

Effektivast att två kirurger opererar bort binjurarna vid sällsynt syndrom

Ektopisk Cushing's syndrom är en sällsynt sjukdom där en neuroendokrin tumör utsöndrar ett hormon som triggar binjurarna att producera för mycket kortisol. När tumören är spridd och inte kan opereras, blir det allt vanligare att båda binjurarna tas bort. En klinisk forskningsstudie på Akademiska sjukhuset visar att den bästa metoden är när två kirurger opererar parallellt på varsin sida. Här redogör **Ieva Lase**, läkare och doktorand, för de senaste rönen inom området.



Behandling av neuroendokrina neoplasmer (NEN) med ektopisk ACTH-produktion är komplicerad och svår. Eftersom tumörerna är ovanliga och kan ha många olika primärtumörslokalisationer med olika biologi finns det inga etablerade evidensbaserade rekommendationer¹. Vår forskargrupp vid Uppsala universitet

har nyligen publicerat en studie i "Journal of Neuroendocrinology" där vårt syfte var att utvärdera bilateral adrenalectomi (BA) som ett behandlingsalternativ för ektopisk Cushing's syndrom (ECS), samt undersöka hur olika kirurgiska BA-metoder påverkar morbiditet och mortalitet².

Cushing's syndrom (CS) orsakas av kraftigt ökad utsöndring av kortisol från binjurarna. Incidensen uppskattas vara 0,2 – 5,0 per miljon människor per år³ och orsakas av antingen ACTH-producerande tumörer i hypofysen (ACTH-beroende CS) alternativt av kortisolproducerande tumörer i binjurebarken (ACTH-oberoende CS), eller som en konsekvens av ektopisk ACTH-produktion. ECS är ett sällsynt tillstånd som endast representerar fem till tio procent av alla fall av CS³. Nästan alla NEN såväl som vissa icke-neuroendokrina tumörer kan vara associerade med ECS, men de vanligaste rapporterade primärtumörerna är småcellig lungcancer, lung- och thymus-NEN (också kallade carcinoider), pankreas-NEN, medullär sköldkörtelcancer och feokromocytom⁴. Hos upp till en tredjedel av patienterna med ECS hittas aldrig källan till ACTH-produktion (definierad som ockult ECS) eller så kan tumören lokaliseras först efter decennier av uppföljning.

SVÅRARE SJUKDOMSFÖRLOPP

I grunden är symtomen vid ECS desamma som vid CS, i de flesta fall karakteriseras dock ECS av mycket svårare sjukdomsförlopp med metabola störningar såsom svår hypokalemi, hyperglykemi, metabol alkalos, svåra infektioner (ofta opportunistiska) samt kardiovaskulära och neurokognitiva symtom i kombination med tumörsjukdomen. Många av dessa patienter behöver intensivvård under långa tidsperioder. Omhändertagandet är utmanande,

komplext och kräver multidisciplinär expertis innefattande kirurgi, onkologi, endokrinologi och intensivvård. Inledande av onkologisk behandling är ofta försenad till följd av konsekvenserna av de höga kortisolnivåerna.

Minskning av kortisolnivåer är avgörande för överlevnad då man har visat att hyperkortisolemi och hypokalemi är negativa prognostiska faktorer vid ECS^{5,6}. För att välja rätt behandlingssekvens och strategi bör man initialt avgöra om det är den hormonella eller onkologiska risken som dominerar. Om livshotande symtom föreligger, till exempel svår infektion, pulmonell tromboembolism, kardiovaskulära komplikationer eller akut psykos, rekommenderas akut behandling (inom 24–72 timmar) av hyperkortisolism⁷. Radikal kirurgi av primärtumören är det mest värdefulla behandlingsalternativet även om det inte alltid är möjligt på grund av metastaserande eller ockult sjukdom. Om radikal kirurgi av tumören inte är möjlig kan normala kortisolnivåer i blodet uppnås på annat sätt. De senaste riktlinjerna från *European Society of Endocrinology* rekommenderar steroidgeneshämmande läkemedel (SI) som primär behandling för ECS hos patienter med ockult eller metastaserande ECS följt av BA⁷. SI kan dock ge svåra biverkningar (speciellt i kombination med cytostatika) och det kan ta tid tills de ger effekt. Ofta är dessa patienter i mycket dåligt allmäntillstånd, man har bråttom för att initiera den antitumoral behandling varför BA blir en allt vanligare åtgärd. Hos patienter med mycket lågdifferentierade tumörer där den onkologiska risken dominerar kan platinabaserad cytostatika användas som förstahandsåtgärd, kombinerad med SI och/eller följt av BA.

