



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Diagnostiek en behandeling van bijnier tumoren

Inhoudsopgave

Diagnostiek en behandeling van bijnier tumoren	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Diagnostiek en behandeling van bijnier tumoren	3
Diagnostiek bijnier incidentaloom	5
Diagnostiek morbus Conn	19
Behandeling morbus Conn	28
Behandeling Cushing	47
Autonome cortisol (hyper)secretie (subklinische Cushing)	53
Behandeling feochromocytoom	65
Expertisecentrum ACC	75
Biopsie bij ongedefinieerde retroperitoneale massa	91
Behandeling bijniermetastasen	96
Minimaal invasieve chirurgie	102
Genetisch testen en chirurgisch beleid	113
Pathologieverslag	118
Radiologieverslag	124
Follow-up	130
Aandacht bijnierschorsinsufficiëntie	144

Startpagina – Diagnostiek en behandeling van bijnier tumoren

Waar gaat deze richtlijn over?

De bijnier produceert essentiële hormonen. In de bijnier kunnen verschillende tumoren ontstaan, zoals feochromocytomen, aldosteron-, cortisol- of geslachtshormoonproducerende tumoren, metastasen en bijnierschorscarinomen. Velen worden als incidentaloom gevonden. De behandeling vergt specifieke kennis en kunde van een multidisciplinair team. Kwaadaardige bijnier tumoren hebben vaak een agressief biologisch gedrag en daarom is de juiste expertise van groot belang. Er bestaat (ongewenste) praktijkvariatie in de diagnostiek en behandeling van patiënten met een bijnier tumor. Patiënten met een aandoening van de bijnier worden daardoor mogelijk niet altijd optimaal behandeld. Bovendien maken de lage incidentie van en de verscheidenheid aan bijnier tumoren de zorg voor deze patiënten complex.

De richtlijn is gericht op de diagnostiek en behandeling van bijnier tumoren, te weten: incidentaloom, aldosteronproducerend adenoom (ziekte van Conn), cortisolproducerend adenoom (syndroom van Cushing), feochromocytoom en adrenocorticaal carcinoom. Ook wordt aandacht besteed aan de behandeling van bijniermetastasen. De gemeenschappelijke factor is dat bij de meeste aandoeningen bijnierchirurgie noodzakelijk is. Viriliserende tumoren zijn buiten beschouwing gelaten, omdat op het gebied van deze tumoren in de praktijk geen knelpunten worden ervaren. De richtlijn heeft betrekking op zowel volwassenen als kinderen. Het neuroblastoom, een bijnier tumor die bij kinderen voorkomt, is buiten beschouwing gelaten.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de in de tweedelijnszorg voor patiënten met bijnier tumoren, dat wil zeggen: chirurgen, endocrinologen, anesthesiologen, radiotherapeuten, pathologen, radiologen, klinisch genetici, urologen, verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten en alle specialisten die incidenteel om specifieke redenen geconsulteerd worden.

Voor patiënten

De bijnier is een orgaan dat enkele belangrijke hormonen produceert. In de bijnieren kunnen verschillende goed- en kwaadaardige tumoren ontstaan die uiteindelijk tot een klachten kunnen leiden waardoor een operatie noodzakelijk is. Het doel van deze richtlijn is om te laten zien dat de behandeling van bijnier tumoren specifieke kennis en kunde vergt en gedaan moet worden in een aantal centra die hierin gespecialiseerd zijn. In deze richtlijn is de aanbevolen diagnostiek en behandeling van deze tumoren wetenschappelijk onderbouwd. De richtlijn vormt een leidraad voor betrokken zorgprofessionals om iedere patiënt in Nederland met een bijnier tumor de meest optimale en op maat gesneden zorg aan te bieden met de kennis die op de moment wereldwijd voor handen is.

Er wordt informatie voor patiënten op www.thuisarts.nl ontwikkeld (is nog in ontwikkeling).

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief van deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde. De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie (Landelijke Werkgroep Endocrinologie Verpleegkundigen), Nederlandse Vereniging voor Pathologie,

Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, Nederlandse Vereniging voor Urologie, Vereniging van Klinische Genetica Nederland, BijnierNET en Bijnierverseniging NVACP (Nederlandse Vereniging voor Addison en Cushing Patiënten).

Duurzaamheid

In 2024 is de Leidraad 'Duurzaamheid in richtlijnen: toevoegen van duurzaamheidsaspecten in richtlijnontwikkeling op de operatiekamer', op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, gepubliceerd. Als onderdeel hiervan zijn inhoudelijke duurzaamheidsmodules opgesteld door een multidisciplinaire werkgroep. Deze overkoepelende modules evalueren onderwerpen waarbij duurzaamheid een rol speelt. Hierbij worden alleen duurzaamheidsuitkomsten meegenomen.

De werkgroep van de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van bijnier tumoren' onderschrijft het belang van duurzaamheid op de operatiekamer en ondersteunt de aanbevelingen uit de inhoudelijke richtlijnmodules. Toegespitst op de bijnierchirurgie:

- In de module 'Minimaal invasieve chirurgie' van deze richtlijn is gekeken naar verschillende operatietechnieken. Zie module 'Operatietechnieken' voor de duurzaamheidsaspecten m.b.t. de verschillende technieken.
- Conform module 'Reusables versus disposables' en module 'Afdekmaterialen', verzoekt de werkgroep om spaarzaam om te gaan met alle (afdek)materialen en indien mogelijk, zoveel mogelijk reusables te gebruiken.
- Voor bijnierchirurgie is operatiekamer klasse 1 afdoende. Indien mogelijk, minimaliseer het gebruik van luchtbehandeling op instellingsniveau, conform module 'Luchtbehandeling'.

Toepassen

Er is een stroomschema ontwikkeld behorende bij de module 'Aandacht bijnierschorsinsufficiëntie'. Deze is te vinden in de bijlage bij de betreffende module.

Status van de richtlijn

De richtlijn diagnostiek en chirurgische behandeling van bijnier tumoren is opgenomen in het cluster endocriene tumoren en zal modulair worden herzien. Meer informatie over werken in clusters en modulair onderhoud vindt u hier.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-05-2024

Laatst geautoriseerd :

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Diagnostiek bijnier incidentaloom

Uitgangsvraag

Wat is de optimale diagnostiek en follow-up van een gevonden bijnierincidentaloom op een CT-scan?

Aanbeveling

Bij de volgende aanbevelingen wordt uitgegaan van >1 cm bijnierincidentaloom in een patiënt zonder oncologische voorgeschiedenis.

- Verricht biochemische evaluatie van ieder incidentaloom en laat patiënt klinisch onderzoeken door endocrinoloog en bij afwijkingen vervolgen.
- Laat verdere beeldvormende follow-up achterwege, indien het incidentaloom evident benigne karakteristieken heeft (overwegend macroscopisch vet, densiteit < 10 HU of benigne calcificatie) en kleiner is dan 4 cm.
- Evalueer of het incidentaloom groei vertoont, wanneer oude beeldvorming beschikbaar is. Bij onveranderde diameter/volume > 1 jaar en benigne kenmerken kan verdere follow-up achterwege worden gelaten.
- Beschouw specifieke bijniernoduli van 1-2 cm als meest waarschijnlijk benigne. Overweeg bij HU 11-20 en afmeting 1-4 cm aanvullende FDG-PET, meerfasen CT of verricht follow-up CT danwel MRI na 1 jaar. Bij kinderen en zwangeren is MRI te prefereren.
- Bespreek in multidisciplinair overleg bij groei meer dan 20% (tenminste 5 mm), HU >20, of diameter > 4 cm en HU 11-20 van de bijnierlaesie.
- Beslis samen met de patiënt of overgegaan kan worden tot adrenalectomie wanneer een niet-hormonaal actief incidentaloom groter is dan 4 cm, afhankelijk van klinische symptomen en verdere beeldvormende kenmerken als densiteit, heterogeniteit en necrose.
- Bespreek in multidisciplinair overleg bij verdenking op maligniteit, indien het incidentaloom hormonaal actief is en/of chirurgie wordt overwogen. Voer dit overleg bij voorkeur in hierop gespecialiseerde (bijnierschorscarcinoom) centra.
- Zie stroomschema Diagnostiek

Overwegingen

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

Uit de search kwam één systematic review naar voren (Sabet, 2016) die elf studies includeerde (Birsan, 2014; Reginelli, 2014; Allan, 2013; Henning, 2009; Meyer, 2006; Mantero, 2000; Sworzak, 2000; Bergstrom, 2000; Kasperlik, 1997; Herrera, 1991; Hubbard, 1989) en twee losse studies (Foo, 2018; Corwin, 2022).

De geïnccludeerde studies hebben naar verschillende factoren op een CT-scan gekeken die onderscheid kunnen maken tussen maligniteit en een benigne bijnier incidentaloom. De factoren die de verschillende studies beschreven waren tumor grootte, tumor heterogeniteit, (on)regelmatigheid van de tumor, tumorbegrenzing, densiteit en washout op de CT-scan. Door de opzet van de geïnccludeerde studies waarbij de systematic review zowel studies met functionele als niet-functionele tumoren includeerde, het gebruik van

verschillende referentie testen en onduidelijkheid rondom test interpretatie en timing van de CT-scan en referentie test, is de bewijskracht laag. Dit betekent dat we niet zeker kunnen zijn over de uitkomsten van de studies.

Wanneer er naar de individuele factoren op de CT-scan wordt gekeken, laat de systematische review van Sabet (2016) een sensitiviteit van 0.91 (95%CI 0.83-0.95) voor tumor grootte van 3 centimeter en 0.91 (95%CI 0.82-0.96) voor tumor grootte van 4 centimeter zien. Voor deze tumor groottes is het betrouwbaarheidsinterval minder groot dan voor de sensitiviteit van tumor groottes 5 en 6 centimeter, 0.78 (0.67-0.87) en 0.74 (0.63-0.82) respectievelijk. Dit suggereert dat de zekerheid over de sensitiviteit van tumor grootte met het afkappunt 3 of 4 centimeter, groter is. Derhalve zou voor patiënten zonder bekende maligniteit in de voorgeschiedenis een bijnier incidentaloom kleiner dan 4 cm met densiteit 10 HU of lager als benigne worden beschouwd. Interessant genoeg adviseren de auteurs in dit geval follow-up, zonder kenmerken te noemen die dermate bij een benigne laesie passen dat verdere follow-up achterwege kan worden gelaten. Voorbeelden hiervan zijn bijvoorbeeld een evident myelolipoom, lipide rijk adenoom of een cyste. Juist bij adequaat ontslag uit follow-up zou een kosten efficiënt beleid kunnen worden gevoerd. Ook de specificiteit voor maligne laesies stijgt sterk vanaf de gekozen drempelwaarde van 4 cm, hetgeen eerdere studies over deze waarde ondersteunde. De gevonden positieve en negatieve Likelihood Ratio (LR) voor grootte blijken echter bevestigend noch uitsluitend voor maligniteiten, waardoor de auteurs ook reeds aangeven dat andere variabelen meegewogen zouden moeten worden voor een definitieve diagnose. Van deze variabelen lijkt de gemeten densiteit in Hounsfield Units (HU) hiervoor de sterkst bijdragende kandidaat. Voor deze meting dient een Region of Interest geplaatst te worden in een gebied 2/3 dat van het incidentaloom. De morfologie van de laesies zelf (heterogeniteit, marges, irregulaire vorm en calcificaties) toont minder significante Likelihood Ratio's. Dit wil zeggen dat bijvoorbeeld ook benigne incidentalomen een irregulaire vorm kunnen tonen of intralesionale calcificaties kunnen hebben. Wel komt in deze en ook andere studies naar voren dat een maximale diameter kleiner dan 4 cm in adrenale noduli een dermate lage kans geeft op maligne etiologie, dat men zou kunnen volstaan met follow-up. Dit bij een pretest kans op maligniteit van gemiddeld ongeveer 5% bij patiënten zonder oncologische voorgeschiedenis. Daarnaast laten de geïncludeerde studies uit de review van Sabet (2016) die kijken naar tumor heterogeniteit een sensitiviteit zien van 0.79, 0.93 en 0.75 respectievelijk. De geïncludeerde studies uit de review van Sabet (2016) die kijken naar tumor densiteit laten een sensitiviteit zien van 1, 0.95 en 1 respectievelijk.

De studie van Foo (2018) die kijkt naar een algoritme om maligniteit te voorspellen neemt twee factoren mee: Tumor grootte en densiteit. Deze studie laat een sensitiviteit van 0.75 zien. Hiervoor werd een Cleveland Clinic risico stratificatie model toegepast. Het uiteindelijke voorkomen van een maligniteit in deze retrospectieve analyse van patiënten zonder maligniteit in de voorgeschiedenis was 8%. Definitieve preoperatieve diagnose van ACC is niet goed mogelijk op basis van cytologie of biochemie alleen, waardoor kenmerken als grootte en densiteit op CT belangrijke onderscheidende variabelen worden om de kans op een maligne proces in te schatten. Foo et al. sluiten aan bij recente richtlijnen welke een afkapwaarde van 4 cm suggereren voor chirurgische behandeling. Hormonaal actieve tumoren werden in deze studie geëxcludeerd. Punten werden toegekend voor grootte (respectievelijk 1, 2 of 3 punten voor diameter >4, 4-6 of > 6 cm) en voor densiteit (respectievelijk 1, 2 of 3 punten voor densiteit op non-contrast CT <10 HU, 10-20 HU of >20 HU). Er werden geen maligniteiten geïdentificeerd bij scores 2 of 4. Een ACC liet echter een score van 3 zien, in scores 5 en 6 bestond een 27 % incidentie van ACC. Hoogste sensitiviteit (75%) en specificiteit

(87 %) werd gevonden bij een afkapwaarde van 5. Daarnaast werd een associatie met een verhoogd risico op maligniteit gevonden bij heterogeniteit van het incidentaloom ($p=0.0016$) en een relatief washout percentage lager dan 40 % ($p=0.0178$). In verband met onjuiste classificatie van een ACC volgens het stratificatiemodel stelden auteurs voor het algoritme uit te breiden met een additionele parameter, waarvoor relatieve washout goed geschikt zou kunnen zijn. Dit komt overeen met de huidige voorgestelde Europese richtlijnen ESE en ENSAT, waarin bij niet discriminatoire kenmerken op blanco of post-contrast CT een bijnier-specifiek washout CT wordt geadviseerd (Fassnacht, 2016). Timing van deze CT is dan afhankelijk van de initiële grootte van de laesie.

Indien relatieve washout als factor wordt meegerekend, dient men wel in acht te nemen dat tumoren met grote gebieden van necrose of inliggende hemorrhagie een minder betrouwbaar contrast washout resultaat geven.

De studie van Corwin (2022) kijkt naar diagnostische accuratesse van factoren tumor grootte en washout voor onderscheid maken tussen maligniteit en benigniteit van de nodules. Deze studie rapporteerde een sensitiviteit van 0.75 (95%CI 0.70-0.80) voor de factor $>60\%$ washout en een sensitiviteit van 0.77 (95%CI 0.72-0.82) voor de factoren $>60\%$ washout en < 4 centimeter tumor grootte. De negatief voorspellende waarde die deze studie rapporteerde was voor beide (gecombineerde) factoren erg laag, 4.8% en 1.4% respectievelijk.

Ondanks de onzekerheid met betrekking tot de resultaten, komen de factoren tumor grootte (< 4 centimeter), tumor densiteit en tumor heterogeniteit wel vaker terug als sensitief als het gaat om onderscheid maken tussen maligniteit en benigniteit van een bijnier incidentaloom.

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

Wanneer evident sprake is van een benigne afwijking of maligne afwijking op basis van de gevonden kenmerken van het incidentaloom op CT, zal de verdenking hierop vaak de doorslag geven voor te voeren beleid. Het is uiteraard belangrijk eventuele follow-up beeldvorming, mogelijke chirurgie of juist ontslaan uit follow-up goed met patiënten te bespreken. Wanneer het een incidentaloom met specifieke kenmerken betreft, kan follow-up beeldvorming helpen in het stellen van een diagnose. In het geval dat meerdere modaliteiten mogelijk zijn, is het goed deze mogelijkheden in informed consent met de patiënt te bespreken. In sommige patiëntgroepen (kinderen, zwangeren) is het verstandig de stralingsbelasting via CT of PET zoveel mogelijk te beperken en voor een MRI scan te opteren als vervolg. Echter, sommige patiënten houden deze langere scanduur niet vol, of worden sterk gehinderd door claustrofobie. Andere opties tot beeldvorming kunnen dan wenselijker zijn.

Kosten (middelenbeslag)

Omdat de prevalentie van bijnierincidentalomen groot is en beeldvorming middels CT en/of MRI nog steeds toeneemt, zijn er voor zorgkosten belangrijke implicaties in het kiezen van een doelmatige strategie die onnodige diagnostiek of operaties voorkomt en toch de zeldzamere maligniteiten tijdig diagnosticeert. Daarnaast zou het voorkomen van onnodige stralenbelasting bij follow-up CT scans een rol moeten spelen in het kiezen van de juiste vervolg strategie. Chomsky-Higgins (2018) hebben gekeken naar de kosten en gezondheidsuitkomsten (in QALYs) voor verschillende surveillance strategieën bij patiënten met non-functionele incidentalomen kleiner dan 4 cm. Boven een 0.7% prevalentie voor adrenocorticaal carcinoom

werd hierbij een eenmalige surveillance voor incidentalomen het meest effectief gevonden. Meer frequente follow-up leverde geen significante verbetering in Quality Adjusted Life Years (QALYs) en leidden tevens tot hogere kosten, hogere cumulatieve stralingsdoses en meer fout-positieve testuitslagen. Bij een significant percentage benigne laesies in incidentalomen onder 4 cm kan derhalve verminderde surveillance gesuggereerd worden. Voor oudere patiënten boven 60 jaar rapporteerden de auteurs zelfs afzien van verdere surveillance als meer kosteneffectieve strategie. Biochemische evaluatie kan onderdeel vormen van de eenmalige follow-up voor specifieke bijniernoduli. De ESE en ENSAT richtlijnen (2016) sluiten relatief reeds aan bij het beperkt houden van surveillance door een aanbeveling bij hormonaal inactieve laesies met densiteit lager dan 10 HU ongeacht grootte van verdere surveillance af te zien. Chomsky-Higgins (2018) gingen in hun studie intentioneel uit van een model dat de prevalentie van ACC hierbij overschat. Een lagere prevalentie is geassocieerd met geen surveillance als optimale strategie. Bij het bekende lage percentage voorkomen van maligniteiten onder incidentalomen in Nederland kunnen uitkomsten van de studie redelijkerwijs vertaald worden naar de Nederlandse zorg. In de toekomst zouden grote datasets verder kunnen helpen in het stratificeren van risicogroepen voor optimale vormgeving van follow-up.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De geformuleerde aanbevelingen in deze module helpen om kenmerken op CT te identificeren welke differentiatie tussen benigne bijnierlaesies en maligniteiten vergemakkelijken. De werkgroep gaat hierbij uit van voldoende toegang tot CT in de algemene Nederlandse zorg. Parameters als grootte boven 4 cm, densiteitsmeting en evaluatie van washout zijn met de juiste instructies makkelijk toepasbaar. Gerichte aanbevelingen voor verdere follow-up moeten onnodige surveillance en onnodige operaties in deze grote groep voorkomen. De genoemde beeldvormende modaliteit en technieken zijn ook in niet-gespecialiseerde centra toepasbaar. Betreffende de meer-fasen bijnier CT zijn er in de literatuur sterk uiteenlopende protocollen te vinden, waardoor de beschikbare literatuur matig met elkaar te vergelijken is. In de aanbeveling worden meer voorkomende tempi na contrastbolus gehanteerd. Op basis van veel voorkomende selectiebias in oudere studies en gelimiteerde waarde van absolute washout boven 60% in de studie van Corwin, dient het kenmerk washout volgens de werkgroep met meer voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd dan de kenmerken grootte en densiteit. Foo et al. rapporteren echter wel significante associatie van verhoogde kans op maligne laesies bij relatieve washout percentages lager dan 40%. De Europese ESE/ENSAT richtlijnen maken melding van de mogelijkheid tot het verrichten van washout CT bij persisterende onduidelijkheid op initiële CT, maar betrachten ook voorzichtigheid over de waarde van washout profielen, gebaseerd op de beschikbare literatuur (Fassnacht, 2016). Volgens de werkgroep zou de toegang tot (blanco) CT voor initiële risicostratificatie voor eenieder in Nederland gewaarborgd moeten zijn. Voor casus die overleg in een multidisciplinair team behoeven zou ook voldoende haalbaarheid moeten zijn in algemene Nederlandse ziekenhuizen. Bij hoge verdenking op ACC verdient het de voorkeur van de werkgroep betreffende casus vanwege het zeldzame voorkomen hiervan, te verwijzen naar hierin gespecialiseerde centra. De in deze richtlijn genoemde afkappunten op CT maken reeds langere tijd deel uit van het repertoire van de opleiding Radiologie. Betere bekendheid met geldende richtlijnen zou kunnen helpen de toepassingen in standaard verslaglegging te vergroten.

Hoewel de toegankelijkheid van CT als beeldvormende modaliteit, en de hoge spatiale resolutie dit vaak de gekozen scan maakt om bijnierlaesies te karakteriseren, kunnen ook andere modaliteiten een toegevoegde waarde hebben in deze evaluatie. Voorbeelden hiervan zijn MRI en FDG-PET. Voor kinderen en zwangeren is

MRI zelfs als eerste keus scan te overwegen, gezien men onnodige stralingsdosis wil voorkomen. Signaalverlies door een chemical shift artefact op een uit-fase MRI scan kan helpen een vetrijk adenoom te diagnosticeren. Visueel vergelijk van in- en uit-fase scans is vaak voldoende om een mogelijk adenoom op te merken. Ook hier zijn echter fout-positieve resultaten beschreven, waarbij vethoudende metastasen van bijvoorbeeld een hepatocellulair carcinoom of een renaal cel carcinoom een adenoom kunnen nabootsen. De sensitiviteit van MRI blijkt hoger bij HU-waarden onder de 30.

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

Bij detectie van een bijnier incidentaloom is het van belang te duiden of men met een benigne of maligne entiteit te maken heeft, ook om onnodige en kostbare follow-up te voorkomen wanneer het een benigne laesie betreft. Dergelijke follow-up kan ook leiden tot angst en onzekerheid bij de patiënt. Een zeldzame maligniteit als ACC heeft echter vaak een slechte prognose en dient zonder uitstel gedetecteerd en geopereerd te worden. Vaak heeft de radioloog bij afwezigheid van hieraan gerelateerde klachten, een poortwachtersfunctie in de detectie en adequate beschrijving van deze laesies. Kenmerken als grootte, densiteit en -indien verricht- washout dienen dan ook nauwkeurig in het radiologisch verslag genoemd te worden. Indien beleid rondom een incidentaloom bediscussieerd dient te worden, verdient het de voorkeur dit in een multidisciplinair team te doen. Essentieel hierin zijn de endocrinoloog, chirurg, radioloog en patholoog.

Omdat veruit de meeste bijnier incidentalomen vetrijke adenomen betreffen, zal vaak kunnen worden volstaan met een blanco CT opname. Veel van deze laesies worden al gedetecteerd op index beeldvorming, welke om andere klinische redenen wordt vervaardigd, bijvoorbeeld een CT thorax. Een densiteit < 10 HU is hoog specifiek voor het lipide rijk adenoom (98%), waardoor men, zeker bij beperkte grootte mag uitgaan van een benigne laesie. Ongeveer 30% van de adenomen is echter lipide arm, waardoor er in densiteit een overlap kan bestaan met andere laesies, zoals ACC en feochromocytoom. Bij kleine bijnier noduli (1-2 cm) kan worden overwogen deze middels een enkele scan (6-12 maanden na detectie) te vervolgen om te controleren op eventuele groei. Bij grotere bijnierlaesies en onzekere kenmerken verdient beeldvormende follow-up op kortere termijn middels een meer-fasen CT de voorkeur. Hoewel protocollen hiervoor verschillen bestaat de meest geijkte methode hiervoor uit drie scanfasen: een blanco CT, een CT 60-90 seconden na contrastbolusinjectie en een late contrastfase na 15 minuten. Eventuele washoutprofielen kunnen ondersteunend zijn in het bevestigen danwel uitsluiten van een maligniteit. Men dient echter rekening te houden met het feit dat de waarde van washout bij homogene noduli > 10 HU in patiënten zonder een bekende maligniteit in de voorgeschiedenis relatief beperkt is (Corwin et al. 2022). Eerdere studies die over washout van bijnier incidentalomen rapporteerden lijken onderhevig aan een selectie bias door de inclusie van ook patiënten met bekende metastasen. Hierdoor is de gerapporteerde prevalentie van maligne noduli mogelijk niet representatief voor de prevalentie van dergelijke maligniteiten in de algehele populatie (zonder kanker). Daarnaast is in kleinere noduli de waarde van washout beperkter en het risico op foute meetwaarden groter. Ook Sabet et al. rapporteren lage positieve en negatieve Likelihood Ratios voor washout van bijnier noduli. De werkgroep beschouwt multi-fase washout CT derhalve als een mogelijkheid tot vervolg beeldvorming, maar erkent dat deze methode beperkingen heeft, voor zowel relatieve als absolute contrast washout.

Recentelijk is de waarde van FDG-PET in de risicostratificatie voor bijnier incidentalomen erkend. Salgues et al. (2021) rapporteren een sensitiviteit van 90%, een specificiteit van 92.6%, een PPV van 69.2% en een NPV van 98%, waarmee wordt ondersteund dat afwezigheid van verhoogde FDG-uptake maligniteiten goed kan uitsluiten. Uit deze en andere studies blijkt echter ook de mogelijkheid tot fout-positieven, waardoor conclusies over FDG-PET beelden preferentieel bezien moeten worden in combinatie met uitslagen van andere diagnostische testen. Voor zowel MRI als FDG-PET geldt dat gezien de lage aantallen in gerapporteerde studies de bewijskracht nog relatief lager ligt en de werkgroep aanraadt uitslagen hiervan in een shared decision proces te bespreken. Deze technieken kunnen wel een alternatief zijn voor wash-out CT scans bij specifieke incidentalomen groter dan 1 cm. Karakteristieken van deze overige beeldvormende technieken vallen echter buiten het bestek van deze module en uitgangsvraag.

In een recente update van de ESE richtlijn van Fassnacht et al. (2023) wordt meer gewicht toegekend aan een densiteit onder de 10 HU, en is het afkappunt van 4 cm in diameter minder leidend. De werkgroep onderstreept deze aanbevelingen. Wel kan de grens van 4 cm nog gebruikt worden om patiëntgroepen te stratificeren met bijnier noduli welke een densiteit tonen van 11-20 HU. Bij de kleinere noduli van 1 tot 4 cm kan direct aanvullende beeldvorming in de vorm van FDG-PET, meerfasen CT of MRI helpen te differentieren. De keuze voor het type beeldvorming kan afhankelijk van lokale ervaring en voorkeur. Meer dan 90% incidentalomen in deze groep zijn ook benigne. Additioneel kan follow-up CT of MRI worden ingezet na 6-12 maanden. Bij groei van meer dan 20% (tenminste meer dan 5 mm) wordt overleg in een MDO geadviseerd. Daarentegen kan bij afwezigheid van groei de patiënt worden ontslagen uit beeldvormende follow-up. De bewijskracht voor aanhoudende interval follow-up geadviseerd in de nieuwe Europese richtlijn is laag. Rekening houdend met stijgende zorgkosten en toekomstig mogelijk beperktere scancapaciteit in de Nederlandse situatie vindt de werkgroep het derhalve te verdedigen eventuele follow-up bij groei minder dan 20% kritisch te bezien, en waar nodig te overleggen binnen een MDO.

Hoewel specifieke endocrinologische work-up buiten het bestek van deze module valt vindt de werkgroep het belangrijk te benadrukken bij iedere patiënt met een incidentaloom groter dan 1 cm biochemische evaluatie te verrichten en klinisch onderzoek te doen naar tekenen van hormonale overproductie. Bij hormonaal actieve incidentalomen en klinische afwijkingen wordt bespreking binnen een MDO geadviseerd, wanneer chirurgie wordt overwogen. Bij milde autonome cortisol secretie (MACS), gedefinieerd als cortisol concentratie boven 50nmol/L na een 1 mg Dexamethason suppressie test zonder klinisch kenmerken van Cushing, wordt vervolg door de endocrinoloog geadviseerd.

Aangezien in meerdere gevallen initiële detectie van de betreffende incidentalomen plaats zal vinden op een CT na contrast (meestal portoveneuze contrastfase) zullen grootte en densiteit bepalen of verder vervolg in de vorm van een specifieke vervolgscaan nodig zal zijn. De radioloog kan hierbij verder adequate zorg helpen stroomlijnen door gebruik te maken van gestandaardiseerde verslaglegging (zie module 'Radiologieverslag'), waarin duidelijke vermelding van kenmerken die een maligniteit uitsluiten of meer waarschijnlijk maken, van belang zijn.

Onderbouwing

Achtergrond

Op dit moment is er nog geen Nederlandse richtlijn beschikbaar die richting kan geven aan beleid en follow up met betrekking tot het bijnier incidentaloom. De prevalentie van gevonden incidentalomen in de populatie is aanzienlijk (tot 0.35-9% van alle abdominale CT scans, zelfs oplopend tot 10% in de oudere bevolking) en kan bovendien stijgen bij toename van beeldvorming (Sabet, 2016). Gezien het feit dat zowel beeldvormende studies nog steeds toenemen en dat er sprake is van toenemende vergrijzing, is de verwachting dat ook het aantal gevonden bijnierincidentalomen zal toenemen. Overdiagnostiek en overbehandeling van onterecht vermoedde maligniteit ligt hierbij op de loer. Definitieve preoperatieve diagnose van bijnierschorscarcinoom (ACC) is niet goed mogelijk enkel op basis van cytologie of biochemische testen. Het is daarom belangrijk aanknopingspunten voor een behandel- of vervolgbeleid te hebben op beeldvorming. In de literatuur worden specifieke criteria genoemd op CT en MRI welke meer voorspellend zijn voor een eventuele maligniteit. Deze module tracht de vraag te beantwoorden, welke ‘imaging features’ op CT belangrijk zijn om te onderscheiden bij het incidentaloom. Immers, tijdig uitsluiten van bijvoorbeeld een bijnierschorscarcinoom is van groot belang. Zo kan de groep patiënten met incidentalomen met suspecte kenmerken sneller worden gevonden en kan onnodige follow-up beeldvorming worden voorkomen bij incidentalomen met gunstige kenmerken.

Conclusies

<p>No GRADE</p>	<p>No evidence was found regarding factors on CT scan on overall survival in patients with an adrenal incidentaloma found on the CT scan.</p> <p><i>Source: -</i></p>
<p>Low GRADE</p>	<p>The evidence suggests there is low confidence in the sensitivity regarding factors <i>tumor size, tumor heterogeneity, tumor irregularity, tumor margin, density and washout</i> on a CT-scan in differentiating malignancy from benignancy in patients with an adrenal incidentaloma.</p> <p><i>Source: Sabet, 2016; Foo, 2018; Corwin, 2022</i></p>
<p>Low GRADE</p>	<p>The evidence suggests there is low confidence in the negative predictive value regarding factors <i>tumor size and washout</i> on a CT-scan in differentiating malignancy from benignancy in patient with an adrenal incidentaloma.</p> <p><i>Source: Corwin, 2022</i></p>
<p>Low GRADE</p>	<p>The evidence suggests there is low confidence in the specificity regarding factors <i>tumor size, tumor heterogeneity, tumor irregularity, tumor margin, density and washout</i> on a CT-scan in excluding malignancy from benignancy in patients with an adrenal incidentaloma.</p> <p><i>Source: Sabet, 2016; Foo, 2018; Corwin, 2022</i></p>

Low GRADE	<p>The evidence suggests there is low confidence in the positive predictive value regarding factors <i>tumor size and washout</i> on a CT-scan in differentiating malignancy from benignancy in patient with an adrenal incidentaloma.</p> <p><i>Source: Corwin, 2022</i></p>
------------------	--

Low GRADE	<p>The evidence suggests there is low confidence in the area under the curve regarding factors <i>tumor size and density</i> on a CT-scan in differentiating malignancy from benignancy in patient with an adrenal incidentaloma.</p> <p><i>Source: Foo, 2018</i></p>
------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Sabet (2016) included 36 cohort studies in the systematic review however, regarding the scope of this review, only eleven studies which discussed patients without prior history of malignancy, were included (Birsen, 2014; Reginelli, 2014; Allan, 2013; Henning, 2009; Meyer, 2006; Mantero, 2000; Sworzak, 2000; Bergstrom, 2000; Kasperlik, 1997; Herrera, 1991; Hubbard, 1989). The cohort studies were included if the CT scan was discussed as diagnostic test, a gold standard test (operation, biopsy, Fine Needle Aspiration (FNA) or follow-up for more than six months) was performed, full explanation of the imaging procedure was present and a clear description of criteria for the index test with accepted thresholds was present. In total 1985 patients were included.

The included studies in the review described factors which diagnosed malignancy of the adrenal incidentaloma on the CT scan. Eleven studies described the factor size, three studies described the factor mass appearance and one study described the factor density. There were different reference tests used: Operation, follow-up, biopsy and FNA.

Sabet (2016) reported pooled estimates for sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios for size cut-offs of the adrenal gland. Sabet (2016) also reported sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios for different appearance characteristics and for different densities of the adrenal masses. Interestingly, they included a group of patients with a known malignancy.

Foo (2018) conducted a retrospective analysis with prospectively collected data from the Endocrine Surgery Database. Patients referred for evaluation of an AI in the period between 2004 and 2014 were included. Patients with symptoms presenting for investigation of adrenal tumors and patients with known extra-adrenal primary cancer screened for metastatic disease, were excluded. In total 96 patients were included in the study with a median age of 59 years and mean tumor diameter of 34mm. Foo (2018) performed a univariate analysis of factors associating with malignancy. Secondary, the diagnostic accuracy of the Scaled Score Algorithm, developed by the research group of the Cleveland Clinic, was measured. The Scaled Score Algorithm contains two factors: Tumor size and tumor density (Birsen, 2014). Both factors are scored. Tumor size <40 mm, between 40 and 60 mm or > 60 mm scored 1, 2 or 3 respectively. Tumor density on non-contrast CT <10 HU, between 10 and 20 HU and >20 HU scored 1, 2 or 3 respectively. Sum scores were calculated.

The reference test comprised histopathological examination for surgical cases or follow-up for at least six months for non-surgical cases.

The overall prevalence of malignancy in the study of Foo (2018) was 8%.

Foo (2018) calculated sensitivity, specificity and area under the ROC curve for the total algorithm score of 5 or higher.

Corwin (2022) performed a retrospective cohort study including data from six institutions in the United States between 2003 and 2017. Patients with the age of eighteen years or older who underwent an adrenal washout CT examination were included. In total 336 nodules in 299 patients were included in the analysis. There were no patient characteristics reported. The diagnostic accuracy of the factors nodule size (<4 cm versus ≥ 4 cm) and washout (presence versus absence of washout $\geq 60\%$) on CT was calculated.

The reference standard comprised different tests. At first, any available pathological specimen was used as reference standard. In absence of pathological specimens, an abdominal CT, chest CT, lumbar spine CT, lumbar spine MRI or PET/CT examinations performed at least one year before or after the washout CT examinations were used as reference standard. In patients with no pathology or image follow-up, medical records were reviewed to identify clinical notes.

The overall prevalence of malignancy in the study of Corwin (2022) was 1.5%.

Corwin (2022) calculated sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of the factors washout and nodule size on CT.

It should be noted that the negative predictive value in this study described the predictive value of presence of adrenal malignancy. The positive predictive value described the predictive value of presence of benign nodules. A washout $>60\%$ and a nodule size of <4 cm were the chosen characteristics for absence of disease.

Results

Overall survival

No studies reported overall survival.

Diagnostic accuracy

Three studies reported diagnostic accuracy (Sabet, 2016; Foo, 2018; Corwin, 2022).

Sensitivity

All three studies reported sensitivity (Sabet, 2016; Foo, 2018; Corwin, 2022). The systematic review of Sabet (2016) reported sensitivity of different factors on CT: Tumor size, mass appearance, tumor density. Foo (2018) reported sensitivity of the Scaled Score Algorithm which includes the factors tumor size and tumor density. Corwin (2022) reported sensitivity of washout on CT (in combination with nodule size).

All results regarding sensitivity are summarized in table 1.

Table 1. Sensitivity regarding factors on CT for diagnosis of adrenal malignancy (Sabet, 2016; Foo, 2018; Corwin, 2022)

Study	Factor(s)	Sensitivity (95%CI)	
Sabet (2016)	Cut-off 3 cm	0.91 (0.83-0.95) ^a	
	Cut-off 4 cm	0.91 (0.82-0.96) ^a	
	Cut-off 5 cm	0.78 (0.67-0.87) ^a	
	Cut-off 6 cm	0.74 (0.63-0.82) ^a	
	Tumor heterogeneity (3 studies included)		0.79
			0.93
			0.75
	Tumor irregularity (2 studies included)		0.41
			0.50
	Tumor rough margin (1 study included)		0.56
	10 HU density (1 study included)		1
16 HU density (1 study included)		0.95	
20 HU density (1 study included)		1	
Foo (2018)	Scaled score algorithm (tumor size and tumor density)	0.75	
Corwin (2022)	≥ 60% washout	0.75 (0.70-0.80) ^b	
	≥ 60% washout and nodule size < 4 cm	0.77 (0.72-0.82) ^b	
^a Pooled data from SR; ^b diagnostic accuracy in nodules			

Negative Predictive Value (NPV)

One study reported NPV regarding factors on CT for diagnosis of adrenal malignancy (Corwin, 2022). Corwin (2022) reported a NPV for ≥ 60% washout on CT of 4.8% (95%CI 3.0-7.5) and a NPV for ≥ 60% washout and nodule size < 4 cm on CT of 1.4% (95%CI 1.1-1.8).

Specificity

All three studies reported specificity (Sabet, 2016; Foo, 2018; Corwin, 2022). The systematic review of Sabet (2016) reported specificity of different factors on CT: Tumor size, mass appearance, tumor density. Foo (2018) reported specificity of the Scaled Score Algorithm which includes the factors tumor size and tumor density. Corwin (2022) reported specificity of washout on CT (in combination with nodule size). All results regarding sensitivity are summarized in table 2.

Table 2. Specificity regarding factors on CT for diagnosis of adrenal malignancy (Sabet, 2016; Foo, 2018; Corwin, 2022)

Study	Factor(s)	Specificity (95%CI)	
Sabet (2016)	Cut-off 3 cm	0.44 (0.28-0.62) ^a	
	Cut-off 4 cm	0.71 (0.55-0.83) ^a	
	Cut-off 5 cm	0.82 (0.65-0.91) ^a	
	Cut-off 6 cm	0.85 (0.69-0.94) ^a	
	Tumor heterogeneity (3 studies included)		0.71
			1
	Tumor irregularity (2 studies included)		0.78
			0.93
	Tumor rough margin (1 study included)		0.98
	Tumor rough margin (1 study included)		0.90
10 HU density (1 study included)		0.65	
16 HU density (1 study included)		1	
20 HU density (1 study included)		0.81	
Foo (2018)	Scaled score algorithm (tumor size and tumor density)	0.87	
Corwin (2022)	≥ 60% washout	0.80 (0.28-0.99) ^b	
	≥ 60% washout and nodule size < 4 cm	1 (0.02-1) ^b	
^a Pooled data from SR; ^b diagnostic accuracy in nodules			

Positive Predictive Value (PPV)

One study reported PPV regarding factors on CT for diagnosis of adrenal malignancy (Corwin, 2022). Corwin (2022) reported a PPV for ≥ 60% washout on CT of 99.6 percent (95%CI 97.9-99.9) and a PPV for ≥ 60% washout and nodule size < 4 cm on CT of 100% (95%CI not available).

Area under the ROC curve

One study reported Area under the ROC curve (AUC-ROC curve) for the diagnostic accuracy of the Scaled Score Algorithm including the factors tumor size and tumor density (Foo, 2018). Foo (2018) reported an AUC-ROC curve of 0.81 (95%CI 0.52-1.00).

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **sensitivity** was downgraded to low GRADE because of study limitations (-1; risk of bias regarding possible selection bias and use of different reference standards in the studies), applicability (-1; bias due to indirectness because the systematic review included study populations with functional and non-functional tumors) and number of included patients (-1; imprecision because reported confidence intervals are wide intervals).

The level of evidence regarding the outcome measure **negative predictive value** was downgraded to low GRADE because of study limitations (-2; risk of bias regarding blinded test interpretation, use of different reference standards and flow and timing) and number of included patients (-1; imprecision because of small sample size).

The level of evidence regarding the outcome measure **specificity** was downgraded to low GRADE because of study limitations (-1; risk of bias regarding possible selection bias and use of different reference standards in the studies), applicability (-1; bias due to indirectness because the systematic review included study populations with functional and non-functional tumors) and number of included patients (-1; imprecision because of wide confidence intervals).

The level of evidence regarding the outcome measure **positive predictive value** was downgraded to low GRADE because of study limitations (-2; risk of bias regarding blinded test interpretation, use of different reference standards and flow and timing) and number of included patients (-1; imprecision because of small sample size).

The level of evidence regarding the outcome measure **area under the ROC curve** was downgraded to low GRADE because of study limitations (-2; risk of bias regarding unclear methods of index and reference test interpretation and flow and timing) and number of included patients (-1; imprecision because of small sample size).

Zoeken en selecteren

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

What is the diagnostic accuracy and effect on overall survival of a diagnostic model or multiple diagnostic factors on CT scan to diagnose malignancy in patients with an adrenal incidentaloma discovered on a CT?

P (Patients)	Patients with an incidentaloma suspected of malignancy discovered on a CT-scan and without prior history of malignancy
I (Intervention)	Diagnostic model or multiple diagnostic factors on CT-scan to diagnose malignancy of the adrenal incidentaloma
C (Control)	No use of a diagnostic model
R (Reference)	Histologic or pathological examination of the removed adrenal gland or follow-up (clinical or imaging)
O (Outcomes)	Overall survival, diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, area under the ROC curve)

Relevant outcome measures

The guideline development group considered *overall survival*, *sensitivity* and *negative predictive value* as a critical outcome measure for decision making and *specificity* and *positive predictive value* and clinical outcomes as an important outcome measure for decision making.

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

used in the studies.

The working group defined a maximum of ten patients per 1000 false negative as clinically (patient) important.

The working group defined the following difference as minimal clinically (patient) important difference regarding overall survival: An effect of >5% or >3% combined with HR<0.70 was considered clinically relevant (BOM, 2018)

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 18-8-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 218 hits. Studies were selected based on the following criteria:

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

21 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, eighteen 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, one systematic review and two individual studies. 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 tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-05-2024

Laatst geautoriseerd : 07-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Allan BJ, Thorson CM, Van Haren RM, Parikh PP, Lew JI. Risk of concomitant malignancy in hyperfunctioning adrenal incidentalomas. *J Surg Res.* 2013 Sep;184(1):241-6. doi: 10.1016/j.jss.2013.03.032. Epub 2013 Mar 31. PMID: 23562276.

Bergström M, Juhlin C, Bonasera TA, Sundin A, Rastad J, Akerström G, Långström B. PET imaging of adrenal cortical tumors with the 11beta-hydroxylase tracer 11C-metomidate. *J Nucl Med.* 2000 Feb;41(2):275-82. PMID: 10688111.

Birsan O, Akyuz M, Dural C, Aksoy E, Aliyev S, Mitchell J, Siperstein A, Berber E. A new risk stratification algorithm for the management of patients with adrenal incidentalomas. *Surgery.* 2014 Oct;156(4):959-65. doi: 10.1016/j.surg.2014.06.042. PMID: 25239353.

Chomsky-Higgins K, Seib C, Rochefort H, Gosnell J, Shen WT, Kahn JG, Duh QY, Suh I. Less is more: cost-effectiveness

- analysis of surveillance strategies for small, nonfunctional, radiographically benign adrenal incidentalomas. *Surgery*. 2018 Jan;163(1):197-204. doi: 10.1016/j.surg.2017.07.030. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29129360.
- Corwin MT, Badawy M, Caoili EM, Carney BW, Colak C, Elsayes KM, Gerson R, Klimkowski SP, McPhedran R, Pandya A, Pouw ME, Schieda N, Song JH, Remer EM. Incidental Adrenal Nodules in Patients Without Known Malignancy: Prevalence of Malignancy and Utility of Washout CT for Characterization-A Multiinstitutional Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2022 Nov;219(5):804-812. doi: 10.2214/AJR.22.27901. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35731098.
- Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016 Aug;175(2):G1-G34. doi: 10.1530/EJE-16-0467. PMID: 27390021.
- Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, Pelsma I, Marina L, Lorenz K, Bancos I, Arlt W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2023 July; 189 (1): G1-G42. Doi: 10.1093/ejendo/lvad066.
- Foo E, Turner R, Wang KC, Aniss A, Gill AJ, Sidhu S, Clifton-Bligh R, Sywak M. Predicting malignancy in adrenal incidentaloma and evaluation of a novel risk stratification algorithm. *ANZ J Surg*. 2018 Mar;88(3):E173-E177. doi: 10.1111/ans.13868. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28118677.
- Hennings J, Hellman P, Ahlström H, Sundin A. Computed tomography, magnetic resonance imaging and 11C-metomidate positron emission tomography for evaluation of adrenal incidentalomas. *Eur J Radiol*. 2009 Feb;69(2):314-23. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.10.024. Epub 2007 Dec 20. PMID: 18082990.
- Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery*. 1991 Dec;110(6):1014-21. PMID: 1745970.
- Hubbard MM, Husami TW, Abumrad NN. Nonfunctioning adrenal tumors. Dilemmas in management. *Am Surg*. 1989 Aug;55(8):516-22. PMID: 2764401.
- Kasperlik-Zeluska AA, Rosłonowska E, Słowinska-Srzednicka J, Migdalska B, Jeske W, Makowska A, Snochowska H. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Jan;46(1):29-37. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.d01-1751.x. PMID: 9059555.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Feb;85(2):637-44. doi: 10.1210/jcem.85.2.6372. PMID: 10690869.
- Meyer A, Behrend M. Indications and results of surgery for incidentally found adrenal tumors. *Urol Int*. 2006;77(2):173-8. doi: 10.1159/000093915. PMID: 16888426.
- Reginelli A, Di Grezia G, Izzo A, D'andrea A, Gatta G, Cappabianca S, Squillaci E, Grassi R. Imaging of adrenal incidentaloma: our experience. *Int J Surg*. 2014;12 Suppl 1:S126-31. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.05.029. Epub 2014 May 23. PMID: 24862667.
- Sabet FA, Majdzadeh R, Mostafazadeh Davani B, Heidari K, Soltani A. Likelihood ratio of computed tomography characteristics for diagnosis of malignancy in adrenal incidentaloma: systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord*. 2016 Apr 21;15:12. doi: 10.1186/s40200-016-0224-z. PMID: 27104171; PMCID: PMC4839087.
- Sworczak K, Babńska A, Stanek A, Lewczuk A, Siekierska-Hellmann M, Błaut K, Drobińska A, Basiński A, Lachński AJ, Czaplińska-Kałas H, Gruca Z. Clinical and histopathological evaluation of the adrenal incidentaloma. *Neoplasma*. 2001;48(3):221-6. PMID: 11583293.

Diagnostiek morbus Conn

Uitgangsvraag

Welke diagnostische test is het meest effectief om de locatie van aldosteron overproductie vast te stellen bij patiënten met morbus Conn (primair hyperaldosteronisme)?

Aanbeveling

Overweeg Adrenal Vein Sampling (AVS) voor subtypering van primair hyperaldosteronisme en de beslissing tot adrenalectomie.

Verricht een CT-scan bij jonge patiënten <35 jaar voor subtypering van primair hyperaldosteronisme en de beslissing tot adrenalectomie.

Bespreek met de patiënt de voor- en nadelen van AVS en CT. Hierbij dienen de volgende zaken ten minste besproken te worden:

- Nadelen AVS: Klinische opname noodzakelijk, invasief en technisch complex, beperkte beschikbaarheid
- Voordelen AVS: Diagnostiek conform de richtlijn en enige mogelijkheid van functionele diagnostiek

Overwegingen

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

In de samenvatting is een gerandomiseerde diagnostische trial geïnccludeerd (Dekkers, 2016) en zijn er voor de cruciale uitkomstmaten (bloeddruk controle en normokalemie) uitkomsten gerapporteerd. De uitkomst bloeddrukcontrole is gerapporteerd als 24-uurs systolische en diastolische bloeddruk, waarbij geen klinisch relevant verschil tussen detectie van de aangedane bijnier met een CT-scan of AVS, gevonden is. Met betrekking tot de uitkomstmaat normokalemie is er geen klinisch relevant verschil gevonden tussen beide groepen.

Voor de belangrijke uitkomstmaten, complicaties en kosten, zijn door de studie van Dekkers (2016) ook uitkomsten gerapporteerd. Er is geen klinisch relevant verschil gevonden tussen detectie met de CT-scan of AVS betreffende complicaties maar wel met betrekking tot kosten waarbij de kosten van de CT-scan lager waren dan die van detectie middels AVS. Er zijn geen studies geïnccludeerd die hebben gekeken naar diagnostische accuratesse.

Alle uitkomstmaten, zowel cruciaal als belangrijk, hadden een lage bewijskracht waarbij de uitkomst normokalemie zelfs zeer laag was. Reden voor de lage bewijskracht was het mogelijke risico op bias door ontbreken van blindering en de enkele studie met relatief kleine studie populatie.

