Region Stockholm

9
Yttrande över remiss – Nationellt vårdprogram för binjuretumörer från RCC i samverkan VKN 2022-0163

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Canceruppföljning och kvalitetsregister
Ralf Segersvärd

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2022-11-02

VKN 2022-0163

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Nationellt vårdprogram för binjuretumörer från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum i samverkan har publicerat en remissversion av Nationellt vårdprogram för binjuretumörer. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till Regionala cancercentrum i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remiss Nationellt vårdprogram för binjuretumörer

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till Regionala cancercentrum i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
Regionala cancercentrum i samverkan tar fram nationella vårdprogram och/eller standardiserade vårdförlopp inom cancervården med hjälp av nationella arbetsgrupper som består av professionsrepresentanter utsedda av regionerna.

Till arbetsgruppen knyts dels patient- och närstående-företrädare som ska bidra till att vårdprogrammens innehåll möter deras behov under hela vårdkedjan, dels de experter som behövs för att representera samtliga kompetenser engagerade i patienternas vårdflöden. Gruppen ska också säkerställa att den Nationella Arbetsgruppen för Cancerläkemedel, som bland annat är rådgivande till rådet för Nya Terapier, ställer sig bakom skrivningar kring nya läkemedel.

De nationella vårdprogrammen och standardiserade vårdförloppen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. Vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ge rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering samt uppföljning av patienter.

Vårdprogrammens och vårdförloppens rekommendationer baseras på medicinsk evidens snarare än regionernas tillgängliga resurser. Eftersom behoven åligger varje region att prioritera och resurssätta, ska regionerna inkomma med synpunkter på organisatoriska och ekonomiska konsekvenser, till exempel om det finns ekonomiska möjligheter att erbjuda den vård som rekommenderas. Regionerna kan besluta om regionala tillämpningar av de nationella vårdprogrammen som anger eventuella avvikelser från rekommendationerna.

Aktuell sjukdomsgrupp

Binjuretumörer är vanliga. Förändringar i en eller båda binjurarna ses i cirka 5 procent av alla radiologiska bukundersökningar men de allra flesta kan efter utredning för att utesluta eventuell hormonöverproduktion eller malignitet, avskrivas som ofarliga utan konsekvens för patienten. I sällsynta fall hittas dock tillstånd som fordrar multidisciplinärt omhändertagande såsom binjurebarkscancer, metastas eller behandlingskrävande katekolaminproducerande feokromocytom alternativt kortisol- eller aldosteronproducerande barkadenom. Den senare ger så kallad primär aldosteronism som är den vanligaste orsaken till sekundär hypertoni.

Överväganden

Generella
De huvudsakliga förändringarna som anges i det reviderade vårdprogrammet är redan klinisk praxis i Region Stockholm eftersom

Karolinska Universitetssjukhuset är ensamutförare och i vissa fall referenscenter för de patientgrupper som innefattas av förändringarna, såsom hormonproducerande binjuretumörer liksom samtliga patienter med malignitetsmisstanke. Immunhistokemisk analys på preparat från patienter med primär aldosteronism är sedan tidigare klinisk rutin liksom binjurevenskateterisering där den nya rekommendationen att göra det oavsett ålder innebär en ökning med 1-2 patienter per år. Den nya positronkameraundersökningsmetod som föreslås vid utredning av vissa feokromocytom involverar ytterligt få patienter men är också redan planerad för införande i Region Stockholm då den ska användas för andra patientgrupper.

Ekonomiska konsekvenser
Den nya versionen av vårdprogrammet kommer i ringa grad påverka kostnaderna i Region Stockholm. Metoxikatekolaminer i plasma har tidigare rekommenderats som del av utredningen för samtliga incidentalom. Den stora merparten, cirka 70 procent kan nu uteslutas från denna undersökning på basen av radiologi. Kostnadsbesparingen till följd av detta är svår att bedöma utan hänvisning till källor men baserat på skrivningen i den nationella konsekvensbeskrivningen uppskattas besparingen i Region Stockholm till omkring 500 000 kronor. Immunhistokemisk analys vid primär aldosteronism innebär sannolikt ett mer ändamålsenligt resursutnyttjande. Rekommendationen att avstå adjuvant terapi efter radikal operation för lågrisk binjurebarkcancer sparar kostnad men då antalet individer mycket lågt blir vinsten framför allt att patienterna slipper onödig behandling och uppföljning.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på miljön.

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på administrationen.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Lena Sharp
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan via RCC Sydöst

Godkänd av Magnus Thyberg, 2022-11-02

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för binjuretumörer

Den nationella vårdprogramgruppen för binjuretumörer har reviderat det nationella vårdprogrammet. Vi emotser tacksamt synpunkter på innehållet.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast 22-11-14**

Skicka svaret till RCC sydöst, Rccsydostnvp@regionostergotland.se Använd gärna mallen för remissvar.
Ladda ner mallen som worddokument.

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Jan Zedenius

Ordförande, vårdprogramgruppen för binjuretumörer

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram Binjuretumörer

Datum: 22 09 15

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens

Antalet binjuretumörer i befolkningen är inte känt i detalj. Sk incidentalom, dvs förändringar i binjuren som upptäcks vid undersökningar syftande till annan diagnostik, ses i nära 5 % av alla radiologiska bukundersökningar, men långtifrån alla rapporteras. I obduktionsmaterial ses binjuretumörer i ca 6 %. Antalet metastaser som ses i binjuren är också okänt, eftersom de ofta är inslag i generaliserad sjukdom och därmed inte rapporteras. Antalet som opereras ligger tämligen konstant 10-20/år. Antalet patienter med primär aldosteronism är likaledes okänt eftersom inget separat register för dessa är upprättat. De utgör ca 1/3 av alla som genomgår binjureoperation, dvs sammantaget 50-60/år. Eftersom primär aldosteronism förekommer hos 5-8% av samtliga individer med hypertoni diagnostiseras och behandlas långt färre än vad prevalensen borde leda till. Antalet patienter med primär malignitet i binjuren registrerade i Cancerregistret har angetts till sammanlagt 70-100/år de senaste åren, siffror som ifrågasatts då de långt överstiger antalet som opererats. Dock blir inte alla patienter med binjurecancer opererade.

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

Ca 200 binjureoperationer utförs årligen. Det sker med stor sannolikhet en underdiagnostik- och behandling av ffa primär aldosteronism. Ca 2/3 patienter med primär aldosteronism behandlas medicinskt, dvs långt fler än 100 nya sådana patienter årligen. Antalet som opereras för primär binjuremalignitet varje år är lågt, dvs klart lägre än incidenssiffror i Cancerregistret indikerar. Orsaken till det är inte fastlagd. Många av dessa får sedan adjuvant onkologisk behandling, ytterligare andra får endast onkologisk behandling för spridd sjukdom.

Huvudsakliga förändringar

Kapitel 7 och Kvastbilagan
Patologikapitlet är uppdaterat enligt nya rekommendationer i 2022 års WHO-klassifikation för endokrina och neuroendokrina tumörer. Uppdateringarna innebär att:

- Binjurebarktumörer ska riskbedömas enligt olika histologiska algoritmer, där speciella bedömningskriterier ska användas för onkocytära tumörer och för pediatriska patienter med binjurebarktumör. Ki-67-index har fått en större prognostisk roll och används i ett par av de riskalgoritmer som rekommenderas av WHO.
- Binjurebarkcancer ska graderas som hög- resp. låggradig baserat på mitosräkning.
- Funktionell immunhistokemi med antikropp mot aldosteronsyntas (CYP11B2) rekommenderas vid histopatologisk bedömning av adrenokortikala lesioner hos patienter med primär hyperaldosteronism.
- Då multipla barknoduli med hormonproduktion kan utgöras av flertalet monoklonala tumörer avråder man användandet av terminologin ”barkhyperplasi”.
- Immunhistokemi kan användas för att prognostisera feokromocytom och abdominella paragangliom, då främst immunhistokemisk avsaknad av SDHB-immunoreaktivitet.
- Gangliocytiska och cauda equina-tumörer med neuroendokrin profil ska inte benämnas paragangliom.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Kapitel 9 Incidentalom

- Mätning av metoxikatekolaminer i plasma eller urin behöver inte utföras för tumörer som på binjureinriktad datortomografi har en attenuering lägre än 10 HU. Som en följd av detta har en ny algoritm tagits fram.
- Moderna studier har inte kunnat påvisa ökad risk för spridning, lokalt återfall eller sämre överlevnad om man har utfört finnålsbiopsi av en tumör som senare visar sig utgöras av en binjurebarkscancer. Finnålsbiopsi har dock ett mycket begränsat värde vid utredning av binjuretumörer.

Kapitel 11 Kortisolproducerande binjuretumörer

- Utredning av misstänkt Cushings syndrom har förtydligats, bland annat användningen av salivkortisol.
- Utredning av mild autonom hyperkortisolism har förtydligats, framför allt tolkningen av salivkortisol.
- Indikationer för adrenalektomi vid mild autonom hyperkortisolism har förtydligats.
- Postoperativ substitution efter kirurgi för hyperkortisolism har förtydligats.

Kapitel 12 Aldosteronproducerande binjuretumörer

- Indikationer för screening har modifierats
- Gränsvärden vid biokemisk utredning för misstänkt primär aldosteronism har förtydligats.
- Konfirmerande test för att fastställa diagnos har förtydligats.
- Binjurevenskateterisering inför beslut om kirurgi rekommenderas för samtliga patienter, oavsett ålder.
- Postoperativt omhändertagande; Kompletterande text angående postoperativ hypoaldosteronism. Tillägg att postoperativ hypokortisolism kan förekomma.
- Farmakologisk behandling; Texten har utvidgats. Förtydligande avseende startdoser för olika mineralokortikoidreceptorblockerare.

Kapitel 13 Feokromocytom och paragangliom

- Genetisk utredning och uppföljning av ärftliga tillstånd med ökad risk för dessa tumörer har förtydligats och presenteras nu i vanlighetsgrad.
- Tolkning av biokemisk analys av metoxikatekolaminer har utökats och förtydligats.
- Användning av preoperativ alfareceptorblockad har förtydligats.

Kapitel 14 Binjurebarkscancer

- Behandling av högrisk binjurebarkscancer diskuteras utifrån nya rön. Patienter med lågrisk binjurebarkscancer som är radikalt opererad bör inte erbjudas postoperativ behandling.

Kapitel 16 Omvårdnad och rehabilitering

- Ett nytt kapitel gällande Omvårdnad och mitotanbehandling (Lysodren) har tillkommit

Förändringar av verksamhet och organisation

Den nya versionen av VP kommer i ringa grad påverka verksamheterna. Immunhistokemiska analyser vid primär aldosteronism kan behöva sättas upp på fler laboratorier, särskilt de på enheter där många adrenalektomier utförs.

Centralisering och decentralisering

Våren 2022 har Socialstyrelsen beslutat förlägga vård (utredning och behandling) av avancerade neuroendokrina tumörer samt avancerade binjuretumörer till 4 enheter. Beslutet träder i kraft i april 2023. Detta kommer att påverka vissa enheter som idag bedriver sådan verksamhet men beslutet är egentligen oavhängigt föreliggande vårdprogram.

Ökade kostnader

Den nya versionen innebär i sig inga nya kostnader. Vissa nya PET-modaliteter är initialt kostsamma men involverar ytterligt få patienter. Histopatologiska tilläggsundersökningar kan initialt innebära en ökad kostnad för PAD. Rekommendation om binjurevenskateterisering på samtliga patienter som är lämpliga för operation av primär aldosteronism oavsett ålder gäller ytterst få individer årligen, men leder till en merkostnad för patienter yngre än 35 år.

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

Metoxikatekolaminer i plasma har tidigare rekommenderats som del av utredningen för samtliga incidentalom. Den stora merparten, ca 70 %, kan nu uteslutas från denna undersökning på basen av radiologi. Varje sådant prov kostar 500-700 SEK. Besparingen nationellt är svår att överblicka då det inte finns data på hur många av samtliga incidentalom som identifieras, och inte heller hur stor andel av dessa som genomgår utredning. Med ledning av antalet datortomografier av buken som görs årligen i Sverige (långt fler än 300 000) och det faktum att det i 2-5 % av dessa går att identifiera incidentalom i binjure torde en rimlig estimering bli att besparingen uppgår till någonstans mellan 1 och 3 miljoner SEK.

Rekommendationen att avstå adjuvant terapi efter radikal operation för lågrisk binjurebarkcancer sparar kostnad, men antalet individer årligen är lågt. Den tydliga vinsten är för patienterna som sannolikt undgår ”onödig” behandling med dess biverkningar, men också utebliven monitorering av behandlingen sparar resurser.

Immunhistokemisk analys av enzymer i preparat från patienter med primär aldosteronism leder till resursbesparing, då en stor del kan avskrivas från kontroller. En del kommer dock att i gengäld fortsätta kontrolleras baserat på detta, vilket sannolikt innebär en kostnadsneutralitet sammantaget, men ett klart mer ändamålsenligt resursutnyttjande.

Etiska aspekter

Beslutet om nivåstrukturering av avancerade binjuretumörer, vilket togs av Socialstyrelsen i mars 2022, kan medföra etiska aspekter, exempelvis patienter som blir hänvisade till ort långt hemifrån för utredning och behandling. Dock är detta egentligen inte ett resultat av vårdprogrammets utformning som sådant, men är infört i text.

Beskrivningen av utredning för ev ärftliga tillstånd med ökad risk för binjuretumörer har gjorts om, främst med förtydliganden och med tillstånden ordnade i vanlighetsgrad. I framtiden kan det finnas skäl att se över möjligheterna till att kunna hänvisa beskrivningar av genetik, utredning och konsekvenser till ett sammanhållet program för samtliga ärftliga tillstånd med ökad tumörrisk. Beskrivningen i aktuellt vårdprogram täcker nu in en stor mängd också synnerligen ovanliga tillstånd. Vi har dock valt att ha detta med i vårdprogrammet då uppgifterna inte finns lättillgängliga på annan plats.