TVÅ KIRURGTEAM SAMTIDIGT

BA introducerades på 30-talet. Initialt genomfördes ingreppet som öppen kirurgi och först på 90-talet började man använda endoskopiska metoder. Idag anses endoskopisk behandling vara guldstandarden för BA (förutom vid binjurebarkscarcinom) eftersom metoden resulterar i mindre postoperativ smärta, kortare inläggningstid och snabbare återhämtning⁸. Även om lapa-

År	Öppen kirurgi (n)	Endoskopisk kirurgi (n)		
		LTA	PRA	
			PRA-1 kirurg	PRA-2 kirurger
1980-1990	3	0	0	0
1991-2000	3	1	0	0
2001-2010	13	6	2	0
>2011	0	1	1	7

Tabell 1. Olika kirurgiska metoder för BA genom åren².

Kirurgisk metod	Operationstid i minuter (mean ± SD)	P-värde	Sjukvårdstid (median)	P-värde
Öppen kirurgi	246±75	0,0040	30	0,005
Endoskopisk kirurgi	162±73		9	
LTA	230	0,001	8	0,957
PRA	121		10	
PRA-1 kirurg	184	0,001	12	0,909
PRA-2 kirurger	94		10	

Tabell 2. Operations- och sjukvårdstid beroende på kirurgisk metod hos patienter som genomgår BA på grund av ECS².

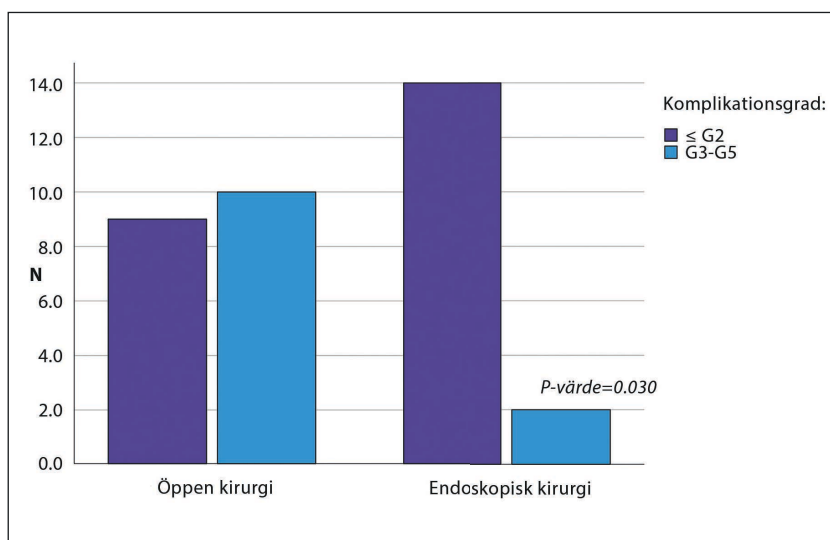
roskopisk transperitoneal adrenalektomi (LTA) är den mest använda kirurgiska metoden, har retroperitoneoskopisk adrenalektomi (PRA) blivit alltmer populär då den ger en mer direkt tillgång till binjurarna, en kortare operationstid (inget behov av ompositionering av patienten), mindre blodförlust och snabbare återhämtning. Metoden har också fördelar för patienter med fetma eller en historia av tidigare bukkirurgi⁹. Det finns centra där PRA utförs av ett två kirurg-team som opererar samtidigt på båda sidor.

Med vårt projekt syftade vi till att utvärdera olika kirurgiska tillvägagångssätt för BA som ett behandlingsalternativ vid ECS. Retrospektivt analyserades patienter med ECS (N=53; ♀ = 35; ♂ = 18) som hade behandlats på centrum för onkologisk endokrinologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala mellan 1984 och 2019. Det ingick 25 patienter med lung-NENs, 14 patienter med pankreas-NENs, fem patienter med

thymus-NENs samt nio patienter med okänd primärtumör (varav fem med ockult ECS) i vår kohort. Inga patienter med småcellig lungcancer inkluderades i studien då denna diagnos inte handläggs via vår klinik. Dessutom har denna cancerform ett mycket allvarligare sjukdomsförlopp jämfört med väldifferentierade NEN och inkludering av dem i denna studie skulle kunnat maskera resultat som är viktiga för klinisk hantering av NEN.

