

Richtlijn Epitheliale Thymustumoren

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie
Longkanker Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

RICHTLIJN EPITHELIALE THYMUSTUMOREN

© 2024

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

Luijbenstraat 15

5211 BR Den Bosch

Tel: 073 – 612 61 63

E-mail: secretariaat@nvalt.nl

www.nvalt.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Startpagina – Epitheliale Thymustumoren	5
Verantwoording.....	6
Module 1 Follow-upbeleid myasthenie	14
Module 2 Lab-analyses voor vaststellen paraneoplastische syndromen	23
Module 3 Beeldvormende diagnostiek voor patiënten met een verdenking op een thymustumor	34
Module 4 Biopt bij epitheliale thymustumoren	63
Module 5 Minimaal invasieve chirurgie	72
Module 6 Behandeling pleurale metastasen	98
Module 7 Postoperatieve radiotherapie bij epitheliale thymustumor, Masaoka-Koga stadium 2, na volledige resectie	110
Module 8 Systeemtherapie	125
Module 9 Follow-up	138
Module 10 Organisatie van zorg	141
Module 11 Voorlichting en communicatie.....	144

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Dr. M.M.H. Hochstenbag, Longarts, Maastricht UMC, Maastricht, NVALT (voorzitter)
- Dr. F.D. Marcuse, Longarts, Maastricht UMC, Maastricht, NVALT
- Dr. D. Dumoulin, Erasmus MC, Rotterdam, NVALT
- Dr. K.J. Hartemink, Chirurg, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, NVvH
- Dr. J.G.J. Hoeijmakers, Neuroloog, Maastricht UMC, Maastricht, NVN
- Dr. T.A. Mulders, Nucleair Geneeskundige, Erasmus MC, Rotterdam, NVNG
- Dr. M.A. den Bakker, Patholoog, Maasstadziekenhuis, Rotterdam, NVvP
- Dr. J.H. van der Thüsen, Patholoog, Erasmus MC, Rotterdam, NVvP
- Dr. A.B. Donkers-van Rossum, Radioloog, Catharinaziekenhuis, Eindhoven, NVvR
- Dr. S. Peeters, Radiotherapeut, Maastricht clinic, Maastricht, NVRO
- Drs. S. M. van der Heide, Cardio-thoracale chirurg, Radboud UMC, Nijmegen, NVT
- Drs. L. Barberio, Directeur Longkanker Nederland, Utrecht

Met ondersteuning van

- Dr. C. Gaasterland, Adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. D. Nieboer, Senior-adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. N. Zielonke, Adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. Lianne Verbruggen, Adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. M. te Lintel Hekkert, Adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. S van Duijn, Adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- D.P. Gutierrez, projectsecretaresse, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Startpagina – Epitheliale Thymustumoren

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met een Thymoom of Epitheliale Thymuscarcinoom (TET). In de richtlijn komen de juiste diagnosticering, verschillende behandelingen, en organisatie van zorg, follow-up en communicatie aan bod.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

De richtlijn is van toepassing op alle volwassen patiënten met een TET.

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle professionals die in de tweede of derde lijn betrokken zijn bij de surveillance, diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een TET.

Voor patiënten

TET is een zeldzame vorm van kanker. In deze richtlijn wordt besproken hoe deze vorm behandeld kan worden, en hoe de zorg erna eruit moet zien.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor de richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, Nederlandse Vereniging voor Pathologie, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie, en Longkanker Nederland.

Verantwoording

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum:	(datum)
Eerstvolgende beoordeling actualiteit	(datum) (en evt. de reden dat de herbeoordeling/herziening dan plaats zou moeten vinden).
Geautoriseerd door:	(Vereniging 1), initiatiefnemer (Vereniging 2), etc. (alle overige verenigingen (NB. <u>Uitschrijven, geen afkortingen</u>) en (patiënt) organisaties noemen die de richtlijn hebben geautoriseerd of geaccordeerd)
Belangrijkste wijzigingen t.o.v. vorige versie:	(Noteer hier de belangrijkste wijzigingen als de module een herziening betreft)
Herbevestiging:	(datum) (onderbouwing waarom module niet herzien is)
Regiehouder(s):	(Betreffende vereniging)

Algemene gegevens

De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2021 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met hepatocellulaircarcinoom.

Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.

Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Achternaam werkgroeplid	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Getekend op	Actie
Hochstenbag*	Longarts met aandachtsgebied long oncologie. Werkgever: MUMC	Geen	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	16-9-2021	Geen
Hartemink	Dr. K.J. Hartemink, chirurg Antoni van Leeuwenhoek Afdeling Chirurgie Plesmanlaan 121 1066 CX Amsterdam	Onbetaald: Specialisten adviesraad patientenvereniging Longkanker Nederland Bestuurslid DLCRG Commissielid Richtlijncommissie NVvH Betaald: Faculty NVALT cursus (Wad'n Workshop Thoracale Oncologie) Commissielid Wetenschappelijke commissie DLCA-S Commissielid Richtlijn Tabaksontmoediging Commissielid Richtlijn NSCLC Advisory board MSD (eenmalig) Educational grant Medtronic; fellow Longchirurgie	1. Expert panel; behandeling van vroeg- stadium NSCLC (eenmalige vergoeding MSD; euro 420,-) (6-2021). 2. Educational grant (2021) van Medtronic, bedoeld om een fellow Longchirurgie op te leiden.	Geen	KWF-grant ontvangen (2021) voor het doen van onderzoek naar radiotherapie en chirurgie bij het vroeg-stadium NSCLC.	Geen	Geen	4-6-2021	Geen restricties, tenzij producten van Medtronic in de richtlijn besproken worden
Donkers- van Rossum	Radioloog, werkzaam sinds 1998 Catharina ziekenhuis Eindhoven	* Screeningsradioloog Borstkanker Regio Zuid Nederland. Betaald via vakgroep	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	8-6-2021	Geen
Peeters	Radiotherapeut- oncoloog bij Maastro, Maastricht	Geen	Geen	Neen	Niet van toepassing	Geen	Geen	15-6- 2021	Geen

Hoeijmakers	Neuroloog Maastricht Universitair Medisch Centrum+ (Maastricht UMC+), Maastricht. Binnen deze functie gespecialiseerd in neuromusculaire aandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> * Bestuurslid Spierzieken Centrum Nederland (SCN), als vertegenwoordiger van het Maastricht UMC+. SCN is een samenwerkingsverband van artsen en onderzoekers uit alle universitaire medische centra die gespecialiseerd zijn in neuromusculaire aandoeningen. * Board member European Reference Network EURO-NMD, als vertegenwoordiger van het Maastricht UMC+. EURO-NMD is het Europese samenwerkingsverband voor de zeldzame neuromusculaire ziekten. * Werkgroep lid Periphral Nerve Diseases Working Group EURO-NMD. Het doel van deze werkgroep is om de zorg voor volwassen en kinderen met een zeldzame perifere zenuwaandoening in Europa te verbeteren. * Medisch adviseur diagnosegroep dunnevezelneuropathie patiëntenvereniging Spierziekten Nederland. (Alle functies zijn onbetaald) 	De richtlijn zal geen persoonlijk financieel voordeel opleveren	Er zijn geen voordelen voor persoonlijke relaties	Er is geen sprake van deelname aan onderzoek dat wordt gefinancierd door (semi)overheid, fondsen of industrie, waarbij de financier belangen kan hebben bij (een bepaalde uitkomst van) het advies of de richtlijn	Er zijn geen intellectuele belangen	Er zijn geen overige belangen in relatie tot de richtlijn	17-6-2021	Geen
Thüsen, von der	Patholoog, Erasmus MC	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	* Mede-organisator Thymoompanel * Vice-voorzitter ESP TMWG	Niet van toepassing	10-8-2021	Geen

Marcuse	Longarts in opleiding (AIOS), Maastricht Universitair Medisch Centrum	* Promovenda: Universiteit Maastricht - onbetaald * Werkgroepvoorzitter Communicatie & Symposia: Dutch Rare Cancer Platform - onbetaald * Medeorganisator jaarlijkse thymomendag voor patiënten: Maastricht Universitair Medisch Centrum en Longkanker Nederland - onbetaald	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	16-9-2021 17-01-2022	Geen
Bakker, den	Patholoog in het Maasstad Ziekenhuis, in Maatschapsverband	Gastvrijheisovereenkomst afdeling pathologie Erasmus MC	Geen	Geen	Beter Keten project - Anser promotietraject - Projecteider	Geen	Geen	23-11-2021	Geen
Mulders	Nucleair Geneeskundige / Radioloog Erasmus MC	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	24-11-2021	Geen
Heide, van der	Cardiothoracaal chirurg werkzaam in het RadboudUMC	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen, derhalve dat de afdeling Cardiothoracale chirurgie, waaronder ikzelf, operaties met betrekking tot mediastinale tumoren verricht	Geen	25-11-2021	Geen

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door deelname van de directeur van de stichting Longkanker Nederland in de werkgroep. Deze afgevaardigde heeft samen met adviseurs van het Kennisinstituut een focusgroep georganiseerd met een zestal patiënten om de knelpunten vorm te geven en de overwegingen en aanbevelingen te informeren. Daarnaast heeft zij meebeslist bij het opstellen van de overwegingen.

Wkkgz & Kwalitatieve raming van mogelijke substantiële financiële gevolgen

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz
Bij de richtlijn is conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uitgevoerd of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling zijn richtlijnmodules op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) op de Richtlijnen-database).

Uit de kwalitatieve raming blijkt dat er geen substantiële financiële gevolgen zijn voor deze richtlijn, gezien het aantal patiënten kleiner is dan 5000.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerde de werkgroep en aangeschreven verenigingen de knelpunten in de zorg voor patiënten met Epitheliale Thymustumoren in een Invitational Conference. Er werden knelpunten aangedragen door de deelnemende WVs, Longkanker Nederland en de patiënten die deelnamen aan de focusgroep.

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. Indien mogelijk werd de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model. Review Manager 5.4 werd gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none">er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none">er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none">er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none">er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE

Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello, 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE-gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en

(patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geacordeerd.

Literatuur

- Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.
http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from
http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Module 1 Follow-upbeleid myasthenie

Leeswijzer:

Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (in plaats van hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

Uitgangsvraag

Hoe dient het follow-up beleid (termijnen, betrokken specialismen, diagnostische tests) voor subklinische myasthenie-patiënten te zijn?

Introduction

Myasthenia gravis (MG) is een zeldzame auto-immuunziekte gekenmerkt door spierzwakte. De zwakte is wisselend van aard, kan in meerdere spieren optreden en is het vaakst gelokaliseerd rondom ogen, mond/keel of extremiteiten. MG komt voor bij 20-25 % van de patiënten met een thymoom. Bijna alle thymoom-patiënten met MG hebben anti-AChR-antistoffen, die door labonderzoek kunnen worden vastgesteld. (Lucchi, 2009). De definitie van subklinische myasthenia gravis is het ontbreken van myasthenie klachten, bij patiënten met positieve anti-AChR-antistoffen.

Algemeen advies over labonderzoek naar anti-AChR-antilichamen bij patiënten met een mogelijke thymustumor, ontbreekt. Daarom komen subklinische MG-patiënten waarbij geen anti-AChR-antilichamen zijn bepaald niet onder de aandacht van de neuroloog.

Ter preventie van onnodige ernstige complicaties rondom de chirurgische behandeling van patiënten met een thymoom en tijdens de postoperatieve fase, wordt in deze module aanbevelingen gegeven voor het vaststellen en de follow-up van patiënten met subklinische MG.

For the international exchange of this literature review, the next part is written in English.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What should be the follow-up policy (timeframes, specialties involved, diagnostic tests) for subclinical myasthenia patients?

- P:** adults with (suspected) thymoma;
- I:** testing anti-AChR-antibodies;
- C:** no testing of anti-AChR-antibodies;
- O:** adverse events (including myasthenic crisis), average length of stay in hospitals.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered adverse events as a critical outcome measure for decision making; and length of hospital stay as an important outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Adverse events: Grade 3 or higher adverse events of any cause.
- Average length of hospital stay: Average number of days that patients spend in hospital

The working group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference:

- Adverse events: absolute difference >5% for lethal complications, or >25% for serious complications
- Average length of hospital stay: >1 day

Search and select (Methods)

The databases Embase and Ovid/Medline were searched from January 2007 to June 2023 with relevant search terms. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 618 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICO;
- The intervention and comparison had to be as defined in the PICO;
- One or more reported outcomes had to be as defined in the PICO;
- Research type: Systematic review of randomized controlled trials or observational studies;
- Articles written in English or Dutch

11 publications were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 11 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included.

Results

No studies were included in the analysis of the literature.

Summary of literature

Description of studies

Not applicable.

Results

Adverse events), average length of stay in hospitals

No studies were found that directly compared testing with not testing anti-AChR-antibodies in patients with (suspected) thymoma on the outcomes: Adverse events or average length of stay in hospitals

Level of evidence of the literature

Adverse events), average length of stay in hospitals

The level of evidence for the comparison testing versus not testing anti-AChR-antibodies in patients with (suspected) thymoma could not be assessed for the outcomes: adverse events or average length of stay in hospitals since no appropriate studies were found.

Conclusions

- GRADE	No studies were found on the effectiveness of testing anti-AChR-antibodies compared with not testing anti-AChR-antibodies for the outcomes: adverse events or average length of stay in hospitals in patients with (suspected) thymoma.
--------------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een literatuuronderzoek verricht naar het wel of niet testen anti-AChR-antistoffen om complicaties (zoals myasthene crisis) en duur van het ziekenhuisverblijf te verlagen bij patiënten met (verdenking op) een thymustumor. Er zijn geen studies gevonden die een vergelijking maken tussen het wel of niet testen, maar er kwam wel een aantal studies naar boven over het belang van kennis (subklinische) MG..

Voor Nederland onderzocht Marcuse (2021) de prevalentie van subklinische MG bij patiënten met thymoom (n=102) en analyseerde de langetermijnresultaten van deze patiënten na thymectomie. Subklinische myasthenia gravis komt voor bij 10.8% van de patiënten met een thymoom.

Patiënten met positieve anti-AChR-antilichamen lopen een risico op de ontwikkeling van myasthenie symptomen tijdens de ziekenhuisopname en na ontslag uit het ziekenhuis. Als de antilichaamstatus voor de thymectomie onbekend is, is de pre-chirurgische evaluatie voor patiënten met niet-geïdiagnosticeerde subklinische MG onvolledig. De aanwezigheid van anti-AChR-antilichamen is ook een waarschuwing voor de toekomst, omdat nu duidelijk is dat de meeste subklinische MG-patiënten klinische MG zullen ontwikkelen.

De studie van Marcuse (2021) is opgenomen in een internationale meta-analyse van Tang (2023), waarin 2.448 patiënten zonder myasthenie symptomen uit 13 cohorten zijn geïnccludeerd. In 8% van deze patiënten trad postoperatief MG op. Op basis van de data van zes retrospectieve studies met 624 patiënten werd aangetoond dat de aanwezigheid van positieve anti-AChR-antilichamen een risicofactor is voor het ontwikkelen van postoperatieve MG bij patiënten met een thymoom zonder preoperatieve myasthenie symptomen (RR = 5.53, 95% CI 2.36 – 12.96, en P<0.001).

Bij de behandeling van een thymoom (bijv. thymectomie) is kennis over de aanwezigheid van MG van belang, om een myasthene crisis (dat kan leiden tot overlijden) rondom de operatie te voorkomen. Thymoom-patiënten met MG worden daarom naast de longarts ook door een neuromusculair neuroloog geëvalueerd.

In een meta-analyse van Liu (2020) werd het risico op een myasthene crisis na een thymectomie bij patiënten met MG onderzocht. Eén van de inclusiecriteria voor de meta-analyse was de aanwezigheid van MG na een thymectomie. De aan- of afwezigheid van preoperatieve myasthenie symptomen wordt echter niet vermeld, waardoor onduidelijk is bij welk deel van de patiënten preoperatief sprake was van een subklinische MG. De analyse toonde aan dat een preoperatieve anti-AChR-antilichamen titer van > 100 (nm/L) een risicofactor is voor het ontwikkelen van een postoperatieve myasthene crisis.

Om een goed onderbouwde beslissing te maken wat betreft het standaard testen van anti-AChR-antilichamen zijn ook andere internationale richtlijnen belangrijk om in overweging mee te nemen. Volgens de guidelines van de NCCN moeten patiënten vóór de operatie worden geëvalueerd op tekenen en symptomen van myasthenia gravis en moeten ze medisch onder controle zijn voordat ze een chirurgische resectie ondergaan. (NCCN Guidelines Version 1.2023). Echter met het ontbreken van myasthenie symptomen, kan er nog steeds sprake zijn van een subklinische myasthenia gravis.

Medische voorzorgsmaatregelen worden uitgevoerd bij alle patiënten met positieve anti-AChR-antilichamen, bijvoorbeeld adequate medicamenteuze behandeling, minder spierverslappers bij anesthesie, meer aangepaste beademing tijdens de thymectomie en het minimaliseren van het risico op een postoperatieve myasthenische crisis volgens de richtlijn [Autoimmuun Myasthenia Gravis \(2022\)](#).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Er is geen extra belasting voor de patiënt bij het testen van anti-AChR-antilichamen aangezien geen extra prik nodig is en deze test meegenomen kan worden bij het algemene bloedonderzoek.

Het is belangrijk om de patiënten te informeren over het belang en de consequenties van dit onderzoek. Patiënten met subklinische MG moeten geïnformeerd worden over wat de toekomst kan brengen, door aandacht en bewustzijn voor MG te creëren tijdens een neurologisch consult vóór de thymectomie.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen studies gevonden die de kosten-effectiviteit onderzoeken wat betreft het testen van anti-AChR-antilichamen. Echter, de kosten voor deze test zijn laag. En omdat een thymoom een zeldzame ziekte is, verwacht de werkgroep geen relevante toename van kosten voor ziekenhuizen. De mogelijk minder complicaties en kortere opnameduur daarentegen resulteert in significante kostenreductie.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De hierboven genoemde interventie is haalbaar in de dagelijkse praktijk. Anti-AChR-antilichamen tests behoren niet altijd tot de routinediagnostiek van medische laboratoria in ziekenhuizen. De werkgroep stelt voor om het dan door te sturen naar een ander ziekenhuis. Hierdoor zullen wellicht langere wachttijden voor de diagnose ontstaan. Verder is het testen voor iedere patiënt met een thymoom in Nederland toegankelijk. Hierom verwacht de werkgroep geen problemen wat betreft de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie van de aanbeveling. Het is vooral belangrijk dat er een bewustwording is voor het belang van testen op subklinische MG en welke middelen hiervoor te gebruiken zijn.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Ondanks dat er geen literatuur uit de systematische search naar boven kwam, is gezien de zeer lage invasiviteit en de hoge haalbaarheid van het testen op anti-AChR-antilichamen gekozen voor een sterke aanbeveling, gezien het grote voordeel dat patiënten en behandelaren hebben wanneer zij bijtijds weten dat de patiënt positief test op MG.

- Test op anti-AChR-antilichamen bij alle patiënten met (verdenking op) een thymoom. De uitslag van de test is van belang voor de peri-operatieve zorg. In het geval dat er is besloten tot een resectie voordat de uitslag bekend is, beschouw dan de patiënt als positief.
- Verwijs naar een neuromusculaire neuroloog indien de uitslag positief is. Deze informeert de patiënten met subklinische MG over de consequenties en het mogelijke verloop van de zeldzame auto-immuunziekte

Kennislacunes

Bij deze uitgangsvraag zijn geen kennislacunes opgenomen.

Literatuur

- Liu C, Liu P, Zhang XJ, Li WQ, Qi G. Assessment of the risks of a myasthenic crisis after thymectomy in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis of 25 studies. *J Cardiothorac Surg.* 2020 Sep 29;15(1):270. doi: 10.1186/s13019-020-01320-x. PMID: 32993739; PMCID: PMC7526111.
- Lucchi M, Ricciardi R, Melfi F, Duranti L, Basolo F, Palmiero G, Murri L, Mussi A. Association of thymoma and myasthenia gravis: oncological and neurological results of the surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 May;35(5):812-6; discussion 816. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.01.014. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19237289.
- Marcuse F, Hochstenbag M, Hoeijmakers JGJ, Hamid MA, Damoiseaux J, Maessen J, De Baets M. Subclinical myasthenia gravis in thymomas. *Lung Cancer.* 2021 Feb;152:143-148. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.12.010. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33401082.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thymomas and Thymic Carcinomas Guidelines. Version 1.2023 — December 15, 2022
- Tang M, Shao Y, Dong J, Gao X, Wei S, Ma J, Hong Y, Li Z, Bi T, Yin Y, Zhang W, Liu W. Risk factors for postoperative myasthenia gravis in patients with thymoma without myasthenia gravis: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2023 Feb 8;13:1061264. doi: 10.3389/fonc.2023.1061264. PMID: 36845745; PMCID: PMC9944936.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Lefevre CM, Payet CA, Fayet OM, Maillard S, Truffault F, Bondet V, Duffy D, de Montpreville V, Ghigna MR, Fadel E, Mansuet-Lupo A, Alifano M, Validire P, Gossot D, Behin A, Eymard B, Berrh-Aknin S, Le Panse R. Risk factors associated with myasthenia gravis in thymoma patients: The potential role of thymic germinal centers. <i>J Auto-immun.</i> 2020 Jan;106:102337. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102337. Epub 2019 Oct 5. PMID: 31594658.	Past niet bij de PICO's: andere populatie
Geng Y, Zhang H, Wang Y. Risk factors of myasthenia crisis after thymectomy among myasthenia gravis patients: A meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2020 Jan;99(1):e18622. doi: 10.1097/MD.00000000000018622. Erratum in: <i>Medicine (Baltimore).</i> 2022 Jun 03;101(22):e29480. PMID: 31895819; PMCID: PMC6946543.	Past niet bij de PICO's: andere populatie
Liu C, Liu P, Zhang XJ, Li WQ, Qi G. Assessment of the risks of a myasthenic crisis after thymectomy in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis of 25 studies. <i>J Cardiothorac Surg.</i> 2020 Sep 29;15(1):270. doi: 10.1186/s13019-020-01320-x. PMID: 32993739; PMCID: PMC7526111.	Past niet bij de PICO's: andere populatie
Coppedè F, Ricciardi R, Denaro M, De Rosa A, Provenzano C, Bartoccioni E, Baggiani A, Lucchi M, Mussi A, Migliore L. Association of the DNMT3B -579G>T polymorphism with risk of thymomas in patients with myasthenia gravis. <i>PLoS One.</i> 2013 Nov 19;8(11):e80846. doi: 10.1371/journal.pone.0080846. PMID: 24260492; PMCID: PMC3834310.	Past niet bij de PICO's: andere populatie
Yoshikawa H. [Indication of extended thymectomy in patients with myasthenia gravis]. <i>Rinsho Shinkeigaku.</i> 2012;52(11):1053-5. Japanese. doi: 10.5692/clinicalneuro.52.1053. PMID: 23196513.	Publicatie in japaans.
Gurowich L, Yiin G, Maxwell A, Rice A. Post-thymectomy myasthenia gravis: a case report and systematic review of literature. <i>BMJ Case Rep.</i> 2021 Dec 2;14(12):e246005. doi:	PDF niet gevonden

10.1136/bcr-2021-246005. Erratum in: BMJ Case Rep. 2022 May 11;15(5): PMID: 34857591; PMCID: PMC8640658.	
Liu C, Liu P, Zhang XJ, Li WQ, Qi G. Assessment of the risks of a myasthenic crisis after thymectomy in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis of 25 studies. J Cardiothorac Surg. 2020 Sep 29;15(1):270. doi: 10.1186/s13019-020-01320-x. PMID: 32993739; PMCID: PMC7526111.	Publicatie in chinees.
Truffault F, de Montpreville V, Eymard B, Sharshar T, Le Panse R, Berrih-Aknin S. Thymic Germinal Centers and Corticosteroids in Myasthenia Gravis: an Immunopathological Study in 1035 Cases and a Critical Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2017 Feb;52(1):108-124. doi: 10.1007/s12016-016-8558-3. PMID: 27273086.	Past niet bij de PICO's: andere populatie
Synmon B, Rawat S, Kynta R, Hussain M, Sharma SR, Lyngdoh BS, Wankhar B, Hynniewta Y. Clinical spectrum of myasthenia gravis: An institute experience over 8 years from North East India. J Family Med Prim Care. 2022 Nov;11(11):7158-7162. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_617_22. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36993138; PMCID: PMC10041265.	Past niet bij de PICO's: andere populatie
Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, Melms A, Tackenberg B, Schalke B, Schneider-Gold C, Zimprich F, Meuth SG, Wiendl H. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. J Neurol. 2016 Aug;263(8):1473-94. doi: 10.1007/s00415-016-8045-z. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26886206; PMCID: PMC4971048.	Past niet bij de PICO's: andere populatie

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: NVALT Mediastinale tumoren	
Uitgangsvraag/modules: Hoe dient het follow-up beleid (termijnen, betrokken specialisten, diagnostische tests) voor subklinische myasthenie-patiënten te zijn?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 6 juni 2023
Periode: vanaf 2007	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies van der Wal	Rayyan review: https://rayyan.ai/reviews/690704
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
<p>Toelichting:</p> <p>Voor deze vraag is gezocht op de elementen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - thymoom/ thymectomy - anti-AChR-antilichamen 	
<p>Te gebruiken voor richtlijnen tekst:</p> <p><u>Nederlands</u></p> <p>In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 6 juni 2023 systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies over thymoom/ thymectomy en anti-AChR-antilichamen. De literatuurzoekactie leverde 618 unieke treffers op.</p> <p><u>Engels</u></p> <p>On the 6th of June 2023, a systematic search was performed in the databases Embase.com and Ovid/Medline for systematic reviews, RCTs and observational studies about thymoma/ thymectomy and anti-AChR antibodies. The search resulted in 618 unique hits.</p>	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	43	21	43
RCT	117	63	126

Observationele studies	424	218	449
Totaal	584	302	618*

*in Rayyan

Zoekstrategie

Embase.com

No.	Query	Results
#13	#10 OR #11 OR #12	584
#12	#5 AND (#8 OR #9) NOT (#10 OR #11) = observatieel	424
#11	#5 AND #7 NOT #10 = RCT	117
#10	#5 AND #6 = SR	43
#9	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR ((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab))	1414463 9
#8	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	7673769
#7	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3803710
#6	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR	932860

	synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	
#5	#4 AND [2007-2023]/py	1157
#4	#3 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT (('adolescent'/exp OR 'child'/exp OR adolescent*:ti,ab,kw OR child*:ti,ab,kw OR schoolchild*:ti,ab,kw OR infant*:ti,ab,kw OR girl*:ti,ab,kw OR boy*:ti,ab,kw OR teen:ti,ab,kw OR teens:ti,ab,kw OR teenager*:ti,ab,kw OR youth*:ti,ab,kw OR pediatr*:ti,ab,kw OR paediatr*:ti,ab,kw OR puber*:ti,ab,kw) NOT ('adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'middle aged'/exp OR adult*:ti,ab,kw OR man:ti,ab,kw OR men:ti,ab,kw OR woman:ti,ab,kw OR women:ti,ab,kw))	1889
#3	#1 AND #2	2779
#2	'cholinergic receptor antibody'/exp OR 'cholinergic receptor'/exp OR (((acetylcholin* OR 'acetyl cholin*' OR antiacetylcholin* OR ach OR cholinergic) NEAR/3 (receptor* OR antibod* OR autoantibod*)):ti,ab,kw) ORachr*:ti,ab,kw	84817
#1	'thymoma'/exp OR 'thymoma*':ti,ab,kw OR 'good syndrome*':ti,ab,kw OR 'good s syndrome*':ti,ab,kw OR 'lipofibroadenoma*':ti,ab,kw OR thymolipoma*':ti,ab,kw OR 'thymofibroliipoma*':ti,ab,kw OR 'thymectomy'/exp OR 'thymectom*':ti,ab,kw	29780

Ovid/Medline

#	Searches	Results
13	10 or 11 or 12	302
12	(5 and (8 or 9)) not (10 or 11) = observationeel	218
11	(5 and 7) not 10 = RCT	63
10	5 and 6 = SR	21
9	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 Cl).ab.))	5437927
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4453456
7	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2595280
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3	672162

	(review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	
5	limit 4 to yr="2007 -Current"	660
4	3 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not ((Adolescent/ or Child/ or Infant/ or adolescen*.ti,ab,kf. or child*.ti,ab,kf. or schoolchild*.ti,ab,kf. or infant*.ti,ab,kf. or girl*.ti,ab,kf. or boy*.ti,ab,kf. or teen.ti,ab,kf. or teens.ti,ab,kf. or teenager*.ti,ab,kf. or youth*.ti,ab,kf. or pediater*.ti,ab,kf. or paediatr*.ti,ab,kf. or puber*.ti,ab,kf.) not (Adult/ or adult*.ti,ab,kf. or man.ti,ab,kf. or men.ti,ab,kf. or woman.ti,ab,kf. or women.ti,ab,kf.))	1297
3	1 and 2	1396
2	exp Receptors, Cholinergic/ or ((acetylcholin* or 'acetyl cholin*' or antiacetylcholin* or ach or cholinergic) adj3 (receptor* or antibod* or autoantibod*).ti,ab,kf. orachr*.ti,ab,kf.	62941
1	exp Thymoma/ or 'thymoma*.ti,ab,kf. or 'good syndrome*.ti,ab,kf. or 'good s syndrome*.ti,ab,kf. or 'lipofibroadenoma*.ti,ab,kf. or thymolipoma*.ti,ab,kf. or 'thymofibroliipoma*.ti,ab,kf. or exp Thymectomy/ or 'thymectom*.ti,ab,kf.	21325

Module 2 Lab-analyses voor vaststellen paraneoplastische syndromen

Leeswijzer:

Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (i.p.v. hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van laboratoriumanalyses voor het vaststellen van paraneoplastische syndromen bij de aanvullende diagnostiek en het opstellen van een behandelplan voor mensen met (verdenking op) thymustumor?

Introductie

Paraneoplastische verschijnselen komen regelmatig voor bij patiënten met een thymoom, in tegenstelling tot bij thymuscarcinomen. De meest voorkomende paraneoplastische syndromen bij thymomen zijn: myasthenia gravis, aplastische anemie en hypogammaglobulinemie. Kennis over de aanwezigheid van onderliggende paraneoplastische aandoeningen bij patiënten met een thymoom is zinvol om de kans op complicaties rondom het behandeltraject te verkleinen, en eventuele klachten te verminderen. Deze module geeft advies over welke laboratoriumanalyses geïndiceerd zijn bij een patiënt met een verdenking op een thymustumor.

For the international exchange of this literature review, the next part is written in English.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the role of laboratory analyses for identifying paraneoplastic syndromes in further diagnosis and treatment planning for people with (suspected) thymic tumour?

- P:** adults with (suspected) thymomas and thymic carcinomas;
I: laboratory analyses to identify paraneoplastic syndromes;
C: geen laboratory analyses to identify paraneoplastic syndromes;
O: survival, Adverse events (e.g. myasthenic crisis), Quality of Life, Time to diagnosis.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered complications and mortality as a critical outcome measure for decision making; and Quality of Life, Time to diagnosis as an important outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Overall survival: Time to death from any cause.
- Progression-free survival: Time from randomization or initiation of treatment to the occurrence of disease progression or death from any cause.
- Adverse events: Grade 3 or higher adverse events of any cause.
- Quality of life: Quality of life measured by a validated instrument.
- Time to diagnosis: is the interval from first alert symptoms to the diagnosis of a disease in a patient

The working group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference:

- Overall survival: >16 weeks **and** hazard ratio (HR)<0.7
- Progression-free survival: >16 weeks **and** HR<0.7
- Adverse events: absolute difference >5% for lethal complications, or >25% for serious complications
- Quality of life: depending on the questionnaire, e.g. EQ-5D-3L

Search and select (Methods)

The databases Embase and Ovid/Medline were searched from January 2007 to October 2023 with relevant search terms. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 730 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICO;
- The intervention and comparison had to be as defined in the PICO;
- One or more reported outcomes had to be as defined in the PICO;
- Research type: Systematic review of randomized controlled trials or observational studies;
- Articles written in English or Dutch

31 publications were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 31 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included.

Results

No studies were included in the analysis of the literature.

Summary of literature

Description of studies

Not applicable.

Results

Overall survival, progression-free survival, adverse events, quality of life, time to diagnosis

No studies were found that directly compared testing with not testing for paraneoplastic syndromes in patients with (suspected) thymomas and thymic carcinomas on the outcomes: Overall survival, progression-free survival, adverse events, quality of life, time to diagnosis

Level of evidence of the literature

Overall survival, progression-free survival, adverse events, quality of life, time to diagnosis

The level of evidence for the comparison testing versus not testing for paraneoplastic syndromes in patients with (suspected) thymomas and thymic carcinomas could not be assessed for the outcomes: Overall survival, progression-free survival, adverse events, quality of life, time to diagnosis

Conclusions

GRADE	No studies were found on the effectiveness of testing for paraneoplastic syndromes compared with not testing for paraneoplastic syndromes for the outcomes: Overall survival, progression-free survival, adverse events, quality of life, time to diagnosis in patients with (suspected) thymomas and thymic carcinomas
--------------	---

	Source: -
--	-----------

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een literatuuronderzoek verricht naar het wel of niet testen op onderliggende paraneoplastische aandoeningen om overleving en kwaliteit van leven te verhogen, en complicaties en de tijd tot diagnose te verlagen in patiënten met (verdenking op) een epitheliale thymustumor. Er zijn geen studies gevonden die een vergelijking maken tussen het wel of niet testen, maar er kwam wel een aantal studies naar boven die het belang van kennis over paraneoplastische syndromen bekeken.

Een systematische review van Zhao (2020) waarbij de associatie tussen chirurgisch verwijderde thymomen en paraneoplastische syndromen werd onderzocht toonde 123 verschillende paraneoplastische syndromen aan bij 507 patiënten met een thymoom. De vijf meest voorkomende paraneoplastische syndromen waren myasthenia gravis, aplastische anemie, lichen planus, hypogammaglobulinemie (Good syndroom) en limbische encefalitis. Na thymectomie (al dan niet in combinatie met aanvullende behandeling) was bij 76% van de patiënten sprake van een herstel van het paraneoplastische syndroom. Echter bij 21% van de patiënten trad in het grootste deel binnen twee jaar na de operatie een terugkeer van klachten of nieuwe klachten van een paraneoplastisch syndroom op. Herstel van het paraneoplastisch syndroom is geassocieerd met een verbeterde overleving.

Een cohort studie van Bernard (2015) beschreef de klinische kenmerken, behandeling en uitkomsten van auto-immuunaandoeningen in een cohort van 85 patiënten met een thymoom. Deze aandoeningen konden zowel preoperatief, rondom een thymectomie of postoperatief ontstaan. Het klinisch beeld, de pathologie of aanwezigheid van een preoperatieve auto-immuunaandoening, waren geen risicofactor voor het ontwikkelen van postoperatieve auto-immuunverschijnselen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Meer kennis over de aanwezigheid van onderliggende paraneoplastische aandoeningen bij patiënten met een thymoom is zinvol voor patiënten, om de kans op complicaties rondom het behandeltraject te verkleinen, en eventuele klachten te verminderen.

Kosten (middelenbeslag)

De aanbevelingen nemen geen extra kosten met zich mee

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er worden geen problemen voorzien wat betreft implementatie en haalbaarheid

Aanbeveling(en)

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er zijn geen studies gevonden die het diagnostisch traject goed kunnen onderbouwen, maar er is wel een aantal studies die het belang van kennis over paraneoplastische syndromen benadrukken. Deze aanbeveling is daarmee expert-based, geformuleerd op basis van waar patiënten behoefte aan hebben en wat in de praktijk als goede standaard wordt gezien.

Verricht in het diagnostisch traject bij alle patiënten onderzoek naar myasthenia gravis door het bepalen van anti-acetylcholinereceptor antistoffen.

Overweeg aan het begin van het diagnostisch traject en bij follow-up bij recidiverende infecties het testen op:

- Totaal IgG plus subclassificatie
- Lymfocytenspectrum (CD4 en CD8)

Overweeg aan het begin van het diagnostisch traject en bij follow-up bij een anemie te testen op:

- reticulocyten

Kennislacunes

Goed klinimetrisch onderzoek naar de specificiteit en sensitiviteit van de aanbevolen tests, en of overleving verbetert wanneer paraneoplastische syndromen zijn vastgesteld

Literatuur

Bernard C, Frih H, Pasquet F, Kerever S, Jamilloux Y, Tronc F, Guibert B, Isaac S, Devouassoux M, Chalabreysse L, Broussolle C, Petiot P, Girard N, Sève P. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. *Autoimmun Rev.* 2016 Jan;15(1):82-92. doi: 10.1016/j.autrev.2015.09.005. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26408958.

