

RICHTLIJN DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN HET MESOTHELIOOM

Samenstelling van de commissie:

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

Adviesraad:

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

Inhoudsopgave

1 Inleiding	4
1.1 Onderwerp en doelstelling	4
1.1.1 Onderwerp van de richtlijn	4
1.1.2 Doelstelling	4
1.2 Gebruikers van de richtlijn en patiëntenpopulatie	4
1.2.1 Gebruikers	4
1.2.2. Patiëntenpopulatie	4
1.3 Samenstelling van de commissie en traject van goedkeuring	4
1.4 De Europese richtlijn	5
1.5 Indicatoren en implementatie	5
1.6 Methoden van literatuuronderzoek	6
1.7 Opbouw van de tekst en niveau's van aanbevelingen	6
1.8 Juridische en verzekeringstechnische betekenis van richtlijnen	6
2 Epidemiologie en risicofactoren voor het krijgen van mesothelioom	6
2.1 Asbestblootstelling in Nederland	6
2.2 Screening en follow up na asbestcontact	8
3 Diagnostiek en follow up	8
3.1 Diagnostiek	8
3.1.1 Anamnese en lichamelijk onderzoek	8
3.1.2 Radiologie	9
3.1.3 Verkrijgen van tumorweefsel	9
3.1.4 Pathologie	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
3.1.5 Stadiëring	102
3.2 Prognose	124
4 Chemotherapie	135
4.1 Eerste lijnsbehandeling	135
4.2 Wanneer moet chemotherapie starten?	146
4.3 Hoe lang moet chemotherapie gegeven worden?	15
4.4 Tweedelijnsbehandeling	157
4.5 Immunomodulators en biologicals	16
4.6 Welke criteria gelden voor de evaluatie van deze middelen?	168
4.6.1. Beeldvorming	168
4.6.2 Symptomen en kwaliteit van leven	17
5 Radiotherapie	179

6 Chirurgie	20
6.1 Chirurgie met curatieve intentie	18
6.2 Palliatieve chirurgie	191
7 Palliatieve zorg	20
7.1 Pijn	20
7.2 Dyspnoe	21
7.3 Behandeling van andere lichamelijke symptomen	22
8 Peritoneaal mesothelioom	224
8.1 Pathologie	224
8.2 Symptomatologie en beeldvorming	234
8.3 Prognose	234
8.4 Therapie	235
9 Vergoedingensysteem in Nederland	245
10 Organisatie van zorg voor patiënten met mesothelioom	246
Appendix 1. Toestemming gebruik Europese richtlijn	268
Appendix 2. Gradering van aanbevelingen in de Europese richtlijn	279
Appendix 3. Relevante Adressen	30
Referenties	31

1 Inleiding

1.1 Onderwerp en doelstelling

1.1.1 Onderwerp van de richtlijn

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

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

1.1.2 Doelstelling

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

1.2 Gebruikers van de richtlijn en patiëntenpopulatie

1.2.1 Gebruikers

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

1.2.2. Patiëntenpopulatie

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

1.3 Samenstelling van de commissie en traject van goedkeuring

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

Medische Oncologie en de Nederlandse Vereniging voor Pathologie.. Het Instituut Asbestslachtoffers (IAS) en de patiëntenvereniging voor asbestslachtoffers hebben de versie ook ingezien en van commentaar voorzien. De richtlijn is naar aanleiding van al deze opmerkingen aangepast.

De commissie is in haar werkzaamheden bijgestaan door dr J.S. Burgers, tot 18 november 2010 medewerker van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en daarna zelfstandig richtlijnconsulent. Hij heeft het proces van de vorming van de richtlijn en het opstellen van de aanbevelingen bewaakt.

De leden van de commissie hebben als longarts in academische en niet-academische ziekenhuizen ruime ervaring met de diagnostiek en behandeling van het mesotheliom opgedaan. De samenstelling van de commissie is goedgekeurd door het bestuur van de NVALT.

Nadat de richtlijn volgens bovengenoemde procedure was vastgesteld is deze voorgelegd aan de leden van de NVALT. Op 07 oktober 2011 is de tekst door de ledenvergadering van de NVALT goedgekeurd.

De Orde van Medisch Specialisten heeft het schrijven van de richtlijn mogelijk gemaakt middels een onkostenvergoeding. De Orde heeft de inhoud echter op geen enkele manier beïnvloed. De leden van de werkgroep hebben een belangenverklaring ondertekend; <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/C-Belangenverklaring/>. Binnen de werkgroep zijn geen conflicterende belangen geconstateerd.