Binjuretumörer

Nationellt vårdprogram

2022-XX-XX Version 2.0

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **7**
Sammanfattning **7**

Kapitel 2 ..... **8**
Inledning **8**

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 8
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 9
2.3 Standardiserat vårdförlopp 10
2.4 Lagstöd 11
2.5 Evidensgradering 11
2.6 Vårdnivåer 12
2.7 Termer och förkortningar 12

Kapitel 3 ..... **14**
Mål med vårdprogrammet **14**

Kapitel 4 ..... **15**
Primär prevention **15**

Kapitel 5 ..... **16**
Ärftlighet **16**

Kapitel 6 ..... **17**
Utredning enligt standardiserat vårdförlopp **17**

6.1 Alarmsymtom 17
6.2 Standardiserat vårdförlopp 17
6.2.1 Ledtider för nationell uppföljning 17
6.2.2 Ingående ledtider 18
6.3 Diagnosbesked 19

Kapitel 7 ..... **20**
Kategorisering av tumören **20**

7.1 Patologins roll i den diagnostiska processen 20
7.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet 20
7.3 Anamnestisk remissinformation 21
7.4 Klassificering av tumören 21

Kapitel 8 ..... **24**
Multidisciplinär konferens (MDK) **24**

Kapitel 9 ..... **25**
Incidentalom **25**

9.1 Bakgrund och orsaker 25
9.2 Utredning 25

Remissversion

9.2.1 Klinisk värdering ... 26
9.2.2 Bilddiagnostik (se även radiologiskt appendix) ... 26
9.2.3 Hormonutredning ... 29
9.2.4 Biopsi ... 30
9.2.5 Omvårdnadsaspekter vid utredning ... 30
9.3 Behandling ... 30
9.4 Uppföljning ... 31

Kapitel 10 ... 33
Binjuremetastaser ... 33
10.1 Bakgrund och orsaker ... 33
10.2 Utredning ... 33
10.2.1 Bilddiagnostik ... 33
10.2.2 Biokemisk utredning ... 34
10.2.3 Biopsi ... 34
10.3 Behandling ... 34

Kapitel 11 ... 35
Kortisolproducerande binjuretumörer ... 35
11.1 Bakgrund och orsaker ... 35
11.2 Ärftliga former ... 35
11.3 Symtom och tidig utredning ... 36
11.4 Utredning ... 37
11.4.1 Anamnes ... 37
11.4.2 Biokemisk screening ... 37
11.4.3 Bilddiagnostik ... 40
11.5 Utredning av metabola komplikationer, kardiovaskulär risk och bentäthet ... 40
11.5.1 Cushings syndrom (CS) ... 40
11.5.2 Mild autonom hyperkortisolism ... 41
11.6 Behandling ... 41
11.6.1 Kirurgi ... 41
11.6.2 Pre- och perioperativ handläggning ... 43
11.7 Postoperativ uppföljning och behandling ... 44
11.8 Uppföljning och återfall ... 45
11.8.1 Opererade patienter ... 45
11.8.2 Icke-opererade patienter ... 45

Kapitel 12 ... 46
Aldosteronproducerande binjuretumörer ... 46
12.1 Bakgrund och orsaker ... 46
12.2 Ärftlighet ... 47
12.3 Utredning ... 48
12.3.1 Screening ... 48
12.3.2 Konfirmerande test ... 49
12.3.3 Bilddiagnostik ... 52
12.4 Behandling ... 53
12.4.1 Kirurgi ... 53
12.4.2 Farmakologisk behandling ... 54
12.5 Uppföljning ... 55
12.5.1 Postoperativ uppföljning. ... 55

Kapitel 13 ... 58
Feokromocytom och paragangliom ... 58

Remissversion

13.1 Bakgrund och orsaker ... 58
13.2 Ärftlighet ... 58
13.3 Utredning ... 60
13.3.1 Biokemi ... 61
13.3.2 Bilddiagnostik ... 62
13.3.3 Cytologi ... 64
13.3.4 Audiogram ... 64
13.4 Behandling ... 64
13.4.1 Kirurgi ... 64
13.4.2 Huvud- och halsparagangliom (HHPGL) ... 65
13.4.3 Metastaserad sjukdom ... 66
13.5 Uppföljning ... 68
13.5.1 Misstänkt sporadisk sjukdom utan tecken på metastaser ... 68
13.5.2 Misstänkt eller bevisat metastaserad sjukdom ... 69
13.6 Återfall ... 70

Kapitel 14 ... 71
Binjurebarkscancer (ACC) ... 71

14.1 Bakgrund och orsaker ... 71
14.2 Ärftlighet ... 71
14.3 Utredning ... 73
14.3.1 Bilddiagnostik ... 73
14.3.2 Hormonutredning ... 75
14.4 Behandling ... 75
14.4.1 Kirurgi ... 76
14.4.2 Onkologisk behandling ... 76
14.4.3 Steroidhämmande behandling ... 78
14.5 Uppföljning ... 78

Kapitel 15 ... 80
Palliativ vård och insatser ... 80

Kapitel 16 ... 81
Omvårdnad och rehabilitering ... 81

16.1 Psykosocialt stöd ... 81
16.2 Arbetssätt inom cancervården ... 81
16.3 Kontaktsjuksköterska ... 81
16.4 Min vårdplan ... 82
16.5 Aktiva överlämningar ... 82
16.6 Löpande cancerrehabilitering ... 82
16.6.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående ... 82
16.6.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering ... 83
16.7 Omvårdnad efter kirurgi ... 83
16.7.1 Observationer ... 83
16.8 Omvårdnad vid behandling med cytostatika ... 83
16.8.1 Illamående och kräkningar ... 83
16.8.2 Tarmfunktion ... 84
16.8.3 Mukosit ... 84
16.8.4 Minskning av antalet vita blodkroppar ... 84
16.8.5 Fatigue ... 84
16.8.6 Håravfall ... 84
16.8.7 Lukt- och smakförändringar. ... 84
16.8.8 Neurologiska symtom ... 85

Remissversion

16.8.9 Hudreaktioner ... 85
16.8.10 Fertilitet ... 85
16.9 Omvårdnad vid mitotanbehandling ... 85

Kapitel 17 ... 87
Egenvård ... 87
17.1 Nationella riktlinjer ... 87
17.2 Fysisk aktivitet ... 87
17.3 Rökning ... 88
17.4 Komplementär och alternativ medicin ... 88
17.5 Alkohol ... 88

Kapitel 18 ... 89
Underlag för nivåstrukturering ... 89

Kapitel 19 ... 90
Kvalitetsregister ... 90
19.1 Kvalitetsregister för binjuretumörer ... 90
19.2 Cancerregistret ... 90

Kapitel 20 ... 91
Kvalitetsindikatorer och målnivåer ... 91

Kapitel 21 ... 93
Referenser ... 93

Kapitel 22 ... 104
Vårdprogramgruppen ... 104
22.1 Vårdprogramgruppens sammansättning ... 104
22.2 Vårdprogramgruppens medlemmar ... 104
22.3 Adjungerade författare ... 105
22.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen ... 105
22.5 Jäv och andra bindningar ... 105
22.6 Vårdprogrammets förankring ... 106

Bilaga 1 ... 107
Kvalitetsdokument för patologi ... 107
23.1 Patologins roll i den diagnosiska processen ... 107
23.2 Klassificering av tumören ... 107
23.3 Utskärningsanvisningar ... 107
23.4 Analyser ... 108
23.5 Information i remissens svarsdel ... 109
Makroskopisk beskrivning ... 109
Mikroskopiutlåtande ... 109
Distinktion mellan binjurebarksadenom och hyperplasi ... 112
Andra primärdiagnoser att beakta ... 117
23.6 Koder och beteckningar ... 119
SNOMED-koder ... 119
23.7 Kvalitetsarbete för patologin ... 119
Kompetenskrav ... 119
23.8 Referenser ... 119

Remissversion

Bilaga 2 122
Radiologiskt appendix till vårdprogrammet Binjuretumörer 122
Adrenala incidentalom (AI) 122
Definition: 122
Bakgrund 122
DT-teknik vid karakteristik av binjureincidentalom 123
Snittjocklek och bordsförflyttning 123
Nationella rekommendationer 125
DT-analys i samband med upptäckt 125
Magnetisk resonanstomografi (MR) 127
Positronemissionstomografi (PET) 127
För Svensk förening för bild- och funktionsmedicin och Svensk uroradiologisk förening 127
Referenser 127

Remissversion

KAPITEL 1

Sammanfattning

Detta vårdprogram har tillkommit som en följd av standardiserade vårdförlopp (SVF); arbetet med SVF för neuroendokrina buktumörer och binjurecancer (maligna feokromocytom eller paragangliom och binjurebarkscancer) visade att det behövs nationella riktlinjer för att utreda och behandla dessa tumörer. Det är ofta svårt att kliniskt (preoperativt) avgöra vilka tumörer som verkligen är maligna, och därför beslöt Planeringsgruppen för endokrina buktumörer i februari 2018 att ställa samman riktlinjer för utredning, behandling och uppföljning av samtliga binjuretumörer i ett gemensamt vårdprogram. Detta vårdprogram tar även upp benigna binjuretumörer. Tumörerna som behandlas uppvisar en mycket stor variation i klinisk presentation, symtomatologi och krav på handläggning. Exempelvis utgörs binjuren av två separata ”organ”, bark och märg, vars tumörmanifestationer leder till helt olika sjukdomar och symtombilder.

Binjuretumörer är vanliga. En förändring i en eller båda binjurarna ses i cirka 5 % av alla radiologiska undersökningar av buken och incidensen stiger med patientens ålder. De allra flesta av dessa förändringar kan avskrivas efter utredning eftersom de inte utgör ett signifikant hälsoproblem för patienten. Ibland kan dock fyndet vara avgörande, då potentiellt livshotande tillstånd kan upptäckas och behandlas i tid. Vidare bör vissa patienter med hypertoni (t.ex. refraktär hypertoni, unga med hypertoni och patienter med attacksymtom) utredas för hormonproducerande binjuretumörer. Även patienter med vissa metabola störningar bör utredas för överproduktion av framför allt kortisol från binjurebarken; symtomen kan ibland vara svårtolkade, men ändå i långa loppet utgöra en hälsofara som kan behandlas effektivt. Primär malignitet i binjuren är ytterst sällsynt, men fordrar snabb utredning och behandling som involverar flera olika specialiteter, bl.a. särskilt inriktade radiologer inkluderande nuklearmedicinsk expertis, endokrinologer och endokrinkirurger. Metastaser till binjuren är däremot inte sällsynta och kan behandlas med kirurgi om de inte är ett led i en generaliserad cancersjukdom.

Detta vårdprogram täcker utredning, behandling och uppföljning av samtliga typer av binjuretumörer. Först beskrivs handläggning av binjureincidentalom, följt av metastaser till binjurarna. Därefter avhandlas barktumörer med kortisol- och aldosteronöverproduktion, följt av märgtumörer, feokromocytom och paragangliom. Slutligen beskrivs handläggningen av binjurebarkscancer. Varje tumörtyp beskrivs i ett eget kapitel eftersom binjuretumörer och -sjukdomar har så skiftande presentation och handläggning.

Vårdprogrammet vänder sig till både primärvård och högspecialiserad vård.

Remissversion

KAPITEL 2
Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Detta vårdprogram omfattar följande tillstånd:

- Binjureincidentalom (förändringar i ena eller båda binjurarna som upptäcks vid undersökning för icke binjurerelaterade symtom)
- Metastaser i binjurarna vilka härstammar från en primärtumör i ett annat organ
- Binjurebarkstumörer (aldosteron- och kortisolproducerande tumörer)
- Binjuremärgstumörer (feokromocytom och paragangliom)
- Primär binjurebarkscancer (adrenokortikal cancer, ACC)

Här ingår inte neuroblastom hos barn. Vi hänvisar i stället till Barnläkarföreningens hemsida (http://www.barnlakarforeningen.se/vardprogram/) och internationella konsensusdokument [1].

Vårdprogrammet riktar sig till alla som i sin kliniska vardag kan stöta på patienter med binjurerelaterade sjukdomar. Binjureincidentalom identifieras hos cirka 5 % av alla patienter som genomgår bilddiagnostik av torax eller buk för icke binjurerelaterade symtom, och kan således förekomma på alla vårdnivåer, från primärvård till specialistenheter, inte minst inom akutsjukvården. Bland patienter med högt blodtryck finns en undergrupp med patienter vars blodtryck är relaterat till hormonproducerande binjuretumörer, så yrkesverksamma inom många fält behöver vara vaksamma på och ha kunskap om dessa tillstånd. Vårdprogrammet vänder sig också till enheter som specifikt utreder binjuretumörers förmåga att utsöndra hormoner och/eller deras maligna potential. Slutligen riktar det sig till högspecialiserade enheter som handlägger patienter med binjuretumörer av olika slag.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen för binjuretumörer och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2020-02-11. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Samverkan har även skett med Nationellt programområde (NPO) endokrina sjukdomar. Stödjande regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Sydöst.

Remissversion

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2020-02-11	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2022-xx-xx	Version 2.0

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Det har sedan första versionen tillkommit vissa förändringar. De redovisas här i den ordning som kapitlen kommer.

7. Kategorisering av tumören och bilaga 1 KVAST (kapitel 23).

Patologi-kapitlet är uppdaterat enligt nya rekommendationer i 2022 års WHO-klassifikation för endokrina och neuroendokrina tumörer.

-Binjurebarktumörer ska riskbedömas enligt olika histologiska algoritmer, där speciella bedömningskriterier ska användas för onkocytära tumörer och för pediatriska patienter med binjurebarktumör. Ki-67-index har fått en större prognostisk roll och används i ett par av de riskalgoritmer som rekommenderas av WHO.

-Binjurebarkcancer ska graderas som hög- resp. låggradig baserat på mitosräkning.