Zhao J, Bhatnagar V, Ding L, Atay SM, David EA, McFadden PM, Stamnes S, Lechtholz-Zey E, Wightman SC, Detterbeck FC, Kim AW. A systematic review of paraneoplastic syndromes associated with thymoma: Treatment modalities, recurrence, and outcomes in resected cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Jul;160(1):306-314.e14. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.052. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31982129.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Lesire B, Durieux V, Grigoriu B, Girard N, Berghmans T. Management of thymoma associated autoimmune pure red cell aplasia: Case report and systematic review of the literature. <i>Lung Cancer.</i> 2021 Jul;157:131-146. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.05.010. Epub 2021 May 11. PMID: 34049719.	Past niet bij de PICO's: andere onderzoeksvraag
Geng Y, Zhang H, Wang Y. Risk factors of myasthenia crisis after thymectomy among myasthenia gravis patients: A meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2020 Jan;99(1):e18622. doi: 10.1097/MD.00000000000018622. Erratum in: <i>Medicine (Baltimore).</i> 2022 Jun 03;101(22):e29480. PMID: 31895819; PMCID: PMC6946543.	Past niet bij de PICO's: andere populatie
Liu C, Liu P, Zhang XJ, Li WQ, Qi G. Assessment of the risks of a myasthenic crisis after thymectomy in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis of 25 studies. <i>J Cardiothorac Surg.</i> 2020 Sep 29;15(1):270. doi: 10.1186/s13019-020-01320-x. PMID: 32993739; PMCID: PMC7526111.	Publicatie in chinees.
Zhao J, Bhatnagar V, Ding L, Atay SM, David EA, McFadden PM, Stamnes S, Lechtholz-Zey E, Wightman SC, Detterbeck FC, Kim AW. A systematic review of paraneoplastic syndromes associated with thymoma: Treatment modalities, recurrence, and outcomes in resected cases. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2020 Jul;160(1):306-314.e14. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.052. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31982129.	Past niet bij de PICO's: andere populatie
Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Thymoma and immunodeficiency (Good syndrome): a report of 2 unusual cases and review of the literature. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2007	Past niet bij de PICO's: andere populatie

Feb;98(2):185-90. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60695-3. PMID: 17304889; PMCID: PMC3102047.	
Shi Y, Wang C. When the Good Syndrome Goes Bad: A Systematic Literature Review. <i>Front Immunol.</i> 2021 May 25;12:679556. doi: 10.3389/fimmu.2021.679556. PMID: 34113351; PMCID: PMC8185358.	Past niet bij de PICO's: andere onderzoeksvraag
Álvarez-Velasco R, Gutiérrez-Gutiérrez G, Trujillo JC, Martínez E, Segovia S, Arribas-Velasco M, Fernández G, Paradas C, Vélez-Gómez B, Casasnovas C, Nedkova V, Guerrero-Sola A, Ramos-Fransi A, Martínez-Piñeiro A, Pardo J, Sevilla T, Gómez-Caravaca MT, López de Munain A, Jericó I, Pelayo-Negro AL, Martín MA, Morgado Y, Mendoza MD, Pérez-Pérez H, Rojas-García R, Turon-Sans J, Querol L, Gallardo E, Illa I, Cortés-Vicente E. Clinical characteristics and outcomes of thymoma-associated myasthenia gravis. <i>Eur J Neurol.</i> 2021 Jun;28(6):2083-2091. doi: 10.1111/ene.14820. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33721382.	Past niet bij de PICO's: andere vergelijking
Hishida T, Asamura H, Yoshida K, Tsuboi M, Yokoi K, Toyooka S, Matsumura A, Tagawa T, Okumura M. Clinical features and prognostic impact of coexisting autoimmune disease other than myasthenia gravis in resected thymomas: analysis of a Japanese multi-institutional retrospective database. <i>Eur J Cardiothorac Surg.</i> 2021 Apr 13;59(3):641-649. doi: 10.1093/ejcts/ezaa362. PMID: 33188679.	Past niet bij de PICO's: andere onderzoeksvraag
Huan X, Ruan Z, Zhao R, Su M, Ning F, Zou Z, Tan S, Luo L, Yang S, Shi J, Liu Y, Jiang Q, Xi J, Chang T, Luo S, Zhao C; Pan-Yangtze River Delta Alliance for Neuromuscular Disorders (PYDAN). Myasthenic crisis in thymoma-associated myasthenia gravis: a multicenter retrospective cohort study. <i>Neuromuscul Disord.</i> 2023 Oct;33(10):782-787. doi: 10.1016/j.nmd.2023.09.005. Epub 2023 Sep 22. PMID: 37783628.	Past niet bij de PICO's: andere vergelijking
Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, Sano A, Takamoto S, Ohtsu H. Postthymectomy myasthenia gravis: relationship with thymoma and antiacetylcholine receptor antibody. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2008 Sep;86(3):941-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.04.070. PMID: 18721587.	Past niet bij de PICO's: andere populatie
Xavier RD, Devaraj S, Sadasivam V, Prakasam O, Menon N, Hariharan A, Sundaramoorthi T. Thymoma associated with pure red cell aplasia: a case report and literature review. <i>Indian J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2020 Jul;36(4):404-408. doi: 10.1007/s12055-019-00875-2. Epub 2020 Mar 4. PMID: 33061149; PMCID: PMC7525650.	Past niet bij de PICO's: andere populatie
Tormoehlen LM, Pascuzzi RM. Thymoma, myasthenia gravis, and other paraneoplastic syndromes. <i>Hematol Oncol Clin North Am.</i> 2008 Jun;22(3):509-26. doi: 10.1016/j.hoc.2008.03.004. PMID: 18514130.	Verkeerde studie type
Oda K, Imanaga T, Maruyama R, Kato K, Yatera K, Mukae H. A Case of Delayed Complication with Good Syndrome After Thymectomy to Treat Type A Thymoma. <i>Haigan</i> , 2012, Volume 52, Issue 3, Pages 305-309, Released on J-STAGE August 07, 2012, Online ISSN 1348-9992, Print ISSN 0386-9628.	Publicatie in japaans
Liu HS, Ren HT, Zhou LX, Li SQ, Peng B, Cui LY, Guan HZ. [Clinical analysis of paraneoplastic neurological syndrome associated with thymoma]. <i>Zhonghua Yi Xue Za Zhi.</i> 2017 Sep 19;97(35):2770-2774. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.35.013. PMID: 28954337.	Publicatie in chinees.
Zaman M, Huissoon A, Buckland M, Patel S, Alachkar H, Edgar JD, Thomas M, Arumugakani G, Baxendale H, Burns S, Williams AP, Jolles S, Herriot R, Sargur RB, Arkwright PD. Clinical and laboratory features of seventy-eight UK patients with Good's syndrome (thymoma and hypogammaglobulinaemia). <i>Clin Exp Immunol.</i> 2019 Jan;195(1):132-138. doi: 10.1111/cei.13216. Epub 2018 Oct 21. PMID: 30216434; PMCID: PMC6300645.	Past niet bij de PICO's: andere populatie

Khawaja MR, Nelson RP Jr, Miller N, Badve SS, Loehrer E, Czader M, Perkins SM, Kesler K, Loehrer PJ Sr. Immune-mediated diseases and immunodeficiencies associated with thymic epithelial neoplasms. <i>J Clin Immunol</i> . 2012 Jun;32(3):430-7. doi: 10.1007/s10875-011-9644-1. Epub 2012 Jan 8. PMID: 22228568.	Past niet bij de PICO's: andere onderzoeksvraag
Ishizuchi K, Takizawa T, Ohnuki Y, Sekiguchi K, Motegi H, Oyama M, Nakahara J, Shiina T, Suzuki S. Immunodeficiency in patients with thymoma-associated myasthenia gravis. <i>J Neuroimmunol</i> . 2022 Oct 15;371:577950. doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.577950. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35994947.	Past niet bij de PICO's: andere onderzoeksvraag
Sousa B, Araújo A, Amaro T, Azevedo I, Soares M, Sousa O. Malignant thymomas--the experience of the Portuguese Oncological Institute, Porto, and literature review. <i>Rev Port Pneumol</i> . 2007 Jul-Aug;13(4):553-85. English, Portuguese. PMID: 17898913.	Past niet bij de PICO's: andere onderzoeksvraag
Cacho-Díaz B, Salmerón-Moreno K, Lorenzana-Mendoza NA, Texcocano J, Arrieta O. Myasthenia gravis as a prognostic marker in patients with thymoma. <i>J Thorac Dis</i> . 2018 May;10(5):2842-2848. doi: 10.21037/jtd.2018.04.95. PMID: 29997948; PMCID: PMC6006064.	Past niet bij de PICO's: andere populatie
Martinka I, Fuloová M, Schnorrer M, Cibulčík F, Špalek P. Myasthenia Gravis Associated with Thymoma - A Cohort of Patients in the Slovak Republic (1978-2015). <i>Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie - Volume 79, Issue 5, pp. 552-559 - published 2016-01-01.</i>	Publicatie in Tsjechisch
Moriyama S, Yano M, Haneda H, Okuda K, Kawano O, Sakane T, Oda R, Watanabe T, Nakanishi R. Pure red cell aplasia associated with thymoma: a report of a single-center experience. <i>J Thorac Dis</i> . 2018 Aug;10(8):5066-5072. doi: 10.21037/jtd.2018.07.14. PMID: 30233881; PMCID: PMC6129890.	Past niet bij de PICO's: andere vergelijking
Nabe Y, Hashimoto T, Tanaka K, Fujita Y, Yoshimatsu K, Nemoto Y, Oyama R, Matsumiya H, Mori M, Kanayama M, Taira A, Shinohara S, Kuwata T, Takenaka M, Tashima Y, Kuroda K, Tanaka F. Relationship between anti-acetylcholine receptor antibodies and the development of post-thymectomy myasthenia gravis in patients with thymoma: a single-center experience. <i>Gland Surg</i> . 2021 Aug;10(8):2408-2413. doi: 10.21037/gs-21-287. PMID: 34527552; PMCID: PMC8411078.	Past niet bij de PICO's: andere populatie
Kim A, Choi SJ, Kang CH, Lee S, Son H, Kim JA, Shin JY, Kim SM, Hong YH, Sung JJ. Risk factors for developing post-thymectomy myasthenia gravis in patients with thymoma. <i>Muscle Nerve</i> . 2021 Apr;63(4):531-537. doi: 10.1002/mus.27169. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33434360.	Past niet bij de PICO's: andere onderzoeksvraag
Yamada Y, Yoshida S, Iwata T, Suzuki H, Tagawa T, Mizobuchi T, Kawaguchi N, Yoshino I. Risk factors for developing postthymectomy myasthenia gravis in thymoma patients. <i>Ann Thorac Surg</i> . 2015 Mar;99(3):1013-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.10.068. Epub 2015 Jan 27. PMID: 25633463.	Past niet bij de PICO's: andere onderzoeksvraag
Jiang D, Wu M. Thymectomy resulted in complete remission of pure red cell aplasia when associated with thymoma. <i>Thorac Cardiovasc Surg</i> . 2010 Jun;58(4):235-6. doi: 10.1055/s-0029-1240828. Epub 2010 May 31. PMID: 20514581.	Verkeerde studie type
Dias M, Rosa JL, Soares M, Fernandes A, Manita M, Maciel J, Calvino P. Thymoma and myasthenia gravis - an observational study at a tertiary center. <i>Port J Card Thorac Vasc Surg</i> . 2022 Jul 3;29(2):31-38. doi: 10.48729/pjctvs.275. PMID: 35780415.	Past niet bij de PICO's: andere onderzoeksvraag
Bernard C, Frih H, Pasquet F, Kerever S, Jamilloux Y, Tronc F, Guibert B, Isaac S, Devouassoux M, Chalabreysse L, Broussolle C, Petiot P, Girard N, Sève P. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. <i>Autoimmun Rev</i> . 2016	Past niet bij de PICO's: andere onderzoeksvraag

Jan;15(1):82-92. doi: 10.1016/j.autrev.2015.09.005. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26408958.	
van der Marel J, Pahlplatz PV, Steup WH, Hendriks ER. Thymoma with paraneoplastic syndromes, Good's syndrome, and pure red cell aplasia. J Thorac Oncol. 2007 Apr;2(4):325-6. doi: 10.1097/01.JTO.0000263717.92191.f7. PMID: 17409806.	Verkeerde studie type
De Rosa A, Fornili M, Maestri Tassoni M, Guida M, Baglietto L, Petrucci L, Chella A, Melfi F, Lucchi M, Ricciardi R. Thymoma-associated myasthenia gravis: Clinical features and predictive value of antiacetylcholine receptor antibodies in the risk of recurrence of thymoma. Thorac Cancer. 2021 Jan;12(1):106-113. doi: 10.1111/1759-7714.13724. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33142021; PMCID: PMC7779191.	Past niet bij de PICO's: andere populatie
Solimani F, Maglie R, Pollmann R, Schmidt T, Schmidt A, Ishii N, Tackenberg B, Kirschbaum A, Didona D, Pickert J, Eming R, Hashimoto T, Hertl M. Thymoma-Associated Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome-From Pemphigus to Lichenoid Dermatitis. Front Immunol. 2019 Jun 21;10:1413. doi: 10.3389/fimmu.2019.01413. PMID: 31293579; PMCID: PMC6598597.	Verkeerde studie type
Ni J, Zhang J, Chen Y, Wang W, Liu J. Variable clinical characteristics and laboratory results in five patients with Chinese Good's syndrome (thymoma and hypogammaglobulinemia): an 8-year retrospective analysis in a university hospital in China. BMC Immunol. 2021 Aug 3;22(1):50. doi: 10.1186/s12865-021-00441-9. PMID: 34344301; PMCID: PMC8328998.	Past niet bij de PICO's: andere populatie

Literature search strategy

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: NVALT Mediastinale tumoren	
Uitgangsvraag/modules: Wat is de plaats van laboratoriumanalyses voor het vaststellen van paraneoplastische syndromen bij de verdere diagnostiek en behandelplanning voor mensen met (verdenking op) thymustumor?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 18 oktober 2023
Periode: vanaf 2007	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies van der Wal	Rayyan review: https://rayyan.ai/reviews/814445
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: <ul style="list-style-type: none"> - thymustumor (thymoom/ thymuscarcinoom) - (bepaalde) laboratoriumanalyses Het sleutelartikel met PMID 17304889 wordt gevonden met deze search. PMID 9861237 voldoet niet aan de gestelde tijdslijmitering (is van 1998).	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 18 oktober 2023 systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies over (bepaalde) laboratoriumanalyses bij (verdenking op) thymustumor. De literatuurzoekactie leverde 730 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	45	22	45
RCT	145	48	161
Observationele studies	497	239	524
Totaal	687	309	730*

*in Rayyan

Zoekstrategie

Embase.com

No	Query	Results
#1	'thymic neoplasm'/exp OR (((thymus OR thymic) NEAR/4 (carcinoma* OR adenocarcinoma*)):ti,ab,kw) OR 'thymoma*':ti,ab,kw OR 'good syndrom*':ti,ab,kw OR 'good s syndrom*':ti,ab,kw OR 'lipofibroadenoma*':ti,ab,kw OR thymolipoma*':ti,ab,kw OR 'thymofibrolipoma*':ti,ab,kw OR (((thymus OR thymic) NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR metasta* OR carcinoid* OR lymphoma* OR neoplastic OR neoplasia* OR sarcoma* OR choriocarcinoma* OR seminoma* OR teratoma* OR melanoma* OR neuroblastoma* OR ganglioneuroblastoma* OR hemangioma*)):ti,ab,kw)	25441
#2	'cholinergic receptor antibody'/exp OR 'cholinergic receptor'/exp OR (((acetylcholin* OR 'acetyl cholin*' OR antiacetylcholin* OR ach OR cholinergic) NEAR/3 (receptor* OR anti* OR autoantibod*)):ti,ab,kw) ORachr*:ti,ab,kw	88328
#3	'radioimmunoassay'/exp OR 'radioimmune assay*':ti,ab,kw OR 'radioimmunoassay*':ti,ab,kw OR 'radio immunoassay*':ti,ab,kw OR 'radioimmunochemical assay*':ti,ab,kw OR 'radioimmunodetection':ti,ab,kw OR 'radioimmunosorbent test*':ti,ab,kw OR 'ria':ti,ab,kw	129254
#4	'pure red cell anemia'/exp OR (('pure red cell' OR erythrocyte* OR erythroid) NEAR/3 (aplasia* OR anaemia OR anemia)):ti,ab,kw) OR prca:ti,ab,kw	6299
#5	'bone marrow biopsy'/exp OR ('bone marrow'/exp AND ('biopsy'/exp OR 'cytology'/de OR 'aspiration cytology'/exp OR 'cytopathology'/exp)) OR (((('bone marrow' OR bm) NEAR/3 (biops* OR biopt OR smear* OR examin* OR aspirat* OR fna OR fnac OR fnab OR cytolog* OR cytopatholog*)):ti,ab,kw)	90239
#6	'antinuclear antibody'/exp OR 'antinuclear antibody test'/exp OR (((antinuclear OR antinucleus) NEAR/3 (antibod* OR autoantibod* OR factor* OR glubulin* OR serum)):ti,ab,kw) OR (((nuclear OR nucleus) NEAR/3 antibod*)):ti,ab,kw)	41587
#7	'dna antibody'/exp OR (((dna OR 'deoxyribonucleic acid' OR 'antideoxyribonucleic acid' OR 'desoxyribonucleic acid') NEAR/3 anti*)):ti,ab,kw)	18480
#8	('b lymphocyte'/exp OR 'b lymphocyte*':ti,ab,kw OR 'b cell*':ti,ab,kw) AND 'peripheral blood':ti,ab,kw OR ((peripher* NEAR/3 ('b cell*' OR 'b lymphocyte*')):ti,ab,kw)	38440
#9	'immunoglobulin g'/exp OR 'immunoglobulin g1'/exp OR 'immunoglobulin g2'/exp OR 'immunoglobulin g2a'/exp OR 'immunoglobulin g2b'/exp OR 'immunoglobulin g3'/exp OR 'immunoglobulin g4'/exp OR igg*:ti,ab,kw OR 'ig g':ti,ab,kw OR 'ig g1*':ti,ab,kw OR 'ig g2*':ti,ab,kw OR 'ig g3*':ti,ab,kw OR 'ig g4*':ti,ab,kw OR (((immunoglobulin* OR gammaglobulin* OR 'immune globulin*' OR 'immuno globulin*')) NEAR/3 (g OR gamma OR g1* OR g2* OR g3* OR g4* OR 'g 1*' OR 'g 2*' OR 'g 3*' OR 'g 4*')):ti,ab,kw)	369769
#10	'hemoglobin'/exp OR 'hemoglobin blood level'/exp OR hb:ti,ab,kw OR ferrohaemoglobin*:ti,ab,kw OR ferrohämoglobin*:ti,ab,kw OR hemoglobin*:ti,ab,kw OR haemoglobin*:ti,ab,kw	595908
#11	'reticulocyte'/exp OR 'reticulocyte count'/exp OR reticulocyte*:ti,ab,kw	30202
#12	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1329875
#13	#1 AND #12	3719
#14	#13 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT (('adolescent'/exp OR 'child'/exp OR adolescent*:ti,ab,kw OR child*:ti,ab,kw OR schoolchild*:ti,ab,kw OR infant*:ti,ab,kw OR girl*:ti,ab,kw OR boy*:ti,ab,kw OR teen:ti,ab,kw OR teens:ti,ab,kw OR teenager*:ti,ab,kw OR youth*:ti,ab,kw OR pediater*:ti,ab,kw OR paediatr*:ti,ab,kw OR puber*:ti,ab,kw) NOT ('adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'middle aged'/exp OR adult*:ti,ab,kw OR man:ti,ab,kw OR men:ti,ab,kw OR woman:ti,ab,kw OR women:ti,ab,kw))	2438
#15	#14 AND [2007-2023]/py	1460
#16	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab)	969195

	OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	
#1 7	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3892145
#1 8	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	7880235
#1 9	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab))	1449179 7
#2 0	#15 AND #16 = SR	45
#2 1	#15 AND #17 NOT #20 = RCT	145
#2 2	#15 AND (#18 OR #19) NOT (#20 OR #21) = observationeel	497
#2 3	#20 OR #21 OR #22	687

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	exp Thymus Neoplasms/ or ((thymus or thymic) adj4 (carcinoma* or adenocarcinoma*)):ti,ab,kf. or 'thymoma*':ti,ab,kf. or 'good syndrom*':ti,ab,kf. or 'good s syndrom*':ti,ab,kf. or 'lipofibroadenoma*':ti,ab,kf. or thymolipoma*:ti,ab,kf. or 'thymofibrolipoma*':ti,ab,kf. or ((thymus or thymic) adj3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or tumour* or metasta* or carcinoid* or lymphoma* or neoplastic or neoplasia* or sarcoma* or choriocarcinoma* or seminoma* or teratoma* or melanoma* or neuroblastoma* or ganglioneuroblastoma* or hemangioma*)):ti,ab,kf.	18506

2	exp Receptors, Cholinergic/ or ((acetylcholin* or 'acetyl cholin*' or antiacetylcholin* or ach or cholinergic) adj3 (receptor* or anti* or autoantibod*)).ti,ab,kf. orachr*.ti,ab,kf.	66261
3	exp Radioimmunoassay/ or 'radioimmune assay*'.ti,ab,kf. or 'radioimmunoassay*'.ti,ab,kf. or 'radio immunoassay*'.ti,ab,kf. or 'radioimmunochemical assay*'.ti,ab,kf. or 'radioimmunodetection'.ti,ab,kf. or 'radioimmunosorbent test*'.ti,ab,kf. or 'ria'.ti,ab,kf.	108596
4	exp Red-Cell Aplasia, Pure/ or (('pure red cell' or erythrocyte* or erythroid) adj3 (aplasia* or anaemia or anemia)).ti,ab,kf. or prca.ti,ab,kf.	4260
5	(exp Bone Marrow/ and (exp Biopsy/ or exp Cytology/)) or (('bone marrow' or bm) adj3 (biops* or biopt or smear* or examinat* or aspirat* or fna or fnac or fnab or cytolog* or cytopatholog*)).ti,ab,kf.	23857
6	exp Antibodies, Antinuclear/ or ((antinuclear or antinucleus) adj3 (antibod* or autoantibod* or factor* or glubulin* or serum)).ti,ab,kf. or ((nuclear or nucleus) adj3 antibod*).ti,ab,kf.	24135
7	((dna or 'deoxyribonucleic acid' or 'antideoxyribonucleic acid' or 'desoxyribonucleic acid') adj3 anti*).ti,ab,kf.	23351
8	((exp B-Lymphocytes/ or 'b lymphocyte*'.ti,ab,kf. or 'b cell*'.ti,ab,kf.) and 'peripheral blood'.ti,ab,kf.) or (peripher* adj3 ('b cell*' or 'b lymphocyte*')).ti,ab,kf.	23104
9	exp Immunoglobulin G/ or igg*.ti,ab,kf. or 'ig g'.ti,ab,kf. or 'ig g1*'.ti,ab,kf. or 'ig g2*'.ti,ab,kf. or 'ig g3*'.ti,ab,kf. or 'ig g4*'.ti,ab,kf. or ((immunoglobulin* or gammaglobulin* or 'immune globulin*' or 'immuno globulin*') adj3 (g or gamma or g1* or g2* or g3* or g4* or 'g 1*' or 'g 2*' or 'g 3*' or 'g 4*')).ti,ab,kf.	268116
10	exp Hemoglobins/ or (hb or ferrohaemoglobin* or ferrohemooglobin* or hemoglobin* or haemoglobin*).ti,ab,kf.	276165
11	exp Reticulocytes/ or reticulocyte*.ti,ab,kf.	20819
12	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	803005
13	1 and 12	1924
14	13 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not ((Adolescent/ or Child/ or Infant/ or adolescen*.ti,ab,kf. or child*.ti,ab,kf. or schoolchild*.ti,ab,kf. or infant*.ti,ab,kf. or girl*.ti,ab,kf. or boy*.ti,ab,kf. or teen.ti,ab,kf. or teens.ti,ab,kf. or teenager*.ti,ab,kf. or youth*.ti,ab,kf. or pediater*.ti,ab,kf. or paediatr*.ti,ab,kf. or puber*.ti,ab,kf.)) not (Adult/ or adult*.ti,ab,kf. or man.ti,ab,kf. or men.ti,ab,kf. or woman.ti,ab,kf. or women.ti,ab,kf.))	1684
15	limit 14 to yr="2007 -Current"	797
16	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	700600
17	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2644886
18	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4557090
19	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms))	5534617

	or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*)))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multient* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	
20	15 and 16 = SR	22
21	(15 and 17) not 20 = RCT	48
22	(15 and (18 or 19)) not (20 or 21) = observationeel	239
23	20 or 21 or 22	309

Module 3 Beeldvormende diagnostiek voor patiënten met een verdenking op een thymustumor

Leeswijzer:

Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (in plaats van hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

Uitgangsvraag

Wat is de optimale beeldvormende diagnostiek voor patiënten met een verdenking op een thymustumor?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke factoren op een CT-scan zijn kenmerkend voor een TET?
2. Wat is de waarde van een aanvullende PET-CT voor diagnosticeren van een TET en detectie van metastasen op afstand bij patiënten met een verdenking van een thymustumor op CT-scan?

Introductie

In 95 percent of the cases, a thymic tumor is an incidental finding on a CT-scan that has been made for other purposes. In the Netherlands, there is no clear policy on what the diagnostic pathway of these patients must be. Regularly an additional PET-CT scan is made, while this is not always necessary. The question is if factors on a CT-scan can identify malignancy of a thymic tumor and if that patient needs surgery. The second question is if an additional PET-CT is required.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

PICRO 1

- P:** patients with suspicion of a thymic tumor on CT-scan;
I: model with factors on CT-scan;
C: no model;
R: pathology, follow-up;
O: diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value, area under the ROC curve), treatment consequences, survival.
Target condition: Malignancy of the thymic tumor.

PICRO 2

- P:** patients with suspicion of a thymic tumor on CT-scan;
I: additional PET-CT scan;
C: no additional scan;
R: pathology, follow-up;
O: diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value), detection of metastases, treatment consequences.
Target condition: Malignancy of the thymic tumor

Relevant outcome measures

The guideline development group considered sensitivity (see table 1) as critical outcome measure for decision making, and specificity, positive- and negative predictive value as important outcome measures for decision making.

Table 1 Consequences of diagnostic test characteristics

Outcome	Consequences	Relevance
True positives (TP), high sensitivity	Patients are justifiably diagnosed with malignant thymic tumor; giving treatment is justified	Crucial
True negatives (TN), high specificity	Patients are justifiably not diagnosed with malignant thymic tumor; not giving treatment is justified	Important
False positives (FP), low specificity	Patients are unjustifiably diagnosed with malignant thymic tumor; giving treatment is unjustified	Important
False negatives (FN), low sensitivity	Patients are unjustifiably not diagnosed with malignant thymic tumor; not giving treatment is unjustified	Crucial

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined a difference of 5% in sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) and a difference of 50 per 1000 patients in TP, TN, FP and FN as a minimal clinically (patient) important difference.

The working group defined a difference of 5% in treatment consequences and detection of metastasis as a minimal clinically (patient) important difference.

The working group defined a difference of 5% in survival as minimally clinically (patient) important.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 13-06-2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 598 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICRO;
- The index and comparator test had to be as defined in the PICRO;
- Reference test had to be as defined in the PICRO;
- One or more reported outcomes had to be as defined in the PICRO;
- Target condition had to be as defined in the PICRO;
- Research type: Systematic review, randomized-controlled trial or observational study;
- Articles written in English or Dutch

38 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 32 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and three studies were included.

Results

Three studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

Nam (2019) performed a retrospective cohort study to evaluate diagnostic accuracy of factors on multi-detector CT (MDCT) in differentiating thymic carcinoma from thymoma. Patients with pathologically proven anterior mediastinal lesions between January 2006 and November 2014, with MDCT images obtained with the standardized protocol for chest CT, with a mean interval between pathological diagnosis and MDCT scan of no longer than 1.5 months and with no history of previous treatment such as chemotherapy, were included. The cohort consisted of 549 patients with a mean age of 50.6 years. The prevalence of malignancy in the study cohort was 62.9 percent.

Nam (2019) defined the following factors on MDCT: Tumor location, size, shape, presence of focal cystic or necrotic portion, calcification, gross fat or adjacent organ invasion, ancillary findings, CT attenuation value and water attenuation.

Nam (2019) reported sensitivity and specificity regarding differentiation of thymic carcinoma from thymoma.

Sakamoto (2021) performed a retrospective cohort study to evaluate the diagnostic accuracy of different cut-off values of the maximum short axis of the thymic vein on the CT-scan to differentiate a thymic carcinoma from a thymoma or thymic cysts. In addition, Sakamoto (2021) reported association between factors on CT-scan and thymic carcinoma.

Patients with pathologically proven thymic carcinoma, thymoma or thymic cysts between November 2009 and June 2018 were included. Patients with absence of a preoperative CT, a thin-slice CT (<3mm slice) or inability to identify the thymic vein, were excluded.

The cohort consisted of 63 patients with a mean age of 62.2 years. The prevalence of thymic carcinoma in the study cohort was 19 percent.

Sakamoto (2021) evaluated 1-, 1.5-, 2-, 2.5- and 3-millimeter cut-off values for the maximum short axis of the thymic vein on the CT-scan. Sakamoto (2021) also evaluated the following factors on the CT-scan: Maximum long axis of the tumor, irregular contour, ill-defined margin, focal low-attenuation area, involvement of great vessels and mediastinal lymphadenopathy.

Sakamoto (2021) reported sensitivity and specificity regarding differentiation of thymic carcinoma from thymoma and thymic cysts and odds ratio regarding association between factors on CT-scan and thymic carcinoma.

Shinya (2017) performed a retrospective cohort study to evaluate the association between factors on CT-scan and dual-time-point (DTP) PET/CT-scan and thymic carcinoma in patients with Thymic Epithelial Neoplasm (TEN). Patients with a minimum age of 20 years, definitive diagnosis of TEN, chest CT and F-18 FDG PET/CT before biopsy or surgery available and no therapy before PET/CT and CT-examination, were included. Regarding the scope of this summary of the literature, only outcomes regarding the association between factors on CT-scan and thymic carcinoma, were reported.

Shinya (2017) evaluated the following factors: Tumor size, contour of the tumor, presence of pleural effusion, homogeneousness, presence of calcification, mediastinal fat infiltration, great vessel invasion and lymph node adenopathy.

Shinya (2017) performed a multivariate logistic regression analysis and reported diagnostic performance (Area Under the ROC Curve; AUC) of a model with factor(s) on the CT-scan to predict thymic carcinoma.

Results

1. Factors on CT-scan

Diagnostic accuracy

Three studies reported diagnostic accuracy regarding factors on a CT-scan for the diagnosis of malignancy (Nam, 2019; Sakamoto, 2021; Shinya, 2017). The diagnostic accuracy outcomes, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and area under the ROC curve, of these three studies are presented in table 2.

Table 2. Diagnostic accuracy factors CT-scan

Study	Factors (in the diagnostic model)	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Area under the ROC curve
Nam (2019)	Mediastinal or hilar lymph node enlargement	18.6%	97.3%	68.7%	78.6%	NR
	Adjacent organ invasion	33.9%	90.7%	54.1%	80.8%	NR
	Age > 60 years	55.9%	70.9%	38.4%	83.2%	NR
Sakamoto (2021)	Maximum short axis of the thymic vein of 1 millimeter (mm)	100%	2%	19.4%	100%	NR
	Maximum short axis of the thymic vein of 1.5 mm	100%	37%	27.2%	100%	NR
	Maximum short axis of the thymic vein of 2 mm	83%	86%	58.8%	95.6%	NR
	Maximum short axis of the thymic vein of 2.5 mm	50%	92%	60%	88.7%	NR
	Maximum short axis of the thymic vein of 3 mm	8%	100%	100%	82.2%	NR
Shinya (2017)	Mediastinal fat infiltration	NR	NR	NR	NR	0.853 (95%CI 0.734-0.971)
NR: Not reported; 95%CI: 95% Confidence Interval						

Treatment consequences

No studies reported treatment consequences of patients diagnosed with malignancy using a model with factors on the CT-scan compared with no model.

Survival

No studies reported survival of patients diagnosed with malignancy using a model with factors on the CT-scan compared with no model.

2. Additional PET-CT scan

Detection of metastases

No studies reported detection of metastases using additional PET-CT scan compared to no use of an additional PET-CT scan.

Treatment consequences

No studies reported treatment consequences using additional PET-CT scan compared to no use of an additional PET-CT scan.

Diagnostic accuracy

No studies reported diagnostic accuracy to detect malignancy using additional PET-CT scan compared to no use of an additional PET-CT scan.

Level of evidence of the literature

1. Factors on CT-scan

The level of evidence regarding the outcome measure *sensitivity* was downgraded to low because of study limitations (-1; unclear risk of bias), conflicting results (-1; inconsistency due to little agreement in factors) and of included patients (-1; imprecision because of small number of events).

The level of evidence regarding the outcome measure *sensitivity* was downgraded to low because of study limitations (-1; unclear risk of bias), conflicting results (-1; inconsistency due to little agreement in factors) and of included patients (-1; imprecision because of small number of events).

Conclusions

1. Factors on CT-scan

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of a model with factors on a CT-scan to detect <i>presence of malignancy (sensitivity)</i> in patients with suspicion of a thymic tumor on CT-scan <i>Source: Nam, 2019; Sakamoto, 2019; Shinya, 2017</i>
-----------------------	--

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of a model with factors on a CT-scan to detect <i>absence of malignancy (specificity)</i> in patients with suspicion of a thymic tumor on CT-scan <i>Source: Nam, 2019; Sakamoto, 2019; Shinya, 2017</i>
-----------------------	---

- GRADE	There is no evidence about the effect of a model with factors on a CT-scan on <i>treatment consequences or survival</i> in patients with suspicion of a thymic tumor on CT-scan <i>Source: -</i>
----------------	---

2. Additional PET-CT scan

- GRADE	There is no evidence about the effect of using additional PET-CT scan compared to no additional PET-CT scan on <i>detection of metastases, treatment consequences or diagnostic accuracy</i> in patients with suspicion of a thymic tumor on CT-scan <i>Source: -</i>
----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de beeldvorming en de kwaliteit van het bewijs

Met betrekking tot de eerste deelvraag resulteerde de literatuursearch in drie observationele studies die hebben gekeken naar verschillende factoren op een CT-scan om onderscheid te maken tussen een benigne en maligne thymustumor (Nam, 2019; Sakamoto, 2019; Shinya, 2017).

De studie van Nam (2019) keek naar diagnostische accuratesse ten behoeve van detectie van thymus maligniteit (thymoom en thymus carcinoom) waarbij de factoren vergroting van mediastinale of hilaire lymfeklieren, tumor invasie van aangrenzende organen en leeftijd, gerapporteerd werden. Gerapporteerde sensitiviteit voor vergroting van mediastinale of hilaire lymfeklieren was 18.6%, voor tumor invasie van aangrenzende organen was dit 33.9% en voor leeftijd 55.9%.

De studies van Sakamoto (2019) en Shinya (2017) keken naar diagnostische accuratesse ten behoeve van detectie van een thymus carcinoom waarbij de factoren doorsnede van de as van de thymusader (sensitiviteit tussen 8% en 100% afhankelijk voor afkappunt) en infiltratie van de tumor in het mediastinale vet (area under the ROC curve van 0.853), gerapporteerd werden.

De gevonden bewijskracht is niet sterk. Er is sprake van risico op bias vanwege onduidelijkheid over blinding, het inzetten van een referentietest en gebruik van verschillende referentietesten binnen één studie. Daarnaast kijken de geïncludeerde studies naar verschillende factoren waarbij er kleine patiëntaantallen per factor zijn en er inconsistentie met betrekking tot de factoren is.

Met betrekking tot de tweede deelvraag, de aanvullende waarde van PET-CT zijn er geen studies geïncludeerd. Er zijn geen studies gevonden die de diagnostische accuratesse van een aanvullende PET-CT hebben vergeleken met geen aanvullende PET-CT in dezelfde studiepopulatie.

Er is een aantal studies die niet direct aan de gestelde PICO voldoen omdat de gerapporteerde uitkomsten niet overeenkomen met de uitkomsten gedefinieerd in de PICO (Hammer, 2018; Yakusiji, 2008). Derhalve kunnen deze gerapporteerde uitkomsten, associaties tussen factoren op een CT-scan en aanwezigheid van een thymuscarcinoom en/of thymoom, wel informatief zijn. Ook de studie van Sakamoto (2021) rapporteert associatiematen. Deze factoren zijn beschreven in tabel 3.