Primair hyperaldosteronisme (PHA) is de meest frequente oorzaak van secundaire hypertensie, waarbij recente studies laten zien dat de prevalentie hoger is dan voorheen werd aangenomen. De kans op cardiovasculaire morbiditeit is hoger bij patiënten met PHA vergeleken met patiënten met essentiële

hypertensie, ondanks vergelijkbare bloeddrukregulatie. Het is daarom van belang PHA vroegtijdig op te sporen bij patiënten met hypertensie teneinde een gerichte en indien mogelijk curatieve behandeling te geven.

De meest recente richtlijn met betrekking tot diagnostiek en behandeling van PHA is geschreven vanuit de Endocrine Society en dateert uit 2016, met een aanvullende revisie gepubliceerd in 2018 (Fassnacht, 2016; Fassnacht, 2018). Enkele kernpunten worden hieronder beschreven.

Wie screenen voor PHA?

Bij de volgende patiëntengroepen wordt aanbevolen om te screenen op PHA:

- Patiënten met persisterend verhoogde bloeddrukwaarden van $> 150/100$ mmHg bij 3 metingen op verschillende dagen
- Patiënten met verhoogde bloeddruk ($>140/90$ mmHg) onder 3 antihypertensiva
- Patiënten met gecontroleerde bloeddruk ($<140/90$ mmHg) onder 4 antihypertensiva
- Patiënten met hypertensie en spontane of diuretica-geïnduceerde hypokaliaemie
- Patiënten met hypertensie en een bijnierincidentaalom
- Patiënten met hypertensie en een slaap-apnoe syndroom
- Patiënten met hypertensie en een familie anamnese van early-onset hypertensie en/of CVA op jonge leeftijd (< 40 jaar)
- Eerstegraads familieleden met hypertensie van patiënten met PHA

Hoe screenen voor PHA?

Aanbevolen wordt om te screenen voor PHA met de plasma aldosteron/renine ratio.

Aandachtspunten plasma aldosteron/renine ratio:

- Afname 's ochtends 2 uur na ontwaken en na 5-15 minuten zittende positie
- Afname bij voorkeur onder neutrale medicatie
- Afname bij normale kalium concentraties
- Cut-off waarde is afhankelijk van de gebruikte laboratoriummethoden

Bij een verhoogde aldosteron/renine ratio wordt aanbevolen de diagnose PHA te bevestigen met een confirmatietest. Bij patiënten met spontane hypokaliaemie, niet-detecteerbare renine waarden en aldosteron waarden > 550 pmol/l kan worden overwogen de confirmatietest achterwege te laten. Wereldwijd worden verschillende confirmatietesten gebruikt: de orale zoutbelastingtest, de intraveneuze zoutbelastingtest, de fludrocortison suppressietest en de captopril test. In Nederland wordt vooral de intraveneuze zoutbelastingtest gebruikt.

Aandachtspunten intraveneuze zoutbelastingtest:

- Afname bij voorkeur onder neutrale medicatie
- Afname bij normale kalium concentraties
- Interpretatie: na zoutinfusie duiden aldosteron waarden >280 pmol/l op aanwezigheid van PHA en maken aldosteron waarden <140 pmol/l PH onwaarschijnlijk. Er blijft echter een grijs gebied met aldosteron waarden tussen 140 en 280 pmol/l waarbij de diagnose onzeker is.

Voor verdere details omtrent methodologie en interpretatie van screening- en confirmatietests voor PHA wordt verwezen naar de Endocrine Society richtlijntekst (Funder, 2016).

Subtype classificatie

Na de biochemische diagnose PHA wordt in de European Society of Endocrinology (ESE) richtlijn aanbevolen om bij iedere patiënt CT onderzoek te verrichten om grote bijnierlaesies als gevolg van een bijniercarcinoom uit te sluiten en ter voorbereiding op aanvullend onderzoek middels bijniervenesampling en eventuele operatie (Fassnacht, 2016).

Oorzaken van PHA zijn een unilateraal bijnieradenoom, bilaterale micro- of macroadenomen, uni- of bilaterale idiopathische bijnierhyperplasie en unilateraal bijniercarcinoom.

In de huidige praktijk worden de resultaten van CT onderzoek en bijniervenesampling gebruikt om de bron van PHA te lokaliseren en tot een therapiebesluit te komen.

Uitkomsten van CT onderzoek kunnen zijn:

- Normale bijnieren
- Minimale unilaterale bijnierverdikking
- Unilateraal microadenoom (<1cm)
- Bilaterale micro- en/of macroadenomen
- Unilateraal carcinoom (>4cm)

Imaging van de bijnieren met CT heeft echter beperkingen. Idiopathische uni- of bilaterale bijnierhyperplasie kan gepaard gaan met een normaal CT beeld of als minimale micronodulaire verandering. Kleine aldosteronproducerende adenomen zouden ook ten onrechte als hyperplasie afgegeven kunnen worden. Andersom kunnen duidelijke microadenomen gebieden van hyperplasie representeren of een niet-functionele nodulaire verandering. Verder komen niet-functionele unilaterale bijnieradenomen frequent voor, zeker met stijgende leeftijd (>35 jaar) en deze zijn middels CT niet te onderscheiden van aldosteronproducerende bijnieradenomen. Bij de geschetste situaties is het duidelijk dat op grond van alleen CT onderzoek ten onrechte een unilaterale adrenalectomie uitgevoerd zou kunnen worden. Dit wordt onderstreept door de concordantie van slechts 54% tussen bevindingen bij CT en bijniervene-sampling met betrekking tot lateralisatie van de oorzaak van PHA.

Lateralisatie bij PHA is leidend is voor subtypering van de oorzaak en mogelijke behandeling. Immers bij unilaterale ziekte (adenoom of hyperplasie) resulteert adrenalectomie in normokaliemie en genezing of verbetering van hypertensie terwijl bij bilaterale ziekte gerichte medicamenteuze behandeling met een MRA het meest effectief is. Bijniervenesampling heeft een hoge sensitiviteit (95%) en specificiteit (100%) voor de detectie van unilateraal aldosteron overproductie en lijkt superieur ten opzichte van CT (voor details omtrent methodologie en interpretatie van de bijniervene-sampling wordt verwezen naar de Endocrine Society richtlijntekst¹). Derhalve beveelt de Endocrine Society richtlijn bijniervenesampling aan voor subtype classificatie van iedere PHA patiënt die een potentiële kandidaat is voor adrenalectomie (en die dit ook wenselijk vindt) teneinde een onnodige bijnierresectie op grond van CT onderzoek te voorkomen. Een uitzondering kan gemaakt worden voor jonge patiënten (<35 jaar) met evident PHA en een solitaire bijnierlaesie op CT scan.

Dit is een rationele strategie, echter de publicatie van de SPARTACUS studie laat hier wel een ander licht op schijnen (Dekkers, 2016). In deze studie werden PHA patiënten gerandomiseerd voor besluitvorming tot adrenalectomie of medicamenteuze behandeling (met een MRA) op basis van CT of op basis van

bijnierven sampling. Eén jaar na start van de behandeling bleken de uitkomsten in beide groepen gelijk voor wat betreft bloeddrukregulatie (bloeddruk waarden en intensiteit van antihypertensieve behandeling), biochemische remissie en kwaliteit van leven. Deze studie heeft veel stof doen opwaaien in de internationale hypertensiewereld zoals beschreven in een commentaar door Williams en Reincke (2018). Tot op heden is SPARTACUS de enige gerandomiseerde uitkomstgerichte prospectieve studie, die de standaard toepassing van AVS voor subtypering van PHA ter discussie heeft weten te stellen.

De SPARTACUS studie is tot op heden niet gerepliceerd en daarom is vooralsnog het advies om de Endocrine Society guideline in principe te volgen. Een punt van discussie is wel de leeftijdsgrens (35 jaar) waarboven nu geadviseerd wordt om bij een éézijdig adenoom een bijnierven sampling te verrichten. De leeftijdsrange 35-50 jaar is een grijs gebied en aanvullend onderzoek is nodig ter ondersteuning van de leeftijdsgrens van 35 jaar om over te gaan op een bijnierven sampling.

Genetisch onderzoek

Voor patiënten met PHA die jonger zijn dan 20 jaar en patiënten met een familie geschiedenis van PHA of een CVA op jonge leeftijd (<40 jaar) wordt genetische screening geadviseerd op familiair hyperaldosteronisme type I (glucocorticoid remediable aldosteronism). Bij zeer jonge patiënten met PHA kan genetische screening op germline mutaties zoals bijvoorbeeld het KCNJ5 gen (familiaal hyperaldosteronisme type I) worden overwogen.

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

Het is belangrijk om de voor- en nadelen van CT en AVS met de patiënt te bespreken. Samen beslissen heeft hierbij een rol, bijvoorbeeld in geval van angst voor CT of AVS.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten zijn significant hoger voor diagnostiek met AVS en worden grotendeels veroorzaakt door de noodzaak van klinische observatie (dagopname) na (invasieve) AVS.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

AVS kent beperkingen voor implementatie waardoor slechts enkele ziekenhuizen in Nederland AVS aanbieden. AVS is een technische complexe procedure die invasief is en belastend voor de patiënt en veel ervaring vereist van de radioloog. Ondanks de beperkte beschikbaarheid in Nederland is het wel aan te bevelen. Dit geeft een reden voor verder onderzoek naar een beter beschikbare, goedkopere, niet-invasieve manier van diagnostiek (zoals bijvoorbeeld de Pentixafor PET-CT (Chaman Baz, 2022).

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

In de ESE richtlijn wordt vooralsnog AVS aanbevolen voor subtypering bij iedere patiënt met primair hyperaldosteronisme die potentiële kandidaat is voor adrenalectomie (Fassnacht, 2016).

Alleen bij patiënten met evident primair hyperaldosteronisme <35 jaar kan een uitzondering worden gemaakt bij een solitaire bijnierlaesie op CT scan.

Het enige gerandomiseerde uitkomstgerichte prospectieve onderzoek naar de diagnostische waarde van AVS versus CT heeft niet geleid tot verandering van de richtlijn en is nog niet gerepliceerd.

Shared decision making dient plaats te vinden in gesprek met de patiënt ten aanzien van de voor- en nadelen van de verschillende diagnostische methoden.

Onderbouwing

Achtergrond

Primair hyperaldosteronisme (PHA) is een belangrijke oorzaak van secundaire hypertensie en is de oorzaak van 5-15% van de totale hypertensie populatie. Vroegtijdige diagnose en behandeling zijn belangrijk omdat patiënten een hogere cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit hebben. In de meeste gevallen wordt PHA veroorzaakt door een unilateraal aldosteronproducerend adenoom of door bilaterale hyperplasie en daarom is een goed onderscheid tussen de twee van cruciaal belang. De eerste wordt namelijk behandeld met adrenalectomie en de laatste met medicatie zoals mineralocorticoidreceptorantagonisten. Op dit moment wordt de locatie van het PHA veelal vastgesteld met behulp van veneuze bijniervene sampling (AVS). Deze modaliteit wordt ingezet ter differentiatie van de aangedane zijde van de bijnier die leidt tot aldosteron overproductie. In het verleden gebeurde dit middels een CT scan of andere beeldvormende modaliteiten. AVS is invasief onderzoek, kostbaar en vereist specifieke expertise waardoor het beperkt beschikbaar is. Ondanks deze nadelen wordt AVS als de diagnostische standaard beschouwd in de ESE richtlijn (Fassnacht, 2016). De vraag is of CT beter geschikt is als diagnostische modaliteit ter differentiatie van de aangedane zijde van de bijnier.

Conclusies

<p>Low GRADE</p>	<p>The evidence suggests that detection of location of affected adrenal gland by CT-scan results in little to no difference in blood pressure control when compared with AVS in patients with primary aldosteronism (m. Conn).</p> <p><i>Source: Dekkers, 2016</i></p>
<p>Low GRADE</p>	<p>The evidence suggests that detection of location of the affected adrenal gland by CT-scan results in little to no difference regarding normokalaemia when compared with AVS in patients with primary aldosteronism (m. Conn).</p> <p><i>Source: Dekkers, 2016</i></p>
<p>Low GRADE</p>	<p>The evidence suggests that detection of location of affected adrenal gland by CT-scan results in little to no difference in complications when compared with AVS in patients with primary aldosteronism (m. Conn).</p> <p><i>Source: Dekkers, 2016</i></p>

Low GRADE	<p>The evidence suggests that detection of location of the affected adrenal gland by CT-scan results in a reduction of costs when compared with AVS in patients with primary aldosteronism (m. Conn).</p> <p><i>Source: Dekkers, 2016</i></p>
------------------	--

No GRADE	<p>No evidence was found regarding the comparison of CT-scan and AVS regarding diagnostic accuracy for detecting the affected adrenal gland in patients with primary aldosteronism (m. Conn).</p> <p><i>Source: -</i></p>
-----------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Dekkers (2016) performed a randomised diagnostic trial: The Randomized Trial Comparing Adrenal Vein Sampling and Computed Tomography Scan (SPARTACUS) trial. Patients were randomly assigned to diagnosis for localization of affected adrenal gland by Computed Tomography Scan (CT-scan) or Adrenal Vein Sampling (AVS). Patients with hypertension needing three or more antihypertensive drugs in adequate doses or hypertension accompanied by spontaneous or diuretic-induced hypokalemia and with confirmation of primary aldosteronism by an oral or intravenous salt-loading test, were included. Patients refusing to undergo AVS, CT or adrenalectomy or with suspicion of glucocorticoid-remediable aldosteronism or adrenocortical carcinoma, severe comorbidity potentially interfering with treatment or health-related quality of life, or requirement of medication interfering with the study protocol were excluded. In total, 196 patients were included. 99 patients were randomly assigned to diagnosis with an adrenal CT-scan. In case of unilaterally enlarged adrenal with a normal contralateral gland (unilateral disease), patients were treated by adrenalectomy. In case of bilaterally enlarged or normal adrenal glands (bilateral disease), patients were treated with mineralocorticoid receptor antagonist (MRA). 97 patients were assigned to diagnosis by AVS. Unilateral disease was diagnosed when the lateralisation index was 4.0 or higher and the suppression index was less than or equal to 1.0. Patients with unilateral disease were treated by adrenalectomy. Patients without unilateral disease were treated with MRA.

Mean age in the CT-group and the AVS-group was 53.1 years. In the CT-group, 75 percent was male. In the AVS-group, 82 percent was male. Mean Body Mass Index (BMI) in the CT-group was 28.4 kg/m² and in the AVS-group 29.5 kg/m². There were no significant differences between treatment groups at baseline.

Dekkers (2016) reported blood pressure control, potassium levels (normokalaemia), complications and costs. All reported outcomes were at one-year follow-up.

Results

Blood pressure control

Dekkers (2016) reported median 24-hour ambulatory systolic blood pressure of 127 mm Hg (IQR 120-138) in the CT-group and 128 mm Hg (IQR 121-135) in the AVS-group.

Dekkers (2016) also reported median 24-hour ambulatory diastolic blood pressure. In the CT-group median diastolic pressure was 80 mm Hg (IQR 75-86) and in the AVS-group 81 mm Hg (IQR 76-85).

Normokalaemia

Dekkers (2016) reported potassium levels in both groups. In the CT-group the median potassium level was 4.3 mmol/L (IQR 4.0-4.6). In the AVS-group the median potassium level was 4.2 mmol/L (IQR 4.0-4.6).

Complications

Dekkers (2016) reported Adverse Events (AE's) and Serious Adverse Events (SAE's). In the CT-group 150 AE's (41%) were reported and in the AVS-group 175 AE's (48%).

In the CT-group nine SAE's (2%) were reported and in the AVS-group 12 SAE's (3%).

Costs

Dekkers (2016) reported total costs for diagnosis with CT-scan and AVS. Median total costs in the CT-group were €4227.85 (IQR 3604.2-4851.5) and in the AVS-group €6746.27 (IQR 5965.3-7527.2) resulting in a mean difference of €2285.51 (IQR 1322.75-3248.26).

Diagnostic accuracy

The included study did not report diagnostic accuracy.

Level of evidence of the literature

Blood pressure control

The level of evidence regarding the outcome measure *blood pressure control* was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias regarding allocation concealment and blinding) and number of included patients (-1; imprecision because of single study and small sample size). The evidence is therefore graded as low.

Normokalaemia

The level of evidence regarding the outcome measure *normokalaemia* was downgraded by three levels because of study limitations (-1; risk of bias regarding allocation concealment and blinding) and number of included patients (-1; imprecision because of single study and small sample size). The evidence is therefore graded as low.

Complications

The level of evidence regarding the outcome measure *complications* was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias regarding allocation concealment and blinding) and number of included patients (-1; imprecision because of single study and small sample size). The evidence is therefore graded as low.

Costs

The level of evidence regarding the outcome measure *costs* was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias regarding allocation concealment and blinding) and number of included patients (-1; imprecision because of single study and small sample size). The evidence is therefore graded as low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the outcomes of localizing the affected adrenal gland with CT-scan compared with Adrenal Vein Sampling in patients with primary aldosteronism (m. Conn)?

P (Patients)	Patients with primary aldosteronism (m. Conn), diagnosed biochemically with a sodium chloride perfusion test
I (Intervention)	CT-scan
C (Control)	Adrenal Vein Sampling (AVS)
R (Reference)	Pathology
O (Outcomes)	Blood pressure control, normokalaemia, complications, costs and diagnostic accuracy
T (Target condition)	Localization of affected adrenal gland

Relevant outcome measures

The guideline development group considered blood pressure regulation and normokalaemia as *critical* outcome measures for decision making and complications, costs and diagnostic accuracy (specificity) as *important* outcome measures for decision making.

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

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

- Blood pressure: ≥ 10 mmHg difference in target blood pressure
- Normokalaemia: $\geq 5\%$ (difference) in establishing normokalaemia
- Complications: Absolute difference $>5\%$ for lethal complications, or $>25\%$ for serious complications
- Costs: $>10\%$
- Diagnostic accuracy: No differences reported

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 17-10-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 364 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, randomized-controlled trial regarding clinical outcomes and observational studies regarding diagnostic accuracy;
- Articles written in English or Dutch

Twenty studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, nineteen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included.

Results

One study was 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-05-2024

Laatst geautoriseerd : 07-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Chaman Baz AH, van de Wiel E, Groenewoud H, Arntz M, Gotthardt M, Deinum J, Langenhuijsen J. CXCR4-directed [68Ga]Ga-PentixaFor PET/CT versus adrenal vein sampling performance: a study protocol for a randomised two-step controlled diagnostic Trial Ultimately comparing hypertension outcome in primary aldosteronism (CASTUS). BMJ Open. 2022 Aug 23;12(8):e060779. doi: 10.1136/bmjopen-2022-060779. PMID: 35998969; PMCID: PMC9403157.

Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJS, Groenewoud HJMM, Velema M, Spiering W, Kołodziejczyk-Kruk S, Arntz M, Kądziała J, Langenhuijsen JF, Kerstens MN, van den Meiracker AH, van den Born BJ, Sweep FCGJ, Hermus ARMM, Januszewicz A, Ligthart-Naber AF, Makai P, van der Wilt GJ, Lenders JWM, Deinum J; SPARTACUS Investigators. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Sep;4(9):739-746. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30100-0. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27325147.

Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016 Aug;175(2):G1-G34. doi: 10.1530/EJE-16-0467. PMID: 27390021.

Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, Haak HR, Mihai R, Assie G, Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2018 Oct 1;179(4):G1-G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608. PMID: 30299884.

Funder JW et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016 May;101(5):1889-916.

Williams TA & Reincke M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. Eur J Endocrinol 2018 Jul;179(1):R19-R29.

Behandeling morbus Conn

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van chirurgische behandeling versus medicamenteuze behandeling bij morbus Conn (primair hyperaldosteronisme)?

Aanbeveling

Behandel bij voorkeur patiënten met unilateraal primair hyperaldosteronisme (m. Conn) met adrenalectomie. Factoren die bij de individuele patiënt meegenomen moeten worden met betrekking tot de behandelbeslissing (samen beslissen) zijn:

- Biologische leeftijd (in combinatie met comorbiditeit)
- Comorbiditeit
- Operatierisico
- Respons op hypertensie behandeling voor operatie
- Bijwerkingen van medicatie
- Follow-up duur
- Wens van de patiënt

Overwegingen

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

Voor drie van de vier cruciale uitkomstmaten (bloeddrukcontrole, cardiovasculaire events en kwaliteit van leven) werden resultaten gerapporteerd in de geïncorporeerde studies. Voor de uitkomst cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, zijn geen resultaten gerapporteerd. Zeventien studies rapporteerden systolische bloeddruk en negen studies rapporteerden diastolische bloeddruk welke verschillende effecten lieten zien. De meeste studies lieten een effect zien in het voordeel van de chirurgische behandeling lieten zien. Slechts twee studies toonden lieten een klinisch relevant effect zien van 10mmHg of meer in het voordeel van de chirurgische behandeling.

Zeven studies rapporteerde cardiovasculaire events en lieten verschillende effecten zien. Vier studies vier studies rapporteerden een positief effect in het voordeel van de chirurgische behandeling. Daarnaast rapporteerden twee studies geen effect en één studie rapporteerde een negatief effect.

Drie studies rapporteerden kwaliteit van leven met behulp van de SF-36 (Buffolo, 2020; Velema, 2018; Tan, 2021). Voor de subschalen fysiek functioneren, pijn, algemene gezondheid, vitaliteit en sociaal en emotioneel functioneren was er een voordeel te zien voor de chirurgische behandeling. Voor de subschaal mentale gezondheid was er geen verschil te zien tussen beide behandelingen. Twee studies (Velema, 2018; Tan, 2021) hebben daarnaast ook EQ-5D gebruikt om kwaliteit van leven te meten waarbij er één studie wel een verschil vond en één studie geen verschil vond tussen de chirurgische behandeling en medicamenteuze behandeling. Dit kan verklaard worden tussen het verschil in studie populaties en de manier van rapporteren van de uitkomsten.

De overall bewijskracht voor alle uitkomstmaten was zeer laag omdat er in sommige gevallen mogelijk sprake was van selectie bias. Daarnaast zijn er enkele studies die de medicamenteuze behandeling niet goed beschreven hebben waardoor het niet duidelijk is wat patiënten precies voor medicatie ontvangen hebben. In veel studies zijn mogelijke covariabelen niet beschreven en/of is er niet gecorrigeerd voor mogelijke confounding. Daarnaast was er sprake van inconsistente resultaten tussen de studies vanwege verschillende studiepopulaties. Sommige studies hebben alleen patiënten met unilateraal primair hyperaldosteronisme geïnccludeerd, terwijl de meeste studies zowel patiënten met unilateraal als bilateraal primair hyperaldosteronisme hebben geïnccludeerd. Daarnaast verschilde de interventie ook per studie. In sommige studies werd de chirurgische behandeling alleen toegepast bij patiënten met unilateraal primair hyperaldosteronisme en de medicamenteuze behandeling bij bilateraal of unilateraal primair hyperaldosteronisme.

De hoofdvraag in deze module is of adrenalectomie te verkiezen is boven medicamenteuze therapie bij de behandeling van unilateraal primair hyperaldosteronisme (PHA) met betrekking tot effecten op (a) bloeddruk, (b) kaliumconcentratie, (c) cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, (d) aantal antihypertensiva en (d) kwaliteit van leven.

Bij analyse van de beschikbare literatuur lijkt adrenalectomie een betere uitkomst te hebben op deze vier eindpunten dan medicamenteuze therapie. Dit wordt ook zo beschreven in een recente meta-analyse (Chen, 2022). Er zijn echter diverse factoren die de bewijskracht minder overtuigend maken:

- Heterogeniteit in de verschillende studies met betrekking tot patiënten selectie, uitvoering van de medicamenteuze therapie, follow-up duur etc.
- Verschillen in baseline karakteristieken tussen chirurgische en medicamenteus behandelde patiënten. Bijvoorbeeld in sommige studies zijn patiënten ouder, hebben diabetes en/of een hogere BMI in de medicamenteus behandelde groep
- Het voordeel van adrenalectomie is waarschijnlijk minder bij ouderen (Chen, 2022), mogelijk omdat zij al langer bloot hebben gestaan aan hypertensie en tevens ook al cardiovasculaire comorbiditeit hebben. Dat jongere patiënten meer profijt hebben van adrenalectomie wordt ook gesuggereerd in de studie van Williams (2017).
- Veelal retrospectieve studies en het ontbreken van prospectieve, gerandomiseerde trials

Daarnaast zijn er twee conceptuele overwegingen die in ogenschouw genomen moeten worden. Allereerst wordt in alle studies niet de biochemische effectiviteit van mineralocorticoid receptor (MR) blokkade geëvalueerd. Bij effectieve MR blokkade dient de renine concentratie te stijgen tot in het normale gebied. Eén studie laat inderdaad zien dat bij patiënten met PHA die behandeld worden met MR blokkade er een verhoogde cardiovasculaire morbiditeit bij een onderdrukt renine vergeleken met patiënten met een normaal renine (Hundemer, 2018). Het is goed voor te stellen dat in de verrichtte studies bij een deel van de patiënten onvoldoende MR blokkade gegeven is waardoor er voortschrijdende negatieve effecten aanhielden als gevolg van van aldosteron overschot. Toekomstige studies zullen dus renine-geleide MR blokkade moeten evalueren.

De tweede conceptuele overweging sluit hier op aan. Adrenalectomie leidt vrijwel altijd tot volledige normalisatie van aldosteron concentraties. Bij medicamenteuze MR blokkade blijven echter chronisch verhoogde aldosteron concentraties bestaan. Ook al zou de MR blokkade leiden tot normale renine waarden (zie bovenstaande) dan zouden chronisch verhoogde aldosteron waarden theoretisch toch schadelijke

effecten kunnen hebben. Zo is bijvoorbeeld niet bekend of MR blokkade even effectief is in ieder weefsel, differentiële effecten lijken meer voor de hand te liggen. En om het nog verder te nuanceren, het is ook niet bekend wat voor een bepaald individu een normaal renine is en zou een patiënt die met MR blokkade een laag-normaal renine bereikt nog steeds onder behandeld kunnen zijn.

Ten opzichte van medicamenteuze therapie geeft adrenalectomie een snelle definitieve remissie en maakt het in feite bovenstaande discussie overbodig.

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

Bij de beslissing tot chirurgische of medicamenteuze behandeling van primair hyper-aldosteronisme dient de voorkeur van de patiënt in ogenschouw genomen te worden ('samen beslissen'). Voor- en nadelen van beide behandelmodaliteiten moeten vooraf met de patiënt besproken worden waarbij deze een persoonlijke afweging kan maken. Factoren die aan bod moeten komen zijn o.a. effectiviteit van de behandeling, operatie risico, bijwerkingen van medicatie en follow-up duur.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen kosten-baten analyse gegevens voorhanden van een chirurgische versus medicamenteuze behandeling van primair hyperaldosteronisme. Echter wanneer een patiënt langduriger of zelfs levenslang onder controle blijft in tweede of derde lijn ten behoeve van de medicamenteuze behandeling, is de verwachting dat de kosten hoger zullen zijn dan een eenmalige operatie. Dit betreft kosten voor geneesmiddelen, medisch-specialistische controle en laboratoriumonderzoek.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In centra waar bijnieroperaties uitgevoerd worden conform de geldende afspraken en met de aanwezigheid van een multidisciplinair team met bijnierexpertise, zijn geen beperkingen te verwachten met betrekking tot aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie.

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

Op grond van de huidige literatuur, ofschoon het bewijs beperkt is, gaat de voorkeur van behandeling van unilateraal PHA uit naar een adrenalectomie boven medicamenteuze behandeling, zeker bij (biologisch) jonge patiënten. Dit zou idealiter nog moeten worden bevestigd in prospectieve studies met lange termijn follow-up waarbij patiënten gerandomiseerd worden tussen adrenalectomie en MR blokkade. Daarnaast zullen toekomstige studies de effectiviteit moeten evalueren van renine-geleide MR blokkade en deze vergelijken met de effectiviteit van adrenalectomie.

Factoren die bij de individuele patiënt in ogenschouw genomen moeten worden met betrekking tot de behandelbeslissing zijn leeftijd, comorbiditeit en operatierisico, respons op hypertensie behandeling voor operatie (aantal antihypertensiva en effectiviteit) en de wens van de patiënt.

Onderbouwing

Achtergrond

In de huidige situatie wordt een patiënt met M. Conn (primair hyperaldosteronisme) geopereerd als er een unilaterale aldosteron-overproductie is aangetoond met veneuze bijniervene sampling (AVS). Alle andere

patiënten (met bilaterale afwijkingen of normale bijnieren op CT en/of AVS zonder lateralisatie of ongeschikte patiënten voor chirurgie) worden medicamenteus behandeld met een mineralocorticoïd receptor antagonist, eventueel aangevuld met andere antihypertensiva.

Met betrekking tot de behandeling van primair hyperaldosteronisme zijn er verschillende uitkomstmaten van belang: bloeddrukregulatie, kaliumbalans, lange termijn (cardiovasculaire) morbiditeit en mortaliteit en kwaliteit van leven. De vraag is of er verschillen zijn in deze uitkomstmaten tussen geopereerde patiënten en medicamenteus behandelde patiënten.

Conclusies

Blood pressure control

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of adrenalectomy on blood pressure control compared with MRA treatment in patients with primary aldosteronism.</p> <p><i>Sources: Satoh, 2019; Araujo Castro, 2022; Buffolo, 2020; Chen, 2021; Haze, 2021; Katabami, 2019; Meng, 2019; Murck, 2021; Puar, 2020; Wada, 2017</i></p>
---------------------------	---

Cardiovascular morbidity and mortality

No GRADE	<p>No evidence was found regarding the effect of adrenalectomy on cardiovascular morbidity and mortality compared with MRA treatment in patients with primary aldosteronism.</p> <p><i>Source: -</i></p>
-----------------	--

Cardiovascular events

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of adrenalectomy on cardiovascular events compared with MRA treatment in patients with primary aldosteronism.</p> <p><i>Sources: Satoh, 2019; Araujo Castro, 2022; Nakamaru, 2021; Puar, 2020</i></p>
---------------------------	--

Quality of life

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of adrenalectomy on quality of life compared with MRA treatment in patients with primary aldosteronism.</p> <p><i>Sources: Buffolo, 2020; Velema, 2018; Tan, 2021</i></p>
---------------------------	--

Number of antihypertensive drugs

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of adrenalectomy on number of antihypertensive drugs compared with MRA treatment in patients with primary aldosteronism.</p> <p><i>Sources: Satoh, 2019; Araujo Castro, 2022; Buffolo, 2020; Katabami, 2019; Meng, 2019; Puar, 2020; Wada, 2017; Zavatta, 2019</i></p>
---------------------------	---

Normokalemia

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of adrenalectomy on normokalemia compared with MRA treatment in patients with primary aldosteronism.</p> <p><i>Sources:</i> Satoh, 2019; Katabami, 2019; Meng, 2019</p>
---------------------------	--

Samenvatting literatuurDescription of studies

Satoh (2019) performed a systematic review of the literature. Randomized Controlled Trials (RCT), prospective cohort studies and retrospective cohort studies which compared the operative treatment with the medical treatment in patients with primary aldosteronism, were included in this review. Other inclusion criteria were that a study had to provide values (means with standard deviation) of at least one of the following variables: Left ventricular mass (LVM), serum potassium, systolic blood pressure (SBP), glomerular filtration ratio (GFR), the number of oral antihypertensive agents or incidence of cardiovascular events. No exclusion criteria were reported. The search was performed to articles published between 1985 and 2017. Satoh (2019) included sixteen studies in the review. All studies were cohort studies. Four studies with 2073 patients were included in the meta-analysis of cardiovascular events. Eight studies with 903 patients were included in the systolic blood pressure meta-analysis. Five studies with a total of 499 patients were included in the hypokalemia analysis and three studies with 265 patients were included in the meta-analysis of the number of antihypertensive agents.

Velema (2018) performed a post hoc comparative effectiveness study within the Subtyping Primary Aldosteronism: A Randomized Trial Comparing Adrenal Vein Sampling and Computed Tomography Scan (SPARTACUS) trial. Inclusion data were reported in the SPARTACUS trial (Dekkers, 2016). Regarding this post hoc study patients who underwent adrenalectomy were compared with patients who underwent mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) treatment. Both the adrenalectomy group and the MRA treatment group, consisted of 92 patients. Mean age in the adrenalectomy group was 51.8 years and 71.7% was male. Mean age in the MRA treatment group was 54.4 years and 84.8% was male. Median Body Mass Index (BMI) was 27.5 kilogram per square meter in the adrenalectomy group and 29.4 kilogram per square meter in the MRA treatment group. Mean serum potassium level in the adrenalectomy group was 3.5 mEq per liter and in the MRA treatment group 3.6 mEq per liter. Velema (2018) reported quality of life using the EQ-5D, which comprises five questions, and the 36-item Short Form Health Survey (SF-36) which consisted of eight subscales which are reported separately. Also, the physical component summary (PCS) and mental component summary (MCS) of the SF-36 are reported. A higher score indicates a better health condition.

Araujo Castro (2022) performed a retrospective cohort study using patient reports from the Spanish Primary Aldosteronism Registry of the Spanish Endocrinology and Nutrition Society (SPAIN-ALDO) with a follow-up between 2018 and 2020. Patients who underwent adrenalectomy or were under medical treatment with Mineralocorticoid Receptor Antagonist (MRA) and who had clinical, hormonal, and biochemical information during follow-up, were included. Patients with confirmed co-secretion of cortisol were excluded. The adrenal surgery group consisted of 100 patients with unilateral PA, a mean age of 52.7 years and a mean Body Mass Index (BMI) of 29.1 kilogram per square meter. The medication group consisted of 168 patients with bilateral PA, a mean age of 54.7 years and mean BMI of 30.0 kilogram per square meter. The adrenal surgery group

consisted of 54 women (54.6%) and 63 patients (76.8%) experienced grade two or higher hypertension. The medication group consisted of 70 women (41.7%) and 108 patients (70.6%) experienced grade two or higher hypertension. Araujo Castro (2022) reported systolic blood pressure, diastolic blood pressure, cardiovascular events and number of antihypertensive drugs.

Buffolo (2020) performed a prospective cohort study including patients from the QUALITO study in Italy. The total cohort consisted of 70 patients with primary aldosteronism and 70 matched patients with essential hypertension, only data regarding patients with primary aldosteronism (PA), are taken into account. Mean age of the PA patients was 52 years and 35.7% was female. Mean BMI was 25.9 and 67 patients (95.7%) had type 2 diabetes. There were 37 patients included with unilateral PA who underwent laparoscopic adrenalectomy and 30 patients with unilateral or bilateral PA who received mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) treatment. The MRA treatment consisted of spironolactone (n=14) or potassium canrenoate (n=16). Buffolo (2020) reported systolic blood pressure, diastolic blood pressure, number of antihypertensive drugs and quality of life. Quality of life was measured using the 36-item Short Form Health Survey (SF-36) which consisted of eight subscales which are reported separately. A higher score indicates a better health condition.

Chen (2021) performed a prospective cohort study including patients with hypertension and primary aldosteronism in the inpatient ward from November 2018 to July 2020. Patients with other forms of secondary hypertension, ischemic heart disease, valvular heart disease, cardiomyopathy, pacemaker implantation, atrial fibrillation, or suboptimal echocardiographic windows, were excluded. They included 39 patients who underwent unilateral adrenalectomy. The mean age was 49.4 years and mean BMI was 25.7 kilogram per square meter. There were 28 patients with bilateral PA who underwent treatment with mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) with a mean age of 48.8 years and mean BMI of 26.8 kilogram per square meter. Median plasma renin activity in the surgery group was 0.27 nanogram per millilitre per hour and 0.84 nanogram per millilitre per hour in the MRA treatment group. Chen (2021) reported systolic blood pressure and diastolic blood pressure.

Haze (2021) performed a retrospective cohort study using data from the Japan Rare/Interactable Adrenal Disease Study (JRAS). Patients aged between 20 and 90 years, enrolled in JRAS between 2006 and 2019, diagnosed with PA based on guidelines of the Japan Endocrine Society and Japanese Society of Hypertension, records with assessment of plasma aldosterone concentration, plasma renin activity and blood pressure before treatment, treatment with unilateral adrenalectomy or MRA for unilateral or bilateral PA between month zero and six and observation data for more than six months from baseline, were included. The adrenalectomy group consisted of 740 patients with a mean age of 51.5 years, 49.7 percent was female and mean BMI was 24.2 kilograms per square meter. The MRA treatment group consisted of 1247 patients with a mean age of 54.2 years, 53.4 percent was female and mean BMI was 25.1 kilograms per square meter. Mean duration of hypertension in the adrenalectomy group was 10.1 years and in the MRA treatment group 8.0 years. Haze (2021) reported on systolic blood pressure and diastolic blood pressure.

Katabami (2019) performed a retrospective cohort study using data from the Japan Primary Aldosteronism Study (JPAS). Patients enrolled in the JPAS between January 2006 and October 2016 with primary aldosteronism with confirmed unilateral subtype. Patients were excluded in case of a bilateral subtype,

unsuccessful adrenal vein sampling (AVS), AVS without adrenocorticotrophic hormone stimulation, missing follow-up data, incomplete data on blood pressure and/or antihypertensive drugs or if patients in the medically treated group missed out on receiving MRAs. The unilateral adrenalectomy group consisted of 63 patients with median age of 54.0 years, 46% female, median duration of hypertension of 9.0 years and 17.3% diabetic. The mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) treatment group consisted of 276 patients with median age of 60.0 years, 32% female, median duration of hypertension of 12.5 years and 20.6% diabetic. Because groups were not comparable at baseline, propensity score matching was used to reduce bias associated with different prevalence of some baseline characteristics within the treatment groups. Therefore, in the analysis 55 patients in the adrenalectomy group and 55 patients in the MRA treatment group were included. Katabami (2019) reported systolic blood pressure, diastolic blood pressure, serum potassium normalization rate and daily defined dose of antihypertensive drugs. There was no clear definition of normalization of serum potassium rate.

Meng (2019) performed a retrospective cohort study, with data from the Fuwai Hospital in China. Patients who were hospitalized between January 2016 and December 2017, who had successful AVS proven unilateral PA, were included in this study. Surgical treatment consisted of total or partial laparoscopic adrenalectomy and medical treatment consisted of mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) treatment by spironolactone. Mean age in the adrenalectomy group was 44.6 years, 57.1% was female and mean body mass index (BMI) was 24.2 kilogram per square meter. Mean age in the MRA treatment group was 50.5 years, 33.3% was female and mean BMI was 27.0 kilogram per square meter. Mean duration of hypertension in the adrenalectomy group was 8.3 years and in the MRA treatment group 13.6 years. In the adrenalectomy group no patients had diabetes mellitus, in the MRA treatment group five patients (16.7%) had diabetes mellitus. Meng (2019) reported systolic blood pressure, diastolic blood pressure, number of antihypertensive drugs and number of patients with hypokalemia. There was no clear definition of hypokalemia.

Murck (2021) performed a retrospective cohort study using data from the German Conn registry. Patients with newly diagnosed primary aldosteronism were included. Unilateral adrenalectomy was performed in case of a unilateral tumor in 75 patients. Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) treatment, mainly with spironolactone was used for bilateral hyperplasia of the adrenal gland in 90 patients. The study stratified data according to gender. Therefore, baseline characteristics were not reported for patients in the adrenalectomy and the MRA treatment group. Regarding the scope of this summary, only systolic blood pressure and diastolic blood pressure were reported.

Nakamaru (2021) performed a retrospective cohort study using data from the Japan Primary Aldosteronism Study (JPAS). Patients aged between 20 and 90 years with PA who underwent adrenal vein sampling (AVS) were included. Patients with no follow-up data regarding blood pressure or estimated glomerular filtration rate, were excluded. The adrenalectomy treatment group consisted of 622 patients and the mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) treatment group consisted of 233 patients. Nakamaru (2021) stratified data according to age (< 65 years versus ³ 65 years) therefore not all baseline and outcome data were available regarding the scope of this summary. Nakamaru (2021) reported number of cardiovascular events.

Puar (2020) performed a retrospective cohort study using data from two referral centers in Singapore between 2000 and 2019. Patients with confirmed unilateral PA by AVS and patients with likely unilateral PA by

clinical prediction score, were included. Patients without adequate follow-up for at least six months post-treatment and patients with baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR) under 45 milliliter per minute per 1.73 square meter, were excluded. The unilateral adrenalectomy group consisted of 86 patients with mean age of 51.0 years and mean eGFR of 90.7 ml/min/1.73 m². The mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) treatment group consisted of 68 patients with a mean age of 55.0 years and mean eGFR of 83.8 ml/min/1.73 m². Puar (2020) reported systolic blood pressure, diastolic blood pressure, number of antihypertensive drugs and a composite outcome for cardiovascular events, consisting of acute myocardial infarction, coronary revascularization or coronary artery bypass graft, admission for congestive cardiac failure, incidence of atrial fibrillation or stroke.

Tan (2021) performed a prospective cohort study using data from the Changi General Hospital. Patients of age eighteen years or older, with confirmed diagnosis of PA and completion of baseline questionnaires, were included. Patients with adrenal carcinoma, severe or terminal co-morbidity that interfered with possible treatment or Health-Related Quality of Life (HRQoL) or glucocorticoid-remediable aldosteronism, were excluded. The unilateral adrenalectomy group consisted of 21 patients with a mean age of 48.1 years, mean body mass index of 26.9 kilogram per square meter and 38.1 percent was female. The medical treatment group consisted of 13 patients with a mean age of 56.4 years, mean body mass index of 28.6 kilogram per square meter and 15.4 percent was female.

Tan (2021) reported quality of life using the EQ-5D and the SF-36. The 36-item Short Form Health Survey (SF-36) consists of eight subscales, which were reported separately. A higher score indicates a better health condition.

Wada (2017) performed a retrospective cohort study using data from the West Japan Adrenal Vein Sampling study (WAVES-J). Patients with PA who underwent AVS from January 2006 to December 2013 and who had at least one of the recordings of data after treatment, were included. Patients who did not take Mineralocorticoid Receptor Antagonist after diagnosis of PA, were excluded. The surgery comprised unilateral adrenalectomy. The medical treatment comprised Mineralocorticoid Receptor Antagonist (MRA) treatment. The adrenalectomy group consisted of 142 patients with a mean age of 53 years. Of these patients 50% was female, median aldosterone renin ratio was 1085 and mean serum potassium level was 3.3 mEq l⁻¹. Wada (2017) reported systolic blood pressure, diastolic blood pressure, number of antihypertensive drugs and hyperkalemia.

Zavatta (2019) performed a prospective cohort study with patients from the Endocrinology unit of the S. Orsola-Malpighi University Hospital of Bologna, Italy. Patients diagnosed with PA according to current guidelines were included in the study undergoing a unilateral adrenalectomy or treatment with aldosterone antagonist (canrenone). The control group in this study consisted of consecutive hypertensive patients. Regarding the scope of this summary, only data and outcomes regarding patients with PA, were reported. The adrenalectomy group consisted of 12 patients, the aldosterone antagonist treatment group consisted of 33 patients. Because in this study patients with PA were compared to patients with hypertension, no baseline data of the adrenalectomy versus medication group, were available. Zavatta (2019) reported the number of anti-hypertensive drugs.

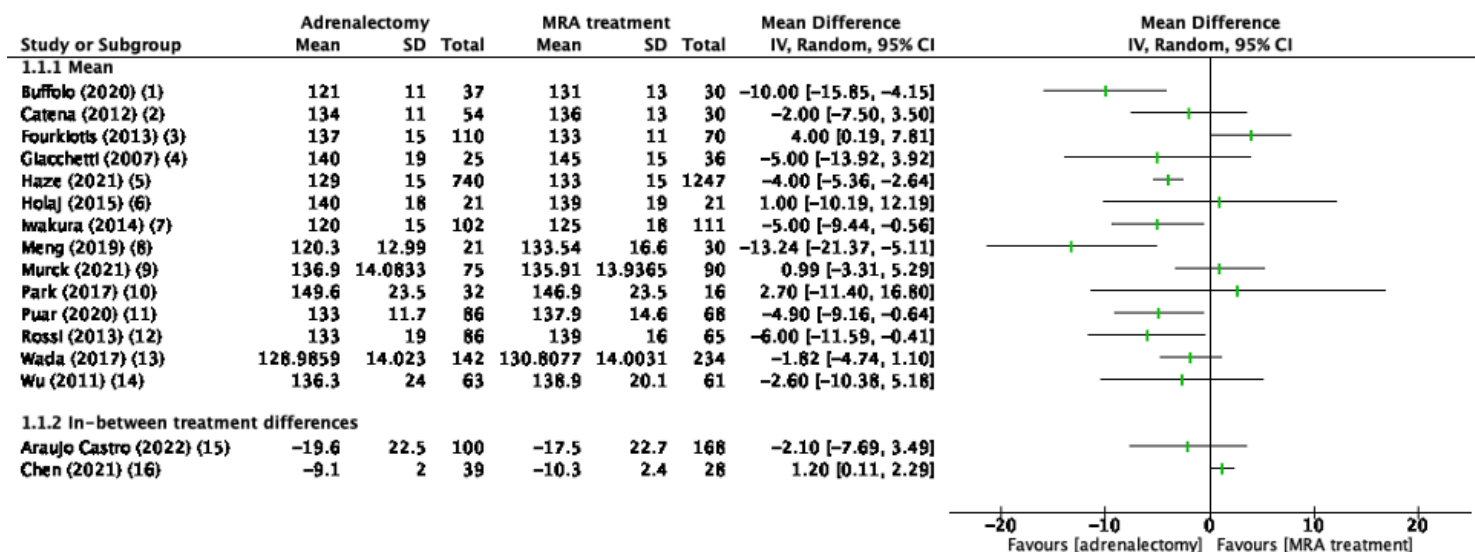
Results

Blood pressure control

Systolic blood pressure

Systolic blood pressure was reported in eight studies in the review of Satoh (2019) and nine additional studies (Araujo Castro, 2022; Buffolo, 2020; Chen, 2021; Haze, 2021; Katabami, 2019; Meng, 2019; Murck, 2021; Puar, 2020; Wada, 2017). Two studies reported in-between treatment differences in systolic blood pressure (Araujo Castro, 2022; Chen, 2021). The results of the studies that presented the mean systolic blood pressure, are presented in Figure 1. Because of the heterogeneity of the studies due to difference in study population, intervention and duration of follow-up, the pooled results are not displayed.

Katabami (2019) reported median between treatment difference in the adrenalectomy group of -9.0 mmHg (95%CI -22.0 – -3.0) and in the MRA treatment group -5.0 mmHg (95%CI -25.0 – 6.0).



Footnotes

- (1) FU 6 months
- (2) Data extracted from Satoh (2019)
- (3) Data extracted from Satoh (2019)
- (4) Data was extrated from Satoh (2019)
- (5) Median FU 1048 days for intervention group
- (6) Data extracted from Satoh (2019)
- (7) Data extracted from Satoh (2019)
- (8) FU 22.05 months for adrenalectomy group
- (9) FU 1 year
- (10) Data extracted from Satoh (2019)
- (11) FU 5.7 years
- (12) Data extracted from Satoh (2019)
- (13) FU 6 months
- (14) Data extracted from Satoh (2019)
- (15) FU 2 years
- (16) FU 6 months

Figure 1. Outcome systolic blood pressure with adrenalectomy versus MRA

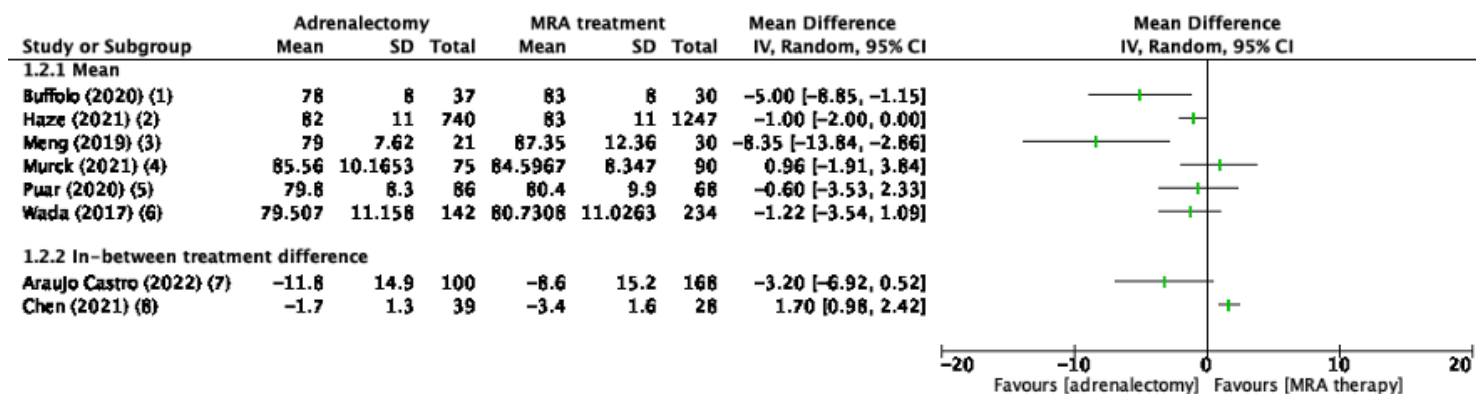
Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom, I²: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

Diastolic blood pressure

Diastolic blood pressure was reported in nine studies (Araujo Castro, 2022; Buffolo, 2020; Chen, 2021; Haze, 2021; Katabami, 2019; Meng, 2019; Murck, 2021; Puar, 2020; Wada, 2017). Two studies reported in-between treatment differences in diastolic blood pressure (Araujo Castro, 2022; Chen, 2021). The results

of the studies that presented the mean systolic blood pressure, are presented in **Figure 2**. Because of the heterogeneity of the studies due to difference in study population, intervention and duration of follow-up, the pooled results are not displayed.