-Funktionell immunhistokemi med antikropp mot aldosteronsyntas (CYP11B2) rekommenderas vid histopatologisk bedömning av adrenokortikala lesioner hos patienter med primär hyperaldosteronism.

-Då multipla barknoduli med hormonproduktion kan utgöras av flertalet monoklonala tumörer avråder man användandet av terminologin ”barkhyperplasi” (Bilaga 1).

-Immunhistokemi kan användas för att prognostisera feokromocytom och abdominella paragangliom, då främst immunhistokemisk avsaknad av SDHB-immunoreaktivitet.

-Gangliocytiska och cauda equina-tumörer med neuroendokrin profil ska inte benämnas paragangliom (Bilaga 1).

9. Incidentalom.

Mätning av metoxikatekolaminer i plasma eller urin behöver inte utföras för tumörer som på binjureinriktad datortomografi har en attenuering lägre än 10 HU. Som en följd av detta har en ny algoritm tagits fram.

Moderna studier har inte kunnat påvisa ökad risk för spridning, lokalt återfall eller sämre överlevnad om man har utfört finnålsbiopsi av en tumör som senare visar sig utgöras av en binjurebarkscancer. Finnålsbiopsi har dock ett mycket begränsat värde vid utredning av binjuretumörer.

10. Binjuremetastaser.

Se ovan om finnålsbiopsi.

11. Kortisolproducerande binjuretumörer.

Utredning av misstänkt Cushings syndrom har förtydligats, bland annat användningen av salivkortisol.

Remissversion

Utredning av mild autonom hyperkortisolism har förtydligats, framför allt tolkningen av salivkortisol.

Indikationer för adrenalektomi vid mild autonom hyperkortisolism har förtydligats.

Postoperativ substitution efter kirurgi för hyperkortisolism har förtydligats.

12. Aldosteronproducerande binjuretumörer.

Indikationer för screening har modifierats. Gränsvärden vid biokemisk utredning för misstänkt primär aldosteronism har förtydligats.

Konfirmerande test för att fastställa diagnos har förtydligats.

Binjurevenskateterisering inför beslut om kirurgi rekommenderas för samtliga patienter, oavsett ålder.

12.4.1.3 Postoperativt omhändertagande: kompletterande text angående postoperativ hypoaldosteronism. Tillägg att postoperativ hypokortisolism kan förekomma.

12.4.2 Farmakologisk behandling: texten har utvidgats. Förtydligande avseende startdoser för olika mineralokortikoidreceptorblockerare.

13. Feokromocytom och paragangliom.

Genetisk utredning och uppföljning av ärftliga tillstånd med ökad risk för dessa tumörer har förtydligats och presenteras nu i vanlighetsgrad.

Tolkning av biokemisk analys av metoxikatekolaminer har utökats och förtydligats.

Användning av preoperativ alfareceptorblockad har förtydligats.

14. Binjurebarkscancer.

Behandling av högrisk binjurebarkscancer diskuteras utifrån nya rön. Patienter med lågrisk binjurebarkscancer som är radikalt opererad bör inte erbjudas postoperativ(adjuvant) behandling.

Se ovan om finnålsbiopsi av binjuretumörer.

Kapitel 16 Omvårdnad och rehabilitering

Ett nytt kapitel gällande omvårdnad och mitotanbehandling (Lysodren) har tillkommit.

18. Underlag för nivåstrukturering.

Underlaget har kompletterats med Socialstyrelsens beslut från mars 2022 om nationell högspecialiserad vård för avancerade binjuretumörer (fyra enheter) och huvud- och halsparagagliom (två enheter). Vårdnivå D.

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För neuroendokrina buktumörer (tidigare GEP-NET) finns ett standardiserat vårdförlopp som började gälla 2018. I det inkluderas binjurecancer. Med binjurecancer avses maligna feokromocytom eller paragangliom, samt binjurebarkscancer (se kapitel 6).

Remissversion

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i detta vårdprogram och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet. Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet i Kunskapsbanken.

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap. 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda en fast vårdkontakt och information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även i en annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan.

Enligt **vårdgarantin** (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt och åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

2.5 Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

- Starkt vetenskapligt underlag (++++)
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Remissversion

- Begränsat vetenskapligt underlag (++)
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)
  När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet i SBU:s metodbok: www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/

2.6 Vårdnivåer

Vårdprogrammet beskriver vård på fyra olika vårdnivåer:

A. Vårdcentraler, närsjukhus, palliativ vård.
B. Centrallasarett eller länssjukhus. Organspecialister med god kompetens att handlägga de flesta fall och möjlighet att delta i multidisciplinär konferens (MDK).
C. Universitetssjukhus. MDK inom sjukhuset med deltagande av relevanta subspecialister.
D. Enhet, i regel vid universitetssjukhus, som genomför högspecialiserad utredning eller behandling som inte kan erbjudas inom alla regioner.

Mer information om vårdnivåer finns i kapitel 18 nivåstrukturering.

2.7 Termer och förkortningar

ACC	Adrenokortikal cancer, binjurebarkscancer (på engelska adrenocortical carcinoma). I dokumentet används benämningen binjurebarkscancer
ACTH	Adrenokortikotropt hormon, stimulerar bl.a. kortisolproduktion
Adrenalektomi	Kirurgiskt borttagande av binjuren
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ARR	Aldosteron:renin-kvot/ratio
BVK	Binjurevenskateterisering
CS	Cushings syndrom
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat, ett binjurebarkshormon
DT	Datortomografi, en bilddiagnostisk metod
ENSAT	European Network for the Study of Adrenal Tumours
ESE	European Society of Endocrinology
GAPP	Grading system for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma
GRA	Glukokortikoidremediabel aldosteronism
HNPGL	Huvud- och halsparagangliom (head and neck paraganglioma)
HU	Hounsfieldenhet, bilddiagnostiskt mått på attenuering
GEP-NET	Gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer
MDK	Multidisciplinär konferens
MEN 1	Multipel endokrin neoplasi typ 1

Remissversion

MEN 2	Multipel endokrin neoplasi typ 2
MR	Magnetisk resonanstomografi, en bilddiagnostisk metod
MRA	Mineralkortikoidreceptorantagonist
NEC	Neuroendokrin cancer
NPO	Nationellt programområde
PA	Primär aldosteronism
PAD	Patologanatomisk diagnostik, patologens utlåtande efter analys
PASO	Primary Aldosteronism Surgical Outcome, kriterier efter operation av primär aldosteronism
PASS	Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score
PET	Positronemissionstomografi, en bilddiagnostisk metod
PRRT	Peptide receptor radionuclide therapy
RAAS	Renin-angiotensin-aldosteron-systemet
RF	Radiofrekvensbehandling
SVF	Standardiserat vårdförlopp
SIR-T	Selective internal radiation therapy
SDHB	Succinat-dehydrogenas subenhet B
TNM	Stadieindelningssystem för maligna tumörer
VHL	von Hippel Lindaus syndrom
WHO	World Health Organization, Världshälsoorganisationen

Remissversion

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Målet med att samla den i sig heterogena gruppen binjuretumörer i ett och samma vårdprogram är att skapa en helhetsbild av hur binjuretumörerna ska utredas och behandlas. Det finns många likheter i handläggningen, framför allt initialt. Dock skiljer sig utredning, behandling och uppföljning efter den initiala fasen kraftigt åt mellan de olika varianterna, och handläggningen har blivit alltmer specialiserad.

Specifika mål är att beskriva nuvarande evidensbaserade kunskap om binjuretumörer, att ge tydliga rekommendationer för utredning, behandling och uppföljning där det går, och att skapa förutsättningar för så god vård som möjligt för patienter med binjuretumörer oavsett var i vårdkedjan tumören upptäcks, och därmed sträva mot jämlik vård.

Remissversion

KAPITEL 4

Primär prevention

Det finns i nuläget inget som talar för att något i vår omgivning eller i våra levnadsvanor skulle öka risken för att utveckla tumörer i just binjurarna. Det finns livsstilsrelaterade riskfaktorer för utveckling av vissa cancerformer, men ingen bevisad koppling till tumörer i binjurarna. https://www.cancerfonden.se/livsstil).

Alla verksamheter inom hälso- och sjukvården bör kunna hantera frågor om levnadsvanor. Arbetet bör bygga på Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor.

Mer information om levnadsvanor och cancer finns på följande sidor:

https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/prevention-och-tidig-upptackt/prevention/

https://www.swenurse.se/Levnadsvanor/Halsoframjande-omvardnad/halsoframjande-levnadsvanor-vid-cancer/

https://www.swenurse.se/Levnadsvanor/Halsoframjande-omvardnad/halsosamma-levnadsvanor-for-dig-som-har-eller-har-haft-cancer/

Remissversion

KAPITEL 5
Ärftlighet

Ärftlighetsmönster ses ofta vid cancer och kan variera i vanlighet. Det finns syndrom där autosomalt dominant ärftlighet råder, men där penetrans och korrelation mellan genotyp och fenotyp varierar. Bland binjuretumörer varierar ärftlighetsmönstret påtagligt, men har uppmärksammats allt mer. Inte minst gäller detta feokromocytom och paragangliom, där mutationsanalyser har påvisat en mycket hög andel patienter med konstitutionella mutationer i flera olika gener, även hos dem som inte har ärftlighetsanamnes (se kapitel 13). Detta får implikationer för patientens behandling och uppföljning, och förstås även för familj och släktingar.

Ärftliga varianter ses även bland binjurebarkstumörer, dels vid primär aldosteronism (PA) (se kapitel 12), dels vid mycket ovanliga tillstånd med kortisolöverproduktion (se kapitel 11). Vidare finns det mycket ovanliga tillstånd med ökad risk för binjurebarkscancer (se kapitel 14). Diagnoserna binjureincidentalom och binjuremetastas är betydligt vanligare, och ur ärftlighetssynpunkt är de förstås beroende på vilken diagnos som slutgiltigt ställs (se kapitel 9).

Generellt sett är det viktigt att ta ställning till om det hos patienten finns kliniska tecken på ett specifikt syndrom och att fråga om ytterligare cancerdiagnoser eller tumörer hos patienten och hens släkt. En konstitutionell mutation hos patienten kan finnas som en så kallad nymutation (*de novo*), och då finns heller ingen släktanamnes.

Om man misstänker ärftlighet ska patienten erbjudas en onkogenetisk utredning som genomförs enligt regionala rutiner. Information om onkogenetisk utredning finns på https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/prevention-och-tidig-upptackt/arftlig-cancer/. Dessa syndrom är mycket sällsynta, men det är viktigt att diagnostisera dem för att kunna erbjuda patienten rätt behandling och uppföljning samt erbjuda familjemedlemmar genetisk testning och kontrollprogram.

Remissversion

KAPITEL 6

Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

6.1 Alarmsymtom

Följande symtom bör leda till klinisk misstanke om feokromocytom eller paragangliom: oförklarliga attacker av hjärtklappning, hypertoni eller ångest, eller en episod av svår hypotoni hos en i övrigt hjärtfrisk individ.

Misstanke om binjurebarkscancer väcks vid resistens i buken, allmänna tumörsymtom och vissa bilddiagnostiska fynd, särskilt i kombination med kliniska symtom på överproduktion av binjurebarkshormoner.

6.2 Standardiserat vårdförlopp

I SVF för neuroendokrina buktumörer (GEP-NET) från 2018 inkluderas binjurecancer (http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/neuroendokrina-buktumorer/standardiserat-vardforlopp-neuroendokrina-buktumorer/). Binjurecancer kan utgöras av maligna feokromocytom eller paragangliom, eller av binjurebarkscancer. I den initiala utredningen är det mycket svårt att identifiera vilket feokromocytom eller paragangliom som är malignt, och därför faller samtliga dessa inom ramen för det standardiserade vårdförloppet trots att de oftast är benigna. Vissa radiologiska tecken på binjurebarkscancer (se avsnitt 14.3.1) ska också leda till att man initierar vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet omfattar inte övriga binjuretumörer, vilka utgör den absoluta majoriteten av samtliga binbjuretumörer.

6.2.1 Ledtider för nationell uppföljning

Följande ledtider används för nationell uppföljning av det standardiserade vårdförloppet.

Remissversion

Patientgrupp	Från	Till	Tid
Neuroendokrin cancer/binjurecancer, oavsett behandlingstyp	Beslut välgrundad misstanke	Start av första behandling	Ska starta 7 kalenderdagar efter att diagnosen är säkerställd.
Kirurgi	Beslut välgrundad misstanke	Start av första behandling	56 kalenderdagar
Läkemedel	Beslut välgrundad misstanke	Start av första behandling	49 kalenderdagar
Strålbehandling	Beslut välgrundad misstanke	Start av första behandling	49 kalenderdagar
Palliativ symtomlindrande behandling	Beslut välgrundad misstanke	Start av första behandling, ingen ytterligare åtgärd (sammanfaller med behandlingsbeslut)	35 kalenderdagar

Övriga behandlingsmetoder används i sällsynta fall som behandlingsstart.

Ovanstående ledtider gäller både kurativ och palliativ tumörspecifik behandling.

6.2.2 Ingående ledtider

Ledtiderna för nationell uppföljning bedöms förutsätta följande ingående tider. Sammanställningen ska göra processen mer överskådlig, men regionernas enda uppgift är att följa den ledtid som anges i tabellen ovan.