Tabel 3. Associatie factoren op CT-scan en maligniteit

Studie	Factoren	Associatiemaat (95%CI)
Hammer (2018) <i>* Associatie tussen factoren op CT en thymuscarcinoom</i>	Leeftijd (> 35 jaar)	OR 6.05
	Geslacht (man)	OR 1.15
	Lengte doorsnede (>5.65 cm.)	OR 0.63
	Attenuatie (<40)	OR 0.24
	Vorm (gelobuleerd of amorf)	OR 0.96
	Vergroting lymfklier a. mamm.int.	OR 0.21
	Mediastinale invasie	OR 0.27
	Pleura vocht	OR 1.61
	Midlijn positie	OR 0.31
Yakusiji (2008) <i>* Associatie tussen factoren op CT en thymuscarcinoom en thymoom</i>	Vaat obliteratie	OR 58.45 (9.80-348.57)
	Stompe hoek	OR 13.77 (1.78-106.59)

Sakamoto (2021) * <i>Associatie tussen factoren op CT en thymuscarcinoom</i>	Maximale dwarse diameter van de thymusader ≥ 2 mm.	OR 1.27 (1.08-1.49)
	Maximale diameter van de tumor	OR 1.00 (0.99-1.00)
	Irregulaire contour	OR 1.03 (0.66-1.62)
	Slecht gedefinieerde begrenzing	OR 1.75 (1.27-2.39)
	Focale gebieden van lage attenuatie	OR 1.10 (0.94-1.31)
	Betrokkenheid van grote vaten	OR 0.86 (0.60-1.25)
	Mediastinale lymphadenopathie	OR 2.06 (1.44-2.95)

Daarnaast gaat de NCCN guideline ook in op diagnostiek van een thymoom en thymuscarcinoom (NCCN, 2023). De NCCN guideline vermeldt ten aanzien van beeldvormende diagnostiek dat de eerste keus ligt bij een CT thorax met intraveneus contrast. Voor differentiatie tussen een cyste of thymus hyperplasie kan aanvullend een MRI worden verricht. Een PET-CT scan kan uitgevoerd worden indien klinisch geïndiceerd voor detectie van extrathoracale metastasen (NCCN, 2023).

Thymustumoren en diagnostiek

Het onderzoek van keuze bij diagnostiek naar tumor uitgaande van de thymus is een CT thorax na toediening van intraveneus contrast. Hierbij dienen de sinus pleurae volledig te worden afgebeeld voor de beoordeling van eventuele pleurale metastasen. Vaak is er echter al een CT thorax aanwezig en betreft het een toevallsbevinding bij diagnostiek voor andere indicaties.

Een thymus cyste presenteert zich meestal als een glad begrensde kleine massa. Geïmponeerd in de midlijn en met een lage HU waarde. Dit betreft een benigne thymus tumor en behoeft geen verdere diagnostiek. Indien er een verdenking is op cyste, maar dit niet op een CT met zekerheid gediagnosticeerd kan worden, bijvoorbeeld hogere HU waarde door eiwit rijke inhoud van de cyste, kan aanvullende een MRI worden vervaardigd voor verdere differentiatie.

Thymushyperplasie presenteert zich als een diffuse zwelling van de thymus, zonder een focale massa. De kenmerkende driehoekige vorm blijft intact. Op PET-CT is de thymus in dit geval diffuus actief, zonder focale hogere uptake (Ferdinand, 2004). Als er gedacht wordt aan thymus hyperplasie kan een aanvullende MRI mediastinum met T1 in- en uit fase sequenties helpen in de differentiatie (Priola, 2015). Bij jongere patiënten is er vaak nog fysiologische thymusweefsel aanwezig, zonder dat er sprake is van tumor of hyperplasie. De in- en uitfasesequenties zijn in de groep niet bruikbaar (Karabulut, 2016).

Een thymoom laat zich meestal kenmerken door een grotere massa, homogeen van aspect en redelijk glad begrensd, iets gelobuleerd. Echter ook inhomogeniteit door bloeding of necrose is mogelijk. Calcificaties kunnen aanwezig zijn. Een thymoom bevindt zich vaak unilateraal in het voorste mediastinum. Aanvullende PET/CT is bij gebrek aan een duidelijke afkapsnelheid onvoldoende behulpzaam in de differentiatie met een thymuscarcinoom en heeft dan ook geen aanvullende waarde (Chiappetta, 2022).

Ook schildklierweefsel kan zich in het voorste mediastinum bevinden. Dit kan verbinding hebben met de schildklier (vaak bij struma), maar dit hoeft niet. Schildklierweefsel kleurt vaak inhomogeen aan, is scherp begrensd en gelobuleerd. Dit wordt bevestigd met een schildklierscintigrafie met I-123.

Een thymus carcinoom laat zich meestal kenmerken door een meer inhomogeen grotere massa, met meer kenmerken van ingroei in omgevende structuren. Als er onduidelijkheid is

over invasie in omliggende structuren, zoals bijvoorbeeld pericard, kan MRI met contrast van aanvullende waarde zijn.

Aanvullende waarde van PET/CT kan klinisch van belang zijn voor het afbeelden van het gehele lichaam indien er wordt gedacht aan een systemische aandoening (bijvoorbeeld lymfoom) of indien er initieel een verdenking is op extrathoracale metastasen. Beslissing voor aanvullend onderzoek kan beter in een landelijk MDO besloten worden.

Indien er sprake is van een solitaire laesie in het voorste mediastinum, kan op grond van beeldvorming geen betrouwbaar onderscheid gemaakt worden tussen thymoom, thymuscarcinoom of lymfoom. Deze afwijkingen hebben hun eigen typische en minder typische kenmerken, maar deze zijn onvoldoende specifiek om hier alleen op basis van beeldvorming onderscheid te maken. De belangrijkste rol van beeldvorming is het onderscheid te maken tussen enerzijds cyste en thymushyperplasie en anderzijds verdenking op TET. Indien dit al duidelijk is, heeft extra beeldvorming voor eventueel verdere differentiatie geen zin.

Uit bovenstaand blijkt dat het het belangrijkste is om onderscheid te maken tussen thymus cyste en thymus hyperplasie, wat geen verdere diagnostiek en behandeling behoeft.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

- Vaak toevalsbevinding, daarna bij arts aanvullende onderzoek;
- Snelle en zorgvuldige diagnose in belang van patiënt

Kosten (middelenbeslag)

- Aantallen heel klein; Verschillen tussen ziekenhuizen; Kosten tussen verschillende modaliteiten verschillen niet veel.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- MRI en CT overal aanwezig; Beschikbaarheid is er;
- Voorkomen van onnodige beeldvorming, minder beeldvorming.

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

Het onderscheid tussen een TET en een benigne laesie is op basis beeldvorming niet goed te maken. Ook onderscheid tussen thymoom, dan wel thymus carcinoom is met beeldvorming eigenlijk niet goed te maken, en heeft in de eerste diagnostische fase ook weinig toegevoegde waarde. Het belangrijkste is om patiënten bij wie als toeval tumor is gevonden in de thymus 40 (niet zijnde cyste of hyperplasie) door te sturen naar het landelijk MDO waar het expert team het juiste beleid en zo nodig aanvullende diagnostiek kan adviseren om onnodige beeldvorming initieel te voorkomen.

Het doel van beeldvorming is het bepalen van beleid waarbij er wordt gekeken naar de keuze tussen wel of niet opereren. Beeldvorming wordt niet gebruikt om tot een verdere differentiatie van weefsel(diagnostiek) te komen.

Bespreek een patiënt met een solide massa en kenmerken van een TET in een multidisciplinair team met voldoende expertise. Overweeg hiervoor gebruik te maken van het landelijk MDO Thymustumoren.

Verricht een CT thorax met contrast bij patiënten bij verdenking op TET (indien deze er nog niet is). Kenmerken die kunnen passen bij een TET zijn:

- Solide massa
- Kan zowel scherp als niet scherp begrensd zijn
- Aankleurend na contrast
- Kan zowel homogeen als inhomogeen van aspect zijn

Verricht niet standaard een PET-CT in het diagnostisch traject.

In het geval van een toevalsbevinding op CT:

- Indien een simpele cyste: Geen indicatie voor verdere follow-up
- Indien verdenking op cyste of hyperplasie: Maak/Overweeg een MRI-scan
- Indien mogelijk schildklierweefsel: Doe/Overweeg een I-123 schildklierscintigrafie
- Indien solide aankleurende massa: verdenking TET

In het geval van een toevalsbevinding op PET-CT

- Driehoekig en homogeen actief: Beschouw bevinding als gewoon thymusweefsel (bij jonge patiënt) of thymushyperplasie
- Solide focale afwijking: verdenking TET
- Fotopene laesie en HU<10: Beschouw als simpele cyste en doe geen verdere diagnostiek
- Fotopene laesie en HU>10: Verricht een MRI-scan ter differentiatie tussen simpele cyste of thymoom
- Indien mogelijk schildklierweefsel: Verricht een I-123 schildklierscintigrafie

In het geval van een toevalsbevinding op MRI

- Indien simpele cyste: Geen indicatie voor verdere follow-up
- Indien thymushyperplasie: Geen indicatie voor verdere follow-up
- Indien solide aankleurende laesie: verdenking TET

Kennislacunes

Er is in de beeldvorming weinig bekend over beeldvorming in het mediastinum. Is er toegevoegde waarde van PET-CT bij het lokaliseren van metastasen?

Literatuur

- Chiappetta M, Mendogni P, Cattaneo M, Evangelista J, Farina P, Pizzuto DA, Annunziata S, Castello A, Congedo MT, Tabacco D, Sessorossi C, Castellani M, Nosotti M, Margaritora S, Lococo F. Is PET/CT Able to Predict Histology in Thymic Epithelial Tumours? A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Dec 29;13(1):98. doi: 10.3390/diagnostics13010098. PMID: 36611390; PMCID: PMC9818128.
- Ferdinand B, Gupta P, Kramer EL. Spectrum of thymic uptake at 18F-FDG PET. *Radiographics*. 2004 Nov-Dec;24(6):1611-6. doi: 10.1148/rg.246045701. PMID: 15537971.
- Karabulut N. Quantitative MRI of the Thymus: Chemical-Shift Ratio, Signal Intensity Index, and Apparent Diffusion Coefficient Value. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Jun;206(6):W97. doi: 10.2214/AJR.16.16086. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27064963.

- Nam JG, Goo JM, Park CM, Lee HJ, Lee CH, Yoon SH. Age- and gender-specific disease distribution and the diagnostic accuracy of CT for resected anterior mediastinal lesions. *Thorac Cancer*. 2019 Jun;10(6):1378-1387. doi: 10.1111/1759-7714.13081. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31033234; PMCID: PMC6558486.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Thymomas and thymic carcinomas. Version 1.2023. 2022 December. Beschikbaar via:
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjb8lOmtImDAXUv6wIHHZ3dDaEQFnoECDMQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.nccn.org%2Fguidelines%2Fguidelines-process%2Ftransparency-process-and-recommendations%2FgetFileFromFileManagerGuid%3FFileManagerGuidId%3Db88c5468-912e-46d1-82bc-54e96ce4227d&usg=AOvVaw07NbW0y4wxgpWxUUdtTyhV&opi=89978449> .
 Geraadpleegd op 12 december 2023.
- Priola AM, Priola SM, Ciccone G, Evangelista A, Cataldi A, Gned D, Pazè F, Ducco L, Moretti F, Brundu M, Veltri A. Differentiation of rebound and lymphoid thymic hyperplasia from anterior mediastinal tumors with dual-echo chemical-shift MR imaging in adulthood: reliability of the chemical-shift ratio and signal intensity index. *Radiology*. 2015 Jan;274(1):238-49. doi: 10.1148/radiol.14132665. Epub 2014 Aug 7. PMID: 25105246.
- Sakamoto N, Kurokawa R, Watadani T, Morikawa T, Nakaya M, Cho S, Fujita N, Kamio S, Koyama H, Suzuki S, Yamada H, Abe O, Gonoï W. Differential diagnosis of thymic epithelial neoplasms on computed tomography using the diameter of the thymic vein. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Nov 19;100(46):e27942. doi: 10.1097/MD.00000000000027942. PMID: 34797351; PMCID: PMC8601265.
- Shinya T, Tanaka T, Soh J, Matsushita T, Sato S, Toyooka S, Yoshino T, Miyoshi S, Kanazawa S. Diagnostic Value of Dual-time-point F-18 FDG PET/CT and Chest CT for the Prediction of Thymic Epithelial Neoplasms. *Acta Med Okayama*. 2017 Apr;71(2):105-112. doi: 10.18926/AMO/54978. PMID: 28420891.
- Yakushiji S, Tateishi U, Nagai S, Matsuno Y, Nakagawa K, Asamura H, Kusumoto M. Computed tomographic findings and prognosis in thymic epithelial tumor patients. *J Comput Assist Tomogr*. 2008 Sep-Oct;32(5):799-805. doi: 10.1097/RCT.0b013e31815896df. PMID: 18830115.

Bijlagen bij module 3 (diagnostiek)

Evidencetabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Hammer, 2019	<p>Type of study¹: Retrospective cohort study</p> <p>Setting and country: Hospital, USA</p> <p>Funding and conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients with anterior mediastinal masses based on billing records or pathology results from 2012 through 2015 - Patients who had undergone pre-treatment CT (with or without contrast) <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients with inflammatory masses in etiology; - Patients with fibrosing mediastinitis 	<p>Describe index test:</p> <p>Cut-off point(s):</p> <p>Comparator test²:</p> <p>Cut-off point(s):</p>	<p>Describe reference test³:</p> <p>Cut-off point(s):</p>	<p>Time between the index test en reference test:</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described?</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available)⁴:</p>	

¹ In geval van een case-control design moeten de patiëntkarakteristieken per groep (cases en controls) worden uitgewerkt. NB; case control studies zullen de accuratesse overschatten (Lijmer et al., 1999)

² Comparator test is vergelijkbaar met de C uit de PICO van een interventievraag. Er kunnen ook meerdere tests worden vergeleken. Voeg die toe als comparator test 2 etc. Let op: de comparator test kan nooit de referentiestandaard zijn.

³ De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de "comparison test/index 2".

⁴ Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

		<p>- Patients with sarcoidosis</p> <p>N=220</p> <p>Prevalence:</p> <p>Mean age ± SD:</p> <p>Sex: % M / % F</p> <p>Other important characteristics:</p>					
Nam, 2019	<p>Type of study: Retrospective cohort study</p> <p>Setting and country: Korea</p> <p>Funding and conflicts of interest: Research was not supported by any funding source. None of the authors reported potential conflicts of interest.</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pathologically proven anterior mediastinal lesion between January 2006 and November 2014; - MDCT images obtained with the standardize protocol for chest CT - Mean interval between pathologic diagnosis and MDCT of no longer than 1.5 months; - No history of previous treatment such as chemotherapy 	<p><u>Index test:</u></p> <p>Factors on MDCT-scan</p> <p>Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Location: Superior or inferior and as median or eccentric according to the relative location of the tumor epicenter and the heart - Size: Measured bidirectionally - Shape: Round if the long-to-short-axis ratio was <1.5; oval or irregular if the dimension ratio was ≥ 1.5 - Presence of focal cystic or necrotic portion, calcification or gross fat - Presence of adjacent organ invasion: Invasion of the heart, lung, major 	<p><u>Reference test:</u></p> <p>Histology</p> <p>Definition:</p> <p><i>Malignant:</i> Aggressive lymphoma, low-grade mucosa associated lymphoid tissue, lymphoma, malignant germ cell tumor, thymoma, thymic carcinoma, lung cancer and other rare tumors including angiosarcoma, metastasis, neuroendocrine tumor, mesothelioma and other sarcoma</p> <p><i>Benign:</i> Thymic or bronchogenic cyst, thymic hyperplasia or remnant, benign teratoma and other rare benign diseases including lymphangioma, thymolipoma, perivascular epithelioid cell tumor, castleman disease,</p>	<p>Time between the index test en reference test: No longer dan 1.5 months</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available: N=17 (3%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described: Not described</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Sensitivity</u> (differentiate thymic carcinoma from thymoma)</p> <p>Mediastinal or hilar lymph node enlargement: 18.6% (11/59)</p> <p>Adjacent organ invasion: 33.9% (20/59)</p> <p>Age (>60 years): 55.9% (33/59)</p> <p><u>Specificity</u> (differentiate thymic carcinoma from thymoma)</p>	<p><i>Authors conclusion:</i></p> <p>The most strongly differentiating CT features (mediastinal lymph node enlargement, adjacent organ invasion for thymic carcinoma) had high specificity but low sensitivity.</p>

		<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poor CT image quality - Indeterminate pathologic diagnosis <p>N=549</p> <p>Prevalence of malignancy: 62.9%</p> <p>Mean age ± SD: 50.6 years ± 14.9</p> <p>Sex: 51% M / 49% F</p> <p>Other important characteristics: <i>MDCT technology</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 4-rows: N=63 (12%) 8-rows: N=79 (15%) 16-rows: N=96 (17%) 64-rows: N=282 (51%) 320-rows: N=29 (5%) 	<p>vessels or chest wall</p> <p>- Ancillary findings: Presence of pleural effusion, pericardial effusion, mediastinal or hilar lymph node enlargement (short diameter ≥ 10 mm), distant metastasis or satellite lesions</p> <p>- CT attenuation value: Value was measures using a circular region-of-interest in precontrast and postcontrast axial images.</p> <p>- Water attenuation: Proportion of lesions with water attenuation of 20 HU or less in pre- and postcontrast images</p> <p>Comparator test: Not applicable</p>	<p>inflammatory lesion and parathyroid cyst.</p>		<p>Mediastinal or hilar lymph node enlargement: 97.3% (177/182)</p> <p>Adjacent organ invasion: 90.7% (165/182)</p> <p>Age (>60 years): 70.9% (129/182)</p>	
Sakamoto, 2021	Type of study: Retrospective cohort study	Inclusion criteria: - Pathologically proven thymic carcinoma,	Describe index test: Factors on chest CT-image	Describe reference test: Pathology Definition:	Time between the index test en reference	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):	<i>Authors conclusion:</i> Thymic vein diameter was larger in order of thymic carcinoma,

	<p>Setting and country: Japan</p> <p>Funding and conflicts of interest: The authors have no funding and conflicts of interest to disclose.</p>	<p>thymoma or thymic cysts between November 2009 and June 2018 in pathology database</p> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence of a preoperative CT - Absence of a thin-slice CT (< 3 mm slice thickness) - Inability to identify thymic vein <p>N=63</p> <p>Prevalence: 19%</p> <p>Mean age ± SD: 62.2 ± 11.4 years</p> <p>Sex: 57% M / 43% F</p> <p>Other important characteristics: <i>Mean maximum long axis of tumor in mm (SD): 35.5 (18.0)</i></p>	<p>Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cut-off value of the maximum short axis of the thymic vein - Lobulation of shape: Lobular or not - Irregularity of contour: Irregular or not - Definiteness of margin: Well or ill defined - Focal low-attenuation area: Presence or absence - Mediastinal lymphadenopathy: Presence when the maximum short axis of the lymph node was >10 mm. - Involvement of great vessels: Involvement was considered positive when abutment of >50% circumference or oppression, deformation or occlusion of great vessels was observed <p>Comparator test: Not applicable</p>	<p><i>Thymic carcinoma</i>: Squamous carcinoma, adenocarcinoma, and large cell neuroendocrine carcinoma.</p>	<p>test: Not reported</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N=0 (0%)</p>	<p><u>Sensitivity</u> <i>(differentiate thymic carcinoma from thymoma or thymic cyst)</i></p> <p>Maximum short axis of the thymic vein of 1mm: 100% (12/12) Maximum short axis of the thymic vein of 1.5mm: 100% (12/12) Maximum short axis of the thymic vein of 2mm: 83% (10/12) Maximum short axis of the thymic vein of 2.5mm: 50% (6/12) Maximum short axis of the thymic vein of 3mm: 8% (1/12)</p> <p><u>Specificity</u> <i>(differentiate thymic carcinoma from thymoma or thymic cyst)</i></p> <p>Maximum short axis of the thymic vein of 1mm: 2% (1/51) Maximum short axis of the thymic vein of 1.5mm: 37% (19/51) Maximum short axis of the thymic vein of 2mm: 86% (44/51)</p>	<p>thymoma and thymic cysts. The 2mm maximum short axis of the thymic vein could be a useful cut-off parameter for distinguishing thymic carcinoma from other pathologies.</p>
--	--	---	--	--	--	--	--

		Mean maximum short axis of the thymic vein in mm (SD): 1.79 (0.52)				<p>Maximum short axis of the thymic vein of 2.5mm: 92% (47/51) Maximum short axis of the thymic vein of 3mm: 100% (51/51)</p> <p><u>Association between factors on CT-scan and thymic carcinoma: OR (95%CI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Maximum short axis of the thymic vein \geq 2mm: 1.27 (1.08-1.49) - Maximum long axis of the tumor (mm): 1.00 (0.99-1.00) - Irregular contour: 1.03 (0.66-1.62) - Ill-defined margin: 1.75 (1.27-2.39) - Focal low-attenuation area: 1.10 (0.94-1.31) - Involvement of great vessels: 0.86 (0.60-1.25) - Mediastinal lymphadenopathy: 2.06 (1.44-2.95) 	
Shinya, 2017	Type of study: Retrospective cohort study	Inclusion criteria: - Minimum age of 20 years - Definitive diagnosis of	Describe index test: Factors on multidetector CT-scan Definition:	Describe reference test: Pathology through surgical resection or biopsy	Time between the index test en reference test: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):	<i>Authors conclusion:</i> The detection of mediastinal fat infiltration is an

	<p>Setting and country: Okayama University Hospital</p> <p>Funding and conflicts of interest: No potential conflict of interest relevant to this article was reported</p>	<p>thymic epithelial neoplasm (TEN)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chest CT and F-18 FDG PET/CT before biopsy or surgery available - no therapy before PET/CT and CT examination <p>Exclusion criteria: Not reported</p> <p>Total: N=56</p> <p>Low-risk group: N= 27 (48%)</p> <p>High-risk group: N= 14 (25%)</p> <p>Carcinoma group: N= 15 (27%)</p> <p>Prevalence: 27%</p> <p>Mean age (range):</p> <p>Low-risk group: 59.00 years (25-86)</p> <p>High-risk-group: 64.93 years (43-79)</p> <p>Carcinoma group: 59.53 years (21-84)</p> <p>Sex:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor size: Maximum diameter of the tumor - Contour of the tumor: Subclassified as smooth or lobulated - Presence of pleural effusion - Homogeneous - Presence of calcification - Mediastinal fat infiltration - Great vessel invasion - Lymph node adenopathy <p>Comparator test: Not applicable</p>	<p>Definition: Classification according to the WHO criteria</p>	<p>For how many participants were no complete outcome data available? N=0 (0%)</p>	<p><u>Association between factors on CT-scan and thymic carcinoma:</u> OR (95%CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mediastinal fat invasion: 9.381 (1.457-60.394) - Pleural effusion: 4.858 (0.369-63.959) - Homogeneous: 3.074 (0.431-21.933) - Size: 1.002 (0.965-1.039) <p><u>Diagnostic performance:</u> CT-model (mediastinal fat infiltration): AUC 0.853 (95%CI 0.734-0.971)</p>	<p>important predictor of carcinoma.</p>
--	---	---	--	---	--	---	--

		<p>Low-risk group: 59% male; 41% female</p> <p>High-risk group: 43% male; 57% female</p> <p>Carcinoma group: 67% male; 33% female</p> <p>Other important characteristics: <i>Mean tumor size in mm (range):</i> Low-risk group: 53.04 (15-107) High-risk group: 46.71 (19-84) Carcinoma group: 59.53 (21-84)</p>					
Yakushiji, 2008	<p>Type of study: Retrospective cohort study</p> <p>Setting and country: Single center, Japan</p> <p>Funding and conflicts of interest: Not reported</p>	<p>Inclusion criteria: - Patients diagnosed with thymic epithelial tumor between January 1977 and October 2003</p> <p>Exclusion criteria: - Initial CT-scan not available</p> <p>N=75</p> <p>Prevalence: 35%</p>	<p>Describe index test: Factors on CT-scan</p> <p>Definition: - Size: Short and long axes: Longest diameter of the tumor - Shape: Round if the long- to short-axis ratio was < 1.5; Oval if the ratio was equal to 1.5 or < 3.0; and plaque-like if ratio was equal to or greater than 3.0 - Marginal characteristics: Tumor</p>	<p>Describe reference test: Pathological specimens obtained through surgery or biopsy</p> <p>Definition: According to 1999 WHO classification - Type C: Thymic carcinoma</p>	<p>Time between the index test en reference test: Mean interval: 21 days (range 0-201)</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N=0 (0%)</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Association between factors on CT in differentiate between thymic carcinoma (type C) and thymoma (type A, AB, B1-3):</u> OR (95%CI) - Vascular obliteration: 58.451 (9.8020-348.5675)</p>	<p><i>Authors conclusion:</i> In conclusion, CT findings of vascular obliteration and a blunt sternum-anterior mediastinum angle were predictive of thymic carcinoma.</p> <p>Two patients received chemotherapy before CT-scan; 9 patients received chemotherapy before surgery (reference test)</p>

		<p>Mean age \pm SD: 57 years \pm 11</p> <p>Sex: 49% M / 51% F</p> <p>Other important characteristics: <i>Preoperative chemotherapy:</i> N=9 (12%)</p> <p><i>Presence of allied diseases:</i> Myasthenia gravis: N=3 (4%) Pure red cell aplasia: N=1 (1%)</p>	<p>margin characteristics were subdivided into smooth, lobulated and irregular</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enhancement pattern: Homogeneous or heterogeneous - Degree of enhancement compared with chest wall muscle: Less than that of chest wall muscle, equal to that of chest wall muscle and higher than that of chest wall muscle based on visual estimate - Presence of calcification - Presence of mediastinal fat infiltration - Presence of invasion and obliteration of great vessels: Considered present when the tumor abutted and altered the contour of the corresponding vessels or when overt tumor thrombosis and vascular occlusion were present - Presence of invasion of bone, pleural and pericardial effusion - Presence of pleural metastases - Pleural dissemination - Lymph node enlargement 			<p>- Blunt angle: 13.7751 (1.7802-106.5911)</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

			<ul style="list-style-type: none"> - Distant metastases - Retrosternal marginal shapes of the tumor and sternum-anterior mediastinum angle <p>Comparator test: Not applicable</p>				
Lee, 2008	<p>Type of study: Retrospective cohort study</p> <p>Setting and country: Single center, Australia</p> <p>Funding and conflicts of interest: No conflicts of interest reported</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients received a PET-scan - Pathologically confirmed primary tumor of the thymus <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unknown primary malignancy - Concurrent secondary malignancy - Lymphoma - Thymic hyperplasia - Physiological thymic uptake <p>N=43</p> <p>Prevalence:</p> <p>Median age: 53 years</p>	<p>Describe index test: Additional PET-scan</p> <p>Comparator test: No additional PET-scan (only CT-scan of thorax)</p>	<p>Describe reference test: Follow-up pathology, imaging or clinical outcomes.</p> <p>Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Positive result: Confirmed by surgical pathology, biopsy, progression of disease (radiologically/clinically) at a site that was positive on PET or if a therapeutic response was reported on subsequent imaging - Negative result: Progression-free survival for period of 12 months in absence of treatment. 	<p>Time between the index test en reference test: Maximum of 12 months (for follow-up as reference test)</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N=10 (23%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data:</p> <ul style="list-style-type: none"> - N=6 (reported as equivocal) - N= 4 (lack of adequate follow-up information) 	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Diagnostic accuracy:</u> Sensitivity: 79% (19/24) Specificity: 100% (9/9) Positive predictive value: 100% (19/19) Negative predictive value: 64.3% (9/14)</p> <p><u>Treatment consequences:</u> No consequences: N=5 (11.6%) Treatment consequences: N=5 (11.6%)</p>	

		Sex: 38% M / 16% F					
		Other important characteristics:					

Risk of bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Nam, 2019	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear, no information regarding blinding</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear, no information regarding blinding</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes, maximum of 1.5 months</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> No, patients with radiology report made after pathologic confirmation were excluded.</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	

Sakamoto, 2021	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	
Shinya, 2017	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No, pathological review of tissue obtained through surgery or biopsy</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>

				<p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	
Yakusiji, 2008	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes, some patients received chemotherapy before the index test and some patients received chemotherapy before the reference test</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	
(first author, year of publication)	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes/No/Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes/No/Unclear</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes/No/Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes/No/Unclear</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> <u>Yes/No/Unclear</u></p>

	<p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes/No/Unclear</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes/No/Unclear</p>	<p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes/No/Unclear</p>	<p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes/No/Unclear</p>	<p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes/No/Unclear</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes/No/Unclear</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes/No/Unclear</p>	<p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Yes/No/Unclear</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> Yes/No/Unclear</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR</p>	

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Kim K, Jeong JH, Kim SJ. Diagnostic Test Accuracy of 18F-FDG PET or PET/CT for Characterization of Histologic Type of Thymic Epithelial Tumor: A Meta-analysis. Clin Nucl Med. 2022 Jan 1;47(1):36-42. doi: 10.1097/RLU.0000000000003921. PMID: 34661556.	Wrong comparison: FDG-PET or PET-CT; no comparison between additional PET-CT and no additional test
Treglia G, Sadeghi R, Giovanella L, Cafarotti S, Filosso P, Lococo F. Is (18)F-FDG PET useful in predicting the WHO grade of malignancy in thymic epithelial tumors? A meta-analysis. Lung Cancer. 2014 Oct;86(1):5-13. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.08.008. Epub 2014 Aug 18. PMID: 25175317.	Wrong outcome: SUV max. for FDG-PET in different TET's
Ohno Y, Kishida Y, Seki S, Koyama H, Yui M, Aoyagi K, Yoshikawa T. Comparison of Interobserver Agreement and Diagnostic Accuracy for IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumor Staging Among Co-registered FDG-PET/MRI, Whole-body MRI, Integrated FDG-PET/CT, and Conventional Imaging Examination with and without Contrast Media Administrations. Acad Radiol. 2022 Mar;29 Suppl 3:S122-S131. doi: 10.1016/j.acra.2017.12.016. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29395795.	Wrong comparison: MRI with PET
Shen Y, Gu Z, Ye J, Mao T, Fang W, Chen W. CT staging and preoperative assessment of resectability for thymic epithelial tumors. J Thorac Dis. 2016 Apr;8(4):646-55. doi: 10.21037/jtd.2016.03.01. PMID: 27114831; PMCID: PMC4824727.	Wrong outcome: Accuracy of individual factors compared with pathology; predictive factors for complete resection
Proli C, De Sousa P, Jordan S, Anikin V, Devaraj A, Love SM, Shackcloth M, Kostoulas N, Papagiannopoulos K, Haqzad Y, Loubani M, Sellitri F, Granato F, Bush A, Marchbank A, Iyer S, Scarci M, Lim E; UK Thoracic Surgery Research Collaborative. A diagnostic cohort study on the accuracy of 18-fluorodeoxyglucose (18FDG) positron emission tomography (PET)-CT for evaluation of malignancy in anterior mediastinal lesions: the DECIaL study. BMJ Open. 2018 Feb 6;8(2):e019471. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019471. PMID: 29437755; PMCID: PMC5829887.	Wrong indextest/outcome: Diagnostic accuracy of PET-CT detecting malignancy, no comparison between additional PET-CT and no additional test
Zhao Y, Chen H, Shi J, Fan L, Hu D, Zhao H. The correlation of morphological features of chest computed tomographic scans with clinical characteristics of thymoma. Eur J Cardiothorac Surg. 2015 Nov;48(5):698-704. doi: 10.1093/ejcts/ezu475. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25527169.	Wrong Population: Only patients who underwent curative-intent operation
Shen Y, Ye J, Fang W, Zhang Y, Ye X, Ma Y, Chen L, Li M. Efficacy of computed tomography features in predicting stage III thymic tumors. Oncol Lett. 2017 Jan;13(1):29-36. doi: 10.3892/ol.2016.5429. Epub 2016 Nov 23. PMID: 28123518; PMCID: PMC5245091.	Wrong population: Only patients with surgically resected thymic tumors

Ackman JB, Verzosa S, Kovach AE, Louissaint A Jr, Lanuti M, Wright CD, Shepard JO, Halpern EF. High rate of unnecessary thymectomy and its cause. Can computed tomography distinguish thymoma, lymphoma, thymic hyperplasia, and thymic cysts? Eur J Radiol. 2015 Mar;84(3):524-533. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.11.042. Epub 2014 Dec 13. Erratum in: Eur J Radiol. 2017 May;90:262-263. PMID: 25575742.	Wrong population: Only patients who underwent thymectomy
Hu YC, Wu L, Yan LF, Wang W, Wang SM, Chen BY, Li GF, Zhang B, Cui GB. Predicting subtypes of thymic epithelial tumors using CT: new perspective based on a comprehensive analysis of 216 patients. Sci Rep. 2014 Nov 10;4:6984. doi: 10.1038/srep06984. PMID: 25382196; PMCID: PMC4225535.	Wrong outcome: Univariate analysis between factors and histological subtypes
Dai H, Lan B, Li S, Huang Y, Jiang G, Tian J. Prognostic CT features in patients with untreated thymic epithelial tumors. Sci Rep. 2023 Feb 19;13(1):2910. doi: 10.1038/s41598-023-30041-z. PMID: 36801902; PMCID: PMC9939415.	Wrong outcome: Univariate analysis of CT-features voor diagnose thymic carcinoma, high-risk thymoma and low-risk thymomas
Yasaka K, Akai H, Abe O, Ohtomo K, Kiryu S. Quantitative computed tomography texture analyses for anterior mediastinal masses: Differentiation between solid masses and cysts. European Journal of Radiology 2018 100(85-91) https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.01.017 .	Wrong target condition: Cysts versus solid tumors
Kitami A, Sano F, Ohashi S, Suzuki K, Uematsu S, Suzuki T, Kadokura M. The Usefulness of Positron-Emission Tomography Findings in the Management of Anterior Mediastinal Tumors. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2017 Feb 20;23(1):26-30. doi: 10.5761/atcs.0a.16-00205. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28123154; PMCID: PMC5347484.	No comparison: Only diagnostic accuracy for detection of low-grade thymomas and thymomas with maximum diameter of <50mm and SUV max of <3.4 with FDG-PET, no information on patients with no PET-CT scan
Eguchi T, Yoshida K, Hamanaka K, Shiina T, Koizumi T, Kawakami S, Oguchi K, Amano J. Utility of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for distinguishing between the histological types of early stage thymic epithelial tumours. Eur J Cardiothorac Surg. 2012 May;41(5):1059-62. doi: 10.1093/ejcts/ezr144. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22219437.	Wrong population: Patients with early-stage TET with thymectomy; Wrong outcome: Diagnostic accuracy of SUV-max value on FDG-PET/CT

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: NVALT Mediastinale tumoren	
Uitgangsvraag/modules: Wat is het optimale diagnostische traject voor patiënten met een verdenking op een thymustumor?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 13 juni 2023
Periode: vanaf 2008	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies van der Wal	Rayyan review: https://rayyan.ai/reviews/696095

BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online <https://blocks.bmi-online.nl/> Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.

Toelichting:

Voor deze vraag is gezocht op de elementen:

- thymustumor
- CT
- PET-CT
- Diagnostisch filter

Sleutelartikel PMID 34887372 wordt gevonden met deze search. Artikel PMID 33374432 komt niet door het diagnostisch filter.

Te gebruiken voor richtlijnen tekst:

Nederlands

In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 13 juni 2023 systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies over de diagnostische waarde van CT/ PET-CT bij verdenking op een thymustumor. De literatuurzoekactie leverde 598 unieke treffers op.

Engels

On the 13th of June 2023, a systematic search was performed in the databases Embase.com and Ovid/Medline for systematic reviews, RCTs and observational studies about the diagnostic value of CT/ PET-CT in case of suspected thymus tumour. The search resulted in 598 unique hits.

