Nu kan **ny kunskap** leda till bättre

Nya forskningsresultat kan leda till förbättrad vård för patienter med godartade tumörer i binjurarna. Forskare på Skånes universitetssjukhus och vid Lunds universitet har identifierat vilka nivåer av kortisol som tumörerna producerar som kan leda till ökad dödlighet. Här beskriver **Albin Kjellbom**, en av forskarna, senaste nytt från det intressanta forskningsfältet.

Det har sedan länge varit känt att binjuretumörer är vanligt i den vuxna befolkningen. I en svensk obduktionsstudie från 60-talet var prevalensen nio procent.[1] Mer samtida material baserat på radiologisk undersökning anger en prevalens mellan fyra och tio procent, stigande med ålder.[2,3] De flesta binjuretumörer upptäcks av en slump när patienter genomgår röntgen av annan orsak än misstänkt binjuresjukdom, tumörer upptäckta på detta sätt kallas binjureincidentalom (adrenal incidentaloma (AI)). Etiologin bakom tumörerna är multip-

ning, radiologisk bedömning och biokemisk utredning kan man med god säkerhet hitta de patienter där AI utgörs av malignitet samt de med overt hormonöverproduktion.

> **Studierna belyser att ACS är ett kliniskt relevant tillstånd och resultaten har väckt frågan om vid vilken grad ACS blir farligt för den enskilda patienten.**

ENKELT TEST – MEN FELKÄLLOR FINNS

Majoriteten av AI utgörs av barkadenom som inte medför några kliniska tecken till hormonöverproduktion hos den drabbade patienten. I upp till hälften av fallen ses biokemiska tecken till kortisolöverproduktion utan att patienterna har de kliniska tecken som ses vid Cushings syndrom, detta tillstånd kallas autonom kortisolsekretion (ACS).[5-7] Diagnostiken av ACS grundar sig på 1 mg-dexametasonhämningstest (DST). Testet undersöker graden av hämning av den endogena kortisolproduktionen. Testet genomförs genom att patienten tar 1 mg dexametason i tablettform klockan 23 på kvällen och p-kortisol mäts nästföljande morgon klockan 08, i fasta. Kortisol < 50 nmol/L efter DST är normalt och utesluter ACS, medan kortisol ≥ 50 nmol/L kan indikerar ACS.[2] Testet är enkelt och har god sensitivitet, däremot finns en del felkällor med falskt positivt resultat som följd. Några av dessa utgörs av; snabb metabolism av dexametason som kan orsakas både av läkemedel (till exempel karbamazepin och fenytoin) och polymorfism i cytokrom p450 systemet, njurfunktionsnedsättning med eGFR < 60 ml/min och kortisonbehandling.[4,8] Patienter med kortisol ≥ 50 nmol/L efter DST rekommenderas därför att genomgå ytterligare ett diagnostiskt test som till exempel 48-h DST, salivkortisol vid midnatt eller 24-h urinkortisol. Valet av test styrs bland annat av tillgången till analysmetoder och lokala rutiner. I dagsläget råder inte konsensus om vilket test som bör användas.[2]

ACS kan ses som ett tillstånd längs ett kontinuum av olika grad av kortisolöverproduktion, från värden nära det normala till kraftigt förhöjda som närmar sig de som ses vid Cushings syndrom. Ett flertal studier har visat att ACS är associerat med en ökad förekomst av hypertoni, diabetes mellitus typ-2, hyperlipidemi och osteoporos.[2] Under de senaste tio åren har tre studier indikerat att patienter med ACS har en ökad mortalitet jämfört med patienter med AI med normal kortisolfunktion.[5-7] Studierna belyser att ACS är ett kliniskt relevant tillstånd och resultaten har väckt frågan om vid vilken grad ACS blir farligt för den enskilda patienten.[9]

KOHORTSTUDIE GENOMFÖRDES

För att undersöka associationen mellan mortalitetsrisk och olika grad av ACS genomfördes en kohortstudie där patienter med nyupptäckt AI som varit aktuella på Endokrinmottagningarna vid Skånes universitetssjukhus och Helsingborgs lasarett mellan 2005 och 2015 konsekutivt inkluderades. Patienterna grupperades efter förutbestämda nivåer av kortisol efter DST enligt: < 50, 50–82, 83–137 och ≥ 138 nmol/L. Primärt utfallsmått var totalmortalitet. Data inhämtades från Socialstyrelsens dödsorsaksregister. Riskkvoter (HR (95% CI)) justerade för förutbestämda variabler beräknades mellan patientgrupperna.

Patienter med spridd malignitet, AI <10 mm, kortisonbehandling, feokromocytom, primär aldosteronism,

vård vid **benigna binjuretumörer**

la, från cystor och metastaser till tumörer primärt utgående från binjureceller. Den vanligaste tumören är ett adenom utgående från binjurebarken.

Utredning rekommenderas av samtliga patienter med AI större än 1 cm och handläggningen sker standardiserat i Sverige.[4] Utredningen syftar till att identifiera de AI som utgörs av primära binjuremaligniteter eller metastaser, samt hormonproducerande tumörer som feokromocytom och barkadenom med överproduktion av aldosteron eller kortisol. Genom klinisk undersök-

Cushings syndrom, östrogenbehandling, AI med annan genes än adenom, och läkemedelsbehandling som påverkar metabolismen av dexametason exkluderades.