Från	Till	Tid
Remissbeslut vid misstanke	Remissankomst (filterfunktion)	3 kalenderdagar
Remissankomst (filterfunktion)	Planering av kompletterande provtagning/utredning	7 kalenderdagar
Planering av kompletterande provtagning/utredning	Beslut välgrundad misstanke eller ej	35 kalenderdagar
Beslut välgrundad misstanke	Välgrundad misstanke – remiss mottagen	3 kalenderdagar
Välgrundad misstanke – remiss mottagen	MDK efter avslutad utredning	28 kalenderdagar*
MDK	Behandlingsbeslut	4 kalenderdagar
Behandlingsbeslut	Start av första behandling, läkemedel	14 kalenderdagar
Behandlingsbeslut	Start av första behandling, kirurgi	21 kalenderdagar
Behandlingsbeslut	Start av första behandling, strålbehandling	14 kalenderdagar
Säkerställd NEC/binjurecancer	Start av första behandling, annan	7 kalenderdagar

* Ledtid från biopsi till PAD-svar till remittenten: 5 kalenderdagar

REMISSVERSION

6.3 Diagnosbesked

Rekommendation

Patienter bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntade resultat, så att de kan ta ställning till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbesked om maligna eller misstänkt maligna tumörer bör om möjligt den patientansvariga läkaren och kontaktsjuksköterskan närvara.

Den absoluta majoriteten av alla binjuretumörer är benigna. Primär malignitet i binjuren är ytterst sällsynt. Nedan beskrivs hållpunkter som bör beaktas när beskedet rör konstaterad eller misstänkt malign diagnos.

Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information. Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro [2, 3].

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får både skriftlig och muntlig information.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, t.ex. vårdavdelning och rutiner för undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen och om olika högkostnadsskydd.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator vid behov.
- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet.
- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.

Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om sin diagnos och den planerade behandlingen. Komplettera därefter med ytterligare information.

Remissversion

KAPITEL 7

Kategorisering av tumören

7.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Patologens bedömning av lesioner i binjuren är en sammansatt process som innefattar makroskopiska, mikroskopiska och molekylära analyser. Till skillnad från många andra organsystem finns en kliniskt accepterad gråzon avseende tumörernas malignitetspotential. I avsaknad av definitiva bevis för en malign tumör (såsom fjärrmetastaser) bygger patologens bedömning i stället på en sammanvägning av en rad ”riskkriterier”. Detta, i kombination med små patientvolymer, gör att binjuretumördiagnostik bör utföras av ett begränsat antal subspecialiserade patologer.

Remittentens information är viktig för korrekt diagnostik, eftersom klinisk, biokemisk och radiologisk information ingår i den sammantagna bedömningen av patientens diagnos. Exempel på detta är underliggande genetiskt syndrom vid feokromocytom och abdominala paragangliom, där fynd av två separata tumörhärdar kan representera dubbla primära tumörer snarare än en primärtumör med metastas. Likaså är radiologiska fynd (såsom misstänkt tumöröverväxt, potentiella fjärrmetastaser och regional lymfadenopati) av vikt för patologens bedömning. Patientens hormonproduktion vid feokromocytom och paragangliom är av värde för bedömning av tumörens malignitetspotential. Det är därför av stort värde att remittentens text redogör för dessa faktorer, se checklista nedan.

Det är önskvärt att preparaten skickas till patologen i orört tillstånd. Den makroskopiska bedömningen av preparaten är viktig, inte minst vid distinktionen mellan ett binjurebarksadenom och hyperplasi. Här behöver patologen genomskära preparatet på jakt efter minimala barkuppdrivningar som kan indikera det sistnämnda. En postoperativ genomskärning av binjuren av operatören försvårar därför patologens bedömning. På samma sätt kan bedömningen av ett eventuellt kapselgenombrott hos en binjuretumör kompliceras av genomskärning på operationsavdelningen.

Samtliga patienter med feokromocytom och abdominala paragangliom ska utredas genetiskt [4-6]. Binjurebarkscancer i pediatriska populationer bör föranleda remiss till klinisk genetik för vidare utredning (t.ex. Li-Fraumenis syndrom, Beckwith-Wiedemanns syndrom, Lynchs syndrom). En stor andel av patienterna med feokromocytom och abdominala paragangliom har en ärftlig form av sjukdomen [7]. Konstitutionella mutationer i ett femtontal gener har visat sig innebära en ökad risk för utveckling av dessa tumörer [4].

7.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Preparatkärl ska vara tydligt märkta med patientens namn och personnummer samt preparatets natur.

Mellannålsbiopsier och mindre vävnads-px fixeras i 10% neutral buffrad formalin (4% formaldehyd). Orientering av biopsierna är inte nödvändig.

Remissversion

Operationspreparatet hanteras enligt lokal överenskommelse mellan patologiavdelning och opererande klinik. Om det är praktiskt möjligt bör resektat från binjure och abdominella paragangliom skickas färskt till ansvarig patologavdelning för makroskopisk bedömning och eventuell biobankning av ofixerad tumörvävnad. Preparatet fixeras därefter i 10% neutral buffrad formalin (4% formaldehyd). Preparatets orientering behöver i regel ej markeras, om inte speciella omständigheter uppmärksammade av operatören kräver en mer ingående kartläggning av makroskopiska förhållanden – exempelvis minimala misstänkta metastaser, multifokal tumörbörda, eventuell kapselruptur och/eller inväxt i större kärl.

7.3 Anamnestisk remissinformation

Remittenten bör ange

- indikation för provtagningen eller resektionen (kortfattad sjukhistoria och frågeställning)
- eventuella hormonella symtom och förhöjda hormonnivåer
- eventuell ärftlighet för endokrina tumörsjukdomar. Underliggande genetiska syndrom är särskilt viktig information för patologen vid makro- och mikroskopisk bedömning av feokromocytom och paragangliom, eftersom dessa patienter inte sällan har multifokal tumörbörda.
- relevanta radiologiska undersökningar
- eventuella tidigare cytologiska eller histologiska undersökningar (en lateralisering vid binjurevenskateterisering är t.ex. mycket viktig information vid bedömning av hormonproducerande binjurebarktumörer)
- typ av ingrepp (biopsitagning eller operation)
- lokalisation, utseende och storlek på tumören eller tumörerna. Det är särskilt viktigt att ange den specifika hormonprofilen vid feokromocytom eller paragangliom, vilket påverkar prognostiseringen när riskprofilen ska utvärderas.

7.4 Klassificering av tumören

En utförlig beskrivning av de ingående analysmetoder och histologiska algoritmer som ligger till grund för diagnostisering och prognostisering av binjuretumörer finns beskrivet i Bilaga 1 (Kvalitetsdokument för patologi).

Binjuretumörer klassificeras enligt WHO 2022 och stadieindelas enligt TNM, AJCC's 8:e upplaga från 2017 [6, 8, 9].

I korthet kan sägas att ett fullständigt PAD bör innefatta en grundläggande histologisk beskrivning av tumörens utseende, en immunhistokemisk verifikation av tumörens ursprung och bedömning av radikalitet. Adrenokortikala tumörer poängsätts via histologiska algoritmer för att skatta malignitetspotential, exempelvis via Weiss-, Lin-Weiss-Bisceglia- och Wieneke-klassifikationerna, även om WHO2022 nu även nämner två ytterligare klassifikationssystem som till viss del validerats (se nedan) [8]. Vidare ska adrenokortikal cancer graderas som låg- eller höggradig baserat på mitosräkning [8].

För feokromocytom och paragangliom finns ingen konsensus kring malignitetsstratifiering, även om WHO tar upp två separata klassikationsmodeller; "Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score" (PASS) och "The Grading system for Adrenal Pheochromocytoma

Remissversion

and Paraganglioma" (GAPP) [6] . Notera dock att dessa algoritmer är omdiskuterade och enbart ger en fingervisning om tumörernas malignitetspotential.

Histologiskt kan det vara svårt att skilja mellan binjurebarksadenom och multifokal nodulär sjukdom. Kommersiellt tillgängliga antikroppar riktade mot CYP11B1 och CYP11B2 (enzymer som katalyserar bildandet av kortisol respektive aldosteron) har tilläggsvärde för att skilja mellan dessa tillstånd när det preoperativt finns en lateraliserad hormonproduktion, där multlifokal inmärkning för det relevanta enzymet talar mot ett solitärt adenom. I studier har förmodade aldosteronproducerande adenom ibland visat sig vara icke-producerande eller kortisolproducerande. I stället har den sanna aldosteronproduktionen härstammat från ett flertal minimala intilliggande noduli, dvs. lesionen har utgjorts av multipla aldosteronproducerande noduli eller mikronoduli (tidigare kallat "mikronodulär hyperplasi") som visualiserats via CYP11B2-immunhistokemi [8, 10-12]. Därför rekommenderar 2022 års WHO-klassifikation CYP11B2 som immunhistokemisk markör vid särskiljandet av dessa tillstånd [8].Det är få patologlaboratorier som i dagsläget erbjuder denna tilläggsanalys. Enheter som handlägger många binjuretumörer årligen bör införa denna metod, men det finns också möjlighet att skicka material till Karolinska Universitetssjukhuset i Solna där immunhistokemisk analys finns uppsatt för kliniskt bruk.

Tabell 1. pTNM för binjurebarkscancer enligt AJCC version 8 2017 [9] .

Primärtumör (T)	
TX	Primärtumören kan inte utvärderas.
T0	Ingen primärtumör kan återfinnas.
T1	Tumör ≤ 5 cm i största dimension, ingen extraadrenal invasion.
T2	Tumör > 5 cm, ingen extraadrenal invasion.
T3	Tumör oavsett storlek med extraadrenal invasion, men ej infiltrativt i andra organ.
T4	Tumör oavsett storlek som invaderar närliggande organ (njure, diafragma, bukspottkörtel, mjälte, lever) eller stora blodkärl (v. renalis, v. cava inferior).

Regionala lymfkörtlar (N)	
NX	Regionala lymfkörtlar kan inte utvärderas.
N0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser.
N1	Förekomst av regionala lymfkörtelmetastaser.

Fjärrmetastaser (M)	
M0	Inga fjärrmetastaser.
M1	Förekomst av fjärrmetastaser.

Denna pTNM-klassifikation för binjurebarkscancer är stadiegrundande. Nedan följer en översättning till stadieindelningen enligt European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT), som stämmer helt med AJCC:s egen stadieindelning [9].

Remissversion

Tabell 2. ENSAT:s stadieindelning av binjurebarkscancer

ENSAT-stadium	Korresponderande TNM
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1–2, N1, M0 eller T3–4, N0–1, M0
IV	T1–4, N0–1, M1

Tabell 3. pTNM för feokromocytom och abdominala paragangliom enligt AJCC:s version 8 2017 [9].

Primärtumör (T)	
TX	Primärtumören kan inte utvärderas.
T0	Ingen primärtumör kan återfinnas.
T1	Feokromocytom < 5 cm i största dimension, ingen extraadrenal invasion.
T2	Feokromocytom ≥ 5 cm eller hormonproducerande paragangliom oavsett storlek, ingen extraadrenal invasion.
T3	Tumör oavsett storlek som invaderar närliggande vävnader (periadrenal fettväv, njure, bukspottkörtel, mjälte eller lever).

Regionala lymfkörtlar (N)	
NX	Regionala lymfkörtlar kan inte utvärderas.
N0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser.
N1	Förekomst av regionala lymfkörtelmetastaser.

Fjärrmetastaser (M)	
M0	Inga fjärrmetastaser.
M1	Förekomst av fjärrmetastaser.
M1a	Fjärrmetastas till enbart skelett.
M1b	Fjärrmetastas till enbart lymfkörtlar, lever eller lunga.
M1c	Fjärrmetastas till skelett PLUS multipla andra lokaler.

Remissversion

KAPITEL 8

Multidisciplinär konferens (MDK)

MDK för patienter med binjuretumörer kan involvera en mängd olika specialiteter, och sammansättningen av professioner måste variera eftersom binjuretumörer till sin natur är så olika, allt från benigna adenom som snabbt kan avskrivas till avancerade maligniteter som kräver multimodal behandling.

Följande funktioner eller specialiteter bör finnas tillgängliga och kunna medverka vid MDK på de enheter som handlägger patienter med binjuretumörer:

- ansvarig specialist för medicinsk behandling (internmedicinare, endokrinolog eller onkolog)
- endokrinkirurg
- patolog med särskild inriktning på endokrin patologi
- radiolog med särskild inriktning på endokrina buktumörer
- nuklearmedicinare
- kontaktsjuksköterska
- koordinator.

Deltagarna vid MDK bör alltså vara behovsanpassat. Exempelvis är det sällan nödvändigt att en patolog närvarar vid bedömning av incidentalom, eller vid preoperativa konferenser. En onkolog behöver givetvis närvara vid misstänkt eller konstaterad malignitet, och då kan också en patolog vara avgörande för valet av behandling och uppföljning, och så vidare.

Samtliga patienter med oklar bild bör diskuteras vid en MDK, liksom patienter för vilka man bedömer att det behövs vidare utredning eller behandling. Däremot kan patienter med entydiga kriterier för en benign och hormonellt inaktiv binjureförändring (t.ex. efter incidentalomutredning enligt flödesschema) avskrivas från vidare utredning och kontroller utan MDK.

Remissversion

KAPITEL 9

Incidentalom

9.1 Bakgrund och orsaker

Incidentalom i binjuren är ingen diagnos utan beskriver endast att en förändring har upptäckts som ett bifynd vid en radiologisk undersökning som inte var inriktad på binjuresjukdom. Begreppet ger ingen information om binjureförändringens egenskaper, utan närmare utredning krävs för att avgöra om den påverkar patientens hälsa genom att vara malign eller hormonproducerande. I obduktionsmaterial noteras binjuretumörer i ökande frekvens med ålder och ses hos cirka 6 % i gruppen 60–69 år [13]. Frekvensen rapporterade binjureförändringar vid rutinmässig DT och MR är runt 1 %, men vid systematisk eftergranskning är binjureförändringar vanligare och har rapporterats hos 4,5 % av svenska patienter som genomgått DT [14, 15]. Den absoluta majoriteten utgörs av binjurebarksadenom utan hormonöverproduktion eller av andra benigna tillstånd (cystor, myelolipom m.m.), men binjuretumörer som upptäckts på detta sätt kan också kräva behandling, t.ex. katekolaminproducerande feokromocytom, steroidproducerande barkadenom (kortisol eller aldosteron), metastas eller binjurebarkscancer. Mycket fokus har lagts på risken för att binjurebarkscancer är orsak till det accidentella fyndet, men binjurebarkscancer är en sällsynt tumörform (1–2 fall/miljon invånare och år) och har vanligen uppenbara malignitetstecken vid upptäckt. Flera prospektiva studier har visat mycket låg risk för att ett incidentalom i binjuren ska vara binjurebarkscancer [14, 16], och för tumörer < 6 cm har den beräknats till färre än 1 fall på 10 000 lesioner [14, 16-19].