Katabami (2019) reported median between treatment difference in the adrenalectomy group of -4.5 mmHg (95%CI -12.0 – 7.0) in the adrenalectomy group and -7.0 mmHg (95%CI -13.0 – 4.0) in the MRA treatment group.



Footnotes

- (1) FU 6 months
- (2) Median FU 1048 days in intervention group
- (3) FU 22.05 months in intervention group
- (4) FU 1 year
- (5) FU 5.7 years
- (6) FU 6 months
- (7) FU 2 years
- (8) FU 6 months

Figure 2. Outcome diastolic blood pressure with adrenalectomy versus MRA

Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom, I²: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

Cardiovascular morbidity and mortality

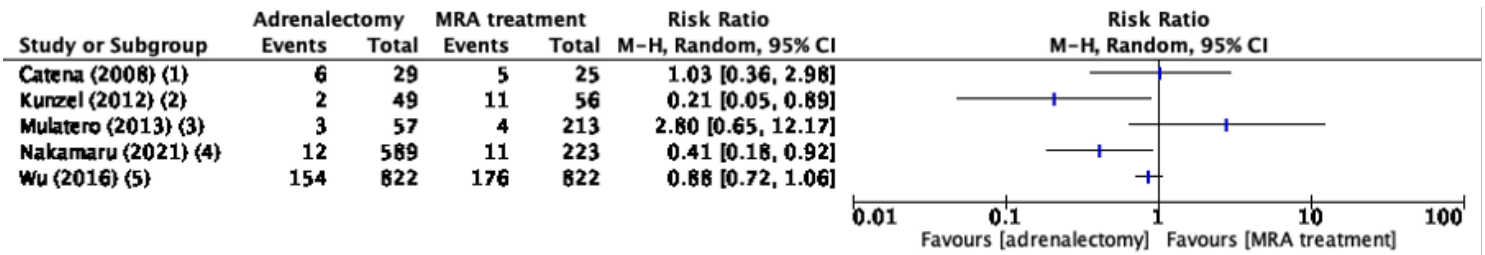
None of the included studies reported cardiovascular morbidity and mortality.

Cardiovascular events

Four studies in the review of Satoh (2019) and three additional studies reported cardiovascular events (Araujo Castro, 2022; Nakamaru, 2021; Puar, 2020). The review of **Satoh (2019)** and **Nakamaru (2021)** reported number of cardiovascular events with a relative risk. Because of the heterogeneity of the studies due to difference in study population, intervention and duration of follow-up, the pooled results are not displayed (figure 3).

Araujo Castro (2022) reported new cardiovascular events using a hazard ratio. In the adrenalectomy group two events (3.9%) were reported and in the MRA treatment group seven events (6.4%) were reported (HR 0.5 [95%CI 0.1-2.2]).

Puar (2020) reported composite cardiovascular events using a hazard ratio (HR 0.93 [95%CI 0.32-2.67]).



Footnotes

- (1) Data extracted from Satoh (2019)
- (2) Data extracted from Satoh (2019)
- (3) Data extracted from Satoh (2019)
- (4) FU 36 months
- (5) Data extracted from Satoh (2019)

Figure 3. Outcome cardiovascular events with adrenalectomy versus MRA

Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom, I²: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

Quality of life

Three studies reported quality of life (Buffolo, 2020; Velema, 2018; Tan, 2021).

Velema (2018) reported SF-36 subscale scores as mean difference with a Dutch reference population for the adrenalectomy and the MRA treatment group. The physical component summary (PCS) of the SF-36 in the adrenalectomy was 2.4 (95%CI 0.3-4.5) and in the MRA treatment group -1.5 (95%CI -4.0-0.9). The mental component summary (MCS) in the adrenalectomy group was -0.2 (95%CI -2.4-2.1) and in the MRA treatment group -4.0 (95%CI -6.3 – -1.8).

The studies of **Buffolo (2020)** and **Tan (2021)** reported mean scores in the treatment groups for the different subscales (**Figure 4**). Because of the heterogeneity of the studies due to difference in study population, intervention and duration of follow-up, the pooled results are not displayed, and the results of Velema (2018) were not added to this figure.

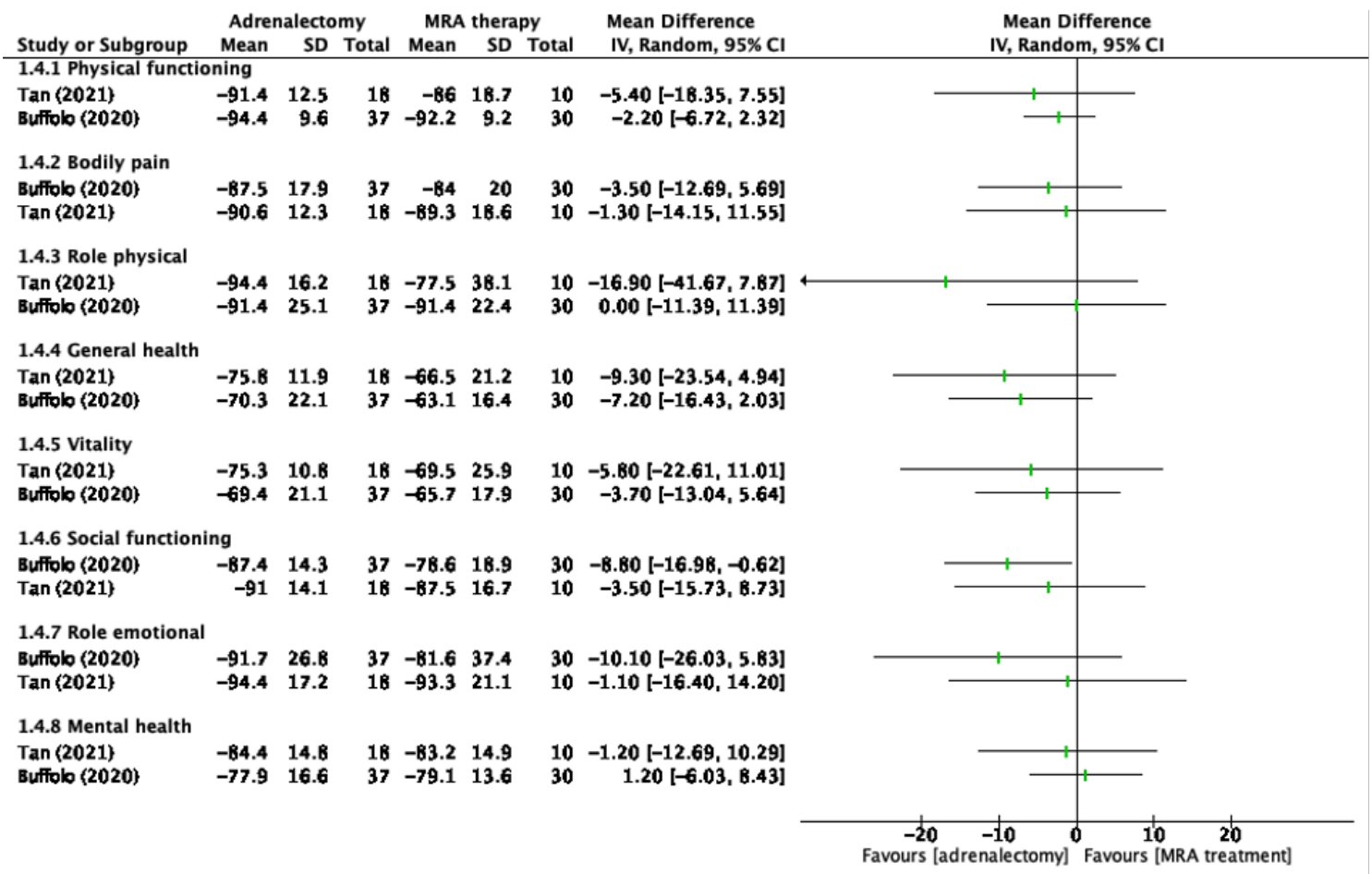


Figure 4. Outcome quality of life (SF-36 subscales) with adrenalectomy versus MRA

Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom, I²: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

Two studies also reported the EQ-5D scores (Velema, 2018; Tan, 2021). Velema (2018) reported adjusted odds ratios for reporting problems on the EQ-5D during follow-up for adrenalectomy treatment versus MRA treatment.

Table 3. Odds Ratios EQ-5D, Velema (2018)

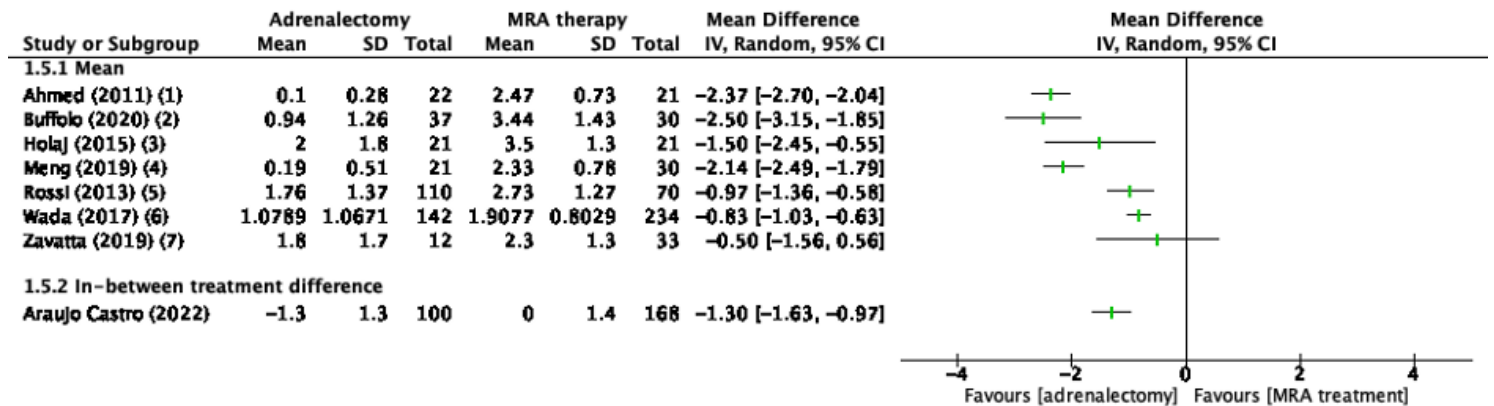
Dimension of EQ-5D	Adrenalectomy/MRA, Adjusted Odds Ratio (95%CI)
Mobility	0.52 (0.23-1.20)
Self-care	0.14 (0.01-2.50)
Usual activities	0.35 (0.17-0.75)
Pain/discomfort	0.52 (0.30-0.91)
Anxiety/depression	0.79 (0.39-1.60)

Tan (2021) reported that the median EQ-5D index score in the adrenalectomy group was 1.00 (IQR 1.00-1.00) and in the MRA treatment group 1.00 (IQR 0.838-1.00).

Number of antihypertensive drugs

Number of antihypertensive drugs was reported in three studies in the review of Satoh (2019) and seven additional studies (Araujo Castro, 2022; Buffolo, 2020; Katabami, 2019; Meng, 2019; Puar, 2020; Wada, 2017; Zavatta, 2019).

The review of **Satoh (2019)**, **Buffolo (2020)**, **Meng (2019)** and **Wada (2017)** reported mean number of antihypertensive drugs. **Araujo Castro (2022)** reported in-between treatment difference in number of antihypertensive drugs. Because of the heterogeneity of the studies due to difference in study population, intervention, reporting of the outcome and duration of follow-up, the pooled results are not displayed (Figure 5).



Footnotes

- (1) Data extracted from Satoh (2019)
- (2) FU 6 months
- (3) Data extracted from Satoh (2019)
- (4) FU 22.05 months for intervention group
- (5) Data extracted from Satoh (2019)
- (6) FU 6 months
- (7) FU 1.5 years for the intervention group

Figure 5. Outcome number of hypertensive drugs with adrenalectomy versus MRA

Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom, I²: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

Katabami (2019) reported median daily defined dose of antihypertensive drugs of -1.0 (IQR -1.9-0.0) in the adrenalectomy group and 0.5 (IQR -0.1-2.0) in the MRA treatment group.

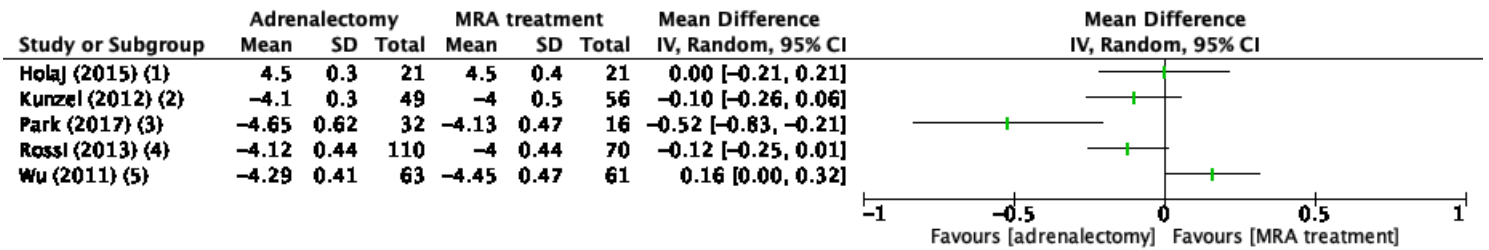
Puar (2020) reported median change in number of antihypertensive drugs of -1.0 (IQR -2.0-0.0) in the adrenalectomy group and 0.0 (IQR -1.0-1.0) in the MRA treatment group.

Normokalemia

One study reported normalization of serum potassium levels (Katabami, 2019). One study described average serum potassium levels at follow-up in the different treatment groups (Satoh, 2019) and one study reported percentage of patients with hypokalemia at follow-up in both groups (Meng, 2019).

Katabami (2019) reported normalization of serum potassium levels in 55 patients (100%) in the adrenalectomy group and in 50 patients (90.9%) in the MRA treatment group.

The review of **Satoh (2019)** reported mean end-of-study serum potassium levels in the adrenalectomy group and MRA treatment group. Because of the heterogeneity of the studies due to difference in study population, intervention, reporting of the outcome and duration of follow-up, the pooled results are not displayed.



Footnotes

- (1) Data extracted from Satoh (2019)
- (2) Data extracted from Satoh (2019)
- (3) Data extracted from Satoh (2019)
- (4) Data extracted from Satoh (2019)
- (5) Data extracted from Satoh (2019)

Figure 6. Outcome normokalemia with adrenalectomy versus MRA

Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom, I²: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

Meng (2019) reported the percentage of patients with hypokalemia at follow-up. In the adrenalectomy group no patients (0%) experience hypokalemia, in the MRA treatment group 4 patients (13.3%) experienced hypokalemia.

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.

Blood pressure control

The level of evidence regarding the outcome measure **blood pressure control** was downgraded by three levels because of study limitations (-1; risk of bias regarding confounding reporting, confounding analysis and selection bias), conflicting results (-1; inconsistency because of clinical and methodological heterogeneity) and number of included patients (-1; imprecision because of low sample size). The level of evidence was therefore graded as very low.

Cardiovascular morbidity and mortality

None of the included studies reported cardiovascular morbidity and mortality.

Cardiovascular events

The level of evidence regarding the outcome measure **cardiovascular events** was downgraded by three levels because of study limitations (-1; risk of bias regarding confounding report, confounding analysis and adequate follow-up); conflicting results (-1; inconsistency because of clinical and methodological heterogeneity) and number of included patients (-1; imprecision because of low sample size and small number of events per arm). The level of evidence was therefore graded as very low.

Quality of life

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias regarding selection bias, assessment of exposure, confounding assessment and analysis) and number of included patients (-1; imprecision because of low sample size and the confidence interval are including the possibility of a positive effect or no effect).

The level of evidence was therefore graded as very low.

Number of anti-hypertensive drugs

The level of evidence regarding the outcome measure **number of antihypertensive drugs** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias regarding selection bias, confounding assessment, confounding analysis and difference in follow-up) and number of included patients (-1; imprecision because of low sample size).

The level of evidence was therefore graded as very low.

Normokalemia

The level of evidence regarding the outcome measure **normokalemia** was downgraded by three levels because of study limitations (-1; risk of bias regarding confounding assessment and analysis), conflicting results (-1; inconsistency because of clinical and methodological heterogeneity) and number of included patients (-1; imprecision because of low sample size). The level of evidence was therefore graded as very low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the advantages and disadvantages of surgery versus medication for the treatment of patients with M. Conn (primary aldosteronism) on blood pressure control, number of antihypertensive drugs, normokalemia, (long-term) cardiovascular morbidity and mortality and quality of life.

P (Patients)	Patients with primary aldosteronism (M. Conn)
I (Intervention)	Adrenal surgery
C (Control)	Medication
O (Outcomes)	Blood pressure control, number of antihypertensive drugs, normokalemia, (long-term) cardiovascular morbidity and mortality, cardiovascular events and quality of life

Relevant outcome measures

The guideline development group considered *blood pressure control, cardiovascular morbidity and mortality, cardiovascular events and quality of life as a critical outcome measure for decision making and number of anti-hypertensive drugs and normokalemia as an important outcome measure for decision making.*

The guideline development group defined the outcome measures as follows:

- Blood pressure control: Systolic and diastolic blood pressure.
- Number of antihypertensive drugs: daily defined dose of drugs to control hypertension.
- Normokalemia: Normalization of potassium levels in the blood.

A priori, the working group did not define the outcome measures cardiovascular morbidity and mortality, cardiovascular events and quality of life, but used the definitions used in the studies.

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

Dichotomous outcomes (absolute difference)

- Normokalemia: 35%
- Cardiovascular morbidity 31%
- Cardiovascular mortality: 31%
- Cardiovascular events: 35%

Continuous outcomes (mean difference):

- Blood pressure control: 10mmHg
- Number of antihypertensive drugs: daily defined dose of >1
- Quality of life: EQ5D MCID: 0.18 and SF-36: 5.00 (Coretti, 2014; Ogura, 2020)

Search and select (Methods)

Initially the databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 15 February 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 114 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, randomized-controlled trial, prospective or retrospective observational cohort studies;
- Articles written in English or Dutch

Seven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, five studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). The review of Satoh (2019) and an RCT (Velema, 2018) were included. An update of the search was performed to search for observational studies after the search date of Satoh (2019) (24 August 2017). The updated systematic literature search resulted in another 542 hits. Twenty-seven studies were selected based on title and abstract screening and fifteen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), twelve additional studies were included.

Results

One systematic review, one RCT and twelve additional cohort 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-05-2024

Laatst geautoriseerd : 07-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referentie

Referenties

- Ahmed AH, Gordon RD, Sukor N, Pimenta E, Stowasser M. Quality of life in patients with bilateral primary aldosteronism before and during treatment with spironolactone and/or amiloride, including a comparison with our previously published results in those with unilateral disease treated surgically. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96(9):2904-11. doi: 10.1210/jc.2011-0138. Epub 2011 Jul 21. PMID: 21778218.
- Araujo-Castro M, Paja Fano M, González Boillos M, Pla Peris B, Pascual-Corrales E, García Cano AM, Parra Ramírez P, Rojas-Marcos PM, Ruiz-Sanchez JG, Vicente Delgado A, Gómez Hoyos E, Ferreira R, García Sanz I, Díaz Guardiola P, García González JJ, Perdomo CM, Morales M, Hanzu FA. Evolution of the cardiometabolic profile of primary hyperaldosteronism patients treated with adrenalectomy and with mineralocorticoid receptor antagonists: results from the SPAIN-ALDO Registry. *Endocrine.* 2022 Jun;76(3):687-696. doi: 10.1007/s12020-022-03029-4. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35275344.
- Buffolo F, Cavaglià G, Burrello J, Amongero M, Tetti M, Pecori A, Sconfienza E, Veglio F, Mulatero P, Monticone S. Quality of life in primary aldosteronism: A prospective observational study. *Eur J Clin Invest.* 2021 Mar;51(3):e13419. doi: 10.1111/eci.13419. Epub 2020 Oct 14. PMID: 32997795.
- Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, Sechi LA. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension.* 2007 Nov;50(5):911-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095448. Epub 2007 Sep 24. PMID: 17893375.
- Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, Sechi LA. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 2008 Jan 14;168(1):80-5. doi: 10.1001/archinternmed.2007.33. PMID: 18195199.
- Catena C, Colussi GL, Marzano L, Sechi LA. Predictive factors of left ventricular mass changes after treatment of primary aldosteronism. *Horm Metab Res.* 2012 Mar;44(3):188-93. doi: 10.1055/s-0032-1301902. Epub 2012 Feb 20. PMID: 22351477.
- Chang YH, Chung SD, Wu CH, Chueh JS, Chen L, Lin PC, Lin YH, Huang KH, Wu VC, Chu TS; TAIPAI Study Group. Surgery decreases the long-term incident stroke risk in patients with primary aldosteronism. *Surgery.* 2020 Feb;167(2):367-377. doi: 10.1016/j.surg.2019.08.017. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31676114.
- Chen YY, Lin YH, Huang WC, Chueh E, Chen L, Yang SY, Lin PC, Lin LY, Lin YH, Wu VC, Chu TS, Wu KD. Adrenalectomy Improves the Long-Term Risk of End-Stage Renal Disease and Mortality of Primary Aldosteronism. *J Endocr Soc.* 2019 Mar 25;3(6):1110-1126. doi: 10.1210/js.2019-00019. PMID: 31086833; PMCID: PMC6507624.
- Chen YL, Xu TY, Xu JZ, Zhu LM, Li Y, Wang JG. A Prospective Comparative Study on Cardiac Alterations After Surgery and Drug Treatment of Primary Aldosteronism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Nov 11;12:770711. doi: 10.3389/fendo.2021.770711. PMID: 34867814; PMCID: PMC8632631.
- Coretti S, Ruggeri M, McNamee P. The minimum clinically important difference for EQ-5D index: a critical review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014 Apr;14(2):221-33. doi: 10.1586/14737167.2014.894462. PMID: 24625040.
- Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJS, Groenewoud HJMM, Velema M, Spiering W, Kołodziejczyk-Kruk S, Arntz M, Kądziała J, Langenhuijsen JF, Kerstens MN, van den Meiracker AH, van den Born BJ, Sweep FCGJ, Hermus ARMM, Januszewicz A, Ligthart-Naber AF, Makai P, van der Wilt GJ, Lenders JWM, Deinum J; SPARTACUS Investigators. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Sep;4(9):739-746. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30100-0. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27325147.
- Fourkotis V, Vonend O, Diederich S, Fischer E, Lang K, Endres S, Beuschlein F, Willenberg HS, Rump LC, Allolio B, Reincke M, Quinkler M; Mephisto Study Group. Effectiveness of eplerenone or spironolactone treatment in preserving renal function in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol.* 2012 Dec 10;168(1):75-81. doi: 10.1530/EJE-12-0631. PMID: 23033260.
- Giacchetti G, Ronconi V, Turchi F, Agostinelli L, Mantero F, Rilli S, Boscaro M. Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: an observational study. *J Hypertens.* 2007 Jan;25(1):177-86. doi: 10.1097/HJH.0b013e3280108e6f. PMID: 17143190.
- Haze T, Hirawa N, Yano Y, Tamura K, Kurihara I, Kobayashi H, Tsuiki M, Ichijo T, Wada N, Katabami T, Yamamoto K, Oki K, Inagaki N, Okamura S, Kai T, Izawa S, Yamada M, Chiba Y, Tanabe A, Naruse M. Association of aldosterone and blood pressure with the risk for cardiovascular events after treatments in primary aldosteronism. *Atherosclerosis.* 2021 May;324:84-90. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.033. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33831673.
- Holaj R, Rosa J, Zelinka T, Štrauch B, Petrák O, Indra T, Šomlóová Z, Michalský D, Novák K, Wichterle D, Widimský J Jr. Long-term effect of specific treatment of primary aldosteronism on carotid intima-media thickness. *J Hypertens.* 2015 Apr;33(4):874-82; discussion 882. doi: 10.1097/HJH.0000000000000464. PMID: 25490707; PMCID: PMC4354456.

- Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Renal Outcomes in Medically and Surgically Treated Primary Aldosteronism. *Hypertension*. 2018 Sep;72(3):658-666. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11568. PMID: 29987110; PMCID: PMC6202119.
- Indra T, Holaj R, Štrauch B, Rosa J, Petrák O, Šomlóová Z, Widimský J Jr. Long-term effects of adrenalectomy or spironolactone on blood pressure control and regression of left ventricle hypertrophy in patients with primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015 Dec;16(4):1109-17. doi: 10.1177/1470320314549220. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25271250.
- Iwakura Y, Morimoto R, Kudo M, Ono Y, Takase K, Seiji K, Arai Y, Nakamura Y, Sasano H, Ito S, Satoh F. Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: renal outcome of 213 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 May;99(5):1593-8. doi: 10.1210/jc.2013-2180. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24285678.
- Katabami T, Fukuda H, Tsukiyama H, Tanaka Y, Takeda Y, Kurihara I, Ito H, Tsuki M, Ichijo T, Wada N, Shibayama Y, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Takahashi K, Fujita M, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Yanase T, Suzuki T, Naruse M; JPAS/JRAS Study Group. Clinical and biochemical outcomes after adrenalectomy and medical treatment in patients with unilateral primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2019 Jul;37(7):1513-1520. doi: 10.1097/HJH.0000000000002070. PMID: 31145370.
- Künzel HE, Apostolopoulou K, Pallauf A, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Fischer E, Brand V, Bidlingmaier M, Endres S, Beuschlein F, Reincke M. Quality of life in patients with primary aldosteronism: gender differences in untreated and long-term treated patients and associations with treatment and aldosterone. *J Psychiatr Res*. 2012 Dec;46(12):1650-4. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.08.025. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23017810.
- Meng X, Ma WJ, Jiang XJ, Lu PP, Zhang Y, Fan P, Cai J, Zhang HM, Song L, Wu HY, Zhou XL, Lou Y. Long-term blood pressure outcomes of patients with adrenal venous sampling-proven unilateral primary aldosteronism. *J Hum Hypertens*. 2020 Jun;34(6):440-447. doi: 10.1038/s41371-019-0241-8. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31488861.
- Mulatero P, Monticone S, Bertello C, Viola A, Tizzani D, Iannaccone A, Crudo V, Burrello J, Milan A, Rabbia F, Veglio F. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4826-33. doi: 10.1210/jc.2013-2805. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24057288.
- Murck H, Adolf C, Schneider A, Schlageter L, Heinrich D, Ritzel K, Sturm L, Quinkler M, Beuschlein F, Reincke M, Künzel H. Differential effects of reduced mineralocorticoid receptor activation by unilateral adrenalectomy vs mineralocorticoid antagonist treatment in patients with primary aldosteronism - Implications for depression and anxiety. *J Psychiatr Res*. 2021 May;137:376-382. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.02.064. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33761426.
- Nakamaru R, Yamamoto K, Akasaka H, Rakugi H, Kurihara I, Yoneda T, Ichijo T, Katabami T, Tsuki M, Wada N, Yamada T, Kobayashi H, Tamura K, Ogawa Y, Kawashima J, Inagaki N, Fujita M, Watanabe M, Kamemura K, Okamura S, Tanabe A, Naruse M; JPAS/JRAS Study Group. Age-stratified comparison of clinical outcomes between medical and surgical treatments in patients with unilateral primary aldosteronism. *Sci Rep*. 2021 Mar 25;11(1):6925. doi: 10.1038/s41598-021-86290-3. PMID: 33767283; PMCID: PMC7994572.
- Ogura K, Yakoub MA, Christ AB, Fujiwara T, Nikolic Z, Boland PJ, Healey JH. What Are the Minimum Clinically Important Differences in SF-36 Scores in Patients with Orthopaedic Oncologic Conditions? *Clin Orthop Relat Res*. 2020 Sep;478(9):2148-2158. doi: 10.1097/CORR.0000000000001341. PMID: 32568896; PMCID: PMC7431256.
- Park KS, Kim JH, Yang YS, Hong AR, Lee DH, Moon MK, Choi SH, Shin CS, Kim SW, Kim SY. Outcomes analysis of surgical and medical treatments for patients with primary aldosteronism. *Endocr J*. 2017 Jun 29;64(6):623-632. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0530. Epub 2017 Apr 29. PMID: 28458337.
- Puar TH, Loh LM, Loh WJ, Lim DST, Zhang M, Tan PT, Lee L, Swee DS, Khoo J, Tay D, Tan SY, Zhu L, Gani L, King TF, Kek PC, Foo RS. Outcomes in unilateral primary aldosteronism after surgical or medical therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Feb;94(2):158-167. doi: 10.1111/cen.14351. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33058182.
- Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, Maiolino G, Cicala MV, Bisogni V, Mantero F, Pessina AC. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. *Hypertension*. 2013 Jul;62(1):62-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01316. Epub 2013 May 6. Erratum in: *Hypertension*. 2014 Dec;64(6):e7. PMID: 23648698.
- Satoh M, Maruhashi T, Yoshida Y, Shibata H. Systematic review of the clinical outcomes of mineralocorticoid receptor antagonist treatment versus adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *Hypertens Res*. 2019 Jun;42(6):817-824.

doi: 10.1038/s41440-019-0244-4. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30948836.

Sechi LA, Di Fabio A, Bazzocchi M, Uzzau A, Catena C. Intrarenal hemodynamics in primary aldosteronism before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1191-7. doi: 10.1210/jc.2008-2245. Epub 2009 Jan 13. PMID: 19141581; PMCID: PMC2682479.

Tan YK, Kwan YH, Teo DCL, Velema M, Deinum J, Tan PT, Zhang M, Khoo JJC, Loh WJ, Gani L, King TFJ, Tan EJH, Soh SB, Au VSC, Tay TL, Dacay LMQ, Ng KS, Wong KM, Wong ASY, Ng FC, Aw TC, Chan YHB, Tong KL, Lee SSG, Chai SC, Puar THK. Improvement in quality of life and psychological symptoms after treatment for primary aldosteronism: Asian Cohort Study. *Endocr Connect.* 2021 Jul 26;10(8):834-844. doi: 10.1530/EC-21-0125. PMID: 34223820; PMCID: PMC8346187.

Wada N, Shibayama Y, Umakoshi H, Ichijo T, Fujii Y, Kamemura K, Kai T, Sakamoto R, Ogo A, Matsuda Y, Fukuoka T, Tsuiki M, Suzuki T, Naruse M. Hyperkalemia in both surgically and medically treated patients with primary aldosteronism. *J Hum Hypertens.* 2017 Oct;31(10):627-632. doi: 10.1038/jhh.2017.38. Epub 2017 May 25. PMID: 28540931.

Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, Satoh F, Amar L, Quinkler M, Deinum J, Beuschlein F, Kitamoto KK, Pham U, Morimoto R, Umakoshi H, Prejbisz A, Kocjan T, Naruse M, Stowasser M, Nishikawa T, Young WF Jr, Gomez-Sanchez CE, Funder JW, Reincke M; Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PASO) investigators. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Sep;5(9):689-699. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30135-3. Epub 2017 May 30. PMID: 28576687; PMCID: PMC5572673.

Wu VC, Kuo CC, Wang SM, Liu KL, Huang KH, Lin YH, Chu TS, Chang HW, Lin CY, Tsai CT, Lin LY, Chueh SC, Kao TW, Chen YM, Chiang WC, Tsai TJ, Ho YL, Lin SL, Wang WJ, Wu KD; TAIPAI Study Group. Primary aldosteronism: changes in cystatin C-based kidney filtration, proteinuria, and renal duplex indices with treatment. *J Hypertens.* 2011 Sep;29(9):1778-86. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283495cbb. PMID: 21738054.

Wu VC, Wang SM, Chang CH, Hu YH, Lin LY, Lin YH, Chueh SC, Chen L, Wu KD. Long term outcome of Aldosteronism after target treatments. *Sci Rep.* 2016 Sep 2;6:32103. doi: 10.1038/srep32103. Erratum in: *Sci Rep.* 2017 Mar 24;7:45249. PMID: 27586402; PMCID: PMC5009379.

Zavatta G, Di Dalmazi G, Pizzi C, Bracchetti G, Mosconi C, Balacchi C, Pagotto U, Vicennati V. Larger ascending aorta in primary aldosteronism: a 3-year prospective evaluation of adrenalectomy vs. medical treatment. *Endocrine.* 2019 Mar;63(3):470-475. doi: 10.1007/s12020-018-1801-3. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30430353.

Behandeling Cushing

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling voor het ACTH-onafhankelijk syndroom van Cushing op basis van bilaterale bijniervergroting?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de rol van chirurgie bij patiënten met een ACTH-onafhankelijk syndroom van Cushing op basis van bilaterale bijniervergroting?
2. Indien de patiënt in aanmerking komt voor een chirurgische behandeling, wat heeft dan de voorkeur: het verwijderen van de grootste bijnier of bilaterale extirpatie?

Aanbeveling

Overweeg bij patiënten met een ACTH-onafhankelijk syndroom van Cushing op basis van een bilaterale bijniervergroting, een unilaterale adrenalectomie van de bijnier met de grootste laesie om een biochemische remissie van hypercortisolisme te bereiken zonder permanente bijnierschorsinsufficiëntie te veroorzaken.

Overwegingen

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

Het is tot op heden onduidelijk wat de optimale behandeling voor het ACTH-onafhankelijk syndroom van Cushing op basis van bilaterale bijniervergroting is. Literatuuronderzoek leverde geen studies op die een directe vergelijking maakten tussen een adrenalectomie en medicatie (steroid synthese remmers) bij deze patiëntengroep waarin lichaamsgewicht, klinische symptomen of cardiovasculaire events werden gerapporteerd. Ook leverde literatuurstudies geen studies op die een directe vergelijking maakten tussen het verwijderen van de grootste bijnier en een bilaterale resectie wanneer de patiënt in aanmerking komt voor chirurgie.

Rekening houdend met het gebrek aan vergelijkende data, zijn beschikbare observationele 'single arm' studies gebruikt om pragmatische/praktische aanbevelingen te doen, die tevens zijn gebaseerd op "expert-opinion".

Hoewel in de meeste gevallen niet beschouwd als eerstelijnsbehandeling, kan een bilaterale adrenalectomie een essentiële behandelingsoptie zijn voor patiënten met een refractair syndroom van Cushing. Het analyseren van literatuur uit drie decennia geeft aan dat bilaterale adrenalectomie een gerechtvaardigde veilige procedure is en onmiddellijk en grotendeels betrouwbaar succes biedt (Mishra, 2007; Paduraru, 2016; Porterfield, 2008). Beschikbare gegevens over het terugkeren van functionerend bijnierweefsel, incidentie van complicaties op lange termijn en strategieën om deze complicaties te voorkomen zijn dubbelzinnig en tonen de noodzaak aan van verdere studies. Sterfte moet worden geanalyseerd in een population-based studie cohort. De sterfte is onevenredig hoog in het eerste jaar na bilaterale Cushing, vandaar dat de klinische zorg zich moet richten op patiënten in deze periode (Ritzel, 2013). The American Association of Endocrine

Surgeons Guidelines for Adrenalectomy stellen voor om bij patiënten met bilaterale macronodulaire hyperplasie een unilaterale laparoscopische adrenalectomie te overwegen als een poging om biochemische remissie van hypercortisolisme te bereiken zonder permanente bijnierinsufficiëntie te veroorzaken (Yip, 2022).

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

Het voordeel van een bilaterale adrenalectomie bij patiënten met een ACTH-onafhankelijk syndroom van Cushing is dat de kans op een complete biochemische remissie het grootst is. Het komt echter wel met een prijs van een verhoogd risico op complicaties en zelfs sterfte. Het voordeel van een unilaterale adrenalectomie (van de meest aangedane bijnier) is dat er een gerede kans bestaat op biochemische genezing zonder bijnierschorsinsufficiëntie.

Bij de beslissing tot bilaterale of unilaterale adrenalectomie dient de voorkeur van de patiënt ook in ogenschouw genomen te worden ('samen beslissen'). Voor- en nadelen van beide behandelingen moeten vooraf met de patiënt besproken worden waarbij deze ook een persoonlijke afweging kan maken.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten afweging hier betreft met name de kosten voor levenslange medicatie bij een bijnierschorsinsufficiëntie bij een bilaterale bijnierresectie.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Overeenkomstig andere internationale wetenschappelijke organisaties achten wij het niet aanvaardbaar om patiënten een behandeling aan te bieden met een potentiële kans op sterfte (bijnierschorsinsufficiëntie bij bilaterale adrenalectomie) als er een goed alternatief is, nl een enkelzijdige adrenalectomie van de bijnier met de grootste afwijking.

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

De literatuur is niet eenduidig in een aanbeveling voor de chirurgische behandeling van patiënten met bilaterale bijniervergroting. Een bilaterale adrenalectomie lost in de regel wel het biochemische probleem op; de mate van complicaties/sterfte is echter wel significant hoog in deze groep. Een unilaterale adrenalectomie van de bijnier met de grootste laesie om een biochemische remissie van hypercortisolisme te bereiken zonder permanente bijnierschorsinsufficiëntie te veroorzaken, lijkt de beste weg om te bewandelen.

Onderbouwing

Achtergrond

Het endogeen syndroom van Cushing (CS) omvat ACTH-afhankelijke en ACTH-onafhankelijke etiologiën. De laatste is goed voor ongeveer 15-20% van de gevallen en wordt meestal geïnduceerd door unilaterale bijnieradenomen of bijniercarcinomen vergezeld van autonome cortisol secretie. ACTH-onafhankelijk CS wordt soms veroorzaakt door bilaterale bijnierschorslaesies, waaronder unilateraal functioneel adenoom met een contralaterale niet-functionele massa, bilaterale ACTH-onafhankelijke micro- of macronodulaire bijnierhyperplasie (AIMAH) en bilaterale primaire gepigmenteerde nodulaire bijnierschorsziekte (PPNAD). Het

bepalen van de aard en functie van bilaterale bijniermassa's is een uitdaging in de klinische praktijk. In enkele studies is een mogelijke rol voor bijniervene sampling onderzocht om de zijde met de hoogste cortisolproductie te bepalen. Bijniervene sampling met dit doel wordt nog niet routinematig toegepast.

Conclusies

Body weight, blood pressure, diabetes, clinical symptoms, osteoporosis, cardiovascular events, cortisol levels, quality of life, mortality

<p>- GRADE</p>	<p>No evidence was found regarding the effects of adrenalectomy when compared with medication in patients with ACTH-independent Cushing's syndrome with bilateral adrenal enlargement (PICO 1).</p> <p>No evidence was found regarding the effects of adrenalectomy of the most affected side compared with bilateral adrenalectomy in patients with ACTH-independent Cushing's syndrome with bilateral adrenal enlargement who are eligible for surgery (PICO 2).</p> <p><i>Source: -</i></p>
---------------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Not applicable.

Results

Body weight, blood pressure, diabetes, clinical symptoms, osteoporosis, cardiovascular events, cortisol levels, quality of life, mortality

No studies were found that directly compared adrenalectomy with medication in patients with ACTH-independent Cushing's syndrome with bilateral adrenal enlargement on the outcomes: body weight, blood pressure, diabetes, clinical symptoms, osteoporosis, cardiovascular events, cortisol levels, quality of life and mortality (PICO 1).

No studies were found that directly compared adrenalectomy of the most affected side with bilateral adrenalectomy in patients with ACTH-independent Cushing's syndrome with bilateral adrenal enlargement who are eligible for surgery on the outcomes: cortisol levels, body weight, blood pressure, diabetes, clinical symptoms, osteoporosis, cardiovascular events, quality of life and mortality (PICO 2).

Level of evidence of the literature

Body weight, blood pressure, diabetes, clinical symptoms, osteoporosis, cardiovascular events, cortisol levels, quality of life, mortality

The level of evidence for the comparison adrenalectomy versus medication could not be assessed for the selected outcomes since no appropriate studies were found (PICO 1).

The level of evidence for the comparison adrenalectomy of the most affected side versus bilateral adrenalectomy could not be assessed for the selected outcomes since no appropriate studies were found (PICO 2).

Zoeken en selecteren

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

1: What are the beneficial and harmful effects of surgery compared to medication (steroid synthesis inhibitors) in patients with ACTH-independent Cushing’s syndrome on body weight, clinical symptoms, and cardiovascular events?

PICO 1)

P (Patients)	patients with ACTH-independent Cushing’s syndrome with bilateral adrenal enlargement
I (Intervention)	adrenalectomy
C (Control)	medication (steroid synthesis inhibitors)
O (Outcomes)	body weight, blood pressure, diabetes, clinical symptoms (fatigue, general malaise, musculoskeletal complaints), osteoporosis, cardiovascular events, cortisol levels, quality of life, mortality

2: What are the beneficial and harmful effects of adrenalectomy of the largest adrenal gland compared to bilateral adrenalectomy in patients with ACTH-independent Cushing’s syndrome who are eligible for surgery?

PICO 2)

P (Patients)	patients with ACTH-independent Cushing’s syndrome with bilateral adrenal enlargement who are eligible for surgery
I (Intervention)	adrenalectomy of the most affected side (unilateral)
C (Control)	bilateral adrenalectomy
O (Outcomes)	cortisol levels, body weight, blood pressure, diabetes, clinical symptoms (fatigue, general malaise, musculoskeletal complaints), osteoporosis, cardiovascular events, quality of life, mortality

Relevant outcome measures

PICO 1)

The guideline development group considered body weight, clinical symptoms and cardiovascular events as a critical outcome measure for decision making; and blood pressure, diabetes, osteoporosis, cortisol levels, quality of life and mortality as an important outcome measure for decision making.

PICO 2)

The guideline development group considered cortisol levels as a critical outcome measure for decision making; and body weight, blood pressure, diabetes, clinical symptoms, osteoporosis, cardiovascular events, quality of life, mortality as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above.

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

- Body weight: Absolute difference >5%
- Blood pressure: 10 mmHg
- Diabetes: GRADE standard limits of 25% for dichotomous outcome measures (RR <0.80 or RR >1.25)
- Clinical symptoms
 - Fatigue: A minimal difference of 0.5 points on the Fatigue Severity Scale or a difference of a similar magnitude on other fatigue assessment instruments
 - General malaise: GRADE standard limits of 10% for continuous outcome measures (RR<0.91 or RR>1.1)
 - Musculoskeletal complaints: GRADE standard limits of 10% for continuous outcome measures (RR<0.91 or RR>1.1)
- Osteoporosis: GRADE standard limits of 25% for dichotomous outcome measures (RR <0.80 or RR >1.25)
- Cortisol levels: GRADE standard limits of 10% for continuous outcome measures (RR<0.91 or RR>1.1)
- Cardiovascular events: Absolute difference >5% for lethal complications, or >25% for serious complications
- Quality of life: A minimal difference of 10 points on the CushingQOL questionnaire or a difference of a similar magnitude on other quality of life instruments
- Mortality: Absolute difference >5%

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2010 until 09-01-2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 332 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICO's;
- The intervention and comparison had to be as defined in the PICO and reported at least one of the outcomes as defined in the PICO's;
- Research type: Systematic review; RCT
- Articles written in English or Dutch

Ten studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 10 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included for both PICO's.

Results

No studies were included in the analysis of the literature.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-05-2024

Laatst geautoriseerd : 07-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Mishra AK, Agarwal A, Gupta S, Agarwal G, Verma AK, Mishra SK. Outcome of adrenalectomy for Cushing's syndrome: experience from a tertiary care center. World J Surg. 2007 Jul;31(7):1425-32. doi: 10.1007/s00268-007-9067-6. Epub 2007 May 30. PMID: 17534556.
- Paduraru DN, Nica A, Carsote M, Valea A. Adrenalectomy for Cushing's syndrome: do's and don'ts. J Med Life. 2016 Oct-Dec;9(4):334-341. PMID: 27928434; PMCID: PMC5141390.
- Porterfield JR, Thompson GB, Young WF Jr, Chow JT, Fryrear RS, van Heerden JA, Farley DR, Atkinson JL, Meyer FB, Abboud CF, Nippoldt TB, Natt N, Erickson D, Vella A, Carpenter PC, Richards M, Carney JA, Larson D, Schleck C, Churchward M, Grant CS. Surgery for Cushing's syndrome: an historical review and recent ten-year experience. World J Surg. 2008 May;32(5):659-77. doi: 10.1007/s00268-007-9387-6. PMID: 18196319.
- Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J, Reincke M. Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Oct;98(10):3939-48. doi: 10.1210/jc.2013-1470. Epub 2013 Aug 16. PMID: 23956347.
- Yip L, Duh QY, Wachtel H, Jimenez C, Sturgeon C, Lee C, Velázquez-Fernández D, Berber E, Hammer GD, Bancos I, Lee JA, Marko J, Morris-Wiseman LF, Hughes MS, Livhits MJ, Han MA, Smith PW, Wilhelm S, Asa SL, Fahey TJ 3rd, McKenzie TJ, Strong VE, Perrier ND. American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Adrenalectomy: Executive Summary. JAMA Surg. 2022 Oct 1;157(10):870-877. doi: 10.1001/jamasurg.2022.3544. PMID: 35976622; PMCID: PMC9386598.

Autonome cortisol (hyper)secretie (subklinische Cushing)

Uitgangsvraag

Wanneer dient er tot resectie over gegaan te worden bij milde autonome cortisol (hyper)secretie, voorheen subklinische Cushing genoemd?

Aanbeveling

Overweeg een adrenalectomie, te bespreken in een multidisciplinair overleg bij voorkeur in hierop gespecialiseerd centrum, bij een patiënt met autonome cortisol productie op basis van een bijnierincidentaalom, mede in het kader van eventuele andere (cardiovasculaire) risicofactoren (bloeddruk en lipidspectrum), osteoporose en diabetes. Factoren die bij de individuele patiënt meegenomen moeten worden met betrekking tot de behandelbeslissing zijn:

- Leeftijd
- Geslacht
- Gezondheid
- Comorbiditeiten (hypertensie, osteoporose, diabetes)
- Uitslag dexamethason suppressie test (cortisol >50 nmol/l)
- Voorkeur van de patiënt

Pas adequate secundaire preventie en follow-up toe bij patiënten met autonome cortisol productie van een bijnierincidentaalom op cardiovasculaire risicofactoren, osteoporose en diabetes.

Overwegingen

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

Er is een literatuuronderzoek verricht naar de vergelijking tussen adrenalectomie versus geen adrenalectomie bij patiënten met autonome cortisol (hyper)secretie (subklinische Cushing) en gedetecteerde bijnier laesie. Er zijn twee systematische reviews op basis van observationeel onderzoek en één RCT geïncludeerd die deze vergelijking hebben onderzocht. Voor de cruciale uitkomstmaten werd gevonden dat patiënten die een adrenalectomie hadden ondergaan vaker verbetering van bloeddruk, diabetes en dyslipidemie hadden (niet altijd klinisch relevant). Voor de belangrijke uitkomstmaten osteoporose, myocardinfarct, beroerte en mortaliteit werd geen bewijs gevonden. Voor alle uitkomstmaten was de bewijskracht zeer laag, hier ligt dus een kennislacune. De lage bewijskracht werd met name veroorzaakt door beperkingen in de studies en resultaten van lage precisie. Door de zeer lage bewijskracht zal de keuze voor het wel of niet behandelen met adrenalectomie dus afhangen van andere factoren, zoals bijvoorbeeld comorbiditeiten van de patiënt of de eigen voorkeur van de patient. Bij patiënten bij wie er een hoog (anesthesiologisch) operatierisico is, zal de voorkeur niet uitgaan naar een operatie. Denk hierbij aan comorbiditeiten zoals cardiopulmonale aandoeningen of morbide obesitas. Voor patiënten bij wie het gevonden incidentaalom op basis van verricht onderzoek (beeldvorming, labonderzoek) een verhoogde kans heeft dat het een maligniteit betreft, of middels biochemische activiteit leidt tot klinische klachten, gelden de aanbevelingen gedaan in de overige module van deze richtlijn.

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

Het besluit tot al dan niet een adrenalectomie moet in goed overleg met de patiënt genomen worden. De voorkeuren van de patiënt zijn hierin van groot belang. Wat de beste voortgang is na de bevinding van een (goedaardig) bijnierincidentaloom met autonome, subklinische cortisol productie, is niet met bewijs onderbouwd en met zekerheid te zeggen. Het is wel mede afhankelijk van de mate van cortisol overproductie en de duur en aanwezigheid van comorbiditeiten zoals hypertensie, diabetes, lipidemie, eventueel osteoporose, etc. Met name moeilijk behandelbare diabetes en moeilijk behandelbare hypertensie zou een aanvullende reden tot operatie kunnen zijn.

Kosten (middelenbeslag)

Kosteneffectiviteit van een dergelijke adrenalectomie dient afgezet te worden tegen de behaalde QALY's door de postoperatief mogelijk beter controleerbare diabetes, tensie- en lipidenwaarden. Hierin zal meegenomen moeten worden de kosten die eventueel bespaard worden bij minder medicatiegebruik. De genoemde klachten betreffen een zeer breed spectrum en de ervaren klachten door patiënten lopen vermoedelijk zeer uiteen, daarom is het niet goed mogelijk een homogene studiepopulatie te vinden waarbij dergelijke kosten tussen de interventies adequaat vergeleken kunnen worden. De werkgroep is van mening dat een hogere toename van comorbiditeit op basis van de autonome cortisol overproductie wel sneller de aan de operatie gerelateerde kosten zou kunnen rechtvaardigen. Daarin dient echter te worden meegenomen dat naast de financiële kosten, ook rekening gehouden moet worden met het (eenmalig) verhoogde complicatierisico.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Verschillende studies tonen aan dat er een verbetering optreedt van de cruciale uitkomstmaten dyslipidemie, hypertensie en diabetes na een verrichte adrenalectomie bij patiënten met subklinische Cushing. De kosten van een operatie wegen zeker op tegen de macro-economische lasten van bovengenoemde uitkomstmaten. Een eventuele toename van chirurgische ingrepen op basis van deze diagnose kan in potentie een langere wachttijd impliceren; we verwachten echter niet dat dit tot grote problemen zal leiden.