AVSEVÄRT KORTARE VÅRDTID

Vår studie bekräftade hur viktig BA är i ECS handläggning då det i 70 procent av fallen (N=37) behövdes BA för att minska hyperkortisolemi, trots att de flesta av patienterna (N=32) redan behandlades med SI. Bara sju patienter blev botade genom radikal kirurgi av primärtumören och nio patienter kunde uppnå normala kortisolnivåer med hjälp av endast SI och/eller cancerbehandling. Vår studie omfattade en pe-



Figur 1. Stapeldiagram för patienter med ektopiskt Cushings syndrom som visar antalet postoperativa komplikationer beroende på kirurgiskt tillvägagångssätt. Komplikationer graderas med hjälp av Clavien-Dindo-klassificeringen, där vi definierar Grad ≤ 2 komplikationer som lätta och Grad 3-5 som allvarliga².

riod av 30 år och både öppna och endoskopiska metoder för BA användes (Tabell 1). Vi fann signifikant kortare operations- och sjukhusvårdstid för patienter opererade med endoskopiska

metoder jämfört med öppen kirurgi, och den kortaste operationstiden sågs vid retroperitoneoskopisk adrenalektomi, utförd samtidigt av två kirurger. Dessa resultat visas i Tabell 2.

För att analysera förekomst av postoperativa komplikationer använde vi Clavien-Dindo-klassificeringen och definierade komplikationer upp till Grad 2 som lätta och Grad 3–5 som allvarliga. Vi fann en relativt hög frekvens av postoperativa komplikationer jämfört med andra studier, vilket kan förklaras av svår hyperkortisolemi preoperativt, trots tidigare behandling med SI. De flesta tidigare publicerade artiklar som beskriver patienter med förhöjda kortisolnivåer inkluderar patienter med olika etiologier för CS och fokuserar inte bara på ECS. Patienter med ECS har oftast en mer uttalad hyperkortisolemi som leder till allvarligare metaboliska störningar preoperativt än vid andra typer av CS. De har också ofta metastaserad tumörsjukdom med förekomst av exempelvis multipla levermetastaser, fibrotiska processer i buken på grund av tidigare operationer eller förekomst av en stor primär tumor i bukspottkörteln som kan påverka operationsförlopp. Det var dock signifikant färre allvarliga komplikationer i

MERCK

TEPMETKO® (tepotinib) 225 mg filmdragerade tabletter

MET inhibitor för patienter med NSCLC med mutationer som leder till METex14 skipping¹

Referens 1: TEPMETKO SmPC 2022

**NU
GODKÄNT I EU!**



TEPMETKO®
tepotinib

TEPMETKO® ▼ (tepotinib), Rx, EF, Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga proteinkinashämmare ATC-kod: L01EX21.

Indikation: TEPMETKO som monoterapi är avsett för vuxna patienter med behandlingskrävande avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med mutationer som leder till "mesenkymal epitelial transitionsfaktoren" exon 14 (METex14) skipping, efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinuminnehållande kemoterapi.

Beredningsform och förpackningar: Oval, bikonvex filmdragerad tablett, cirka 18 x 9 mm i storlek, präglad med "M" på den ena sidan och slät på den andra sidan. Förpackning med 60 filmdragerade tabletter.

Dosering: Rekommenderad dos är 450 mg tepotinib (2 tabletter) en gång dagligen. Behandlingen ska fortsätta så länge klinisk nytta observeras.

Kontraindikation: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar och försiktighet: Vid detektion av förekomst av mutationer som leder till METex14 skipping med hjälp av vävnadsbaserade eller plasmabaserade tester är det viktigt att ett väl validerat och robust test väljs för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat. Interstitiell lungsjukdom (ILD) eller ILD liknande biverkningar inklusive pneumonit, ökning av ALAT och ASAT och QTc förlängning har rapporterats. Patienter ska kontrolleras med avseende på lungsymtom som tyder på ILD liknande reaktioner.

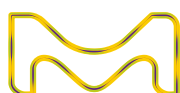
Leverenzymerna (ALAT och ASAT) och bilirubin ska kontrolleras innan behandling med TEPMETKO sätts in och därefter efter kliniskt behov. Tepotinib kan orsaka fosterskada om det administreras till gravida kvinnor. Samtidig användning av TEPMETKO med starka CYP- och P gp-inducerare eller

starka dubbla hämmare av CYP3A och P gp ska undvikas. In vitro studier tyder på att tepotinib hämmar de renala tubulära transportproteinerna OCT2 och MATE1 och 2. Om blodkreatinin ökar under behandling bör ytterligare bedömning av njurfunktionen göras för att utesluta nedsatt njurfunktion. TEPMETKO innehåller laktos.

För ytterligare information: se www.fass.se, www.merck.se, Merck AB, telefon 08-562 445 00

Senaste datum för översyn av produktresumén: Februari 2022

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.



Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna | Tel. 08-562 445 00 | www.merck.se

SE-TEP-00005 FEB 2022

gruppen som genomgick endoskopisk kirurgi jämfört med öppen kirurgi ($P=0,030$): Grad 3–5 komplikationer efter BA upptäcktes hos tolv (34 procent) patienter och tio (83 procent) av dessa opererades med öppen metod (se Figur 1).

