing H. Medische thoracoscopie.  
1146 Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en  
1147 Tuberculose. 's-Hertogenbosch: Nederlandse Vereniging van Artsen voor  
1148 Longziekten en Tuberculose, 2002.
- 1149 19. Groen H, Welling A, Postmus PE, van Meerbeeck JP, van Kasteren JHLM.  
1150 *Diagnostiek en behandeling van maligne pleuravocht. Richtlijn van de*  
1151 *Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose.* Alphen  
1152 aan den Rijn: van Zuiden Communications bv, 2003.
- 1153 20. Planteydt HT. Netherlands mesothelioma register. *Ann N Y Acad Sci*  
1154 1979;330:467-71.
- 1155 21. Pleural mesothelioma. In: Wittekind C, Greene FL, Hutter RVP, editors. *UICC,*  
1156 *International Union Against Cancer. TNM atlas. Illustrated guide to the TNM*  
1157 *classification of malignant tumours.* 5 ed. Berlin: Springer, 2004:169-76.
- 1158 22. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant  
1159 pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group.  
1160 *Chest* 1995;108:1122-8.
- 1161 23. van der Bij S, Schaake E, Koffijberg H, Burgers JA, de Mol BA, Moons KG.  
1162 Markers for the non-invasive diagnosis of mesothelioma: a systematic review.  
1163 *Br J Cancer* 2011.
- 1164 24. Allen RK. Apparent spontaneous complete regression of a multifocal malignant  
1165 mesothelioma of the pleura. *Med J Aust* 2007;187(7):413-5.
- 1166 25. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G.  
1167 Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European  
1168 Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol*  
1169 1998;16:145-52.
- 1170 26. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ.  
1171 Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated  
1172 between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest*  
1173 1998;113:723-31.
- 1174 27. Vogelzang N, Rusthoven J, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al.  
1175 Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin  
1176 alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.*  
1177 2003;21:2636-44.
- 1178 28. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al.  
1179 Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve  
1180 patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International  
1181 Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008;3(7):756-63.
- 1182 29. Taylor P, Castagneto B, Dark G, Marangolo M, Scagliotti GV, van Klaveren RJ,  
1183 et al. Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with  
1184 malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access  
1185 Program. *J Thorac Oncol* 2008;3(7):764-71.
- 1186 30. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA,  
1187 Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without  
1188 raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup  
1189 study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer  
1190 Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol*  
1191 2005;23(28):6881-9.

- 1192 31. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, et al. Active  
1193 symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients  
1194 with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial.  
1195 *Lancet* 2008;371(9625):1685-94.
- 1196 32. Sorensen JB, Frank H, Palshof T. Cisplatin and vinorelbine first-line  
1197 chemotherapy in non-resectable malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer*  
1198 2008;99(1):44-50.
- 1199 33. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, Ryan G, Segal A, Fielding D, et al. A  
1200 multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant  
1201 mesothelioma. *Br J Cancer* 2002;87(5):491-6.
- 1202 34. Kindler HL, Millard F, Herndon JE, 2nd, Vogelzang NJ, Suzuki Y, Green MR.  
1203 Gemcitabine for malignant mesothelioma: A phase II trial by the Cancer and  
1204 Leukemia Group B. *Lung Cancer* 2001;31(2-3):311-7.
- 1205 35. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, Dewar J, van Hazel G, Buck M, et al.  
1206 Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II  
1207 study. *J Clin Oncol* 1999;17(1):25-30.
- 1208 36. van Haarst JM, Baas P, Manegold C, Schouwink JH, Burgers JA, de Bruin HG, et  
1209 al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural  
1210 mesothelioma. *Br J Cancer* 2002;86:342-5.
- 1211 37. O'Brien ME, Watkins D, Ryan C, Priest K, Corbishley C, Norton A, et al. A  
1212 randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed  
1213 (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann*  
1214 *Oncol* 2006;17(2):270-5.
- 1215 38. van den Bogaert DP, Pouw EM, van Wijhe G, Vernhout RM, Surmont VF,  
1216 Hoogsteden HC, et al. Pemetrexed maintenance therapy in patients with  
1217 malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2006;1(1):25-30.
- 1218 39. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schuette W, Chemaissani A, Hong S, et al. Phase  
1219 III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive  
1220 care in previously treated patients with advanced malignant pleural  
1221 mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1698-704.
- 1222 40. Kalmadi SR, Rankin C, Kraut MJ, Jacobs AD, Petrylak DP, Adelstein DJ, et al.  
1223 Gemcitabine and cisplatin in unresectable malignant mesothelioma of the  
1224 pleura: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9810).  
1225 *Lung Cancer* 2008;60(2):259-63.
- 1226 41. Baas P, Boogerd W, Dalesio O, Haringhuizen A, Custers F, van Zandwijk N.  
1227 Thalidomide in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*  
1228 2005;48(2):291-6.
- 1229 42. van Klaveren RJ, Aerts JG, de Bruin H, Giaccone G, Manegold C, van Meerbeeck  
1230 JP. Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with  
1231 malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2004;43(1):63-9.
- 1232 43. Hollen PJ, Gralla RJ, Liepa AM, Symanowski JT, Rusthoven JJ. Measuring  
1233 quality of life in patients with pleural mesothelioma using a modified version  
1234 of the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): psychometric properties of the  
1235 LCSS-Meso. *Support Care Cancer* 2006;14(1):11-21.
- 1236 44. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive  
1237 diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized  
1238 trial of local radiotherapy. *Chest* 1995;108:754-8.
- 1239 45. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, Cameron F, Spry NA, DeMelker Y, et al. A  
1240 randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract  
1241 metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2004;91(1):9-10.