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

Meerdere studies tonen een verbetering van de cruciale uitkomstmaten dyslipidemie, hypertensie en diabetes na verrichte adrenalectomie bij patiënten met subklinische Cushing. Getuige de relatieve lage betrouwbaarheid van deze uitkomstmaten kan de werkgroep echter niet zonder meer een adrenalectomie aanbevelen als best beschikbare therapie. Keuze hierover blijft een gezamenlijke overweging van arts en patiënt, welke in goed overleg genomen dient te worden en vermoedelijk mede afhankelijk zal zijn van de door patiënt ervaren klachten in het kader van zijn/haar comorbiditeiten. Ten aanzien van osteoporose, myocardinfarct of herseninfarct is geen bewijs aan te dragen voor een verminderd risico of ziektelast na het uitvoeren van een adrenalectomie. De werkgroep kan derhalve geen chirurgie adviseren ter preventie van deze uitkomstmaten.

Onderbouwing

Achtergrond

Autonome cortisol hypersecretie is een endocriene stoornis welke kan worden gevonden bij patiënten met een bijnierincidentaloom. Deze incidentalomen kunnen leiden tot ACTH-onafhankelijk verhoogde cortisol

secretie, welke geen klassieke klachten geven maar wel metabole problemen kunnen geven met daarbij een verhoogd risico op cardiovasculaire events en osteoporose. In deze module wordt er een handvat gegeven in het management van het incidentaloos met autonome cortisol (hyper)secretie.

Conclusies

Hypertension (critical)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of adrenalectomy on hypertension when compared with no adrenalectomy in patients with autonomous cortisol (hyper)secretion (subclinical Cushing) and detected adrenal lesion.</p> <p><i>Source: Bancos, 2016; Morelli, 2022; Petramala, 2017</i></p>
---------------------------	---

Blood pressure (critical)

Systolic blood pressure and diastolic blood pressure

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of adrenalectomy on systolic blood pressure when compared with no adrenalectomy in patients with autonomous cortisol (hyper)secretion (subclinical Cushing) and detected adrenal lesion.</p> <p><i>Source: Bancos, 2016; Morelli, 2022</i></p>
---------------------------	---

Diabetes Mellitus (critical)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of adrenalectomy on Diabetes Mellitus when compared with no adrenalectomy in patients with autonomous cortisol (hyper)secretion (subclinical Cushing) and detected adrenal lesion.</p> <p><i>Source: Bancos, 2016; Morelli, 2022; Petramala, 2017</i></p>
---------------------------	--

Dyslipidemia (critical)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of adrenalectomy on dyslipidemia when compared with no adrenalectomy in patients with autonomous cortisol (hyper)secretion (subclinical Cushing) and detected adrenal lesion.</p> <p><i>Source: Bancos, 2016; Morelli, 2022</i></p>
---------------------------	--

Osteoporosis (important)

No GRADE	<p>No evidence was found regarding the effect of adrenalectomy on osteoporosis when compared with no adrenalectomy in patients with autonomous cortisol (hyper)secretion (subclinical Cushing) and detected adrenal lesion.</p> <p><i>Source: -</i></p>
---------------------	---

Myocardial infarction (important)

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of adrenalectomy on myocardial infarction when compared with no adrenalectomy in patients with autonomous cortisol (hyper)secretion (subclinical Cushing) and detected adrenal lesion. <i>Source: -</i>
---------------------	---

Cerebrovascular accident (important)

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of adrenalectomy on cerebrovascular accident when compared with no adrenalectomy in patients with autonomous cortisol (hyper)secretion (subclinical Cushing) and detected adrenal lesion. <i>Source: -</i>
---------------------	--

Mortality (important)

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of adrenalectomy on mortality when compared with no adrenalectomy in patients with autonomous cortisol (hyper)secretion (subclinical Cushing) and detected adrenal lesion. <i>Source: -</i>
---------------------	---

Samenvatting literatuurDescription of studiesSystematic reviews

The systematic review by **Bancos (2016)** studied the effect of adrenalectomy on cardiovascular risk factors compared with conservative management in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome. Original prospective and retrospective, comparative and non-comparative studies, containing at least five patients who underwent adrenalectomy, which analyzed adults with either non-functioning adrenal tumors or adrenal tumors with subclinical Cushing, and reporting outcomes of interest before and after adrenalectomy, were eligible for inclusion. Nonoriginal studies and case reports were excluded from the systematic review and meta-analysis. Electronic searches were performed in MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trial, Cochrane Database of Systematic Reviews, and Scopus on 17 November 2015. Outcome measures of interest were: hypertension, pre-diabetes or diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, body mass index, weight, fasting glucose concentrations, glycosylated hemoglobin, total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol. Data of 16 retrospective cohort studies, 9 prospective cohort studies and 1 randomized controlled trial, including a total of 584 patients with subclinical Cushing's syndrome were included in the systematic review of Bancos (2016). Of these 26 studies, 10 studies meet our PICO criteria (Azaka, 2011; Chiodini, 2010; Giordano, 2010; Guerrieri, 2010; Iacobone, 2012; Kawate, 2014; Ricciato, 2014; Rossi, 2000; Toniato, 2009; Tsuiki, 2008). Six were retrospective cohort studies, three were prospective cohort studies and one was a randomized controlled trial. These studies were performed in Italy (n=7) and Japan (n=3). Meta-analyses were performed for multiple outcome measures. Subgroup analyses were performed in three subgroups of patients stratified

based on dexamethasone suppression test cortisol cutoff, for the outcome measures hypertension and diabetes mellitus type 2. Important limitations of the current review were that definitions of subclinical Cushing's syndrome were heterogenous, there were significant differences between studies in how and when the outcomes of interest were assessed, definitions of comorbidities and of improvement were inconsistent, it was unclear what exactly conservative management was, and individual variables such as age, gender, and tumor size were not consistently reported.

The systematic review by **Khan (2019)** investigated the prevalence of cardiometabolic outcomes in nonfunctioning and subclinical cortisol secreting adrenal incidentalomas (AIs), comparing adrenalectomy to conservative treatment. Original retrospective, prospective, or cross-sectional studies, which analyzed patients with nonfunctioning and/or subclinical cortisol secreting adrenal incidentalomas, that reported at least two components of metabolic syndrome (diabetes, impaired glucose tolerance, fasting hyperinsulinemia, dyslipidemia, hypertension, and obesity/central adiposity) and the results of adrenalectomy or conservative management on these outcomes, were eligible for inclusion. Studies without biochemically confirmed subclinical hypercortisolism, studies only reporting preoperative data or insufficient postoperative data, and case series and case reports including fewer than 10 operated patients were excluded. Electronic searches were performed in MEDLINE, Cochrane Controlled Trials Register (1960-2005), and EMBASE (1991-2005) from the date of each database's inception up to June 2018. Outcome measures were: prevalence of components of metabolic syndrome in subclinical cortisol secreting AIs and nonfunctioning AIs, and cardiometabolic outcomes of conservative management and adrenalectomy (diabetes, impaired glucose tolerance, fasting hyperinsulinemia, dyslipidemia, hypertension, and obesity/central adiposity). Data of 15 cohort studies, 1 randomized controlled trial, and 2 cross-sectional studies, including a total of 1722 patients were included. Of these 18 studies, 5 studies meet our PICO criteria, of which 4 studies are already included through Bancos (2016). Therefore, only 1 study was left to include (**Petramala, 2017**). This retrospective cohort study was performed in Italy. Khan (2019) did not perform any meta-analyses or subgroup analyses because of heterogeneity between the studies. Important limitations of the current review were the heterogeneity in definitions of subclinical cortisol secreting and in definitions of endpoints and outcomes, variation in follow-up length, variation in medical treatment for cardiovascular risk factors, and the content of conservative management.

RCTs

Morelli (2022) performed a randomized clinical trial to study the metabolic effect of adrenalectomy in patients with adrenal incidentalomas with possible autonomous cortisol secretion. Patients with age between 40 and 75 years, and diagnosis by imaging of unilateral AI larger than 1 cm with radiological features at computed tomography consistent with an adrenocortical adenoma (homogeneous and hypodense, Hounsfield units <10 or with proven radiological dimensional stability) were eligible for trial participation. In total, 62 patients were eligible and were randomized into two groups. The intervention group (n=31) received adrenalectomy intervention, in which the AI was removed. The control group (n=31) received the conservative approach, in which patients with borderline-elevated blood pressure or grade 1 hypertension, prediabetes, or overweight were suggested to follow intensive lifestyle behavior changes, and patients with grade 2-3 hypertension, not fully controlled diabetes, obesity, or dyslipidemia were addressed to cardiologists and/or diabetologists. The duration of the follow-up was 6 months. The study reported the following relevant outcome measures: patients with obesity, body weight change, patients with dyslipidemia, dyslipidemia

control, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, patients with hypertension, hypertension grade, blood pressure control, patients with diabetes mellitus, patients with impaired glucose tolerance/impaired fasting glucose, diabetes mellitus grade, glycometabolic control, and the association between blood pressure control improvement and surgical or conservative approach (adjusted for possible confounders).

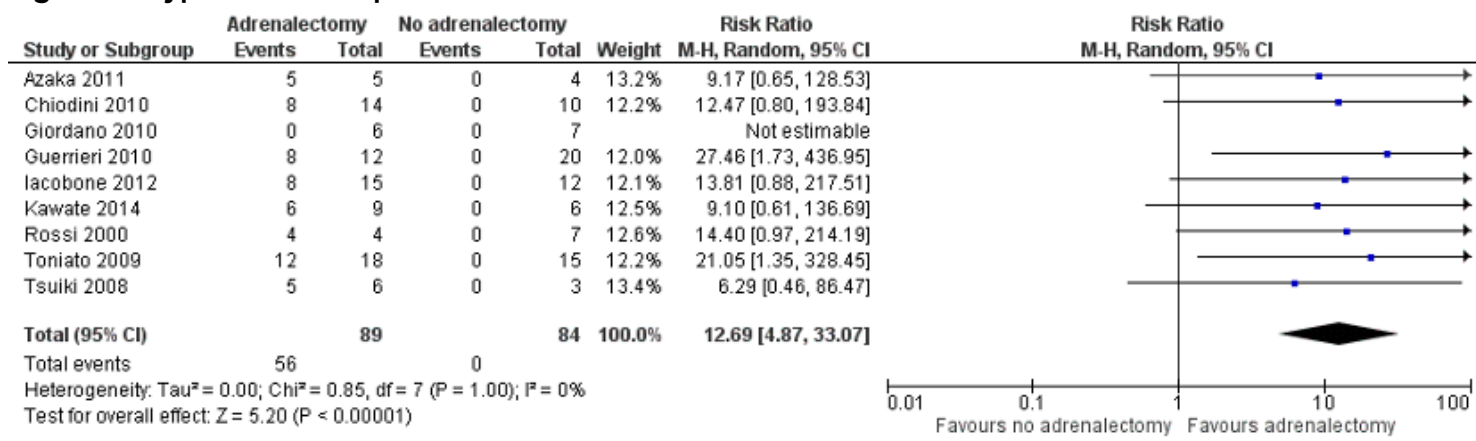
Results

Hypertension (critical)

Three studies reported the outcome measure hypertension (Bancos, 2016; Morelli, 2022; Petramala, 2017). Due to heterogenous presentation of the results, the results were not pooled, but presented separately.

Bancos (2016) reported hypertension improvement in nine studies. In total, 55 of 89 patients with hypertension who underwent adrenalectomy had hypertension improvement, and 0 of 84 patients with hypertension who did not undergo adrenalectomy had hypertension improvement. Pooled data of these nine studies showed a pooled risk ratio of 12.69 (95% CI 4.87 to 33.07), in favour of the patients who underwent adrenalectomy (Figure 1). This difference is considered clinically relevant.

Figure 1. Hypertension improvement



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

Petramala (2017) reported patients with hypertension. At baseline, 22 of the 26 patients (85%) who underwent adrenalectomy had hypertension, and 28 of the 44 patients (63.1%) who did not undergo adrenalectomy had hypertension. At follow-up, 15 of the 26 patients (58.82%) who underwent adrenalectomy had hypertension, and 32 of the 44 patients (72.5%) who did not undergo adrenalectomy had hypertension. The risk ratio at follow-up was 0.79 (95% CI 0.54 to 1.15), in favour of the patients who underwent adrenalectomy. This difference is considered clinically relevant.

Morelli (2022) reported the amount of patients with hypertension. In total, 14 of the 25 patients (56%) who underwent adrenalectomy had hypertension, and 22 of the 30 patients (73%) who did not undergo adrenalectomy had hypertension. The risk ratio was 0.76 (95% CI 0.51 to 1.15), in favour of the patients who underwent adrenalectomy. This difference is considered clinically relevant.

Blood pressure (critical)

Two studies reported several blood pressure outcome measures (Bancos, 2016; Morelli, 2022). These

outcomes are presented separately, and results were not pooled due to heterogenous presentation of the outcomes.

Systolic blood pressure

Two studies reported the outcome measure systolic blood pressure (Bancos, 2016; Morelli, 2022). As only two studies were included, the results were not pooled.

Bancos (2016) reported systolic blood pressure. The mean difference between the group of patients who underwent adrenalectomy and the group of patients who did not undergo adrenalectomy was -12.546 mmHg (95% CI -18.589 to -6.502), in favour of the patients who underwent adrenalectomy. This difference is considered clinically relevant.

Morelli (2022) reported systolic blood pressure. The patients who underwent adrenalectomy (n=25) had a mean systolic blood pressure of 133.2 mmHg (SD \pm 12.8 mmHg). The patients who did not undergo adrenalectomy (n=30) had a mean systolic blood pressure of 142.9 mmHg (SD \pm 16.7 mmHg). The mean difference between the groups was -9.70 mmHg (95% CI -17.50 to -1.90), in favour of the patients who underwent adrenalectomy. This difference is not considered clinically relevant.

Diastolic blood pressure

Two studies reported the outcome measure diastolic blood pressure (Bancos, 2016; Morelli, 2022). As only two studies were included, the results were not pooled.

Bancos (2016) reported diastolic blood pressure. The mean difference between the group of patients who underwent adrenalectomy and the group of patients who did not undergo adrenalectomy was -9.298 mmHg (95% CI -15.123 to -3.472), in favour of the patients who underwent adrenalectomy. This difference is not considered clinically relevant.

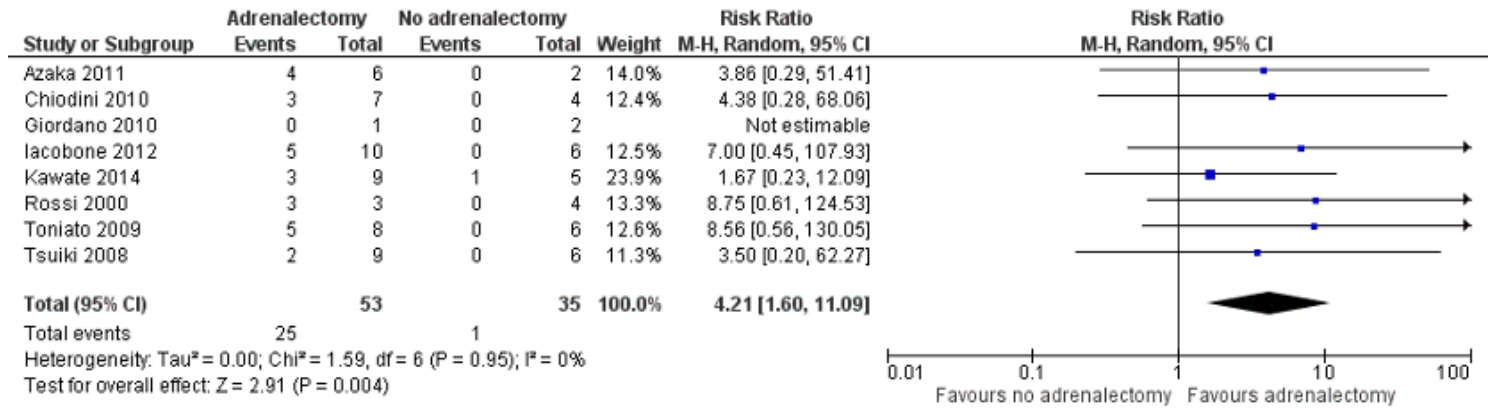
Morelli (2022) reported diastolic blood pressure. The patients who underwent adrenalectomy (n=25) had a mean diastolic blood pressure of 77.1 mmHg (SD \pm 8.9 mmHg). The patients who did not undergo adrenalectomy (n=30) had a mean diastolic blood pressure of 78 mmHg (SD \pm 10.7 mmHg). The mean difference between the groups was -0.90 mmHg (95% CI -6.08 to 4.28), in favour of the patients who underwent adrenalectomy. This difference is not considered clinically relevant.

Diabetes Mellitus (critical)

Three studies reported the outcome measure Diabetes Mellitus (Bancos, 2016; Morelli, 2022; Petramala, 2017). Due to study heterogeneity, the results were not pooled.

Bancos (2016) reported Diabetes Mellitus improvement in eight studies. In total, 25 of 53 patients with diabetes who underwent adrenalectomy had Diabetes Mellitus improvement, and 1 of 35 patients with diabetes who did not undergo adrenalectomy had Diabetes Improvement. Pooled data of these eight studies showed a pooled risk ratio of 4.21 (95% CI 1.60 to 11.09), in favour of the patients who underwent adrenalectomy (Figure 2). This difference is considered clinically relevant.

Figure 2. Diabetes Mellitus improvement



Z: p-value of overall effect; **df:** degrees of freedom; **I²:** statistical heterogeneity; **CI:** confidence interval.

Petramala (2017) reported Diabetes Mellitus improvement, normalization, or worsening. At baseline, 10 of the 26 patients (38%) who underwent adrenalectomy had diabetes, and 11 of the 44 patients (25%) who did not undergo adrenalectomy had diabetes. The risk ratio at baseline was 1.54 (95% CI 0.76 to 3.12), in favour of the patients who did not undergo adrenalectomy. At follow-up, 6 of the 26 patients (23.5%) who underwent adrenalectomy had diabetes, and 17 of the 44 patients (38.5%) who did not undergo adrenalectomy had diabetes. The risk ratio at follow-up was 0.60 (95% CI 0.27 to 1.32), in favour of the patients who underwent adrenalectomy. This difference is considered clinically relevant.

Morelli (2022) reported the amount of patients with Diabetes Mellitus. In total, 5 of the 25 patients (20%) who underwent adrenalectomy had Diabetes Mellitus, and 6 of the 30 patients (20%) who did not undergo adrenalectomy had Diabetes Mellitus. The risk ratio was 1.00 (95% CI 0.35 to 2.89). This means there was no difference between the groups.

Dyslipidemia (critical)

Two studies reported the outcome measure dyslipidemia (Bancos, 2016; Morelli, 2022).

Bancos (2016) reported dyslipidemia improvement in seven studies. In total, 18 of 80 patients with dyslipidemia who underwent adrenalectomy had dyslipidemia improvement, and 5 of 71 patients with dyslipidemia who did not undergo adrenalectomy had dyslipidemia improvement.

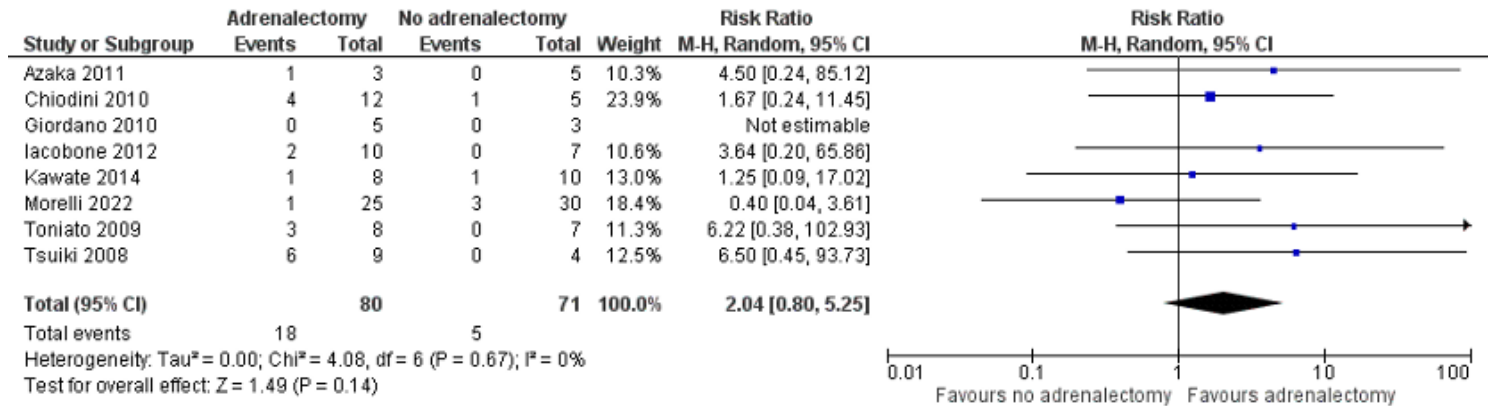
Morelli (2022) reported the amount of patients with dyslipidemia. In total, 15 of the 25 patients (60%) who underwent adrenalectomy had dyslipidemia, and 20 of the 30 patients (66.7%) who did not undergo adrenalectomy had dyslipidemia. The risk ratio was 0.90 (95% CI 0.60 to 1.35), in favour of the patients who underwent adrenalectomy. This difference is not considered clinically relevant.

Morelli (2022) reported dyslipidemia control. In total, 23 of the 25 patients (92%) who underwent adrenalectomy had a stable dyslipidemia level, and 23 of the 30 patients (76.7%) who did not undergo adrenalectomy had a stable dyslipidemia level. In total, 1 of the 25 patients (4%) who underwent adrenalectomy had a worse dyslipidemia level, and 4 of the 30 patients (13.3%) who did not undergo adrenalectomy had a worse dyslipidemia level. In total, 1 of the 25 patients (4%) who underwent

adrenalectomy had an improved dyslipidemia level, and 3 of the 30 patients (10%) who did not undergo adrenalectomy had an improved dyslipidemia level (Figure 3). The risk ratio was 0.40 (95% CI 0.04 to 3.61), in favour of the patients who underwent adrenalectomy. This difference is considered clinically relevant. The p-value for dyslipidemia control was 0.31.

Pooled data of these eight studies showed a pooled risk ratio of 2.04 (95% CI 0.80 to 5.25), in favour of the patients who underwent adrenalectomy (Figure 3). This difference is considered clinically relevant.

Figure 3. Dyslipidemia improvement



Z: p-value of overall effect; **df:** degrees of freedom; **I²:** statistical heterogeneity; **CI:** confidence interval.

Osteoporosis (important)

None of the studies reported the outcome measure osteoporosis.

Myocardial infarction (important)

None of the studies reported the outcome measure myocardial infarction.

Cerebrovascular accident (important)

None of the studies reported the outcome measure cerebrovascular accident.

Mortality (important)

None of the studies reported the outcome measure mortality.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure was based on systematic reviews of observational studies and an RCT and therefore starts low.

Hypertension (critical)

The level of evidence was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias, -1), and because the confidence interval exceeds the level for clinical relevance (imprecision, -1). The level of evidence is therefore very low.

Blood pressure (critical)

Systolic blood pressure and diastolic blood pressure

The level of evidence was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias, -1), and because the confidence interval exceeds the levels for clinical relevance (imprecision, -1). The level of evidence is therefore very low.

Diabetes Mellitus (critical)

The level of evidence was downgraded by 2 levels because of study limitations (risk of bias, -1), and because of the small amount of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is therefore very low.

Dyslipidemia (critical)

The level of evidence was downgraded by 3 levels because of study limitations (risk of bias, -1), and because the confidence interval exceeds the levels for clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence is therefore very low.

Osteoporosis (important)

The level of evidence regarding the outcome measure osteoporosis could not be graded, as the included studies did not report this outcome measure.

Myocardial infarction (important)

The level of evidence regarding the outcome measure myocardial infarction could not be graded, as the included studies did not report this outcome measure.

Cerebrovascular accident (important)

The level of evidence regarding the outcome measure cerebrovascular accident could not be graded, as the included studies did not report this outcome measure.

Mortality (important)

The level of evidence regarding the outcome measure mortality could not be graded, as the included studies did not report this outcome measure.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the beneficial and harmful effects of surgery compared to watchful waiting in patients with subclinical Cushing’s Syndrome on cardiovascular events, diabetes and osteoporosis?

P (Patients)	Patients with autonomous cortisol (hyper)secretion (subclinical Cushing) and detected adrenal lesion
I (Intervention)	Adrenalectomy
C (Control)	No adrenalectomy, follow-up
O (Outcomes)	Hypertension, blood pressure, diabetes, dyslipidemia, cardiovascular diseases (intermediate outcomes), osteoporosis, myocardial infarction, cerebrovascular accident, mortality

Relevant outcome measures

The guideline development group considered hypertension, blood pressure, diabetes, and dyslipidemia as critical outcome measures for decision making; and osteoporosis, myocardial infarction, cerebrovascular accident, and mortality as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- hypertension: number of patients with hypertension
- blood pressure: systolic and diastolic blood pressure
- diabetes: number of patients with diabetes
- dyslipidemia: number of patients with dyslipidemia
- osteoporosis: number of patients with osteoporosis
- myocardial infarction: incidence
- cerebrovascular accident: incidence
- mortality: death rate

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

- hypertension: GRADE standard limits of 25% for dichotomous outcome measures (RR <0.80 or RR >1.25)
- blood pressure: 10 mmHg
- diabetes: GRADE standard limits of 25% for dichotomous outcome measures (RR <0.80 or RR >1.25)
- dyslipidemia: GRADE standard limits of 25% for dichotomous outcome measures (RR <0.80 or RR >1.25)
- osteoporosis: GRADE standard limits of 25% for dichotomous outcome measures (RR <0.80 or RR >1.25)
- myocardial infarction: Absolute difference >5% for lethal complications, or >25% for serious complications.
- cerebrovascular accident: Absolute difference >5% for lethal complications, or >25% for serious complications.
- mortality: Absolute difference >5%

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 04-10-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 153 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews or RCT's comparing adrenalectomy versus no adrenalectomy or follow-up in patients with autonomous cortisol (hyper)secretion (subclinical Cushing) and detected adrenal lesion. In total, eighteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, fifteen 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-05-2024

Laatst geautoriseerd : 07-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Bancos I, Alahdab F, Crowley RK, Chortis V, Delivanis DA, Erickson D, Natt N, Terzolo M, Arlt W, Young WF Jr, Murad MH. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2016 Dec;175(6):R283-R295. doi: 10.1530/EJE-16-0465. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27450696.

Khan U. Nonfunctioning and Subclinical Cortisol Secreting Adrenal Incidentalomas and their Association with Metabolic Syndrome: A Systematic Review. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019 May-Jun;23(3):332-346. doi: 10.4103/ijem.IJEM_52_19. PMID: 31641636; PMCID: PMC6683688.

Morelli V, Frigerio S, Aresta C, Passeri E, Pugliese F, Copetti M, Barbieri AM, Fustinoni S, Polledri E, Corbetta S, Arosio M, Scillitani A, Chiodini I. Adrenalectomy Improves Blood Pressure and Metabolic Control in Patients With Possible Autonomous Cortisol Secretion: Results of a RCT. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 2;13:898084. doi: 10.3389/fendo.2022.898084. PMID: 35721734; PMCID: PMC9202594.

Behandeling feochromocytoom

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van preoperatieve blokkade bij patiënten met feochromocytoom?

Aanbeveling

Behandel een patiënt voor een feochromocytoomresectie voor met alfablokkade, indien dit in het expertisecentrum gebruikelijk is.

Overweeg patiënten *klinisch* voor te behandelen indien ze:

- Niet zelfstandig bloeddruk kunnen meten,
- Geen instructies kunnen volgen en/of
- Niet therapietrouw worden geacht.

Overweeg het afzien van voorbehandeling voor een feochromocytoomresectie op basis van expertise van het behandelteam, patiëntfactoren en afwezige risicofactoren voor hemodynamische veranderingen peroperatief zoals:

- kleinere tumoren, al dan niet incidentalomen
- pre-operatief goed gecontroleerde bloeddruk
- licht verhoogde catecholamine productie.

Overwegingen

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

De werkgroep heeft een literatuuronderzoek verricht naar de effecten van voorbehandeling van bloeddruk vergeleken met geen voorbehandeling in patiënten die geopereerd zullen worden aan hun feochromocytoom. Resultaten voor beide cruciale uitkomstmaten (mortaliteit en cardiovasculaire complicaties) werden gerapporteerd in de geïncludeerde studies. Één studie rapporteerde de 30-dagenmortaliteit en drie studies rapporteerden de perioperatieve mortaliteit. In slechts één van deze studies kwam er perioperatieve sterfte voor. Deze was 0.2% hoger in de groep met alfa-blokkade voorbehandeling dan in de groep zonder voorbehandeling. Dit verschil is niet klinisch relevant. Vier studies rapporteerden cardiovasculaire complicaties. In twee studies waren er geen cardiovasculaire complicaties in beide groepen. In de andere twee studies waren er meer cardiovasculaire complicaties in de groep met bloeddruk voorbehandeling dan in de groep zonder voorbehandeling. Deze verschillen zijn klinisch relevant. Voor twee van de drie belangrijke uitkomstmaten (ligduur en hemodynamische stabiliteit) werden resultaten gerapporteerd in de geïncludeerde studies. Ligduur werd in één studie gerapporteerd. Hemodynamische stabiliteit werd door vier studies beschreven aan de hand van maximale intraoperatieve systolische bloeddruk, maximale intraoperatieve diastolische bloeddruk en/of maximale intraoperatieve hartslag. Deze resultaten lieten geen duidelijke richting zien in het voordeel van voorbehandeling of geen voorbehandeling. Duur van hemodynamische ondersteuning werd niet gerapporteerd in de geïncludeerde studies.

De bewijskracht is voor alle uitkomstmaten zeer laag, waarmee de overall bewijskracht ook zeer laag is. Dit heeft verschillende redenen. Ten eerste hebben alle geïncludeerde studies een observationeel design. Daarnaast hebben de studies niet gecorrigeerd voor mogelijke confounders, wat het risico op bias beïnvloedt. (Nor)metanefrine concentratie, tumorgrootte en bloeddruk bij baseline werden niet in alle studies gerapporteerd en waren in sommige gevallen niet vergelijkbaar in de groep met en de groep zonder voorbehandeling. Als risicofactoren voor intraoperatieve hypertensie (Bruynzeel, 2010), kan dit de resultaten beïnvloed hebben. Bovendien waren er verschillen in de soort preoperatieve blokkade. Zeer waarschijnlijk is er ook sprake van selectiebias: in de studies wordt niet beschreven welke patiënten preoperatieve voorbehandeling kregen en waar deze keuze op gebaseerd werd. Tot slot waren de patiëntenaantallen klein en waren er grote verschillen in groepsgrootte binnen de studies.

Op basis van de cruciale uitkomstmaten kan er geen eenduidig besluit genomen worden over de waarde van preoperatieve blokkade bij patiënten met feochromocytoom. Uit de literatuursamenvatting kan er vanwege de zeer lage bewijskracht geen conclusie getrokken worden.

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

De toegevoegde waarde van voorbehandeling met alfablokkade is op basis van de gevonden studies niet aangetoond. Internationale richtlijnen adviseren dit wel (Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2014, North American Neuroendocrine Tumor Society 2010) om cardiovasculaire complicaties te voorkomen en in de meeste Nederlandse centra is voorbehandeling dan ook de standaard behandeling (van der Horst 2006). De mortaliteit en het complicatiesrisico van een feochromocytoomresectie is de afgelopen decennia sterk gedaald (voorheen omstreeks 25% mortaliteit (Schimmack) heden mortaliteit <0,5% en cardiovasculaire complicaties 0-5,9%, zie geselecteerde studies). Sinds halverwege de 20e eeuw is de preoperatieve alfablokkade geïntroduceerd, maar zijn er ook verbeterde operatietechnieken, zijn er minder infecties en is er betere anesthesiologische zorg zoals continue hemodynamische bewaking en zijn er kortwerkende bloeddrukverlagende middelen beschikbaar. Feochromocytomen worden ook eerder ontdekt doordat patiënten gemonitord worden (bij bekende genmutaties) of ze worden eerder per toeval ontdekt als incidentaal.

De werkgroep vindt dat de keuze wel of geen voorbehandeling voornamelijk op basis van expertise van het behandelend team moet zijn. Aanvullende argumenten voor preoperatieve alfablokkade zouden kunnen zijn dat er grote hemodynamische schommelingen verwacht worden en daardoor mogelijke complicaties zoals bij een groot feochromocytoom, hoge hormoonproductie van de tumor of een hoge mate van hypertensie (Ma 2020, Araujo-Castro 2021), of dat een patiënt minimale schommelingen niet zou kunnen verdragen (bijvoorbeeld bij bekende aneurysmata).

Indien er voorbehandeld wordt met alfablokkade, dan is dit voor sommige patiënten (gedeeltelijk) in thuisbehandeling mogelijk, onder monitoring van de endocrinoloog. Dit zou door patiënten als comfortabeler kunnen worden ervaren. Voorwaarde is dat de patiënt zelf goed de bloeddruk kan meten, de mogelijke bijwerkingen begrijpt, instructies uit kan voeren en weet wanneer er contact gelegd moet worden met de endocrinoloog. Wanneer er sprake is van hypertensie of andere catecholamine-gerelateerde symptomen of bij eerder doorgemaakte cardiovasculaire complicaties, dan adviseert de werkgroep deze wel te behandelen en te controleren in de periode tot de operatie met als 1^e keuze een alfablokker.

Kosten (middelenbeslag)

Wanneer van voorbehandeling wordt afgezien, dan bespaart dit de kosten van een opname van 1-2 weken inclusief personeel, de medicatie en monitoring. Indien voorbehandeling poliklinisch wordt uitgevoerd dan worden de kosten van de opname bespaard.

Voorbehandeling zou postoperatief nog consequenties kunnen hebben zoals een langere opnameduur op een bewaakte afdeling of in het ziekenhuis. De ervaring is dat onvoorbereide mensen sneller naar een onbewaakte afdeling kunnen, omdat zij minder lang hemodynamisch ondersteunt hoeven te worden.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In de meeste centra in Nederland wordt momenteel voorbehandeld, waardoor hierin ook de meeste expertise is. Dit kan een goed argument zijn om dit zo voor te zetten. Ervoor kiezen om niet iedere patiënt voor te behandelen zou dan multidisciplinair besproken kunnen worden, tenminste in samenspraak met de endocrinoloog, chirurg en anesthesioloog.

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

Op basis van de beschikbare literatuur kan voorbehandeling met alfablokkade niet worden geadviseerd, maar ook niet worden afgeraden. In de meeste Nederlandse ziekenhuizen is voorbehandeling standaard en is er geen expertise voor feochromocytoomresecties bij ongeblokte patiënten. Deze expertise in het team weegt het zwaarst, daarom kiest de werkgroep voor deze aanbeveling, ondanks het gebrek aan bewijs, de belasting voor de patiënt en de kosten. Er wordt aanbevolen om te overwegen of een klinische opname in het geval van voorbehandeling noodzakelijk is.

Onderbouwing

Achtergrond

Een patiënt met een feochromocytoom wordt in de meeste (internationale) centra, voordat deze geopereerd wordt, meestal klinisch voorbereid met preoperatieve blokkade. De patiënt wordt dan in een aantal weken ingesteld op medicatie, voornamelijk alfablokkers, zodat de catecholaminen die tijdens de operatie vrijkomen niet te grote tensieschommelingen teweeg kunnen brengen, met alle mogelijke gevolgen van dien (bloedingen, cardiaal falen, etc.). Kortweg is de rationale voor preoperatieve bloeddrukverlagende medicatie:

1. Symptoomverlichting
2. Bloeddrukcontrole
3. Verbeteren intraoperatieve hemodynamische stabiliteit/voorkomen perioperatieve cardiovasculaire complicaties

Toenemend lijkt er een beweging te ontstaan van groepen specialisten die een selectief deel van de patiënten niet meer "blokt" voordat zij de operatie ondergaan. De gegeven redenen hiervoor zijn onder andere de toegenomen kwaliteit van de anesthesiologie, de langdurige blokkaden en de vaak langere postoperatieve bewaking als gevolg van de medicatie geïnduceerde hypotensie die door sommige onderzoekers verondersteld wordt. Wij zouden graag onderzoeken of deze strategie veilig is voor alle, danwel een subgroep van patiënten.

Conclusies

Mortality

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of pretreatment for blood pressure on mortality when compared to no pretreatment for blood pressure in patients undergoing surgery for their pheochromocytoma.</p> <p><i>Source: Brunaud, 2014; Buscemi, 2021; Groeben, 2020; Ulchaker, 1999</i></p>
---------------------------	---

Cardiovascular complications

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of pretreatment for blood pressure on cardiovascular complications when compared to no pretreatment for blood pressure in patients undergoing surgery for their pheochromocytoma.</p> <p><i>Source: Buscemi, 2021; Groeben, 2017; Groeben, 2020; Ulchaker, 1999</i></p>
---------------------------	--

Length of stay

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of pretreatment for blood pressure on length of stay when compared to no pretreatment for blood pressure in patients undergoing surgery for their pheochromocytoma.</p> <p><i>Source: Buscemi, 2021</i></p>
---------------------------	--

Duration of hemodynamic support

- GRADE	<p>No evidence was found regarding the effect of pretreatment for blood pressure on duration of hemodynamic support when compared to no pretreatment for blood pressure in patients undergoing surgery for their pheochromocytoma.</p> <p><i>Source: -</i></p>
--------------------	--

Hemodynamic stability

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of pretreatment for blood pressure on hemodynamic stability when compared to no pretreatment for blood pressure in patients undergoing surgery for their pheochromocytoma.</p> <p><i>Source: Brunaud, 2014; Groeben, 2017; Shao, 2011; Ulchaker, 1999</i></p>
---------------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Schimmack (2020) conducted a systematic review and meta-analysis to determine the potential benefit of preoperative alpha-blockade compared with no treatment before adrenalectomy for phaeochromocytoma. Multiple databases (MEDLINE (via PubMed), Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials

(CENTRAL)) were searched up to December 2018. Studies comparing preoperative alpha-blockade with no blockade in adults undergoing phaeochromocytoma surgery were included. Studies evaluating mixed medical treatments were eligible if the treatment included alpha-blockade. Four retrospective non-randomized studies (**Brunaud, 2014; Groeben, 2017; Shao, 2011; Ulchaker, 1999**) with a total of 603 patients were included. As 27 patients had bilateral tumor resection, 630 procedures were performed. Two studies also included paragangliomas (extra-adrenal phaeochromocytomas) (Ulchaker, 1999; Groeben, 2017). Both selective and non-selective alpha-blockers were used. In two studies, the preoperative antihypertensive treatment also included beta-blockers (Ulchaker, 1999) and/or calcium channel blockers (Brunaud, 2014; Ulchaker, 1999). Important patient characteristics (age, sex and tumor size) of the study populations were not comparable at baseline (see evidence table). The baseline characteristics of the groups (pretreatment vs. no pretreatment) in the separate studies were also not comparable. Other important characteristics at baseline, such as blood pressure and (nor)metanephrine concentrations were inadequately and inconsistently reported. Confounding was not addressed in the four studies. The assessed outcomes were intraoperative hypertensive crisis, mean maximal intraoperative heart rate, cardiovascular complications, and mortality. The methodological quality of included studies and the quality of the evidence for every outcome were evaluated.

Buscemi (2021) performed a retrospective observational study. Patients who underwent laparoscopic adrenalectomy for phaeochromocytoma from 2000 to 2017 were included. Planned open and bilateral adrenalectomies were excluded. Forty-nine patients were treated with preoperative alpha-blockade (selectively or non-selectively) and 14 without preoperative alpha-blockade. Age and sex ratio were comparable between the two groups, but tumour size was significantly higher in the group without alpha-blockade (see evidence table). The primary outcome was the major complication rate. Secondary outcomes were need for advanced intra-operative hemostasis, admission to the ICU, length of stay, systolic blood pressure and diastolic blood pressure. Confounding was not addressed in this study.

Groeben (2020) performed a multicenter, retrospective observational study with 1860 patients. They had surgery for phaeochromocytoma or paraganglioma between 2000 and 2017. 1517 patients underwent surgery with alpha-blockade (selectively or non-selectively) and 343 without alpha-blockade. Data on type of surgical approach and adrenal cortex-sparing resection was recorded. Separate data on groups of patients with or without alpha-blockade was only presented for the centre with the largest group of patients without alpha-blockade. In this centre, the groups were comparable at baseline regarding age, sex ratio and tumour size. The main outcomes were intraoperative hypertensive crises, and perioperative morbidity and mortality. Intra- and postoperative deaths within three months were reported. Confounding was not addressed in this study.

Results

Mortality (critical)

Four studies reported the outcome mortality.

One study reported the 30-day mortality rate (**Brunaud, 2014**). However, no mortality was observed in both groups. Three studies reported the perioperative mortality rate. No surgical mortalities were observed in the study of **Ulchaker (1999)** and **Buscemi (2021)**. In the study of **Groeben (2020)**, perioperative mortality was

0.5% (8 of 1517, 95% CI: 0.1 to 0.9, mostly cardiovascular causes) in pretreated patients and 0.3% (1 of 343, 95% CI: -0.3 to 0.9, pneumosepsis) in non-pretreated patients. The risk difference is 0.2%, which is not clinically relevant.

Cardiovascular complications (critical)

Four studies assessed cardiovascular complications.

Ulchaker (1999) reported 6 cardiovascular complications in the pretreated group (6/79, 7.6%) and no cardiovascular complications in the non-pretreated group (0/34, 0%). These complications included pulmonary edema in 3 patients, congestive heart failure in 2 patients and a cerebral vascular accident in 1 patient. The risk difference is 7.6%, which is clinically relevant.

Groeben (2020) reported a cardiovascular complication rate of 5.9% (90 of 1517, 95% CI: 4.7 to 7.1) in the pretreated group and 0.9% (3 of 343, 95% CI: -0.1 to 1.9) in the non-pretreated group. The risk difference is 5%, which is clinically relevant.

Groeben (2017) and **Buscemi (2021)** reported that no cardiovascular complications were detected in both groups.

Length of stay (important)

One study reported the length of stay (**Buscemi (2021)**). The median length of stay for the pretreated group was 5 days (IQR 4-6) and 4 days (IQR 4-4) for the non-pretreated group.

Hospital duration of stay was mentioned to be assessed in the study of **Brunaud (2014)**, but was not described in the results.

Duration of hemodynamic support (important)

None of the studies reported duration of hemodynamic support.

Hemodynamic stability (important)

One study reported hemodynamic stability as defined by the guideline development group. **Brunaud (2014)** specified intraoperative hemodynamic instability (IHD) as at least one systolic blood pressure measurement >160 mm Hg and at least one episode of mean arterial pressure <60 mmHg. Episodes of IHD were observed in 54 patients (35%) in total, but the numbers were not reported per group.

Schimmack (2020) defined the outcome intraoperative hypertensive crisis as the mean maximal intraoperative SBP and mean maximal intraoperative DBP. Moreover, the mean maximal intraoperative heart rate was assessed.

Four studies in the systematic review reported on maximal intraoperative SBP. The pooled mean difference - 3.75 mmHg (95% CI: -10.14 to 2.65) in favour of pretreatment (figure 1). This difference is not clinically relevant.

Three studies in the systematic review reported on maximal intraoperative DBP. The pooled mean difference was 3.33 mmHg (95% CI: -3.99 to 10.66) in favour of no pretreatment (figure 2). This difference is not clinically relevant.

Two studies in the systematic review reported on maximal intraoperative HR (figure 3).

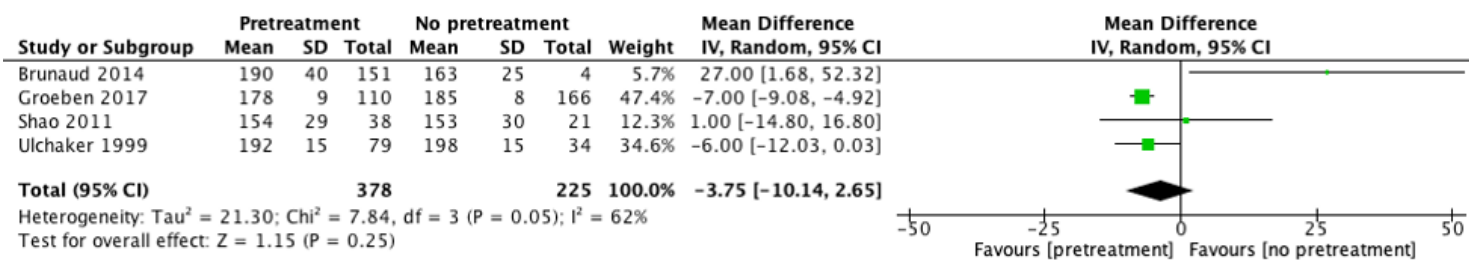


Figure 1. Outcome maximal intraoperative systolic blood pressure (mmHg) with pretreatment versus no pretreatment

Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom, I²: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

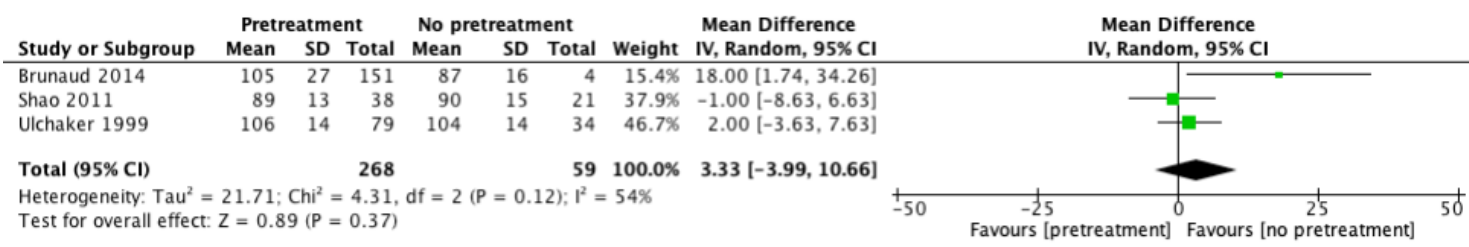


Figure 2. Outcome maximal intraoperative diastolic blood pressure (mmHg) with pretreatment versus no pretreatment

Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom, I²: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

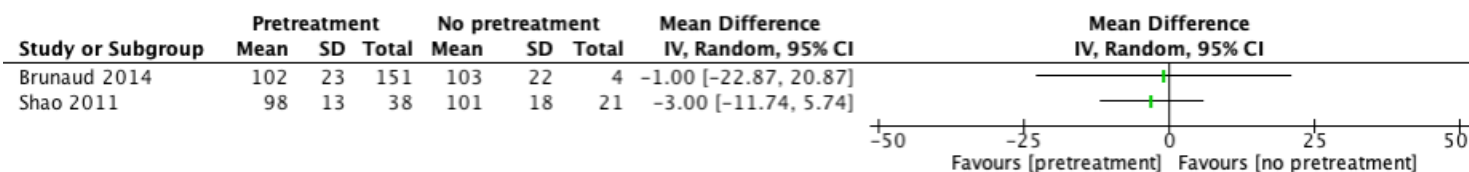


Figure 3. Outcome maximal intraoperative heart rate (bpm) with pretreatment versus no pretreatment

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.

Mortality

The level of evidence regarding the outcome measure **mortality** was downgraded by three levels because of disproportionate group sizes and study limitations (-2; risk of bias, mainly regarding confounding) and small number of events (-1; imprecision). The level of evidence was therefore graded as very low.

Cardiovascular complications

The level of evidence regarding the outcome measure **cardiovascular complications** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias, mainly regarding confounding) and small number of included patients (-1; imprecision). The level of evidence was therefore graded as very low.

Length of stay

The level of evidence regarding the outcome measure **length of stay** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias, mainly regarding confounding) and small number of included patients (-1; imprecision). The level of evidence was therefore graded as very low.

Duration of hemodynamic support

Because **duration of hemodynamic support** was not reported by any of the included studies, level of evidence of this outcome was not rated.

Hemodynamic stability

The level of evidence regarding the outcome measure **hemodynamic stability** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias, mainly regarding confounding) and conflicting results (-1; inconsistency). The level of evidence was therefore graded as very low.

Zoeken en selecteren

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

What are the (un)favorable effects of pretreatment for blood pressure versus no pretreatment in patients undergoing surgery for pheochromocytoma on mortality, cardiovascular complications, length of stay and hemodynamic parameters?

P (Patients)	patients undergoing surgery for their pheochromocytoma
I (Intervention)	pretreatment for blood pressure (preoperative alpha-blockers, beta-blockers or other antihypertensives)
C (Control)	no pretreatment for blood pressure
O (Outcomes)	mortality, cardiovascular complications, length of stay, duration of hemodynamic support, hemodynamic stability

Relevant outcome measures

The guideline development group considered mortality and cardiovascular complications as *critical* outcome measures for decision making; and length of stay, duration of hemodynamic support and hemodynamic stability as *important* outcome measures for decision making.