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	28	14	29
RCT	74	39	80
Observationele studies	403	281	489
Totaal	505	334	598*

*in Rayyan

Zoekstrategie

Embase.com

No	Query	Results
#1 6	#9 AND (#12 OR #13) NOT (#14 OR #15) = observatieel	403
#1 5	#9 AND #11 NOT #14 = RCT	74
#1 4	#9 AND #10 = SR	28
#1 3	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	1416394 2
#1 2	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	7683525
#1 1	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3807878
#1 0	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	934522
#9	#8 AND [2008-2023]/py	1189
#8	#7 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1777

#7	#5 AND #6	2591
#6	'sensitivity and specificity'/de OR sensitivity:ab,ti OR sensitive:ab,ti OR specificity:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw OR (((false OR true) NEAR/3 (negative OR positive)):ti,ab)	6685202 8
#5	#1 AND #4	10282
#4	#2 OR #3	1709427
#3	'positron emission tomography'/exp OR ((positron NEAR/3 tomograph*):ti,ab,kw) OR (((pet OR 'positron emission') NEAR/3 (ct OR cts OR scan* OR imag*)):ti,ab,kw) OR (((fdg OR 18f OR f18 OR '18 f' OR 'f 18' OR '18 fluorodeoxyglucose') NEAR/3 pet):ti,ab,kw)	278714
#2	'computer assisted tomography'/exp OR ct:ti,ab,kw OR cts:ti,ab,kw OR 'cat scan*':ti,ab,kw OR ((compute* NEAR/3 tomograph*):ti,ab,kw)	1692133
#1	'thymic neoplasm'/exp OR (((thymus OR thymic) NEAR/4 (carcinoma* OR adenocarcinoma*)):ti,ab,kw) OR 'thymoma*':ti,ab,kw OR 'good syndrom*':ti,ab,kw OR 'good s syndrom*':ti,ab,kw OR 'lipofibroadenoma*':ti,ab,kw OR thymolipoma*':ti,ab,kw OR 'thymofibrolipoma*':ti,ab,kw OR ((mediastin* NEAR/3 mass*):ti,ab,kw) OR (((thymus OR thymic) NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR metasta* OR carcinoid* OR lymphoma* OR neoplastic OR neoplasia* OR sarcoma* OR choriocarcinoma* OR seminoma* OR teratoma* OR melanoma* OR neuroblastoma* OR ganglioneuroblastoma* OR hemangioma* OR mass*)):ti,ab,kw)	33214

Ovid/Medline

#	Searches	Results
16	(9 and (12 or 13)) not (14 or 15) = observationeel	281
15	(9 and 11) not 14 = RCT	39
14	9 and 10 = SR	14
13	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (score* or match*)):ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*):ti,ab. or (versus or vs or compar*):ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*):ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*):ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.)	5443784
12	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4459733
11	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2598272

10	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	673732
9	limit 8 to yr="2008 -Current"	782
8	7 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	1412
7	5 and 6	1444
6	exp "Sensitivity and Specificity"/ or (sensitivity or sensitive or specificity).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Study/ or ((false or true) adj3 (negative or positive)).ti,ab.	5339881
5	1 and 4	4976
4	2 or 3	911543
3	exp Positron-Emission Tomography/ or (positron adj3 tomograph*).ti,ab,kf. or ((pet or 'positron emission') adj3 (ct or cts or scan* or imag*).ti,ab,kf. or ((fdg or 18f or f18 or '18 f' or 'f 18' or '18 fluorodeoxyglucose') adj3 pet).ti,ab,kf.	132155
2	exp Tomography, X-Ray Computed/ or ct.ti,ab,kf. or cts.ti,ab,kf. or 'cat scan*.ti,ab,kf. or (compute* adj3 tomograph*).ti,ab,kf.	846901
1	exp Thymus Neoplasms/ or ((thymus or thymic) adj4 (carcinoma* or adenocarcinoma*).ti,ab,kf. or 'thymoma*.ti,ab,kf. or 'good syndrom*.ti,ab,kf. or 'good s syndrom*.ti,ab,kf. or 'lipofibroadenoma*.ti,ab,kf. or thymolipoma*.ti,ab,kf. or 'thymofibrolipoma*.ti,ab,kf. or (mediastin* adj3 mass*).ti,ab,kf. or ((thymus or thymic) adj3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or tumour* or metasta* or carcinoid* or lymphoma* or neoplastic or neoplasia* or sarcoma* or choriocarcinoma* or seminoma* or teratoma* or melanoma* or neuroblastoma* or ganglioneuroblastoma* or hemangioma* or mass*).ti,ab,kf.	23665

Module 4 Biopt bij epitheliale thymustumoren

Leeswijzer:

Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (in plaats van hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van het biopt in het diagnostisch traject bij een epitheliale thymustumor?

Introductie

Epitheliale thymustumoren omvatten thymomen en thymuscarcinoom. Zowel thymomen als thymuscarcinoom worden beschouwd als kwaadaardig, doch thymomen kennen een minder agressief beloop. Verscheidene histologische subtypen thymoom en het thymuscarcinoom kunnen worden onderscheiden (WHO). Alhoewel er verschil is in het biologisch gedrag van de verschillende subtypen, blijkt bij verdere analyse het stadium de belangrijkste prognostisch factor.

De vraag spitst zich toe op: 1) Welke aanvullende informatie een biopt van een mediastinale massa verschaft indien er op basis van klinisch en beeldvormend onderzoek vastgesteld is dat er hoogstwaarschijnlijk sprake is van een epitheliale thymustumor; 2) Welke vorm van pathologische diagnostiek hiervoor het meest geschikt is.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

PICRO

- P:** patients with suspected epithelial tumor;
- I:** tissue diagnostics (CT-biopsy, ultrasound-guided biopsy, VATS-biopsy or FNA);
- C:** tissue diagnostics (US-guided biopsy, VATS-biopsy, FNA or CT-biopsy);
- R:** pathology;
- O:** cClinical outcomes (overall survival, disease-free survival, complications), diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value).

Target condition: Differentiation between thymoma and thymus carcinoma

Relevant outcome measures

The guideline development group considered sensitivity and complications as critical outcome measure for decision making, and specificity, overall survival and disease-free survival as important outcome measures for decision making (see table 4).

Table 4 Consequences of diagnostic test characteristics

Outcome	Consequences	Relevance
True positives (TP), high sensitivity	Patients are justifiably diagnosed with thymoma or thymus carcinoma; giving treatment is justified	Crucial
True negatives (TN), high specificity	Patients are justifiably not diagnosed with thymoma or thymus carcinoma; not giving treatment is justified	Important
False positives (FP), low specificity	Patients are unjustifiably diagnosed with thymoma or thymus carcinoma; giving treatment is unjustified	Crucial

False negatives (FN), low sensitivity	Patients are unjustifiably not diagnosed with thymoma or thymus carcinoma; not giving treatment is unjustified	Important
---------------------------------------	--	-----------

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined a difference of 5% in sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) and a difference of 50 per 1000 patients in TP, TN, FP and FN as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 22-09-2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 254 systematic reviews and RCTs. Studies were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICRO;
- One index and comparator test had to be as defined in the PICRO;
- Reference test had to be as defined in the PICRO;
- One or more reported outcomes had to be as defined in the PICRO;
- Target condition had to be as defined in the PICRO;
- Articles written in English or Dutch

Seven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, seven studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included.

Results

No studies were included in the analysis of the literature.

Summary of literature

Description of studies

Not applicable.

Results

Clinical outcomes

No studies were found regarding effect on clinical outcomes (overall survival, disease-free survival, complications) when comparing different tissue diagnostics (CT-biopsy, ultrasound-guided biopsy, VATS-biopsy or FNA) to differentiate between thymoma or thymus carcinoma in patients with suspected epithelial tumor.

Diagnostic accuracy

No studies were found regarding effect on diagnostic accuracy when comparing different tissue diagnostics (CT-biopsy, ultrasound-guided biopsy, VATS-biopsy or FNA) to differentiate between thymoma or thymus carcinoma in patients with suspected epithelial tumor.

Level of evidence of the literature

Not applicable.

Conclusions

- GRADE	No studies were found regarding diagnostic accuracy and effect on clinical outcomes comparing different tissue diagnostics (CT-biopsy, ultrasound-
--------------------	--

	guided biopsy, VATS-biopsy or FNA) to differentiate between thymoma or thymus carcinoma in patients with suspected epithelial tumor.
--	--

Source: -

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar het effect van verschillende vormen van weefseldiagnostiek op klinische uitkomsten en diagnostische accuratesse van weefseldiagnostiek om te kunnen differentiëren tussen een thymoom en thymuscarcinoom bij patiënten met een (vermoeden van een) epitheliale thymustumor. Er zijn geen studies gevonden die de verschillende vormen van weefseldiagnostiek met elkaar vergeleken voor deze studiepopulatie en kijken naar bovengenoemde target conditie, differentiatie tussen een thymoom en thymuscarcinoom.

Patiënten met een resectabele tumor

Voor patiënten met een resectabele tumor is het inzetten van weefseldiagnostiek niet van belang. De typering van de epitheliale thymustumor, een thymoom dan wel thymuscarcinoom, heeft voor de behandeling geen consequenties. Beide type tumoren zullen chirurgisch verwijderd worden.

Patiënten met een niet-resectabele tumor

Voor patiënten met een niet-resectabele tumor is het inzetten van weefseldiagnostiek van belang. De typering van de epitheliale thymustumor, een thymoom of thymuscarcinoom, heeft consequenties voor de behandeling.

Type weefseldiagnostiek

Zoals aangegeven zijn er geen studies gevonden die kijken naar verschillende vormen van weefseldiagnostiek om te differentiëren tussen een thymoom en thymuscarcinoom. De recent gepubliceerde NCCN guideline doet wel uitspraken over voorkeur voor weefseldiagnostiek, namelijk een naaldbiopt (NCCN, 2024).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

In geval van een biopt, kies voor de minst invasieve methode, in combinatie met de grootste kans op succes.

Kosten (middelenbeslag)

Naar verwachting zal deze aanbeveling niet leiden tot meer kosten, omdat in veel gevallen een biopt nemen niet geïndiceerd is.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De manier van biopt nemen is afhankelijk van de infrastructuur en beschikbare middelen in het ziekenhuis.

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

Voor patiënten met een resectabele tumor is het inzetten van weefseldiagnostiek niet van belang bij verdenking op een TET. De typering van de epitheliale thymustumor, een thymoom dan wel thymuscarcinoom, heeft voor de behandeling geen consequenties. Beide

type tumoren zullen chirurgisch verwijderd worden. Om deze reden is gekozen voor een sterke aanbeveling om geen biopt te nemen in deze populatie.

In het diagnostisch traject bij verdenking op een epitheliale thymustumor:

- Verricht geen biopt bij patiënten met een resectabele tumor.* Verricht wel een histologisch biopt, bijvoorbeeld CT-geleid, bij patiënten met een niet-resectabele tumor.

*Omdat er geen formele definitie bestaat van wat een resectabele thymustumor is, dient de technische resectabiliteit op het longoncologisch MDO beoordeeld te worden door ervaren longchirurgen. Bij twijfel dient men een centrum te raadplegen met specifieke expertise in de bij patiënt betreffende longchirurgische complexiteit; ook het landelijk MDO kan hiervoor benaderd worden.

Kennislacunes

Met welke weefseldiagnostiek kan het beste een biopt worden genomen? Hier is nu geen eenduidige literatuur over.

Literatuur

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Thymomas and thymic carcinomas.

Version 1.2023. 2022 December. Beschikbaar via:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjb8lOmtImDaxUv6wIHHZ3dDaEQFnoECDMQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.nccn.org%2Fguidelines%2Fguidelines-process%2Ftransparency-process-and-recommendations%2FGetFileFromFileManagerGuid%3FFileManagerGuidId%3Db88c5468-912e-46d1-82bc-54e96ce4227d&usg=AOvVaw07NbW0y4wxgpWxUUdtTyhV&opi=89978449>

Bijlagen bij module 4 Biopt bij epitheliale thymustumoren

Evidencetabellen

Niet van toepassing

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Mohan A, Naik S, Pandey RM, Mills J, Munavvar M. Diagnostic utility of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for mediastinal lesions: A prospective three year, single centre analysis. Thorac Cancer. 2011 Nov;2(4):183-189. doi: 10.1111/j.1759-7714.2011.00063.x. PMID: 27755856.	Wrong study population: Pulmonary/mediastinal lesions
Fan Y, Zhang AM, Wu XL, Huang ZS, Kontogianni K, Sun K, Fu WL, Wu N, Kuebler WM, Herth FJF. Transbronchial needle aspiration combined with cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal diseases: a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Respir Med. 2023 Mar;11(3):256-264. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00392-7. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36279880.	Wrong study population: All mediastinal lesions
Chen HJ, Liao WC, Liang SJ, Li CH, Tu CY, Hsu WH. Diagnostic impact of color Doppler ultrasound-guided core biopsy on fine-needle aspiration of anterior mediastinal masses. Ultrasound Med Biol. 2014 Dec;40(12):2768-76. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.07.012. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25261906.	Wrong study population: Anterior mediastinal lesions
Weiner GM, Schulze K, Geiger B, Ehardt H, Wolf KJ, Albrecht T. CT bronchoscopic simulation for guiding transbronchial needle aspiration of extramural mediastinal and hilar lesions: initial clinical results. Radiology. 2009 Mar;250(3):923-31. doi: 10.1148/radiol.2503072185. PMID: 19244055.	Wrong study population: Extramural mediastinal and hilar lesions
Ost DE, Ernst A, Lei X, Feller-Kopman D, Eapen GA, Kovitz KL, Herth FJF, Simoff M; AQuIRE Bronchoscopy Registry. Diagnostic yield of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: results of the AQuIRE Bronchoscopy Registry. Chest. 2011 Dec;140(6):1557-1566. doi: 10.1378/chest.10-2914. Epub 2011 Jun 9. PMID: 21659432; PMCID: PMC4694110.	Wrong outcome: Factors associated with diagnostic yield of TBNA biopsy
Jeong JH, Pyo JS, Kim NY, Kang DW. Diagnostic Roles of Immunohistochemistry in Thymic Tumors: Differentiation between Thymic Carcinoma and Thymoma. Diagnostics (Basel). 2020 Jul 6;10(7):460. doi: 10.3390/diagnostics10070460. PMID: 32640732; PMCID: PMC7399973.	Wrong index and comparator test: Different IHC markers
Wang M, Kundu U, Gong Y. Pitfalls of FNA diagnosis of thymic tumors. Cancer Cytopathol. 2020 Jan;128(1):57-67. doi: 10.1002/cncy.22211. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31742902.	Wrong design: Narrative article

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: Mediastinale tumoren	
Uitgangsvraag/modules: Wat is de plaats van het biopt in het diagnostisch traject voor patiënten met een tumor in het voorste mediastinum?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 22 september 2023
Periode: vanaf 2005	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies van der Wal	Rayyan review: https://rayyan.ai/reviews/785744
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: <ul style="list-style-type: none"> - Mediastinale tumoren - Biopt - Diagnostisch filter 	

De sleutelartikelen worden gevonden met deze search, maar sommige voldoen niet aan de limitering op publicatiejaar of komen niet door het diagnostisch filter (PMID 27114832).

Te gebruiken voor richtlijntekst:

In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 22 september 2023 systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies over de plaats van het bioppt in het diagnostisch traject voor patiënten met verdenking op een mediastinale tumor. De literatuurzoekactie leverde 942 unieke treffers op.

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	67	42	73
RCT	165	73	181
Observationele studies	542	434	688
Totaal	774	549	942*

*in Rayyan

Zoekstrategie

Embase.com

No.	Query	Results
#14	#11 OR #12 OR #13	774
#13	#6 AND (#9 OR #10) NOT (#11 OR #12) = observationeel	542
#12	#6 AND #8 NOT #11 = RCT	165
#11	#6 AND #7 = SR	67
#10	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*:ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*:ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*:ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*:ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*:ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*:ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*:ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*:ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*:ab OR 'relative risk*:ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	14432859
#9	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR	7846068

	studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	
#8	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3878008
#7	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*)):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*)):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*)):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*)):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*:ti,ab	963388
#6	#5 AND [2005-2023]/py	1452
#5	#4 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	2050
#4	#1 AND #2 AND #3	3112
#3	'sensitivity and specificity'/de OR sensitivity:ab,ti OR specificity:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw OR (((false OR true) NEAR/3 (negative OR positive)):ti,ab)	6169935
#2	'tumor biopsy'/exp OR 'surgical biopsy'/exp OR 'biopsy'/exp/mj OR 'biopsy technique'/exp OR 'cytology'/de OR 'aspiration cytology'/exp OR 'cancer cytodiagnosis'/exp OR 'cytopathology'/exp OR biops*:ti,ab,kw OR biopt*:ti,ab,kw OR 'needle aspiration*':ti,ab,kw OR fna:ti,ab,kw OR fnac:ti,ab,kw OR fnab:ti,ab,kw OR cytolog*:ti,ab,kw OR cytobiology:ti,ab,kw OR cytodianos*:ti,ab,kw OR cytopatholog*:ti,ab,kw	1389185
#1	'mediastinum tumor'/exp OR (((mediastinal OR mediastinum OR thymus OR thymic) NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR metasta* OR mass* OR carcinoid* OR lymphoma* OR neoplastic OR neoplasia* OR sarcoma* OR melanoma* OR neuroblastoma* OR ganglioneuroblastoma* OR hemangioma*)):ti,ab,kw) OR (((thymus OR thymic) NEAR/4 (carcinoma* OR adenocarcinoma*)):ti,ab,kw) OR 'thymoma*':ti,ab,kw OR 'good syndrome*':ti,ab,kw OR 'good s syndrome*':ti,ab,kw OR 'lipofibroadenoma*':ti,ab,kw OR thymolipoma*:ti,ab,kw OR 'thymofibroliopoma*':ti,ab,kw OR (((mediastinal OR mediastinum OR thymus OR thymic) NEAR/4 ('germ cell*' OR choriocarcinoma* OR seminoma* OR teratoma* OR 'yolk sac')):ti,ab,kw) OR 'thymectomy'/exp OR thymectom*:ti,ab,kw OR (((thymus OR thymic OR thymo*) NEAR/3 (extirpat* OR resect* OR exci*)):ti,ab,kw) OR 'thymus tissue'/exp OR (((thymus OR thymic) NEAR/3 tissue*)):ti,ab,kw)	68833

Ovid/Medline

#	Searches	Results
14	11 or 12 or 13	549
13	(6 and (9 or 10)) not (11 or 12) = observationeel	434
12	(6 and 8) not 11 = RCT	73
11	6 and 7 = SR	42
10	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or	5515011

	controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*)).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.)	
9	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4536431
8	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2635284
7	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	694928
6	limit 5 to yr="2005 -Current"	1100
5	4 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	1731
4	1 and 2 and 3	1776
3	exp "Sensitivity and Specificity"/ or (sensitivity or specificity).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Study/ or ((false or true) adj3 (negative or positive)).ti,ab.	4897395
2	exp Biopsy/ or exp Cytology/ or biops*.ti,ab,kf. or biopt*.ti,ab,kf. or 'needle aspiration*.ti,ab,kf. or fna.ti,ab,kf. or fnac.ti,ab,kf. or fnab.ti,ab,kf. or cytolog*.ti,ab,kf. or cytobiology.ti,ab,kf. or cytodianos*.ti,ab,kf. or cytopatholog*.ti,ab,kf.	708494
1	exp Mediastinal Neoplasms/ or exp Thymus Neoplasms/ or ((mediastinal or mediastinum or thymus or thymic) adj3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or tumour* or metasta* or mass* or carcinoid* or lymphoma* or neoplastic or neoplasia* or sarcoma* or melanoma* or neuroblastoma* or ganglioneuroblastoma* or hemangioma*).ti,ab,kf. or ((thymus or thymic) adj4 (carcinoma* or adenocarcinoma*).ti,ab,kf. or 'thymoma*.ti,ab,kf. or 'good syndrome*.ti,ab,kf. or 'good s syndrome*.ti,ab,kf. or 'lipofibroadenoma*.ti,ab,kf. or thymolipoma*.ti,ab,kf. or 'thymofibroliipoma*.ti,ab,kf. or ((mediastinal or mediastinum or thymus or thymic) adj4 ('germ cell*' or choriocarcinoma* or seminoma* or teratoma* or 'yolk sac')).ti,ab,kf. or exp Thymectomy/ or	50316

	thymectom*.ti,ab,kf. or ((thymus or thymic or thymo*) adj3 (extirpat* or resect* or exci*)).ti,ab,kf. or ((thymus or thymic) adj3 tissue*).ti,ab,kf.	
--	--	--

Module 5 Minimaal invasieve chirurgie

Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (in plaats van hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van minimaal invasieve chirurgie voor patiënten met (verdenking op) een epitheliale thymustumor (TET)?

Introductie

Resectie van een TET kan middels diverse benaderingen uitgevoerd worden: mediane sternotomie, (hemi-)clamshell, thoracotomie of minimaal invasief middels video-assisted thoracoscopie (VATS) of robot-assisted thoracoscopische resectie (RATS). Het is onduidelijk welke benadering de voorkeur geniet en of een open benadering of minimaal invasieve benadering beter is in deze.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: *What is the effect of minimally invasive surgery compared with open surgery on R0 resection, 30- and 90-day mortality, postoperative recovery, readmission, length of stay and quality of life in patients with suspected TET.*

- P:** patients with suspected TET;
I: minimally invasive surgery (VATS, RATS);
C: open surgery (sternotomy, (hemi-)clamshell, thoracotomy);
O: R0 resection, (30- and 90-day) mortality, complications, postoperative recovery, readmission, hospital length of stay and quality of life.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered R0-resection and 30- and 90-day mortality as critical outcome measures for decision making and postoperative recovery, readmission, length of stay and quality of life as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Postoperative recovery: Time to return to work or sport

Regarding the other outcomes, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the following differences as minimal clinically (patient) important differences:

- R0 resection: >5%
- 30- and 90-day mortality: >5% or >3% and HR<0.70
- Postoperative recovery: >5%
- Readmission rate: >5%
- Length of stay: >1 day

- Quality of life: A difference of 10 points on the quality of life instrument EORTC QLQ-C30 or a difference of a similar magnitude on other quality of life instruments.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 14-06-2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 442 hits. At first, systematic reviews were selected based on the following criteria:

- Minimum of two databases searched;
- Detailed search strategy with search date;
- In- and exclusion criteria;
- Evidence table for included studies;
- The study population had to meet the criteria as defined in the PICO;
- The intervention and comparison had to be as defined in the PICO or reported at least one of the outcomes as defined in the PICO;
- Full text available;
- Articles written in English or Dutch.

Seven systematic reviews were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, six systematic reviews were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one systematic review was included.

Additional observational studies after the search date of the included systematic review were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICO;
- The intervention and comparison had to be as defined in the PICO or reported at least one of the outcomes as defined in the PICO;
- Minimum of N>5 patients in the intervention and control group;
- Full text available;
- Articles written in English or Dutch.

In total, 55 additional observational studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 50 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and five studies were included.

Results

One systematic review and five additional retrospective cohort studies published after the search date of the systematic review were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

Summary of literature

Description of studies

Hess (2016) performed a systematic review assessing minimally invasive thymectomy (MIT) versus open thymectomy (OT). An electronic search of the PubMed database was conducted from June 2015 to August 2015. A total of twenty studies were included in the final analysis. Ten of these studies were conducted on patients with a thymoma, of which five studies reported data without myasthenia gravis (Ye, 2014a; Ye, 2014b; Kimura, 2013; Chung, 2012; Odaka, 2010). In total, 240 patients underwent MIT and 280 patients underwent OT. Four out of five studies used video-assisted thoracoscopy (VATS) (Ye, 2014a; Kimura, 2013; Chung, 2012; Odaka, 2010) and one study used a robotic video-assisted thoracoscopic

approach (R-VATS) (Ye, 2014b). The age of patients in the MIT group ranged from mean age of 45.8 years to 55 years, and in the OT group from a mean age of 50.0 years to 57 years. Patient gender in the MIT group ranged from 42% male to 64% male, and in the OT group from 34% male to 61% male. Reported relevant outcome measures were R0 resection rate, mean hospital length of stay days, and 30-day mortality.

Allakhverdiev (2019) conducted a retrospective cohort study comparing thoracoscopic thymectomy (TT) with open thymectomy in patients non-invasive thymomas in the Russian Cancer Research Center. In total 59 patients were included in the study with a mean age of 50.4 years. Of the 59 patients 39.4% was male. The TT group consisted of 33 patients and the OT group consisted of 26 patients. In the TT group 22 patients (67%) had a tumor of < 7 centimeter compared to 14 patients (54%) in the OT group. In the TT group 11 patients (33%) had a tumor of > 7 centimeters compared to 12 patients (46%) in the OT group.

Allakhverdiev (2019) reported the outcomes mortality and length of hospital stay. The length of follow-up was not reported.

Burt (2017) conducted a retrospective cohort study using data from the International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG) between 1997 and 2012. Patients who underwent minimally invasive thymectomy (MIT) (Video-assisted thoracoscopic surgical approach, VATS or Robotic-assisted thoracoscopic surgical approach, RATS) or open thymectomy (OT) (sternotomy or thoracotomy) for thymoma were included. Patients who underwent thoracosternotomy and clamshell approaches, cervical thymectomy and mediastinotomy approaches were excluded from the analysis. The MIT group consisted of 461 patients with a mean age of 51.4 years. The OT group consisted of 2053 patients with a mean age of 51.5 years. The mean tumor size in the MIT group was 4.0 centimeters (range 0.4 to 15.5) and in the OT group the mean tumor size was 6.0 centimeters (range 0.1 to 28.0).

Burt (2017) reported R0 resection and performed propensity score matching regarding the outcome R0 resection. The length of follow-up was not reported.

Burt (2019) conducted a retrospective cohort study using data from the National Cancer Data Base (NCDB) comparing thoracoscopic and robot-assisted approaches (MIT) with open thymectomy (OT). Patients aged 18 to 90 and diagnosed between 2010 and 2014 with Masaoka-Koga stage I or II thymoma were included.

The MIT group consisted of 295 patients with a mean age of 60.4 years. The OT group consisted of 648 patients with a mean age of 59.2 years. In the MIT group 41.5% of the patients had a tumor of 3 centimeter or smaller compared to 28.3% in the OT group. In the MIT group 32.8% of the patients had a tumor between 3 and 5 centimeters compared to 27.2% in the OT group. 17.1% of the patients in the MIT group had a tumor between 5 and 8 centimeters compared to 17.7% in the OT group. Finally in the MIT group 8.7% of the patients had a tumor of more than 8 centimeters compared to 17.7% in the OT group.

Burt (2019) reported R0 resection and length of hospital stay. The length of follow-up was not reported.

Fadayomi (2017) conducted a retrospective cohort study using data from electronic medical records from patients with a diagnosis of thymoma and underwent thymectomy at an academic center between 2005 and 2015. Patients with pathologically confirmed stage II

and II thymoma were included. Patients with thymic carcinoma, hyperplasia, atrophy, lymphomas and benign thymic pathologies, were excluded. Patients who underwent a concurrent extra pleural pneumonectomy and had stage III and IV thymoma were also excluded. In total, 53 patients were included in the analysis. Fadayomi (2017) compared minimally invasive thymectomy (MIT) (video-assisted thoracoscopic surgery or robotic thymectomy) with open thymectomy (OT) (sternotomy, hemi-clamshell or thoracotomy). The MIT group consisted of 19 patients with a median age of 60 years and the OT group consisted of 34 patients with a median age of 60.5 years. Median tumor size in the MIT group was 4.9 centimeters and in the OT group 5.5 centimeters.

Fadayomi (2017) reported R0 resection and length of stay. Median follow-up time for the MIT group was 27 months and for the OT group 52.5 months.

Yang (2020) conducted a retrospective cohort study using data from the National Cancer Data Base (NCDB). Patients who underwent thymectomy for stage I to II thymoma from 2010 to 2014, were included. Patients with non-malignant pathology, a history of unrelated malignancy and with an age less than 18 years, were excluded. Yang (2020) compared minimally invasive thymectomy (MIT) with open thymectomy (OT). The MIT group consisted of 317 patients with a mean age of 59.6 years. The OT group consisted of 906 patients with a mean age of 57.4 years. Median tumor size in the MIT group was 49.5 millimeters and in the OT group 65 millimeters.

Yang (2020) reported R0 resection, 30- and 90-day mortality and length of stay. Yang (2020) performed multiple propensity score-matched analyses regarding patients without comorbidities, stage I and II and for patients with tumors less than 4 centimeters.

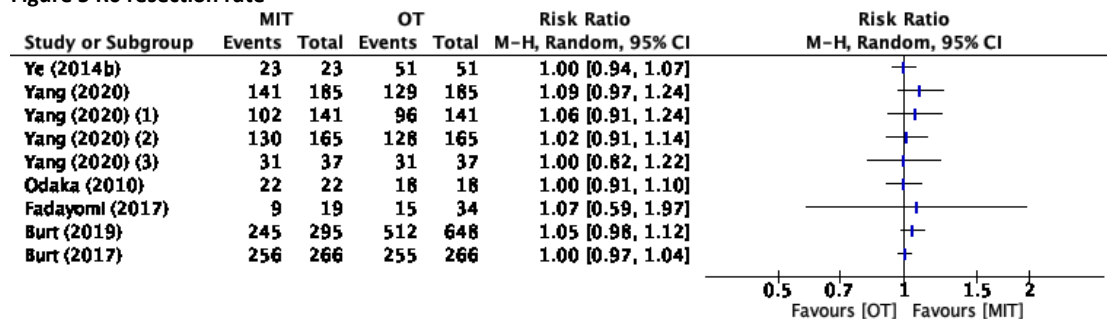
Median length of follow-up in the MIT group was 36.4 months and in the OT group 35.9 months.

Results

R0 resection rate

Two studies from the systematic review of Hess (2016) reported R0 resection rate (Ye, 2014b; Odaka, 2010) and four additional observational studies (Burt, 2017; Burt, 2019; Fadayomi, 2017; Yang, 2020). The results of the studies are presented in **Figure 5**. Because of the heterogeneity of the studies due to difference in study population and duration of follow-up, the pooled results are not displayed.

Figure 5 R0 resection rate



Footnotes

- (1) Propensity score-matched patients with comorbidities
- (2) Propensity score-matched for stage I and II
- (3) Propensity score-matched for tumors less than 4 centimeters

30-day mortality

One study in the systematic review of Hess (2016) reported 30-day mortality (Chung, 2012). Yang (2020) reported 30-day mortality for different propensity score-matched groups. The results are presented in table 6.

Table 6 30-day mortality

Study	30-day mortality	
	Minimally Invasive Thoracotomy (MIT) group	Open Thoracotomy (OT) group
Chung (2012)	N=0	N=0
Yang (2020) – Propensity score-matched	N<10/185	N<10/185
Yang (2020) – Propensity score-matched patients without comorbidities	N<10/141	N=0/141
Yang (2020) – Propensity score-matched stage I and II	N<10/165	N=0/165
Yang (2020) – Propensity score-matched patients with tumors less than 4 centimeters	N<10/137	N=0/137

Allakhverdiev (2019) reported overall mortality with no patients in the MIT group and 3 patients (11.5%) in the OT group.

90-day mortality

Only the study of Yang (2020) reported 90-day mortality for different propensity score-matched groups. The results are presented in table 7.

Table 1. 90-day mortality

Study	90-day mortality	
	Minimally Invasive Thoracotomy (MIT) group	Open Thoracotomy (OT) group
Yang (2020) – Propensity score-matched	N<10	N<10
Yang (2020) – Propensity score-matched patients without comorbidities	N<10	N=0
Yang (2020) – Propensity score-matched stage I and II	N<10	N<10
Yang (2020) – Propensity score-matched patients with tumors less than 4 centimeters	N<10	N=0

Postoperative recovery

None of the included studies reported the outcome postoperative recovery.

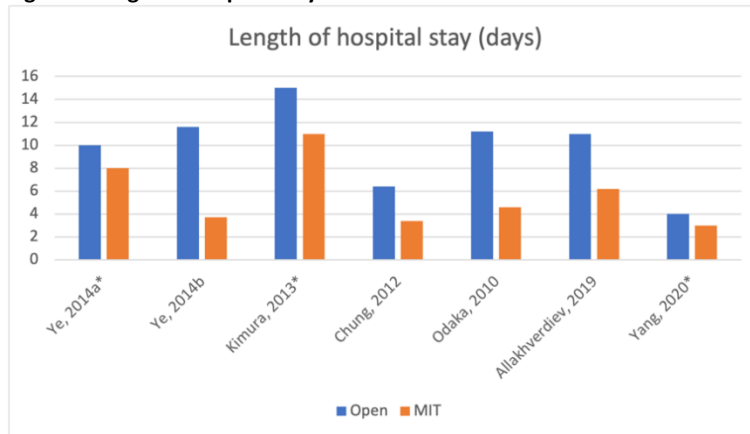
Readmission

None of the included studies reported the outcome readmission.

Length of stay

Five studies in the review of Hess (2016) reported length of hospital stay (Ye, 2014b; Chung, 2012; Odaka, 2010). Four additional observational studies reported length of stay (Allakhverdiev, 2019; Burt, 2019; Fadayomi, 2017; Yang, 2020). The length of stay reported by Ye (2014a), Ye (2014b), Kimura (2013), Chung (2012), Odaka (2010), Allakhverdiev (2019) and Yang (2020) is presented in figure 8.

Figure 8 Length of hospital stay



* Median number of days

Burt (2019) reported a mean number of hospital days of -1.03 (95%CI -1.68 to -0.38) for the MIT group compared to the OT group.

Fadayomi (2017) reported length of hospital stay of ≥ 4 days. In the MIT group 16% reported ≥ 4 days of hospital stay compared to 71% in the OT group. These differences are clinically relevant.

Quality of life

None of the included studies reported the outcome quality of life.

Level of evidence of the literature

The level of evidence of observational cohort studies is considered low according to the GRADE methodology. Therefore, the level of evidence of these cohort studies starts at low GRADE.

The level of evidence regarding the outcome measure **R0 resection** was downgraded to very low GRADE because of study limitations (-1; risk of bias).

The level of evidence regarding the outcome measure **30-day mortality** was downgraded to very low GRADE because of study limitations (-1; risk of bias) and number of included patients (-1; imprecision because of small number of events)

The level of evidence regarding the outcome measure **90-day mortality** was downgraded to very low GRADE because of number of included patients (-1; imprecision because of the small sample size).

The level of evidence regarding the outcome measure **length of hospital stay** was downgraded to very low GRADE because of study limitations (-1; risk of bias).

Conclusions

Very low GRADE	<p>The effect of minimally invasive surgery on R0 resection compared to open thoracotomy in patients with a suspected thymoma is very uncertain.</p> <p>Source: Ye, 2014b; Odaka, 2010; Burt, 2017; Burt, 2019; Fadayomi, 2017; Yang, 2020</p>
-----------------------	---

Very low GRADE	The effect of minimally invasive surgery on 30-day mortality compared to open thoracotomy in patients with a suspected thymoma is very uncertain. <i>Source: Chung, 2012; Allakhverdiev, 2019; Yang, 2020</i>
Very low GRADE	The effect of minimally invasive surgery on 90-day mortality compared to open thoracotomy in patients with a suspected thymoma is very uncertain. <i>Source: Yang, 2020</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain The effect of minimally invasive surgery on length of hospital stay compared to open thoracotomy in patients with a suspected thymoma is very uncertain. <i>Source: Ye, 2014b; Chung, 2012; Odaka, 2010; Allakhverdiev, 2019; Burt, 2019; Fadayomi, 2017; Yang, 2020</i>
- GRADE	No evidence was found reporting the effect of minimally invasive surgery on postoperative recovery compared to open thoracotomy in patients with a suspected thymoma. <i>Source: -</i>
- GRADE	No evidence was found reporting the effect of minimally invasive surgery on readmission compared to open thoracotomy in patients with a suspected thymoma. <i>Source: -</i>
- GRADE	No evidence was found reporting the effect of minimally invasive surgery on quality of life compared to open thoracotomy in patients with a suspected thymoma. <i>Source: -</i>

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor de drie cruciale uitkomstmaten (R0 resectie, 30- en 90-dagen mortaliteit) zijn er resultaten gerapporteerd in de geïncludeerde studies.

Zes studies rapporteerden R0 resectie (Ye, 2014b; Odaka, 2010; Burt, 2017; Burt, 2019; Fadayomi, 2017; Yang, 2020). Deze studies lieten geen klinisch relevant effect zien tussen de behandeling met minimaal invasieve chirurgie of open chirurgie.

Over de uitkomsten 30- en 90-dagen mortaliteit werd er door respectievelijk drie en één studie uitkomsten gerapporteerd (Chung, 2012; Allakhverdiev, 2019; Yang, 2020). Gezien het relatief lage aantal events, is ook hier geen klinisch relevant verschil gevonden voor behandeling met minimaal invasieve chirurgie in vergelijking met open chirurgie.

Voor de belangrijke uitkomstmaat opnameduur zijn er door zeven studies uitkomsten gerapporteerd (Ye, 2014b; Chung, 2012; Odaka, 2010; Allakverdiev, 2019; Burt, 2019; Fadayomi, 2017; Yang, 2020). Hier lijkt een klinisch relevant effect te zijn voor de behandeling met minimaal invasieve chirurgie, gepaard gaand met een kortere opnameduur wanneer vergeleken werd met open chirurgie.

Voor de andere uitkomstmaten; postoperatief herstel, heropname en kwaliteit van leven, zijn in de geïnccludeerde studies geen resultaten gerapporteerd.

De overall bewijskracht is zeer laag. Ten eerste omdat alleen observationele (retrospectieve) cohortstudies gevonden zijn. Daarnaast was er in sommige gevallen sprake van risico op bias of een laag patiënten- of event aantal.

Er is in deze search geen onderzoek gedaan naar de mogelijke betere esthetische resultaten na minimaal invasieve chirurgie (kleinere incisies) en/of de (reden van) voorkeur van de opererend chirurg voor welke benadering te kiezen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De overweging om voor MIC te gaan boven open chirurgie is met name om de hersteltijd van de patiënt te versnellen. Hiermee heeft MIC over het algemeen de voorkeur van de patiënt. De chirurg kan beide opties aan de patiënt voorleggen en in gezamenlijkheid een keuze maken.