1.4 De Europese richtlijn

In 2010 is de Europese richtlijn verschenen in het European Respiratory Journal.¹ De commissie heeft de totstandkoming van de Europese richtlijn nauwkeurig gevolgd en is tot de conclusie gekomen dat deze een goede verwoording is van de huidige kennis op het gebied van het mesotheliom.

Het European Respiratory Journal is toestemming gevraagd om deze tekst te gebruiken bij de totstandkoming van de Nederlandse richtlijn (addendum 1).

Toestemming is verkregen op 5 augustus 2010 onder de volgende voorwaarden: De Nederlandse richtlijn zal gepubliceerd worden op de website van de NVALT; www.nvalt.nl en op de site van het Integrale Kankercentrum Nederland (IKNL); www.oncoline.nl.

De engelstalige versie van Europese richtlijn en haar aanbevelingen worden als addendum bij de Nederlandse richtlijn toegevoegd.

De commissie heeft de Europese aanbevelingen voorzien van commentaar gericht op de specifieke Nederlandse situatie. Specifieke Nederlandse onderwerpen zoals de compensatie voor de slachtoffers en asbestexpositie in Nederland zijn toegevoegd.

1.5 Indicatoren en implementatie

Implementatie van de richtlijn wordt bevorderd door hem ter beoordeling aan alle leden van de NVALT voor te leggen alvorens tot goedkeuring over te gaan. Alle wijzigingen zijn nog 6 weken in te zien op het besloten gedeelte van de NVALT-website (www.nvalt.nl). Na goedkeuring zal de richtlijn worden gepubliceerd op het publieke gedeelte van de NVALT-website.

Uit de richtlijn zullen door de commissie indicatoren worden geëxtraheerd. Dit zijn meetbare elementen van de zorgverlening die een aanwijzing geven over van de kwaliteit van zorg. De indicatoren hebben als doel de implementatie van de richtlijn en naleving ervan te bevorderen. Deze indicatoren zijn ook door de NVALT-

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

1.6 Methoden van literatuuronderzoek

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

De beschikbare literatuur voor de Europese richtlijn is gevonden met de zoektermen “pleura, cancer, mesothelioma, guidelines, asbestos, treatment, surgery, chemotherapy en radiotherapy”. De literatuur is gezocht in Medline (National Library of Medicine, USA), Embase (Elsevier, Netherlands), Cochrane Library (Great Britain), National Guideline Clearinghouse (USA), HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA), NIH database (USA), International Pleural Mesothelioma Program - WHOLIS (WHO Database). Er is gebruik gemaakt van literatuur van 1990 tot 2009, voor het chemotherapiehoofdstuk van 1965 tot 2009.¹

1.7 Opbouw van de tekst en niveau's van aanbevelingen

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

1.8 Juridische en verzekeringstechnische betekenis van richtlijnen

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

2 Epidemiologie en risicofactoren voor het krijgen van mesothelioom

2.1 Asbestblootstelling in Nederland

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

Rotterdam is mesothelioom oorzaak van 1% van alle sterfgevallen bij mannen. Doordat asbestblootstelling met name beroepsgerelateerd is, is meer dan 90% van de mesotheliompatiënten van het mannelijk geslacht. (www.ikcnet.nl; 6 jan 2011) Bedenk dat bij de anamnese van de asbestexpositie dat in geval deze negatief lijkt (b.v. bij accountants, juristen etc.) te denken valt aan exposities in de jeugd en baantjes voor en tijdens de studie.

Een gekend voorbeeld van omgevingsexpositie, ook in Nederland, is asbestcontact van echtgenotes van werknemers uit asbestverwerkende industrie, die de asbestvezels op de kleren meedragen naar huis. Specifiek voor Nederland is de verhoogde incidentie van het mesothelioom bij vrouwen in de regio rondom Goor (Twente). Asbestafval werd door de asbestcementfabriek Eternit weggegeven en door de lokale bewoners gebruikt voor het verharderen van wegen. De lage asbestexpositie van slechts 0,11 vezel/jaren die was opgelopen via de stoffige wegen en via verontreinigde werkkleding van de man was bij zeker 14 van de 22 vrouwelijke mesotheliompatiëntes de oorzaak van de ziekte. ⁴ In Harderwijk heeft de tweede asbestcementfabriek van Nederland gestaan, de Asbestona fabriek.