The guideline development group defined the outcome measures as follows:

- Mortality: death (within 30 days) after surgery
- Cardiovascular complications: number of events (within 30 days) after surgery
 - cardiac failure
 - arrhythmias
 - coronary ischaemia (angina pectoris, myocardial infarction)
 - cerebrovascular accident (ischemic/hemorrhagic)
- Length of stay: length of hospital stay in number of days
- Duration of hemodynamic support: length of stay on Medium Care Unit, Intensive Care Unit or Post Anesthesia Care Unit in number of days

- Hemodynamic stability: intraoperative hypertension, postoperative hypotension
 - systolic peaks >160 mmHg (number of episodes, duration >160 mmHg, Time Weighted Average)
 - mean arterial pressure <60 mmHg (number of episodes, duration <60 mmHg), Time Weighted Average)

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

- Mortality: absolute difference of 5%
- Cardiovascular complications: absolute difference of 5%
- Length of stay: difference of 1 day of stay
- Duration of hemodynamic support: difference of 1 day of hemodynamic support
- Hemodynamic stability: difference of 15 mmHg

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2000 until 14-03-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 355 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.

Twenty-eight studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 25 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and three studies were included.

Results

One systematic review and two additional retrospective cohort 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-05-2024

Laatst geautoriseerd : 07-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Araujo-Castro M, Garcia Centeno R, López-García MC, Lamas C, Álvarez-Escolá C, Calatayud Gutiérrez M, Blanco-Carrera C, de Miguel Nova P, Valdés N, Gracia Gimeno P, Fernández-Ladreda MT, Mínguez Ojeda C, Percovich Hualpa JC, Mora M, Vidal Ó, Serrano Romero A, Hanzu FA, Gómez Dos Santos V. Risk factors for intraoperative complications in pheochromocytomas. *Endocr Relat Cancer*. 2021 Sep 8;28(11):695-703. doi: 10.1530/ERC-21-0230. PMID: 34379605.

Brunaud L, Boutami M, Nguyen-Thi PL, Finnerty B, Germain A, Weryha G, Fahey TJ 3rd, Mirallie E, Bresler L, Zarnegar R. Both

preoperative alpha and calcium channel blockade impact intraoperative hemodynamic stability similarly in the management of pheochromocytoma. *Surgery*. 2014 Dec;156(6):1410-7; discussion1417-8. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.022. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25456922.

Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland TH, van den Meiracker AH, van Eijck CH, Lange JF, de Herder WW, Kazemier G. Risk Factors for Hemodynamic Instability during Surgery for Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;95(2):678-85. doi: 10.1210/jc.2009-1051. Epub 2009 Dec 4. PMID: 19965926.

Buscemi S, Di Buono G, D'Andrea R, Ricci C, Alberici L, Querci L, Selva S, Minni F, Citarrella R, Romano G, Agrusa A. Perioperative Management of Pheochromocytoma: From a Dogmatic to a Tailored Approach. *J Clin Med*. 2021 Aug 23;10(16):3759. doi: 10.3390/jcm10163759. PMID: 34442056; PMCID: PMC8397195.

Groeben H, Nottebaum BJ, Alesina PF, Traut A, Neumann HP, Walz MK. Perioperative α -receptor blockade in phaeochromocytoma surgery: an observational case series. *Br J Anaesth*. 2017 Feb;118(2):182-189. doi: 10.1093/bja/aew392. PMID: 28100521.

Groeben H, Walz MK, Nottebaum BJ, Alesina PF, Greenwald A, Schumann R, Hollmann MW, Schwarte L, Behrends M, Rössel T, Groeben C, Schäfer M, Lowery A, Hirata N, Yamakage M, Miller JA, Cherry TJ, Nelson A, Solorzano CC, Gigliotti B, Wang TS, Wietasch JKG, Friederich P, Sheppard B, Graham PH, Weingarten TN, Sprung J. International multicentre review of perioperative management and outcome for catecholamine-producing tumours. *Br J Surg*. 2020 Jan;107(2):e170-e178. doi: 10.1002/bjs.11378. PMID: 31903598; PMCID: PMC8046358.

Ma L, Shen L, Zhang X, Huang Y. Predictors of hemodynamic instability in patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *J Surg Oncol*. 2020 Jun 20;122(4):803-8. doi: 10.1002/jso.26079.

Schimmack S, Kaiser J, Probst P, Kalkum E, Diener MK, Strobel O. Meta-analysis of α -blockade versus no blockade before adrenalectomy for phaeochromocytoma. *Br J Surg*. 2020 Jan;107(2):e102-e108. doi: 10.1002/bjs.11348. PMID: 31903584.

Shao Y, Chen R, Shen ZJ, Teng Y, Huang P, Rui WB, Xie X, Zhou WL. Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma: is it necessary? *J Hypertens*. 2011 Dec;29(12):2429-32. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834d24d9. PMID: 22025238.

Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, Novick AC. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol*. 1999 Mar;161(3):764-7. PMID: 10022680.

Van der Horst-Schrivers AN, Kerstens MN, Wolffenbuttel BH. Preoperative pharmacological management of phaeochromocytoma. *Neth J Med*. 2006 Sep;64(8):290-5. PMID: 16990692

Expertisecentrum ACC

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van behandeling in een hoog-volume centrum versus behandeling in een laag-volume centrum voor patiënten met een adrenocorticaal carcinoom of een vermoeden daarvan?

Aanbeveling

Behandel bij voorkeur patiënten met (verdenking op) een adrenocorticaal carcinoom in een centrum gespecialiseerd in deze ziekte.

Een centrum specificeert zich door te fungeren als (tertiair) verwijscentrum voor deze ziekte met een team van ervaren specialisten in de diagnostiek, therapie en follow up.

Overwegingen

Bijnierschorscarcinoom is een zeer zeldzame ziekte, waarbij de incidentie ligt rond de 1 per 1 miljoen (Kerkhofs, 2013). Gecontroleerde studies bij een dergelijke incidentie zijn praktisch onhaalbaar. De systematische search naar de verschillen tussen hoog- en laagvolume centra in de behandeling, operatief, van bijnierschorscarcinoom resulteerde in negen observationele cohort studies (Anderson, 2018; Barac Nekic, 2022; Bergamini, 2011; Gratian, 2014; Gray, 2021; Greco, 2011; Hermsen, 2012; Kerkhofs, 2013; Lombardi, 2012, MacKinney, 2022).

In deze literatuur werd geen eenduidige definitie gevonden van hoog- en laagvolume centrum. Met de beschreven incidentie van 1 per 1 miljoen is een 'hoog' volume centrum nog steeds laag vergeleken met sommige andere tumorsoorten. In de artikelen die specifiek bijnierschorscarcinoom met een getal benoemden was het criterium voor hoog-volume centrum vanaf één per jaar per centrum tot zes per jaar per chirurg, waarbij ook andere bijnieroperaties werden opgenomen met wisselende getallen. Enkele artikelen beschreven als criterium het aantal patiënten behandeld in het centrum, dus in het team voor de ziekte.

Voor twee van de drie cruciale uitkomstmaten (totale overleving en ziektevrije overleving) werden resultaten gerapporteerd (zie tabel 2).

Tabel 2. Resultaten cruciale uitkomstmaten totale overleving en ziektevrije overleving

Uitkomstmaat	Studie	Hoog-volume versus laag-volume	Sterkte van bewijs	Opmerkingen

Totale overleving	Gratian (2014)	Voordeel voor hoog-volume centrum, geen klinisch relevant verschil	Zeer laag	Overlevingsdata voor patiënten in alle tumor stadia
	Hermesen (2012)	Voordeel voor Dutch Adrenal Network (DAN) centrum, gevonden verschil is klinisch relevant		Data van Hermesen (2012) en Kerkhofs (2013) overlappen gedeeltelijk. Alleen overlevingsdata voor patiënten met ENSAT tumor stadium I-III
	Kerkhofs (2013)	Voordeel voor DAN centrum, gevonden verschil is klinisch relevant		
	Lombardi (2012)	Voordeel voor hoog-volume centrum, verschil is klinisch relevant		Overlevingsdata voor patiënten in alle tumor stadia
	MacKinney (2022)	Voordeel voor hoog-volume centrum gevonden, verschil is klinisch relevant		Overlevingsdata voor patiënten in alle tumor stadia
Ziektevrije overleving	Barac Nelic (2022)	Voordeel voor hoog-volume centrum, gevonden verschil is klinisch relevant	Zeer laag	
	Hermesen (2012)	Voordeel voor Dutch Adrenal Network (DAN) centrum, gevonden verschil is klinisch relevant		
	Lombardi (2012)	Voordeel voor hoog-volume centrum, gevonden verschil is klinisch relevant.		

Voor de vier belangrijke uitkomstmaten (R0 resectie status, postoperatieve mortaliteit, complicaties en opnameduur) werden resultaten gerapporteerd. Gezien het risico op bias, de inconsistentie, toepasbaarheid en kleine aantallen in sommige studies, is het voor deze uitkomstmaten lastig om hier conclusies aan te verbinden.

Eén studie rapporteerde R0 resectie status waarbij er een geen klinisch relevant verschil tussen de behandelgroepen gevonden was. Twee studies rapporteerden postoperatieve mortaliteit waarbij er één studie 90 dagen postoperatieve mortaliteit rapporteerde en een klinisch relevant verschil vond in het

voordeel van hoog-volume centra voor patiënten met metastasen. De 90 dagen postoperatieve mortaliteit voor patiënten zonder metastasen en 30 dagen postoperatieve mortaliteit, lieten geen klinisch relevant verschil zien tussen hoog- en laag-volume centra. Drie studies rapporteerden complicaties waarbij beide studies geen klinisch relevant verschil vonden tussen de behandelgroepen. Vijf studies rapporteerden opnameduur, waarvan twee studies alleen over bijnierschorscarcinoom en drie over alle bijnieroperaties gingen. Er werden geen klinisch relevante verschillen zijn gevonden bij deze uitkomst.

De bewijskracht voor alle uitkomstmaten gezamenlijk is zeer laag. Observatieve studies starten, volgens de GRADE methodiek, op een laag bewijskracht niveau (Schünemann, 2013). Er is daarnaast afgewaardeerd vanwege risico op bias omdat de follow-up periode in sommige gevallen niet beschreven was, mogelijke confounders niet in de analyse zijn meegenomen of er bij een aantal studies de co-interventies en mogelijk verschil tussen de behandelgroepen, niet beschreven zijn. Er kan daarom op basis van de gevonden literatuur geen eenduidige conclusie getrokken worden met betrekking tot het effect van hoog- en laag-volume centra op overleving, resectie status, postoperatieve mortaliteit, kosten of opnameduur.

Naast de beschikbare wetenschappelijke literatuur zijn er ook een aantal overwegingen die meespelen met betrekking tot de keuze voor een behandeling in een hoog-volume centrum of een laagvolume centrum voor patiënten met het zeldzame bijnierschorscarcinoom.

Meestal is het voorafgaand aan de operatie onzeker of de tumor anatomisch gelokaliseerd bij de bijnier, een bijnierschorscarcinoom betreft. In de afweging bij een operatie met vooraf een onzekere diagnose (benigne of maligne bijnier tumor) moet vanwege de kans op een bijnierschorscarcinoom de operatie in een voor bijnierschorscarcinoom gespecialiseerd centrum worden verricht, onafhankelijk van de eventuele bewijslast. Het gaat dan niet alleen om de chirurg, maar om het hele team, inclusief endocrinoloog, oncoloog et cetera, met daarbij de organisatie en infrastructuur voor diagnostiek, nabehandeling, (psychosociale) nazorg en palliatieve zorg. Daarnaast moet iedere patiënt, conform SONCOS normeringsrapport, een vast aanspreekpunt c.q. casemanager krijgen.

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

Patiëntvoorkeur speelt een belangrijke rol in de keuze van de ingreep. Goede informatie over de behandelopties aan de patiënt in een open communicatie is essentieel. In het algemeen, vanuit medische kant, wordt verwijzing naar een bijnier expertise centrum geadviseerd. Het kan zijn dat de patiënt een voorkeur heeft voor een bepaald centrum of kiest voor behandeling dichterbij huis waarbij het gekozen centrum wellicht geen expertise centrum is.

Kosten (middelenbeslag)

Eén studie rapporteerden kosten (Anderson, 2018) waarbij de kosten voor behandeling in een hoog-volume centrum 9,884 dollar zijn (IQR 6,955-15,246) en de kosten voor behandeling in een laag-volume centrum 11,543 dollar zijn (IQR 7,761-19,397). De kosten zijn aangepast aan de inflatie maar volgens het Amerikaanse systeem berekend.

Het is niet mogelijk om deze kosten te generaliseren naar de Nederlandse situatie. Een valide schatting van de kosten voor een operatie en nazorg voor mensen met bijnierschorscarcinoom is op basis van de search niet te maken. De werkelijke kosten per ziekenhuis zullen verschillen, mede afhankelijk van de gemaakte afspraken

met de zorgverzekeraar. Op basis van de kosten kan geen aanbeveling worden gedaan ten aanzien van behandelen van patiënten in een hoog- of laagvolume centrum.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Vanwege de zeldzaamheid van de ziekte bijnierschorscarcinoom zal zowel de mens met de (verdenking) op deze ziekte, als een arts die de diagnose bijnierschorscarcinoom of een verdenking daarop stelt, het beste voor hebben en willen kiezen voor behandeling door een ervaren arts, werkende in een relevant multidisciplinair team.

De algemene normen voor bijnieroperaties, in Nederland gesteld door SONCOS op twintig operaties per jaar per centrum (Platform oncologie - SONCOS, 2023), kunnen niet zonder meer één op één vertaald worden voor operaties voor (verdenking op) bijnierschorscarcinoom. De Soncos-normen van twintig bijnieroperaties per jaar zijn niet met bewijs onderbouwd maar op consensus binnen de chirurgische beroepsgroep gebaseerd. De huidige search geeft hiervoor ook geen bewijs.

De risico's voor de toekomst om mensen met een bijnierschorscarcinoom niet te laten behandelen in een team van voor deze ziekte ervaren specialisten, ligt in onbekendheid van de arts die een dergelijke bijnier tumor ontdekt en zijn of haar verwachting dat een snelle en eenvoudige operatie kan volstaan.

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

De bewijslast is te laag om een goed onderbouwde conclusie te geven over het verschil tussen hoog- en laagvolume centra voor de operatie en behandeling van bijnierschorscarcinoom gerelateerd op overleving, mortaliteit, complicaties etc.

Het gebrek aan bewijskracht om specifieke vragen over zeldzame ziekten te beantwoorden is niet onverwacht. De uitkomsten uit de literatuur laten de trend zien dat behandeling van mensen met een bijnierschorscarcinoom in een hoog-volume centrum beter kan zijn dan daarbuiten. Gecombineerd met expert opinion en de geanticiperde wens van de patiënt om behandeld te worden door een specialist die ervaring heeft met het ziektebeeld, komen wij tot onderstaande aanbeveling.

Onderbouwing

Achtergrond

Het adrenocorticaal carcinoom (ACC) is een zeldzame en agressieve tumor met een mediane overleving van 3-4 jaar (Fassnacht, 2018). Bij patiënten met een ACC is chirurgische resectie de standaard voor een in opzet curatieve behandeling. Vanwege het zeldzame karakter moet volgens de ESMO-EURACAN-richtlijn moet bijnierchirurgie in het kader van een ACC of een vermoeden daarvan bij voorkeur uitgevoerd worden door chirurgen in centra met voldoende expertise en ervaring (Fassnacht, 2020).

In Nederland bestaat een bijnier netwerk waar de ervaring in zeven ziekenhuizen voor het bijnierschorscarcinoom aanwezig is en die in contact staan om bij individuele casus elkaar te ondersteunen. Echter niet elke patiënt met een ACC of een vermoeden daarop wordt in Nederland standaard geopereerd in een centrum dat is aangesloten bij het Bijnier netwerk. De vraag is daarom of chirurgische behandeling in een expertise centrum of hoog-volume centrum leidt tot betere uitkomsten voor de patiënt.

De nabehandeling van het ACC na curatieve resectie, alsmede de behandeling van gemetastaseerde ziekte valt buiten bespreking in deze richtlijn.

Conclusies

Overall survival

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of treatment in a high-volume center on overall survival when compared with treatment in a low-volume center in patients with ACC.</p> <p><i>Source: Gratian, 2014; Hermsen, 2012; Kerkhofs, 2013; Lombardi, 2012; MacKinne, 2022</i></p>
---------------------------	--

Disease-free survival

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of treatment in a high-volume center on disease-free survival when compared with treatment in a low-volume center in patients with ACC.</p> <p><i>Source: Barac Nekic, 2022; Hermsen 2012; Lombardi, 2012</i></p>
---------------------------	--

Progression-free survival

No GRADE	<p>No evidence was found regarding the effect of treatment in a high-volume center on progression-free survival when compared with treatment in a low-volume center in patients with ACC.</p>
-----------------	---

R0 resection status

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of treatment in a high-volume center on R0 resection status when compared with treatment in a low-volume center in patients with ACC.</p> <p><i>Source: Lombardi, 2012; Hermsen, 2012</i></p>
---------------------------	--

Postoperative mortality

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of treatment in a high-volume center on postoperative mortality when compared with treatment in a low-volume center in patients with ACC.</p> <p><i>Source: Gratian, 2014; MacKinney, 2022</i></p>
---------------------------	---

Complications

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of treatment in a high-volume center on complications when compared with treatment in a low-volume center in patients with ACC.</p> <p><i>Source: Anderson, 2018; Bergamini, 2011; Gray, 2021</i></p>
-----------------------	--

Costs

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of treatment in a high-volume center on costs when compared with treatment in a low-volume center in patients with ACC.</p> <p><i>Source: Anderson, 2018</i></p>
-----------------------	---

Length of stay

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of treatment in a high-volume center on length of stay when compared with treatment in a low-volume center in patients with ACC.</p> <p><i>Source: Anderson, 2018; Gratian, 2014; Gray, 2021; Greco, 2011; MacKinney, 2022</i></p>
-----------------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

Anderson (2018) performed a retrospective cohort study using the Healthcare Cost and Utilization Project National Inpatient Sample (NCUP-NIS) dataset. Patients were selected from the HCUP-NIS dataset when they were adult patients and underwent an adrenalectomy between 1998 and 2009 in the United States. A total of 6712 patients were included.

The definition of high- and low volume surgeons was based on the estimated point of annual surgeon volume of adrenalectomies that corresponded to the maximum change in the log odds ratio (OR) of a complication. Restricted Cubic Splines (RCS) was used to examine that point. The identified value was 5.6 (95%CI 3.27-5.96) annual operations. Based on that value, two volume groups were identified. High-volume surgeons had more than six cases per year and low-volume surgeons had six or less cases per year. The high-volume group consisted of 1168 patients and the low-volume group consisted of 5544 patients. Median age in the high-volume group was 56 years (IQR 45-67) and 60 years (IQR 47-70) in the low-volume group. In the high-volume group 395 patients (34%) had a Charleston Morbidity score of two or higher and 2317 patients (42%) in the low-volume group. In the high-volume group 5 patients (5%) and in the low-volume group 2196 patients (40%), were operated in a nonteaching hospital. Groups were not comparable at baseline.

Anderson (2018) used multivariate logistic regression to examine the factors associated with treatment by high-volume surgeon. The primary outcome of this study was incidence of one or more in-hospital complications. Complications were defined by the ICD-9 diagnosis and procedure codes. Secondary outcomes were hospital duration of stay and inflation-adjusted hospital costs.

Barac Nekic (2022) performed a retrospective cohort study using the Croatian ACC registry. Patients were selected from the Croatian ACC registry when they were diagnosed with a European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) stage I-III ACC and receiving surgery between 2008 and 2020. There were no

exclusion criteria reported. A center was considered high-volume when the single surgeon who was a urologist, performed more than 20 adrenal surgeries on average per year in the last ten years of which at least two patients per year had ACC.

The high-volume group consisted of 35 patients with a median age of 46 years (IQR 18-77). The low-volume group consisted of 14 patients with a median age of 56.5 years (24-78). Median tumor size in the high-volume group was 80 millimeters (IQR 26-176) and 107.5 millimeters (IQR 70-250) in the low-volume group. Laparoscopic surgery was performed in 71.4 percent in the high-volume group and 28.6 percent in the low-volume group.

Primary outcome of this study was recurrence-free survival (RFS). RFS was calculated from the date of ACC surgery to the date of recurrence or the last imaging follow-up.

Bergamini (2011) performed a prospective cohort study. Patients who were recorded in the Italian Registry of Endoscopic Surgery-Adrenalectomy (IRES-A) between January 2000 and August 2009 and who underwent a laparoscopic adrenalectomy, were included in this study. There were no exclusion criteria reported. The surgical centers were divided in two groups: A referral center with more than 30 laparoscopic adrenalectomies and a non-referral center when there were 30 or less laparoscopic adrenalectomies performed. There was no clear definition of the timeframe in which the number of adrenalectomies had to be performed. The referral center group consisted of 674 patients and the non-referral center consisted of 159 patients. There were no baseline characteristics or prognostic factors reported to provide information on group comparability. The study reported the following outcomes: Complications, intraoperative complications, postoperative surgery-related complications and postoperative nonsurgery-related complications.

Gratian (2014) performed a retrospective cohort study using data from the National Cancer Data Base (NCDB) in the United States between 1998 and 2011. Patients were included with ACC according to the International Classification of Disease for Oncology second and third editions (ICD-O-2/3) for site C74.0-C74.9 and histology 8370.3 (malignant adrenocortical carcinoma) and had no other primary malignancies. Treating facilities were defined as high-volume center when the case load was four or more cases treated per year. A facility was defined as low-volume when the case load was less than four cases treated per year. The high-volume group consisted of 411 patients and the low-volume group consisted of 2354 patients. Median age in the high-volume group was 50 years and in the low-volume group 54 years. Median tumor size in the high-volume group was 11.2 centimeters and in the low-volume group 10.5 centimeters. In the high-volume group, 66 patients (16%) had a Charlson/Deyo comorbidity score of one or more and 603 patients (25.6%) in the low-volume group. The groups were not comparable at baseline. Gratian (2014) reported the outcomes overall survival, 30-day postoperative mortality and length of stay.

Gray (2021) performed a retrospective cohort study using data from the Hospital Episode Statistics (HES) in England. Patients who underwent an unilateral adrenalectomy between 2013 and 2018, were elective readmitted and older than 18 years were included in the study. Data was stratified according to type of procedure, minimally invasive and open procedure. The number of procedures conducted in the year prior to the index procedure was the primary exposure variable. The number of procedures were calculated for each trust (geographically defined catchment area of varying physical size and population) and for each surgeon.

Regarding the scope of this review and organization of healthcare in the Netherlands, only outcome data for number of procedures per surgeon, were reported. The threshold according to surgery volume is six, based on the study by Anderson (2018).

In total, 4,189 patients were included in the analysis. 3184 patients (76%) were minimally invasively operated and 1005 patients (24%) were operated using the open procedure. 2622 patients (63%) were operated by a surgeon performing ≥ 6 procedures in the previous year. There are no patient characteristics available for patients operated by a surgeon performing ≥ 6 procedures or < 6 procedures in the previous year.

Gray (2021) reported the outcomes length of stay and complications.

Greco (2011) performed a retrospective cohort study using data from 41 German Urological Centers. Patients who underwent a transperitoneal or retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy at the participating centers between 2003 and 2009, were included. The data was stratified according to the surgical approach: Transperitoneal or retroperitoneal. Centers were stratified into three groups according to surgical experience: < 10 laparoscopic adrenalectomies per year (group A), 10-20 laparoscopic adrenalectomies per year (group B) and > 20 laparoscopic adrenalectomies per year (group C). Group A consisted of 73 patients, group B of 91 patients and group C of 199 patients. Mean tumor size for the transperitoneal approach in group A was 2.96 centimeter (SD 1.78), in group B 3.46 centimeter (SD 1.34) and in group C 3.77 centimeter (1.51 SD). Mean tumor size for the retroperitoneal approach was 2.62 centimeter (1.12 SD) in group A, 3.71 centimeter (0.91 SD) in group B and 3.98 centimeter (1.83 SD) in group C. Greco (2011) reported the outcome length of hospital stay.

Hermesen (2012) performed a retrospective cohort study using data from the Dutch Adrenal Network (DAN). Patients older than 16 years, who were treated for histologically confirmed ACC between 1965 and January 2008 in DAN hospitals or non-DAN hospitals with later referral to a DAN hospital, were included. Outcomes were reported for patients treated in a DAN hospital and patients initially treated in a local non-DAN hospital and later directed to a DAN hospital. The DAN hospital group consisted of 89 patients. The non-DAN hospital group consisted of 60 patients. Median age in the DAN group was 48.7 years and in the non-DAN group was 46.1 years. Number of patients with a European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) stage II tumor in the DAN group was 28 (31.5%) and in the non-DAN group 15 (15%). Number of patients with a ENSAT stage III tumor in the DAN group was 34 (38.2%) and in the non-DAN group 17 (28%). Number of patients with a ENSAT stage IV tumor in the DAN group was 25 (28.1%) and in the non-DAN group 27 (45%). Hermesen (2012) reported the outcome overall survival and recurrence-free survival.

Kerkhofs (2013) performed a retrospective cohort study using the data from the Netherlands Cancer Registry. Patients who were diagnosed with ACC between 1st of January 1999 and 31st of December 2008 with primary surgery in a DAN hospital or non-DAN hospital, were included. Pediatric patients were excluded from the analysis. The DAN hospital group consisted of 70 patients and the non-DAN group consisted of 54 patients. Median age in the DAN group was 52 years and in the non-DAN group 57 years. In the DAN group 35 patients (50%) were diagnosed with a ENSAT stage I-II tumor and in the non-DAN group 26 (48%). In the DAN group 11 patients (16%) were diagnosed with ENSAT stage III tumor and 11 patients (20%) in the non-DAN group. Kerkhofs (2013) excluded ENSAT stage IV tumors from the multivariate analysis because for

these patients only palliative treatment in possible. Therefore the influence of the covariate 'surgery' is not expected to be constant in time or comparable between subgroups. Kerkhofs (2013) reported the outcomes median survival, 1-year survival, 5-year survival and overall survival in patients with ENSAT stage I-III ACC.

The studies of **Hermesen (2012)** and **Kerkhofs (2013)** are partially consisting of patients drawn from the same cohort. Both studies report data on overall survival. Kerkhofs (2013) only reports survival data of patients with ENSAT stage I-III ACC. Other outcomes such as 1-year survival, 5-year survival and recurrence-free survival are not reported in both studies. Since the data is not pooled and in consultation with the working group members, data from both studies are reported.

Lombardi (2012) performed a multi-institutional survey in Italy recruiting patients with surgical treatment for ACC between December 2003 and July 2010. Data was compared between two groups: High-volume centers and low-volume centers. A center was considered high-volume if the center recruited 10 or more ACC patients per year. A center was considered low-volume if the recruitment was under 10 ACC patients per year. The high-volume group consisted of 181 patients and the low-volume group consisted of 97 patients. Median age in the high-volume group was 49.2 years and in the low-volume group 50.2 years. Median tumor size in the high-volume group was 104.1 millimeter and 82.8 millimeter in the low-volume group. In total 57 patients (31%) received adjuvant therapy in the high-volume group compared to 13 patients (13%) in the low-volume group. Lombardi (2012) reported the outcomes mean overall survival, which was calculated from the date of diagnosis to the date of death or to the date of the last follow-up, 5-year overall survival rate, mean disease-free survival, which was calculated from the date of diagnosis to the date of diagnosis of tumor recurrence or the date of last follow-up evaluation for patients without recurrence, 5-year disease-free survival rate and R0 resection status. Only univariate analysis for the outcomes were performed.

MacKinney (2022) performed a retrospective cohort study using data from the National Cancer Data Base (NCDB) in the United States. Patients were included when diagnosed with ACC using Primary Site code C74.X and histology codes 8010, 8140 and 8370, between 2004 and 2017. Patients were excluded when treated at more than one reporting facility, receiving palliative surgery, aged under 18 years or treated at a mid-range volume center. Treating facilities were considered high-volume when the center treated fifteen or more ACC cases between 2004 and 2017. Treating facilities were considered low-volume when the center treated seven or less ACC cases between the 2004 and 2017. The high-volume group consisted of 1053 patients and the low-volume group of 1988 patients. Data was stratified according to non-metastatic or metastatic state of the ACC. In the non-metastatic group mean age was 53 years for the high-volume patients and 58 years for the low-volume patients. In the metastatic group mean age was 52 years for the high-volume patients and 58 years for the low-volume patients. MacKinney (2022) reported the outcomes survival, 30-day mortality, 90-day mortality and length of stay.

Table 4: Definitions of high- and low-volume

Study	Definition high-volume	Definition low-volume
Anderson (2018)	≥ 6 adrenalectomies per year per surgeon	< 6 adrenalectomies per year per surgeon
Barac Nekic (2022)	> 20 adrenal surgeries on average per year (2 patients with ACC) by single surgeon (urologist) in the last 10 years	≤ 20 adrenal surgeries on average per year by a urologist or abdominal surgeon in the last 10 years
Bergamini (2011)	> 30 laparoscopic adrenalectomies per center	≤ 30 laparoscopic adrenalectomies per center
Gratian (2014)	≥ 4 patients with adrenal cortical carcinoma treated per year per center	< 4 patients with adrenal cortical carcinoma treated per year per center
Gray (2021)	≥ 6 operations per surgeon in the previous year	< 6 operations per surgeon in the previous year
Greco (2011)	Group A: < 10 laparoscopic adrenalectomies per year per center Group B: 10-20 laparoscopic adrenalectomies per year per center Group C: > 20 laparoscopic adrenalectomies per year per center	
Hermsen (2012)	Dutch Adrenal Network (DAN) hospital	Local hospitals and later direction to DAN hospital
Kerkhofs (2013)	DAN hospital	Non-DAN hospital
Lombardi (2012)	≥ 10 new ACC patients per year per center	< 10 new ACC patients per year per center
MacKinney (2022)	≥ 15 ACC cases per center over 14 years	≤ 7 ACC cases per center over 14 years

Results

Overall Survival

Five studies reported overall survival (OS) (Gratian, 2014; Hermsen, 2012; Kerkhofs, 2013; Lombardi, 2012; MacKinney, 2022).

Gratian (2014) reported median OS of 2.0 years in the high-volume group and 1.9 years in the low-volume group (HR: 0.89 [95%CI 0.70-1.12]). This difference is not clinically relevant.

Hermsen (2012) reported OS of 81 months in the high-volume group and 20 months in the low-volume group. This difference is clinically relevant.

The HR for surgery in a DAN hospital compared with no surgery on overall survival was 1.74 (95%CI 1.34-2.26). The overall survival data is partially overlapping with the overall survival data of Kerkhofs (2013).

Kerkhofs (2013) reported 1-year survival of 93% in the high-volume group and 78% in the low-volume group. The 5-year survival was 63% in the high-volume group and 42% in the low-volume group. This difference is clinically relevant.

The HR for surgery at DAN hospital compared with no surgery on overall survival was 1.96 (95%CI 1.01-3.81). The overall survival data is partially overlapping with the overall survival data of Hermsen (2012).

Lombardi (2012) reported mean OS of 63 months in the high-volume group and 32 months in the low-volume group. The 5-year OS rate in the high-volume group was 52.9% and in the low-volume group 44.4%. This difference is clinically relevant.

MacKinney (2022) reported survival in subgroups for metastatic and non-metastatic ACC. In the metastatic group, survival of the high-volume compared to the low-volume group resulted in a HR 0.74 (95%CI 0.64-0.86), favouring the high-volume group. This difference is clinically relevant. In the non-metastatic group, survival of high-volume compared to low-volume group resulted in HR 0.92 (95%CI 0.81-1.05), favouring the high-volume group.

Because of the heterogeneity of the studies and because some studies did not correct for possible confounders, data was not pooled.

Disease-free survival

Three studies reported disease-free survival (Barac Nekic, 2022; Hermsen, 2012; Lombardi, 2012).

Barac Nekic (2022) reported disease recurrence rate and recurrence free survival. In the high-volume group, eight of thirty-five patients (22.9%) had a recurrence and in the low-volume group eight of fourteen patients (57.1%) had a recurrence. The HR for recurrence-free was 4.55 (95%CI 1.16-17.88), favouring the high-volume group. This difference is clinically relevant.

Hermsen (2012) reported mean recurrence free survival of 69 months in the high-volume group and 22 months in the low-volume group. This difference is clinically relevant.

Lombardi (2012) reported a mean disease-free survival of 24 months in the high-volume group and 15 months in the low-volume group. The 5-year disease-free survival rate was 31.8% in the high-volume group and 26.5% in the low-volume group. This difference was clinically relevant

Because of the small number of studies, heterogeneity of the studies and because some studies did not correct for possible confounders, data was not pooled.

Progression-free survival

No studies reported progression-free survival.

R0 resection status

Two studies reported R0 resection status (Lombardi, 2012; Hermsen, 2012). **Lombardi (2012)** reported R0 resection status in 123 patients (68%) in the high-volume and in 70 patients (72%) in the low-volume group (RR 0.94 [95%CI 0.80-1.10]).

Hermsen (2012) reported R0 resection status in 37 patients (66%) who were operated in a DAN hospital and in 19 patients (34%) who were operated in a non-DAN hospital.

Because of the small number of studies, heterogeneity of the studies and because some studies did not correct for possible confounders, data was not pooled.

Postoperative mortality

Two studies reported postoperative mortality (Gratian, 2014; MacKinney, 2022).

Gratian (2014) reported the 30-day postoperative mortality rate. In the high-volume group the 30-day postoperative mortality rate was 1.9% and in the low-volume group 3.7% (RR 0.59 [95%CI 0.29-1.21]). This difference is not clinically relevant.

MacKinney (2022) reported 30-day and 90-day postoperative mortality for metastatic and non-metastatic

ACC. In the metastatic group, the 30-day postoperative mortality rate in the high-volume group was 4.1% and in the low-volume group 4.3%. This difference is not clinically relevant. The 90-day postoperative mortality rate for the metastatic group was 8.3% in the high-volume group and 20.4% in the low-volume group (HR 0.38 [95%CI 0.17-0.84]). This difference is clinically relevant.

In the non-metastatic group, the 30-day postoperative mortality rate for the high-volume group was 2.3% and for the low-volume group 2.4%. This difference is not clinically relevant. The 90-day postoperative mortality rate for the non-metastatic group was 4.7% in the high-volume group and 4.8% in the low-volume group (HR 1.17 [95%CI 0.73-1.90]). This difference is not clinically relevant.

Because of the small number of studies, heterogeneity of the studies and because some studies did not correct for possible confounders, data was not pooled.

Complications

Three studies reported complications (Anderson, 2018; Bergamini, 2011; Gray, 2021).

Anderson (2018) reported any type of complications for 166 patients (14%) in the high-volume group and for 1212 patients (22%) in the low-volume group (OR 0.58 [95%CI 0.43-0.79]). This difference is not clinically relevant.

Bergamini (2011) reported number of complications, intraoperative complications, postoperative surgery and non-surgery related complications. In total, the number of complications was 33 (4.8%) in the high-volume group and 35 (22%) in the low-volume group. This difference is not clinically relevant. Intraoperative complications were reported in fourteen patients (2%) in the high-volume group and for 14 patients (8.2%) in the low-volume group. Postoperative surgery related complications were reported for eight patients (1.2%) in the high-volume group and for four patients (2.5%) in the low-volume group. Postoperative non-surgery related complications were reported for eleven patients (1.6%) in the high-volume group and for eighteen patients (11.3%) in the low-volume group.

Gray (2021) reported adjusted odds ratios for surgeon volume in the 12 months before the index procedure for major post-procedural complications. The complications had to be recorded during index admission or during emergency readmission within 30 days. The reported odds ratios are stratified for minimally invasive and open surgery. The adjusted Odds Ratio (aOR) for complications according to surgeon volume in minimally invasive surgery is 0.99 (95%CI 0.97-1.02) and in open surgery the aOR is 0.96 (95%CI 0.92-1.00). These differences are not clinically relevant.

Because of the small number of studies, heterogeneity of the studies and because some studies did not correct for possible confounders, data was not pooled.

Costs

One study reported costs (Anderson, 2018). **Anderson (2018)** reported inflated-adjusted costs for treatment in high-volume center versus low-volume center. Anderson (2018) reported median cost of \$9,884 (IQR 6,955-15,246) in the high-volume group and \$11,543 (IQR 7,761-19,397) in the low-volume group (OR -26.2 [95%CI -39.9- to -12.6]).

Length of stay

Five studies reported length of stay (Anderson, 2018; Gratian, 2014; Gray, 2021; Greco, 2011; MacKinney, 2022).

Anderson (2018) reported a median duration of stay in the high-volume group of three days (IQR 2-6) and six days (IQR 3-9) in the low-volume group. This difference is clinically relevant.

Gratian (2014) reported median length of stay of five days in the high-volume group and five days in the low-volume group. This difference is not clinically relevant.

Gray (2021) reported adjusted odds ratios for surgeon volume in the 12 months before the index procedure for length of stay greater than the upper quartile. The reported odds ratios are stratified for minimally invasive and open surgery. The adjusted Odds Ratio (aOR) for length of stay according to surgeon volume in minimally invasive surgery is 0.99 (95%CI 0.97-1.01) and in open surgery the aOR is 0.98 (95%CI 0.95-1.01). These differences are not clinically relevant.

Greco (2011) reported mean hospital stay for transperitoneal laparoscopic adrenalectomy (LA) and retroperitoneal LA for three groups stratified according to experience. For the transperitoneal LA, group A (< 10 LA) reported mean hospital stay of 7.83 days (2.99 SD), group B (10-20 LA) reported 7.08 days (2.06 SD) and group C (>20 LA) reported 6.98 days (2.06 SD). The differences are not clinically relevant. Regarding the retroperitoneal LA, group A (<10 LA) reported 7.63 days (1.73 SD), group B (10-20 LA) reported 6.21 days (1.66 SD) and group C (>20 LA) reported 6.82 days (1.75 SD). The differences are not clinically relevant.

MacKinney (2022) reported median length of stay for metastatic and non-metastatic ACC. Median length of stay in the metastatic group was six days for the high-volume group and six days for the low-volume group. Median length of stay in the non-metastatic group was five days for the high-volume group and four days for the low-volume group. Regarding both groups, differences were not clinically relevant.

Because of the heterogeneity of the studies and because some studies did not correct for possible confounders, data could not be pooled.

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.

Overall survival

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** was downgraded by one level because of study limitations (-1; risk of bias regarding adequate follow-up and participant selection). Therefore the evidence was graded as very low.

Disease-free survival

The level of evidence regarding the outcome measure **disease-free survival** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias regarding assessment of exposure and selection of participants) and number of included patients (-1; imprecision because of low sample size and small number of events per arm). Therefore the evidence was graded as very low.

Progression-free survival

The level of evidence regarding the outcome measure **progression-free survival** could not be assessed with GRADE. None of the studies reported the outcome measure progression-free survival.

R0 resection status

The level of evidence regarding the outcome measure **R0 resection status** was downgraded by one level because of number of included patients (-1; imprecision because of low sample size and small number of events per arm). Therefore the evidence was graded as very low.

Postoperative mortality

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative mortality** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias regarding reporting of follow-up) and number of included patients (-1; imprecision because of low sample size and small number of events per arm). Therefore the evidence was graded as very low.

Complications

The level of evidence regarding the outcome measure **complications** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias regarding confounding, reporting of follow-up and unknown co-interventions) and number of included patients (-1; imprecision because of low sample size and small number of events per arm). Therefore the evidence was graded at very low.

Costs

The level of evidence regarding the outcome measure **costs** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias regarding follow-up and unknown co-interventions) and number of included patients (-1; imprecision because of low sample size). Therefore the evidence was graded at very low.

Length of stay

The level of evidence regarding the outcome measure **length of stay** was downgraded by two levels because of study limitations (-2; risk of bias regarding selection of participants, confounding, adequate follow-up and unknown co-interventions). Therefore the evidence was graded at very low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
Is there a benefit of adrenocortical carcinoma (ACC) surgery in a high-volume center when compared to ACC surgery in a low-volume center, for example in regards to overall survival, disease-free survival, progression-free survival, R0 resection, postoperative mortality, complications and length of stay for patients with (suspected) ACC?

P (Patients)	Patients with (suspected) adrenocortical carcinoma (ACC)
I (Intervention)	Surgical treatment for ACC in a high-volume center
C (Control)	Treatment for ACC in a low-volume center
O (Outcomes)	Overall survival, disease-free survival, progression-free survival, R0 resection, postoperative mortality, complications, and length of stay

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival, disease-free survival, and progression-free survival as *critical outcome measures* for decision making and R0 resection, postoperative mortality, complications, and length of stay as *important outcome measures* for decision making.

The working group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference: *Dichotomous outcomes (relative risk, odds ratio)*:

- Overall survival: Absolute difference >5% or absolute difference >3% and Hazard Ratio (HR) <0.75 (BOM, 2018)
- Disease-free survival: Absolute difference >5%, or absolute difference >3% and HR <0.7 (BOM, 2018)
- Progression-free survival: Absolute difference >5% or absolute difference >3% and Hazard Ratio (HR) <0.7 (BOM, 2018)
- R0 resection: Absolute difference >5% or absolute difference >3% and Hazard Ratio (HR) <0.7
- Postoperative mortality: Absolute difference >5% or absolute difference >3% and Hazard Ratio (HR) <0.7
- Complications: Absolute difference >5% for lethal complications, or >25% for serious complications

Continuous outcomes (mean difference):

- Length of stay: Mean difference > 2 days

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 1-3-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 283 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;
- Reported at least one of the outcomes as defined in the PICO;
- Research type: Systematic review, randomized-controlled trial or other comparative (observational) research;
- Articles written in English or Dutch

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

Results

Ten 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-05-2024

Laatst geautoriseerd : 07-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Anderson KL Jr, Thomas SM, Adam MA, Pontius LN, Stang MT, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Each procedure matters: threshold for surgeon volume to minimize complications and decrease cost associated with adrenalectomy. *Surgery*. 2018 Jan;163(1):157-164. doi: 10.1016/j.surg.2017.04.028. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29122321.
- Barac Nekić A, Knezević N, Zibar Tomsic K, Kraljević I, Balasko A, Skoric Polovina T, Solak M, Dusek T, Kastelan D, Croatian Acc Study Group. The Effect of Surgeon Expertise on the Outcome of Patients with Adrenocortical Carcinoma. *J Pers Med*. 2022 Jan 13;12(1):100. doi: 10.3390/jpm12010100. PMID: 35055415; PMCID: PMC8780290.
- Bergamini C, Martellucci J, Tozzi F, Valeri A. Complications in laparoscopic adrenalectomy: the value of experience. *Surg Endosc*. 2011 Dec;25(12):3845-51. doi: 10.1007/s00464-011-1804-0. Epub 2011 Jun 17. PMID: 21681621.
- BOM. PASKWIL-criteria 2018: adjuvante behandeling. Available from: <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>
- Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, Haak HR, Mihai R, Assie G, Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2018 Oct 1;179(4):G1-G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608. PMID: 30299884.
- Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, Haak HR, de Krijger R, Porpiglia F, Terzolo M, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Nov;31(11):1476-1490. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32861807.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. Introduction to GRADE Handbook. 2013. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
- Gratian L, Pura J, Dinan M, Reed S, Scheri R, Roman S, Sosa JA. Treatment patterns and outcomes for patients with adrenocortical carcinoma associated with hospital case volume in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2014 Oct;21(11):3509-14. doi: 10.1245/s10434-014-3931-z. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25069860; PMCID: PMC4515350.
- Greco F, Hoda MR, Rassweiler J, Fahlenkamp D, Neisius DA, Kutta A, Thüroff JW, Krause A, Strohmaier WL, Bachmann A, Hertle L, Popken G, Deger S, Doehn C, Jocham D, Loch T, Lahme S, Janitzky V, Gilfrich CP, Klotz T, Kopper B, Rebmann U, Kälbe T, Wetterauer U, Leitenberger A, Rassler J, Kawan F, Inferrera A, Wagner S, Fornara P. Laparoscopic adrenalectomy in urological centres - the experience of the German Laparoscopic Working Group. *BJU Int*. 2011 Nov;108(10):1646-51. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.10038.x. Epub 2011 Apr 6. PMID: 21470358.
- Hermesen IG, Kerkhofs TM, den Butter G, Kievit J, van Eijck CH, Nieveen van Dijkum EJ, Haak HR; Dutch Adrenal Network. Surgery in adrenocortical carcinoma: Importance of national cooperation and centralized surgery. *Surgery*. 2012 Jul;152(1):50-6. doi: 10.1016/j.surg.2012.02.005. PMID: 22703895.
- Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Bonjer HJ, van Dijkum EJ, Vriens MR, De Vries J, Van Eijck CH, Bonsing BA, Van de Poll-Franse LV, Haak HR; Dutch Adrenal Network. Surgery for adrenocortical carcinoma in The Netherlands: analysis of the national cancer registry data. *Eur J Endocrinol*. 2013 Jun 7;169(1):83-9. doi: 10.1530/EJE-13-0142. PMID: 23641018.
- Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, Dieleman J, Kerstens MN, Links TP, Van de Poll-Franse LV, Haak HR. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer*. 2013 Jul;49(11):2579-86. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.034. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23561851.
- Lombardi CP, Raffaelli M, Boniardi M, De Toma G, Marzano LA, Miccoli P, Minni F, Morino M, Pelizzo MR, Pietrabissa A, Renda A, Valeri A, De Crea C, Bellantone R. Adrenocortical carcinoma: effect of hospital volume on patient outcome. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Feb;397(2):201-7. doi: 10.1007/s00423-011-0866-8. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22069043.
- MacKinney EC, Holoubek SA, Khokar AM, Kuchta KM, Moo-Young TA, Prinz RA, Winchester DJ. Treatment differences at high volume centers and low volume centers in non-metastatic and metastatic adrenocortical carcinoma. *Am J Surg*. 2022 Mar;223(3):582-586. doi: 10.1016/j.amjsurg.2022.01.004. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35151433.
- Platform oncologie - SONCOS. Multidisciplinaire normering oncologische zorg in Nederland. Soncos normeringsrapport. 2023; 11.

Biopsie bij ongedefinieerde retroperitoneale massa

Uitgangsvraag

Wat is de diagnostische accuratesse en wat zijn de risico's van een CT-geleid biopt in het diagnostisch traject bij patiënten met een ongedefinieerde retroperitoneale massa die radiologisch uit lijkt te gaan van de bijnier?

Aanbeveling

Biopteer een tumor in de bijnier(loge) alleen indien:

1. een feochromocytoom is uitgesloten *en*
2. een verdenking bijnierschorscarcinoom of benigne tumor niet al op andere gronden (klinisch, biochemisch, beeldvorming) is vastgesteld (conform module 'Diagnostiek bijnier incidentaloom') *en*
3. verwacht wordt dat de uitkomst van het biopt klinische behandelconsequenties heeft *en*
4. dit vooraf besproken is in een multidisciplinair overleg (endocrien en/of bijnier MDO).

Overwegingen

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

Het is tot op heden onduidelijk wat de rol van CT-geleide biopsie is in het diagnostisch traject bij patiënten met een ongedefinieerde retroperitoneale massa mogelijk uitgaande van de bijnier. Literatuuronderzoek leverde geen studies op die een directe vergelijking maakten tussen een CT-geleide biopsie en geen biopsie waarin de diagnostische accuratesse of complicaties (inclusief tumor seeding) werden gerapporteerd. Rekening houdend met het gebrek aan vergelijkende data, hebben we vervolgens gekeken naar een systematic review (Bancos, 2016) waarin 32 studies met 2174 patiënten waren opgenomen. In deze studie werd gekeken naar de diagnostische accuratesse, het optreden van complicaties en de frequentie van niet-diagnostische puncties. In 8.7% (95%CI: 6-11%) van 2013 biopsien was er sprake van een niet-diagnostische punctie. In 2.5% (95%CI:1.5-3.4%) was er sprake van een complicatie. Dit getal is waarschijnlijk een onderschatting onder andere vanwege het retrospectieve karakter van de studies. De diagnose maligniteit (in 8 studies) werd beschreven met een sensitiviteit van 87% en specificiteit van 100%. Voor metastasen was de sensitiviteit hoger (87%) dan voor bijnierschorscarcinoom (70%).

Andere primaire tumoren die in de bijnierloge kunnen voorkomen zijn bijvoorbeeld een weke delen tumor ofwel sarcoom. Voor een (retroperitoneaal) sarcoom moet soms ook een neoadjuvante therapie kunnen worden overwogen, daarom is een biopsie voor het stellen van die diagnose belangrijk. Het biopteren van een weke delen tumor/sarcoom is veilig en geeft geen verhoogd risico op lokaal recidief (Wilkinson, 2015). Bovendien is tumorseeding door biopsie zeer zeldzaam (Berger-Richardson, 2017). Dit geldt eveneens voor het pathologisch vaststellen van andere tumoren in de bijnierloge zoals bijvoorbeeld een maligne lymfoom. Het doen van een biopsie in bovenstaande situaties wordt bij voorkeur gedaan na bespreking in een bijnertumoren MDO of ander relevant MDO met consultatie van bijnier experts.

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

De beslissing om een biopsie te doen zal door de arts, vaak na overleg in een MDO, moeten worden genomen. Deze kan de afwegingen maken wat de risico's zijn bij de biopsie en wat de consequentie kan zijn voor de uitkomsten van de eventuele biopsie. Die kennis zal gedeeld moeten worden met de patiënt zodat

hij/zij goed geïnformeerd is over de overwegingen en het besluit van wel of niet biopsie.

Kosten (middelenbeslag)

Een biopsie is zelden nodig in geval van een tumor in de bijnier en de kosten van een ongecompliceerde procedure zijn als laag te beschouwen. Wanneer de indicatie bestaat zal het biopt gedaan worden om een specifieke diagnose te stellen en gerichte therapie te kunnen geven. Hiermee wordt kosteneffectief gehandeld.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De indicatie voor een biopsie in een tumor in de bijnier(loge) is zeldzaam. Met kennis van de richtlijn en de overwegingen zal er draagvlak zijn om de richtlijn te volgen. Het risico is gelegen in het gegeven dat er situaties zullen zijn dat er een tumor wordt gezien in een bijnier, bij toeval gevonden en er waarborging van good practice besloten wordt tot een biopsie. Een advies door radioloog en/of clinicus om de patiënt met de gevonden tumor eerst in een multidisciplinair overleg (MDO) binnen een expertisecentrum te bespreken kan helpen dit risico te reduceren.