Kosten (middelenbeslag)

Kosten zijn niet meegenomen in het formuleren van de aanbevelingen. Echter kan verondersteld worden dat met de kortere opnameduur van MIC de kosten lager zullen uitkomen dan bij open chirurgie.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

MIC heeft de voorkeur boven open chirurgie. MIC kan uitgevoerd worden met een robot (RATS), of via een VATS (de vergelijking tussen deze twee opties in deze module niet uitgewerkt). In de meeste ziekenhuizen is een van deze opties een haalbare mogelijkheid.

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er lijkt een voorkeur te bestaan ten aanzien van een minimaal invasieve resectie van een TET gezien de gunstige invloed hiervan op het postoperatieve herstel en ontslag naar huis, wanneer dit vergeleken wordt met een open benadering.

Verricht bij voorkeur een resectie van een TET middels een minimaal invasieve benadering*.

*Denk hierbij aan markeringen op het randresectievlak in geval van dubieuze radicaliteit in verband met eventuele postoperatieve bestraling. Een mogelijkheid om te markeren is met clips.

Kennislacunes

Welke van de minimaal invasieve technieken verdient de voorkeur bij verwijdering van een TET in het voorste mediastinum (RATS versus VATS)?

Literatuur

- Allakhverdiev A, Davydov M, Allakhverdieva G, Akhmedov P. Thoracoscopic thymectomy - The method of choice in surgical treatment of non-invasive thymomas. *Ann Med Surg (Lond)*. 2018 Dec 23;42:29-34. doi: 10.1016/j.amsu.2018.12.005. PMID: 31193429; PMCID: PMC6527944.
- Burt BM, Yao X, Shrager J, Antonicelli A, Padda S, Reiss J, Wakelee H, Su S, Huang J, Scott W. Determinants of Complete Resection of Thymoma by Minimally Invasive and Open Thymectomy: Analysis of an International Registry. *J Thorac Oncol*. 2017 Jan;12(1):129-136. doi: 10.1016/j.jtho.2016.08.131. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27566187; PMCID: PMC5428544.
- Burt BM, Nguyen D, Groth SS, Palivela N, Ripley RT, Makris KI, Farjah F, Cornwell L, Massarweh NN. Utilization of Minimally Invasive Thymectomy and Margin-Negative Resection for Early-Stage Thymoma. *Ann Thorac Surg*. 2019 Aug;108(2):405-411. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.03.010. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30953650.
- Chung JW, Kim HR, Kim DK, Chun MS, Kim YH, Park SI, Kim SR, Lee DH. Long-term results of thoracoscopic thymectomy for thymoma without myasthenia gravis. *J Int Med Res*. 2012;40(5):1973-81. doi: 10.1177/030006051204000539. PMID: 23206481.
- Hess NR, Sarkaria IS, Pennathur A, Levy RM, Christie NA, Luketich JD. Minimally invasive versus open thymectomy: a systematic review of surgical techniques, patient demographics, and perioperative outcomes. *Ann Cardiothorac Surg*. 2016 Jan;5(1):1-9. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2016.01.01. PMID: 26904425; PMCID: PMC4740099.
- Fadayomi AB, Iniguez CEB, Chowdhury R, Coppolino A, Jacobson F, Jaklitsch M, Mody GN. Propensity Score Adjusted Comparison of Minimally Invasive versus Open Thymectomy in the Management of Early Stage Thymoma. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Jun;66(4):352-358. doi: 10.1055/s-0037-1604205. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28806823.
- Kimura T, Inoue M, Kadota Y, Shiono H, Shintani Y, Nakagiri T, Funaki S, Sawabata N, Minami M, Okumura M. The oncological feasibility and limitations of video-assisted thoracoscopic thymectomy for early-stage thymomas. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Sep;44(3):e214-8. doi: 10.1093/ejcts/ezt305. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23761417.
- Odaka M, Akiba T, Yabe M, Hiramatsu M, Matsudaira H, Hirano J, Morikawa T. Unilateral thoracoscopic subtotal thymectomy for the treatment of stage I and II thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Apr;37(4):824-6. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.10.003. Epub 2009 Nov 12. PMID: 19913436.
- Yang CJ, Hurd J, Shah SA, Liou D, Wang H, Backhus LM, Lui NS, D'Amico TA, Shrager JB, Berry MF. A national analysis of open versus minimally invasive thymectomy for stage I to III thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Aug;160(2):555-567.e15. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.114. Epub 2019 Dec 14. PMID: 32245668.
- Ye B, Li W, Ge XX, Feng J, Ji CY, Cheng M, Tantai JC, Zhao H. Surgical treatment of early-stage thymomas: robot-assisted thoracoscopic surgery versus transsternal thymectomy. *Surg Endosc*. 2014 Jan;28(1):122-6. doi: 10.1007/s00464-013-3137-7. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23963682.
- Ye B, Tantai JC, Ge XX, Li W, Feng J, Cheng M, Shi JX, Zhao H. Surgical techniques for early-stage thymoma: video-assisted thoracoscopic thymectomy versus transsternal thymectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 May;147(5):1599-603. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.053. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24290709.

Bijlagen bij module 5 Minimaal invasieve chirurgie

Evidence tables

Research question: What is the effect of minimally invasive thoracotomy compared with open thoracotomy in patients with suspected thymoma?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Hess, 2016	<p>SR and meta-analysis of non-randomized observational studies</p> <p><i>Literature search up to August 2015</i></p> <p>A: Ye, 2014a B: Ye, 2014b C: Kimura, 2013 D: Chung, 2012 E: Odaka, 2010</p> <p><u>Study design:</u> A: Retrospective cohort B: Retrospective cohort C: Retrospective cohort D: Retrospective cohort E: Cohort</p> <p><u>Setting and Country:</u></p>	<p>Inclusion criteria SR: Comparative studies reporting clinical outcomes of patients who underwent MIT and OT were eligible for inclusion. To be included, studies were required to have at least 15 patients in each surgical arm.</p> <p>Exclusion criteria SR: Not reported</p> <p>20 studies included</p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u> <u>N; age (mean, unless noted otherwise)</u></p> <p>A: MIT: n=125; 51.9yrs OT: n=137; 50.0yrs B: MIT: n=23; 52.5yrs</p>	<p>A: VATS: right, 90 (72%) or left 35 (28%) B: R-VATS: right, 15 (65%) or left, 8 (35%) C: VATS: side not indicated D: VATS: right, 16 (64%) or left, 9 (36%) E: VATS: right, 16 (73%) or left, 6 (27%)</p>	<p>A: Median sternotomy B: Median sternotomy C: Median sternotomy D: Median sternotomy E: Median sternotomy</p>	<p><u>End-point of follow-up in years (mean, unless noted otherwise)</u></p> <p>A: MIT: 3.4 (median) OT: 3.5 (median) B: MIT: 1.4 OT: 1.5 C: NR D: MIT: 6.5 OT: 5.8 E: MIT: 4.6 OT: 11.2</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available? (intervention/control)</u> A: NR B: NR C: NR D: NR E: NR</p>	<p><u>R0 resection</u> A: NR B: MIT: 100% OT: 100% C: NR D: NR E: MIT: 100% OT: 100%</p> <p><u>Average hospital days (mean, unless noted otherwise)</u> A: MIT: 8 (median) OT: 10 (median) B: MIT: 3.7 OT: 11.6 C: MIT: 11 (median) OT: 15 (median) D: MIT: 3.4 OT: 6.4 E: MIT: 4.6 OT: 11.2</p>	<p><u>Risk of bias:</u> NR</p> <p><u>Facultative:</u> Brief description of author's conclusion</p> <p>Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question</p> <p>Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading</p> <p>Sensitivity analyses (excluding small studies; excluding studies with short follow-up; excluding low quality studies; relevant subgroup-analyses); mention only analyses which are of potential</p>

	<p>A: University hospital, China B: University hospital, China C: University hospital, Japan D: University hospital, Japan E: University hospital, Japan</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> A: Disclosures: Authors have nothing to disclose with regard to commercial support. B: The authors no conflicts of interest or financial ties to disclose. C: Conflict of interest: none declared. Funding not reported. D: The authors had no conflicts of interest to declare in relation to this</p>	<p>OT: n=51; 50.1yrs C: MIT: n=45; 55yrs OT: n=29; 57yrs D: MIT: n=25; 45.8yrs OT: n=45; 51.7yrs E: MIT: n=22; 51.9yrs OT: n=18; 51.1yrs</p> <p><u>Sex:</u> A: MIT: 52% Male OT: 54% Male B: MIT: 52% Male OT: 61% Male C: MIT: 42% Male OT: 34% Male D: MIT: 52% Male OT: 47% Male E: MIT: 64% Male OT: 39% Male</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>				<p><u>30d mortality (%)</u> A: NR B: NR C: NR D: MIT: 0 OT: 0 E: NR</p>	<p>importance to the research question</p> <p>Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus unexplained (subgroupanalysis)</p> <p>A: B: C: D: E:</p>
--	--	--	--	--	--	---	---

	article. Funding not reported. E: NR						
Allakhverdiev, 2019	Type of study: Retrospective cohort Setting and country: Hospital, Russia Funding and conflicts of interest: No sources of funding was provided. All the authors declare no conflicts of interest.	<u>Inclusion criteria:</u> Patients that underwent surgery at the hospital <u>Exclusion criteria:</u> NR <u>N total at baseline:</u> Intervention: 33 Control: 26 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>age</i> mean 50.4 years (range 17 to 71) <i>Sex</i> 39.4% M / 60.6% F <i>Tumor size <7cm</i> I: N=22 (67%) C: N=14 (54%) <i>Tumor size >7cm</i> I: N=11 (33%) C: N=12 (46%)	Thoracoscopic thymectomy	Open thymectomy	<u>Length of follow-up:</u> NR <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 0 Control: 0 <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 0 Control: 0	<u>Mortality</u> Intervention: 0 Control: 3 (11.5%) <u>Length of hospital stay</u> Intervention: 6.2 days Control: 11 days	
Burt, 2017	Type of study: Retrospective cohort	<u>Inclusion criteria:</u> Patients who underwent MIT or OT for thymoma	VATS or RATS	Sternotomy or thoracotomy	<u>Length of follow-up:</u> NR <u>Loss-to-follow-up:</u>	<u>R0 resection</u> Intervention: 256 (96%) Control: 255 (96%)	

	<p>Setting and country: Hospitals, USA</p> <p>Funding and conflicts of interest: No funding and no conflict of interest reported</p>	<p><u>Exclusion criteria:</u> Thoracosternotomy and clamshell approaches, cervical thymectomy and mediastinotomy approaches</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 461 Control: 2053</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Mean age</i> I: 51.4 years C: 51.5 years</p> <p><i>Sex</i> I: 48% M / 52% F C: 49% M / 51% F</p> <p><i>Tumor stage</i> I: 868 (39%) II: 838 (38) III: 371 (17%) IV: 142 (6%)</p> <p><i>Tumor size (mean cm (range))</i> I: 4.0 (0.4 to 15.5) C: 6.0 (0.1 to 28.0)</p>			<p>Intervention: 0 Control: 0</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 0 Control: 0</p>		
Burt, 2019	Type of study: Retrospective cohort	<p><u>Inclusion criteria:</u> - Masaoka-Koga Stage I or II thymoma - Diagnosed between 2010 and 2014</p>	Thoracoscopic and robot-assisted approaches	Open thymectomy	<p><u>Length of follow-up:</u> NR</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 0</p>	<p><u>R0 resection</u> Intervention: 83.1% Control: 79.0%</p> <p><u>Length of stay</u></p>	

	<p>Setting and country: Hospitals, USA</p> <p>Funding and conflicts of interest: NR</p>	<p>Aged 18 to 90</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Thymic carcinoma</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 295 Control: 648</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u></p> <p><i>Age ± SD</i> I: 60.4 ± 12.7 C: 59.2 ± 14.3</p> <p><i>Sex</i> I: 44.4% M / 55.6% F C: 45.5% M / 54.5% F</p> <p><i>Tumor stage and size</i></p> <p>MIT I: 72.5% II: 27.5%</p> <p>≤3cm: 41.5% >3 and ≤5 cm: 32.8% >5 and ≤8: 17.1% >8 cm: 8.7%</p> <p>OT I: 69% II: 31%</p> <p>≤3cm: 28.3% >3 and ≤5 cm: 27.2% >5 and ≤8: 26.8% >8 cm: 17.7%</p>			<p>Control: 0</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Total: 8.6% missing covariate data</p>	<p>Mean -1.03 days (95% CI; -1.68 to -0.38) compared to the OT</p>	
--	---	---	--	--	---	--	--

Fadayomi , 2017	<p>Type of study: Retrospective cohort</p> <p>Setting and country: Hospitals, USA</p> <p>Funding and conflicts of interest: None and none</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Masaoka Stage I and II</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients with thymic carcinoma, hyperplasia, atrophy, lymphomas, and benign thymic pathologies were excluded. Patients who underwent a concurrent extrapleural pneumonectomy and had stage III and IV thymoma were also excluded</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 19 Control: 34</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Age median in years (range)</i> I: 60 (47 to 72) C: 60.5 (46 to 71)</p> <p><i>Sex</i> I: 53% M / 47% F C: 56% M / 44% F</p> <p><i>Tumor type and median size</i> MIT I: 5 (26%) II: 14 (74%)</p>	MIT	OT	<p><u>Length of follow-up:</u> I: Median 27 months C: Median 52.5 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 0 Control: 0</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 0 Control: 0</p>	<p><u>R0 resection</u> Intervention: 47% Control: 44%</p> <p><u>Length of stay (≥4 days)</u> Intervention: 16% Control: 71%</p>	
--------------------	---	---	-----	----	--	---	--

		4.9 cm (2.5 to 8) OT I: 11 (32%) II: 23 (68%) 5.5cm (4 to 9)					
Yang, 2020	Type of study: Retrospective cohort Setting and country: Hospitals, USA Funding and conflicts of interest: Dr D'Amico is a consultant for Scanlan (<\$10,000) and Medtronic (<\$5000). All other authors have nothing to disclose with regard to commercial support.	<u>Inclusion criteria:</u> Patients diagnosed with stage I to III Thymoma <u>Exclusion criteria:</u> Nonmalignant pathology, history of unrelated malignancy, and age less than 18 years. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 317 Control: 906 <i>Propensity score-matched analysis</i> Intervention: 185 Control: 185 <i>Propensity score-matched analysis of patients without comorbidities</i> Intervention: 141 Control: 141	VATS or RATS	Open thymectomy	<u>Median length of follow-up (in propensity score-matched groups):</u> I: 36.4 months (IQR 25.8-55.4) C: 35.9 months (IQR 25.4-50.5) <u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported	<i>Propensity score-matched analysis RO resection</i> I: N=141 (76.2%) C: N=129 (69.7%) <u>30-day mortality</u> I: N<10 C: N<10 <u>90-day mortality</u> I: N<10 C: N<10 <u>Length of stay median (IQR)</u> I: 3 days (2-4) C: 4 days (3-5) <i>Propensity score-matched analysis of patients without comorbidities RO resection</i> I: N=102 (72.3%) C: N=96 (68.1%) <u>30-day mortality</u> I: N<10	

		<p><i>Propensity score-matched analysis for stage I and II</i> Intervention: 165 Control: 165</p> <p><i>Propensity score-matched analysis for patients with tumors less than 4 centimeters</i> Intervention: 37 Control: 37</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Age in years ± SD</i> I: 59.6 ± 12.7 C: 57.4 ± 14.1</p> <p><i>Sex</i> I: 46.4% M / 53.6% F C: 46.4% M / 53.6% F</p> <p><i>Tumor size median (IQR)</i> I: 49.5 mm (35-70) C: 65 mm (45 to 90)</p>			<p>C: N=0</p> <p><u>90-day mortality</u> I: N<10 C: N=0</p> <p><u>Length of stay median (IQR)</u> I: 3 days (2-4) C: 4 days (3-5)</p> <p><i>Propensity score-matched analysis for stage I and II</i> <u>R0 resection</u> I: N=130 (78.8%) C: N=128 (77.6%)</p> <p><u>30-day mortality</u> I: N<10 C: N=0</p> <p><u>90-day mortality</u> I: N<10 C: N<10</p> <p><u>Length of stay median (IQR)</u> I: 3 days (1-4) C: 4 days (3-5)</p> <p><i>Propensity score-matched analysis for patients with tumors less than 4 centimeters</i> <u>R0 resection</u> I: N=31 (83.8%)</p>	
--	--	---	--	--	--	--

							C: N=31 (83.8%) <u>30-day mortality</u> I: N<10 C: N=0 <u>90-day mortality</u> I: N<10 C: N=0 <u>Length of stay median (IQR)</u> I: 2 days (1-4) C: 2.5 days (2-4)	
MIT = minimally invasive thymectomy; OT = open thymectomy; NR = Not reported; VATS = video-assisted thoracoscopy; RATS = robotic-assisted thoracoscopy								

Risk of bias table for interventions cohort studies

Author, year	Selection of participants	Exposure	Outcome of interest	Confounding-assessment	Confounding-analysis	Assessment of outcome	Follow up	Co-interventions	Overall Risk of bias
	<p>Was selection of exposed and non-exposed cohorts drawn from the same population?</p> <p>Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no</p>	<p>Can we be confident in the assessment of exposure?</p> <p>Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no</p>	<p>Can we be confident that the outcome of interest was not present at start of study?</p> <p>Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no</p>	<p>Can we be confident in the assessment of confounding factors?</p> <p>Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no</p>	<p>Did the study match exposed and unexposed for all variables that are associated with the outcome of interest or did the statistical analysis adjust for these confounding variables?</p> <p>Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no</p>	<p>Can we be confident in the assessment of outcome?</p> <p>Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no</p>	<p>Was the follow up of cohorts adequate? In particular, was outcome data complete or imputed?</p> <p>Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no</p>	<p>Were co-interventions similar between groups?</p> <p>Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no</p>	<p>Low, Some concerns, High</p>

Ye, 2014a	Definitely yes Reason: all patients that underwent treatment were selected	Definitely yes Reason: surgical records	Definitely yes Reason: patients had their tumors removed	Definitely yes Reason: patients were dismissed when recovered	Definitely yes / Reason: propensity score showed no influence by possible confounders	Probably yes Reason: medical records	Definitely yes Reason: No lost to follow-up	Definitely yes Reason: same conditions	Low
Ye, 2014b	Definitely Reason: : all patients that underwent treatment were selected	Definitely yes Reason: surgical records	Definitely yes Reason: patients had their tumors removed	Definitely yes Reason: pathology confirmed resection	Probably no Reason: No adjustment matching or propensity score mentioned	Probably yes Reason: pathology confirmed resection	Probably no Reason: No lost to follow-up reported	Definitely yes Reason: same conditions	Low: R0 resection Some concerns: hospital stay
Kimura, 2013	Definitely yes Reason: consecutive cases	Definitely yes Reason: surgical records	Definitely yes Reason: patients had their tumors removed	Definitely yes Reason: patients were dismissed when recovered	Probably no Reason: No adjustment matching or propensity score mentioned	Probably yes Reason: medical records	Definitely yes Reason: no lost to follow-up	Definitely yes Reason: same conditions	Some concerns
Chung, 2012	Definitely yes Reason: : all patients that underwent treatment were selected	Definitely yes Definitely yes Reason: surgical records	Definitely yes Reason: patients had their tumors removed	Definitely yes Reason: patients were dismissed when recovered	Probably no Reason: No adjustment matching or propensity score mentioned	Probably yes Reason: medical records	Probably no Reason: No lost to follow-up reported	Definitely yes Reason: same conditions	Some concerns
Odaka, 2010	Definitely yes Reason: All patients that underwent	Definitely yes Reason: surgical records	Definitely yes Reason: patients had their tumors removed	Definitely yes Reason: pathology confirmed resection	Probably no Reason: No adjustment matching or	Probably yes Reason: medical records	Probably no Reason: No lost to follow-up reported	Definitely yes Reason: same conditions	Some concerns

	treatment were selected				propensity score mentioned				
Allakhverdiev, 2019	Probably yes Reason: All patients that underwent treatment were selected	No information Reason: No information regarding exposure assessment	Definitely yes Reason: patients had their tumors removed	No information Reason: No information on assessment of confounding factors	Probably no: Reason: No information on assessment of confounding factors. Probably no adjustment.	No information Reason: No information on assessment of outcome	Probably no Reason: No lost to follow-up reported	No information	High
Burt, 2017	Probably yes Reason: Patients were drawn from same database	Probably yes Reason: Database study	Definitely yes Reason: patients had their tumors removed	Definitely yes Reason: Baseline characteristic were reported	Definitely yes Reason: Propensity matching was performed	Definitely yes Reason: R0 outcome was defined in database from surgical report	Probably no Reason: No lost to follow-up reported	No information	Low
Burt, 2019	Probably yes Reason: Patients were drawn from same database	Probably yes Reason: Database study	Definitely yes Reason: patients had their tumors removed	Definitely yes Reason: Baseline characteristic were reported	Probably no Reason: No adjustment for confounding factors in analysis	Definitely yes Reason: R0 outcome was defined in database from surgical report	Probably yes Reason: Loss-to-follow-up was reported and data was imputed	No information	Some concerns
Fadayomi, 2017	Probably yes Reason: Patients were drawn from same database	Probably yes Reason: Database study	Definitely yes Reason: patients had their tumors removed	Definitely yes Reason: Baseline characteristic were reported	Definitely yes Reason: No propensity score estimation regarding outcomes of interest	Definitely yes Reason: Outcomes from medical records	Probably no Reason: No lost to follow-up reported	No information	Some concerns
Yang, 2020	Probably yes Reason: Patients were	Probably yes Reason: Database study	Definitely yes Reason: patients had their tumors removed	Probably yes Reason: Baseline	Definitely yes Reason: Propensity matching was performed	Probably yes Reason: Data was obtained	Probably no Reason: No lost to follow-up reported	No information	Low

	drawn from same database			characteristic were reported		from medical records			
--	-----------------------------	--	--	---------------------------------	--	-------------------------	--	--	--

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Tianci C, Shen Z, Chen S, Lin Y, Gao L, Zhang Z, Kang M, Lin J. Median sternotomy versus minimally invasive thymectomy for early-stage thymoma: A systematic review and meta-analysis protocol. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2019 Dec;98(51):e18359. doi: 10.1097/MD.00000000000018359. PMID: 31860993; PMCID: PMC6940122.	Wrong design: Study protocol
Friedant AJ, Handorf EA, Su S, Scott WJ. Minimally Invasive versus Open Thymectomy for Thymic Malignancies: Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Thorac Oncol</i> . 2016 Jan;11(1):30-8. doi: 10.1016/j.jtho.2015.08.004. PMID: 26762737; PMCID: PMC7560956.	Includes single arm studies
Lee Y, Samarasinghe Y, Patel J, Khondker A, McKechnie T, Samarasinghe N, Finley C, Hanna W, Shargall Y, Agzarian J. The short and long-term effects of open vs minimally invasive thymectomy in myasthenia gravis patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Surg Endosc</i> . 2023 May;37(5):3321-3339. doi: 10.1007/s00464-022-09757-y. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36539629.	Wrong population: Myasthenia Gravis patients alone
O'Sullivan KE, Kreaden US, Hebert AE, Eaton D, Redmond KC. A systematic review of robotic versus open and video assisted thoracoscopic surgery (VATS) approaches for thymectomy. <i>Ann Cardiothorac Surg</i> . 2019 Mar;8(2):174-193. doi: 10.21037/acs.2019.02.04. PMID: 31032201; PMCID: PMC6462547.	Wrong comparison: robot versus open (no VATS)
Yang Y, Dong J, Huang Y. Thoracoscopic thymectomy versus open thymectomy for the treatment of thymoma: A meta-analysis. <i>Eur J Surg Oncol</i> . 2016 Nov;42(11):1720-1728. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.029. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27139936.	Thoracoscopy versus open; thymoma; also patients with myasthenia Gravis; subgroep analysis for stage I-II
Buentzel J, Straube C, Heinz J, Roever C, Beham A, Emmert A, Hinterthaler M, Danner BC, Emmert A. Thymectomy via open surgery or robotic video assisted thoracic surgery: Can a recommendation already be made? <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2017 Jun;96(24):e7161. doi: 10.1097/MD.00000000000007161. PMID: 28614249; PMCID: PMC5478334.	RVATS versus open; thymoma
Rusidanmu A, Feng M, Xu J, Wang L, He C, Hu J. Trans-sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for early-stage thymoma patients: a meta-analysis. <i>Gland Surg</i> . 2020 Apr;9(2):342-351. doi: 10.21037/gs.2020.03.10. PMID: 32420258; PMCID: PMC7225494.	VATS versus trans sternotomy; early-stage thymoma

Xie A, Tjahjono R, Phan K, Yan TD. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thymectomy for thymoma: a systematic review. Ann Cardiothorac Surg. 2015 Nov;4(6):495-508. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.08.01. PMID: 26693145; PMCID: PMC4669250.	VATS versus open; Includes atients with MG
Lv L, Li W, Men W, Liu Z, Jiang C. Comparing the safety and efficacy of thoracoscopic surgery and thoracotomy for thymoma: a systematic review and meta-analysis. Gland Surg. 2021 Dec;10(12):3378-3388. doi: 10.21037/gs-21-786. PMID: 35070898; PMCID: PMC8749091.	Thoracoscopic versus open; thymoma

Literature search strategy

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: NVALT Thymus epitheliale tumoren	
Uitgangsvraag/modules: Wat is de plaats van minimaal invasieve chirurgie voor patiënten met (verdenking op) een thymustumor?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 14 juni 2023
Periode: vanaf 2013	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies van der Wal	Rayyan review: https://rayyan.ai/reviews/697580
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ . Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
<p>Toelichting:</p> <p>Voor deze vraag is gezocht op de elementen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - thymustumor - minimaal invasieve chirurgie <p>Het sleutelartikel wordt gevonden met deze search</p>	
<p>Te gebruiken voor richtlijnen tekst:</p> <p><u>Nederlands</u></p> <p>In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 14 juni 2023 systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies over minimaal invasieve chirurgie voor thymustumoren. De literatuurzoekactie leverde 442 unieke treffers op.</p> <p><u>Engels</u></p> <p>On the 14th of June 2023, a systematic search was performed in the databases Embase.com and Ovid/Medline for systematic reviews, RCTs and observational studies about minimally invasive surgery for thymic tumors. The search resulted in 442 unique hits.</p>	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	31	32	43
RCT	53	25	63
Observationele studies	281	233	336
Totaal	365	290	442*

*in Rayyan

Zoekstrategie

Embase.com

No.	Query	Results
#13	#10 OR #11 OR #12	365
#12	#5 AND (#8 OR #9) NOT (#10 OR #11) = observatie	281
#11	#5 AND #7 NOT #10 = RCT	53
#10	#5 AND #6 = SR	31
#9	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (score* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	1416773 3
#8	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	7686080
#7	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3808797
#6	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	935008
#5	#4 AND [2013-2023]/py	683
#4	#3 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1002

#3	#1 AND #2	1718
#2	'minimally invasive surgery'/exp OR 'minimally invasive procedure'/exp OR 'thoracoscopic surgery'/exp OR 'laparoscopic surgery'/exp OR 'robot assisted surgery'/exp OR 'video assisted surgery'/exp OR thoracoscop*:ti,ab,kw OR videothoracoscop*:ti,ab,kw OR laparoscop*:ti,ab,kw OR 'mini* invasive':ti,ab,kw OR transjugula*:ti,ab,kw OR subxiph*:ti,ab,kw OR vats:ti,ab,kw OR rats:ti,ab,kw OR robot*:ti,ab,kw OR 'video assisted':ti,ab,kw OR 'videoassisted':ti,ab,kw	1633810
#1	'thymic neoplasm'/exp OR (((thymus OR thymic) NEAR/4 (carcinoma* OR adenocarcinoma*)):ti,ab,kw) OR 'thymoma*:ti,ab,kw OR 'good syndrom*:ti,ab,kw OR 'good s syndrom*:ti,ab,kw OR 'lipofibroadenoma*:ti,ab,kw OR thymolipoma*:ti,ab,kw OR 'thymofibrolipoma*:ti,ab,kw OR (((thymus OR thymic) NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR metasta* OR carcinoid* OR lymphoma* OR neoplastic OR neoplasia* OR sarcoma* OR choriocarcinoma* OR seminoma* OR teratoma* OR melanoma* OR neuroblastoma* OR ganglioneuroblastoma* OR hemangioma*)):ti,ab,kw)	25073

Ovid/Medline

#	Searches	Results
13	10 or 11 or 12	290
12	(5 and (8 or 9)) not (10 or 11) = observatieel	233
11	(5 and 7) not 10 = RCT	25
10	5 and 6 = SR	32
9	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))) .ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multient* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.)	5444752
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4460770
7	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2598746
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*)	673963

	adj3 (review* or overview* or synthes*) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	
5	limit 4 to yr="2013 -Current"	594
4	3 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	946
3	1 and 2	1275
2	exp Minimally Invasive Surgical Procedures/ or exp Thoracoscopy/ or exp Laparoscopy/ or exp Robotic Surgical Procedures/ or thoroscop*.ti,ab,kf. or videothoroscop*.ti,ab,kf. or laparoscop*.ti,ab,kf. or 'mini* invasive'.ti,ab,kf. or transjugula*.ti,ab,kf. or subxiph*.ti,ab,kf. or vats.ti,ab,kf. or rats.ti,ab,kf. or robot*.ti,ab,kf. or 'video assisted'.ti,ab,kf. or 'videoassisted'.ti,ab,kf.	1679031
1	exp Thymus Neoplasms/ or ((thymus or thymic) adj4 (carcinoma* or adenocarcinoma*).ti,ab,kf. or 'thymoma*.ti,ab,kf. or 'good syndrom*.ti,ab,kf. or 'good s syndrom*.ti,ab,kf. or 'lipofibroadenoma*.ti,ab,kf. or thymolipoma*.ti,ab,kf. or 'thymofibroliipoma*.ti,ab,kf. or ((thymus or thymic) adj3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or tumour* or metasta* or carcinoid* or lymphoma* or neoplastic or neoplasia* or sarcoma* or choriocarcinoma* or seminoma* or teratoma* or melanoma* or neuroblastoma* or ganglioneuroblastoma* or hemangioma* or mass*).ti,ab,kf.	18659

Module 6 Behandeling pleurale metastasen

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling voor patiënten met pleurale metastasen van een epitheliale thymustumor (TET)?

Introductie

De pleura is de meest voorkomende plaats van uitzaaiingen en/of terugkerende ziekte bij thymus-epitheliale tumoren (TET). Ondanks een gevorderd stadium kunnen deze patiënten lange overlevingskansen hebben, en worden agressieve behandelingen (chirurgie, radiotherapie, lokale ablatie therapie en/of systemische therapie) vaak overwogen. Het is echter onduidelijk wat de optimale lokale en/of systemische behandeling is en wanneer deze overwogen moet worden. Dit heeft geleid tot aanzienlijke variatie in de praktijk.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effectiveness and safety of a radical versus non-radical treatment in patients with pleural metastases from thymic malignancies?

- P:** patients with pleural metastases from thymic malignancies (thymoma/thymic carcinoma);
I: radical treatment (surgery, radical radiotherapy, or local ablative therapy);
C: non-radical treatment (conservative, systemic therapy, or non-radical radiotherapy);
O: overall survival, progression-free survival, adverse events, quality of life.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival as a critical outcome measure for decision making; and progression-free survival, adverse events and quality of life as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Overall survival: Time from diagnosis to death from any cause.
- Progression-free survival: Time from randomization or initiation of treatment to the occurrence of disease progression or death from any cause.
- Adverse events: Grade 3 or higher adverse events of any cause.
- Quality of life: Quality of life measured by a validated instrument.

The working group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference:

- Overall survival: >16 weeks **and** hazard ratio (HR) <0.7
- Progression-free survival: >16 weeks **and** HR <0.7
- Adverse events: absolute difference >5% for lethal complications, or >25% for serious complications
- Quality of life: depending on the questionnaire, e.g. EQ-5D-3L

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2003 to July 4th, 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 630 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews, randomized controlled trials, or observational comparative studies;
- full-text English or Dutch language publication;
- complying with the PICO criteria.

Because of the high amount of observational studies, a search block for pleural metastases was added for this part of the search strategy.

Twelve studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all 12 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included.

Results

No studies were included in the analysis of the literature.

Summary of literature

Description of studies

Not applicable.

Results

Overall survival, progression-free survival, adverse events, quality of life

No studies were found that directly compared radical treatment with non-radical treatment in patients with pleural metastases from thymic malignancies on the outcomes: overall survival, progression-free survival, adverse events, and quality of life.

Level of evidence of the literature

Overall survival, progression-free survival, adverse events, quality of life

The level of evidence for the comparison radical treatment versus non-radical treatment could not be assessed for the outcomes overall survival, progression-free survival, adverse events, and quality of life since no appropriate studies were found.

Conclusions

Overall survival, progression-free survival, adverse events, quality of life

- GRADE	<p>No studies were found on the effectiveness and safety of radical treatment (surgery, radical radiotherapy, or local ablative therapy) compared with non-radical treatment (conservative treatment, systemic therapy, or non-radical radiotherapy) for the outcomes: overall survival, progression-free survival, adverse events, and quality of life in patients with metastatic pleural disease from thymic malignancies.</p> <p>Source: -</p>
-------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er bestaat onduidelijkheid over de optimale behandeling voor patiënten met pleurale metastasen van een epitheliale thymustumor (TET) en de timing van de behandeling. Literatuuronderzoek leverde geen studies op die een directe vergelijking maakten tussen radicale en niet-radical behandeling met de verschillende behandelmodaliteiten (chirurgie, radiotherapie en systeemtherapie). Het is onbekend in welke situatie radicale behandeling, en in welke situatie niet-radical behandeling de voorkeur heeft, en op welk moment. Op

basis van expert opinie wordt in onderstaande alinea's de plaats van de verschillende modaliteiten voor de behandeling van pleurale metastasen van een TET uiteengezet.

De behandeling van pleurale metastasen van een TET dient in een multidisciplinair behandelteam besproken te worden. Er bestaat een landelijk thymus MDO. Behandelopties bestaan uit een lokale behandeling (bijv. chirurgie, radiotherapie of een lokaal ablatieve behandeling), een systemische behandeling (bijv. chemotherapie of immuuntherapie) of niets doen (wait-and-see beleid). Bij de keuze van de behandeling wordt rekening gehouden met de:

- conditie van patiënt
- uitgebreidheid van de pleurale ziekte, inclusief of het unilaterale of bilaterale ziekte betreft
- operabiliteit van de patiënt
- resectabiliteit van de zichtbare tumor; kan R0-resectie verwacht worden
- snelheid van progressie van de ziekte (indien gekend)
- agressiviteit van het WHO subtype (thymoom vs. thymuscarcinooma)
- wens van de patient.

Er zijn geen gerandomiseerde studies gepubliceerd die een chirurgische behandeling van pleurale metastasen vergelijkt met een andere lokale behandeling. Er is ook geen informatie gevonden over de optimale timing van een lokale danwel systemische behandeling.

Chirurgie

De bestaande richtlijnen, zoals de ESMO-guidelines geven geen of geen eenduidig advies over de rol van chirurgie bij de behandeling van pleurale metastasen (Girard, 2015). De NCCN-guidelines adviseren in geval van een resectabel thymoom of thymuscarcinoom een resectie met medenemen van aangrenzende structuren en/of aangedane pleura indien mogelijk (NCCN, 2024). Echter, genoemde adviezen hebben betrekking op een primaire resectie van het thymoom of thymuscarcinoom, waarbij adviezen hoe metachrone pleurale metastasen te behandelen ontbreken. Mogelijk is de effectiviteit van een chirurgische behandeling van pleurale metastasen beperkt tot strikt geselecteerde patiënten en kan resectie een effectieve behandeling zijn als onderdeel van een multimodale behandeling (Okumura, 2023; Lucchi, 2009; Murakawa, 2015).

Hoewel er gunstige resultaten gepubliceerd zijn over de rol van cytoreductieve chirurgie en hypertherme intrathoracale chemotherapie (HITOC) voor de behandeling van pleurale metastasen van een thymustumor (Ried, 2023; Ambrogi, 2016), ontbreekt het wetenschappelijk bewijs voor deze behandelstrategie.