De initiala rapporterna angav en hög frekvens av allvarlig sjukdom (t.ex. feokromocytom och binjurebarkscancer) och därför rekommenderades täta kontroller under flera år, bl.a. i de första svenska råden 1996 [20]. Ovan nämnda studieresultat har dock medfört att rekommendationerna för binjureincidentalom har reviderats och förenklats i flera omgångar. Samtidigt har flera undersökningar av följsamheten till riktlinjer för utredning och uppföljning av incidentalom visat att endast 9–15 % av patienterna får adekvat biokemisk utredning och 28–36 % adekvat radiologisk utredning [21, 22]. Riktlinjerna för att utreda och följa upp incidentalom måste därför vara kända, uppfattas som rimliga av patienter och vårdgivare, och med hög säkerhet identifiera behandlingskrävande tillstånd utan att medföra överutredning eller överbehandling.

De nu aktuella rekommendationerna har anpassats till de europeiska riktlinjerna som utarbetats av European Society of Endocrinology (ESE) och ENSAT [23]. Rekommendationerna om radiologisk värdering har också baserats på en nyligen genomförd metaanalys av radiologiska metoder vid incidentalom [24].

9.2 Utredning

Rekommendation

- Patienter med accidentellt upptäckt binjuretumör ≥ 1 cm bör genomgå strukturerad utredning för att utesluta eventuell hormonöverproduktion eller malignitet och för att fastställa bakomliggande diagnos (++) (vårdnivå B).

Remissversion

- Oklara binjuretumörer som upptäcks hos patienter med känd extraadrenal malignitet inkluderas inte i incidentalombegreppet och följer en annan utredningsrekommendation än den som beskrivs här.
- Tumörer < 1 cm behöver inte karakteriseras eller följas upp med DT eller MR, och hormonutredning görs i första hand vid misstanke om aldosteronproducerande adenom vilka kan vara under 10 mm men ändå ge signifikant sjukdom.
- Malignitetsvärderingen görs med radiologiska tekniker, främst DT eller MR, medan eventuell hormonöverproduktion fastställs biokemiskt med blod-, urin- eller salivprover.

(Utredning och behandlingsrekommendation summeras i figur 1.)

9.2.1 Klinisk värdering

Anamnes och status inriktas på hypertoni, tidigare malignitet och tecken på överproduktion av bark- eller märghormoner. Dessutom anpassas handläggningen till patientens önskemål, allmäntillstånd och ev. komplicerande sjukdomar.

9.2.2 Bilddiagnostik (se även radiologiskt appendix)

Rekommendation

- Strukturerad radiologisk värdering av malignitetstecken bör genomföras, och beslut fattas om eventuellt behov av kompletterande undersökningar (vårdnivå B).

Myelolipom har i regel ett typiskt utseende med innehåll av makroskopiskt fett och kan, liksom enkla cystor, karakteriseras som benigna och avfärdas från vidare utredning.

Vid upptäckt av binjureincidentalom ska man alltid söka efter eventuella tidigare radiologiska undersökningar som inkluderar binjureområdet (DT/MR eller PET-DT). Ingen vidare radiologisk uppföljning behövs om tidigare undersökningar visar att incidentalomet fanns redan för 6 månader sedan, och att storlek och utseende inte har förändrats sedan dess.

För adekvat DT-värdering via morfologisk bedömning bör skikttjockleken vara ≤ 3 mm., Undersökningen bör inkludera uppmätning av största diameter och av tumörens attenuering, för att bestämma om det finns innehåll av mikroskopiskt fett som vid benignt binjurebarksadenom. Tumörer som är större än 4 cm ska bedömas snarast på MDK för individuell handläggning. Det gäller även för tumörer som är diffust avgränsade med oregelbunden kontur (lobulerad) och heterogen intern struktur, dvs. med morfologi som talar för att det kan röra sig om malign tumör.

Tumörer som är välavgränsade och rundade eller ovala med homogen intern struktur, alltså med benign morfologi, ska vidare karakteriseras med attenueringsmätning.

Datortomografi (DT) kan utföras med eller utan intravenös kontrastförstärkning. Tumörer med attenuering ≤10 HU oavsett metod kan avskrivas. Detsamma gäller patienter som genomgått MR-inkluderande undersökning med fettsuppression (i-fas och ur-fas serier) som gett fynd av morfologiskt benign tumör och tydlig signalsänkning i incidentalomets ur-fas jämfört med i-fasen (”chemical shift”).

Remissversion

Om tumören vid attenueringsmätning (DT) mäter > 10 HU behövs en kompletterande undersökning för karakterisering. Patienter under 40 år bör genomgå MR för undersökning i-fas och ur-fas, och kompletteringen bör göras inom 1 månad från upptäckt eftersom risken för malignitet vid binjuretumör är större för unga patienter jämfört med äldre.

Patienter över 40 år undersöks med icke kontrastförstärkt (”nativ”) DT för attenueringsmätning. Denna kan, vid ökad malignitetsmisstanke, ske inom 3 månader eller som storlekskontroll efter 6 månader.

För tumörer 1–4 cm med nativ attenuering ≤ 10 HU vid kompletterande DT, eller benign bild vid MR med ”chemical shift”, behövs ingen radiologisk uppföljning.

Tumörer med benign morfologi 1–4 cm men med nativ attenuering > 10 HU, eller som inte uppvisar benign bild vid ”chemical shift”, kontrolleras med DT (över 40 år) eller MR (under 40 år) utan intravenös kontrastförstärkning 6 månader efter upptäckt. Om tumörens storlek och utseende inte har förändrats behövs ingen ytterligare radiologisk uppföljning. Vid storlekstillväxt ≥ 20 %, minst 5 mm, och/eller morfologisk förändrad tumör (t.ex. förändrad form eller tillkomst av heterogenicitet) ska bedömning ske vid MDK inför eventuell adrenalektomi.

Remissversion

Tabell 4. Radiologisk utredning och kontroll för patienter utan känd malignitet

Homogen och välavgränsad tumör	**Fortsatt radiologisk utredning och kontroll** (biokemisk screening ska alltid genomföras, men vid storlek < 1 cm endast vid klinisk misstanke om t.ex. aldosteronom)
Vid upptäckt stationär ≥ 6 månader jfr med tidigare undersökning	Ingen radiologisk åtgärd.
1–4 cm och ≤10 HU (utan eller med kontrast) alt. MR med ”chemical shift” med tydlig signalreduktion vid fettsuppression	Lipidrikt adenom: Ingen radiologisk åtgärd.
< 1 cm	Ingen radiologisk åtgärd.
1–4 cm och >10 HU utan kontrast	Kontroll-DT utan kontrast 6 månader efter upptäckt[1,2] (vid < 40 år eller ökad malignitetsmisstanke kan kontrollen tidigareläggas)
1–4 cm och > 10 HU i kontrastfas (serie utan kontrast saknas)	< 40 år: MR inom 1 mån[3] > 40 år: DT utan kontrast inom 3 månader (vid ökad malignitetsmisstanke) eller vanligen 6 månader. Om denna visar: ≤10 HU avslutas uppföljningen >10 HU krävs storlekskontroll minst 6 månader[1,2] efter upptäckt
1–4 cm och upptäckt vid ultraljud eller MR	DT utan kontrast inom 1 månader[3] om ≤10 HU: Avsluta om >10 HU: DT utan kontrast 6 månader efter upptäckt[1,2]
> 4 cm	Till MDK för individuell handläggning
Övriga	
Tunnväggig cysta eller myelolipom	Ingen radiologisk åtgärd.
Svårvärderade fynd, t.ex. heterogen eller såväavgränsad förändring	Till MDK för individuell handläggning

1. DT för bedömning av förändring i storlek, avgränsning eller struktur. Om oförändrad: avsluta.
2. MR utan chemical shift för storlekskontroll är att föredra hos gravida och vuxna < 40 år.
3. MR med chemical shift för lipidanalys är att föredra hos gravida och vuxna < 40 år.
   a. Om tydlig signalreduktion vid fettsuppression (i-fas ur-fas indikerande lipidrikt adenom): inga fortsatta kontroller.
   b. Om ingen tydlig signalreduktion vid fettsuppression: MR för storlekskontroll 6 månader efter upptäckt.

9.2.2.1 Bilddiagnostik av binjuretumör hos patient med aktuell eller tidigare malignitet

Även för patienter med aktuell eller tidigare malignitet är binjuretumörer i regel benigna men handläggningen behöver gå fortare. Den morfologiska bedömningen görs enligt ovan, och vid benignt utseende och attenuering >10 HU vid DT med intravenös kontrastförstärkning kompletterar man snarast med DT utan kontrastförstärkning. Mäter tumören då fortfarande >10 HU bör patienten i första hand utredas med ^{18}FDG-PET-DT och diskuteras vid MDK.

Adrenalektomi kan övervägas vid binjuremetastas när ^{18}FDG-PET-DT inte har påvisat spridning till andra lokaler. Vid misstanke om binjuremetastas och svårvärderade fynd kan man överväga

biopsi efter det att feokromocytom har uteslutits, biokemiskt eller radiologiskt [25-27] (se 9.2.4 och 10.2.3).

9.2.3 Hormonutredning

Rekommendation

- Biokemisk screening inriktas på eventuell överproduktion av bark- och märghormoner hos patienter utan hormonsymtom. Om anamnes eller status ger misstanke om endokrin sjukdom, följ etablerade utredningsvägar för respektive diagnos (++) (vårdnivå B).
- Uppföljande biokemiska kontroller är inte indicerade om det saknas tecken på endokrin sjukdom i anamnes eller status och i blodprover vid den första genomgången (+++).

Screening av symtomfria patienter med binjureincidentalom genomförs i först hand med poliklinisk blodprovtagning och omfattar:

- mätning av natrium, kalium och kreatinin
- 1 mg dexametasonhämningstest
- vid attenuering >10 HU vid DT alternativt ingen fettsuppression vid MR utförs mätning av metoxikatekolaminer i plasma (alternativt i dygnsmängd urin)
- vid hypertoni eller hypokalemi analyseras av aldosteron och renin för beräkning av aldosteron:renin-kvot

Hypokalemi ökar misstanken om kortisol- eller aldosteronproducerande tumör. Sviktande njurfunktion kan påverka tolkningen av övriga labbresultat och utgöra kontraindikation för DT med intravenös kontrastförstärkning.

Eventuell hyperkortisolism påvisas eller utesluts med dexametasonhämningstest. Då tas 1 mg dexametason vid sänggåendet dag 1, kl. 22–23. Dag 2 kontrolleras s-kortisol kl. 8 på morgonen. S-kortisol ≤50 nmol/L utesluter i princip hyperkortisolism. Falskt högt S-kortisol efter dexametason kan ses vid bl.a. fetma, hög ålder, enzyminducerande läkemedel, missbruk, depression och stress. S-kortisol > 50 nmol/L behöver utredas vidare för misstänkt hyperkortisolism (se avsnitt 11.1).

Feokromocytom uppvisar i regel hög attenuering vid DT. Tre studier av patienter med feokromocytom fann endast en lesion med en attenuering ≤ 10 HU, vilket ger ett negativt prediktivt värde för feokromocytom vid lesioner med nativ attenuering ≤10 HU på 99,6 % [25-27]. Kontrastförstärkning leder i regel till högre attenuering, så feokromocytom kan med stor säkerhet uteslutas i alla lesioner med attenuering ≤10 HU. Vid attenuering > 10 HU genomförs biokemisk screening, oftast med plasmametoxikatekolaminer (ibland kallade plasmametanefriner) som har hög sensitivitet. Patienten bör vara fastande och inte ha brukat nikotin. Provtagningens specificitet ökar om patienten vilar 20 minuter före provtagningen. Även här behövs ibland komplettering vid avvikande screeningprover för att få säker diagnos, se avsnitt 13.3.

Aldosteron och renin i serum tas om patienten har blodtryck ≥ 140/90, hypokalemi eller redan behandlas för hypertoni. Provet tas på förmiddagen med patienten sittande. Patienten bör inte vara stressad och ska därför ha vilat 20 minuter innan provet tas. Aldosteronproducerande adenom är ofta små, så aldosteron:renin-kvot bör bestämmas vid hypertoni eller hypokalemi även

Remissversion

vid tumörer < 1 cm. Observera att flera blodtrycksmediciner kan påverka aldosteron:renin-kvoten. Se avsnitt 12.3.2

Om blodprovsanalyser tillsammans med anamnes och status inte ger avvikande resultat är risken för behandlingskrävande endokrin sjukdom försumbar i denna situation, och det behövs inga uppföljande kontroller. Onormala fynd motiverar ofta kompletterande utredning enligt etablerade rekommendationer för att verifiera eller avfärda misstanken om endokrin sjukdom. Den vanligaste avvikelsen är bristande hämning vid dexametasontest, och då gör man ofta ytterligare provtagning för att påvisa eventuell förekomst av ”mild autonom kortisolproduktion”. Detta tillstånd kallades tidigare ”subkliniskt Cushings syndrom” och har påvisats hos 5–30 % av alla patienter med binjureincidentalom [28, 29]. I dag saknas konsensus kring diagnoskriterier och dessa patienter bör utredas av en specialist [30]. För ytterligare information se Cushing syndrom avsnitt 11.5.1

9.2.4 Biopsi

Rekommendation

Biopsi för att karakterisera oklar binjuretumör har ingen plats i incidentalomutredningen men kan övervägas för att verifiera misstanke om metastas från extraadrenal cancer (++).