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

Wanneer klinisch en biochemisch een bijnierschorscarcinoom of een feochromocytoom is bewezen, of aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid is vastgesteld, wordt een biopsie afgeraden, maar een behandeling volgens de richtlijn van die diagnose, in het algemeen een operatie. Wanneer een goedaardige aandoening van een bijnier tumor met non-invasieve functionele diagnostiek is vastgesteld, is een biopsie van die aandoening eveneens niet aangewezen. Echter, wanneer een grote bijnier tumor van onbekende origine in de bijnierloge wordt aangetoond met op beeldvorming met maligne kenmerken en functioneel niet typisch voor een diagnose, kan een radiologisch gestuurd biopt worden aangeraden om een andere diagnose dan ACC aan te tonen wanneer verwacht wordt dat dit behandeling beïnvloedt. Voorbeelden zijn het vaststellen van metastasen van andere primaire tumoren met behandelconsequenties, of het vaststellen van een andere primaire tumor, zoals bijvoorbeeld een sarcoom om te voorkomen dat de patiënt in het verkeerde behandeltraject terecht komt.

Onderbouwing

Achtergrond

Wanneer een retroperitoneale tumor mogelijk uitgaande van de bijnier middels beeldvorming wordt vastgesteld, zal de differentiaaldiagnose een primaire bijnier tumor (goedaardig of kwaadaardig), een metastase of een tumor uitgaande van ander weefsel (bijvoorbeeld lymfoom, sarcoom niercelcarcinoom) betreffen. Andere redenen voor bijniervergroting zijn inclusief: metabole stoornissen, stapelingsziekten, spontane bloeding of inflammatie/infectie.

De differentiaaldiagnose van de primaire bijnier tumoren kan voor het merendeel via de kliniek, middels verschillende radiologische en nucleaire geneeskundige technieken en biochemische testen vastgesteld worden. In geval van metastasen is er in de grote meerderheid van de gevallen een primaire tumor bekend. De diagnose metastase is met aanvullende diagnostiek (radiologie, nucleair geneeskundige en evt. middels

biochemie uitsluiten primaire bijniertumor) goed te stellen. De overige boven gemelde diagnoses zijn zeldzaam. Zo is een bloeding via de kliniek en met radiologisch onderzoek vast te stellen en zullen stapelingsziekten en inflammatie via andere onderzoeken diagnosticeerd worden (klinisch en biochemisch).

Bij sommige patiënten, kan er, ondanks alle relevante niet-invasieve onderzoeken (verschillende scans en laboratorium onderzoek) nog geen diagnose zijn vastgesteld en kan het zijn dat in een dergelijke situatie een biopt wordt geadviseerd na beoordeling van de casus in een multidisciplinair overleg (endocrien en/of bijnier MDO) dat bestaat uit de relevante experts. Een biopt van een bijniertumor, of tumor daarnaast, is geassocieerd met bepaalde risico's en ook met een lage sensitiviteit voor bijnierschorscarcinoom. Dus de diagnostische nauwkeurigheid en de kans voor het optreden van complicaties zijn relevante overwegingen binnen de besluitvorming in het multidisciplinaire team en zijn de focus van deze module.

Conclusies

Diagnostic accuracy, complications

- GRADE	<p>No evidence was found specifically comparing CT guided biopsy with no biopsy in the diagnostic trajectory of patients with an atypical retroperitoneal mass in the adrenal lodge, not diagnosed after prior imaging and laboratory investigations.</p> <p><i>Source: -</i></p>
-------------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

Not applicable.

Results

Diagnostic accuracy, complications

No studies were found that directly compared CT guided biopsy with no biopsy in patients with an atypical retroperitoneal mass in the adrenal lodge, undiagnosable after prior imaging, on the outcomes: diagnostic accuracy and complications.

Level of evidence of the literature

Diagnostic accuracy, complications

The level of evidence for the comparison CT guided biopsy versus no biopsy could not be assessed for the outcomes diagnostic accuracy and complications since no appropriate studies were found.

Zoeken en selecteren

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

What is the diagnostic performance of CT guided biopsy in patients with an atypical retroperitoneal mass in or near to the adrenal gland which has not been diagnosed with adequate certainty by non-invasive imaging and laboratory tests? And what are the complications, including the risk of tumor seeding?

P (Patients)	patients with an atypical retroperitoneal mass in or near the adrenal gland, undiagnosable after prior imaging and laboratory testing (CT, MRI, PET/CT, biochemistry etc.)
I (Intervention)	CT guided biopsy
C (Control)	non-invasive investigation (no CT guided biopsy)
R (Reference)	pathology after surgery, follow-up
O (Outcomes)	diagnostic accuracy (other tumor in the region; sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, area under the ROC curve), complications (including risk of tumor seeding)
T (Timing)	in the diagnostic phase (before definitive treatment)
S (Setting)	in the hospital

Relevant outcome measures

The guideline development group considered diagnostic accuracy (other tumor in the region) and complications (e.g. bleeding) as critical outcome measures for decision making.

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

Table 1 - consequences of diagnostic test properties

Outcome	Consequence
True positives (TP)	Patient has a tumor and the tumor is correctly identified, the patient will get the appropriate treatment
True negatives (TN)	Patient is correctly identified as not having a tumor and will be managed appropriately
False positives (FP)	Patient is wrongly diagnosed with a tumor, with a risk of getting inappropriate treatment
False negatives (FN)	Patient is incorrectly diagnosed as not having a tumor, with a risk of getting inappropriate treatment
Inconclusive outcome	No diagnosis made, with the result that further investigation is needed and diagnostic delay is possible

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2000 until 08-02-2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 268 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 PICROTS criteria.

Fifty-eight studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 58 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-05-2024

Laatst geautoriseerd : 07-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Bancos I, Tamhane S, Shah M, Delivanis DA, Alahdab F, Arlt W, Fassnacht M, Murad MH. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2016 Aug;175(2):R65-80. doi: 10.1530/EJE-16-0297. Epub 2016 Jun 2. PMID: 27257146.

Berger-Richardson D, Swallow CJ. Needle tract seeding after percutaneous biopsy of sarcoma: Risk/benefit considerations. Cancer. 2017 Feb 15;123(4):560-567. doi: 10.1002/cncr.30370. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27859013.

Wilkinson MJ, Martin JL, Khan AA, Hayes AJ, Thomas JM, Strauss DC. Percutaneous core needle biopsy in retroperitoneal sarcomas does not influence local recurrence or overall survival. Ann Surg Oncol. 2015 Mar;22(3):853-8. doi: 10.1245/s10434-014-4059-x. Epub 2014 Sep 5. PMID: 25190132.

Behandeling bijniermetastasen

Uitgangsvraag

Wat is de rol van chirurgie versus stereotactische radiotherapie voor een bijniermetastase van een primaire solide tumor elders (bijvoorbeeld longcarcinoom, melanoom, niercelcarcinoom, mamma carcinoom of colorectaal carcinoom)?

Aanbeveling

- Bespreek de voor- en nadelen van chirurgie en stereotactische radiotherapie bij fitte, technisch operabele patiënten met een relatief kleine bijniermetastase en een grote kans op een R0 resectie en die in aanmerking komen voor radicale lokale therapie en maak samen de beslissing ('samen beslissen').
- Geef bij voorkeur een hoge-dosis stereotactische bestraling aan niet fitte, inoperabele patiënten, of aan patiënten met hogere perioperatieve risico's, grote afwijkingen in de bijnier, met eventueel uitbreiding in omliggende organen/structuren en met een hogere kans voor een kortere prognose.
- Verwijs patiënten met oligo-metastasen in de bijnier die in aanmerking komen voor radicale lokale therapie naar een centrum waar kennis en ervaring voorhanden is, indien deze lokale behandelopties in het eigen centrum niet beschikbaar zijn.

Overwegingen

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

Het is tot op heden onduidelijk wat de effectiviteit van een adrenalectomie is vergeleken met (stereotactische) radiotherapie als behandeling voor patiënten met bijniermetastasen van solide tumoren, want literatuuronderzoek leverde geen studies op die een directe vergelijking maakten tussen deze twee lokale behandelmodaliteiten. Rekening houdend met het gebrek aan vergelijkende data, zijn beschikbare observationele 'single arm' studies gebruikt om pragmatische/praktische aanbevelingen te doen, die tevens zijn gebaseerd op "expert-opinion".

Er werden 'single arm' studies van beide modaliteiten geïnccludeerd in de review van Thomsen (2017) over geïsoleerde of oligo-gemetastaseerde bijnier tumoren secundair aan niet-kleincellig longcarcinoom. In deze review werden 23 studies geïnccludeerd die uitkomsten na adrenalectomie (gepubliceerd 1990-2015, 464 patiënten) en 6 studies die uitkomsten na radiotherapie (gepubliceerd 2008-2014, 57 patiënten) rapporteerden; 26/29 studies waren retrospectief. De klinische uitkomsten werden beschreven voor de geïnccludeerde studies, maar er was geen meta-analyse gedaan en chirurgie werd dus niet direct vergeleken met radiotherapie in één studie. Het ruwe gemiddelde lokale recidief percentage (alhoewel niet beschreven in alle studies) was 14% na adrenalectomie en 15% na radiotherapie.

Ook zijn er recente systematische reviews beschikbaar over de afzonderlijke modaliteiten in relatie tot bijniermetastasen. Zo publiceerde Chen (2020) een gepoolde meta-analyse en een systematische review over uitkomsten van stereotactische bestraling bij bijniermetastasen (39 studies, 1006 patiënten). Lokale controle

was gerelateerd aan de bestralingsdosis (93% en 86% na 1 en 2 jaar met de hoogste dosis) en er was weinig significante toxiciteit (overall graad 3+ toxiciteit 2%).

Sforza (2021) publiceerde een analyse van 477 patiënten behandeld met robotische- of laparoscopische adrenalectomie in twee centra (2008-2018) en vond dat tumorgrootte gerelateerd was aan de gemiddelde kans op complicaties.

Strong (2007) publiceerde dat bijnier tumoren na laparoscopische adrenalectomie met een diameter van meer dan 4.5 cm meer kans hadden op lokaal recidief.

De retrospectieve studie van **Metman (2021)** laat zien dat er in twee grote academische centra in Nederland slechts 95 patiënten geopereerd werden over een periode van bijna 20 jaar (2001-2020). Ondanks dat deze patiënten behandeld werden in gespecialiseerde centra, komen complicaties relatief vaak voor: in deze serie had 56% patiënten een minimaal invasieve operatie (11% uiteindelijk open), was de mediane opnameduur 6.8 dagen, was de 30-dagen mortaliteit 2% en had 38% één of meer complicaties. In een serie van 43 patiënten met bijniermetastasen geopereerd tussen 2009-2019 (van Vliet, 2022) had 58% patiënten een minimaal invasieve operatie (13% uiteindelijk open), was de gemiddelde opnameduur 5 dagen, was de 30-dagen mortaliteit 2% en had 16% van de patiënten graad 1-2 complicaties.

In een ander academisch centrum in Nederland werd een serie van 51 patiënten met bijniermetastasen behandeld met stereotactische radiotherapie tussen 2016-2019 (van Vliet, 2022), werd iedereen behandeld op de polikliniek. Van deze behandelingen vond 85% met 5 fracties bestraling plaats (ongeveer 15-60 minuten/fractie afhankelijk van techniek). Dat betekent dus dat patiënten klaar waren met de behandeling in circa 1,5 week. Eenzestig procent van de patiënten had graad 1-2 vermoeidheid/misselijkheid en de maximale toxiciteit was graad 3 misselijkheid (in één patiënt).

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

Stereotactische bestraling is momenteel niet beschikbaar in elk radiotherapiecentrum (zowel academische als niet-academische), dus het kan zijn dat verwijzing naar een ander centrum noodzakelijk blijkt.

De arts en patiënt/naasten moeten samen tot een gewogen en eenduidig besluit komen.

De belangrijkste doelen van de interventie voor de patiënt en eventueel verzorger(s) zullen voor elke patiënt afzonderlijk uitgevraagd moeten worden. Doelen van de losstaande interventies of van de behandeling in totaal zullen immers afgestemd moeten worden op elkaar: zo kan het doel van de totale behandeling zijn om te overleven of om de kwaliteit van leven te verhogen. Ook kan er gekozen worden om bijniermetastasen in het geheel niet te behandelen om de kwaliteit van het resterend leven zo hoog mogelijk te houden.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen data beschikbaar om betrouwbare/verdedigbare opmerkingen te maken over het relatieve verschil in kosten van chirurgie/stereotactische bestraling (op gewone of MRI-begeleide toestellen) voor de behandeling van bijniermetastasen. In een MDO zijn kosten geen onderdeel van de beslissing om een operatie of stereotactische radiotherapie te adviseren.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er zijn geen data gevonden om betrouwbare opmerkingen te maken over aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie van chirurgie/stereotactische bestraling (op gewone of MRI-begeleide toestellen) voor de behandeling van bijniermetastasen. Er is geen gestructureerd onderzoek gedaan in de vorm van procesevaluatie naar de haalbaarheid van chirurgie/stereotactische bestraling, maar beide worden in Nederland reeds breed (en steeds breder) toegepast. Chirurgie en stereotactische bestralingen zijn beide complexe behandelingen die uitgevoerd moeten worden door (teams van) specialisten. De behandeling van metastasen in de bijnier van andere primaire tumoren moet worden uitgevoerd in een aantal gespecialiseerde ziekenhuizen in Nederland. Specifieke expertise is vereist, maar deze is in centra voorhanden.

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

Rekening houdend met het gebrek aan vergelijkende data, stellen wij dat:

1. De fitte, technisch operabele patiënt met een relatief kleine bijniermetastase met een grote kans voor een R0 resectie die in aanmerking komt voor radicale lokale therapie verdient goede informatie over chirurgie en stereotactische radiotherapie ('samen beslissen').
2. Voor niet fitte, inoperabele patiënten heeft hoge-dosis stereotactische bestraling de voorkeur. Maar ook patiënten met hogere perioperatieve risico's, grote afwijkingen in de bijnier, met eventueel uitbreiding in omliggende organen/structuren en met een hogere kans voor een kortere prognose (zoals patiënten met longkanker), lijken meer in aanmerking te komen voor stereotactische bestraling dan chirurgie.
3. Voorafgaand aan een unilaterale lokale behandeling van een bijniermetastase dient er zowel bij chirurgie en stereotactische radiotherapie goed gecontroleerd te worden in de voorgeschiedenis of de contralaterale bijnier eerder al een keer bestraald of geopereerd is (of in de buurt ervan) om te anticiperen op postoperatieve/post-radiotherapie bijnierschorsinsufficiëntie. Voorafgaand aan een bilaterale lokale behandeling (bijvoorbeeld stereotactische bestraling) is verwijzing naar, en controle door, een endocrinoloog geïndiceerd vanwege de mogelijkheid voor bijnierschorsinsufficiëntie.
4. Patiënten met oligo-metastasen in de bijnier die in aanmerking komen voor radicale lokale therapie, moeten in Nederland toegang hebben tot een behandeling van chirurgen en radiotherapeuten met de noodzakelijke ervaring op het gebied van de behandeling van de bijnier. Dit heeft consequenties voor oncologiecentra, samenwerking tussen centra en ook voor opleiding van chirurgen en radiotherapeuten.
5. Mochten deze lokale behandelopties niet beschikbaar zijn in het desbetreffende ziekenhuis, dan is het advies de patiënt door te verwijzen naar een bijnier expertise centrum waar deze kennis wel voor handen is. In de komende jaren wordt er een toename in ervaring verwacht bij meerdere radiotherapie afdelingen in Nederland, waardoor ook lokale controle met chirurgie en hoge-dosis stereotactische radiotherapie steeds beter vergelijkbaar lijken te worden in deze centra.

Onderbouwing

Achtergrond

De bijnieren vormen een frequente locatie voor metastasering van verschillende solide tumoren en lokale behandelingen worden steeds vaker toegepast. Wanneer patiënten die zich presenteren met een solitaire bijniermetastase, of een beperkt aantal metastasen in de bijnier(en), fit zijn (bijv. goede performance status,

medisch operabel) en daarnaast eveneens een bepaalde (adequate) prognose hebben, is lokale therapie van de bijnier te overwegen.

Voor beperkt progressieve of persisterende bijnier ziekte wordt een radicaal lokale behandeling steeds vaker aanbevolen, omdat er enerzijds steeds meer systemische behandelopties beschikbaar gekomen zijn met uitzicht op een langere prognose en deze anderszins niet altijd effectief zijn voor de behandeling van bijniermetastasen.

Lokale therapie voor geselecteerde kankerpatiënten met oligo-gemetastaseerde ziekte (OMD, dit omvat: *synchroon/metachroon oligo-metastasen en oligo-progressieve/persisterende ziekte*) is nu een door een richtlijn ondersteunde behandeling geworden (bijvoorbeeld door European Society for Medical Oncology (ESMO)), voor bepaalde primaire tumoren. Bijniermetastasen komen in de context van diverse primaire tumoren vaak voor en het "multidisciplinaire overleg" voor de behandeling van (o.a.) bijnier/endocriene tumoren (MDO) moet zich bewust zijn van de lokale behandelopties.

Chirurgie is de historische eerste-keuze lokale behandeling voor bijniermetastasen, maar ontwikkelingen in de radiotherapie maken stereotactische radiotherapie een reëel alternatief. Daarom richt deze module zich op de vraag: *Wat is de rol van chirurgie van een bijniermetastase van een primaire solide tumor elders?*

Conclusies

Overall survival, local control, progression-free survival, complications, mortality

<p>- GRADE</p>	<p>No studies were found on the effectiveness of metastatic adrenal surgery compared with (stereotactic) radiotherapy for the outcomes: overall survival, local control, progression-free survival, complications, and mortality in patients with adrenal metastasis from solid tumors including primary lung, melanoma, kidney, breast or colorectal carcinoma.</p> <p><i>Source: -</i></p>
---------------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Not applicable.

Results

Overall survival, local control, progression-free survival, complications, mortality

No studies were found that directly compared surgery with radiotherapy in patients with adrenal metastasis on the outcomes: overall survival, local control, progression-free survival, complications, and mortality.

Level of evidence of the literature

Overall survival, local control, progression-free survival, complications, mortality

The level of evidence for the comparison surgery versus radiotherapy could not be assessed for the outcomes: overall survival, local control, progression-free survival, complications, and mortality since no appropriate studies were found.

Zoeken en selecteren

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

What is the effect of surgery compared to (stereotactic) radiotherapy in patients with adrenal metastasis from solid tumors?

P (Patients)	patients with adrenal metastasis (e.g. from lung, melanoma, kidney, breast or colon carcinoma)
I (Intervention)	surgery
C (Control)	(stereotactic) radiotherapy
O (Outcomes)	overall survival, local control, progression-free survival, complications, mortality

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival, local control and progression-free survival as critical outcome measures for decision making; and complications and mortality as an important outcome measure for decision making.

The guideline development group defined the outcome measures as follows:

- Overall survival: Time to death from any cause
- Local control: The absence of progression in/in the region of a treated adrenal gland metastasis
- Progression-free survival: Time from randomization or initiation of treatment to the occurrence of disease progression or death from any cause
- Complications: Number of treatment-related complications <90 days
- Mortality: Death rate

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

- Overall survival: Absolute difference >5% or absolute difference >3% and Hazard Ratio (HR) <0.7
- Local control: Absolute difference >5%
- Progression-free survival: Absolute difference >5%, or absolute difference >3% and HR <0.7
- Complications: Absolute difference >5% for lethal complications, or >10% for serious complications
- Mortality: Absolute difference >5%

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2000 until 01-03-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 512 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 (directly comparing surgery with radiotherapy in patients with adrenal metastasis).

Forty-five studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 45 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-05-2024

Laatst geautoriseerd : 07-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Chen WC, Baal JD, Baal U, Pai J, Gottschalk A, Boreta L, Braunstein SE, Raleigh DR. Stereotactic Body Radiation Therapy of Adrenal Metastases: A Pooled Meta-Analysis and Systematic Review of 39 Studies with 1006 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 May 1;107(1):48-61. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.017. Epub 2020 Jan 27. PMID: 32001383; PMCID: PMC8177042.
- Metman MJH, Viëtor CL, Seinen AJ, Berends AMA, Hemmer PHJ, Kerstens MN, Feelders RA, Franssen GJH, van Ginhoven TM, Kruijff S. Outcomes after Surgical Treatment of Metastatic Disease in the Adrenal Gland; Valuable for the Patient? *Cancers (Basel).* 2021 Dec 29;14(1):156. doi: 10.3390/cancers14010156. PMID: 35008320
- Sforza S, Minervini A, Tellini R, Ji C, Bergamini C, Giordano A, Lu Q, Chen W, Zhang F, Ji H, Di Maida F, Prosperi P, Masieri L, Carini M, Valeri A, Guo H. Perioperative outcomes of robotic and laparoscopic adrenalectomy: a large international multicenter experience. *Surg Endosc.* 2021 Apr;35(4):1801-1807. doi: 10.1007/s00464-020-07578-5. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32328826.
- Sheikh S, Chen H, Sahgal A, Poon I, Erler D, Badellino S, Dagan R, Foote MC, Louie AV, Redmond KJ, Ricardi U, Biswas T. An analysis of a large multi-institutional database reveals important associations between treatment parameters and clinical outcomes for stereotactic body radiotherapy (SBRT) of oligometastatic colorectal cancer. *Radiother Oncol.* 2022 Feb;167:187-194. doi: 10.1016/j.radonc.2021.12.018. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34952002
- Strong VE, D'Angelica M, Tang L, Prete F, Gönen M, Coit D, Touijer KA, Fong Y, Brennan MF. Laparoscopic adrenalectomy for isolated adrenal metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2007 Dec;14(12):3392-400. doi: 10.1245/s10434-007-9520-7. Epub 2007 Jul 31. PMID: 17665267.
- Thomsen, B., & Fairchild, A. (2017). Adrenal Oligometastases Secondary to Non-small Cell Lung Cancer—What is the Optimal Treatment Approach?. *Oncol Hematol Rev*, 13(2), 117-29.
- van Vliet C, Dickhoff C, Bahce I, Engelsman AF, Hashemi SMS, Haasbeek CJA, Bruynzeel AME, Palacios MA, Becker-Commissaris A, Slotman BJ, Senan S, Schneiders FL. Treatment patterns for adrenal metastases using surgery and SABR during a 10-year period. *Radiother Oncol.* 2022 May;170:165-168. doi: 10.1016/j.radonc.2022.02.023. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35219801

Minimaal invasieve chirurgie

Uitgangsvraag

Welke benadering bij minimaal invasieve chirurgie heeft de voorkeur voor het verwijderen van een bijnier tumor?

Aanbeveling

Overweeg retroperitoneoscopische benadering bij de volgende patiënten:

- Met een tumor ≤ 7 cm en BMI < 35
- Na eerdere peritonitis en transperitoneale chirurgie
- Met indicatie om beiderzijds de bijnier te verwijderen

Overweeg de laparoscopische transperitoneale benadering bij de volgende patiënten:

- Bij patiënten met grotere en/of primair maligne tumoren (ACC) in verband met chirurgische werkruimte. Weeg hierbij altijd af of een minimaal invasieve benadering de voorkeur heeft en oncologisch veilig is
- Bij patiënten met een hoge BMI (≥ 35) of na eerdere retroperitoneale chirurgie

Spoedconversie van retroperitoneoscopische benadering (in buikligging) naar laparoscopische of open benadering is complex, vanwege de tijd die het kost om de positie van de patiënt aan te passen naar zij- of rugligging.

Voorkeur van de patiënt, de voor- en nadelen per operatietechniek en de ervaring van de chirurg met verschillende technieken zijn uiteindelijk doorslaggevend in het preoperatieve gesprek met de patiënt en de keuze voor operatietechniek.

Overwegingen

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

Voor de drie cruciale uitkomstmaten (tijd tot herstel, complicaties en opnameduur) werden resultaten gerapporteerd.

Drie studies rapporteerden tijd tot herstel (Fernández-Cruz, 1996; Mohammadi-Fallah, 2013; Rubinstein, 2005). Twee studies (Mohammadi-Fallah, 2013; Rubinstein, 2005) rapporteerden een klinisch relevant verschil van meer dan één week in het voordeel van de retroperitoneale benadering echter doorkruist het 95% betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische besluitvorming waardoor het ware effect mogelijk ook niet klinisch relevant kan zijn. Eén studie rapporteerde geen klinisch relevant verschil tussen beide benaderingen (Fernández-Cruz, 1996). De studies gebruikten verschillende definities voor de uitkomsten en er waren verschillen tussen de studie populaties. Eén studie had alleen patiënten met het syndroom van Cushing geïnccludeerd en twee studies hebben patiënten met zowel benigne als maligne bijnier tumoren geïnccludeerd. Twee studies (Barczynski, 2014; Kozlowski, 2019) rapporteerden graad III-V complicaties (volgens de Clavien-Dindo classificatie) waarbij twee studies korte termijn complicaties rapporteerden waarbij geen klinisch relevante verschillen zijn gevonden tussen de retroperitoneale benadering en transperitoneale benadering.

Vijf studies rapporteerden opnameduur (Barczynski, 2014; Chai, 2017; Fernández-Cruz, 1996; Mohammadi-Fallah, 2013; Rubinstein, 2005; Kozlowski, 2019). Er was geen klinisch relevant verschil tussen de verschillende behandelingen. Een zeer recent internationaal, retrospectief observationeel onderzoek laat wel een kortere opnameduur zien voor patiënten die een retroperitoneale benadering ondergingen (Van den Heede, 2023).

De bewijskracht van twee (tijd tot herstel en complicaties) van de drie cruciale uitkomstmaten is zeer laag. Er was sprake van risico op bias door het onduidelijk beschrijven van de selectie van participanten, gebrek aan blindering en onduidelijkheid over de rapportage van uitkomsten. Er was sprake van inconsistentie tussen de studies vanwege verschillende studie populaties. Naast de gemiddelde leeftijd die verschilde tussen de studies, hebben de onderzoekers, patiënten geïncludeerd met verschillende bijnier tumoren of bijnier adenomen of alleen patiënten met het syndroom van Cushing. Daarnaast zijn er kleine patiëntaantallen gebruikt waarop de resultaten gebaseerd zijn.

Het is lastig om een conclusie te trekken. De gerapporteerde resultaten in twee studies (Mohammadi-Fallah, 2013; Rubinstein, 2005) voor de uitkomstmaat tijd tot herstel lijken een mogelijk klinisch relevant voordeel te geven voor de retroperitoneale benadering maar de bewijskracht is zeer onzeker. Eén studie rapporteerde postoperatieve pijn (Kozlowski, 2019) waarbij er een verschil gevonden was in het voordeel van de retroperitoneale benadering maar dit verschil niet klinisch relevant was. Met betrekking tot de belangrijke uitkomstmaat conversie naar open chirurgie is er een klinisch relevant verschil in het voordeel van de transperitoneale benadering.

Ook de bewijskracht voor deze uitkomstmaten is zeer laag door het risico op bias, heterogeniteit tussen de studies en het kleine patiëntaantal waarop de resultaten gebaseerd zijn.

Er is een aantal overwegingen dat mee kan spelen bij het maken van een keuze tussen de retroperitoneale benadering en transperitoneale behandeling. De retroperitoneale benadering is te overwegen bij patiënten met een tumor ≤ 7 cm en Body Mass Index (BMI) < 35 met oog op het (geringe) voordeel in herstelduur van de patiënt. Tumor grootte van ≤ 7 cm is ook als inclusie criterium gehanteerd door Barczynski (2014). In de studie van Barczynski (2014) hadden slecht 15 van de 65 patiënten een BMI > 30 . De nadelen van buikligging (zoals beademingsvoorwaarden, veneuze return en beperkte chirurgische werkruimte) gaan zwaarder wegen bij hoge BMI en langdurige operatieduur (complexe/grote tumoren). De consensus onder de werkgroepleden is dat dit bij BMI ≥ 35 een rol speelt.

Overweeg retroperitoneale benadering na eerdere peritonitis of transperitoneale chirurgie vanwege potentiële inwendige verlittekening die via deze route wordt vermeden.

Als beide bijnieren verwijderd moeten worden heeft de posterieure retroperitoneale benadering voordeel voor operatieduur (van Uiter, 2017). Bij verhoogde kans op littekenbreuk, zoals door wondgenezingsstoornis bij diabetes mellitus, is een overweging om retroperitoneaal te opereren waarbij dit nagenoeg niet voorkomt. Overweeg de transperitoneale benadering bij grotere tumoren en bij primair maligne tumoren zoals een adrenocorticaal carcinoom (ACC) in verband met werkruimte en kans op tumor spill. Houdt daarbij voor ogen dat open chirurgie nog steeds de gouden standaard is bij (grote) ACCs. Ook na eerdere retroperitoneale chirurgie kan de transperitoneale benadering uitkomst bieden in verband met verlittekening van het operatiegebied.

De voorkeur en ervaring van de operateur speelt een rol bij keuze voor chirurgische benadering, waarbij factoren als toenemende centralisatie, volume, leercurve en expertise met (verschillende) technieken doorslaggevend zijn (van Uitert, 2017).

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

Bespreek de voorkeur van de patiënt met inachtneming van factoren als (mogelijk voordeel in) herstelduur en terugkeer naar werk, kans op littekenbreuk en postoperatieve pijn die volgens de werkgroep minder is na retroperitoneale benadering.

Kosten (middelenbeslag)

Er wordt verwacht dat de retroperitoneale benadering efficiënter is, door een kortere operatieduur en mogelijk kortere hersteltijd, met minder kosten. Hiervoor dient de operateur de leercurve te hebben doorlopen met optimale voorbereiding van het operatieteam op de specifieke aspecten van de techniek. Het gebruik van materialen en apparatuur is vergelijkbaar tussen beide technieken. Echter, dit is niet gebaseerd op wetenschappelijke (kosteneffectiviteit) studies.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep is van mening dat bijnierchirurgie in centra moet plaatsvinden waar voldoende exposure van patiënten bestaat en ervaring met verschillende operatietechnieken beschikbaar is. Training van deze operatietechnieken is van belang voor optimale veiligheid van de patiënt en een korte leercurve van bijnierchirurgen. Het opzetten van een programma waarin gebruik wordt gemaakt van het proctoring principe door een (inter)nationale expert kan de training optimaliseren. Hiervoor zijn voldoende ervaren bijnierchirurgen en operatieteams in Nederland, maar ook in sommige omliggende landen beschikbaar.

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

Er lijkt, op basis van de cruciale uitkomstmaten (tijd tot herstel, complicaties en opnameduur) mogelijk een licht voordeel te zijn voor de retroperitoneale benadering. Met betrekking tot de belangrijke uitkomstmaat conversie naar open chirurgie is er een klinisch relevant verschil in het voordeel van de transperitoneale benadering die kan zijn gerelateerd aan de werkruimte bij deze benadering.

De bewijskracht van twee van de drie cruciale uitkomstmaten is zeer laag door risico op bias en inconsistentie vanwege verschillende patiënten populaties. Ook de bewijskracht voor conversie is zeer laag door het risico op bias, heterogeniteit tussen de studies en het kleine patiëntaantal waarop de resultaten gebaseerd zijn.

Onderbouwing

Achtergrond

In diverse internationale richtlijnen wordt minimaal invasieve chirurgie van bijniertumoren aanbevolen, maar niet nader gespecificeerd (Fassnacht, 2016; Zeiger, 2009; Lenders, 2014; Berruti 2012; Funder 2016). Daarbij wordt onvoldoende onderscheid gemaakt tussen enerzijds benigne en/of hormonaal actieve bijniertumoren en anderzijds het bijnierschorscarcinoom. Sinds 1992 is laparoscopische adrenalectomie geleidelijk de standaard geworden voor benigne en/of functionele bijniertumoren. Daarna is de retroperitoneoscopische adrenalectomie ontwikkeld. Deze operatietechniek gaat potentieel gepaard met minder postoperatieve pijn

en een kortere opname- en herstelduur. Daarentegen is bij een retroperitoneoscopische adrenalectomie de chirurgische werkruimte beperkt en zijn anatomische herkenningspunten lastig te identificeren. Vanwege deze nadelen wordt een retroperitoneoscopische adrenalectomie minder uitgevoerd bij patiënten met een bijnierschorscarcinoom. Momenteel kiest de chirurg de minimaal invasieve operatietechniek vaak op basis van persoonlijke voorkeur en niet op basis van patiënt-specifieke afwegingen tussen de voor- en nadelen. Ook in de internationale richtlijnen wordt geen aandacht besteed aan de respectievelijke voor- en nadelen van een laparoscopische en retroperitoneoscopische adrenalectomie, ondanks het feit dat er gerandomiseerd onderzoek naar is gedaan. In deze module zal er gekeken worden naar welke operatietechniek de beste (patiënt gerelateerde) uitkomsten heeft.

Conclusies

Time to recovery

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of retroperitoneoscopic adrenalectomy on time to recovery when compared with laparoscopic transperitoneal adrenalectomy in patients with an adrenal tumor.</p> <p><i>Source: Arezzo, 2018</i></p>
---------------------------	--

Complications

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of retroperitoneoscopic adrenalectomy on complications when compared with laparoscopic transperitoneal adrenalectomy in patients with an adrenal tumor.</p> <p><i>Source: Arezzo, 2018; Kozłowski, 2019</i></p>
---------------------------	--

Length of stay

Low GRADE	<p>The evidence suggests that retroperitoneoscopic adrenalectomy results in little to no difference in length of stay when compared with transperitoneal adrenalectomy in patients with an adrenal tumor.</p> <p><i>Source: Arezzo, 2018; Kozłowski, 2019</i></p>
------------------	---

Conversion to open surgery

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of retroperitoneoscopic adrenalectomy on conversion to open surgery when compared with laparoscopic transperitoneal adrenalectomy in patients with an adrenal tumor.</p> <p><i>Source: Arezzo, 2018</i></p>
---------------------------	--

Postoperative pain

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of retroperitoneoscopic adrenalectomy on postoperative pain when compared with laparoscopic transperitoneal adrenalectomy in patients with an adrenal tumor.</p> <p><i>Source: Kozlowski, 2019</i></p>
---------------------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

The systematic review of **Arezzo (2018)** included five RCT's (Barczynski, 2014; Chai, 2017; Fernández-Cruz, 1996; Mohammadi-Fallah, 2013; Rubinstein, 2005). All RCT's compared the retroperitoneoscopic adrenalectomy (RPA) with the laparoscopic (transperitoneal) adrenalectomy (LTPA). The review only included RCT's with patients who were older than sixteen years and who underwent RPA or LTPA. In total, 244 patients participated in the five trials. The LRPA group consisted of 127 patients and the LTPA group consisted of 117 patients. In four RCT's only unilateral adrenalectomies were performed (Barczynski, 2014; Chai, 2017; Mohammadi-Fallah, 2013; Rubinstein, 2005). In one RCT both unilateral and bilateral adrenalectomies were performed (Fernández-Cruz, 1996). In total six patients (3%) underwent a bilateral adrenalectomy.

Barczynski (2014) included patients with an adrenal benign tumor up to 7 centimeters in diameter. The study population of Barczynski (2014) consisted of patients with aldosteronoma (21%), glucocorticoid adrenal adenoma (11%), pheochromocytoma (23%) and nonfunctioning tumor (45%). Chai (2017) also included patients with a unilateral benign tumor up to 7 centimeters in diameter. The study population of Chai (2017) consisted of patients with aldosteronoma (43%), Cushing syndrome (21%), pheochromocytoma (18%) and nonfunctioning tumor (18%). The study population of Fernández-Cruz (1996) consisted of patients with Cushing's syndrome, including Cushing's disease and Cushing's adenoma. The study population of Mohammadi-Fallah (2013) consisted of patients with aldosteronoma (12%), pheochromocytoma (17%), Cushing syndrome (29%) and nonfunctional tumor (42%). Mohammadi-Fallah (2013) excluded patients with a clinical suspicion of malignancy, tumors of more than six centimeters and bilateral adrenalectomy. The study population of Rubinstein (2005) consisted of patients with aldosteronoma (35%), adrenal mass (not otherwise specified) (35%), pheochromocytoma (16%), Cushing syndrome (9%), metastasis (3%) and adrenal carcinoma (2%). Rubinstein (2005) excluded patients with a bilateral adrenalectomy.

The mean age of the participants ranged from 42.2 years to 57.7 years in the RPA group and from 39.9 years to 57.0 years in the LTPA group (Arrezo, 2018).

The review of Arezzo reported the outcome times to return to normal activities, length of hospital stay and conversion to open surgery.

Data for the outcome complications were extracted from individual studies.

Kozlowski (2019) performed a single center, randomized clinical trial in Poland, comparing unilateral retroperitoneal adrenalectomy (RPA) using the posterior approach with unilateral laparoscopic transperitoneal adrenalectomy (LTPA) using the lateral approach. The adrenalectomies were performed by one surgeon with ten years of experience in laparoscopic adrenalectomies with both approaches. Patients with adrenal tumors requiring unilateral adrenalectomy and an adrenal tumor up to eight centimeters, were included. Patients with an adrenal tumor of more than eight centimeters, imaging features suggesting primary invasive malignant tumors and patients who refused to undergo randomization, were excluded. In total 77 patients were included. Patients were randomly assigned to a treatment group with no respect to remain equal group sizes.

The RPA group consisted of 44 patients and the LTPA group of 33 patients. Mean age in the RPA group was 59.3 years and in the LTPA group 61.2 years. Mean Body Mass Index (BMI) in the RPA group was 29.1 kilogram per square meter (kg/m²) and in the LTPA group 30.1 kg/m². In the LTPA group 4 patients (12%) and in the RPA group 9 patients (20%) had a pheochromocytoma. Cushing syndrome was diagnosed in 5 patients (15%) in the LTPA group and in 3 patients (7%) in the RPA group. Conn’s disease was diagnosed in 2 patients (6%) in the LTPA group and in 4 patients (9%) in the RPA group. Nonfunctioning tumors were diagnosed in 22 patients (67%) in the LTPA group and in 28 patients (64%) in the RPA group. Median tumor size in the RPA group was 4.1 centimeters and in the LTPA group 4.0 centimeters. There were no significant differences between treatment groups at baseline.

Kozłowski (2019) reported the outcomes postoperative hospital stay, 30-day complications and postoperative pain.

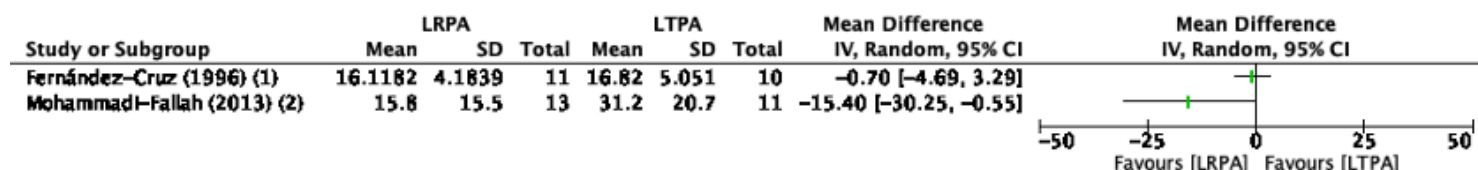
Results

Time to recovery (Critical)

Three studies in the review of Arezzo (2018) reported time to return to normal activities. (Fernández-Cruz, 1996; Mohammadi-Fallah, 2013; Rubinstein, 2005). Time to return to normal activities was reported in days. Because only two studies reported estimated mean differences (Fernández-Cruz, 1996; Mohammadi-Fallah, 2013), the pooled results are not displayed (figure 1).

Fernández-Cruz (1996) reported mean number of days to return to normal activities of 16.1 in the RPA group and 18.8 days in the LTPA group. This is not clinically relevant.

Mohammadi-Fallah (2013) reported mean number of days to return to normal activities of 15.8 days in the RPA group and 31.2 days in the LTPA group. This difference is clinically relevant.



Footnotes

- (1) Unilateral and bilateral adrenalectomies
- (2) Unilateral adrenalectomies

Figure 1. Time to recovery with LRPA versus LTPA

CI: Confidence Interval

Rubinstein (2005) reported average convalescence of 2.3 weeks in the RPA group and 4.7 weeks in the LTPA group. This difference is clinically relevant.

Complications (Critical)

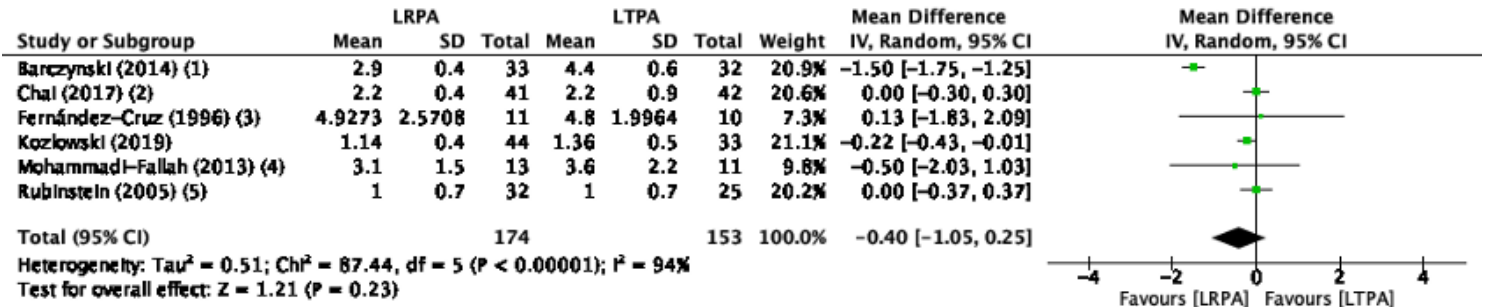
One study from the review of Arezzo (2018) (Barczynski, 2014) and the one additional study (Kozłowski, 2019) reported grade III-V complications according to the Clavien-Dindo classification.

Barczynski (2014) reported short-term postoperative complications. Barczynski (2014) reported zero grade III-V complications in the RPA group and one grade III-V complication (3.1%) in the LTPA group.

Kozłowski (2019) reported 30-day complications. Kozłowski (2019) reported zero grade III-V complications in the RPA group and zero grade III-V complications in the LTPA group.

Length of stay (Critical)

Length of stay was reported in five studies in the review of Arezzo (2018) (Barczynski, 2014; Chai, 2017; Fernández-Cruz, 1996; Mohammadi-Fallah, 2013; Rubinstein, 2005) and the one additional study (Kozłowski, 2019). The pooled mean difference (MD) was -0.40 (95%CI -1.05 to 0.25) favoring retroperitoneal adrenalectomy (figure 2). This difference is not clinically relevant.



Footnotes

- (1) Unilateral adrenalectomies
- (2) Unilateral adrenalectomies
- (3) Unilateral and bilateral adrenalectomies
- (4) Unilateral adrenalectomies
- (5) Unilateral adrenalectomies

Figure 2. Length of stay with RPA versus LTPA

Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom, I^2 : statistical heterogeneity, CI: confidence interval

Conversion to open surgery (Important)

Conversion to open surgery was reported in four studies in the review of Arezzo (2018) (Barczynski, 2014; Chai, 2017; Mohammadi-Fallah, 2013; Rubinstein, 2005) (figure 3). In the study of Barczynski (2014), no events of conversion to open surgery occurred, therefore Risk Ratio (RR) was not estimable.

The pooled RR was 1.72 (95%CI 0.31 to 9.62) favoring transperitoneal adrenalectomy. This difference is clinically relevant.

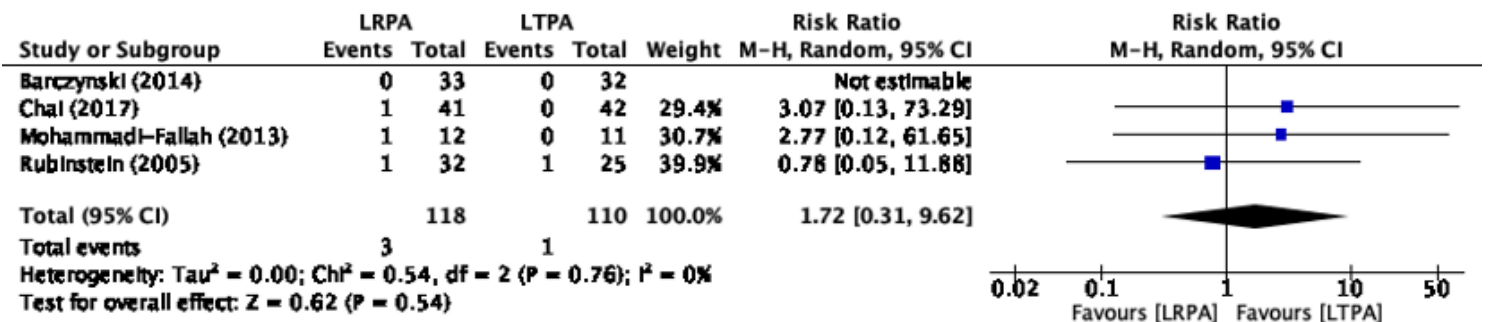


Figure 3. Proportion of conversion to open surgery events with RPA versus LTPA

Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom, I^2 : statistical heterogeneity, CI: confidence interval

Postoperative pain (important)

One study reported postoperative pain at day 1 (Kozłowski, 2019) using the Visual Analog Scale (VAS) ranging from 0 for no pain to 10 for maximal pain.

Kozlowski (2019) reported mean VAS score of 3.4 (SD 1) in the LRPA group and 4.2 (SD 1) in the LTPA group. This difference is not clinically relevant.

Level of evidence of the literature

Time to recovery

The level of evidence regarding the outcome measure **time to recovery** was downgraded by three levels because of study limitations (-1; risk of bias because of unclear risk for selection and performance bias), conflicting results (-1; inconsistency because of methodological heterogeneity) and number of included patients (-1; imprecision because of low sample size). The level of evidence was therefore graded as very low.

Complications

The level of evidence regarding the outcome measure **complications** was downgraded by three levels because of study limitations (-1; risk of bias because of selection, performance and detection bias) and number of included patients (-2; imprecision because of low sample size, small number of events and the confidence intervals including the possibility of a positive effect, no effect or a negative effect). The level of evidence was therefore graded as very low.

Length of stay

The level of evidence regarding the outcome measure **length of stay** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias because of selection, performance and detection bias) and number of included patients (-1; imprecision because of low sample size and the confidence intervals including the possibility of a positive effect or no effect). The level of evidence was therefore graded as low.

Conversion to open surgery

The level of evidence regarding the outcome measure **conversion to open surgery** was downgraded by three levels because of study limitations (-1; risk of bias because of unclear risk of selection bias), conflicting results (-1; inconsistency because of methodological heterogeneity) and number of included patients (-1; imprecision because of low sample size, small number of events and the confidence intervals including the possibility of a positive effect, no effect or a negative effect). The level of evidence was therefore graded as very low.

Postoperative pain

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative pain** was downgraded by three levels because of study limitations (-1; risk of bias because of selection bias, selective reporting and lack of blinding) and number of included patients (-2; imprecision because of single study and low sample size). The level of evidence was therefore graded as very low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effect of the retroperitoneoscopic adrenalectomy when compared with laparoscopic (transperitoneal) adrenalectomy on time to recovery, complications, length of hospital stay, conversion to open surgery and postoperative pain in patients with an adrenal tumor?

P (Patients)	Patients with an adrenal tumor
I (Intervention)	Retroperitoneoscopic adrenalectomy
C (Control)	Laparoscopic (transperitoneal) adrenalectomy
O (Outcomes)	Time to recovery, complications, length of stay, conversion to open surgery and postoperative pain

Relevant outcome measures

The guideline development group considered time to recovery, complications and length of stay as a *critical* outcome measure for decision making, conversion to open surgery and postoperative pain as an *important* outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Time to recovery: Time to recover and return to work and/or exercise
- Complications: Serious complications Grade III to V according to the Clavien-dindo classification of surgical complications (Dindo, 2014)
- Length of stay: Length of hospital stay in number of days

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

- Time to recovery: > 1 week
- Complications: Absolute difference $\geq 1\%$ for lethal complications, or $\geq 5\%$ for serious complications
- Difference in length of hospital stay: > 1 day
- Conversion to open surgery: Absolute difference $> 5\%$ or absolute difference $> 3\%$ and Hazard Ratio (HR) < 0.7
- Postoperative pain: Change of 10 on 100mm Visual Analogue Scale (VAS) (Myles, 2017)

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 07-04-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 219 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;
- Outcomes had to be as defined in the PICO;
- Research type: Systematic review or randomized-controlled trial (RCT);
- Articles written in English or Dutch

27 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 25 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), one systematic review and one RCT, were included.