- 1242 46. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, Lawless C, McMenemin R, Hill J. A randomised  
1243 controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural  
1244 mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007;84(1):18-22.
- 1245 47. Chapman E, Berenstein EG, Dieguez M, Ortiz Z. Radiotherapy for malignant  
1246 pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003880.
- 1247 48. Baldini EH. External beam radiation therapy for the treatment of pleural  
1248 mesothelioma. *Thoracic surgery clinics* 2004;14(4):543-8.
- 1249 49. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, et al.  
1250 A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic  
1251 radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*  
1252 2001;122:788-95.
- 1253 50. Allen AM, Czerminska M, Janne PA, Sugarbaker DJ, Bueno R, Harris JR, et al.  
1254 Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for  
1255 mesothelioma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*  
1256 2006;65(3):640-5.
- 1257 51. de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S. Factors  
1258 influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the  
1259 pleura--a single-institution experience with 189 patients. *International journal*  
1260 *of radiation oncology, biology, physics* 1999;43:511-6.
- 1261 52. McAleer MF, Tsao AS, Liao Z. Radiotherapy in malignant pleural mesothelioma.  
1262 *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2009;75(2):326-  
1263 37.
- 1264 53. van der Zee J, van de Pol M, Praag JO. Survey on the prophylactic as well as  
1265 symptomatic treatment of intervention sites of malignant pleural mesothelioma  
1266 in the Netherlands and Belgium. *Radiother Oncol* 2004;70(1):99.
- 1267 54. de Perrot M, Feld R, Cho BC, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, et al. Trimodality  
1268 therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural  
1269 pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant  
1270 pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1413-8.
- 1271 55. Richards WG, Godleski JJ, Yeap BY, Corson JM, Chirieac LR, Zellos L, et al.  
1272 Proposed adjustments to pathologic staging of epithelial malignant pleural  
1273 mesothelioma based on analysis of 354 cases. *Cancer* 2010;116(6):1510-7.
- 1274 56. Hasani A, Alvarez JM, Wyatt JM, Bydder S, Millward M, Byrne M, et al.  
1275 Outcome for patients with malignant pleural mesothelioma referred for  
1276 Trimodality therapy in Western Australia. *J Thorac Oncol* 2009;4(8):1010-6.
- 1277 57. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, et  
1278 al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin  
1279 followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural  
1280 mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009;27(18):3007-13.
- 1281 58. Cao CQ, Yan TD, Bannon PG, McCaughan BC. A systematic review of  
1282 extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac*  
1283 *Oncol* 2010;5(10):1692-703.
- 1284 59. Utley M, Fiorentino F, Treasure T. Obtaining an upper estimate of the survival  
1285 benefit associated with surgery for mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*  
1286 2010;38(3):241-4.
- 1287 60. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, Maat AP, Van de Pol M, Hasan B, et al.  
1288 Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an  
1289 EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* 2010;36(6):1362-9.



- 1290 61. Soysal O, Karaoglanoglu N, Demiracan S, Topcu S, Tastepe I, Kaya S, et al.  
1291 Pleurectomy/decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma:  
1292 results of surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11(2):210-3.
- 1293 62. Halstead JC, Lim E, Venkateswaran RM, Charman SC, Goddard M, Ritchie AJ.  
1294 Improved survival with VATS pleurectomy-decortication in advanced  
1295 malignant mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(3):314-20.
- 1296 63. Nakas A, Martin Ucar AE, Edwards JG, Waller DA. The role of video assisted  
1297 thoracoscopic pleurectomy/decortication in the therapeutic management of  
1298 malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(1):83-8.
- 1299 64. van Meerbeeck J, Koning CCE, Tjan-Heijnen VCG, Wittenberg J, Kaandorp CJE,  
1300 Burgers JS, et al. Richtlijn Niet-kleincellig longcarcinoom; stadiëring en  
1301 behandeling. In: Kankercentra VvI, CBO KvdG, editors. Alphen aan den Rijn,  
1302 2004.
- 1303 65. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007;62  
1304 Suppl 2:ii1-ii19.  
1305  
1306