Även om inga patienter avled under själva operationen, dog fyra patienter inom en månad efter BA på grund av multiorgansvikt och progression av tumören. Patienter som hade genomgått radikal kirurgi av primärtumören eller där god biokemisk kontroll uppnåddes av SI hade bättre överlevnad än patienter som genomgick BA (96 vs. 29 månader). Vi såg ingen signifikant skillnad i överlevnad beroende på primärtumörens lokalisering eller kirurgisk metod.

ANDRA FÖRHÖJDA HORMONVÄRDEN

Förutom kirurgi, analyserade vi också andra kliniska parametrar, kopplade till ECS. Överraskande nog hade nästan hälften av patienterna (41,5 procent) förhöjda värden även av andra hormoner (till exempel 5-HIAA, kalcitonin etc.). I tidigare studier har man beskrivit att tillkomst av multipel hormonproduktion är associerad med progress av tumörsjukdomen och sämre överlevnad för patienter med non-functioning NENs eller NENs med endast ACTH-produktion^{6,10}. Detta observerades även i denna studie med fynd av kortare överlevnad efter BA för patienter med multipel hormonproduktion ($P=0,009$).

Det är avgörande för överlevnaden för de flesta patienter med ACTH-producerande tumörer att påbörja onkologisk behandling så snart som möjligt. Långvarig exponering för höga kortisolnivåer, i kombination med hög risk för levertoxiska och njurtoxiska SIB-verkningar, ökar sjukligheten och risken för allvarliga komplikationer och försenar ofta starten av onkologisk behandling. Även det trauma som orsakas av en operation kan skjuta upp initiering av cytostatika varför en snabb och minimalt invasiv kirurgisk procedur, som också innebär kortare återhämtningstid efter operationen, är mycket viktig. Vi fann att det fanns färre allvarliga komplikationer samt kortare operations- och sjukvårdstid vid an-

vändning av endoskopiska kirurgimetoder, jämfört med öppen kirurgi, samt signifikant kortare operationstid med PRA jämfört med LTA. När två kirurger opererade samtidigt på båda sidor, uppnåddes den kortaste operationstiden. Detta tillvägagångssätt av BA används redan på Akademiska sjukhuset och andra högspecialiserade kliniker i Sverige. Eftersom våra resultat visar på fördelarna med denna operationsmetod kan den komma att bli mer populär också i andra länder.

REFERENSER

1. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *European journal of endocrinology*. 2020;182(4):R29-R58. doi:10.1530/EJE-19-0877.
2. Lase I, Grönberg M, Norlén O, Stålberg P, Welin S, Janson ET. Adrenalectomy in ectopic Cushing's syndrome: A retrospective cohort study from a tertiary care centre. *Journal of neuroendocrinology*. 2021:e13030. doi:10.1111/jne.13030.
3. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* (London, England). 2015;386(9996):913-27. doi:10.1016/s0140-6736(14)61375-1.
4. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2010;11(2):117-26. doi:10.1007/s11154-010-9139-z.
5. Davi' MV, Cosaro E, Piacentini S, Reimondo G, Albiger N, Arnaldi G et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(4):453-61. doi:10.1530/EJE-16-0809.
6. Lase I, Strele I, Gronberg M, Kozlovacki G, Welin S, Janson ET. Multiple hormone secretion may indicate worse prognosis in patients with ectopic Cushing's syndrome. *Hormones* (Athens, Greece). 2020. doi:10.1007/s42000-019-00163-z.
7. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(8):2807-31. doi:10.1210/jc.2015-1818.
8. Guerin C, Taieb D, Treglia G, Brue T, Lacroix A, Sebag F et al. Bilateral adrenalectomy in the 21st century: When to use it for hypercortisolism? *Endocrine-Related Cancer*. 2016;23(2):R131-R42. doi:10.1530/ERC-15-0541.
9. Vrieling OM, Engelsman AF, Hemmer PHJ, de Vries J, Vorselaars W, Vriens MR et al. Multicentre study evaluating the surgical learning curve for posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy. *The British journal of surgery*. 2018;105(5):544-51. doi:10.1002/bjs.10740.
10. Crona J, Norlén O, Antonodimitrakaki P, Welin S, Stålberg P, Eriksson B et al. Multiple and Secondary Hormone Secretion in Patients With Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(2):445-52. doi:10.1210/jc.2015-2436.



IEVA LASE, LÄKARE VID AKADEMISKA SJUKHUSET OCH DOKTORAND INOM ONKOLOGISK ENDOKRINOLOGI VID UPPSALA UNIVERSITET, IEVA.LASE@MEDSCI.UU.S