J. Stumphius, bedrijfsarts bij B.V. Koninklijke Maatschappij 'de Schelde', scheepswerf in Vlissingen publiceerde in 1969 dat in Zeeland een (voor die tijd) opmerkelijk hoog aantal mesotheliompatiënten voorkwam. ⁵ Daarbij waren 17 van de 21 patiënten werkzaam op de scheepswerf 'de Schelde'. Hij legde het verband met de asbestexpositie mede door het aantonen van asbestlichaampjes in sputum en in postmortem materiaal. ⁶

Deze en nieuwe kennis heeft pas in 1977 geleid tot wettelijke maatregelen. Het Asbestbesluit werd ingevoerd in 1977, ⁷ het Asbestbesluit Warenwet in 1983 ⁸ en het Asbestbesluit Arbeidsomstandigheden in 1988. ⁹ Een volledig verbod op verwerking en productie van asbest volgde met het Asbestverbod op 1 juli 1993. ¹⁰

Inmiddels was het commercieel gebruik van asbest in de 70-er jaren gepiekt tot 50.000 ton asbest /jaar, om daarna langzaam te dalen tot nul in 1993. In 1974 bedroeg het aantal mesotheliompatiënten in Nederland 42 en steeg tot 421 in 2008.

(www.ikcnet.nl; 6 jan 2011)

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

ERS Statement

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

Aanbeveling

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

Aanbeveling

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

2.2 Screening en follow up na asbestcontact

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

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

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

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

ERS Statement

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

Aanbeveling

Momenteel wordt screening op mesotheliom niet geadviseerd.

Aanbeveling

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

3 Diagnostiek en follow up

3.1 Diagnostiek

3.1.1 Anamnese en lichamelijk onderzoek

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

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

ERS Statement

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

3.1.2 Radiologie

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

3.1.3 Verkrijgen van tumorweefsel

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

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

ERS Statements

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

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

Aanbeveling

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

Aanbeveling

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

3.1.4

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

3.1.5 Stadiëring

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

Tabel 1

TNM classificatie van het mesotheloom van de pleura²¹

T: uitbreiding van de tumor

TX: de primaire tumor kan niet worden beoordeeld

T0: geen aanwijzing voor een primaire tumor

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

T2:	tumorinvasie in een van de volgende structuren: ipsilaterale long, endothoracale fascie, diafragma, pericard
T3:	tumorinvasie in een van de volgende structuren: ipsilaterale thoraxwandspieren, ribben, mediastinale organen of weefsels
T4:	directe uitbreiding van de tumor naar een van de volgende structuren: contralaterale pleura, contralaterale long, peritoneum, intra-abdominale organen, structuren van de hals
N: Metastasen in regionale lymfeklieren	
NX:	metastase in regionale lymfeklieren niet onderzocht
N0:	geen regionale lymfeklier metastase
N1:	metastase in ipsilaterale bronchopulmonale of hiluslymfeklieren, inclusief directe doorgroei van de tumor in de klier
N2:	metastase in ipsilaterale mediastinale of subcarinale lymfeklier
N3:	metastase in contralaterale mediastinale, contralaterale hilaire, ipsi- of contralaterale scalenus of supraclaviculaire lymfeklieren
M: Metastasen op afstand	
MX:	metastasen op afstand niet onderzocht;
M0:	geen metastasen op afstand;
M1:	metastasen op afstand;

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

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

ERS Statement

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

Aanbeveling

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

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

Tabel 2a. Stap 1; onderzoek voor iedere mesotheliomapatiënt.

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*

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

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

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 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

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).