Radiotherapie

Radicale radiotherapie

Het gebruik van radicale radiotherapie bij de behandeling van pleurale metastasen van een TET is in de literatuur niet goed onderzocht. De studies die hierover gepubliceerd zijn, zijn zeer klein en heterogeen, waardoor geen duidelijke wetenschappelijk onderbouwde conclusies getrokken kunnen worden. De bestaande richtlijnen, zoals de NCCN- en ESMO-guidelines, zijn hier ook niet eenduidig over (Girard, 2015; NCCN, 2024). In deze richtlijnen wordt radicale radiotherapie als lokale behandeloptie vermeld indien de patiënt niet (meer) operabel is, of de tumor niet (meer) resectabel is, en radicale behandeling wordt beoogd, eventueel in combinatie met systemische therapie. Na chirurgie voor pleurale metastasering wordt de 2-jaars progressie vrije overleving geschat op 60-70% (Choe, 2019; Moser, 2017). Bij recidief wordt opnieuw lokale behandeling met chirurgie geadviseerd. Naar analogie hiervan kan in plaats van een lokale behandeling met chirurgie, een lokale behandeling met

hogere dosis radiotherapie overwogen worden indien chirurgie geen optie meer is. Het doel van deze behandeling is de progressie-vrije overleving te verlengen. Het voordeel tegenover chirurgie is dat radiotherapie een niet-invasieve behandeling is. Omwille van het trage ziekteverloop wordt bij goede conditie van de patiënt, gestreefd naar een radicale dosis, indien de verwachte toxiciteit hiervan aanvaardbaar is (Shepherd, 2022). Vooral long-, hart-, en slokdarmtoxiciteit kunnen optreden, en hiervoor worden de gekende tolerantiedosissen voor de normale weefsels zoals ook bij andere primaire tumoren, gehanteerd.

Het gebruik van stereotactische radiotherapie bij behandeling van thymoom werd in enkele zeer kleine heterogene studies (lokale en/of pleurale ziekte) onderzocht in het kader van oligometastasen of oligoprogressie (Harada, 2017; Hao, 2017; Xu, 2021), en toonden in analogie naar andere primaire tumoren (Palma, 2020), uitstekende lokale controle met beperkte toxiciteit. De meerderheid van de patiënten recidiveerde echter buiten het bestraalde gebied.

Een fase II studie onderzocht hogere dosis radiotherapie bij inoperabele patiënten met meer uitgebreide pleurale ziekte, waarbij een risico-geadapteerd dosis-schema werd gebruikt in functie van de tolerantie van de omliggende normale weefsels (30 tot 50 Gy in 2 Gy fracties) (Wang, 2021). Van de 31 geïnccludeerde patiënten, kregen 29 een out-of-field recidief, en 10 hiervan hadden ook een in-field recidief. Er werd geen in-field recidief gezien in de groep die 50 Gy had gekregen.

Hemithoracale bestraling waarbij de volledige pleura aan een zijde bestraald wordt, is nog onvoldoende bestudeerd, en wordt niet geadviseerd gezien het hoge risico op ernstige longtoxiciteit (Yorke, 2017).

Radiotherapie voor symptoomcontrole

Palliatieve radiotherapie wordt toegepast voor het behandelen van symptomen veroorzaakt door de pleurale metastasen, zoals pijnklachten door thoraxwand- of botinvasie, neurologische klachten door myelum- of plexus brachialisinvasie. Indien de prognose van patiënt matig is, kan een lage bestralingsdosis (zoals bv. 1x 8 Gy, 5x 4 Gy) volstaan. Indien echter wordt ingeschat dat de levensverwachting van patiënt langer is, kan voor hogere radicale bestralingsdosissen worden gekozen, op voorwaarde dat de verwachte toxiciteit hiervan aanvaardbaar is.

Lokaal ablatieve therapie

Hierover is geen bijdragende literatuur gevonden.

Systeemtherapie

Systeemtherapie wordt besproken in de module 'Systeemtherapie'.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Patiënten hechten waarde aan overleving afgezet tegen het effect van de behandeling op de kwaliteit van leven. Om een goede keuze te kunnen maken is het beschikken over de juiste informatie essentieel. Door goede voorlichting over de overleving en de te verwachten voor- en nadelen, kan in gesprek (volgens het principe van samen beslissen en bij voorkeur met behulp van een (te ontwikkelen) keuzehulp) tussen behandelaar en de patiënt een keuze gemaakt worden. Ook moeten patiënten de mogelijkheid geboden worden om eerst nog na te denken over het behandelplan (time out).

Kosten (middelenbeslag)

Kosten zijn niet meegenomen in het formuleren van de aanbevelingen.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Bij patiënten met pleurale ziekte van een TET kan een lokale behandeling van de pleurale ziekte overwogen worden. Dit dient altijd multidisciplinair besproken worden. Overweeg bespreking in het landelijk thymus MDO. Hierbij worden volgende factoren mee in overweging genomen:

- conditie van patiënt
- uitgebreidheid van de pleurale ziekte, inclusief of het unilaterale of bilaterale ziekte betreft
- operabiliteit van de patiënt
- resectabiliteit van de zichtbare tumor; kan R0-resectie verwacht worden.
- snelheid van progressie van de ziekte (indien gekend)
- agressiviteit van het WHO subtype (thymoom vs. thymuscarcinoom)
- wens van de patiënt.

Indien voor lokale behandeling gekozen wordt, lijkt chirurgie de eerste keuze te zijn gezien hier wat meer literatuur over bestaat, en omdat hiermee de pleurale uitgebreidheid beter kan beoordeeld worden (CT-scan kan soms de pleurale uitgebreidheid onderschatten). Indien chirurgie geen optie (meer) is, en het gebied bestraalbaar is aan radicale dosis (rekening houdend met de verwachte toxiciteit) kan radiotherapie als alternatief overwogen worden. Radicale dosis betekent een dosis van 60 Gy in fractie van 2 Gy of een equivalent hiervan.

Wanneer een lokale behandeling niet mogelijk is, is systeemtherapie te overwegen.

Overweeg lokale radicale behandeling van pleurale metastasen bij een TET op basis van de volgende factoren:

- conditie van patiënt
- uitgebreidheid van de pleurale ziekte, inclusief of het unilaterale of bilaterale ziekte betreft
- operabiliteit van de patiënt
- resectabiliteit van de zichtbare tumor; kan R0-resectie verwacht worden.
- snelheid van progressie van de ziekte (indien gekend)
- agressiviteit van het WHO subtype (thymoom vs. thymuscarcinoom)
- wens van de patiënt.

Besprek patiënten met pleurale metastasen in een multidisciplinair team met voldoende expertise. Overweeg hiervoor gebruik te maken van het landelijk MDO Thymustumoren.

Kennislacunes

1. Wat is de beste behandeling van pleurale metastasen van een gelijktijdig vastgesteld, of eerder behandelde, TET?
2. Wat is de beste timing van behandeling van een TET?
3. Indien besloten wordt tot verrichten van een chirurgische verwijdering van pleurale metastase of metastasen, dient er dan gelijktijdige pleurectomie/pleurodese plaats te vinden?

Literatuur

- Ambrogi MC, Korasidis S, Lucchi M, Fanucchi O, Giarratana S, Melfi F, Mussi A. Pleural recurrence of thymoma: surgical resection followed by hyperthermic intrathoracic perfusion chemotherapy†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Jan;49(1):321-6. doi: 10.1093/ejcts/ezv039. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25666471.
- Choe G, Ghanie A, Riely G, Rimner A, Park BJ, Bains MS, Rusch VW, Adusumilli PS, Downey RJ, Jones DR, Huang J. Long-term, disease-specific outcomes of thymic malignancies presenting with de novo pleural metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Feb;159(2):705-714.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.08.037. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31610957; PMCID: PMC7067622.
- Hao XJ, Peng B, Zhou Z, Yang XQ. Prospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Thymoma and Thymic Carcinoma: Therapeutic Effect and Toxicity Assessment. *Sci Rep*. 2017 Oct 19;7(1):13549. doi: 10.1038/s41598-017-12909-z. PMID: 29051511; PMCID: PMC5648828.
- Harada Y, Miyazaki S. Thymic Carcinoma Treated by CyberKnife Stereotactic Body Radiotherapy. *Cureus*. 2017 Feb 26;9(2):e1056. doi: 10.7759/cureus.1056. PMID: 28367393; PMCID: PMC5364086.
- Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v40-55. doi: 10.1093/annonc/mdv277. PMID: 26314779.
- Lucchi M, Davini F, Ricciardi R, Duranti L, Boldrini L, Palmiero G, Basolo F, Mussi A. Management of pleural recurrence after curative resection of thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 May;137(5):1185-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.09.033. Epub 2008 Dec 19. PMID: 19379989.
- Moser B, Fadel E, Fabre D, Keshavjee S, de Perrot M, Thomas P, Brioude G, Van Raemdonck D, Viskens S, Lang-Lazdunski L, Bille A, Weder W, Jungraithmayr W, Ruffini E, Guerrera F, Gómez de Antonio D, Liberman M, Novoa N, Scarci M, Janik S, Klepetko W. Surgical therapy of thymic tumours with pleural involvement: an ESTS Thymic Working Group Project. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Aug 1;52(2):346-355. doi: 10.1093/ejcts/ezx090. PMID: 28449028; PMCID: PMC5848821.
- Murakawa T, Karasaki T, Kitano K, Nagayama K, Nitadori J, Anraku M, Nakajima J. Invasive thymoma disseminated into the pleural cavity: mid-term results of surgical resection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Mar;47(3):567-72. doi: 10.1093/ejcts/ezu210. Epub 2014 May 19. PMID: 24842578.
- NCCN guidelines 1-2024, NCCN Guidelines Version 1.2024 Thymomas and Thymic Carcinomas https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thymic.pdf
- Okumura M. Surgical options for treatment of metastatic pleural disease: extended abstract. *Mediastinum*. 2022 Aug 17;7:10. doi: 10.21037/med-21-57. PMID: 36926287; PMCID: PMC10011860.
- Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, Schellenberg D, Ahmad B, Senthil S, Swaminath A, Kopeck N, Liu M, Moore K, Currie S, Schlijper R, Bauman GS, Laba J, Qu XM, Warner A, Senan S. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 1;38(25):2830-2838. doi: 10.1200/JCO.20.00818. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32484754; PMCID: PMC7460150.
- Ried M, Hassan M, Passlick B, Schmid S, Markowiak T, Müller K, Huppertz G, Koller M, Winter H, Klotz LV, Hatz R, Kovács J, Zimmermann J, Hofmann HS, Eichhorn ME. Surgical cytoreduction and hyperthermic intrathoracic chemotherapy for thymic tumours with pleural spread is effective on survival: results from the multicentre

- German hyperthermic intrathoracic chemotherapy study. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg.* 2023 Jun 1;36(6):ivad032. doi: 10.1093/icvts/ivad032. PMID: 37192006; PMCID: PMC10257580.
- Shepherd AF, Rimner A. Radiation strategy and techniques for metastatic pleural disease from thymic malignancies: extended abstract. *Mediastinum.* 2022 Sep 25;6:27. doi: 10.21037/med-21-61. PMID: 36164364; PMCID: PMC9385872.
- Wang CL, Gao LT, Lyu CX, Wang JM, Liu J, Gu HL, Liu Y, Fu XL. Intensity Modulated Radiation Therapy for Pleural Recurrence of Thymoma: A Prospective Phase 2 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Mar 1;109(3):775-782. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.09.058. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33039590.
- Xu C, Sun J, Zhang W, Yuan Z, Wang J. The safety and efficacy of Cyberknife® for thymic malignancy. *Cancer Radiother.* 2021 Apr;25(2):119-125. doi: 10.1016/j.canrad.2020.06.026. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33676829.
- Yorke ED, Jackson A, Kuo LC, Ojo A, Panchoo K, Adusumilli P, Zauderer MG, Rusch VW, Shepherd A, Rimner A. Heart Dosimetry is Correlated With Risk of Radiation Pneumonitis After Lung-Sparing Hemithoracic Pleural Intensity Modulated Radiation Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Sep 1;99(1):61-69. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.025. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28816162; PMCID: PMC5642983.

Bijlagen bij module 6 behandeling pleurale metastasen

Evidence tables

Niet van toepassing.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Bretti S, Berruti A, Loddo C, Sperone P, Casadio C, Tessa M, Ardisson F, Gorzegno G, Sacco M, Manzin E, Borasio P, Sannazzari GL, Maggi G, Dogliotti L; Piemonte Oncology Network. Multimodal management of stages III-IVa malignant thymoma. <i>Lung Cancer</i> . 2004 Apr;44(1):69-77. doi: 10.1016/j.lungcan.2003.09.022. PMID: 15013585.	Results were not split for the relevant groups (radical versus non-radical).
Hamaji, M., & Burt, B. M. (2015, March). Long-term outcomes of surgical and nonsurgical management of stage IV thymoma: a population-based analysis of 282 patients. In <i>Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery</i> (Vol. 27, No. 1, pp. 1-3). Elsevier.	Unclear how the patients that did not receive surgery were treated.
Khorfan R, Bharat A, Odell DD. Management and Long-Term Outcomes of Advanced Stage Thymoma in the United States. <i>Ann Thorac Surg</i> . 2021 Jan;111(1):223-230. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.05.088. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32659263; PMCID: PMC8452232.	Unclear whether the stage IV patients had pleural metastases.
Lee CY, Bae MK, Park IK, Kim DJ, Lee JG, Chung KY. Early Masaoka stage and complete resection is important for prognosis of thymic carcinoma: a 20-year experience at a single institution. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> . 2009 Jul;36(1):159-62; discussion 163. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.02.019. Epub 2009 Mar 25. PMID: 19324568.	Unclear whether the outcomes were reported specifically for patients with pleural metastases.
Lin CS, Kuo KT, Hsu WH, Huang BS, Wu YC, Hsu HS, Huang MH, Wang LS. Managements of locally advanced unresectable thymic epithelial tumors. <i>J Chin Med Assoc</i> . 2004 Apr;67(4):172-8. PMID: 15244015.	Unclear whether the stage IV patients had pleural metastases.
Ma WL, Lin CC, Hsu FM, Lee JM, Chen JS, Hsieh MS, Chang YL, Chao YT, Chang CH, Chih-Hsin Yang J. Clinical Outcomes of Up-front Surgery Versus Surgery After Induction Chemotherapy for Thymoma and Thymic Carcinoma: A Retrospective Study. <i>Clin Lung Cancer</i> . 2019 Nov;20(6):e609-e618. doi: 10.1016/j.clcc.2019.06.011. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31377141.	Unclear whether the outcomes were reported specifically for patients with pleural metastases.
Margaritora S, Cesario A, Cusumano G, Lococo F, Porziella V, Meacci E, Evoli A, Granone P. Single-centre 40-year results of redo operation for recurrent thymomas. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> . 2011 Oct;40(4):894-900. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.01.025. Epub 2011 Feb 25. Erratum in: <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> . 2012 Mar;41(3):727. PMID: 21353790.	Results were not split for the relevant groups (radiotherapy/chemotherapy). Unclear whether the radiotherapy was with radical intention.
Okuma Y, Horio H, Hosomi Y, Watanabe K, Maeda Y, Okamura T, Hishima T. The potency of curative-intent treatment for advanced thymic carcinoma. <i>Lung Cancer</i> . 2014 May;84(2):175-81. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.02.012. Epub 2014 Mar 2. PMID: 24646831.	Unclear whether the stage IV patients had pleural metastases.
Qi W, Tian H. The role of surgery in advanced thymic tumors: A retrospective cohort study. <i>Front Oncol</i> . 2023 Jan 10;12:1073641. doi: 10.3389/fonc.2022.1073641. PMID: 36703787; PMCID: PMC9871447.	Unclear how the patients that did not receive surgery were treated.
Wang CL, Gao LT, Lv CX, Zhu L, Fang WT. Outcome of nonsurgical treatment for locally advanced thymic tumors. <i>J Thorac Dis</i> . 2016 Apr;8(4):705-10. doi: 10.21037/jtd.2016.01.79. PMID: 27114838; PMCID: PMC4824729.	Unclear whether the stage IV patients had pleural metastases.
Yang X, Zhuo M, Shi A, Yang S, Wang Z, Wu M, An T, Wang Y, Li J, Zhong J, Chen H, Jia B, Dong Z, Zhao J. Optimal first-line treatment for advanced thymic carcinoma. <i>Thorac Cancer</i> . 2019 Nov;10(11):2081-2087. doi: 10.1111/1759-7714.13181. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31574576; PMCID: PMC6825903.	Unclear whether the stage IV patients had pleural metastases.

Yang X, Zhao K, Li C, Yang Y, Guo C, Pu Y, Liu L. Thymic Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Surveillance, Epidemiology, and End Result Analysis. <i>Front Oncol.</i> 2020 Dec 22;10:592023. doi: 10.3389/fonc.2020.592023. PMID: 33415074; PMCID: PMC7783386.	Unclear whether the stage IV patients had pleural metastases. The surgery group consists of patients with both complete resection and palliative surgery.
--	---

Literature search strategy

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: NVALT Mediastinale tumoren	
Uitgangsvraag/modules: Wat is de optimale behandeling voor patiënten met pleurale metastasen van een epitheliale thymustumor (TET)?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 4 juli 2023
Periode: vanaf 2003	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies van der Wal	Rayyan SRs en RCTs: https://rayyan.ai/reviews/690011 Rayyan Observatieel: https://rayyan.ai/reviews/714464
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ . Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
<p>Toelichting:</p> <p>Voor deze vraag is gezocht op de elementen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - thymustumor - (pleurale) metastasen - chirurgie - radiotherapie - lokaal ablatieve therapie <p>→ Omdat het aantal observationele studies vrij groot was is ervoor gekozen om voor deze groep specifiek naar pleurale metastasen te zoeken.</p>	
<p>Te gebruiken voor richtlijnen tekst:</p> <p><u>Nederlands</u></p> <p>In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 4 juli 2023 systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies over chirurgie, radiotherapie of lokaal ablatieve therapie bij metastasen van thymustumoren. De literatuurzoekactie leverde 630 unieke treffers op.</p> <p><u>Engels</u></p> <p>On the 4th of July 2023, a systematic search was performed in the databases Embase.com and Ovid/Medline for systematic reviews, RCTs and observational studies about surgery, radiotherapy or local ablative therapy for metastases of thymic tumours. The search resulted in 630 unique hits.</p>	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	71	42	75
RCT	144	79	170
Observationele studies	343	268	385
Totaal	558	389	630*

*in Rayyan

Zoekstrategie

Embase.com

No	Query	Results
.		
#19	#18 AND (#11 OR #12) NOT (#13 OR #14) = observatieel	343
#18	#17 AND [2003-2023]/py	648

#1 7	#16 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	846
#1 6	#1 AND #15 AND (#3 OR #4 OR #5)	1329
#1 5	'pleura metastasis'/exp OR (('metastasis'/exp OR 'tumor invasion'/de OR 'tumor seeding'/exp OR (((neoplas* OR carcinoma OR cancer* OR malignan* OR tumor* OR tumour*) NEAR/4 (disseminat* OR spread* OR secondary OR migration OR seed* OR invasi*)):ti,ab,kw)) AND (pleura*:ti,ab,kw OR drop:ti,ab,kw) OR ((pleuri* NEAR/3 carcinoma*):ti,ab,kw) OR ((malignant NEAR/2 effusion):ti,ab,kw) OR ((pleura* NEAR/2 dissemination):ti,ab,kw) OR (((metasta* OR micrometasta*) NEAR/3 (pleura* OR drop)):ti,ab,kw) OR ((stage NEAR/4 (4 OR 4a OR four OR iv OR iva)):ti,ab,kw)	159267
#1 4	#8 AND #10 NOT #13 = RCT	144
#1 3	#8 AND #9 = SR	71
#1 2	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab))	1422197 2
#1 1	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	7720187
#1 0	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3823872
#9	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3	941215

	(review* OR overview* OR synthes*):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	
#8	#7 AND [2003-2023]/py	1951
#7	#6 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	2637
#6	#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5)	3664
#5	'cryoablation'/exp OR 'radiofrequency ablation'/exp OR 'microwave thermotherapy'/de OR 'thermal ablation'/exp OR 'thermal ablation therapy'/exp OR 'cryoablation*':ti,ab,kw OR 'cryoablation*':ti,ab,kw OR 'cryosurg*':ti,ab,kw OR 'rfa*':ti,ab,kw OR (((radiofrequency OR 'radio frequency' OR cryoballoon OR microwave OR thermal) NEAR/3 ablation*):ti,ab,kw) OR 'microwave therap*':ti,ab,kw OR 'microwave thermotherap*':ti,ab,kw	83798
#4	'radiotherapy'/exp OR (((radiation OR 'x ray' OR rontgen OR roentgen OR radiology OR radio OR irradiation OR bioradiant) NEAR/3 (therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR radiotherap*':ti,ab,kw OR radiati*':ti,ab,kw OR radiosurg*':ti,ab,kw OR irradiati*':ti,ab,kw OR ablat*':ti,ab,kw OR 'radiosurgery'/exp OR 'radiosurg*':ti,ab,kw OR (((radical OR curative) NEAR/3 (therap* OR treatment*)):ti,ab,kw)	1492736
#3	'surgery'/exp OR surgic*':ti,ab,kw OR surger*':ti,ab,kw OR operation*':ti,ab,kw OR operative:ti,ab,kw OR laparoscop*':ti,ab,kw OR 'minimal* invasive':ti,ab,kw OR extirpat*':ti,ab,kw OR resect*':ti,ab,kw OR excision:ti,ab,kw OR excised:ti,ab,kw OR dissect*':ti,ab,kw OR vats:ti,ab,kw OR rats:ti,ab,kw OR robot*':ti,ab,kw OR 'video assisted':ti,ab,kw OR 'thoracoscopic surgery'/exp OR thymectom*':ti,ab,kw OR sternotom*':ti,ab,kw OR hemisternotom*':ti,ab,kw OR ministernotom*':ti,ab,kw OR 'clamshell thoracotomy'/exp OR thoracotom*':ti,ab,kw OR minithoracotom*':ti,ab,kw	8488590
#2	'metastasis'/exp OR 'tumor invasion'/de OR 'tumor seeding'/exp OR (((neoplas* OR carcinoma OR cancer* OR malignan* OR tumor* OR tumour*) NEAR/4 (disseminat* OR spread* OR secondary OR migration OR seed* OR invasi*)):ti,ab,kw) OR metasta*':ti,ab,kw OR micrometasta*':ti,ab,kw OR ((stage NEAR/3 (4 OR four OR iv)):ti,ab,kw)	1424956
#1	'thymic neoplasm'/exp OR (((thymus OR thymic) NEAR/4 (carcinoma* OR adenocarcinoma*)):ti,ab,kw) OR 'thymoma*':ti,ab,kw OR 'good syndrom*':ti,ab,kw OR 'good s syndrom*':ti,ab,kw OR 'lipofibroadenoma*':ti,ab,kw OR thymolipoma*':ti,ab,kw OR 'thymofibroliopoma*':ti,ab,kw OR (((thymus OR thymic) NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR metasta* OR carcinoïd* OR lymphoma* OR neoplastic OR neoplasia* OR sarcoma* OR choriocarcinoma* OR seminoma* OR teratoma* OR melanoma* OR neuroblastoma* OR ganglioneuroblastoma* OR hemangioma*)):ti,ab,kw)	25144

Ovid/Medline

#	Searches	Results
19	(18 and (11 or 12)) not (13 or 14) = observatieel	268
18	limit 17 to yr="2003 -Current"	460
17	16 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	623
16	1 and 15 and (3 or 4 or 5)	631
15	((exp Neoplasm Metastasis/ or ((neoplas* or carcinoma or cancer* or malignan* or tumor* or tumour*) adj4 (disseminat* or spread* or secondary or migration or seed* or invasi*)):ti,ab,kf.) and (pleura* or drop).ti,ab,kf.) or (pleuri* adj3 carcinoma*).ti,ab,kf. or (malignant adj2 effusion).ti,ab,kf. or (pleura* adj2 dissemination).ti,ab,kf. or ((metasta* or micrometasta*) adj3 (pleura* or drop)).ti,ab,kf. or (stage adj4 ('4' or 4a or four or iv or iva)).ti,ab,kf.	79009
14	(8 and 10) not 13 = RCT	79
13	8 and 9 = SR	42
12	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*)):ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*):ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp	5459711

	cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 Ci).ab.))	
11	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4476836
10	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2606587
9	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	678494
8	limit 7 to yr="2003 -Current"	1305
7	6 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	1964
6	1 and 2 and (3 or 4 or 5)	2058
5	exp Ablation Techniques/ or 'cryoablation*.ti,ab,kf. or 'cryoblation*.ti,ab,kf. or 'cryosurg*.ti,ab,kf. or 'rfa'.ti,ab,kf. or ((radiofrequency or 'radio frequency' or cryoballoon or microwave or thermal) adj3 ablation*).ti,ab,kf. or 'microwave therap*.ti,ab,kf. or 'microwave thermotherap*.ti,ab,kf.	144477
4	exp Radiotherapy/ or ((radiation or 'x ray' or rontgen or roentgen or radiology or radio or irradiation or bioradiant) adj3 (therap* or treatment*).ti,ab,kf. or radiotherap*.ti,ab,kf. or radiati*.ti,ab,kf. or radiosurg*.ti,ab,kf. or irradiati*.ti,ab,kf. or ablat*.ti,ab,kf. or 'radiosurg*.ti,ab,kf. or ((radical or curative) adj3 (therap* or treatment*).ti,ab,kf.	974746
3	exp Surgical Procedures, Operative/ or exp General Surgery/ or exp Surgical Oncology/ or exp Thoracic Surgery/ or surgic*.ti,ab,kf. or surger*.ti,ab,kf. or operation*.ti,ab,kf. or operative.ti,ab,kf. or laparoscop*.ti,ab,kf. or 'minimal* invasive'.ti,ab,kf. or (extirpat* or resect* or excision or excised or dissect*).ti,ab,kf. or vats.ti,ab,kf. or rats.ti,ab,kf. or robot*.ti,ab,kf. or 'video assisted'.ti,ab,kf. or thoracoscop*.ti,ab,kf. or endoscop*.ti,ab,kf. or pleuroscop*.ti,ab,kf. or thymectom*.ti,ab,kf. or sternotom*.ti,ab,kf. or hemisternotom*.ti,ab,kf. or ministernotom*.ti,ab,kf. or thoracotom*.ti,ab,kf. or minithoracotom*.ti,ab,kf.	6168775
2	exp Neoplasm Metastasis/ or exp Neoplasm Invasiveness/ or ((neoplas* or carcinoma* or cancer* or malignan* or tumor* or tumour*) adj4 (disseminat* or spread* or secondary or migration or seed* or invasi*).ti,ab,kf. or metasta*.ti,ab,kf. or micrometasta*.ti,ab,kf. or (stage adj3 ("4" or four or iv)).ti,ab,kf.	914039
1	exp Thymus Neoplasms/ or ((thymus or thymic) adj4 (carcinoma* or adenocarcinoma*).ti,ab,kf. or 'thymoma*.ti,ab,kf. or 'good syndrom*.ti,ab,kf. or 'good s syndrom*.ti,ab,kf. or 'lipofibroadenoma*.ti,ab,kf. or thymolipoma*.ti,ab,kf. or 'thymofibrolipoma*.ti,ab,kf. or ((thymus or thymic) adj3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or tumour* or metasta* or carcinoid* or lymphoma* or neoplastic or neoplasia* or sarcoma* or choriocarcinoma* or seminoma* or teratoma* or melanoma* or neuroblastoma* or ganglioneuroblastoma* or hemangioma*).ti,ab,kf.	18347

Module 7 Postoperatieve radiotherapie bij epitheliale thymustumor, Masaoka-Koga stadium II en III, na volledige resectie

Leeswijzer:

Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (in plaats van hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

Uitgangsvraag

Is er een toegevoegde waarde van postoperatieve radiotherapie bij patiënten met een epitheliale thymustumor, Masaoka-Koga stadium II met volledige resectie?

Introductie

In de praktijk is de vraag of deze patiënten beter wel of niet bestraald moeten worden na een R0-resectie. Op het MDO komt naar voren dat hier tussen centra anders mee omgegaan wordt. Er bestaan systematische reviews/meta analyses over dit onderwerp. Specifiek is onze vraag: Moet je patiënten adjuvant bestralen met een epitheliale thymustumor, Masaoka-Koga stadium II, na volledige resectie? Nu worden factoren ook meegenomen, zoals leeftijd van patiënt, de cardiovasculaire status van de patiënt, ligging van de tumor ten opzichte van het hart, performance status/levensverwachting van de patiënt.

For the international exchange of this literature review, the next part is written in English.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

- P:** adult patients with TET, Masaoka-Koga stage II, with complete resection;
I: postoperative radiotherapy/radiotherapy C: comparator test / diagnostic trajectory B;
C: no postoperative radiotherapy/postoperative radiotherapy;
O: survival (overall, progression-free survival rate at 6 months), (complications) toxicity.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered survival as a critical outcome measure for decision making; and toxicity as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Per outcome measure:

The working group defined a difference in OS of >5% or >3% and HR <0.7 as clinically relevant.

Search and select (Methods)

The databases Embase and Ovid/Medline were searched from January 2007 to November 2023 with relevant search terms. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 225 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICO;

- The intervention and comparison had to be as defined in the PICO;
- One or more reported outcomes had to be as defined in the PICO;
- Research type: Systematic review of randomized controlled trials or observational studies;
- Articles written in English or Dutch

Results

17 publications were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text of those articles, the most recent meta-analysis was selected, in which three observational studies were included that were also found in our search strategy. We added one trial that was published more recent than the search date that was used in the meta-analysis. Other less recent meta-analyses were also used for study selection in the included meta-analysis that we used as a basis for this module, and were therefore not used in our literature selection (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Summary of literature

Description of studies

Tateishi (2021) systematically reviewed clinical evidence to assess whether postoperative radiotherapy (PORT) improves the survival of patients with Masaoka/Masaoka-Koga (M/MK) stages II or III completely resected thymomas. The literature search was performed as of June 12, 2020. Inclusion criteria were randomized clinical trials and observational studies that compared surgery alone with surgery plus PORT for M/MK stages II and III thymomas. From studies that included stage I or IV patients along with stage II/III patients, the data for the stage II/III subgroup were extracted. Other inclusion criteria were articles published as full reports, brief reports, or conference abstracts, regardless of their primary end point.

The systematic review excluded non-English reports. The primary and secondary end-points were overall survival and disease-free survival. In the analyses five observational studies were included. Two studies separately provided data on patients with stages II and III thymoma. Therefore, the meta-analysis includes seven independent comparisons. The authors report that the median age ranged from 50 to 60 years, and approximately one-third of the included patients had myasthenia gravis. For more details about the included studies, please see Tateishi (2021).

In the retrospective cohort study by **Song (2020)**, the database of the Korean Association for Research on the Thymus (KART) was used to determine the efficacy of postoperative radiotherapy (PORT) in patients with thymomas, especially those with Masaoka-Koga (M-K) stages II and III disease. The database contains the electronic medical records of 1.663 patients that underwent surgery between January 2000 and December 2013, at four Korean hospitals. Exclusion criteria were patients with benign diseases, M-K stage I and IV thymomas, thymic carcinomas, or neuroendocrine carcinomas, and patients with missing data. For this study, 668 patients were eligible, and after propensity score matching 404 patients were included for the analyses. The PORT and non-PORT groups consisted both of 202 patients, of which 346 patients with stage II and 58 with stage III thymoma. After propensity score matching, the median age was 51.5 years in the non-PORT group and 50.0 years in the PORT group (P=0.420). Follow-up time was unclear. The article reports the outcomes overall survival and the recurrence free survival. For more details about the study, please see Song (2020).

Results

Overall Survival – Critical outcome:

Five studies in the systematic review of Tateishi (2021) (Fan, 2013; Ruffini, 2014; Omasa, 2015; Rimner, 2016; Jackson, 2017) and the study of Soon (2020) reported the effect of surgery plus PORT on overall survival in observational cohorts. The pooled HR in the SR of Tateishi (2021) is 0.68 (95% CI 0.57 to 0.83) favoring the intervention group. However, for the stage II group the pooled HR is 0.63 (95% CI 0.44 to 0.91), and for the stage III group the pooled HR is 0.72 (95% CI 0.55 to 0.95). In Soon (2020) the HR of OS in stage II is 0.78 (95% CI 0.28 to 2.14), and 0.35 in stage III (95% CI 0.12 to 1.00).

When pooling the data, for stage II the HR is 0.65 (95% CI 0.46 to 0.91) favoring surgery plus PORT. For stage III, the HR is 0.69 (95% CI 0.53 to 0.90) favoring surgery plus PORT. For stage II and III combined, the HR is 0.67 (95% CI 0.47 to 0.97), favoring surgery plus PORT. The HR for all subgroup analyses exceeds the minimal clinically (patient) important difference of 0.7.

Figure 8 Forest plot for the Hazard ratio of OS – Stage II

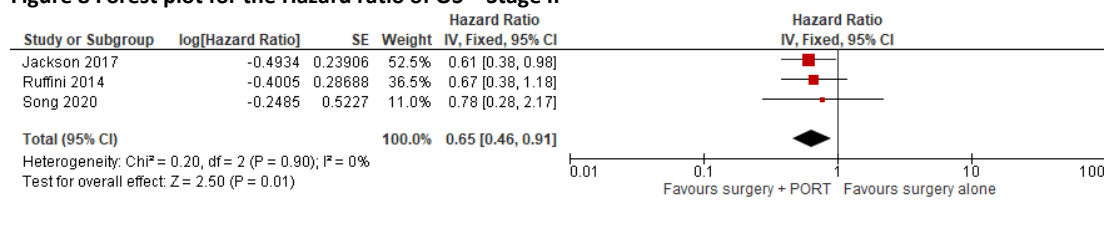


Figure 9 Forest plot for the Hazard ratio of OS – stage III

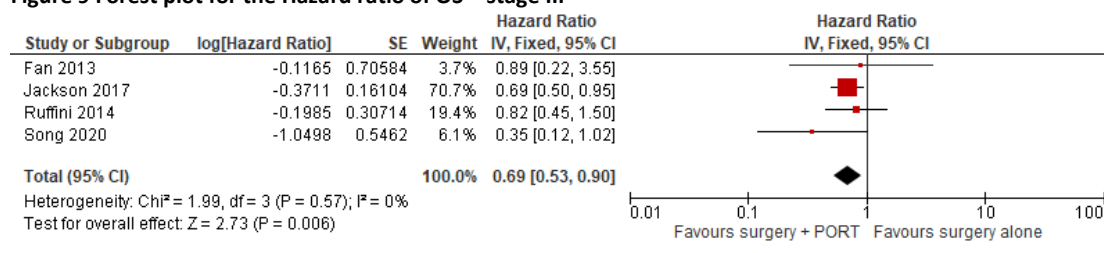
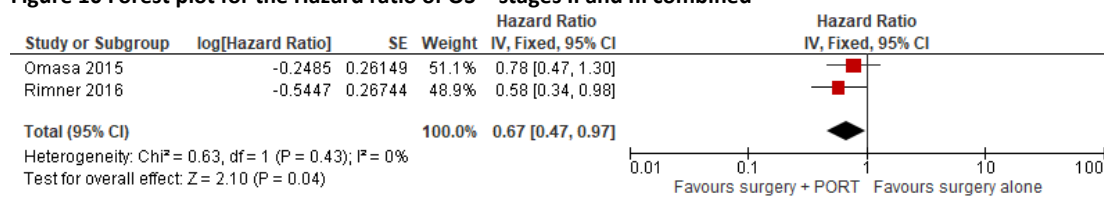


Figure 10 Forest plot for the Hazard ratio of OS – stages II and III combined



Toxicity – critical outcome

No studies were found reporting this outcome.

Level of evidence of the literature

Overall survival:

The level of evidence regarding the outcome measure OS started at low (due to the observational design of the included studies), and was downgraded by 1 level because of study limitations (risk of bias).