Results

Five RCTs from the systematic review and one RCT 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 tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-05-2024

Laatst geautoriseerd : 07-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Arezzo A, Bullano A, Cochetti G, Ciocchi R, Randolph J, Mearini E, Evangelista A, Ciccone G, Bonjer HJ, Morino M. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy for adrenal tumours in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Dec 30;12(12):CD011668. doi: 10.1002/14651858.CD011668.pub2. PMID: 30595004; PMCID: PMC6517116.
- Barczyński M, Konturek A, Nowak W. Randomized clinical trial of posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy versus lateral transperitoneal laparoscopic adrenalectomy with a 5-year follow-up. *Ann Surg.* 2014 Nov;260(5):740-7; discussion 747-8. doi: 10.1097/SLA.0000000000000982. PMID: 25243546.
- Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii131-8. doi: 10.1093/annonc/mds231. PMID: 22997446.
- Chai YJ, Yu HW, Song RY, Kim SJ, Choi JY, Lee KE. Lateral Transperitoneal Adrenalectomy Versus Posterior Retroperitoneoscopic Adrenalectomy for Benign Adrenal Gland Disease: Randomized Controlled Trial at a Single Tertiary Medical Center. *Ann Surg.* 2019 May;269(5):842-848. doi: 10.1097/SLA.0000000000002603. PMID: 29189215.
- Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016 Aug;175(2):G1-G34. doi: 10.1530/EJE-16-0467. PMID: 27390021.
- Fernández-Cruz L, Saenz A, Benarroch G, Astudillo E, Taura P, Sabater L. Laparoscopic unilateral and bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome. Transperitoneal and retroperitoneal approaches. *Ann Surg.* 1996 Dec;224(6):727-34; discussion 734-6. doi: 10.1097/0000658-199612000-00008. PMID: 8968227; PMCID: PMC1235468.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 May;101(5):1889-916. doi: 10.1210/jc.2015-4061. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26934393.
- Kozłowski T, Choromanska B, Wojskowicz P, Astapczyk K, Łukaszewicz J, Rutkowski D, Dadan J, Rydzewska-Rosołowska A, Myśliwiec P. Laparoscopic adrenalectomy: lateral transperitoneal versus posterior retroperitoneal approach - prospective randomized trial. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2019 Apr;14(2):160-169. doi: 10.5114/wiitm.2019.84694. Epub 2019 May 5. PMID: 31118978; PMCID: PMC6528120.
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99(6):1915-42. doi: 10.1210/jc.2014-1498. PMID: 24893135.
- Mohammadi-Fallah MR, Mehdizadeh A, Badalzadeh A, Izadseresht B, Dadkhah N, Barbod A, Babaie M, Hamedanchi S. Comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy in a prospective randomized study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2013 Apr;23(4):362-6. doi: 10.1089/lap.2012.0301. PMID: 23573882.
- Myles PS, Myles DB, Gallagher W, Boyd D, Chew C, MacDonald N, Dennis A. Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale: the minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state. *Br J Anaesth.* 2017 Mar 1;118(3):424-429. doi: 10.1093/bja/aew466. PMID: 28186223.
- Rubinstein M, Gill IS, Aron M, Kilciler M, Meraney AM, Finelli A, Moinzadeh A, Ukimura O, Desai MM, Kaouk J, Bravo E.

Prospective, randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *J Urol.* 2005 Aug;174(2):442-5; discussion 445. doi: 10.1097/01.ju.0000165336.44836.2d. PMID: 16006861.

Van Den Heede K, Vatansever S, Girgin T, Van Slycke S, Makay Ö; EUROCRINE® Council. Posterior retroperitoneal versus transperitoneal laparoscopic adrenalectomy in adults: results from the EUROCRINE® surgical registry. *Langenbecks Arch Surg.* 2023 Jun 22;408(1):241. doi: 10.1007/s00423-023-02975-5. PMID: 37349535.

van Uitert A, d'Ancona FCH, Deinum J, Timmers HJLM, Langenhuijsen JF. Evaluating the learning curve for retroperitoneoscopic adrenalectomy in a high-volume center for laparoscopic adrenal surgery. *Surg Endosc.* 2017 Jul;31(7):2771-2775. doi: 10.1007/s00464-016-5284-0. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27752814; PMCID: PMC5487835.

Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, Fishman E, Kharlip J; American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract.* 2009 Jul-Aug;15 Suppl 1:1-20. doi: 10.4158/EP.15.S1.1. PMID: 19632967.

Genetisch testen en chirurgisch beleid

Uitgangsvraag

Hoe beïnvloedt genetisch testen het chirurgisch beleid bij patiënten met een bijniertumor (feochromocytoom/paraganglioom)?

Aanbeveling

Verricht de DNA-diagnostiek van bekende predispositiegenen, waarvoor alle patiënten met feochromocytoom en paraganglioom op een andere locatie in aanmerking komen en van wie tevoren niet bekend was dat zij een erfelijke aanleg hebben, bij voorkeur voorafgaand aan de operatieve ingreep zodat kan de chirurgische interventie mede op deze uitslag worden gebaseerd.

Overwegingen

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

Patiënten met een feochromocytoom onder de 50 jaar komen volgens de richtlijn nu al in aanmerking voor een DNA-onderzoek naar erfelijke oorzaken hiervoor en in de praktijk wordt aan alle patiënten met een paraganglioom ongeacht de leeftijd een diagnostisch DNA-panel onderzoek aangeboden. De uitslag van het onderzoek bepaalt beleid en follow-up voor de patiënt en de mogelijkheden voor familieonderzoek. De literatuur over de invloed van genetisch testen op het aanpassen van het chirurgisch beleid bij patiënten met een feochromocytoom is erg beperkt. De literatuursarch leverde geen artikelen op waarin een aangepast chirurgisch beleid op basis van een preoperatief bekende genetische uitslag werd vergeleken met een standaard chirurgisch beleid zonder een preoperatief bekende genetische uitslag. Op basis van de gevonden studies is het dus onzeker of genetisch testen (bij patiënten van wie geen genetische aanleg bekend is) voorafgaand aan de operatie en het daarop aanpassen van het chirurgisch beleid effectief is.

De studie van Nockel (2018) werd niet geïnccludeerd voor de literatuursamenvatting omdat deze niet aan de PICO voldeed. Echter sluit de scope van dit artikel wel aan bij het onderwerp van deze module. Nockel (2018) beschrijft zijn onderzoek waarbij preoperatief genetisch testen meegenomen wordt om de operatieve strategie (open versus laparoscopisch en cortex sparend versus adrenalectomie) aan te passen bij patiënten met een feochromocytoom of paraganglioom. Daarvoor werd een retrospectieve analyse gedaan van 108 patiënten met een histologische diagnose feochromocytoom of paraganglioom die een resectie ondergingen. Ze werden preoperatief getest op een aantal predispositiegenen (RET, VHL, NF1, SDHA-D, MAX en FH). Bij 47% (n=51) van de patiënten werd een kiembaanmutatie gevonden. Hiervan was er bij 33% (n=17) geen familiegeschiedenis bekend. De aanwezigheid van een kiembaanmutatie werd meegenomen om de operatieve strategie voor resectie van het feochromocytoom te bepalen, zowel voor patiënten met als zonder bekende familiegeschiedenis. De laatste groep betrof tien patiënten voor wie het een eerste operatie was en zeven patiënten voor wie het een heroperatie was. Bij drie patiënten werd een minimaal invasieve benadering gebruikt. Er werd een laparoscopische adrenalectomie gedaan bij twee patiënten met een RET-mutatie hoewel de maximale diameter van hun tumoren 9.5 en 8 centimeter waren, omdat er een laag risico op metastasen was. Er werd een laparoscopische resectie van een paraganglioom gedaan bij één patiënt met een VHL-mutatie. Tot slot werd er bij vijf patiënten een open adrenalectomie gedaan omdat zij een SDHB of FH-mutatie hadden.

Over de benadering bij een bekende genetische predispositie is wel literatuur beschikbaar, die aangeeft dat de operatieve strategie daarop kan worden aangepast (Castinetti, 2015; Rossitti, 2018). Bij MEN2A werd bij de groep patiënten die een unilaterale subtotale adrenalectomie ondergingen een vergelijkbare recidiefkans en op termijn minder complicaties (steroïde vervangingstherapie) gezien, in vergelijking tot de patiënten bij wie een unilaterale totale adrenalectomie werd verricht (Scholten, 2011).

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

Patiënten met feochromocytoom, ook als er geen familiäre belasting bekend is of als er geen erfelijke aanleg bekend is komen in aanmerking voor DNA-onderzoek en verwijzing naar de klinisch geneticus. De uitkomst van een DNA-onderzoek heeft invloed op het beleid en de follow up voor de patiënt, maar kan ook van betekenis zijn voor de (naaste) familie. Familieleden die drager zijn van dezelfde genetische aanleg komen in aanmerking voor een specifiek surveillance advies, waarbij patiënten periodiek gecontroleerd worden op aandoeningen die beschreven zijn bij het betreffende syndroom. Dit advies wordt door geneticus in overleg met multidisciplinair team opgesteld en patiënten worden door geneticus verwezen naar chirurg/endocrinoloog (VKGN/StOET richtlijnen boekje, Stichting opsporing erfelijke tumoren (stoet.nl)). Verwijzing naar de klinische genetica en DNA-onderzoek op het moment dat de diagnose feochromocytoom/paraganglioom is gesteld is altijd in overleg en met informed consent.

Aanvragen van het diagnostische DNA onderzoek kan volgens lokale afspraken hierover door de klinische genetica of een andere zorgprofessional worden aangevraagd, waarbij pre-test counseling geborgd is.

Kosten (middelenbeslag)

Er is een indicatie voor DNA-onderzoek bij alle patiënten met een feochromocytoom of paraganglioom ongeacht de leeftijd of tumorkarakteristieken. Alleen de timing van het onderzoek en de uitslagtermijn wordt aangepast. Een spoed DNA-onderzoek brengt op zich niet meer kosten met zich mee, alleen een verschuiving in het werkproces. Daarnaast gaat het om relatief kleine aantallen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Met de individuele afdelingen Genetica van de diverse academische centra moeten afspraken worden gemaakt over spoedverwijzing en spoeddiagnostiek en mogelijkheid/wenselijkheid van aanvragen DNA-onderzoek door niet-klinisch genetici (consent en schriftelijke informatie). Dit is voor andere genetische aandoeningen al een reguliere werkwijze, daarom kan dit naar verwachting probleemloos geïmplementeerd worden.

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

Er is veel literatuur beschikbaar welke ingaat op optimale operatie strategie, gebaseerd op bijvoorbeeld grootte van de afwijking, maar ook voor de verschillende erfelijke feochromocytoom/paraganglioom oorzaken.

Alle patiënten met een paraganglioom en ook met feochromocytoom (bij deze tumor in elk geval met een presentatie jonger dan 50 jaar) komen in aanmerking voor een diagnostisch DNA-onderzoek van een panel met meerdere predispositie genen.

Er is geen vergelijkend onderzoek beschikbaar, maar wel een studie die beschrijft dat de operatie strategie mede bepaald wordt door de uitslag van een DNA-panel test, waarin de eerder beschreven uitkomstmaten

niet verschillen ook niet voor de erfelijk belaste patiënten bij wie vooraf geen verdenking was dat het feochromocytoom erfelijk zou kunnen zijn.

Onderbouwing

Achtergrond

Volgens landelijke consensus wordt met alle patiënten met een paraganglioom in het hoofdhalsg gebied en alle patiënten met een feochromocytoom onder de 50 jaar etiologisch genetisch onderzoek besproken. Bij 30-50% van de feochromocytomen blijkt er sprake van een erfelijke aanleg (Garcia-Carbonero, 2021). Tussen de 5-10% van de volwassen patiënten krijgt ook een contralateraal feochromocytoom (en 35-40% van de kinderen). Bij bilateraal feochromocytoom wordt gerapporteerd dat 80% een genetische aanleg kan worden aangetoond, meestal MEN2A syndroom (Kittah, 2020). Als er op voorhand een genetische oorzaak voor het feochromocytoom bekend is, wordt bij voorkeur cortex sparend geopereerd*, vanwege een verhoogde kans op een contralateraal feochromocytoom. Bij patiënten van wie geen genetische aanleg bekend is, is daarom DNA-onderzoek voorafgaand aan de operatie mogelijk zinvol, om zo het beleid eventueel te kunnen aanpassen.

**M.u.v. pathogene SDHB mutatie i.v.m. verhoogd risico op lokaal recidief en/of metastasering*

Conclusies

Efficacy (clinically and hormonally cured), recurrent disease, metastases

- GRADE	<p>No studies were found that compared an adjusted surgical policy after preoperatively known genetic test results compared to a standard surgical policy without preoperatively known genetic test results in patients with a pheochromocytoma with unknown genetic status on the outcomes: efficacy (clinically and hormonally cured), recurrent disease and metastases.</p> <p><i>Source: -</i></p>
-------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Not applicable.

Results

Efficacy (clinically and hormonally cured), recurrent disease, metastases

No studies were found that compared an adjusted surgical policy after preoperatively known genetic test results compared to a standard surgical policy without preoperatively known genetic test results in patients with a pheochromocytoma with unknown genetic status on the outcomes: efficacy (clinically and hormonally cured), recurrent disease and metastases.

Level of evidence of the literature

Efficacy (clinically and hormonally cured), recurrent disease, metastases

The level of evidence for the comparison of an adjusted surgical policy after preoperatively known genetic test results versus a standard surgical policy without preoperatively known genetic test results in patients with

a pheochromocytoma with unknown genetic status could not be assessed for the outcomes: efficacy (clinically and hormonally cured), recurrent disease and metastases since no appropriate studies were found.

Zoeken en selecteren

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

What is the effect of an adjusted surgical policy after preoperatively known genetic test results compared to a standard surgical policy without preoperatively known genetic test results in patients with a pheochromocytoma with unknown genetic status?

P (Patients)	patients with a pheochromocytoma with unknown genetic status
I (Intervention)	genetic test results are known before the surgery, the surgical policy is adjusted based on the test results
C (Control)	genetic test results are not known before the surgery, standard surgical policy is followed
O (Outcomes)	efficacy (clinically and hormonally cured), recurrent disease, metastases

Relevant outcome measures

The guideline development group considered efficacy, recurrent disease, and metastases as critical outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Efficacy: clinically and hormonally cured with maintenance of hormonal production in the adrenal cortex
- Recurrent disease: the development of another (contralateral) primary pheochromocytoma (or extra adrenal paraganglioma)
- Metastases: the development of secondary malignant growths at a distance from a primary pheochromocytoma

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

- Efficacy: Absolute difference >5%, or absolute difference >3% and HR <0.7
- Recurrent disease: Absolute difference >5%, or absolute difference >3% and HR <0.7
- Metastases: Absolute difference >5%, or absolute difference >3% and HR <0.7

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2010 until 18-08-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 555 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.

Thirty-eight studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 38 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-05-2024

Laatst geautoriseerd : 07-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Castinetti F, Taieb D, Henry JF, Walz M, Guerin C, Brue T, Conte-Devolx B, Neumann HP, Sebag F. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Outcome of adrenal sparing surgery in heritable pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 2016 Jan;174(1):R9-18. doi: 10.1530/EJE-15-0549. Epub 2015 Aug 21. PMID: 26297495.
- Garcia-Carbonero R, Matute Teresa F, Mercader-Cidoncha E, Mitjavila-Casanovas M, Robledo M, Tena I, Alvarez-Escola C, Arístegui M, Bella-Cueto MR, Ferrer-Albiach C, Hanzu FA. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Transl Oncol.* 2021 Oct;23(10):1995-2019. doi: 10.1007/s12094-021-02622-9. Epub 2021 May 6. PMID: 33959901; PMCID: PMC8390422.
- Kittah NE, Gruber LM, Bancos I, Hamidi O, Tamhane S, Iñiguez-Ariza N, Babovic-Vuksanovic D, Thompson GB, Lteif A, Young WF, Erickson D. Bilateral pheochromocytoma: Clinical characteristics, treatment and longitudinal follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020 Sep;93(3):288-295. doi: 10.1111/cen.14222. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32410303.
- Nockel P, El Lakis M, Gaitanidis A, Yang L, Merkel R, Patel D, Nilubol N, Prodanov T, Pacak K, Kebebew E. Preoperative genetic testing in pheochromocytomas and paragangliomas influences the surgical approach and the extent of adrenal surgery. *Surgery.* 2018 Jan;163(1):191-196. doi: 10.1016/j.surg.2017.05.025. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29126554; PMCID: PMC5736453.
- Rossitti HM, Söderkvist P, Gimm O. Extent of surgery for phaeochromocytomas in the genomic era. *Br J Surg.* 2018 Jan;105(2):e84-e98. doi: 10.1002/bjs.10744. PMID: 29341163.
- Scholten A, Valk GD, Ulfman D, Borel Rinkes IH, Vriens MR. Unilateral subtotal adrenalectomy for pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 patients: a feasible surgical strategy. *Ann Surg.* 2011 Dec;254(6):1022-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e318237480c. PMID: 22107743.

Pathologieverslag

Uitgangsvraag

Welke informatie dient het standaard pathologieverslag voor bijnierschorscarcinoom en feochromocytoom* ten minste te bevatten?

** Feochromocytoom wordt in deze module gedefinieerd als een neuroendocriene tumor uitgaande van chromaffine cellen van het bijniermerg en wordt beschouwd als intra-adrenaal paraganglioom.*

Aanbeveling

Gebruik bij rapportage van biopten van bijnierschorscarcinomen en bij resectie van feochromocytomen en bijnierschorscarcinomen de core elementen uit de ICCR dataset als richtlijn voor pathologische verslaglegging.

- Bij resecties dienen in principe alle items gerapporteerd te worden
- Bij biopten worden alleen die items gerapporteerd die op basis van de beschikbare informatie kunnen worden gegeven

Gebruik de Weiss score alleen voor niet-oncocyttaire ACC bij volwassenen. Voor oncocyttaire ACC dient de Lin-Weiss-Bisceglia classificatie gebruikt te worden en voor pediatrische ACC dient vooralsnog de Wieneke/AFIP classificatie gebruikt te worden.

Overwegingen

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

Om deze uitgangsvraag te beantwoorden is er geen systematische search gedaan van de literatuur. Er zijn dan ook geen uitkomstmaten benoemd en de literatuur is niet gegradeerd.

Internationale richtlijnen en consensus documenten zijn gebruikt om een overzicht te geven van essentiële elementen voor het pathologie verslag (Fassnacht, 2018; Giordano, 2021, Thompson, 2021).

Zowel de internationale richtlijn als het consensus document geven aan dat elementen voor evaluatie van het ACC volgens de Weiss score, Ki67 Index, tumor stadium en lymfklier stadium, tenminste onderdeel moeten zijn van het pathologisch verslag. Opgemerkt moet worden dat de Weiss score internationaal van toepassing wordt geacht op het meest voorkomende type bijnierschorscarcinoom bij volwassen patiënten. Voor oncocyttaire tumoren en ACC bij kinderen worden aangepaste systemen gebruikt, die identieke criteria gebruiken, maar met een andere weging. Deze overwegingen zijn beschreven in Giordano (2021). De ICCR dataset heeft alleen individuele pathologische kenmerken als core items en beschouwt multifactoriële scoring systemen als non-core items.

Voor PPGL geldt dat de gepubliceerde multifactoriële scoringssystemen zoals de Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) en de Grading system for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma (GAPP) eveneens gebaseerd zijn op bepaalde core elements volgens ICCR, maar op zich als non-core element worden beschouwd, overeenkomstig de nieuwe WHO 5^e editie over endocriene en neuroendocriene tumoren (Kimura, 2014; Thompson, 2002).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun wettelijke vertegenwoordigers)

Het verrichten van pathologisch onderzoek op verkregen weefsel wordt doorgaans besproken met de patiënt en in theorie is opt-out mogelijk. Uitslagen worden na de ingreep met de patiënt besproken.

Kosten (middelenbeslag)

Pathologisch onderzoek levert in een hoog percentage van de gevallen een diagnose met hoge betrouwbaarheid op en is relatief goedkoop in vergelijking met de meeste andere klinische en diagnostische onderzoeken. Bekostiging is integraal in de context van diagnose-behandel combinaties, hetgeen de transparantie omtrent de kosten voor individuele onderdelen van het diagnostisch en behandelproces beperkt. Voor ACC wordt op indicatie een biopt genomen, later gevolgd door resectie, indien chirurgisch haalbaar. Bij beide ingrepen wordt aanvullend immuunhistochemisch onderzoek gedaan. In bovengenoemde datasets is moleculair onderzoek niet vereist. Deze verrichtingen vallen in zwaarte categorie 5 en 6 volgens de NZA tabel over normtijden. Er is geen onderzoek bekend naar de kosten/baten analyse van pathologische onderzoek in het algemeen of naar dit tumortype specifiek.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In Nederland, waar de zorg voor patiënten met bijniertumoren al in belangrijke mate gecentraliseerd is, zijn er in de pathologie geen technische beperkingen voor de implementatie van richtlijn op basis van genoemde publicaties met core of noncore elementen. Op het gebied van de immuunhistochemie komen steeds meer markers beschikbaar, waarvan sommige niet universeel beschikbaar zijn, zoals SF1, GATA3, SDHA en SDHB. Deze behoren echter geen van allen tot de core elementen en zijn overigens gemakkelijk via intercollegiale consultatie beschikbaar.

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

Door de zeldzaamheid van ACC zijn er weinig studies in voldoende grote cohorten die de betekenis van histologische en immuunhistochemische kenmerken voor de diagnostiek en prognose van deze tumoren hebben onderzocht. Recent heeft een grote groep internationale pathologen met uitgebreide ervaring en op initiatief van de International Collaboration on Cancer Reporting een dataset samengesteld voor de pathologische rapportage van ACC. Deze is tot stand gekomen op basis van de bestaande literatuur en in belangrijke mate door expert opinion.

In een groot deel van de literatuur wordt de Weiss score aanbevolen en gebruikt voor het onderscheid tussen benigne en maligne bijnierschorstumoren. De reikwijdte van deze score is echter beperkt tot een subgroep van bijnierschorstumoren, vanwege het risico op overdiagnostiek van ACC bij oncocytaire bijnierschorstumoren en bij bijnierschorstumoren bij kinderen. Dit wordt internationaal ook geaccepteerd, zoals aangegeven in de geciteerde literatuur. Opnieuw berust deze aanbeveling op expert opinion.

Onderbouwing

Achtergrond

Voor een optimale diagnose en behandeling van het bijnierschorscarcinoom en feochromocytroom is het essentieel dat alle relevante klinische, macroscopische en microscopische aspecten bij pathologisch

onderzoek worden geëvalueerd. Het onderzoek moet vervolgens worden gerapporteerd op basis van erkende definities en op een gestandaardiseerde wijze.

Samenvatting literatuur

Description of studies

Not applicable.

Results

Not applicable.

Level of evidence of the literature

Not applicable.

Summary of international guidelines and consensus documents

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline

The European Society of Endocrinology (ESE) published a practice guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) on the management of adrenocortical carcinoma in adults (Fassnacht, 2018). For development of this guideline, a multidisciplinary working group was established. The working group consisted of endocrinologists, oncologists, pathologist and an endocrine surgeon. The guideline used Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) as a methodological base. Clinical questions regarding pathology, diagnosis and prognostic markers were formed.

The working group of the practice guideline on the management of adrenocortical carcinoma in adults recommends that the pathology report of a (suspected) adrenocortical carcinoma (ACC) should at least contain the following information:

- Weiss score (including the exact mitotic count) (Weiss, 1984; Weiss 1998)
- Exact Ki67 Index
- Resection status
- Pathological tumor stage (indicating invasion or not of the capsule and/or surrounding tissue and organs)
- Nodal stage

International Collaboration on Cancer Reporting for Adrenal Cortical Carcinoma

The International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) compiled a 12-member Dataset Authoring Committee (DAC) to critically review the published evidence and develop a draft data set for Adrenal Cortical Carcinoma (ACC) (Giordano, 2021). The data set includes 23 core elements which are defined as those that are essential for the clinical management, staging, or prognosis of ACC and 9 noncore elements (table 1)

Table 1: Core and Noncore elements for the pathology reporting of ACC

Core	Noncore
Clinical information	Tumor dimensions (additional dimensions)
Operative procedure	Necrosis (extent of necrosis)
Specimen(s) submitted	Reticulin framework
Tumor site	Multifactorial scoring systems
Specimen integrity	Distance of the tumor to the closest margin
Tumor dimensions	Lymph node status (Extranodal extension)
Tumor weight	Coexistent pathology
Histological tumor type	Ancillary studies
Extent of invasion	
Tumor architecture	
Lipid-rich cells	
Capsular invasion	
Lymphatic invasion	
Vascular invasion	
Atypical mitotic figures	
Necrosis (presence or absence)	
Nuclear grade	
Mitotic count and histological tumor grade	
Ki-67 proliferation index	
Margin status (presence of R0, R1 or R2)	
Lymph node status	
Histologically confirmed distant metastases	
Pathological staging	

International Collaboration on Cancer Reporting for Pheochromocytoma and Paraganglioma

The International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) compiled an 11-member Dataset Authoring Committee (DAC) to critically review the published evidence and develop a draft data set for pheochromocytoma and paraganglioma (Thompson, 2021). This data set includes 16 core elements which considered to be the minimum reporting requirements for pheochromocytoma and paraganglioma (PPGL) and five noncore elements (table 2).

Table 2: Core and Noncore elements for the pathology reporting of pheochromocytoma and paraganglioma

Core	Noncore
Clinical information	Tumor dimensions (additional dimensions)
Operative procedure	Margin status
Specimen(s) submitted	<ul style="list-style-type: none"> Distance of the tumor to the closest margin
Tumor focality	<ul style="list-style-type: none"> Closest margin, specify if possible
Tumor site	Lymph node status (Extranodal extension)
Specimen integrity	Adverse features
Tumor dimensions	Ancillary studies
Medullary hyperplasia	
Histological tumor type	
Extent of invasion	
Lymphovascular invasion	
Margin status	
Proliferative fraction	
Lymph node status	
Histologically confirmed distant metastases	
Pathological staging	

Zoeken en selecteren

There was no systematic search performed because the question was not suitable to conform to the Patient Intervention Comparison Outcome (PICO) question. International guidelines and consensus documents regarding this topic, submitted by the working group members, are summarized and used to answer this question.

Search and select (Methods)

Not applicable.

Results

No studies were included in the analysis of the literature.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-05-2024

Laatst geautoriseerd : 07-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, Haak HR, Mihai R, Assie G, Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018 Oct 1;179(4):G1-G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608. PMID: 30299884.

Giordano TJ, Berney D, de Krijger RR, Erickson L, Fassnacht M, Mete O, Papatomas T, Papotti M, Sasano H, Thompson LDR, Volante M, Gill AJ. Data set for reporting of carcinoma of the adrenal cortex: explanations and recommendations of the guidelines from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Hum Pathol.* 2021 Apr;110:50-61. doi: 10.1016/j.humpath.2020.10.001. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33058949.

Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, Rakugi H, Ikeda Y, Tanabe A, Nigawara T, Ito S, Kimura I, Naruse M; Pheochromocytoma Study Group in Japan. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2014 May 6;21(3):405-14. doi: 10.1530/ERC-13-0494. PMID: 24521857.

Thompson LDR, Gill AJ, Asa SL, Clifton-Bligh RJ, de Krijger RR, Kimura N, Komminoth P, Lack EE, Lenders JWM, Lloyd RV, Papatomas TG, Sadow PM, Tischler AS. Data set for the reporting of pheochromocytoma and paraganglioma: explanations and recommendations of the guidelines from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Hum Pathol.* 2021 Apr;110:83-97. doi: 10.1016/j.humpath.2020.04.012. Epub 2020 May 11. PMID: 32407815; PMCID: PMC7655677.

Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002 May;26(5):551-66. doi: 10.1097/00000478-200205000-00002. PMID: 11979086.

Radiologieverslag

Uitgangsvraag

Welke vaste onderdelen behoren deel uit te maken van een radiologie verslag voor bijnier incidentalomen?

Aanbeveling

Gebruik ter beschrijving van het bijnier incidentaloom in het radiologisch (CT-) verslag specifieke en gestandaardiseerde terminologie. Kenmerken als grootte, HU-waarde en afgrensbaarheid spelen hierin een bepalende rol zoals beschreven in module 'Diagnostiek bijnier incidentaloom'.

Ken in het radiologieverslag een mate van waarschijnlijkheid op benigne dan wel maligne laesie toe aan het gevonden incidentaloom op de index beeldvorming zodat besloten kan worden of eventueel biochemisch onderzoek, follow-up of verwijzing benodigd is. Geef in het verslag aan welke kenmerken bijdragen aan deze mate van waarschijnlijkheid.

Overwegingen

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

De systematische search resulteerde in één systematic review (Feeney, 2022) en twee observationele studies die ook in de systematic review geïnccludeerd waren (de Haan, 2019; Wickramarachchi, 2016). Gezien het uitgangspunt van deze vraag en de vraagstelling is er een PICO opgesteld zonder definitie van controle groep of uitkomstmaten. Er is dan ook geen GRADE beoordeling gedaan.

De huidige studies geven aan dat de mate van opvolgen van de bestaande richtlijnen, gebaseerd op het adequaat verrichten van follow-up beeldvorming en/of lab evaluaties, laag is. De geïnccludeerde studies beschrijven dat het gebruik van specifieke terminologie in het radiologie verslag, meest consistent zorgt voor een betere follow-up van het bijnier incidentaloom. Als naar de endocrinoloog wordt verwezen, resulteert dat meestal in adequate follow-up.

Bijnier incidentalomen worden gedetecteerd in ongeveer 1-2% van alle abdominale CT scans, dit percentage neemt toe met de leeftijd van patiënt. Hoewel benigne non-functionerende adenomen het meest voorkomen, ligt de kans om een klinisch relevante bijnierlaesie te ontdekken rond de 25% (Feeney, 2022). Zowel onnodig vervolgen als ten onrechte niet evalueren heeft gevolgen voor de patiënt. Gezien het eerste detectiemoment van een adrenaal incidentaloom is er voor de radiologie een sleutelmoment weggelegd voor een juiste evaluatie en aansturen van vervolg beleid. Adherentie aan richtlijnen kan beeldvormende follow-up als ook biochemisch onderzoek betekenen. Zoals bekend kunnen sommige incidentalomen op de index scan al benoemd worden als benigne (bijvoorbeeld op basis van HU-waarde <10). Ook het juist uitsluiten van maligne kenmerken en het met hoge zekerheid aangeven van een benigne (vethoudend) adenoom kent een zeer belangrijke functie, namelijk het voorkomen van onnodige follow-up. Gezien het voorkomen van het incidentaloom is het relevant dat accuraat benoemd wordt in welke gevallen er geen beeldvormende follow-up of verwijzing nodig is. Dit leidt tot minder belasting van de patiënt alsmede lagere zorgkosten en eventuele stralingsbelasting. Daarentegen is het belangrijk de juiste follow-up, bijvoorbeeld meer-fase contrast CT, te kiezen wanneer men twijfelt over de entiteit op basis van de index scan. De specifieke

terminologie om het bijnier incidentaloom te beschrijven omvat termen zoals 'nodus', 'adenoom' en 'laesie'. Daarnaast zorgt een term zoals 'aspecifiek' ten opzichte van goedaardig lijkende termen zoals 'waarschijnlijk goedaardig' voor toename van bijnier specifieke beeldvorming. De Haan (2019) benoemen dat meer specifieke terminologie zorgt voor verbeterde follow-up in zowel beeldvorming als biochemisch onderzoek. Interessant genoeg speelt ook de klinische setting een rol: Bij verwijzingen vanuit de polikliniek is de kans kleiner dat vervolgonderzoek wordt verricht, dan wanneer verwezen wordt vanuit de klinische setting inclusief spoedzorg (Feeney, 2018). Implementatie van een gestandaardiseerd klinisch algoritme (Eldeiry, 2018) leidt tot significante toename van biochemisch onderzoek en follow-up scans. Karakteristieken opgenomen in dit algoritme waren de grootte en beeldvormende kenmerken als HU-waarde, homogeniciteit, begrenzingen en eventuele necrose. Bij een evidente radiologische diagnose cyste of myelolipoom werd hormonale evaluatie afgeraden (Eldeiry, 2018).

Een mogelijke mate van (on)zekerheid over radiologische gegevens kan worden uitgedrukt in een numerieke schatting (Panicek, 2016), hetgeen kan helpen in bepalen van follow-up voor de aanvrager. Daarnaast verbetert het de communicatie tussen aanvragers en radiologisch verslagleggers.

Een mogelijkheid om navolging van de richtlijnen te vergroten zou introductie van standaardverslaglegging kunnen zijn, die is gebaseerd op macro rapporten en adequate bijscholing. Meer studies dienen echter te worden verricht in het nagaan waarom veel incidentalomen niet adequaat worden vervolgd en welke strategieën het meest nuttig zouden zijn om de initiële zorg rond bijnier incidentalomen te verbeteren. Studies met relevante eindpunten op dit vlak zijn echter nog zeldzaam.

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

Ten aanzien van aanbevelingen in een radiologisch verslag (overwegingen tot follow-up scan en/of verwijzingen) moet worden opgemerkt dat ook de patiënt dergelijke conclusies kan inzien en volgens 'samen beslissen' invloed kan uitoefenen op de vorm van follow-up. Heldere en gestandaardiseerde taal vergroot de transparantie voor patiënten en daarmee de participatie aan hun eigen zorgproces.

Kosten (middelenbeslag)

De overgang naar standaard verslaglegging over dergelijke incidentalomen kan moeilijk objectief in kosten worden uitgedrukt. Voorstelbaar is dat wanneer meer ervaring is opgebouwd met dergelijke verslaglegging, sneller gerapporteerd kan worden en dat communicatie met de clinicus ook duidelijker verloopt. Het adequaat radiologisch uitsluiten van maligne kenmerken van het incidentaloom en vermelden van de grootte (laesies <1 cm) voorkomt naar verwachting onnodige follow-up en kan zorgkosten verlagen (geen extra scan of biochemisch onderzoek nodig). Daarentegen zal accurate terminologie en betere risicostratificatie ook leiden tot toename van het aantal incidentalomen dat wel in aanmerking komt voor verdere follow-up. Meer onderzoek zal derhalve nodig zijn naar kosteneffectiviteit van deze strategieën om duidelijk te krijgen hoe deze balans zich verhoudt.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Enkele studies uit de systematic review van Feeney (2022) tonen aan dat radiologen na instructie over de toepassing van een gestandaardiseerd algoritme de adherentie ten aanzien van (inter)nationale richtlijnen verbeteren. Het gebruik van macro templates en het regulier (bij)scholen in herkennen van bepalende CT

kenmerken voor bijnierlaesies zou derhalve kunnen helpen. Deze strategie kent relatief lage kosten en zal afhankelijk zijn van kennis en ervaring van de radioloog. Communicatie hierover binnen een multidisciplinair team kan ondersteunend zijn.

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

Op dit moment zijn nog weinig grote studies gedaan over de zinvolheid van adequate follow-up gebaseerd op veranderde radiologische verslaglegging. Wel mag aangenomen worden dat standaardverslaglegging en standaard terminologie in de toekomst beter onderzoek mogelijk maakt. Richtlijnen alleen zijn mogelijk niet genoeg om opvolging hiervan te garanderen. Extra strategieën zoals deze radiologische standaardisering kan helpen de juiste patiënten van juiste follow-up te voorzien. Afmeting (grootte in cm), HU-waarde (<10), goede afgrensbaarheid en afwezigheid van necrose worden hierbij consistent genoemd als parameters ter differentiatie van een maligne laesie (zie module 'Diagnostiek bijnier incidentaloom'). Geef ook eventuele groei of verandering aan, wanneer oude beeldvorming beschikbaar is.

Aangenomen wordt op basis van de in deze module opgenomen studies dat gestandaardiseerde verslaglegging en een specifieke conclusie zal leiden tot betere navolging van de richtlijnen. Een duidelijkere risicofraterificatie zal hierbij kunnen leiden tot betere communicatie met aanvragers en betere standaardzorg voor patiënten met een adrenaal incidentaloom. Of een dergelijke strategie ook zal leiden tot lagere zorgkosten, is vanuit huidige bewijskracht onduidelijk.

Aangezien in studies genoemd wordt dat adequate verwijzing (bijv. naar de endocrinoloog) de follow-up verbetert, kan het opnemen van een zin over een dergelijke verwijzing in de conclusie van het verslag, indien geïndiceerd, navolging van bestaande richtlijnen verbeteren. Het toekennen van een grote waarschijnlijkheid op aanwezigheid van een benigne adenoom, myelolipoom of cyste kan onnodige follow-up voorkomen. Twijfel hierover kan de aanvrager juist op het spoor brengen van verdere adequate follow-up. Gezien de aanbeveling follow-up te staken bij evident benigne afwijkingen, is het belangrijk een dergelijke bevinding te benoemen in het verslag. Het is derhalve zinvol kenmerken die een benigne afwijking hoog waarschijnlijk maken (macroscopisch vet, cyste, calcificaties) expliciet te vermelden. Als initiële detector van de indexlaesie speelt de radioloog hierin een belangrijke rol.

Onderbouwing

Achtergrond

Voor een optimale diagnose en behandeling van het incidentaloom is het essentieel dat alle relevante aspecten bij het radiologisch onderzoek worden geëvalueerd. Het onderzoek moet vervolgens worden gerapporteerd op basis van erkende definities en op een gestandaardiseerde wijze. Het niet aanhouden van standaard terminologie of aanbevelingen kan leiden tot verwarring onder aanvragend clinici en kan leiden tot verschillend beleid en/of follow-up. De beoordelaar dient dus op de hoogte te zijn van beeldvormende kenmerken die een benigne bijnierlaesie onderscheiden van een maligniteit, teneinde hier adviezen over te kunnen geven in verslag en Multi Disciplinair Overleg (MDO). Uitgegaan wordt van veelal initiële detectie van deze nevenbevinding op CT, derhalve wordt in deze module gekeken naar standaardverslaglegging gebaseerd op CT. Enkele van de opgenomen kenmerken zullen echter ook van nut kunnen zijn voor detectie op MRI of echografie.

Conclusies

No GRADE	Because of the explorative nature of this search no GRADE assessment was performed.
-----------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

Feeney (2022) performed a systematic review describing the adherence to guidelines for incidental adrenal mass (IAM) evaluation and mechanisms to promote evaluation and clinical management of IAMs. Six studies included in this review reported the effect of recommendations in the imaging reports on the rates of IAMs evaluation. One study reported the referral to an endocrinologist as a positive associating factor with follow up rates (Becker, 2017). One study showed that specific IAM recommendations in the radiology reports were associated with increased overall IAM evaluation (Maher, 2018). The study of **Feeney (2019)** showed that specific terms such as 'indeterminate' versus 'likely benign' or other benign-sounding terminology increased the rate of indicated imaging.

The study of **Wickramarachchi (2016)** which was included in the review of Feeney (2022), performed a retrospective analysis of 74 radiology reports. Out of 69 CT scans evaluated, 15 were noncontrast scans and Hounsfield Units (HU) were reported in eleven scans. Advice for follow-up in the radiology report was provided in 31 reports (42%) and follow-up was more likely to occur (54%) than when no recommendation was offered (21%). Advice for referral to an endocrinologist was followed-up in all three times.

The study of **De Haan (2019)** was also included in the review of Feeney (2019). They performed a retrospective analysis of Dutch radiology reports between 2010 and 2012 from a single hospital. Patient reports with procedural codes for CT abdomen and CT thorax and mentioning of a lesion of the adrenal gland, were selected. Patient reports of patients younger than 18 years, patients with initial presentation on other imaging modalities, patients who were referred from another hospital, patients with recorded complaints possibly indicating adrenal disease at the moment and patients with proven or a history of metastasis, were excluded. The reports were divided into two groups according to the description of the mass: Specific adrenal incidentaloma group (n=604) and non-specific adrenal incidentaloma group (n=508). Twenty-two different specific terms were found in which 'nodule' was the term most frequently used (55.8%) followed by 'enlargement' (17.3%). Twenty-four nonspecific terms were found in which 'plump' was predominantly used (82.2%) followed by 'prominent' (4%). There was a significant difference between the specific and non-specific group regarding nodule size. There were more patients with an adrenal incidentaloma of more than two centimeters in the specific group. Patients in the specific group received significantly more diagnostic workup than patients in the non-specific group.

Results

No outcome measures were defined regarding this explorative review of the literature.

Level of evidence of the literature

Since there were no outcome measures defined, this is not applicable.

Zoeken en selecteren

An explorative review of the literature was performed to answer the following question: What are standard items in a radiology report for patients with an adrenal incidentaloma?

P (Patients)	Patients with an adrenal incidentaloma
I (Intervention)	Standardized radiology report
C (Control)	Not applicable
O (Outcomes)	Not applicable

Relevant outcome measures

There were no outcome measures defined regarding this explorative review of the literature.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 12-09-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 82 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICO;
- The intervention had to be as defined in the PICO;
- Articles written in English or Dutch

Seventeen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, fourteen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). One systematic review was included as well as two studies that were referenced in the systematic review and were separately described because additional information was reported.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-05-2024

Laatst geautoriseerd : 07-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Becker J, Woloszyn J, Bold R, et al. The adrenal incidentaloma: an opportunity to improve patient care. *J Gen Intern Med.* 2017;1–2 Available from <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-017-4240-6>.

de Haan RR, Schreuder MJ, Pons E, Visser JJ. Adrenal Incidentaloma and Adherence to International Guidelines for Workup Based on a Retrospective Review of the Type of Language Used in the Radiology Report. *J Am Coll Radiol.* 2019 Jan;16(1):50-55. doi: 10.1016/j.jacr.2018.08.011. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30253931.

Eeney T, Madioed A, Knapp PE, Gupta A, McAneny D, Drake FT. Incidental Adrenal Masses: Adherence to Guidelines and Methods to Improve Initial Follow-Up: A Systematic Review. *J Surg Res.* 2022 Jan;269:18-27. doi: 10.1016/j.jss.2021.07.041. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34508918.

Eeney T, Talutis S, Janeway M, et al. Evaluation of incidental adrenal masses at a tertiary referral and trauma center. *Surgery* [Internet]. 2020;167:868–875 Available from <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2019.07.034>.

Maher DI, Williams E, Grodski S, Serpell JW, Lee JC. Adrenal incidentaloma follow-up is influenced by patient, radiologic, and medical provider factors: a review of 804 cases. *Surgery.* 2018;164:1360–1365 Available from

<http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2018.07.011>.

Wickramarachchi BN, Meyer-Rochow GY, McAnulty K, Conaglen JV, Elston MS. Adherence to adrenal incidentaloma guidelines is influenced by radiology report recommendations: investigation of adrenal incidentalomas. ANZ J Surg. 2016;86:483–486 Available from <http://dx.doi.org/10.1111/ans.12799>.

Eldeiry LS, Alfisher M, Callahan C, Hanna N, Garber J. The impact of an adrenal incidentaloma algorithm on the evaluation of adrenal nodules. J Clin Transl Endocrinol. 2018 sept; 13: 39-45

Follow-up

Uitgangsvraag

Wat is de optimale duur en frequentie van follow-up voor verschillende typen bijnier tumoren (aldosteron producerend adenoom, cortisol producerend adenoom en sporadisch feochromocytoom)?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de optimale duur en frequentie van follow-up?
2. Wat is de recidief kans over tijd voor een aldosteron producerend adenoom, cortisol producerend adenoom en sporadisch feochromocytoom?

Aanbeveling

Volg patiënten met een **sporadisch aldosteron-** of **cortisol producerend bijnieradenoom** niet langdurig indien postoperatieve hormonale waarden passen bij remissie. Vervolgbehandeling voor persisterende morbiditeit (bijvoorbeeld hypertensie, diabetes, osteoporose) ondanks biochemische remissie kan nodig zijn.

Evalueer na 10 jaar follow-up bij patiënten met een **sporadisch feochromocytoom** de noodzaak voor verdere periodieke onderzoeken mede in het licht van actuele genetische informatie en genetisch onderzoek.

Overwegingen

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

Voor de drie cruciale uitkomstmaten (algehele overleving, ziektevrije overleving en kwaliteit van leven) zijn geen uitkomsten gerapporteerd.

Er zijn twee systematische reviews die voor de belangrijke uitkomstmaten (recurrence rate en tijd tot recurrence) uitkomsten hebben gerapporteerd (Holscher, 2021; Amar, 2016).

De systematische review van Holscher (2021) heeft gekeken naar de recurrence rate en tijd tot recurrence na resectie van patiënten met een sporadisch feochromocytoom, genetisch feochromocytoom of paraganglioom.

De systematische review van Amar (2016) heeft gekeken naar de recurrence rate na resectie van patiënten met een feochromocytoom of paraganglioom. Uit deze systematische review zijn alleen studies meegenomen waarbij minder dan 60 procent van de geïncludeerde patiënten een genetisch feochromocytoom had. Daarbij wordt niet vermeld welke genetische oorzaken zijn onderzocht of welk genetische diagnoses zijn gesteld. Vanwege de heterogeniteit in de studie populaties, zijn de recurrence rates niet gepoold. Over het algemeen zijn de gerapporteerde recurrence rates laag. In de systematische review van Holscher (2021) is gekeken naar tijd tot recurrence waarbij dit door drie studies gerapporteerd is. De range van tijd tot recurrence varieerde van 6 tot 144 maanden.

De geïncludeerde studies in de systematische reviews waren, op één na, allemaal observationele cohort studies. Er is daardoor een zeer lage bewijskracht. Ook omdat de studie populaties uit de geïncludeerde studies maar

gedeeltelijk overeenkomen met de patiëntpopulatie zoals in deze module beschreven (patiënten met verschillende type bijnier tumoren). Resultaten uit de geïncludeerde systematische reviews (patiënten met een (sporadisch) feochromocytoom of paraganglioom) kunnen dus niet één-op-één overgenomen worden voor andere type bijnier tumoren.

De studie van Li (2023) is na de zoekdatum gepubliceerd en daarom niet geïncludeerd in bovenstaande literatuursamenvatting. Li (2023) heeft een retrospectieve analyse gedaan bij 398 patiënten met een sporadisch (n=224) of genetisch feochromocytoom (n=174). De studie van Li (2023) concludeert dat in 14.7 procent van de patiënten met sporadisch feochromocytoom, recurrence optreedt door onder andere metastasering van de ziekte. Bij een gedeelte van de patiënten keert de ziekte binnen vijf jaar terug (34.2%), bij een deel binnen 10 jaar (29.1%) en zelfs na 15 jaar (17.7%). Li (2023) geeft hierbij aan dat dit een indicatie kan zijn voor langdurige follow-up bij deze patiënten.

Beleid bij cortisol producerende tumoren en bescherming tegen postoperatieve bijnierschorsinsufficiëntie

Er is een peri- en postoperatief glucocorticoïd stressschema bij patiënten waarbij bijnierschorsinsufficiëntie postoperatief verwacht wordt (zie module 'Aandacht bijnierschorsinsufficiëntie'). Het glucocorticoïd stressschema wordt afgebouwd en omgezet naar een substitutietherapie met hydrocortison en (alleen bij primaire bijnierschorsinsufficiëntie) fludrocortison volgens de daarvoor geldende richtlijnen (Fassnacht, 2023; Nieman, 2015).

Voor patiënten met het (subklinisch) syndroom van Cushing gebeurt het afbouwen van de hydrocortison geleidelijk op basis van de klachten. De hydrocortison kan worden gestopt als de hypofyse-bijnier volledig is hersteld, afgelezen aan een ochtend cortisol waarde of een ACTH stimulatietest. Tijdens het afbouwen bestaat een mogelijkheid voor het ontstaan van "glucocorticoïd withdrawal syndrome". Ondanks het gebruik van fysiologische dosering met hydrocortison, hebben veel patiënten last van glucocorticoïdontwenning.

Er zijn specifieke aandachtspunten bij reguliere behandeling:

- Alle patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie moeten zelfmanagementvaardigheden ontwikkelen om adequaat te handelen in stresssituaties of bij een (dreigende) bijniercrisis. Het is daarom van belang dat zij en diens naasten voorlichting ontvangen over het toepassen van (orale) dosis verhoging en training in het toedienen van een noodinjectie met hydrocortison ter preventie van een (dreigende) bijniercrisis. De inhoud van deze voorlichting en de uniforme stressinstructies is uitgewerkt in de kwaliteitstandaard bijnieraandoeningen (BijnierNET, 2017).
- Patiënten met syndroom van Cushing kunnen na een curatieve adrenalectomie blijvende klachten ervaren die een negatieve invloed kan hebben op hun kwaliteit van leven. Het is belangrijk om hier aandacht voor te hebben, ondersteuning te bieden en zo nodig door te verwijzen op basis van gesignaleerde problemen.

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

Follow-up kan volgens het principe van gezamenlijke besluitvorming op maat gesneden zijn voor iedere patiënt. Een wetenschappelijke onderbouwing voor controles na afronding van de reguliere behandeling voor patiënten met een aldosteron of cortisol producerende tumor lijkt er niet te zijn.

De follow-up voor patiënten met een feochromocytoom zonder een genetische oorzaak, hoeft wellicht niet levenslang, mits herevaluatie van genetisch testen gewaarborgd is en actualisering overwogen is.

Patiënten die na behandeling bijnierschorsinsufficiënt zijn, blijven onder behandeling van een internist-endocrinoloog. Het is aan te bevelen dat een verpleegkundig specialist, werkzaam binnen de endocrinologie (of een gespecialiseerde endocrinologie verpleegkundige), direct betrokken wordt bij de behandeling en begeleiding van patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie. Een van zijn belangrijkste taken is het begeleiden van patiënten in de ontwikkeling van zelfmanagementvaardigheden om met de ziekte om te leren gaan en om adequaat te handelen in stresssituaties of bij een (dreigende) bijniercrisis. Hierbij heeft de verpleegkundig specialist aandacht voor de psychosociale impact van bijnierschorsinsufficiëntie.

Kosten (middelenbeslag)

Langdurige follow-up gaat gepaard met hogere kosten dan een expectatief beleid of ontslag van verdere controles.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Conform andere richtlijnen is er weinig rationale voor een langdurige follow-up voor patiënten met een aldosteron- of cortisolproducerende tumor (Fassnacht, 2016). Voor de follow up van patiënten met een sporadisch feochromocytoom is geen eenduidig wetenschappelijk bewijs of langdurige follow wel of niet zinvol is (Holscher, 2021; Amar, 2016; Li, 2023). De huidige internationale richtlijnen zijn hierover ook niet eenduidig.