Grunden för karakterisering av binjureincidentalom är klinisk värdering av patienten, radiologi och hormonutredning, vilka har hög sensitivitet och specificitet. En nålbiopsi ändrar i regel inte handläggningen eftersom den ger otillräcklig information för att man ska kunna skilja mellan binjurebarkadenom och binjurebarkscancer, men den medför risk för blödning, och vid feokromocytom finns risk för adrenerg kris [31, 32]. Moderna studier har inte kunnat påvisa fler lokala återfall eller försämrad överlevnad vid oavsiktlig biopsi av binjurebarkscancer [33, 34].

9.2.5 Omvårdnadsaspekter vid utredning

Patienter med incidentalom kan delvis utredas på sjuksköterskeledda mottagningar. Sjuksköterskan och läkaren bör vara medveten om att patienten dessvärre inte alltid är införstådd med att hen har remitterats för utredning, eftersom det rör sig om ett bifynd vid annan undersökning.

9.3 Behandling

Rekommendation

Vid påvisad hormonöverproduktion eller misstänkt malignitet rekommenderas adrenalektomi efter bekräftande utredning, samråd med patienten och MDK (vårdnivå C–D).

Vid signifikant överproduktion av kortisol eller katekolaminer är det motiverat med adrenalektomi, om det inte finns några kontraindikationer. Hyperaldosteronism opereras om unilateral sjukdom har påvisats, men i drygt hälften av fallen ses bilateral överproduktion som leder till medicinsk behandling. Kliniskt uppenbart (overt) Cushings syndrom är ovanligt och de flesta patienter med hyperkortisolism har i stället biokemiska tecken på autonom kortisolproduktion utan klassisk symtombild. Detta tillstånd är ofta associerat med hypertoni,

Remissversion

nedsatt glukostolerans, obesitas eller osteoporos. Dessa associerade tillstånd förväntas bli bättre om man avlägsnar ett autonomt kortisolproducerande, och flera studier ger stöd för detta, men en individuell bedömning rekommenderas i avvaktan på ytterligare evidens [35]. Se även kapitel 11.

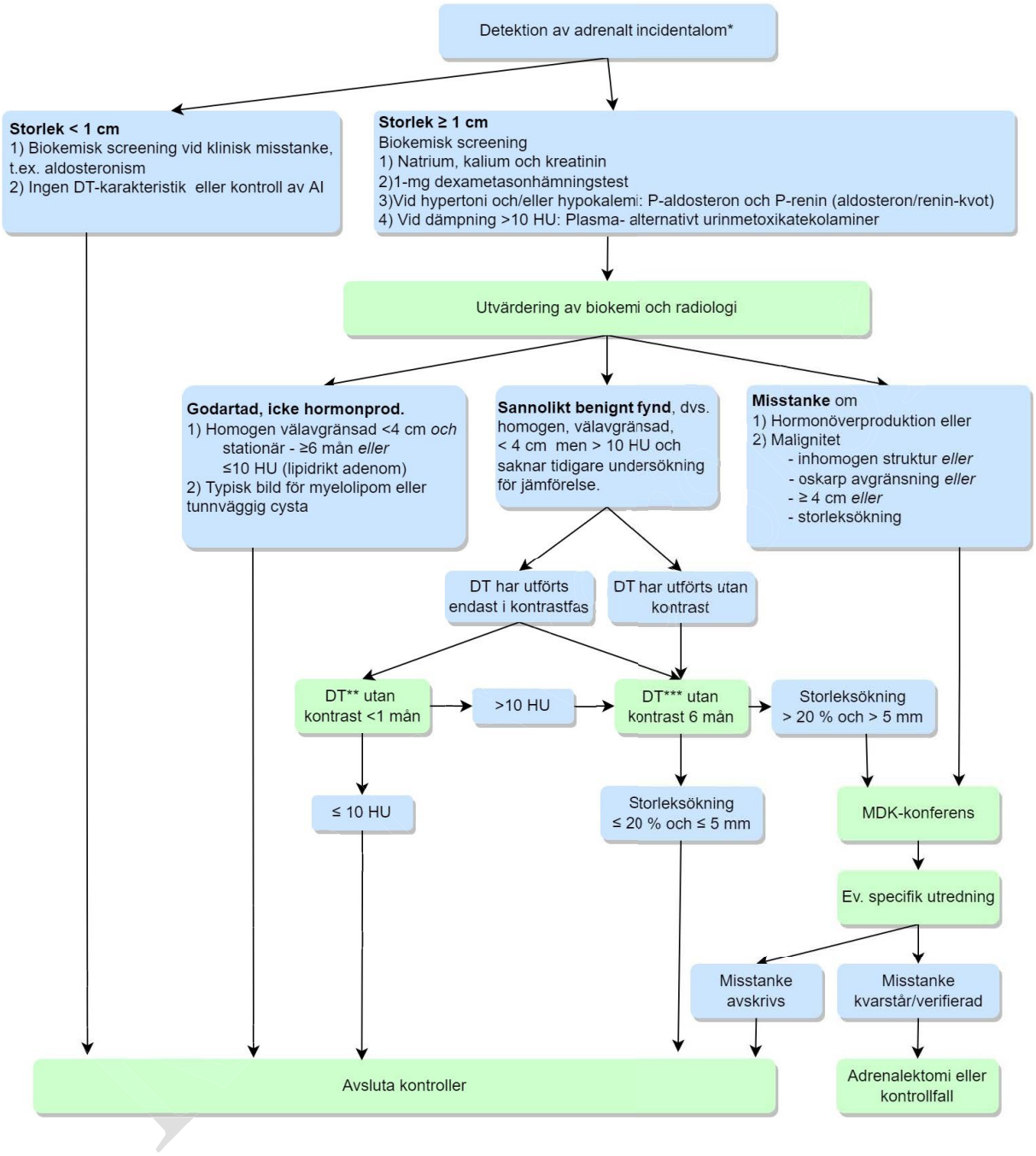
Radiologiska tecken på misstänkt malignitet (se ovan) motiverar adrenalektomi som ska utföras enligt onkologiska principer, med radikalt avlägsnande vid en enhet som har stor erfarenhet av avancerad retroperitoneal kirurgi. Större tumörer (> 6 cm) eller tumörer med tecken på överväxt bör opereras med öppen teknik, men vid tumörer < 6 cm som är välavgränsade, utan tecken på överväxt, kan minimalinvasiv teknik övervägas om det finns erfarenhet av sådan kirurgi.

9.4 Uppföljning

Rekommendation

Den absoluta majoriteten av patienterna har benigna binjureadenom utan hormonöverproduktion och kan avslutas efter den beskrivna utredningen. Uppföljande kontroller är bara aktuellt i svårvärderade undantagsfall (+++).

Remissversion



Figur 1.

***Binjureexpansivitet upptäckt hos vuxen patient utan känd malignitet och som genomgått utredning utan att misstanke om binjuresjukdom förelegat. Observera att handläggningen bör individualiseras med beaktande av bl a patientens önskemål, ålder, allmäntillstånd och eventuella komplicerande sjukdomar. (HU =Hounsfield-enheter)**

* MR med kemisk skiftteknik (lipidanalys) är att föredra hos gravida/vuxna < 40 år

** MR utan kemisk skiftteknik (storlekskontroll) är att föredra hos gravida/vuxna < 40 år

KAPITEL 10

Binjuremetastaser

10.1 Bakgrund och orsaker

Primär binjurebarkscancer är en mycket ovanlig sjukdom, men binjuren är en vanlig metastaslokal och vid obduktion av patienter med spridd cancer ses engagemang av binjuren hos 13–27% [36]. De vanligaste primärlokalerna är lunga och njure. Isolerad binjuremetastasering är dock ovanligt och ses hos mindre än 1 % av alla patienter med metastaserad malignitet [37].

Binjuretumörer hos patienter med känd malignitet är i många fall helt benigna och den måste värderas så att att rätt stadieklassifikation av grundsjukdomen görs, vilket kan ha stor betydelse för tumörbehandlingen. I en studie [38] var 74% av binjuretumörer hos patienter med tidigare malignitet benigna, och vid spridd malignitet var andelen 25 %. I den viktiga gruppen av patienter som utreddes eller behandlades för lokaliserad malignitet var 53 % av upptäckta binjuretumörer benigna.

10.2 Utredning

Metastaser i binjuren upptäcks oftast vid stadiediagnostik eller uppföljning av patienter med känd malignitet, men de kan också diagnostiseras som ett bifynd vid undersökning av annan orsak. En stor andel av de binjuretumörer som upptäcks hos patienter med känd malignitet är benigna lesioner, som nämnts ovan. Därför behövs noggrann värdering för korrekt stadieindelning och behandling. Detta bör ske skyndsamt eftersom patienter med tidigare känd malignitet har högre risk för malign binjuretumör än andra patienter med accidentella fynd. Binjurebarkscancrar är stora (ofta 14–15 cm) vid diagnos men metastaser växer ofta långsammare och är vanligen mindre när de upptäcks.

10.2.1 Bilddiagnostik

Rekommendation

En binjuretumör hos patient med känd malignitet ska snabbt utredas radiologiskt för att fastställa om den är benign eller malign.

Den morfologiska bedömningen görs på samma sätt som vid binjureincidentalom och binjurebarkscancer. Vid benignt utseende och attenuering >10 HU vid DT med intravenös kontrastförstärkning ska man snarast komplettera med DT utan kontrastförstärkning. Mäter tumören då fortfarande >10 HU bör patienten i första hand utredas med ^{18}FDG-PET-DT och diskuteras vid MDK. Syftet med ^{18}FDG-PET-DT är inte främst att karakterisera binjuretumören, utan att avgöra om den är ett uttryck för isolerad malignitet i binjuren, vilken är potentiellt resekabel, eller en del av en spridd malignitet. Vissa cancerformer (t.ex. njurcancer) är ofta negativa vid ^{18}FDG-PET, så diagnostisk DT torax-buk ska alltid utföras för att utesluta fler metastaser. Optimalt utförs DT i samband med FDG-PET-DT som en fullt diagnosisk undersökning inklusive intravenös kontrastförstärkning,

Remissversion

10.2.2 Biokemisk utredning

Rekommendation

Oklar binjuretumör hos en patient med känd malignitet bör genomgå basal biokemisk screening.

Många patienter med binjuretumör och tidigare eller aktuell malignitet har ett benignt barkadenom, som kan vara hormonproducerande. Feokromocytom har ofta ett radiologiskt utseende som är svårt att skilja från malign tumör, och då är det motiverat att kontrollera märghormoner. Undantag är om förändringen är homogen och väl avgränsad med attenuering ≤10 HU vilket utesluter tillståndet [25-27]. Om adrenalektomi planeras är det extra viktigt att utesluta autonom kortisolproduktion eller feokromocytom.

Basal biokemisk screening omfattar:

- dexametasonhämningstest
- analys av natrium, kalium och kreatinin
- analys av metoxikatekolaminer i plasma eller urin vid attenuering >10 HU
- mätning av aldosteron:renin-kvot vid hypertoni eller hypokalemi.

10.2.3 Biopsi

Rekommendation

Biopsi av misstänkt binjuremetastas är sällan aktuell men kan övervägas i oklara fall efter att feokromocytom uteslutits.

Radiologiska tekniker ger vanligen tillräckligt underlag för att verifiera misstänkt malignitet vid oklar binjuretumör. En binjurebiopsi innebär viss komplikationsrisk och utförs bara i utvalda fall där en preciserad diagnos är avgörande för tumörbehandlingen [32]. Vid isolerad misstänkt binjuremetastas är adrenalektomi ett alternativ. Innan interventioner mot binjuren utförs måste man utesluta feokromocytom med analys av metoxikatekolaminer i plasma eller urin.

10.3 Behandling

Rekommendation

Adrenalektomi kan övervägas vid isolerad binjuremetastas efter en onkologisk helhetsbedömning (++) (vårdnivå C–D).

Vid isolerad malignitetsmisstänkt binjuretumör är adrenalektomi ett behandlingsalternativ hos patienter med tidigare känd malignitet och misstanke om binjuremetastas. Det finns inga randomiserade studier som verifierar fördelarna med kirurgi, men ett stort antal fallserier talar för låg sjuklighet och potentiell patientnytta. En förutsättning är att binjuren är enda kända tumörfokus enligt DT torax-buk och ^{18}FDG-PET. Beslut om kirurgi förutsätter en noggrann onkologisk helhetsbedömning vid MDK, och dessa patienter är ofta aktuella för multimodal tumörbehandling. Laparoskopisk eller retroperitoneal teknik ger minskad perioperativ sjuklighet och kan användas om R0-resektion går att genomföra.

Remissversion

KAPITEL 11

Kortisolproducerande binjuretumörer

11.1 Bakgrund och orsaker

Kortisol bildas i binjurebarken, via stimulering av ACTH (adrenokortikotropt hormon) från hypofysen. Både maligna och benigna tumörer som utgår från binjurebarken kan bilda och insöndra kortisol, oberoende av ACTH [39]. Den absoluta majoriteten av kortisolproducerande binjuretumörer är benigna binjurebarkadenom. Binjurebarkscancer är en mycket ovanlig malignitet, vilken i minst 50–60 % av fallen producerar kortisol.

Graden av kortisolinsöndring kan variera kraftigt, från diskret förhöjda nivåer till en kraftigt ökad insöndring som orsakar ett kliniskt uppenbart Cushings syndrom (CS). CS medför kardiometabola komplikationer inkluderande hypertoni, osteoporos och störningar i glukosmetabolism samt även yttre kliniska tecken på hyperkortisolism såsom central fettfördelning och katabola förändringar i form av muskel- och hudatrofi.

Lindrigare hyperkortisolism som inte medför de yttre karakteristika för CS kallas för ”mild autonom hyperkortisolism”, vilket mycket sällan progredierar till en nivå där CS utvecklas (<0,1 %), [40]. Adenom som medför mild autonom hyperkortisolism är alltså i de flesta fall ett annat tillstånd än adenom som medför CS.