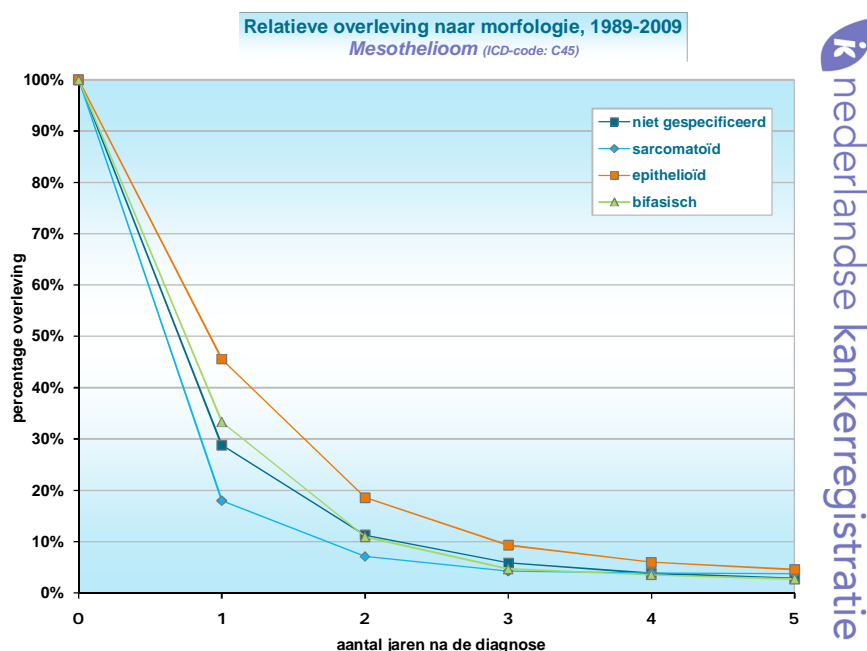
3.2 Prognose

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

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.²⁵⁻²⁶

Figuur 1.



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).

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).

4 Chemotherapie

4.1 Eerste lijnsbehandeling

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

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

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

cisplatine) werd daarom vervangen door een vergelijking met de gecombineerde chemotherapieregimes en beste-ondersteunende-zorg. Behandeling met chemotherapie had geen overlevingsvoordeel (HR 0,99 [0,78-1,27]; $p=0,95$). Vergelijking tussen behandeling met vinorelbine toonde een beperkt voordeel tov beste-ondersteunende-zorg (HR 0,80 [0,3-1.02]; $p=0,08$).³¹

Gebaseerd op deze studie en meerdere (oa gerandomiseerde) fase II studies is voor vinorelbine³² en gemcitabine³³⁻³⁶ ook activiteit aangetoond bij het mesothelioom. Een significant overlevingsvoordeel is echter met deze middelen niet aangetoond.

Aanbeveling

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

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

Aanbeveling

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

4.2 Wanneer moet chemotherapie starten?

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

ERS Statement

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

Aanbeveling

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

4.3 Hoe lang moet chemotherapie gegeven worden?

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

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

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

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

ERS Statement

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

Aanbeveling

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

4.4 Tweedelijnsbehandeling

Er zijn geen medicamenten geregistreerd met als indicatie tweedelijns behandeling van het mesothelioom. Er is geen gerandomiseerde tweede-lijns studie bekend na falen in de eerste lijn die de kwaliteit van leven of de overleving verbetert. In een gerandomiseerde fase III studie werd pemetrexed vergeleken met best supportive care.³⁹ Daarin werd wel een toename in respons kans en tijd tot progressie waargenomen, maar er was geen overlevingswinst, mogelijk doordat meer mensen in de onbehandelde groep na progressie alsnog een behandeling met chemotherapie kregen. Omdat vinorelbine in de eerste lijn activiteit had getoond,³² werd het als een redelijke behandeling in de tweede lijn aangemerkt. Een recente studie van 63 patiënten toonde een 16% responskans en een mediane overleving van 9,6 maanden.

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

Aanbeveling

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

Aanbeveling

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

4.5 Immuunmodulatoren en biologicals

Monotherapie met interferon en interleukine-2 is niet effectief gebleken. De werking van *Mycobacterium vaccae* is nog niet voldoende onderzocht bij het mesothelioom. Gefitinib, erlotinib, imatinib en bevacizumab zijn niet effectief bij het mesothelioom.¹

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

ERS Statement

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

Aanbeveling

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

4.6 Welke criteria gelden voor de evaluatie van deze middelen?

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

4.6.1. Beeldvorming

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

De aangepaste 'RECIST' criteria, waarbij de tumorgrootte loodrecht op de thoraxwand wordt gemeten op 3 verschillende niveaus, en niet (zoals bij de gewone RECIST) de grootste diameter wordt genomen, worden aanbevolen om de respons mee te kwantificeren.⁴² In deze studie bleek ook de vitale capaciteit significant te correleren met de lineaire (RECIST) tumor metingen ($R=0,63$; $P=0,0001$).

Het gebruik van de FDG-PET bij responsevaluatie bij het mesothelioom is niet gevalideerd. Onderscheid tussen postpleurodese of postradiatie effecten en tumor kan mogelijk beter gemaakt worden dan met de CT-scan.