Conclusions

Overall Survival

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of surgery plus postoperative radiotherapy (PORT) on Overall Survival when compared with surgery alone in adult patients with TET, MK stage II, with complete resection. <i>Source: Tateishi, 2021; Song, 2020</i>
---------------------------	---

Overall Survival

– GRADE	No evidence was found regarding the effect of surgery plus postoperative radiotherapy (PORT) on Toxicity when compared with surgery alone in adult patients with TET, MK stage II, with complete resection.
--------------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

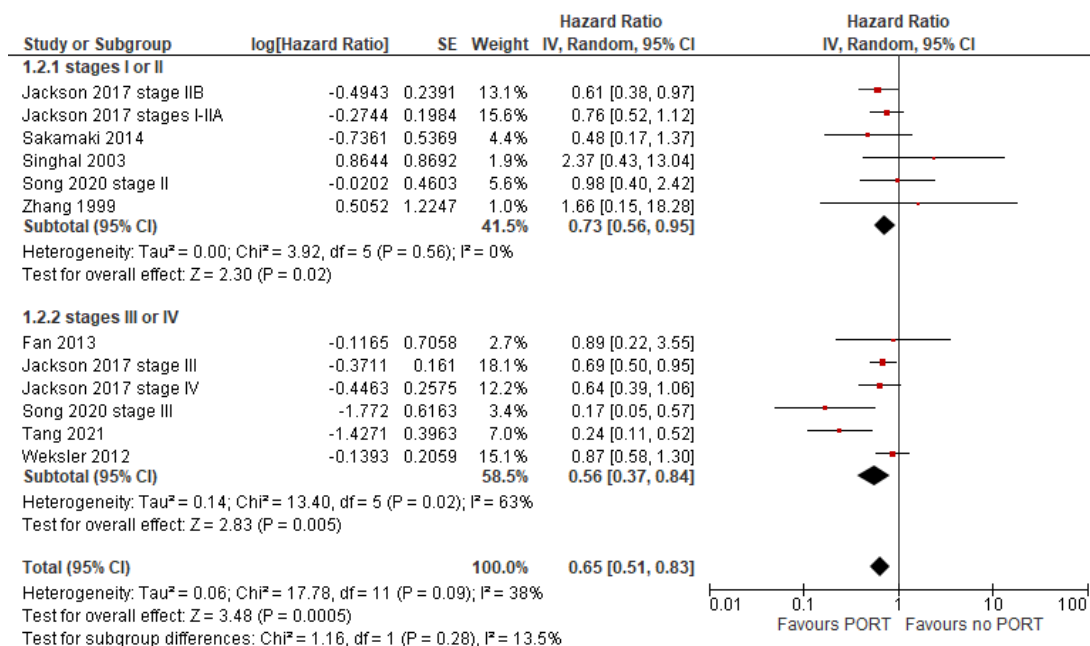
Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In deze uitgangsvraag hebben we gezocht naar literatuur die informatie geeft over het wel of niet verrichten van postoperatieve radiotherapie (PORT) bij patiënten met een epitheliale thymustumor, Masaoka-Koga stadium II met volledige resectie. In de literatuur komen alleen observationele studies naar voren, waar in sommige gevallen met propensity score matching is gewerkt om te corrigeren voor confounding factors. Uit de resultaten wordt de conclusie getrokken dat voor MK-stadium III de HR net onder de tevoren vastgestelde klinisch relevante grens van 0.7 ligt. Voor MK-stadium II ligt de HR nog iets lager, waarmee we concluderen dat er voor zowel stadium II als stadium III toegevoegde waarde is van PORT. Echter is de GRADE zeer laag. Voor de uitkomstmaat toxiciteit of complicaties is geen evidence gevonden.

In deze uitgangsvraag is data over stadium III ook meegenomen, waarmee in de aanbeveling hier een uitspraak over is gedaan. Dit is echter ook al standard of care.

In de literatuursamenvatting is een aantal artikelen niet uitgewerkt, omdat daar de stadia II en III werden samengevoegd met andere stadia (I samen met II en III samen met IV). In een observationele studie waarin 462 patiënten werden geëvalueerd werd een effect gezien van stadium op overall survival bij PORT, waarbij een lager stadium een mindere effectiviteit voorspelde van PORT dan een hoger stadium (Rimner, 2023). In een systematic review (Falkson, 2023) wordt een meta-analyse uitgevoerd van de effectiviteit van PORT op Overall Survival op deze twee groepen, waarbij de HR van PORT in stadium I-II boven de grens van 0.7 valt, en bij stadium III-IV eronder (zie figuur 11).

Figuur 11 Forest plots van de effectiviteit van PORT op OS bij stadium I-II en stadium III-IV



In één retrospectief observationeel onderzoek (Zhang, 2022) werd onderscheid gemaakt tussen stadium I-IIA, IIB en II-IV en gekeken naar overall survival na wel of geen PORT bij deze groepen. In deze observationele studie werden 2558 patiënten met zowel thymoom als thymuscarcinoom geïncludeerd en gematched met propensity scores. Uit de subgroepanalyses kwam naar voren dat bij thymomen er een toegevoegde waarde was van PORT op overall survival bij stadium IIB, en stadium III en IV. Bij thymuscarcinomen kwam alleen een significant voordeel van PORT op OS uit de data bij stadium IIB. Hiermee lijkt er een voorzichtige richting te kunnen worden gegeven aan het besluit om wel of niet postoperatieve radiotherapie toe te passen bij stadium II; bij stadium IIA lijkt er geen toegevoegde waarde, waar bij stadium IIB de toegevoegde waarde groter is.

Voor de uitkomst toxiciteit bestaat er een retrospectieve studie (Fernandes, 2010) waarin bij 1334 patiënten gekeken werd naar percentage cardiale mortaliteit van bestraalde versus niet-bestraalde patiënten met een maligne thymoom. Hier kwam geen verschil uit tussen deze twee groepen.

Op basis van de gevonden literatuur kan geen aanbeveling gedaan worden over de waarde van het WHO histologisch subtype thymoom bij de beslissing tot adjuvante bestraling.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Postoperatieve bestraling is een extra ingreep, die ook bijwerkingen met zich meebrengt. Om deze reden is het altijd belangrijk de voor- en nadelen van postoperatieve bestraling aan de patiënt voor te leggen, en duidelijk te zijn over de bijwerkingen, en de kans daarop. Het is op basis van de literatuur niet duidelijk wat het langetermijneffect is van eventuele bijwerkingen.

Kosten (middelenbeslag)

De aanbeveling neemt geen extra kosten met zich mee, omdat in de huidige praktijk wisselend wordt besloten over te gaan op postoperatieve bestraling.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Deze aanbeveling zal naar verwachting niet tot meer bestralingen leiden. Hiermee zal de implementatie geen verwachte problemen met zich meebrengen.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

Uit de literatuursamenvatting komt naar voren dat er voor stadium II wel degelijk een toegevoegde waarde is voor postoperatieve radiotherapie. Wanneer we naar meer studies kijken, lijkt het zo te zijn dat er onderscheid kan worden gemaakt tussen stadium IIA en IIB. Omdat er ook bijwerkingen zijn verbonden aan postoperatieve bestraling, wordt de aanbeveling wat conservatiever ingestoken; alleen bij stadium IIB wordt postoperatieve bestraling aanbevolen. Omdat de evidence nog niet van hoge kwaliteit is, formuleren we de aanbeveling voorzichtig.

Na een R0-resectie:

- Verricht bij stadium I en IIA bij voorkeur geen postoperatieve radiotherapie
- Overweeg bij stadium IIB en III wel postoperatieve radiotherapie uit te voeren
-

In de overweging kan histologisch type van de tumor worden meegenomen. Bij de agressievere subtypes kan eerder worden overgegaan op postoperatieve radiotherapie.

Kennislacunes

Een RCT waarbij operatie plus PORT wordt vergeleken met operatie alleen bij patiënten met een epitheliale thymustumor, Masaoka-Koga stadium II met volledige resectie zou uitsluitend kunnen bieden bij deze uitgangsvraag. Ook zou het van toegevoegde waarde zijn wanneer er onderscheid wordt gemaakt tussen stadium IIA en IIB. Momenteel zijn er RCTs gaande met deze onderzoeksvraag.

Daarnaast ontbreken duidelijke criteria voor wanneer een uitkomst klinisch relevant is.

Literatuur

Falkson CB, Vella ET, Ellis PM, Maziak DE, Ung YC, Yu E. Surgical, Radiation, and Systemic Treatments of Patients With Thymic Epithelial Tumors: A Systematic Review. *J Thorac Oncol.* 2023 Mar;18(3):299-312. doi: 10.1016/j.jtho.2022.10.016. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36343922.

Fernandes AT, Shinohara ET, Guo M, Mitra N, Wilson LD, Rengan R, Metz JM. The role of radiation therapy in malignant thymoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *J Thorac Oncol.* 2010 Sep;5(9):1454-60. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181e8f345. PMID: 20651611.

Rimner A, Ahmad U, Lobaugh SM, Zhang Z, Shepherd AF, Huang J, Antonicelli A, Girard N, Moser B, Filosso P, Lucchi M, Marom EM, Roden A, Detterbeck F, Ruffini E, Simone CB 2nd. Postoperative Radiation Therapy for Thymic Carcinoma: An Analysis of the International Thymic Malignancy Interest Group/European Society of Thoracic Surgeons Database. *J Thorac Oncol.* 2023 Dec 8:S1556-0864(23)02416-4. doi: 10.1016/j.jtho.2023.12.011. Epub ahead of print. PMID: 38070599.

Tateishi Y, Horita N, Namkoong H, Enomoto T, Takeda A, Kaneko T. Postoperative Radiotherapy for Completely Resected Masaoka/Masaoka-Koga Stage II/III Thymoma Improves Overall Survival: An Updated Meta-Analysis of 4746 Patients. *J Thorac Oncol.*

2021 Apr;16(4):677-685. doi: 10.1016/j.jtho.2020.12.023. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33515812.

Song SH, Suh JW, Yu WS, Byun GE, Park SY, Lee CY, Kim DJ, Paik HC, Chung KY, Lee GD, Choi S, Kim HR, Kim YH, Kim DK, Park SI, Cho JH, Kim HK, Choi YS, Kim J, Zo JI, Shim YM, Hwang Y, Park S, Park IK, Kang CH, Kim YT, Lee JG. The role of postoperative radiotherapy in stage II and III thymoma: a Korean multicenter database study. *J Thorac Dis.* 2020 Nov;12(11):6680-6689. doi: 10.21037/jtd-20-1713. PMID: 33282369; PMCID: PMC7711424.

Zhang C, Wang Q, Hu L, Cong Z, Qiang Y, Xu F, Zhang Z, Luo C, Qiu B, Li X, Shen Y. The Prognostic Value of Postoperative Radiotherapy for Thymoma and Thymic Carcinoma: A Propensity-Matched Study Based on SEER Database. *Cancers (Basel).* 2022 Oct 8;14(19):4938. doi: 10.3390/cancers14194938. PMID: 36230861; PMCID: PMC9563976.

Bijlagen bij Module 7 Postoperatieve radiotherapie bij epitheliale thymustumor, Masaoka-Koga stadium 2, na volledige resectie

Evidencetabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Tateishi, 2021 Study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of 5 observational studies to answer our clinical question. Literature search performed as of June 12, 2020. A: Fan, 2013 B: Ruffini, 2014 C: Omasa, 2015 D: Rimner, 2016 E: Jackson, 2017 <u>Study design:</u> All observational Single centre: A Database: B, D, E Multicentre: C <u>Country and recruitment year:</u> A. People's Republic of China, 1982–2010 B. Italy, 1990–2010	<u>Inclusion criteria SR:</u> - Design: Randomized clinical trials and observational studies. Articles were published as full reports, brief reports, or conference abstracts, regardless of their primary end point. - Patients: M/MK stages II and III thymoma. When a study evaluated stage I or IV patients along with stage II/III patients, the data for the stage II/III subgroup were extracted. - Intervention: Surgery alone versus surgery plus PORT. Surgery for	Surgery plus PORT. A: 53 (81.5%) Conventional radiotherapy: N=25 3D-CRT/IMRT: N=28 Dose: 56 Gy. B: Stage II: 316 (51.6%) Stage III: 217(73.6) C: 323 (29.1%) D: 689 (54.6%) E: Stage II: 359 (56.7%) Stage III: 451 (58.7%) Only Fan, 2013 reported the radiotherapy methodology.	Surgery alone. A: 12 (18.5%) B: Stage II: 296 (48.4%) Stage III: 78 (26.4%) C: 787 (71.0%) D: 574 (45.4%) E: Stage II: 274 (43.3%) Stage III: 317 (41.3%)	Not reported	<u>Overall survival (N=5)</u> Effect measure: HR (95% CI) Stage II only: B: 0.67 (0.38; 1.18) E: 0.61 (0.38; 0.97) Stage III only: A: 0.89 (0.22;3.55) B: 0.82 (0.45; 1.50) E: 0.69 (0.50; 0.95) Stage II and III mixed: C: 0.78 (0.47;1.30) D: 0.58 (0.34; 0.98) Pooled effect (random effects model): 0.68 (95% CI 0.57 to 0.83) favouring the intervention group. Heterogeneity (I ²): 0%	- Among the five studies, one included some patients who received adjuvant chemotherapy instead of PORT, and two studies included small groups of patients who underwent incomplete thymoma resection. Sensitivity analysis excluding those three studies resulted in a similar HR for OS. <u>Risk of bias:</u> Newcastle-Ottawa scale used by the authors of the systematic review: Tateishi, 2021. A: 6 B: 6 C: 6 D: 7 E: 6 <u>Author's conclusion</u> In conclusion, our systematic review and meta-analysis, incorporating five observational studies published

	<p>C. Japan, 1991–2010 D. United States, 1990–2012 E. United States, 2004–2012</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Systematic review: - No information about funding provided. - Disclosure: The authors declare no conflict of interest. - Information on funding and conflict of interest was not provided for each of the included studies</p>	<p>stage II/III thymoma had to result in complete resection of the tumor regardless of the surgical procedure. Postoperative irradiation with any delivery method and radiation dosage was allowed.</p> <p><u>Exclusion criteria SR:</u> Non- English reports</p> <p><i>The meta-analyses are based on five retrospective studies. Two studies separately provided data on patients with stages II and III thymoma. Therefore, the meta-analyses include seven independent comparisons.</i></p> <p><u>Stage, N, median age In years</u></p>					<p>since 2013, evaluating 4746 patients with completely resected M/MK stage II/III thymomas (which are almost equivalent to TNM stage I–III diseases), indicated that PORT substantially improves the OS of this population (HR ¼ 0.68, 95% CI: 0.57–0.83, p <0.001). Currently available evidence from observational studies suggests conducting PORT for patients with completely resected M/MK stage II/III thymoma. A randomized trial is warranted for stronger evidence.</p> <p><u>Level of evidence GRADE:</u> Overall survival: Very LOW* *Downgraded 1 point because of risk of bias</p> <p>Disease-free survival: VERY LOW*</p> <p>* Downgraded 1 point because of inconsistency: strength of effect differs between studies</p>
--	--	---	--	--	--	--	---

		<p>A: MIII, N=65, early 50s B: MII, N=612, 56 MIII, N=295 C. MII/MIII, N=1110, 58 D: M/MK II/III, N=1263, 54 E. MK II, N=633, 60, MK III, N=768</p> <p><i>Groups were comparable at baseline.</i></p>					
Song, 2020	<p><u>Study design:</u> Retrospective cohort study.</p> <p><u>Treatment period:</u> Between January 2000 and December 2013, at four Korean hospitals.</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> All authors completed the ICMJE uniform disclosure form (available at http://dx.doi.org/10.21037/jtd-20-0.21037/jtd-20-0)</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with thymomas, with Masaoka-Koga (M-K) stages II and III disease.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> patients with benign diseases, M-K stage I and IV thymomas, thymic carcinomas, or neuroendocrine carcinomas, and patients with missing data.</p> <p><u>Median age In years:</u> I: 50.0 [19–79]</p>	Postoperative radiotherapy (PORT): N=202	No postoperative radiotherapy (non-PORT): N=202	Follow-up time not reported.	<p><u>Overall survival (N=5)</u> was significantly longer in stage III patients receiving PORT (Figure 2).</p> <p>5-year OS rate among stage III patients: I: 86.5% C: 54.7%</p> <p>10-year OS rate among stage III patients: I: 86.5% C: 30.4%</p> <p>5-year OS among stage II patients: I: 94.6% C: 93.8%</p>	<p><u>Author's conclusion:</u> PORT can significantly improve the RFS and OS rates of patients with stage III thymoma; however, PORT does not appear to impact the survival of patients with stage II disease.</p>

	1713). The authors have no conflicts of interest to declare. Funding: None.	C: 51.5 [16–84] <i>After propensity score matching, groups were comparable at baseline.</i>				10-year OS among stage II patients: I: 84.3% C: 87.5% 5-year I: 93.1% C: 87.5% 10-year OS rates: I: 85.1% C: 77.9% Deaths within 1 st postoperative year among stage III thymoma: C: N=3 (1 myocardial infarction, 1 thymoma related death, and 1 unknown cause).	
--	--	--	--	--	--	--	--

Risk of bias table

Author, year	Selection of participants	Exposure	Outcome of interest	Confounding-assessment	Confounding-analysis	Assessment of outcome	Follow up	Co-interventions	Overall Risk of bias
	Was selection of exposed and non-exposed cohorts drawn from the same population?	Can we be confident in the assessment of exposure?	Can we be confident that the outcome of interest was not present at start of study?	Can we be confident in the assessment of confounding factors?	Did the study match exposed and unexposed for all variables that are associated with the outcome of interest or did the statistical analysis adjust for these confounding variables?	Can we be confident in the assessment of outcome?	Was the follow up of cohorts adequate? In particular, was outcome data complete or imputed?	Were co-interventions similar between groups?	

	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Low, Some concerns, High
Tateishi, 2021	<i>Probably no</i> Reason: SR with several observational studies, with differing inclusion criteria	<i>Definitely yes</i> Reason: Patients received either postoperative radiotherapy, or no postoperative radiotherapy	<i>Definitely yes</i> Reason: Overall survival was the primary endpoint	<i>Definitely no</i> Reason: No mention of confounding assessment in manuscript	<i>Definitely no</i> Reason: No presumed confounding factors were taken into account	<i>Definitely yes</i> Reason: Overall survival was the primary endpoint	<i>Probably no</i> Reason: Follow-up or time to follow-up was not reported, missing data was also not reported	<i>Definitely no</i> Reason: In some included studies, co-interventions differed. Sensitivity analysis was performed for these studies.	High (OS)
Song, 2020	Definitely yes Reason: Participants were selected from a registry	<i>Definitely yes</i> Reason: Patients received either postoperative radiotherapy, or no postoperative radiotherapy	<i>Definitely yes</i> Reason: Overall survival was the primary endpoint	<i>Probably yes</i> Reason: registry data was used	Probably yes Reason: Propensity score matching was performed to adjust for relevant factors	<i>Definitely yes</i> Reason: Overall survival was the primary endpoint	<i>Probably no</i> Reason: Follow-up or time to follow-up was not reported, missing data was also not reported	<i>Definitely yes</i> Reason: Groups were selected from registry and compared and propensity score matching was performed to adjust for relevant factors, such as co-interventions	Some concerns (OS)

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Korst, 2009	Less recent SR compared Tateishi, 2021
Zhou, 2016	Less recent SR compared Tateishi, 2021
Hamaji, 2017	Less recent SR compared Tateishi, 2021
Hamaji, 2014	Less recent SR compared Tateishi, 2021
Ma, 2016	Less recent SR compared Tateishi, 2021
Lim, 2016	Less recent SR compared Tateishi, 2021
Rena, 2007	Not included in Tateishi, 2021
Chang, 2011	Not included in Tateishi, 2021
Vogel, 2016	Wrong intervention
Hao, 2017	Wrong intervention
Chen, 2010	Not included in Tateishi, 2021
Lim, 2015	Not included in Tateishi, 2021

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: NVALT Mediastinale tumoren	
Uitgangsvraag/modules: Is er een toegevoegde waarde van postoperatieve radiotherapie bij patiënten met een epitheliale thymustumor, Masaoka-Koga stadium II met volledige resectie?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 10 november 2023
Periode: vanaf 2007	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies van der Wal	Rayyan review: https://rayyan.ai/reviews/840058
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/	
Deduplication: voor het ontdebelen is gebruik gemaakt van http://dedupendnote.nl/	
Toelichting:	
Voor deze vraag is gezocht op de elementen:	
<ul style="list-style-type: none"> - thymustumor - radiotherapie - postoperatief 	
De sleutelartikelen worden gevonden met deze search	
Te gebruiken voor richtlijntekst:	
In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 10 november 2023 systematisch gezocht naar systematische reviews en RCTs over postoperatieve radiotherapie bij een thymustumor. De literatuurzoekactie leverde 225 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	77	42	79
RCT	120	57	146
Totaal	197	99	225*

*in Rayyan

Zoekstrategie

Embase.com

No	Query	Results
#1	'thymic neoplasm'/exp OR (((thymus OR thymic) NEAR/4 (carcinoma* OR adenocarcinoma*)):ti,ab,kw) OR 'thymoma*':ti,ab,kw OR 'good syndrom*':ti,ab,kw OR 'good s syndrom*':ti,ab,kw OR 'lipofibroadenoma*':ti,ab,kw OR thymolipoma*':ti,ab,kw OR 'thymofibroliipoma*':ti,ab,kw OR (((thymus OR thymic) NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR metasta* OR carcinoid* OR lymphoma* OR neoplastic OR neoplasia* OR sarcoma* OR choriocarcinoma* OR seminoma* OR teratoma* OR melanoma* OR neuroblastoma* OR ganglioneuroblastoma* OR hemangioma*)):ti,ab,kw)	25584

#2	'radiotherapy'/exp OR 'bioradiant therapy':ti,ab,kw OR 'bucky ray':ti,ab,kw OR 'bucky therapy':ti,ab,kw OR 'radio therapy':ti,ab,kw OR 'radio treatment':ti,ab,kw OR 'radiohypophysectomy':ti,ab,kw OR 'radiotherapy':ti,ab,kw OR 'roentgen therapy':ti,ab,kw OR 'roentgen treatment':ti,ab,kw OR 'rontgen therapy':ti,ab,kw OR 'therapeutic radiology':ti,ab,kw OR 'x radiotherapy':ti,ab,kw OR 'x ray therapy':ti,ab,kw OR 'x ray treatment':ti,ab,kw OR 'x-ray therapy':ti,ab,kw OR irradiati*:ti,ab,kw OR radiati*:ti,ab,kw OR port:ti,ab,kw	131461 9
#3	'postoperative period'/exp OR 'postoperative care'/exp OR postoperati*:ti,ab,kw OR 'post operati*':ti,ab,kw OR postsurg*:ti,ab,kw OR 'post surg*':ti,ab,kw OR 'surgery'/exp OR surgic*:ti,ab,kw OR surger*:ti,ab,kw OR operation*:ti,ab,kw OR operative:ti,ab,kw OR laparoscop*:ti,ab,kw OR 'mini* invasive':ti,ab,kw OR resect*:ti,ab,kw OR (((thymus OR thymic OR thymo* OR lipofibroadenoma*) NEAR/3 (extirpat* OR exci*)):ti,ab,kw) OR vats:ti,ab,kw OR rats:ti,ab,kw OR robot*:ti,ab,kw OR 'video assisted':ti,ab,kw OR 'thoroscopic surgery'/exp OR thymectom*:ti,ab,kw OR sternotom*:ti,ab,kw OR hemisternotom*:ti,ab,kw OR ministernotom*:ti,ab,kw OR 'clamshell thoracotomy'/exp OR thoracotom*:ti,ab,kw OR minithoracotom*:ti,ab,kw OR 'adjuvant therapy'/exp OR 'adjuvant'/exp OR adjuvan*:ti,ab,kw OR adjunct*:ti,ab,kw	876058 9
#4	#1 AND #2 AND #3	2980
#5	#4 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	2063
#6	#5 AND [2007-2024]/py	1352
#7	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	976433
#8	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	391109 8
#9	#6 AND #7 = SR	77
#10	#6 AND #8 NOT #9 = RCT	120
#11	#9 OR #10	197

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	exp Thymus Neoplasms/ or ((thymus or thymic) adj4 (carcinoma* or adenocarcinoma*)):ti,ab,kf. or 'thymoma*':ti,ab,kf. or 'good syndrom*':ti,ab,kf. or 'good s syndrom*':ti,ab,kf. or 'lipofibroadenoma*':ti,ab,kf. or thymolipoma*:ti,ab,kf. or 'thymofibroliopoma*':ti,ab,kf. or ((thymus or thymic) adj3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or tumour* or metasta* or carcinoid* or lymphoma* or neoplastic or neoplasia* or sarcoma* or choriocarcinoma* or seminoma* or teratoma* or melanoma* or neuroblastoma* or ganglioneuroblastoma* or hemangioma*)):ti,ab,kf.	18535
2	exp Radiotherapy/ or (bioradiant therapy or bucky ray or bucky therap* or radio therap* or radio treatment or radiohypophysectomy or radiotherap* or roentgen therap* or roentgen treatment or rontgen therap* or therapeutic radiology or x radiotherapy or x ray therap* or x ray treatment or x-ray therapy or irradiati* or radiati* or port).ti,ab,kf.	860347
3	Postoperative Care/ or exp Postoperative Period/ or postoperati*.ti,ab,kf. or (post operati* or postsurg* or post surg*).ti,ab,kf. or exp Surgical Procedures, Operative/ or exp Specialties, Surgical/ or surgic*.ti,ab,kf. or surger*.ti,ab,kf. or operation*.ti,ab,kf. or operative.ti,ab,kf. or laparoscop*.ti,ab,kf. or 'mini* invasive'.ti,ab,kf. or resect*.ti,ab,kf. or ((thymus or thymic or thymo* or lipofibroadenoma*) adj3 (extirpat* or exci*)):ti,ab,kf. or vats.ti,ab,kf. or rats.ti,ab,kf.	634354 6

	or robot*.ti,ab,kf. or 'video assisted'.ti,ab,kf. or thymectom*.ti,ab,kf. or sternotom*.ti,ab,kf. or hemisternotom*.ti,ab,kf. or ministernotom*.ti,ab,kf. or thoracotom*.ti,ab,kf. or minithoracotom*.ti,ab,kf. or (adjuvan* or adjunct*).ti,ab,kf.	
4	1 and 2 and 3	1460
5	4 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	1357
6	limit 5 to yr="2007 -Current"	772
7	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	705919
8	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	265437 9
9	6 and 7 = SR	42
10	(6 and 8) not 9 = RCT	57
11	9 or 10	99

Module 8 Systeemtherapie

Leeswijzer:

Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (in plaats van modules hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van systeemtherapie bij de behandeling van epitheliale thymustumoren (TET)?

Introductie

In het geval van een palliatieve behandeling, wordt systeemtherapie voorgesteld als er geen lokale behandelopties mogelijk zijn. Chemotherapie en immunotherapie als palliatieve behandeling van een TET in stadium 4 vallen hieronder. Chemotherapie is de belangrijkste behandeloptie voor TET (thymoom en thymuscarcinoom). Er zijn verschillende soorten palliatieve chemotherapie voor TET. Immunotherapie is tot heden geen standaardbehandeling voor een thymoom gezien de grote kans op (auto)immunologische complicaties, voor het thymuscarcinoom zijn er wisselende resultaten beschreven.

In deze module wil de werkgroep de rol van immuuntherapie bij de behandeling van TET onderzoeken in vergelijking met chemotherapie. Omdat immunotherapie een te groot risico geeft op (auto)immunologische complicaties bij de meeste type thymomen, bestaat er geen gedegen vergelijkend wetenschappelijk onderzoek, zoals een RCT voor patiënten met een thymoom. Wel verwacht de werkgroep vergelijkend onderzoek voor chemotherapie versus immunotherapie bij een thymuscarcinoom en thymoom type B3.

For the international exchange of this literature review, the next part is written in English.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the place of systemic therapy in the palliative treatment of thymic tumors?

- P:** adult patients with thymic carcinoma or thymoma type B3;
I: chemotherapy;
C: immunotherapy;
O: survival (overall, progression-free survival rate at 6 months), adverse events (e.g. toxicity, complications).

Relevant outcome measures

The guideline development group considered survival as a critical outcome measure for decision making; and complications as an important outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Overall survival: Time to death from any cause.
- Progression-free survival: Time from randomization or initiation of treatment to the occurrence of disease progression or death from any cause.
- Adverse events: Grade 3 or higher adverse events of any cause.

The working group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference:

- Overall survival: >16 weeks **and** hazard ratio (HR)<0.7
- Progression-free survival: >16 weeks **and** HR<0.7
- Adverse events: absolute difference >5% for lethal complications, or >25% for serious complications

Search and select (Methods)

The databases Embase and Ovid/Medline were searched from January 2007 to October 2023 with relevant search terms. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 318 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICO;
- The intervention and comparison had to be as defined in the PICO;
- One or more reported outcomes had to be as defined in the PICO;
- Research type: Systematic review of randomized controlled trials or observational studies;
- Articles written in English or Dutch

Results

Eight publications were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text of those articles, one observational study was included, and 7 publications were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Summary of literature

Description of studies

Wang (2023) demonstrated the outcomes of different second-line therapies. In this retrospective multicenter analysis comparisons were made between multidrug chemotherapy (N=51), single-agent chemotherapy (N=33), and PD-1 inhibitors (N=8) in patients diagnosed with advanced thymic carcinoma failed in platinum-based chemotherapy at the clinic. Patients who had been confirmed to have advanced thymic carcinoma progressed on the first-line platinum-based chemotherapy and received the second-line therapy between January 2015 and May 2020 at three Chinese hospitals were included. Inclusion criteria included a histological diagnosis of advanced (Masaoka-Koga stage IVa or IVb) thymic carcinoma; age ≥18 years; confirmed disease progression after first-line platinum-based chemotherapy; received at least one cycle of systemic treatment as second-line therapy; and evaluable clinical efficacy and survival information. Patients receiving anthracycline based first-line chemotherapy were excluded. The analysis study included 92 patients in total.

Results

Progression free survival

Wang (2023) reported an advantage of the multidrug chemotherapy group compared to the other two treatment groups (median PFS 5,0 months multi-drug chemotherapy vs. 3,0 months single-agent chemotherapy vs. 4,0 months PD-1 inhibitor)

Overall survival

Wang (2023) reported an advantage for patients in the multidrug chemotherapy group in comparison with the other two treatment groups (median OS of 30.4 months multi-drug chemotherapy vs. 16.4 months single-agent chemotherapy. The median OS in the PD-1 inhibitor group was not reached.

Adverse events

Wang (2023) reported that multidrug chemotherapy was well tolerated, and grade 3–4 adverse events did not show notable differences from those reported in other second-line treatments.

Level of evidence of the literature

The GRADE approach for rating the certainty of estimates of effects of the screening intervention was used. The evidence derived from randomized controlled trials starts at high GRADE. The evidence derived from observational studies starts at low GRADE.

The level of evidence regarding the outcome progression free survival was downgraded to very low because of study limitations (-1; high risk of bias), and of included patients (-1; imprecision because of small number of events).

The level of evidence regarding the outcome overall survival was downgraded to very low because of study limitations (-1; high risk of bias), and of included patients (-1; imprecision because of small number of events).

The level of evidence regarding the outcome adverse events was downgraded to very low because of study limitations (-1; high risk of bias), and of included patients (-1; imprecision because of small number of events).

Conclusions

Very low GRADE	The evidence from one observational study is very uncertain about the effect of treating patients with thymus carcinoma with chemotherapy compared with immunotherapy on <i>progression free survival</i> . <i>Source: Wang, 2023</i>
Very low GRADE	The evidence from one observational study is very uncertain about the effect of treating patients with thymus carcinoma with chemotherapy compared with immunotherapy on <i>overall survival</i> . <i>Source: Wang, 2023</i>
Very low GRADE	The evidence from one observational study is very uncertain about the effect of treating patients with thymus carcinoma with chemotherapy compared with immunotherapy on <i>adverse events</i> . <i>Source: Wang, 2023</i>

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Met betrekking tot de uitgangsvraag resulteerde de literatuursearch in een observationele studie die richtte zich eerst op tweedelijns therapie in thymuscarcinoom na het falen van op platina gebaseerde chemotherapie (Wang, 2023). Vergeleken met single-agent chemotherapie en PD-1-remmers had multidrug chemotherapie een hogere progressievrije overleving (5,0 maanden, 95% CI, 3,5–6,5) en algehele overleving (30,4 maanden, 95% CI, 0–66,8). In de multivariate analyse bleek dat zowel PFS als OS beter was bij behandeling met multidrug chemotherapie als tweedelijns behandeling.

De gevonden bewijskracht is niet sterk. Er is sprake van risico op bias vanwege onduidelijkheid over blinding en verschillen in beïnvloedende factoren tussen de interventiegroepen. Daarnaast kijkt de geïncludeerde studie niet naar de verschillende effecten van systeemtherapieën bij thymomen, maar alleen bij een thymuscarcinoom.

In de huidige NCCN richtlijnen (versie 1.2023) wordt het volgende beschreven:

Eerstelijns therapie TET

De meeste ervaring is opgedaan in fase 2-studies met de combinatie cisplatine, doxorubicine, cyclofosfamide (CAP). Een platinum regime anthracycline zou een betere overleving geven bij thymomen dan een platinaregime zonder anthracycline (69,4% versus 37,7%; $p < 0,0001$). Er werd geen verschil gevonden voor de toepassing bij het thymuscarcinoom (Okuma, 2015).

Echter niet-anthracyclinebevattende chemo (cisplatin-etoposide) is zeker een optie voor patiënten die het CAP-schema niet kunnen verdragen of indien gecontra-indiceerd.

Carboplatin-paclitaxel wordt geprefereerd boven CAP bij thymuscarcinoom gezien de hoogste respons in klinische studies.

Tweedelijns therapie

Er is geen standaard tweedelijns therapie voor TET. Een van de mogelijkheden, vooral bij patiënten die goed hebben gereageerd op de initiële therapie, is re-introductie van het eerdere chemoregime. Hierbij moet wel expliciet aandacht zijn voor kans op anthracycline-gerelateerde cardiologische toxiciteit. Daarnaast zijn voor TET opties: pemetrexed monotherapie, paclitaxel monotherapie, gemcitabine met of zonder capecitabine. Geen van deze behandelopties zijn onderzocht in gerandomiseerde fase 3 studies.

Ook gaat de NCCN-guideline in op systemische behandeling van een thymoom en thymuscarcinoom.

Vanwege de relatief korte toepassingstijd van immuuncheckpointremmers in thymuscarcinomen werd de OS van de PD-1-remmergroep in Wang (2023) niet bereikt. PD-1-remmers zijn een veelbelovende behandelingsoptie voor thymuscarcinoompatiënten die geen succesvolle resultaten hadden behaald met de op platina gebaseerde behandeling. Er moet echter worden opgemerkt dat ernstige immuungerelateerde complicaties vaker voorkwamen bij patiënten met thymuscarcinomen dan patiënten met andere tumortypen. Ongeveer 15% van de patiënten met een thymuscarcinoom ontwikkelt immunologische toxiciteit na het starten van PD-1-remmertherapie. (Cho, 2019; Agrafiotis, 2023).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De voor- en nadelen van systemische therapie moeten op elke leeftijd en bij de individuele patiënt worden besproken en afgewogen.

Kosten (middelenbeslag)

Met de aanbeveling zijn geen extra verwachte kosten gemoeid in vergelijking met de huidige praktijk.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Met de implementatie worden geen problemen verwacht, zeker wanneer van de expertise in het landelijk MDO gebruikgemaakt wordt.

Aanbeveling

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Overweeg chemotherapie als palliatieve behandeling in de eerste lijn bij TET, en maak daarbij onderscheid tussen thymomen (CAP-kuren of PE) en thymuscarcinomen (Carboxol).

Er is voorsnog geen bewezen meerwaarde van immunotherapie in TET. Overweeg palliatieve immunotherapie in studieverband bij thymuscarcinoom.

Overweeg voor de indicatiestelling voor palliatieve systeemtherapie gebruik te maken van het landelijk MDO Thymustumoren.

Kennislacunes

Wat is de rol van proteïnekinaseremmers (bijvoorbeeld Sunitinib, Lenvatinib) bij thymuscarcinomen?

Literatuur

- Agrafiotis AC, Brandão M, Berghmans T, Durieux V, Jungels C. Immunotherapy and Targeted Therapies Efficacy in Thymic Epithelial Tumors: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2023 Oct 8;11(10):2722. doi: 10.3390/biomedicines11102722. PMID: 37893096; PMCID: PMC10604659.
- Cho J, Kim HS, Ku BM, Choi YL, Cristescu R, Han J, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Pembrolizumab for Patients With Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 20;37(24):2162-2170. doi: 10.1200/JCO.2017.77.3184. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29906252.
- Okuma Y, Saito M, Hosomi Y, Sakuyama T, Okamura T. Key components of chemotherapy for thymic malignancies: a systematic review and pooled analysis for anthracycline-, carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Feb;141(2):323-31. doi: 10.1007/s00432-014-1800-6. Epub 2014 Aug 22. PMID: 25146529; PMCID: PMC4293490.
- Wang Y, Zhang X, Tian D, Han S, Zhang J, Nie J, Dai L, Hu W, Chen X, Ma X, Tian G, Wu D, Zhang Z, Long J, Fang J. Second-line treatment options in advanced thymic carcinoma after failure of platinum-based chemotherapy: A multicenter retrospective study. *Cancer Med*. 2023 Feb;12(3):2303-2311. doi: 10.1002/cam4.5411. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35924403; PMCID: PMC9939196.