Av alla patienter med CS orsakas sjukdomen i cirka 15 % av ett binjureadenom [41]. Det är betydligt vanligare med binjureadenom som hittas som incidentalom, vilkai 5–20 % av fallen åtföljs avmild autonom hyperkortisolism [42]. Ungefär 10–15 % av patienterna med binjureincidentalom har bilaterala adenom; bland dessa är mild autonom hyperkortisolism vanligare än hos patienter med ensidiga adenom.

11.2 Ärftliga former

Rekommendation

- Genetisk utredning rekommenderas hos patienter med ACTH-oberoende CS orsakat av mikro- eller makronodulär binjurebarkshyperplasi (motsvarar <1% av alla med CS).
- Om mutation påvisas och/eller om patienten uppvisar associerade symtom, rekommenderas remiss till en genetisk mottagning för bedömning och/eller genetisk vägledning (vårdnivå C–D).

Ärftliga former förekommer hos <1% av patienterna med adrenalt CS. Detta ska särskilt misstänkas vid tidig debut, bilateral sjukdom och/eller familjehistoria för adrenalt CS. Om en genetisk orsak påvisas kan nära släktingar erbjudas anlagstest och individanpassad uppföljning för tidig upptcäckt av hyperkortisolism samt andra syndrom-manifestationer enligt nedan.

Remissversion

De ärftliga formerna av adrenalt CS är vanligen bilaterala och kan vara antingen primär pigmenterad nodulär adrenokortikal sjukdom (PPNAD) eller primär ACTH-oberoende makronodulär adrenal hyperplasi (PMAH).

PPNAD kan också förekomma som ”Carney complex” där det dessutom finns pigmentering i hud och slemhinnor, myxom i hjärta, hud, brosk m.m., psammomatösa melanotiska schwannom, testikeltumörer, duktala brösttumörer och andra endokrina tumörer i t.ex. hypofys och sköldkörtel. Upp till 80 % av alla individer med Carney complex har mutationer i *PRKAR1A*.

Den vanligaste genetiska orsaken till PMAH är konstitutionella patogena varianter i *ARMC5*.

Somatiska *GNAS*-mutationer kan också orsaka PMAH och förekommer ofta tillsammans med symtom på andra endokrina manifestationer och skelettdysplasi som behöver särskild uppföljning (McCune Albrights syndrom) [43].

11.3 Symtom och tidig utredning

Tidig diagnostik kan vara svår eftersom symtomen kan överlappa med andra åkommor såsom polycystiskt ovariesyndrom och fetmaassocierad sjuklighet (tabell 5). Dessa tillstånd innefattar dock i regel inte katabola symtom såsom blåmärken, striae, muskelsvaghet och osteoporos. Det är därför viktigt att sammanväga alla symtom och kliniska fynd och bedöma om patienten behöver utredas för CS. Patienter med binjureorsakad CS är i genomsnitt något äldre vid diagnos, men i övrigt är det initialt svårt att kliniskt skilja mellan ACTH-oberoende och ACTH-beroende CS [41, 44].

Tabell 5. Cushings syndrom – symtom och kliniska tecken.

	Frekvens
Trötthet	90 %
Viktuppgång med central fettansamling, ökat bukomfång, runt ansikte, **supraklavikulära fettkuddar** och fettkudde på nacken	80–90 %
Hypertoni	75–85 %
Hudförändringar, inklusive hudatrofi, **breda blålila striae**, **blåmärken, rodnad i ansikte och på bröst,** akne.	70–80 %
Proximal muskelatrofi och muskelsvaghet	60–70 %
Kognitiv dysfunktion inklusive minnes- och koncentrationssvårigheter och nedsatt uppmärksamhet	60–80 %
Hirsutism	50–60 %
Oligomenorré eller amenorré	50–60 %
Sömnsvårigheter	50 %
Nedsatt sexlust och potens	50 %
Depression	40–60 %
Diabetes mellitus	30 %
Frakturer	20 %

***** *Symtom som är mer specifika för CS är markerade i fet stil.*

Remissversion

11.4 Utredning

11.4.1 Anamnes

Rekommendation

Läkemedelsutlöst CS ska uteslutas primärt.

Det är viktigt med en noggrann läkemedelsanamnes för exogena glukokortikoider, inklusive hudkrämer, inhalationer, orala och rektala lösningar samt ledinjektioner.

Patienter med misstänkt CS bör genomgå en noggrann klinisk undersökning. Yttre fysiska tecken på hyperkortisolism ska dokumenteras, liksom längd, vikt och bukomfång. Tidigare porträtt (körkort eller annat) kan ge mycket god vägledning för att bedöma nytillkomna fysiska tecken.

Anamnesen bör ta upp hyperkortisolismens påverkan på allmänfysisk konditionen samt mentalt mående på grund av den höga frekvensen av neuropsykiatriska störningar, inklusive depression och kognitiv dysfunktion.

Enstaka patienter med CS kan ha en kraftigt varierande kortisolinsöndring. Periodvis kan kortisolnivåerna vara stegrade, andra perioder normala eller låga. Detta tillstånd kallas cykliskt CS.

11.4.2 Biokemisk screening

Rekommendation

- Vid klinisk misstanke om CS bör patienten bedömas av en endokrinolog, alternativt en specialist i invärtesmedicin med erfarenhet av diagnostik av CS (vårdnivå B–C).
- Biokemisk screening med 24-timmars urinkortisol (två dygnsmängder), 1 mg dexametasonhämningstest eller salivkortisol vid sänggåendet (två dagar i följd) bör utföras på alla patienter med misstänkt CS (+++) (vårdnivå B).
- Screening med 1 mg dexametasonhämningstest bör utföras på alla patienter med binjureincidentalom (++) (vårdnivå B).

Patienter med kliniskt CS bör screenas med:

- 24-timmars urinkortisol
- 1 mg dexametasonhämningstest och/eller
- salivkortisol vid sänggåendet (kl. 22–23).

Patienter med uttalade symtom, där misstanken om CS är stark, bör utredas skyndsamt. Minst två av screeningstesterna samt ACTH-mätning ska göras omgående för att snabbt bekräfta diagnosen och därmed minska tiden till behandling [45].

Patienter med binjureincidentalom, utan kliniska tecken på CS:
I första hand bör 1 mg dexametasonhämningstest användas för screening avseende hyperkortisolism.

Remissversion

24-timmars urinkortisol är sällan till hjälp eftersom flesta patienter med mild autonom hyperkortisolism har normal kortisolutsöndring i urinen. Även salivkortisol vid sänggående har relativt låg sensitivitet vid mild autonom hyperkortisolism [42].

Valet av test styrs av tillgången till analysmetoder med väldefinierade kliniska beslutsgränser och patientkaraktäristika (se nedan om felkällor).

11.4.2.1 Tolkning av biokemisk screening (se även avsnitt om felkällor nedan)

Rekommendation

- Vid patologiskt screeningtest bör minst ytterligare ett diagnostiskt test genomföras.
- Patienter med diskordanta tester bör genomgå ytterligare ett test och/eller uppföljning om det inte finns någon uppenbar felkälla som ger falskt högt kortisol, särskilt vid kliniska tecken/symtom som tyder på CS och/eller misstanke om cykliskt CS.
- Patienter med två normala tester bör endast utredas vidare vid stark klinisk misstanke om CS eller cyklisk CS. Vid misstanke om cyklisk CS rekommenderas salivkortisol eller salivkortison vid sänggåendet, eller 24-timmars urinkortisol minst 3–4 gånger under en månad, anpassad till anamnestiska uppgifter om intervall för kliniska symtom.

Screeningtest – patologiska värden

1 mg dexametasonhämningstest:

- P-kortisol ≤50 nmol/L bedöms som normalt.
- P-kortisol 51–138 nmol/L bedöms som möjlig autonom kortisolproduktion.
- P-kortisol >138 nmol/L talar för autonom kortisolproduktion.

24-timmars urinkortisol:

- Bedöms som avvikande om nivån är ovan referensområdet för den använda metoden eller det använda laboratoriet.

Salivkortisol eller -kortison vid sänggåendet kl. 22–23:

- Bedöms som avvikande om nivån är ovan referensområdet för den använda metoden eller det använda laboratoriet.

Om det screeningtest som använts utfaller patologiskt bör patienten bedömas av en endokrinolog, och minst ett till av de ovanstående testerna bör genomföras. I vissa fall kan dygnskurva för P-kortisol inklusive provtagning kl. 23–24 vara ett alternativ.

11.4.2.2 Diagnostiska felkällor

Dexametasonhämningstest:

- Flera läkemedel samt grapefrukt inducerar CYP3A4, vilket ger en ökad clearance i levern av dexametason, med risk för otillräckliga koncentrationer för adekvat eller förväntad hämning av HPA-axeln. Exempel på dessa läkemedel är karbamazepin, andra antiepileptika, rifampicin och johannesört.

Remissversion

- Den individuella (genetiska) endogena variabiliteten i CYP3A4-aktiviteten kan göra att vissa individer har en ökad dexametason-clearance med risk för otillräcklig hämning av P-kortisol.
- Upptaget av peroralt dexametason kan vara nedsatt, t.ex. vid malabsorptionstillstånd.
- Vid osäkerhet på grund av felkällorna ovan kan man bekräfta tillräcklig plasmakoncentration av dexametason för adekvat hämning av HPA-axeln, genom samtidig analys av dexametason och kortisol. Analysmetoder för P-dexametason finns vid klinisk kemi i Lund (http://www.analysportalen-labmedicin.skane.se/viewAnalys.asp?Nr=3781) och Bergen [46].

P-kortisol (varierar med koncentrationer av kortisolbindande globulin, CBG):

- Graviditet: CBG-koncentrationerna ökar (östrogenberoende), vilket ger högre plasmakoncentrationer av uppmätt kortisol (totalkortisol). Referensvärden för gravida saknas för P-kortisol. Dexametasonhämningstest rekommenderas inte under graviditet.
- P-piller: CBG-koncentrationerna ökar (östrogenberoende), vilket ger högre plasmakoncentrationer av uppmätt kortisol (totalkortisol). Referensvärden för kvinnor med p-piller saknas för P-kortisol, men värdena är 32–53 % högre, både vid nivåer kring 400–600 nmol/L [47] och vid nivåer kring 50 nmol/L [46].

24-timmars urinkortisol:

- Ofullständig urinsamling: dU-volym och dU-kreatinin bör anges för att säkert få adekvat dygnsurinsamling. dU-krea <1,5 g/dygn (män) eller < 1,0 g/dygn (kvinnor) innebär risk för ofullständig samling och testet behöver göras om.
- Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/minut) minskar kortisolutsöndringen via urinen signifikant, vilket innebär risk för falskt lågt dU-kortisol [48].
- Vid stora urinmängder (> 3 000 ml/dygn) finns risk för falskt högt dU-kortisol [49].
- Vid CS varierar dU-kortisol mycket från dag till dag, vilket är orsaken till att minst två dU-samlingar bör göras.
- Även kön, ålder, BMI och saltintag har en viss påverkan på kortisolkoncentrationen i urin [45].

Salivkortisol kl. 22–23:

- Onormal dygnsrytm på grund av skiftarbete, resor över tidszoner etc. med störd dygnsrytmik kan i första hand ge falskt höga nivåer.
- Äldre samt patienter med hypertoni och diabetes kan ha högre salivkortisol kl. 22–23.
- Kontamination av salivprovet med blod (från t.ex. sår i munslemhinnan) kan ge signifikant högre koncentration av kortisol i saliv. Vid analys av salivkortisol bör blodkontamination övervägas (okulär besiktning av prover eller känslig hemolyskontroll).
- Kontamination av salivprovet med exogent hydrokortison, t.ex. från hudkräm på fingrar, ger falskt högt salivkortisol (hydrokortison = kortisol). Salivtussar bör inte hanteras med fingrarna vid provtagningen. Denna kontamination kan upptäckas via förhöjd kortisol:kortison-kvot.
- Prover med kortisol:kortison-kvot >1 bör bedömas som kontaminerade och ett nytt prov bör tas. Salivkortison påverkas i betydligt lägre utsträckning. Om salivkortison är inom referensområdet är sannolikheten för CS mycket låg.

Remissversion

Pseudo-Cushing:

- Mild hyperkortisolism (både måttligt förhöjt dU-kortisol och patologiskt utfall vid dexametasonhämningstest) förekommer vid t.ex. alkoholism, depression, ångesttillstånd, tvångssyndrom, dåligt kontrollerad diabetes och anorexia nervosa. Vid misstanke om alkoholism bör patienten avstå från alkohol i 3 veckor innan man gör en ny utredning [50].
- Svår fetma kan ge ökade dU-kortisol-nivåer.

Korsreaktivitet

- Om immunkemiska metoder används för att analysera kortisol (plasma, urin eller saliv) finns risk för korsreaktivitet med exogena glukokortikoider. Graden av korsreaktivitet med olika exogena steroider varierar mellan olika immunkemiska metoder.

11.4.2.3 Nivådiagnostik

Nivådiagnostik med bestämning av plasma-ACTH utförs vid avvikande screeningstest enligt ovan. Patienter med kortisolproducerande binjuretumörer har i regel låg eller omätbar ACTH-nivå. Samtliga binjurerelaterade orsaker benämns därmed ACTH-oberoende CS.

11.4.3 Bilddiagnostik

Rekommendation

DT av binjurarna bör utföras på patienter med bekräftad ACTH-oberoende CS (++).

För patienter med ACTH-oberoende CS rekommenderas i första hand DT över binjurarna. Den vanligaste orsaken till ACTH-oberoende CS är binjureadenom, vilka regelmässigt är > 1 cm i diameter. Differentialdiagnoser vid bilaterala förändringar är bilaterala adenom samt mikro- och makronodulär hyperplasi samt ACTH-beroende CS. Patienter med mikronodulär hyperplasi kan ha morfologiskt normala binjurar på DT.