4.6.2 Symptomen en kwaliteit van leven

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

Aanbeveling

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

Aanbeveling

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

5 Radiotherapie

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

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

Resultaten met betrekking tot lokale controle door postoperatieve radiotherapie zijn tot nu toe niet consistent.⁴⁸⁻⁴⁹ Radiotherapie kan overwogen worden na EPP om de mogelijk achtergebleven minimale tumorload die resteert na deze ingreep te controleren. Doordat de long niet meer in situ is, is het technisch (mbv Intensity Modulated Radiotherapy; IMRT) mogelijk de gehele hemithoraxwand en het mediastinale oppervlak tot een adequate antitumor dosis te bestralen. Toxiciteit, met name radiatie-geïnduceerde pneumonitis in de contralaterale long is echter in retrospectieve studies een regelmatig voorkomend probleem.⁵⁰

Palliatieve radiotherapie met als doel vermindering van pijn is tot nu toe alleen onderzocht in retrospectieve studies. Consistent werd bij meer dan de helft van de patiënten relevante pijnbestrijding van mediaan 2 à 3 maanden verkregen met schema's zoals 20 Gy in 5 fracties of 30 Gy in 10 fracties.⁵¹⁻⁵²

Ook is er in Nederland ervaring met hyperthermie.⁵³ Hierbij werden goede resultaten op pijn en lokale tumorcontrole verkregen. Hyperthermie kan worden overwogen als onderdeel van de behandeling met radiotherapie.

ERS Statement

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

Aanbeveling

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

Aanbeveling

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

6 Chirurgie

6.1 Chirurgie met curatieve intentie

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

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

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

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

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

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

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

Aanbeveling

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

6.2 Palliatieve chirurgie

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

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

Aanbeveling

Bij ernstige tumorgerelateerde klachten kan pleurectomie en decortieatie worden overwogen.

7 Palliatieve zorg

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

7.1 Pijn

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

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

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

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

Aanbeveling

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

Aanbeveling

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

7.2 Dyspnoe

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

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

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

Aanbeveling

Bij klachten over kortademigheid wordt uitleg gegeven over de oorzaak.

7.3 Behandeling van andere lichamelijke symptomen

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

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

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

ERS Statement

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

ERS Statement

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

8 Peritoneaal mesotheliom

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

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

8.1 Pathologie

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

8.2 Symptomatie en beeldvorming

De klachten bij het peritoneaal mesothelioom zijn specifiek. Buikpijn, obstipatie en minder vaak diarree, toename van de buikomvang en gewichtsverlies komen allen frequent voor. Ascites en palpabele massa's kunnen aanwezig zijn. Dunne darm obstructie treedt meestal in de terminale fase van de ziekte. In tweederde van de gevallen blijft het mesothelioom beperkt tot het abdomen.

Ook de beeldvorming is niet specifiek voor het peritoneaal mesothelioom. CT-abdomen toont meest frequent verdikking van het omentum en het mesenterium soms met noduli. De onderkant van het diafragma is het meest frequent aangedaan, waarbij de tumor echter zelden doorgroeit naar de thorax. Verspreiding binnen het abdomen van het omentum, naar subhepatische of bekkenregio komt vaak voor.

8.3 Prognose

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

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

8.4 Therapie

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

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

9 Vergoedingensysteem in Nederland

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

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

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

Aanbeveling

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

10 Organisatie van zorg voor patiënten met mesothelioom

Wachttijden en psychosociale stress.

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

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

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

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

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

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

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

Aanbeveling

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

Aanbeveling

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

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,</i> <i>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). <ol style="list-style-type: none">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

Appendix 2. Gradering van aanbevelingen in de Europese richtlijn.

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

Appendix 3: Relevante adressen

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

Instituut AsbestSlachtoffers
Bezuidenhoutseweg 60,
postbus 90405
2509 LK Den Haag.
tel: 070-3499754
www.asbestslachtoffers.nl

Asbestslachtoffers Vereniging Nederland.
Patiëntenvereniging.
IJsstraat 5,
6114 RM Susteren.
tel: 046-4493570
www.asbestslachtoffer.nl

Nederlandse Vereniging voor Longziekten en Tuberculose
Luijbenstraat 15,
5211 BR 's-Hertogenbosch.
tel: 073-6126163
www.nvalt.nl

Referenties

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

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

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

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

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