De follow-up van patiënten met een feochromocytoom bestaat uit het jaarlijks meten van plasma metanefrines en aanvullend onderzoek bij afwijkingen. De werkgroep is van mening dat deze follow-up eenvoudig te implementeren is in de praktijk.

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

De literatuur biedt geen tot weinig handreikingen voor een langdurige follow-up van patiënten met aldosteron- of cortisolproducerend bijnieradenoom.

Voor patiënten met een feochromocytoom en een (waarschijnlijk) pathogene variant in een van de nu bekende predispositiegenen wordt levenslange follow-up geadviseerd. Er is momenteel geen methode gebaseerd op pathologisch onderzoek van een sporadische geresceerde tumor om mogelijke maligniteit of recidief uit te sluiten. Daarom blijft periodieke follow-up op lange termijn aanbevolen voor alle gevallen van feochromocytoom. Genetische tests zullen in toenemende mate de sleutelfactor zijn bij het inschatten van het levenslange risico op de ontwikkeling van terugkerende ziekten, contralaterale aandoeningen of kwaadaardige dedifferentiatie en zo de follow-up protocollen beïnvloeden.

Over de duur van deze follow-up is discussie mogelijk. Er zijn goede argumenten om deze follow-up niet levenslang te laten duren, maar na een periode van 10 jaar te evalueren en opnieuw te beslissen. Bij de evaluatie is dan een update van reeds verricht genetisch onderzoek (nieuwe technieken en de identificatie van andere predispositiegenen dan die reeds getest zijn) te overwegen, om daarmee een langere duur van de follow up te onderbouwen. Genetisch onderzoek dient te zijn verricht en indien van toepassing te worden geactualiseerd volgens de dan geldende inzichten.

Onderbouwing

Achtergrond

Er wordt bij verschillende type bijnier tumoren (aldosteron producerend adenoom, cortisol producerend adenoom en sporadisch feochromocytoom) vaak lang gecontroleerd na afronding van de behandeling (operatie en reguliere nacontroles/behandeling). Deze controles zijn er onder andere op gericht om een recidief op te sporen. Het is onduidelijk wat de optimale duur is van de follow-up per type bijnier tumor. Enerzijds is het van belang om recidieven zo snel mogelijk op te kunnen sporen, anderzijds dient onnodig (lange) follow-up zo veel mogelijk voorkomen te worden.

Conclusies

No GRADE	<p>No evidence was found regarding the effect of follow-up on overall survival in patients treated for adrenal tumors or sporadic adrenal pheochromocytoma.</p> <p><i>Source: -</i></p>
No GRADE	<p>No evidence was found regarding the effect of follow-up on disease-free survival in patients treated for adrenal tumors or sporadic adrenal pheochromocytoma.</p> <p><i>Source: -</i></p>
No GRADE	<p>No evidence was found regarding the effect of follow-up on quality of life in patients treated for adrenal tumors or sporadic adrenal pheochromocytoma.</p> <p><i>Source: -</i></p>
Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the recurrence rates of patients treated for adrenal tumors or sporadic adrenal pheochromocytoma.</p> <p><i>Source: Holscher, 2021; Amar, 2016</i></p>
Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the time to recurrence of patients treated for adrenal tumors or sporadic adrenal pheochromocytoma.</p> <p><i>Source: Holscher, 2021</i></p>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Holscher (2021) performed a systematic review and meta-analysis evaluating the recurrence rate and time to recurrence of sporadic pheochromocytomas after resection. Studies were included in the systematic review when they examined follow-up duration, recurrence rate and time to recurrence after adrenalectomy for primary benign or malignant sporadic adrenal pheochromocytomas. The studies had to report a minimum

follow-up duration of two years and a minimum of 10 patients with sporadic pheochromocytoma had to be included in the study. Studies with inclusion period before 1990, case reports and case series, were excluded. In total thirteen studies were included in the data synthesis with a total of 430 patients (Brunt, 2001; Carter, 2012; Castilho, 2009; de Wailly, 2012; Guerrieri, 2005; Inabnet, 2000; Ippolito, 2008; Johnston, 2015; Majtan, 2017; Press, 2014; Tiberio, 2008; Toniato, 2007; Zografos, 2011). In only three studies the cohort exclusively consisted of patients with sporadic pheochromocytoma (Ippolito, 2008; Tiberio, 2008; Inabnet, 2000). Eight studies also included patients with familial pheochromocytomas (Brunt, 2001; Carter, 2012; Castilho, 2009; de Wailly, 2012; Guerrieri, 2005; Press, 2014; Toniato, 2007; Zografos, 2011) and two studies also included paragangliomas (Johnston, 2015; Majtan, 2017). Holscher (2021) reported recurrence and time to recurrence.

Amar (2016) performed a systematic review and meta-analysis to review the incidence of local or metastatic recurrence or new tumors in patients who have undergone complete resection of a non-metastatic pheochromocytoma or thoraco-abdomino-pelvic paraganglioma. Studies were included in the systematic review when they enrolled a minimum of twenty patients who had undergone complete tumor resection, postoperative follow-up was at least one month and the number of patients with tumor recurrence or a new tumor could be identified. In total 42 studies were included corresponding to 38 cohorts. Only studies who included less than 60% patients with a genetic tumor, were included in our analyses (Agarwal, 2012; Amar, 2005; Amar, 2006; Beatty, 1996; Cotesta, 2009; Edström Elder, 2003; Favia, 1998; Geoghegan, 1998; Grozinsky-Glasberg, 2010; Van der Harst, 2002; Hayry, 2009; Iacobone, 2011; Jaroszewski, 2003; Kercher, 2002; Khorram-Manesh, 2005; Zhang, 2007; Lang, 2008; Lucon, 1997; Lumachi, 1998; Noshiro, 2000; Obara, 1995; Pan, 2005; Park, 2011; Pomares, 1998; Scott, 1984; Stenström, 1988; Timmers, 2008; Tormey, 2002; Wilhelm, 2006). Mean or median duration of follow-up was between six and 192 months. Amar (2016) reported recurrent disease (same-site, other site and metastases).

Results

Overall survival

None of the included systematic reviews reported overall survival.

Disease-free survival

None of the included systematic reviews reported disease-free survival.

Quality of life

None of the included systematic reviews reported quality of life.

Recurrence rate

Two systematic reviews reported recurrence rate (Holscher, 2021; Amar, 2016).

An overview of the individual studies included in the systematic reviews, study population, follow-up duration and recurrence rate are presented in **Table 1**.

Table 1. Recurrence rates

Study	Study population	Number of patients	Follow-up duration (months)	Number of events	Recurrence rate (95%CI)
Agarwal (2012)	Patients with pheochromocytoma or paraganglioma	101	Mean 44	1	0.01 (NR)
Amar (2005) (2006)	Patients with pheochromocytoma (21% familial) or paraganglioma	261	Mean 102	36	0.14 (NR)
Beatty (1996)	Patients with pheochromocytoma (24% familial) or paraganglioma	41	NR	6	0.15 (NR)
Brunt (2001)	Patients with sporadic or familial pheochromocytoma	15	Mean 46	0	0.00 (0.00-0.22)
Carter (2012)	Patients with sporadic or familial pheochromocytoma	20	Mean 53	0	0.00 (0.00-0.17)
Castilho (2009)	Patients with sporadic or familial pheochromocytoma	21	Mean 70.2	0	0.00 (0.00-0.16)
Costeta (2009)	Patients with pheochromocytoma (23% familial) or paraganglioma	91	Range 6-192	3	0.03 (NR)
De Wailly (2012)	Patients with sporadic or familial pheochromocytoma	40	Mean 84	1	0.02 (0.00-0.13)
Edström Elder (2003) (2003)	Patients with pheochromocytoma (18% familial) or paraganglioma	85	Median 144	5	0.06 (NR)
Favia (1998)	Patients with pheochromocytoma (7% familial) or paraganglioma	55	Mean 88	2	0.04 (NR)
Geoghegan (1998)	Patients with pheochromocytoma (28% familial) or paraganglioma	43	Mean 31	0	0.00 (NR)
Grozinsky-Glasberg (2010)	Patients with pheochromocytoma or paraganglioma	43	NR	0	0.00 (NR)
Guerrieri (2005)	Patients with sporadic or familial pheochromocytoma	14	Mean 48	0	0.00 (0.00-0.23)

Study	Study population	Number of patients	Follow-up duration (months)	Number of events	Recurrence rate (95%CI)
Hayry (2009)	Patients with pheochromocytoma or paraganglioma	42	Mean 103	4	0.10 (NR)
Iacobone (2011)	Patients with pheochromocytoma (24% familial) or paraganglioma	71	Median 126	3	0.04 (NR)
Inabnet (2000)	Patients with sporadic pheochromocytoma	22	Mean 44.5	0	0.00 (0.00-0.15)
Ippolito (2008)	Patients with sporadic pheochromocytoma	17	Mean 63.5	0	0.00 (0.00-0.20)
Jaroszewski (2003)	Patients with pheochromocytoma (13% familial) or paraganglioma	47	Mean 41	1	0.02 (NR)
Johnston (2015)	Patients with sporadic or familial pheochromocytoma or paraganglioma	35	Mean 100.5	1	0.03 (0.00-0.15)
Kercher (2002)	Patients with pheochromocytoma (10% familial) or paraganglioma	39	Mean 14	0	0.00 (NR)
Khorram-Manesh (2005)	Patients with pheochromocytoma (25% familial) or paraganglioma	121	Mean 180	9	0.07 (NR)
Majtan (2017)	Patients with sporadic or familial pheochromocytoma or paraganglioma	41	Mean 61.2	0	0.00 (0.00-0.09)
Zhang (2007) Lang (2008)	Patients with pheochromocytoma or paraganglioma	103	Range 5-36	0	0.00 (NR)
Lucon (1997)	Patients with pheochromocytoma (12% familial) or paraganglioma	50	Mean 33	0	0.00 (NR)
Lumachi (1998)	Patients with pheochromocytoma (7% familial) or paraganglioma	55	Mean 88.2	1	0.02 (NR)

Study	Study population	Number of patients	Follow-up duration (months)	Number of events	Recurrence rate (95%CI)
Noshiro (2000)	Patients with pheochromocytoma (15% familial) or paraganglioma	95	Mean 117	8	0.08 (NR)
Obara (1995)	Patients with pheochromocytoma (14% familial) or paraganglioma	87	Median 58	4	0.05 (NR)
Pan (2005)	Patients with pheochromocytoma or paraganglioma	26	Median 66	0	0.00 (NR)
Park (2011)	Patients with pheochromocytoma (2% familial) or paraganglioma	152	Mean 41.5	12	0.08 (NR)
Pomares (1998)	Patients with pheochromocytoma (52% familial) or paraganglioma	44	Mean 96	1	0.02 (NR)
Press (2014)	Patients with sporadic or familial pheochromocytoma	117	Mean 87.5	6	0.05 (0.02-0.11)
Scott (1984)	Patients with pheochromocytoma (12% familial) or paraganglioma	69	Mean 103	5	0.07 (NR)
Stenström (1988)	Patients with pheochromocytoma (20% familial) or paraganglioma	64	Mean 139.2	4	0.06 (NR)
Tiberio (2008)	Patients with sporadic pheochromocytoma	22	Mean 35	0	0.00 (0.00-0.15)
Timmers (2008)	Patients with pheochromocytoma (20% familial) or paraganglioma	69	Mean 132	9	0.13 (NR)
Toniato (2007)	Patients with sporadic or familial pheochromocytoma	41	Mean 102	0	0.00 (0.00-0.09)
Tormey (2002)	Patients with pheochromocytoma (59% familial) or paraganglioma	39	NR	5	0.13 (NR)
Wilhelm (2006)	Patients with pheochromocytoma (14% familial) or paraganglioma	65	Mean 24	1	0.02 (NR)

Study	Study population	Number of patients	Follow-up duration (months)	Number of events	Recurrence rate (95%CI)
Zografos (2011)	Patients with sporadic or familial pheochromocytoma	25	108	0	0.00 (0.00-0.14)
NR: Not reported					

Time to recurrence

Three studies in the systematic review of Holscher (2021) reported time to recurrence (de Wailly, 2012; Johnston, 2015; Press, 2014). Results are presented in **Table 2**.

Table 2. Time to recurrence

Study	Number of recurrences	Time until recurrence (in months)
De Wailly, 2012	1	41
Johnston, 2015	1	144
Press	6	7-106

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 **recurrence rate** was downgraded by three levels because of study limitations (-1; risk of bias), applicability (-1; bias due to indirectness because the population included in the studies is partially corresponding with the population as defined in the PICO) and number of included patients (-1; imprecision because of small number of events). Therefore the evidence was graded as very low.

The level of evidence regarding the outcome measure **time to recurrence** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias), applicability (-1; bias due to indirectness because the population included in the studies is partially corresponding with the population as defined in the PICO) and number of included patients (-1; imprecision because of small sample size). Therefore the evidence was graded as very low.

Zoeken en selecteren

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

1: What is the effect of follow-up compared with no follow-up or follow-up on indication on overall survival, disease-free survival or quality of life in patients treated for adrenal tumors or sporadic adrenal pheochromocytoma?

P (Patients)	Patients treated for adrenal tumors or sporadic adrenal pheochromocytoma
I (Intervention)	Follow-up
C (Control)	No follow-up or follow-up on indication
O (Outcomes)	Overall survival, disease-free survival, quality of life

2: What are the recurrence rates or time to recurrence in patients treated for adrenal tumors or sporadic adrenal pheochromocytoma?

P (Patients)	Patients treated for adrenal tumors or sporadic pheochromocytoma
O (Outcomes)	Recurrence rate, time to recurrence

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival, disease-free survival and quality of life as a critical outcome measure for decision making and recurrence rate and time to recurrence 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.

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

- Overall survival: > 5% or > 3% and Hazard Ratio (HR) < 0.7 (BOM, 2018)
- Disease-free survival: HR < 0.7 (BOM, 2018)
- Quality of life: ³ 10 points on the 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 06-12-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 108 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICO's;
- 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's;
- Research type: Systematic review;
- Full text available;
- Articles written in English or Dutch

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

Results

Two 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-05-2024

Laatst geautoriseerd : 07-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Agarwal G, Sadacharan D, Aggarwal V, Chand G, Mishra A, Agarwal A, Verma AK, Mishra SK. Surgical management of organ-contained unilateral pheochromocytoma: comparative outcomes of laparoscopic and conventional open surgical procedures in a large single-institution series. *Langenbecks Arch Surg.* 2012 Oct;397(7):1109-16. doi: 10.1007/s00423-011-0879-3. Epub 2011 Nov 26. PMID: 22120010.

Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Apr;90(4):2110-6. doi: 10.1210/jc.2004-1398. Epub 2005 Jan 11. PMID: 15644401.

Amar L, Peyrard S, Rossignol P, Zinzindohoue F, Gimenez-Roqueplo AP, Plouin PF. Changes in urinary total metanephrine excretion in recurrent and malignant pheochromocytomas and secreting paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:383-91. doi: 10.1196/annals.1353.042. PMID: 17102107.

Amar L, Lussey-Lepoutre C, Lenders JW, Djadi-Prat J, Plouin PF, Steichen O. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Recurrence or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016 Oct;175(4):R135-45. doi: 10.1530/EJE-16-0189. Epub 2016 Apr 14. PMID: 27080352.

Beatty OL, Russell CF, Kennedy L, Hadden DR, Kennedy TL, Atkinson AB. Pheochromocytoma in Northern Ireland: a 21 year review. *Eur J Surg.* 1996 Sep;162(9):695-702. PMID: 8908450.

BijnierNET. Kwaliteitsstandaard Bijnieraandoeningen. 2017. Beschikbaar via: <https://www.bijniernet.nl/wp-content/uploads/2017/12/compleet.pdf>. Geraadpleegd op 19 juni 2023.

Brunt LM, Moley JF, Doherty GM, Lairmore TC, DeBenedetti MK, Quasebarth MA. Outcomes analysis in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for hormonally active adrenal tumors. *Surgery.* 2001 Oct;130(4):629-34; discussion 634-5. doi: 10.1067/msy.2001.116920. PMID: 11602893.

Carter YM, Mazeh H, Sippel RS, Chen H. Safety and feasibility of laparoscopic resection for large (≥ 6 CM) pheochromocytomas without suspected malignancy. *Endocr Pract.* 2012 Sep-Oct;18(5):720-6. doi: 10.4158/EP12014.OR. PMID: 22982788; PMCID: PMC3468692.

Castilho LN, Simoes FA, Santos AM, Rodrigues TM, dos Santos Junior CA. Pheochromocytoma: a long-term follow-up of 24 patients undergoing laparoscopic adrenalectomy. *Int Braz J Urol.* 2009 Jan-Feb;35(1):24-31; discussion 32-5. doi: 10.1590/s1677-55382009000100005. PMID: 19254395.

Cotesta D, Petramala L, Serra V, Pergolini M, Crescenzi E, Zinnamosca L, De Toma G, Ciardi A, Carbone I, Massa R, Filetti S, Letizia C. Clinical experience with pheochromocytoma in a single centre over 16 years. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2009 Dec;16(4):183-93. doi: 10.2165/11530430-000000000-00000. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23334910.

de Wailly P, Oragano L, Radé F, Beaulieu A, Arnault V, Levillain P, Kraimps JL. Malignant pheochromocytoma: new malignancy criteria. *Langenbecks Arch Surg.* 2012 Feb;397(2):239-46. doi: 10.1007/s00423-011-0850-3. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22069042.

Edström Elder E, Hjelm Skog AL, Höög A, Hamberger B. The management of benign and malignant pheochromocytoma and abdominal paraganglioma. *Eur J Surg Oncol.* 2003 Apr;29(3):278-83. doi: 10.1053/ejso.2002.1413. PMID: 12657240.

Edström Elder E, Xu D, Höög A, Enberg U, Hou M, Pisa P, Gruber A, Larsson C, Bäckdahl M. KI-67 AND hTERT expression can aid in the distinction between malignant and benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Mod Pathol.* 2003 Mar;16(3):246-55. doi: 10.1097/01.MP.0000056982.07160.E3. PMID: 12640105.

- Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016 Aug;175(2):G1-G34. doi: 10.1530/EJE-16-0467. PMID: 27390021.
- Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, Pelsma I, Marina L, Lorenz K, Bancos I, Arlt W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2023 Jul 20;189(1):G1-G42. doi: 10.1093/ejendo/lvad066. PMID: 37318239.
- Favia G, Lumachi F, Polistina F, D'Amico DF. Pheochromocytoma, a rare cause of hypertension: long-term follow-up of 55 surgically treated patients. *World J Surg*. 1998 Jul;22(7):689-93; discussion 694. doi: 10.1007/s002689900454. PMID: 9606283.
- Geoghegan JG, Emberton M, Bloom SR, Lynn JA. Changing trends in the management of phaeochromocytoma. *Br J Surg*. 1998 Jan;85(1):117-20. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.02875.x. PMID: 9462401.
- Grozinsky-Glasberg S, Szalat A, Benbassat CA, Gorshtein A, Weinstein R, Hirsch D, Shraga-Slutsky I, Tsvetov G, Gross DJ, Shimon I. Clinically silent chromaffin-cell tumors: Tumor characteristics and long-term prognosis in patients with incidentally discovered pheochromocytomas. *J Endocrinol Invest*. 2010 Nov;33(10):739-44. doi: 10.1007/BF03346680. Epub 2010 May 17. PMID: 20479567.
- Guerrieri M, Baldarelli M, Scarpelli M, Santini S, Lezoche G, Lezoche E. Laparoscopic adrenalectomy in pheochromocytomas. *J Endocrinol Invest*. 2005 Jun;28(6):523-7. doi: 10.1007/BF03347240. PMID: 16117193.
- van der Harst E, de Herder WW, de Krijger RR, Bruining HA, Bonjer HJ, Lamberts SW, van den Meiracker AH, Stijnen TH, Boomsma F. The value of plasma markers for the clinical behaviour of phaeochromocytomas. *Eur J Endocrinol*. 2002 Jul;147(1):85-94. doi: 10.1530/eje.0.1470085. PMID: 12088924.
- Häyry V, Salmenkivi K, Arola J, Heikkilä P, Haglund C, Sariola H. High frequency of SNAIL-expressing cells confirms and predicts metastatic potential of phaeochromocytoma. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Dec;16(4):1211-8. doi: 10.1677/ERC-09-0049. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19641025.
- Holscher I, van den Berg TJ, Dreijerink KMA, Engelsman AF, Nieveen van Dijkum EJM. Recurrence Rate of Sporadic Pheochromocytomas After Curative Adrenalectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 23;106(2):588-597. doi: 10.1210/clinem/dgaa794. PMID: 33125073.
- Jacobone M, Schiavi F, Bottussi M, Taschin E, Bobisse S, Fassina A, Opocher G, Favia G. Is genetic screening indicated in apparently sporadic pheochromocytomas and paragangliomas? *Surgery*. 2011 Dec;150(6):1194-201. doi: 10.1016/j.surg.2011.09.024. PMID: 22136840.
- Inabnet WB, Pitre J, Bernard D, Chapuis Y. Comparison of the hemodynamic parameters of open and laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *World J Surg*. 2000 May;24(5):574-8. doi: 10.1007/s002689910094. PMID: 10787079.
- Ippolito G, Palazzo FF, Sebag F, Thakur A, Cherenko M, Henry JF. Safety of laparoscopic adrenalectomy in patients with large pheochromocytomas: a single institution review. *World J Surg*. 2008 May;32(5):840-4; discussion 845-6. doi: 10.1007/s00268-007-9327-5. PMID: 18064512.
- Jaroszewski DE, Tessier DJ, Schlinkert RT, Grant CS, Thompson GB, van Heerden JA, Farley DR, Smith SL, Hinder RA. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Mayo Clin Proc*. 2003 Dec;78(12):1501-4. doi: 10.4065/78.12.1501. PMID: 14661679.
- Johnston PC, Mullan KR, Atkinson AB, Eatock FC, Wallace H, Gray M, Hunter SJ. Recurrence of Phaeochromocytoma and Abdominal Paraganglioma After Initial Surgical Intervention. *Ulster Med J*. 2015 May;84(2):102-6. PMID: 26170485; PMCID: PMC4488930.
- Kercher KW, Park A, Matthews BD, Rolband G, Sing RF, Heniford BT. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surg Endosc*. 2002 Jan;16(1):100-2. doi: 10.1007/s00464-001-8171-1. Epub 2001 Nov 12. PMID: 11961615.
- Khorram-Manesh A, Ahlman H, Nilsson O, Friberg P, Odén A, Stenström G, Hansson G, Stenquist O, Wängberg B, Tisell LE, Jansson S. Long-term outcome of a large series of patients surgically treated for pheochromocytoma. *J Intern Med*. 2005 Jul;258(1):55-66. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01504.x. PMID: 15953133.
- Lang B, Fu B, OuYang JZ, Wang BJ, Zhang GX, Xu K, Zhang J, Wang C, Shi TP, Zhou HX, Ma X, Zhang X. Retrospective comparison of retroperitoneoscopic versus open adrenalectomy for pheochromocytoma. *J Urol*. 2008 Jan;179(1):57-60; discussion 60. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.147. Epub 2007 Nov 12. PMID: 17997432.
- Li M, Prodanov T, Meuter L, Kerstens MN, Bechmann N, Prejbsiz A, Remde H, Timmers HJLM, Nölting S, Talvacchio S, Berends

- AMA, Fliedner S, Robledo M, Lenders JWM, Pacak K, Eisenhofer G, Pamporaki C. Recurrent Disease in Patients With Sporadic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Jan 17;108(2):397-404. doi: 10.1210/clinem/dgac563. PMID: 36190922; PMCID: PMC10091496.
- Lucon AM, Pereira MA, Mendonça BB, Halpern A, Wajchenbeg BL, Arap S. Pheochromocytoma: study of 50 cases. *J Urol.* 1997 Apr;157(4):1208-12. doi: 10.1016/s0022-5347(01)64925-5. PMID: 9120903.
- Lumachi F, Polistina F, Favia G, D'Amico DF. Extraadrenal and multiple pheochromocytomas. Are there really any differences in pathophysiology and outcome? *J Exp Clin Cancer Res.* 1998 Sep;17(3):303-5. PMID: 9894766.
- Majtan B, Zelinka T, Rosa J, Petrák O, Krátká Z, Štrauch B, Tuka V, Vránková A, Michalský D, Novák K, Wichterle D, Widimský J Jr, Holaj R. Long-Term Effect of Adrenalectomy on Cardiovascular Remodeling in Patients With Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Apr 1;102(4):1208-1217. doi: 10.1210/jc.2016-2422. PMID: 28001459.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A; Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(8):2807-31. doi: 10.1210/jc.2015-1818. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26222757; PMCID: PMC4525003.
- Noshiro T, Shimizu K, Watanabe T, Akama H, Shibukawa S, Miura W, Ito S, Miura Y. Changes in clinical features and long-term prognosis in patients with pheochromocytoma. *Am J Hypertens.* 2000 Jan;13(1 Pt 1):35-43. doi: 10.1016/s0895-7061(99)00139-9. PMID: 10678269.
- Obara T, Kanbe M, Okamoto T, Ito Y, Yamashita T, Ito K, Hirose K, Yamazaki K, Hagihara J, Kusakabe K, et al. Surgical strategy for pheochromocytoma: emphasis on the pledge of flank extraperitoneal approach in selected patients. *Surgery.* 1995 Dec;118(6):1083-9. doi: 10.1016/s0039-6060(05)80118-7. PMID: 7491527.
- Pan DL, Li HZ, Zeng ZP, Li F, Cui QC. Twenty-six patients with nonfunctional pheochromocytomas. *Chin Med J (Engl).* 2005 May 20;118(10):866-8. PMID: 15989771.
- Park J, Song C, Park M, Yoo S, Park SJ, Hong S, Hong B, Kim CS, Ahn H. Predictive characteristics of malignant pheochromocytoma. *Korean J Urol.* 2011 Apr;52(4):241-6. doi: 10.4111/kju.2011.52.4.241. Epub 2011 Apr 22. PMID: 21556209; PMCID: PMC3085615.
- Pomares FJ, Cañas R, Rodriguez JM, Hernandez AM, Parrilla P, Tebar FJ. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 Feb;48(2):195-200. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.3751208.x. PMID: 9579232.
- Press D, Akyuz M, Dural C, Aliyev S, Monteiro R, Mino J, Mitchell J, Hamrahian A, Siperstein A, Berber E. Predictors of recurrence in pheochromocytoma. *Surgery.* 2014 Dec;156(6):1523-7; discussion 1527-8. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.044. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25456947.
- Scott HW Jr, Halter SA. Oncologic aspects of pheochromocytoma: the importance of follow-up. *Surgery.* 1984 Dec;96(6):1061-6. PMID: 6505959.
- Stenström G, Ernest I, Tisell LE. Long-term results in 64 patients operated upon for pheochromocytoma. *Acta Med Scand.* 1988;223(4):345-52. doi: 10.1111/j.0954-6820.1988.tb15883.x. PMID: 3369315.
- Tiberio GA, Baiocchi GL, Arru L, Agabiti Rosei C, De Ponti S, Matheis A, Rizzoni D, Giulini SM. Prospective randomized comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy for sporadic pheochromocytoma. *Surg Endosc.* 2008 Jun;22(6):1435-9. doi: 10.1007/s00464-008-9904-1. Epub 2008 Apr 9. PMID: 18398641.
- Timmers HJ, Brouwers FM, Hermus AR, Sweep FC, Verhofstad AA, Verbeek AL, Pacak K, Lenders JW. Metastases but not cardiovascular mortality reduces life expectancy following surgical resection of apparently benign pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer.* 2008 Dec;15(4):1127-33. doi: 10.1677/ERC-08-0049. Epub 2008 Sep 29. PMID: 18824558.
- Toniato A, Boschin IM, Opocher G, Guolo A, Pelizzo M, Mantero F. Is the laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma the best treatment? *Surgery.* 2007 Jun;141(6):723-7. doi: 10.1016/j.surg.2006.10.012. PMID: 17560248.
- Tormey WP, Fitzgerald RJ, Davis WG, Thompson CJ. Twelve-year experience in the investigation and treatment of paragangliomas. *Int J Clin Pract.* 2002 Dec;56(10):739-45. PMID: 12510946.
- Wilhelm SM, Prinz RA, Barbu AM, Onders RP, Solorzano CC. Analysis of large versus small pheochromocytomas: operative approaches and patient outcomes. *Surgery.* 2006 Oct;140(4):553-9; discussion 559-60. doi: 10.1016/j.surg.2006.07.008. Epub 2006 Sep 7. PMID: 17011902.
- Zhang X, Lang B, Ouyang JZ, Fu B, Zhang J, Xu K, Wang BJ, Ma X. Retroperitoneoscopic adrenalectomy without previous control of adrenal vein is feasible and safe for pheochromocytoma. *Urology.* 2007 May;69(5):849-53. doi: 10.1016/j.urology.2007.01.078. PMID: 17482920.

Zografos GN, Farfaras AK, Kassi E, Vaidakis DN, Markou A, Kaltsas G, Piaditis G. Laparoscopic resection of pheochromocytomas with delayed vein ligation. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2011 Apr;21(2):116-9. doi: 10.1097/SLE.0b013e318213bb1f. PMID: 21471805.

Aandacht bijnierschorsinsufficiëntie

Uitgangsvraag

Bij welke patiëntgroep dient er extra aandacht en behandeling te zijn voor het ontstaan van bijnierschorsinsufficiëntie na een unilaterale adrenalectomie?

Aanbeveling

Inventariseer voorafgaand aan een unilaterale adrenalectomie risicofactoren voor het ontstaan van bijnierschorsinsufficiëntie. Risicofactoren voor het ontstaan van postoperatieve bijnierschorsinsufficiëntie zijn:

- Bestraling van de contralaterale bijnier;
- (Gedeeltelijke) resectie van de contralaterale bijnier;
- Een onvoldoende functionerende contralaterale bijnier;
- Een niet-herkend subklinisch syndroom van Cushing;
- Co-secretie van cortisol door aldosteron producerende adenomen.

Behandel patiënten met bilaterale adrenalectomie, (subklinisch) syndroom van Cushing en/of patiënten met de aanwezigheid van risicofactoren op bijnierschorsinsufficiëntie peri- en postoperatief met een glucocorticoïd stressschema.

Bouw de hydrocortison af naar substitutie therapie. Overweeg (behalve bij bilaterale adrenalectomie) om op dag 4-6 het plasma cortisol na 24 uur geen inname van hydrocortison te bepalen. Beoordeel op basis van de uitslag of substitutie therapie en/of stressinstructies geïndiceerd is. Start bij bilaterale adrenalectomie fludrocortison als de dag dosering hydrocortison minder is dan 50 mg (Pazderska, 2017; Arlt, 2009). Bouw de hydrocortison bij patiënten met syndroom van Cushing poliklinisch geleidelijk af en evaluaeer de hypofyse-bijnier-as.

Geef patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie en diens naasten voorlichting over het toepassen van (orale) dosis verhoging en training in het toedienen van een noodinjectie met hydrocortison ter preventie van een (dreigende) bijniercrisis. De inhoud van deze voorlichting en de uniforme stressinstructies zijn uitgewerkt in de kwaleitsstandaard bijnieraandoeningen.

De kans op bijnierschorsinsufficiëntie na unilaterale adrenalectomie bij patiënten zonder (subklinisch) syndroom van Cushing en aanwezigheid van risicofactoren is zeer klein. Behandel en verricht aanvullend onderzoek naar bijnierschorsinsufficiëntie alleen indien postoperatief klinische verdenking is op bijnierschorsinsufficiëntie. Instrueer de patiënt en diens omgeving over de zeer kleine kans op het ontstaan van bijnierschorsinsufficiëntie. Adviseer om contact op te nemen bij:

- Ernstige vermoeidheid en/of zwakte
- Duizeligheid
- Misselijkheid
- Braken
- Slaperigheid, sufheid

Zie ook het [stroomschema](#).

Overwegingen

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

Het is niet duidelijk wat risicofactoren zijn voor het ontstaan van bijnierinsufficiëntie na een unilaterale adrenalectomie bij patiënten met een bijnier tumor zonder bewezen syndroom van Cushing.

Literatuuronderzoek leverde geen studies op welke een gevalideerd predictiemodel hebben vergeleken met usual care of geen model. Hier ligt dus een kennislacune en meer onderzoek over deze risicofactoren is gewenst.

Er zijn wel een aantal studies gevonden die risicofactoren op het ontstaan van bijnierinsufficiëntie hebben gerapporteerd. Omdat dit geen studies zijn die de vergelijking hebben gemaakt, zijn deze studies niet gegradeerd volgens de GRADE methodiek maar wel beschreven in de literatuursamenvatting. Zeven studies hebben de risicofactoren beschreven (Wang, 2021; Suguira, 2018; Ellen-Vainicher, 2010; Ellen-Vainicher, 2020). Gevonden associaties tussen de risicofactoren en het ontstaan van post-operatieve bijnierinsufficiëntie worden per studie in onderstaande tabel 1 weergegeven.

Tabel 1. Risicofactoren op ontstaan van post-operatieve bijnierinsufficiëntie

Studie	Risicofactoren
Wang (2021)	Glucocorticoid co-secretion (low insulin during pre-operative OGTT and insufficient suppression of glucocorticoids following dexamethasone)
Ellen-Vainicher (2010)	Elevated UFC /MSC levels
Ellen-Vainicher (2020)	the F-1mgDST test cut-off set at 1.2 µg/dL

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

Het is belangrijk om bijnierschorsinsufficiëntie tijdig te herkennen en te behandelen, met als doel zowel postoperatieve bijniercrises als onopgemerkte periodes van bijnierschorsinsufficiëntie te voorkomen. Na de diagnose is het essentieel dat patiënten en hun naasten voorlichting ontvangen over het verhogen van glucocorticoiden in stresssituaties, evenals training in het toedienen van een noodinjectie met hydrocortison om een (dreigende) bijniercrisis te voorkomen.

Het is aan te bevelen dat een verpleegkundig specialist (of gespecialiseerde verpleegkundige), werkzaam binnen de endocrinologie, direct betrokken wordt bij de behandeling en begeleiding. Deze professional richt zich op het ontwikkelen van zelfmanagementvaardigheden en heeft speciale aandacht voor de psychosociale impact van de aandoening. Daarnaast wordt geadviseerd patiënten door te verwijzen naar de patiëntvereniging, zoals de Bijniervereniging NVACP of Nederlandse Hypofyse Stichting.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen data over de kosten, maar elke preoperatieve diagnostische test die een risico op een latere postoperatieve bijnierschorsinsufficiëntie zou kunnen voorspellen zou mogelijk langere opnames, heropname en andere kosten van deze potentieel gevaarlijke complicatie kunnen voorkomen. Complicaties zijn over het algemeen kostbaar en dus als deze voorkomen kunnen worden bespaard dit vaak veel middelen.

De andere kant is dat de kans op bijnierschorsinsufficiëntie na unilaterale adrenalectomie bij patiënten zonder (subklinisch) syndroom van Cushing en aanwezigheid van risicofactoren, zeer klein is.

Derhalve kunnen deze patiënten de volgende dag zonder diagnostische testen en bij algemeen welbevinden ontslagen worden. Behandel en verricht alleen aanvullend onderzoek naar bijnierschorsinsufficiëntie indien postoperatief klinische verdenking is op bijnierschorsinsufficiëntie.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het huidig gehanteerde stressschema voor patiënten die een bilaterale adrenalectomie moeten ondergaan of geopereerd worden vanwege de ziekte van Cushing is vastgelegd in onder andere de kwaliteitsstandaard bijnieraandoeningen (BijnierNET, 2017). Ziekenhuisprotocollen op afdelingen zijn hierop ingesteld en patiënten worden erop voorbereid. Er zijn geen betrouwbare parameters om te voorspellen of een patiënt die unilaterale adrenalectomie moet ondergaan ook postoperatief bijnierschorsinsufficiëntie ontwikkelt. Daarom is er geen aanleiding gevonden om de huidige klinische praktijk aan te passen.

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

Er zijn geen studies waarin parameters gevonden zijn die het ontstaan van postoperatieve bijnierschorsinsufficiëntie voldoende betrouwbaar voorspellen. Na een adrenalectomie beiderzijds of een unilaterale adrenalectomie vanwege het syndroom van Cushing wordt bijnierschorsinsufficiëntie behandeld door een peri- en postoperatief glucocorticoïdstressschema (BijnierNET, 2017). Dit schema wordt postoperatief afgebouwd of omgezet naar substitutie therapie met hydrocortison.

Risicofactoren voor het ontstaan van bijnierschorsinsufficiëntie na een unilaterale adrenalectomie zijn:

- bestraling van de contralaterale bijnier,
- (gedeeltelijke) resectie van de contralaterale bijnier
- Een onvoldoende functionerende contralaterale bijnier.
- Een niet-herkend subklinisch syndroom van Cushing
- Co-secretie van cortisol door aldosteron producerende adenomen

Deze factoren moeten voor operatie in ogenschouw worden genomen bij de risico inschatting op postoperatieve bijnierinsufficiëntie. Een subklinisch syndroom van Cushing dient bij een bijnierincidentaaloem altijd biochemisch uitgesloten te worden. Evaluatie van eventuele co-secretie van cortisol door aldosteronproducerende adenomen kan overwogen worden. Omdat een bijniercrisis potentieel gevaarlijk is, dienen patiënten postoperatief geobserveerd te worden op verschijnselen die kunnen passen bij bijnierschorsinsufficiëntie. Patiënten en hun omgeving dienen bij ontslag geïnstrueerd te worden (door de zaalarts of verpleegkundige van de afdeling) over klachten die kunnen passen bij bijnierschorsinsufficiëntie of dreigende bijniercrisis zodat zij deze kunnen herkennen en tijdig contact kunnen opnemen.

Alle patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie moeten zelfmanagementvaardigheden ontwikkelen om adequaat te handelen in stresssituaties of bij een (dreigende) bijniercrisis. Het is daarom van belang dat zij en diens naasten voorlichting ontvangen over het toepassen van (orale) dosis verhoging en training in het toedienen van een noodinjectie met hydrocortison ter preventie van een (dreigende) bijniercrisis. De inhoud

van deze voorlichting en de uniforme stressinstructies is uitgewerkt in de kwaliteitstandaard bijnieraandoeningen (BijnierNET, 2017).

De kans op bijnierschorsinsufficiëntie na unilaterale adrenalectomie bij patiënten zonder (subklinisch) syndroom van Cushing en aanwezigheid van risicofactoren is zeer klein.

Onderbouwing

Achtergrond

Bijnierschorsinsufficiëntie kan ontstaan na bijnierchirurgie. Meestal is dit vooraf voorspelbaar. Bijnierschorsinsufficiëntie ontstaat altijd na een bilaterale adrenalectomie of een unilaterale adrenalectomie vanwege het syndroom van Cushing. Bij deze patiënten wordt peri- en postoperatief gestart met een glucocorticoïdstresschema. Dit stressschema wordt afgebouwd en omgezet naar een substitutietherapie met hydrocortison. Bij patiënten na bilaterale adrenalectomie wordt ook fludrocortison gestart, deze substitutietherapie is levenslang. Bij patiënten met het syndroom van Cushing na resectie van een unilateraal cortisol producerend bijnieradenoom wordt de hydrocortison geleidelijk verder afgebouwd en gestopt als de hypothalamus-hypofyse-bijnier as volledig is hersteld. Soms is volledig afbouwen niet mogelijk en blijven sommige patiënten levenslang afhankelijk van hydrocortison.

Ook bij patiënten na een unilaterale adrenalectomie kan bijnierschorsinsufficiëntie ontstaan, onverwacht, postoperatief op de verpleegafdeling of na ontslag. Als deze conditie niet tijdig wordt onderkend, dan kan dit tot een levensbedreigende bijniercrisis (vroeger ook wel Addison crisis genoemd) leiden. Factoren die hieraan bijdragen zijn onvoldoende preoperatieve informatie over bestraling van de contralaterale bijnier, (gedeeltelijke) resectie van de contralaterale bijnier of een onvoldoende functionerende contralaterale bijnier om andere redenen. Daarnaast kan een niet-herkend subklinisch syndroom van Cushing (co-productie van cortisol), met name bij primair hyperaldosteronisme, bijdragen aan de ontwikkeling van postoperatieve bijnierschorsinsufficiëntie.

Bij patiënten met subklinisch syndroom van Cushing ontwikkelt ongeveer de helft van de patiënten een bijnierschorsinsufficiëntie na een adrenalectomie (Di Dalmazi, 2014). Om een onbehandelde bijnierschorsinsufficiëntie en/of een bijniercrisis te voorkomen is het wenselijk om vooraf in te kunnen schatten welke patiënten at risk zijn om bijnierschorsinsufficiëntie te ontwikkelen na unilaterale adrenalectomie.

Conclusies

Predictive value of the model (area under the curve) (critical)

No GRADE	<p>No evidence was found regarding the effect of any prediction model that predicts the development of adrenal insufficiency after adrenalectomy on the outcome predictive value of the model when compared with usual care in patients after adrenalectomy.</p> <p><i>Source: -</i></p>
---------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Wang (2021) performed a retrospective study with 66 patients that had a confirmed diagnosis of APA based on aldosterone-to-renin ratio (ARR), saline infusion testing (SIT) and underwent non-ACTH stimulated adrenal vein sampling (AVS) for subtyping. The aim of the study was to identify variables measured pre-operatively that are associated with post-operative adrenal insufficiency, to facilitate early detection and treatment of this condition. In order to investigate associations between preoperative variables and the occurrence of postoperative adrenal insufficiency, linear regression models were built. Nine variables fell into this category. Of those, two could not be used because more than 20% of the data were missing. From the remaining seven variables, they excluded another three because they had no significant contribution to the model. The remaining four variables were insulin during OGTT at 60 min, salivary cortisol at 20:00, baseline cortisone and baseline estradiol during ACTH test. According to standard coefficients, the strength of the effects was highest for insulin during OGTT at 60 min, followed by salivary cortisol at 20:00, baseline cortisone and baseline estradiol. They concluded that their results suggests that glucocorticoid co-secretion is correlated with the development of post-operative adrenal insufficiency. Addition of steroid profiles improved the accuracy of prediction, but cross validation revealed lack of reliability in the prediction of adrenal insufficiency.

Di Dalmazi (2014) performed a systematic review to summarize the prevalence of postoperative adrenal insufficiency in patients with subclinical hypercortisolism compared with Cushing syndrome. The second aim was to analyze the potential predictive factors for development of postoperative adrenal insufficiency. In total, Di Dalmazi (2014) included 28 studies. Regarding the scope of this literature review, only the two studies who reported potential predictive factors for development of postoperative adrenal insufficiency, are described (Eller-Vainicher, 2010).

Eller-Vainicher (2010) performed a prospective cohort study of 60 patients who underwent surgical removal of the adrenal incidentaloma. The aim of this study was to evaluate whether parameters of HPA axis function could predict post-surgical hypocortisolism. Twenty-one patients with baseline cortisol $> 5 \mu\text{g}/\text{dl}$ and stimulated cortisol levels $> 22 \mu\text{g}/\text{dl}$ were considered not affected with adrenal insufficiency (group A) and 34 patients with baseline cortisol $< 5 \mu\text{g}/\text{dl}$ and/or stimulated cortisol levels $< 16 \mu\text{g}/\text{dl}$ were considered hypoadrenal (group B), were compared. The presence of at least two alterations among 1 mg-DST $> 5.0 \mu\text{g}/\text{dL}$, elevated Urinary Free Cortisol (UFC), elevated Midnight Serum Cortisol (MSC) and ACTH $< 10 \text{pg}/\text{ml}$ was associated with the highest odds ratio for predicting post-surgical hypocortisolism. This association was independent of age, BMI, size of the adenoma and duration of pre-surgical follow-up. Eller-Vainicher (2010) concluded that no parameters or combination of parameters have enough diagnostic accuracy to predict the possibility of post-surgical hypocortisolism.

Eller-Vainicher (2020) performed a retrospective study of 60 patients who underwent surgical removal of the adrenal mass due to presence of hypercortisolism and/or on the basis of the size of the lesion. The aim of the study was to define the absence of hypercortisolism in patients with adrenal incidentaloma by assessing the cut-offs of the 1 milligram overnight dexamethasone suppression test and other parameters of HPA axis activity. Patients with ($n=39$) and without ($n=21$) post-surgical hypocortisolism (PSH) were compared. The authors considered the F-1mgDST test the only test with enough reliability to be investigated as a possible marker for absence of PSH in this cohort. By using a F-1mgDST cut-off set at $1.2 \mu\text{g}/\text{dL}$, 100% sensitivity and positive predictive value, 42.9% specificity and 76.5% negative predictive value, were obtained.

Results

Predictive value of the model (area under the curve) (critical)

Not applicable.

Level of evidence of the literature

Predictive value of the model (area under the curve) (critical)

Not applicable.

Zoeken en selecteren

A search was initiated to find a review, preferably a systematic review, measuring the effect of using a prediction model to predict whether a patient is at high risk for developing adrenal insufficiency after unilateral adrenalectomy. Such research is very rare.

A systematic and pragmatic review of the literature was performed to answer the following question: Is there a model available that can predict the development of adrenocortical insufficiency after unilateral adrenalectomy?

P (Patients)	Patients after unilateral adrenalectomy for an adrenal tumor, without confirmed diagnosis of Cushing's syndrome
I (Intervention)	(validated) prediction model that can predict the development of adrenocortical insufficiency after adrenalectomy
C (Control)	care as usual (no model)
O (Outcomes)	predictive value of the model (area under the curve)
T/S (Timing and Setting)	after adrenalectomy, before going to the nursing ward or home

Relevant outcome measures

The guideline development group considered area under the curve (AUC) as a critical outcome measure for decision making. The working group defined the performance of the included models as follows:

- $0.7 \leq \text{AUC} < 0.8$: acceptable
- $0.8 \leq \text{AUC} < 0.9$: excellent
- $\text{AUC} \geq 0.9$: outstanding

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 03-02-2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 92 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;
- Outcomes had to be as defined in the PICO;
- Articles written in English or Dutch

Based on title and abstract screening 21 studies were selected. After reading the full text, all 21 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and therefore no studies could be included.

Results

No studies were included in the analysis of the literature because the lack of comparison between a (validated) prediction model compared to no model or usual care. However, there are seven individual studies (and one systematic review who included two of these individual studies) that describe risk factors regarding the development of adrenocortical insufficiency after an adrenalectomy. No GRADE assessment will be applied to these studies, but they will be described briefly below.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 07-05-2024

Laatst geautoriseerd : 07-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1059-67. doi: 10.1210/jc.2009-0032. PMID: 19349469.

BijnierNET. Kwaliteitsstandaard Bijnieraandoeningen. 2017. Geraadpleegd op 7 juli 2023. Beschikbaar via: <https://www.bijniernet.nl/wp-content/uploads/2017/12/compleet.pdf>

Di Dalmazi G, Berr CM, Fassnacht M, Beuschlein F, Reincke M. Adrenal function after adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing's syndrome: a systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug;99(8):2637-45. doi: 10.1210/jc.2014-1401. Epub 2014 May 30. PMID: 24878052.

Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, Cuttitta A, Ambrosio A, Vicentini L, Carnevale V, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Scillitani A, Chiodini I. Post-surgical hypocortisolism after removal of an adrenal incidentaloma: is it predictable by an accurate endocrinological work-up before surgery? *Eur J Endocrinol.* 2010 Jan;162(1):91-9. doi: 10.1530/EJE-09-0775. Epub 2009 Oct 1. PMID: 19797503.

Eller-Vainicher C, Morelli V, Aresta C, Salcuni AS, Falchetti A, Carnevale V, Persani L, Scillitani A, Chiodini I. Defining Nonfunctioning Adrenal Adenomas on the Basis of the Occurrence of Hypocortisolism after Adrenalectomy. *J Endocr Soc.* 2020 Jun 19;4(8):bvaa079. doi: 10.1210/jendso/bvaa079. PMID: 32699828; PMCID: PMC7365697.

Kahramangil B, Montorfano L, Gutierrez D, Erten O, Zhou K, Li D, Rao P, Berber E. Biochemical assessment of adrenal insufficiency after adrenalectomy for non-cortisol secreting tumors: clinical correlation and recommendations. *Surg Endosc.* 2022 Oct;36(10):7638-7646. doi: 10.1007/s00464-022-09232-8. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35414133.

Lin D, Lin J, Hu X, Liu Y, Zhang J, Zhang L, Jiang J, Li X, Guo J. Preoperative prognostic nomogram for prophylactic steroid treatment of patients with subclinical Cushing's syndrome. *Transl Androl Urol.* 2021 Jan;10(1):426-437. doi: 10.21037/tau-20-1108. PMID: 33532330; PMCID: PMC7844482.

Pazderska A, Pearce SH. Adrenal insufficiency - recognition and management. *Clin Med (Lond).* 2017 Jun;17(3):258-262. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-258. PMID: 28572228; PMCID: PMC6297573.

Sugiura M, Imamura Y, Kawamura K, Yamamoto S, Sazuka T, Nakamura K, Sakamoto S, Nagano H, Koide H, Tanaka T, Imamoto T, Komiya A, Ichikawa T. Contralateral adrenal width predicts the duration of prolonged post-surgical steroid replacement for subclinical Cushing syndrome. *Int J Urol.* 2018 Jun;25(6):583-588. doi: 10.1111/iju.13566. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29651813.

Wang X, Heinrich DA, Kunz SL, Heger N, Sturm L, Uhl O, Beuschlein F, Reincke M, Bidlingmaier M. Characteristics of preoperative steroid profiles and glucose metabolism in patients with primary aldosteronism developing adrenal insufficiency

after adrenalectomy. Sci Rep. 2021 May 27;11(1):11181. doi: 10.1038/s41598-021-90901-4. PMID: 34045650; PMCID: PMC8160266.