Av 1 593 patienter undersökta för AI under studieperioden inkluderades 1 048 patienter.

575 (55%) patienter hade normal kortisolfunktion (< 50 nmol/L efter DST) och 473 (45%) hade någon grad av ACS. Av patienterna med ACS hade 272 (58%) kortisol 50–82, 119 (25%) 83–137 och 82 (17%) ≥ 138 nmol/L efter DST.

Under medianuppföljningstiden på 6,4 år dog 170 patienter. Jämfört med normal kortisolfunktion var kortisol 83–137 och ≥ 138 nmol/L efter DST associerat med ökad mortalitetsrisk, HR 2.30 (CI 1.52-3.49) respektive 3.04 (CI 1.86–4.98). Kortisol 50–82 nmol/L efter DST medförde inte en ökad mortalitetsrisk, HR 1,15 (CI 0,78–1,70). Överdödligheten orsakades främst av kardiovaskulär sjukdom. Analys med restricted cubic splines indikerade ett linjärt samband mellan kortisol efter DST och mortalitetsrisk.[10]

PROSPEKTIVA STUDIER SAKNAS

AI är en vanlig frågeställning i den kliniska vardagen, i takt med ökande användning av radiologiska undersökningar är det ett rimligt antagande att vi i framtiden kommer att hitta ännu fler patienter med AI. En av de viktigaste frågorna för framtida studier är hur patienter med ACS skall behandlas. I dagsläget baseras beslutet om adrenalektomi på individualiserad bedömning där hänsyn tas till bland annat förekomst av kardiovaskulär/metabol komorbiditet och resultat av biokemiska tester.[4] Det saknas dock prospektiva studier som undersöker om adrenalektomi minskar mortalitetsrisken hos patienter med ACS.

Utifrån nuvarande kunskapsläge bör patienter med ACS och kortisol efter DST ≥ 83 nmol/L betraktas ha hög kardiovaskulär risk. Patienterna bör följas upp och erbjudas hjälp med livsstilsintervention och sedvanlig medicinsk behandling av hypertoni och blodfetter. Då samtliga fyra studier som visat en association mellan ACS och ökad mortalitet,[5-7,10] utifrån nuvarande definition, använt DST som enskilt diagnostiskt test bör resultatet av DST, där felkällor uteslutits, ligga till grund för diagnostiken. Tröskelnivån och det linjära sambandet mellan mortalitetsrisk och kortisol efter DST kan i väntan på prospektiva interventionsstudier utgöra ett stöd vid beslut om adrenalektomi.

Det finns nu övertygande vetenskapligt stöd för att ACS är en kontinuerlig oberoende riskfaktor för ökad mortalitet och kortisol ≥ 83 nmol/L efter DST ser ut att vara en kliniskt relevant tröskelnivå för denna riskökning. Med hjälp av denna kunskap kan vi nu med enkla metoder identifiera de patienter med ökad mortalitetsrisk respektive de som inte har en ökad risk. Förhoppningsvis kommer denna kunskap att implementeras i klinisk praxis inom en snar framtid. Detta skulle leda till att vi kan rikta våra medicinska insatser mot patienter med ökad risk, minskad oro för patienter utan ökad risk och ett bättre resursutnyttjande som följd.

Utifrån nuvarande kunskapsläge bör patienter med ACS och kortisol efter DST ≥ 83 nmol/L betraktas ha hög kardiovaskulär risk. Patienterna bör följas upp och erbjudas hjälp med livsstilsintervention och sedvanlig medicinsk behandling av hypertoni och blodfetter.

REFERENSER

1. Hedeland H, Ostberg G, Hokfelt B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes. Acta Med Scand. 1968;184(3):211-214.

2. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. 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;175(2):G1-G34.

3. Hammarstedt L, Muth A, Wängberg B, et al. Adrenal lesion frequency: A prospective, cross-sectional CT study in a defined region, including systematic re-evaluation. Acta Radiol. 2010;51(10):1149-1156.

4. Nationellt vårdprogram binjuretumörer. https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/binjuretumorer/. Published 2021-02-11. Accessed.

5. Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ, Newell-Price J. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(12):4462-4470.

6. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(5):396-405.

7. Patrova J, Kjellman M, Wahrenberg H, Falhammar H. Increased mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion: a 13-year retrospective study from one center. Endocrine. 2017;58(2):267-275.

8. Ueland G, Methlie P, Kellmann R, et al. Simultaneous assay of cortisol and dexamethasone improved diagnostic accuracy of the dexamethasone suppression test. Eur J Endocrinol. 2017;176(6):705-713.

9. Terzolo M, Reimondo G. Insights on the Natural History of Adrenal Incidentalomas. Ann Intern Med. 2019;171(2):135-136.

10. Kjellbom A, Lindgren O, Puvaneswaralingam S, Löndahl M, Olsen H. Association Between Mortality and Levels of Autonomous Cortisol Secretion by Adrenal Incidentalomas : A Cohort Study. Ann Intern Med. 2021.

ALBIN KJELLBOM, SPECIALISTLÄKARE INOM ENDOKRINOLOGI OCH DIABETOLOGI PÅ SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS OCH FORSKARSTUDERANDE VID LUNDS UNIVERSITET, ALBIN.KJELLBOM@MED.LU.SE