Bijlagen bij module module 8 Systemtherapie

Evidence table

Research question: What is the place of systemic therapy in the palliative treatment of thymus tumors?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Wang, 2023	<p><u>Study design:</u> retrospective multicenter analysis</p> <p><u>Setting and country:</u> Hospital, China</p> <p><u>Treatment period:</u> Between January 2000 and December 2013, at four Korean hospitals.</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> The author has no conflicting interests to disclose with the content of this article. Funding: None.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> -Histological diagnosis of advanced (Masaoka-Koga stage IVa or IVb) thymic carcinoma²⁰ -age ≥ 18 years -confirmed disease progression after first-line platinum-based chemotherapy; -received at least one cycle of systemic treatment as second-line therapy; -evaluable clinical efficacy and survival information.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients receiving anthracycline</p>	<p>la) Single agent chemotherapy N=33</p> <p>lb) Multidrug chemotherapy N=51</p>	PD-1 inhibitor N=8	<u>Median follow-up time:</u> 26.7 months	<p><u>Progression free survival</u> (calculated from the time from the beginning of the second-line treatment to disease progression or death) la) 3.0 months lb) 5.0 months c) 4.0 months</p> <p><u>Overall survival</u> (calculated from the beginning of the second-line treatment to death or the latest follow-up) la) 16.4 months lb) 30.4 months c) not reached</p> <p><u>Adverse events</u> Grade 3–4 AEs showed the highest occurrence in patients receiving platinum-based chemotherapy and were primarily hematologic. Neither</p>	<p>Due to the relatively short application time of immune checkpoint inhibitors in thymic carcinoma, the OS of the PD-1 inhibitor group was not reached</p> <p><u>Author's conclusion:</u> Multidrug chemotherapy had more positive survival outcomes than single-agent chemotherapy and PD-1 inhibitors. If well tolerated, multidrug chemotherapy has great potential as the second-line therapy in patients with thymic carcinoma.</p>

		<p>based first-line chemotherapy</p> <p><u>Median age In years:</u> 54</p> <p><u>Sex</u> Male: 60.9% Female: 39.1%</p> <p><u>Disease stage (Masaoka-Koga)</u> Iva: 30.4% IVb: 69.6%</p>				of the groups reported treatment-related death.	
--	--	---	--	--	--	---	--

Risk of bias table

Research question: What is the place of systemic therapy in the palliative treatment of thymus tumours?

Author, year	Selection of participants	Exposure	Outcome of interest	Confounding-assessment	Confounding-analysis	Assessment of outcome	Follow up	Co-interventions	Overall Risk of bias
	Was selection of exposed and non-exposed cohorts drawn from the same population?	Can we be confident in the assessment of exposure?	Can we be confident that the outcome of interest was not present at start of study?	Can we be confident in the assessment of confounding factors?	Did the study match exposed and unexposed for all variables that are associated with the outcome of interest or did the statistical analysis adjust for these confounding variables?	Can we be confident in the assessment of outcome?	Was the follow up of cohorts adequate? In particular, was outcome data complete or imputed?	Were co-interventions similar between groups?	
	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Low, Some concerns, High

Wang (2023)	Probably yes Reason: Consecutive series of patients with thymic carcinomas provided by hospital databases were included.	Probably yes Reason: treatment protocols from pharmacy records	Probably yes Reason: Women with a prior history of breast cancer were included. More information was not available.	Definitely no Reason: Between groups differences in patient characteristic were not reported.	Definitely no Reason: Groups not matched	Probably yes Reason: Medical hospital records	Probably yes Reason: reported follow-up for the whole study population was more than two years.	Probably no Reason: The authors do not describe whether these patients were treated for comorbidities or side effects.	HIGH Reason: The patient population is insufficiently described.
-------------	---	---	--	--	---	--	--	---	---

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Qian J, Tong Z, Zhang Y, Chen C. Immunotherapy vs platinum for advanced or metastatic thymic carcinoma: A protocol for systematic review and meta analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2021 Jan 22;100(3):e23802. doi: 10.1097/MD.00000000000023802. PMID: 33545943; PMCID: PMC7837854.	Past niet bij de PICO's: andere populatie
Girard N. Thymic malignancies: emerging systemic therapies. <i>Curr Opin Oncol</i> . 2019 Sep;31(5):454-460. doi: 10.1097/CCO.0000000000000564. PMID: 31394557.	Past niet bij de PICO's: geen vergelijking
Wang W, Lin G, Hao Y, Guan Y, Zhang Y, Xu C, Wang Q, Wang D, Jiang Z, Cai J, Lou G, Song Z, Zhang Y. Treatment outcomes and prognosis of immune checkpoint inhibitors therapy in patients with advanced thymic carcinoma: A multicentre retrospective study. <i>Eur J Cancer</i> . 2022 Oct;174:21-30. doi: 10.1016/j.ejca.2022.06.059. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35970032.	Past niet bij de PICO's: geen vergelijking
Girard N, Ponce Aix S, Cedres S, Berghmans T, Burgers S, Toffart AC, Popat S, Janssens A, Gervais R, Hochstenbag M, Silva M, Burger IA, Prosch H, Stahel R, Xenophontos E, Pretzenbahr Y, Neven A, Peters S. Efficacy and safety of nivolumab for patients with pre-treated type B3 thymoma and thymic carcinoma: results from the EORTC-ETOP NIVOTHYM phase II trial. <i>ESMO Open</i> . 2023 Jun;8(3):101576. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101576. Epub 2023 Jun 6. PMID: 37285717; PMCID: PMC10265606.	Past niet bij de PICO's: geen vergelijking
Dapergola A, Gomatou G, Trontzas I, Panagiotou E, Dimakakos E, Syrigos N, Kotteas E. Emerging therapies in thymic epithelial tumors (Review). <i>Oncol Lett</i> . 2023 Jan 16;25(2):84. doi: 10.3892/ol.2023.13670. PMID: 36760515; PMCID: PMC9877504.	Past niet bij de PICO's: geen vergelijking. Review.
Zhao C, Rajan A. Immune checkpoint inhibitors for treatment of thymic epithelial tumors: how to maximize benefit and optimize risk? <i>Mediastinum</i> . 2019 Sep;3:35. doi: 10.21037/med.2019.08.02. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31608320; PMCID: PMC6788636.	Past niet bij de PICO's: geen vergelijking, andere populatie
Girard N. Immune checkpoints in thymic epithelial tumors: challenges and opportunities. <i>Immunooncol Technol</i> . 2019 Sep 16;3:8-14. doi: 10.1016/j.iotech.2019.09.002. PMID: 35757304; PMCID: PMC9216246.	Past niet bij de PICO's: geen vergelijking

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: NVALT Mediastinale tumoren	
Uitgangsvraag/modules: Wat is de rol van systeemtherapie bij de palliatieve behandeling van thymustumoren?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 27 oktober 2023
Periode: vanaf 2007	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies van der Wal	Rayyan review: https://rayyan.ai/reviews/825121
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: <ul style="list-style-type: none"> - thymustumor (thymoom, thymuscarcinoom) - Chemotherapie - Immunotherapie De sleutelartikelen worden gevonden met deze search	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 27 oktober 2023 systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies over chemotherapie en immunotherapie bij thymustumoren. De literatuurzoekactie leverde 318 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	47	9	49
RCT	118	35	139
Observationele studies	128	22	130
Totaal	293	66	318*

*in Rayyan

Zoekstrategie

Embase.com

No	Query	Results
#1	'thymic neoplasm'/exp OR (((thymus OR thymic) NEAR/4 (carcinoma* OR adenocarcinoma*)):ti,ab,kw) OR 'thymoma*':ti,ab,kw OR 'good syndrom*':ti,ab,kw OR 'good s syndrom*':ti,ab,kw OR 'lipofibroadenoma*':ti,ab,kw OR thymolipoma*':ti,ab,kw OR 'thymofibroliopoma*':ti,ab,kw OR (((thymus OR thymic) NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR metasta* OR carcinoid* OR lymphoma* OR neoplastic OR neoplasia* OR sarcoma* OR choriocarcinoma* OR seminoma* OR teratoma* OR melanoma* OR neuroblastoma* OR ganglioneuroblastoma* OR hemangioma*)):ti,ab,kw)	25503
#2	'cancer chemotherapy'/exp OR chemotherap*':ti,ab,kw OR chemoradiotherap*':ti,ab,kw OR radiochemotherap*':ti,ab,kw OR chemoimmunotherap*':ti,ab,kw OR antineoplast*':ti,ab,kw OR 'cisplatin'/exp OR cisplatin*':ti,ab,kw OR 'cis platin*':ti,ab,kw OR 'capecitabine'/exp OR capecitabin*':ti,ab,kw OR 'gemcitabine'/exp OR gemcitabin*':ti,ab,kw OR 'doxorubicin'/exp OR doxorubicin*':ti,ab,kw OR adriamycin*':ti,ab,kw OR 'cyclophosphamide'/exp OR cyclophosphamid*':ti,ab,kw OR 'vincristine'/exp OR vincristin*':ti,ab,kw OR 'etoposide'/exp OR etoposid*':ti,ab,kw OR 'ifosfamide'/exp OR ifosfamid*':ti,ab,kw OR 'paclitaxel'/exp OR paclitaxel:ti,ab,kw OR 'carboplatin'/exp OR carboplatin*':ti,ab,kw	1481772
#3	'cancer immunotherapy'/exp OR 'immunological antineoplastic agent'/exp OR 'immune checkpoint inhibitor'/exp OR immunotherap*':ti,ab,kw OR 'immuno therap*':ti,ab,kw OR 'immune therap*':ti,ab,kw OR chemoimmunotherap*':ti,ab,kw OR 'nivolumab'/exp OR nivolumab*':ti,ab,kw OR opdivo:ti,ab,kw OR xdivane:ti,ab,kw OR 'pembrolizumab'/exp OR 'pembrolizumab':ti,ab,kw OR keytruda:ti,ab,kw OR 'ipilimumab'/exp OR ipilimumab:ti,ab,kw OR (((checkpoint* OR 'check point*' OR immunocheckpoint*) NEAR/3 (inhibit* OR block* OR therap*)):ti,ab,kw) OR (((('pd 1' OR pd1 OR 'pd l1' OR pd1 OR 'programmed death 1' OR 'programmed cell death 1' OR 'programmed cell death protein 1' OR 'programmed death ligand 1') NEAR/2 (anti* OR inhibit* OR block*)):ti,ab,kw)	617626
#4	#1 AND #2 AND #3	844
#5	#4 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	626
#6	#5 AND [2007-2023]/py	593
#7	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*':ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*':ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*':ti,ab OR database*':ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*':ab OR database*':ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*':ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	971809
#8	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*':ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*':ab,ti	3899638

#9	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	7896275
#1 0	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*:ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*:ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*:ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*:ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*:ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*:ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*:ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*:ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*:ab OR 'relative risk*:ab OR 'rate ratio*:ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	1451934 3
#1 1	#6 AND #7 = SR	47
#1 2	#6 AND #8 NOT #11 = RCT	118
#1 3	#6 AND (#9 OR #10) NOT (#11 OR #12) = observationeel	128
#1 4	#11 OR #12 OR #13	293

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	exp Thymus Neoplasms/ or ((thymus or thymic) adj4 (carcinoma* or adenocarcinoma*)):ti,ab,kf. or 'thymoma*:ti,ab,kf. or 'good syndrom*:ti,ab,kf. or 'good s syndrom*:ti,ab,kf. or 'lipofibroadenoma*:ti,ab,kf. or thymolipoma*:ti,ab,kf. or 'thymofibrolipoma*:ti,ab,kf. or ((thymus or thymic) adj3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or tumour* or metastas* or carcinoid* or lymphoma* or neoplastic or neoplasia* or sarcoma* or choriocarcinoma* or seminoma* or teratoma* or melanoma* or neuroblastoma* or ganglioneuroblastoma* or hemangioma*)):ti,ab,kf.	1 8 5 1 3
2	exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ or exp Antineoplastic Agents, Phytogetic/ or exp Antineoplastic Agents, Alkylating/ or exp Chemoradiotherapy/ or exp Chemotherapy, Adjuvant/ or exp Consolidation Chemotherapy/ or exp Platinum Compounds/ or chemotherap*:ti,ab,kf. or chemoradiotherap*:ti,ab,kf. or radiochemotherap*:ti,ab,kf. or chemoimmunotherap*:ti,ab,kf. or platin*:ti,ab,kf. or exp Cisplatin/ or cisplatin*:ti,ab,kf. or 'cis platin*:ti,ab,kf. or exp Capecitabine/ or capecitabin*:ti,ab,kf. or exp Gemcitabine/ or gemcitabin*:ti,ab,kf. or exp Doxorubicin/ or doxorubicin*:ti,ab,kf. or adriamycin*:ti,ab,kf. or exp Cyclophosphamide/ or cyclophosphamid*:ti,ab,kf. or exp Vincristine/ or vincristin*:ti,ab,kf. or exp Etoposide/ or etoposid*:ti,ab,kf. or exp Ifosfamide/ or ifosfamid*:ti,ab,kf. or exp Paclitaxel/ or paclitaxel.ti,ab,kf. or exp Carboplatin/ or carboplatin*:ti,ab,kf.	8 6 1 1 8 0
3	exp Immunotherapy/ or exp Antineoplastic Agents, Immunological/ or exp Immune Checkpoint Inhibitors/ or immunotherap*:ti,ab,kf. or 'immuno therap*:ti,ab,kf. or 'immune therap*:ti,ab,kf.	5 0

	or chemoimmunotherap*.ti,ab,kf. or nivolumab*.ti,ab,kf. or opdivo.ti,ab,kf. or xdivane.ti,ab,kf. or 'pembrolizumab'.ti,ab,kf. or keytruda.ti,ab,kf. or ipilimumab.ti,ab,kf. or ((checkpoint* or 'checkpoint*' or immunocheckpoint*) adj3 (inhibit* or block* or therap*).ti,ab,kf. or (('PD 1' or pd1 or 'PD L1' or pd1 or 'programmed death 1' or 'programmed cell death 1' or 'programmed cell death protein 1' or 'programmed death ligand 1') adj2 (anti* or inhibit* or block*).ti,ab,kf.	4 1 9 7
4	1 and 2 and 3	1 7 0
5	4 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	1 4 4
6	limit 5 to yr="2007 -Current"	1 3 4
7	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	7 0 1 8 8 6
8	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2 6 4 7 1 3 5
9	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5 5 3 8 9 0 6
10	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4 5 6 1 7 2 2
11	6 and 7 = SR	9
12	(6 and 8) not 11 = RCT	3 5
13	(6 and (9 or 10)) not (11 or 12) = observationeel	2 2

14	11 or 12 or 13	6 6
----	----------------	--------

Module 9 Follow-up

Uitgangsvraag

Wat is de aanbevolen follow-upstrategie bij patiënten na radicale behandeling van een epitheliale thymustumor? (TET)

Inleiding

Het doel van follow-up bij patiënten na radicale behandeling van een TET is het tijdig opsporen van een lokaal recidief of metastasen op afstand en het inzetten van de juiste aanvullende therapie. De bewijskracht van de literatuur die hier aan ten grondslag ligt is zeer laag. Dit brengt teweeg dat diverse variaties hierop in Nederland worden gebruikt. Deze module geeft aanbevelingen gericht op beeldvorming, frequentie en duur van follow-up van deze patiënten.

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de werkgroep van mening is dat deze vraag zich niet goed laat beantwoorden door middel van een literatuursamenvatting.

Overwegingen

Een recidief van TET is niet ongewoon en komt voor bij ongeveer 10%-15% van alle volledig verwijderde tumoren in alle stadia (Girard, 2015). Patiënten met thymus carcinoom hebben een hoger risico op recidief (NCCN, 2023). Ongeveer tweederde van de recidieven wordt waargenomen als pleurale of pericard laesies (Galata, 2022). De gemiddelde tijd tot een recidief na complete resectie is 5 jaar (range 3-7 jaar)

Follow-up door middel van CT en MRI

Diverse schema's circuleren voor follow-up na primaire resectie TET. De richtlijnen ESMO (2015) en NCCN (2023) verschillen betreffende de FU imaging.

Volgens de ESMO en de NCCG richtlijnen is een CT-thorax met contrast de juiste imaging voor follow up. Volgens de NCCN richtlijn kan ook voor MRI worden gekozen in bepaalde klinische situaties, waaronder contrast allergie of bij jonge mensen om de stralingsbelasting te verminderen.

Timing en duur van follow-up

Er zijn enkele internationale richtlijnen met betrekking tot duur van follow-up beschikbaar.

ESMO (2015)

- Uitgangs CT-thorax met contrast 3-4 maanden na chirurgie.
- Stadium I/II thymomen en R0 resectie, CT-thorax ieder jaar gedurende 5 jaar, nadien iedere 2 jaar
- Stadium III/IV thymomen of thymus carcinoom of na R1–R2 resection: CT thorax iedere 6 maanden gedurende 2 jaar en nadien jaarlijks controle
- Totale duur follow-up is 10-15 jaar

NCCN (2023)

- Stadium I thymoom of thymus carcinoom R0 resectie: CT-thorax elke 6-12 maanden gedurende 2 jaar en vervolgens jaarlijks gedurende 5 jaar voor thymus carcinoom en gedurende 10 jaar voor thymoom.
- Indien anders dan CT-thorax iedere 6 maanden gedurende 2 jaar en vervolgens jaarlijks gedurende 5 jaar voor thymus carcinoom en 10 jaar voor thymoom.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De voor- en nadelen van follow-up moet op elke leeftijd en met de individuele patiënt worden besproken en afgewogen. Als nadelen van een CT-onderzoek van de thorax worden de röntgenstraling en de contrastvloeistof genoemd. De belangrijkste nadelen van MRI zijn de kleine tunnel en de contrastvloeistof.

Kosten (middelenbeslag)

Over de impact op de kosten is op dit moment nog weinig bekend. Omdat epitheliale thymustumoren zeldzaam zijn, verwacht de werkgroep geen relevante toename van kosten door het aanbevolen follow-up beleid

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er worden geen grote barrières verwacht wat betreft de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie van CT of MRI in het follow-up traject na een epitheliale thymustumor omdat dit al deel uitmaakt van de huidige praktijk in de meeste ziekenhuizen. Voor deze richtlijn wordt de aanname gemaakt dat de kwaliteit van MRI in elk ziekenhuis voldoende is. Wellicht is scholing van radiologen (en/of longartsen) nodig om in alle ziekenhuizen accuratesse van MRI te optimaliseren. Daarnaast heeft wellicht niet elk centrum voldoende CT of MRI-capaciteit om dit follow-up beleid in te voeren. De beschikbare capaciteit dient gereserveerd te worden voor die patiënten waarvan verwacht wordt dat ze er het meeste baat van zullen hebben. Echter, epitheliale thymustumoren zijn zeldzame aandoeningen.

Indien in een centrum de juiste MRI-techniek en/of radiologische expertise niet beschikbaar is, maar er wel een indicatie voor is, dient overwogen te worden om een patiënt te verwijzen.

Aanbeveling

Verricht een uitgang CT-thorax met contrast 2 maanden na chirurgie; geef ook contrast bij myasthenia gravis

Verricht bij stadium I/II thymomen met R0 resectie, ieder jaar een CT-thorax gedurende 5 jaar, nadien iedere 2 jaar

Verricht bij stadium III/IV thymomen of thymus carcinoom of na R1–R2 resectie: iedere 6 maanden een CT-thorax gedurende 2 jaar en verricht nadien jaarlijks een controle

Houd als totale duur voor follow-up voor thymuscarcinomen 5 jaar en voor thymomen 10 jaar aan.

Bespreek de casus in een multidisciplinair team met voldoende expertise wanneer niet duidelijk is welke follow-up nodig is. Overweeg hiervoor gebruik te maken van het landelijk MDO Thymustumoren.

Literatuur

- Galata C, Porubsky S, Dohle DS, Karampinis I, Stamenovic D, Roessner ED. Open redo thymectomy for a large recurrent thymoma in a patient with myasthenia gravis: a case report. *Mediastinum*. 2022 Mar 25;6:8. doi: 10.21037/med-21-25. PMID: 35340829; PMCID: PMC8841549.
- Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v40-55. doi: 10.1093/annonc/mdv277. PMID: 26314779.
- Fukuyama K, Funakoshi Y. Intratracheal recurrence of thymoma 7 years after complete resection. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg*. 2023 Oct 4;37(4):ivad164. doi: 10.1093/icvts/ivad164. PMID: 37802888; PMCID: PMC10576636.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thymomas and Thymic Carcinomas Guidelines. Version 1.2023 — December 15, 2022

Module 10 Organisatie van zorg

Uitgangsvraag

Hoe moet de zorg voor patiënten met (verdenking op) een thymustumor georganiseerd worden?

Inleiding

In deze module zal worden ingegaan op enkele organisatorische basisvoorwaarden voor adequate zorg voor patiënten met (verdenking op) een thymustumor.

De werkgroep wil hiermee praktijkvariatie verkleinen en ervoor zorgen dat de patiënt, zeker met een zeldzame aandoening zoals een thymustumor, snel op de juiste plek komt voor een diagnose en behandeling.

De werkgroep doet aanbevelingen ten aanzien van het optimaliseren van de organisatie van de zorg voor deze patiënten. Deze module is gebaseerd op het rapport Zeldzame kanker: Organisatie van expertise dat is opgesteld in 2023 door IKNL en op ervaring van bestaande initiatieven op dit gebied.

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, omdat de werkgroep van mening is dat deze vraag zich niet goed laat beantwoorden door middel van een literatuursamenvatting.

Overwegingen

Expertisecentra

Het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport gaf in 2014 de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) de opdracht om een procedure te ontwikkelen om expertisecentra voor zeldzame aandoeningen (ECZA) te erkennen. Vertegenwoordigers van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) en de patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische afwijkingen, de VSOP, waren eveneens betrokken. Waar het zeldzame kanker betreft vertegenwoordigen de bij de NFK aangesloten patiëntenorganisaties het patiëntenperspectief in de beoordelingsprocedure; in het geval van thymustumoren is de organisatie Longkanker Nederland de patiëntenorganisatie die het patiëntenperspectief beoordeelt hierbij.

Een ziekenhuis moet aan verschillende criteria voldoen om door het ministerie van VWS erkend te worden als expertisecentrum volgens de ECZA-procedure. In het ziekenhuis moet veel kennis en expertise over deze aandoeningen aanwezig zijn en de zorg specifiek voor patiënten met deze aandoeningen georganiseerd zijn. Ook vindt in deze ECZA wetenschappelijk onderzoek plaats naar zeldzame aandoeningen.

Ook moet het kandidaat-expertisecentrum in ieder geval voldoen aan nationale normenkaders zoals de SONCOS-normen in het geval van zeldzame vormen van kanker, de normen van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd en waar mogelijk aan de normen van de Europese Referentienetwerken (ERNs). Om als Nederlands ziekenhuis aan te mogen sluiten bij een ERN is erkenning volgens de ECZA-procedure een vereiste.

Expertpanels

Voor zeer zeldzame en/of moeilijk te diagnosticeren en/of te behandelen kanker kan een expertpanel of bovenregionaal MDO behandelaars bijstaan in het beoordelen van tumoren en adviseren over optimale zorg. Als de zorg voor patiënten met een zeldzame vorm van

kanker zoals een epitheliale thymustumor geconcentreerd is in expertisecentra, kan het wenselijk zijn dat (een deel van de) diagnosestelling en behandeling in een ziekenhuis dichterbij huis wordt aangeboden.

Expertraadpleging van multidisciplinaire teams met expertise in de diagnostiek en behandeling van thymustumoren is volgens de werkgroep de beste optie. Een zorgverlener dient deze mogelijkheid te bespreken, zodat de patiënt ook kan meebeslissen of hij of zij naar een expertisecentrum gaat.

Een landelijk thymoom panel en een landelijk thymoom MDO zijn van meerwaarde om professionals bij te staan in het beoordelen van deze zeldzame kanker en te adviseren betreffende optimale zorg en behandeling. Daarnaast kunnen deze als landelijk referentie panels fungeren voor primaire epitheliale thymus tumoren.

Uit diverse studies is gebleken dat de classificatie van thymomen tussen pathologen sterk varieert. Deze interobserver variatie wordt deels veroorzaakt door onbekendheid met deze tumoren en door geringe expositie aan deze zeldzame tumoren. Omdat de classificatie van thymomen gevolgen heeft voor de prognose en in samenhang met de stagering ook voor de therapie, is het aan te bevelen deze tumoren te (laten) beoordelen door pathologen die voldoende thymomen zien en die ervaring hebben met het classificatiesysteem. Vanuit het perspectief van de patiënt met een thymustumor levert deze werkwijze en onderlinge afstemming tussen ziekenhuizen een grotere kans om mee te doen aan studies.

Hieronder worden twee bestaande initiatieven beschreven. De werkgroep adviseert alle centra in Nederland hiervan gebruik te maken.

Begin 2022 startte een pilot met een **landelijk MDO Thymustumoren** waarbij het Antoni van Leeuwenhoek, het Erasmus Medisch Centrum en Maastricht Universitair Medisch Centrum betrokken zijn. Het doel van dit landelijke MDO is om laagdrempelig casuïstiek te bespreken met andere experts, om betere zorg aan de individuele patiënt te leveren, maar ook om onderzoek en zorg voor alle patiënten te verbeteren. De experts in het MUMC+, AvL en Erasmus MC hadden behoefte om over bepaalde casussen te sparren met andere experts. Het MDO is nu toegankelijk voor ieder centrum in Nederland.

Het **thymoom-panel** is een diagnostisch “virtueel” panel dat sinds 2012 een consultatieve functie biedt. Het panel functioneert als landelijk referentie panel voor primaire epitheliale tumoren van de thymus en tumoren waarbij binnen de differentiaaldiagnose een thymoom wordt overwogen. Het panel functioneert volledig digitaal, coupes van ingezonden casus worden gescand en via een dedicated webplatform door experts beoordeeld. Registratie van ontvangen casus vindt tevens plaats in PALGA door het toekennen van een PA-nummer, en er wordt een voorlopig verslag opgesteld in afwachting van de definitieve paneldiagnose. Het panel kent als zodanig geen reguliere bijeenkomst. Door de digitale werkwijze maken verscheidene internationale experts ook deel uit van het panel. Individuele diagnoses van panelleden worden in het systeem vastgelegd. Casus worden binnen een periode van twee weken (10 werkdagen) na gereedkomen van gedigitaliseerde coupes beoordeeld. Indien aanvullend (immunohistochemisch) onderzoek noodzakelijk is wordt de periode vanaf het gereedkomen van aanvullende bepalingen met uiterlijk twee weken verlengd.

Aangesloten disciplines

Tijdens het landelijk MDO zitten we om de twee weken digitaal samen met longartsen, chirurgen, radiotherapeuten, radiologen, pathologen, nucleair geneeskundigen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Duidelijke communicatie over wat een patiënt kan verwachten is van belang. Het is van belang dat alle zorgverleners die met de patiënt spreken 'met één mond spreken', het is verwarrend en kan zorgen voor onzekerheid als verschillende meningen/adviezen worden genoemd door verschillende zorgverleners uit het multidisciplinaire team. Ook is vanuit patiëntperspectief van belang dat de patiënt een vast aanspreekpunt heeft (casemanager); een persoon naast een arts waar de patiënt met vragen of angsten terecht kan.

Kosten (middelenbeslag)

In veel gevallen zal men al werken met een multidisciplinair team, naar verwachting brengt dit daarmee geen extra kosten met zich mee. De werkwijze, waarbij dit multidisciplinaire team in nauwere samenhang zal moeten presteren en er meer onderlinge afstemming zal moeten plaatsvinden, is wel arbeidsintensiever. Een coördinator, die afstemming moet faciliteren en bewaken, dient hier wel tijd voor te krijgen. Infrastructuur voor het verzamelen, analyseren en terugrapporteren zoals beschreven vergt ook tijd en middelen. De werkgroep verwacht echter dat, afgezet tegen reductie in opnameduur en vermindering van sterfte en complicaties een kosten-batenafweging positief uitvalt.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het werken in multidisciplinair teamverband – vooral tussen ziekenhuizen heen - versus werken in verschillende beroepsgroepen vergt vooral een andere wijze van organiseren van zorg en het creëren van andere momenten van afstemming en overleg.

Aanbeveling

Bespreek patiënten bij verdenking op/met een epitheliale thymustumor in een multidisciplinair team met voldoende expertise. Overweeg hiervoor gebruik te maken van het landelijk MDO Thymustumoren.

Overweeg de histologie van patiënten met een thymustumor in te brengen bij [het landelijke thymoompaneel](#)

Overweeg shared care met een expertisecentrum volgens [Publicatieoverzicht van erkende expertisecentra Zeldzame aandoeningen](#).

Literatuur

Wolf JL, van Nederveen F, Blaauwgeers H, Marx A, Nicholson AG, Roden AC, Ströbel P, Timens W, Weissferdt A, von der Thüsen J, den Bakker MA. Interobserver variation in the classification of thymic lesions including biopsies and resection specimens in an international digital microscopy panel. *Histopathology*. 2020 Nov;77(5):734-741. doi: 10.1111/his.14167. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32506527; PMCID: PMC7702114.

Zeldzame kanker: Organisatie van expertise. IKNL, Maart 2023

[Rapport zeldzamekanker organisatie-van-expertise.pdf \(iknl.nl\)](#)

Module 11 Voorlichting en communicatie

Inleiding

Wanneer patiënten worden geconfronteerd met een tumor van de thymus, betekent dit dat het een zeer zeldzame tumor betreft (in Nederland ongeveer 100 nieuwe patiënten per jaar). Een thymus tumor behoort daarom tot de groep zeldzame aandoeningen. Mensen met een zeldzame aandoening kunnen terecht bij een door VWS erkende expertisecentrum voor zeldzame aandoeningen (ECZA).

Indien opereren een behandeloptie is, is een pathologische diagnose niet nodig voor de operatie, maar heeft de voorkeur deze na de operatie te doen. Patiënten vinden wachten lastig, vooral wanneer ze niet weten waarop. Daarom is het van belang dat patiënten weten waar ze aan toe zijn. Een aanvullende moeilijkheid is dat de periode rondom het stellen van de diagnose geestelijk zwaar is voor patiënten en naasten en de communicatie hierover met patiënten anders verloopt dan gebruikelijk door verschillen in coping-stijlen en gezondheidsvaardigheden tussen patiënten. Verder is het noodzakelijk om informatie gedoseerd te geven en te zorgen dat de patiënt voor hem/haar begrijpelijke informatie ontvangt. Daarnaast zien patiënten voorlichting over behandeling en (psychosociale) nazorg als knelpunten in het traject na de diagnose.

Uitgangsvraag

- Welke voorlichting moet worden gegeven aan patiënten met een thymustumor over diagnostiek?
- Wat moet er met patiënten met een thymustumor worden besproken over de behandeling?
- Welke voorlichting moet worden gegeven over contact met lotgenoten voor patiënten met een thymustumor?

Overwegingen

Wat dienen patiënten te weten over diagnostiek?

Patiënten dienen voldoende op de hoogte te zijn van diagnostische tests bij een thymus tumor. Voorlichtingsmateriaal dient ofwel in het ziekenhuis, en/of op de polikliniek beschikbaar te zijn. Indien het voorlichtingsmateriaal zowel op papier als digitaal beschikbaar is, wordt de voorkeur van de patiënt gevraagd of worden beiden aangeboden. Nadere informatie over complicaties van diagnostische ingrepen of testen is hierin opgenomen. Deze informatie dient aan elke patiënt aangeboden te worden. Complicatiekansen onder de 1% hoeven niet nader gespecificeerd te worden. Voor patiënten informatie kan verwezen worden naar kanker.nl en longkankernederland.nl.

Informatievoorziening

In de informatie naar de patiënt informeert de behandelaar welke testen, beeldvorming en invasieve ingrepen nodig zijn om tot een diagnose en een behandelplan te komen.

Een slechtnieuwsgesprek/ uitslaggesprek dient persoonlijk gevoerd te worden in plaats van telefonisch, digitaal of via een zorgrobot.

Slechtnieuwsgesprek

Er moet een redelijke mogelijkheid zijn dat een patiënt na een slechtnieuwsgesprek/uitslaggesprek wordt opgevangen door bijvoorbeeld een verpleegkundig consultant. Met grote voorkeur worden behandelopties niet alleen besproken tijdens het slecht nieuws gesprek en wordt er geen definitieve behandelkeuze gemaakt tijdens dit gesprek. Hier wordt indien mogelijk een ander moment voor ingepland.

Niet elke patiënt heeft dezelfde gezondheidsvaardigheden en is in staat om alle vaak complexe informatie in de emotionele en heftige periode te verwerken. Het is mogelijk om de inhoud en het detailniveau en van de verstrekte informatie hierop aan te passen. In zulke gevallen is het wenselijk om uitgebreidere informatie, digitaal of op papier aan te bieden.

Informeer de huisarts met nadere medische informatie over de patiënt en eventueel over de vanuit het ziekenhuis geleverde zorg.

Diagnostisch traject en wachttijd

Wat essentieel is in de informatievoorziening omtrent het diagnostisch traject, zijn de verwachtingen qua tijdsduur van de onderzoeken en daarmee wat de te verwachten wachttijd is tot het verkrijgen van een diagnose en behandeling.

Wat dient met patiënten met thymus tumor te worden besproken over de behandeling?

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de behandelopties en/of het behandeltraject. Daarbij kan het zijn dat de pathologische diagnose nog niet bekend is en duidelijk wordt na een operatie ter resectie van de tumor. Het is niet altijd nodig om een diagnose te stellen voorafgaand aan een operatieve behandeling. Met de patiënt dienen de (mogelijke) diagnose en de uitbreiding van de ziekte te worden besproken. De verschillende therapeutische mogelijkheden met de te verwachten resultaten en mogelijke bijwerkingen worden uitgelegd. Ook worden de mogelijke gevolgen voor de kwaliteit van leven van de patiënt besproken. De gevolgtrekkingen van het multidisciplinair overleg met de long-/thoraxchirurg, radiotherapeut en andere specialisten dienen besproken te worden en de patiënt kan ook besproken worden op een landelijk multidisciplinair overleg.

Veel voorkomende complicaties dienen besproken te worden of via voorlichtingsformulieren bekend te worden gemaakt. Naast het door het behandelteam voorgestelde beleid, worden ook reële alternatieven besproken. Voorbeelden hiervan zijn supportieve care als alternatief voor een systemische behandeling, of geen nabehandeling als alternatief voor adjuvante behandeling. Op basis hiervan besluit de patiënt om mee te gaan in het behandelvoorstel of niet. Verwijs de patiënt eventueel voor aanvullende informatie naar bijvoorbeeld kanker.nl en longkankernederland.nl.

Niet behandelen

Licht patiënten voor dat het niet behandelen van een thymus tumor ook een optie is met de daarbij geldende verwachtingen ten aanzien van kwaliteit van leven, levensduur en mogelijkheden om de kwaliteit van leven met andere medische zorg zo hoog mogelijk te houden.

Aanspreekpunt voor patiënten

Verder is het van belang dat de patiënt een vast aanspreekpunt heeft gedurende het behandeltraject. Dit kan een longarts, longarts in opleiding, basisarts, verpleegkundige, verpleegkundige consulent/specialist, physician assistent of case manager zijn. Naast het contact met de behandel specialist, is het voor de patiënt van belang een vast verpleegkundig aanspreekpunt te hebben dat makkelijk bereikbaar is.

Wat kan er gezegd worden over contact met lotgenoten voor patiënten met een thymus tumor?

Lotgenotencontact kan voor patiënten een belangrijke bron van informatie en steun betekenen. Patiënten met een thymus tumor kunnen via Longkanker Nederland in contact komen met lotgenoten. De patiënt wordt bij voorkeur gewezen op de patiëntenorganisatie. De patiënt kan dan zelf beslissen of hij/ zij hier behoefte aan heeft. Ook kan patiënt worden gewezen op het bestaan van door VWS-erkende expertisecentra thymus tumoren, en online informatie: https://itmig.org/wp-content/uploads/2022/04/TMAM_English_printed.pdf.

Aanbeveling

Begrijpelijke informatie

Geef informatie in de vorm van korte, eenvoudige zinnen zo mogelijk ondersteund door afbeeldingen. Pas de gegeven informatie zo nodig aan, aan de gezondheidsvaardigheden van de patiënt. Wijs de patiënt op de patiëntenorganisatie Longkanker Nederland voor eenvoudige en laagdrempelige patiënteninformatie en eventueel contact met lotgenoten.

Diagnostiek

Bespreek met de patiënt:

- Welke diagnostische testen/ ingrepen nodig zijn om tot een diagnose te komen. Leg hierbij uit dat de diagnose vaak na een resectie van de tumor pas bekend is.
- Dat er ook onderzoek wordt gedaan naar paraneoplastische syndromen.
- De verwachte doorlooptijden van de diagnostiek.

Behandeling

Bespreek met de patiënt dat het om een kwaadaardige aandoening gaat. Bespreek behandelopties en maak tijdens dit gesprek geen definitieve behandelkeuze. Plan hier een ander moment voor in.

Bespreek de behandel mogelijkheden en impact op de kwaliteit van leven en overleving met de patiënt, waaronder de optie niet behandelen.

Denk aan het aanbieden van, naast medisch-inhoudelijke, psychosociale ondersteuning en informatie over het levenseinde (afhankelijk van het stadium).

Wijs een vast aanspreekpunt aan voor de patiënt gedurende het gehele behandeltraject en bespreek dit met patiënt. Geef ook aan hoe en wanneer deze persoon te bereiken is en wie bij afwezigheid waarneemt.