Patienter med mild autonom hyperkortisolism har per definition redan genomgått radiologisk diagnostik. Patienter som inte opereras bör följas upp på samma sätt som övriga patienter med binjureincidentalom (se avsnitt 9.4).

11.5 Utredning av metabola komplikationer, kardiovaskulär risk och bentäthet

11.5.1 Cushings syndrom (CS)

Rekommendation

Kontroll av blodtryck, lipidstatus, plasma-glukos, HbA1c och bentäthet bör utföras på samtliga patienter med CS (+++).

CS leder till metabola störningar av den art som ses vid fetmarelaterad sjuklighet, men i mer uttalad form. Hyperkortisolism leder även till förlust av benmassa och muskelmassa. Nedsatt glukostolerans och utveckling av diabetes mellitus är vanligt, beroende på nedsatt perifer

Remissversion

insulinkänslighet, ökad glukoneogenes och nedsatt betacellsfunktion. Det är också vanligt med höga triglycerider och lågt HDL samt höga nivåer av LDL-kolesterol. Parallellt ses ofta hypertoni där mekanismen tros vara en ökad aktivering av mineralkortikoidreceptorer. Patienter med CS och hypertoni har typiskt låg nivå av plasma-aldosteron och renin.

- Blodtrycket bör mätas. Vid behov kan man komplettera med 24-timmars blodtrycksmätning.
- Bred biokemisk utredning bör göras, med kontroll av Hb, kreatinin, kalium, leverstatus, fastande plasmaglukos, HbA1c och lipidstatus (total kolesterol, HDL/LDL och TG).
- Bentäthetsmätning bör rutinmässigt utföras hos patienter som har CS, men man kan avstå vid kort sjukdomsduration, såsom vid binjurebarkscancer.

11.5.2 Mild autonom hyperkortisolism

Rekommendation

Kontroll av blodtryck, lipidstatus, plasmaglukos och HbA1c bör utföras på alla patienter med mild autonom hyperkortisolism, och kontroll av bentäthet bör övervägas (++).

Patienter med mild autonom hyperkortisolism har högre blodtryck, högre blodsocker och mer ogynnsam lipidprofil jämfört med patienter med icke-hormonproducerande binjureincidentalom, och i vissa studier har de även ökad kardiovaskulär dödlighet [51, 52]. Det är också vanligare att hypertoni, obesitas, dyslipidemi och diabetes typ 2 uppkommer eller försämras hos patienter med mild autonom hyperkortisolism än hos patienter med icke-hormonproducerande binjureincidentalom [40].

Patienter med binjureincidentalom och mild autonom hyperkortisolism bör därför undersökas kliniskt för yttre tecken på hyperkortisolism, inklusive mätning av längd, vikt och blodtryck, samt provtas för plasmaglukos, HbA1c och lipidstatus.

Patienter med mild autonom hyperkortisolism har även ökad risk för osteoporos och frakturer [53]. Bentäthetsmätning bör därför övervägas hos dessa patienter, speciellt dem med hög frakturrisk enligt FRAX.

11.6 Behandling

11.6.1 Kirurgi

Rekommendation

- Alla patienter med CS och unilateral kortisolproducerande tumör bör erbjudas adrenalektomi (++++) (vårdnivå C).
- Patienter med uttalat CS och bilateral makro- eller mikronodulär hyperplasi kan erbjudas adrenalektomi, eventuellt med avlägsnande av dominant sida först (++) (vårdnivå C–D).
- Adrenalektomi kan övervägas vid mild autonom hyperkortisolism om patienten har följdsjukdomar som kan vara kopplade till hyperkortisolism, t.ex. hypertoni, diabetes mellitus eller benskörhet (++) särskilt vid progress av klinisk bild (vårdnivå C–D).

Remissversion

11.6.1.1 Icke-ACTH-beroende Cushings syndrom (CS)

CS är ett potentiellt livshotande tillstånd, och därför bör alltid pateinter med kortisolproducerande tumörer erbjudas opereration, förutsatt att allmäntillstånd och samsjuklighet tillåter. Vid bilateral ACTH-oberoende hyperkortisolism kan man i stället primärt överväga medicinsk behandling.

Tumörer <6 cm opereras enligt rutin med minimalinvasiv teknik, transabdominellt eller retroperitonealt. Detta ingrepp medger snabb mobilisering och kort vårdtid, och är i vana händer ett säkert ingrepp med få komplikationer [54].

Tumörer ≥ 6 cm med kortisolöverproduktion är inte sällan maligna, och bör därför opereras med öppen teknik för att säkerställa radikalitet. Samma kirurgiska priciper som vid operation av annan misstänkt binjurebarkscancer ska tillämpas. Operation ska ske vid enhet med stor erfarenhet av ingreppet (vårdnivå D.)

11.6.1.2 Mild autonom hyperkortisolism

Det vetenskapliga stödet för kirurgisk behandling vid mild autonom hyperkortisolism är svagt och baseras främst på icke-randomiserade retrospektiva studier [35]. Det saknas fortfarande väldesignade randomiserade studier där kardiovaskulär sjuklighet och dödlighet efter adrenalektomi jämförs med konservativ behandling.

Om P-kortisol >138 nmol/L vid 1 mg dexametasonhämningstest kan adrenalektomi övervägas när:

- patienten har följdsjukdomar som kan vara kopplade till hyperkortisolism, t.ex. hypertoni, diabetes mellitus eller benskörhet, **och**
- andra orsaker till stegrat P-kortisol har uteslutits.

Om P-kortisol 51–138 nmol/L vid 1 mg dexametasonhämningstest kan adrenalektomi övervägas när:

- patienten har följdsjukdomar som kan vara kopplade till hyperkortisolism, t.ex. hypertoni, diabetes mellitus eller benskörhet, **och**
- andra orsaker till stegrat P-kortisol har uteslutits, **och**
- minst en av nedanstående tester talar för autonom kortisolproduktion:
  - stegrat kortisol i 24-timmarsurin
  - högt salivkortisol (eller salivkortison) vid sänggåendet
  - lågt ACTH i plasma
  - lågt DHEAS i plasma enligt åldersjusterade referensvärden.

Patienter med mild autonom hyperkortisolism har lägre DHEAS-nivåer jämfört med patienter med icke-funktionella incidentalom [55, 56]. Ett lågt P-DHEAS- enligt åldersjusterade referensvärden kan alltså ge ytterligare stöd för autonom kortisolproduktion, och därmed förstärka operationsindikationen [57].

Förutom biokemi, ålder och operationsrisk bör bedömningen av eventuell nytta med en operation baseras på de negativa effekterna av ökad kortisolexponering, såsom osteoporos, hypertoni och nedsatt glukosintolerans. I tveksamma fall bör man avvakta ett tag och sedan

Remissversion

omvärdera operationsindikationen. Eventuell uppkomst eller försämring av hypertoni, obesitas, dyslipidemi eller diabetes typ 2 samt stigande kortisolnivå stärker operationsindikationen.

11.6.2 Pre- och perioperativ handläggning

Rekommendation

- Preoperativ behandling av eventuell hypertoni, hypokalemi och diabetes mellitus rekommenderas hos alla patienter, både de med CS och de med mild autonom hyperkortisolism, för att minska komplikationsrisken under och efter operation (+++).
- Preoperativt blodförtunnande behandling bör övervägas för alla patienter med CS Perioperativ blodförtunnande behandling bör övervägas för alla patienter med CS. För patienter med uttalat CS bör man överväga blodförtunnande profylaktisk behandling, från diagnos till en månad efter operation (+++).
- För patienter med CS och kraftigt stegrade kortisolnivåer bör man starkt överväga preoperativ behandling med steroidsynteshämmande läkemedel (+++) (vårdnivå C).

11.6.2.1 Preoperativ bedömning

Vid en preoperativ bedömning bör svar föreligga på aktuella DT- eller MR-bilder samt bedömningsunderlag från MDK.

Sedvanlig preoperativ narkosbedömning görs, med särskild hänsyn till elektrolytstatus och koagulationsfaktorer samt metabolt och kardiovaskulärt status.

11.6.2.2 Behandling av hypertoni, hypokalemi och diabetes

För att minska komplikationsrisker under och efter operation bör eventuell hypertoni, hypokalemi och diabetes mellitus behandlas optimalt hos alla patienter, såväl vid CS som vid mild autonom hyperkortisolism. Patienter med svårbehandlad hypertoni, med eller utan hypokalemi, behandlas med fördel med mineralkortikoidreceptorantagonister.

11.6.2.3 Blodförtunnande profylaktisk behandling

Patienter med CS har ökad risk att drabbas av djup ventrombos (DVT) och/eller lungemboli (LE). Därför bör profylaktisk behandling med lågmolekylärt perioperativt övervägas till alla patienter med CS perioperativt. Faktorer som talar för profylax är bland annat tidigare DVT/LE, påverkade koagulationsprover (framför allt låg APTT), uttalad hyperkortisolism, östrogenbehandling, nedsatt mobilitet, kvarstående höga kortisolvärden/kortisonbehandling med höga doser postoperativt. Det saknas stöd för när profylaxbehandling ska startas och avslutas. Hos patienter som bedöms ha hög risk bör profylaktisk behandling övervägas från diagnos till minst 28 dagar postoperativt [45].

11.6.2.4 Profylax vid kirurgi

Binjurekirurgi för hyperkortisolism bör ske under antibiotikaskydd, eftersom dessa patienter är mer infektionskänsliga än andra binjurepatienter.

Remissversion

Under operationen och hela operationsdygnet bör patienter med CS få hydrokortison (Solu-Cortef) i infusion 100 mg i bolusdos vid induktion av narkos, följt av 100 mg/12 timmar eller intermittenta intravenösa injektioner (exempelvis 100 + 50 + 50 + 50 mg).

11.6.2.5 Preoperativ kortisolsänkning

Kortisolsänkande läkemedelsförbehandling inför kirurgi behövs vid svår hyperkortisolism med vätske- och elektrolytrubbningar. Det kan även vara nödvändigt vid uttalade neuropsykiatriska symtom. Målsättningen är att minska den katabola effekten av höga kortisolnivåer och på så vis minska peri- och postoperativa komplikationsrisker. Ketokonazol eller metyrapon rekommenderas som förstahandsalternativ. Doserna av ketokonazol och metyrapon titreras tills urinkortisol ligger inom det normala referensområdet och plasmakortisol på morgonen är 200–400 nmol/L. Vid behandling med ketokonazol bör EKG och leverprover kontrolleras före insättning och 1–2 veckor efter, och leverproverna bör därefter kontrolleras minst var 4:e vecka. Se vårdprogrammet för hypofystumörer, läkemedelsbehandling och https://www.fass.se

11.7 Postoperativ uppföljning och behandling

Rekommendation

Plasmakortisol bör kontrolleras dagen efter operation på patienter med mild autonom hyperkortisolism (++).

Postoperativt omhändertagande och observation bör individanpassas, med hänsyn till graden av metabol/annan påverkan av kortisolöverproduktionen samt typen av ingrepp. Det innebär att dessa patienter oftast har en längre vårdtid än patienter som opererats för andra typer av binjurebarksadenom.

Vid mild autonom hyperkortisolism bör plasmakortisol tas dagen efter operation. Om plasmakortisol är >250 nmol/L kan man överväga att inte substituera med hydrokortison.

Alla patienter som opererats för CS behöver kortisolsubstitution postoperativt. Det gäller även patienter med mild autonom hyperkortisolism och lågt P-kortisol. Första dygnen ges relativt höga doser hydrokortison, förslagsvis 40 mg/dygn fördelat på 2–3 doser. Därefter bör man relativt snabbt (under 1–2 månader) försöka komma ned till en underhållsdos på 15–25 mg/dygn. När patienten har stått på underhållsdos i 2–3 månader kontrolleras P-kortisol kl. 8 på morgonen, 12 timmar efter senaste intag av hydrokortison. Detta upprepas var 3:e–4:e månad eller tills basalt P-kortisol överstiger 350 nmol/L, eller stimulerat P-kortisol överstiger 450 nmol/L. Då kan kortisonersättningsbehandlingen trappas ut eller avslutas.

Normal kortisolinsöndring från den kvarvarande binjuren återkommer som regel inom 12 månader hos patienter med mild autonom hyperkortisolism. Hos patienter med CS kan det ta upp till 2 år. I sällsynta fall får den kvarvarande binjuren aldrig tillräcklig kortisolsekretion. Bilateral adrenalektomi innebär alltid livslång substitution med glukokortikoider och mineralkortikoider. Vid unilateral adrenalektomi behövs inte substitution med mineralkortikoider.

Trots fysiologisk glukokortikoidsubstitution lider många av ”glukokortikoid-abstinenssyndrom”. Patienterna bör informeras att detta är vanligt och förväntat [58-60]. Symtomen innefattar anorexi, illamående, viktminskning och andra icke-specifika symtom såsom trötthet, influensaliknande led- och muskelsmärta, illamående och hudflagning. Många patienterna känner

Remissversion

sig därmed sämre inom några dagar eller veckor efter en framgångsrik operation, och det kan ta ett år eller mer att återhämta sig från detta tillstånd. Här är det mycket viktigt att ge psykologiskt stöd och förklara de bakomliggande mekanismerna. En del patienter har kvarstående trötthet långt efter botad CS (över 1 år). Mekanismen är inte känd men dessa individer behöver fortsatt stöd för sina symtom [61].

För att förhindra utveckling av akut binjurebarkssvikt (Addisonkris) i samband med stress eller annan somatisk sjukdom ska samtliga patienter med postoperativ binjurebarkssvikt noggrant informeras om tillståndet och utrustas med ”kortisonkort”, dvs en standardiserad text som beskriver tillståndet och dess konsekvenser. Patientutbildning och förskrivning av Solu-Cortef bör övervägas.

Postoperativt kontrolleras blodtryck, blodglukos och elektrolyter. I vissa fall kan operationen ge klart bättre blodtryck och blodsockervärde, och då bör man överväga att justera alternativt sätta ut blodtrycks- och diabetesläkemedel redan dagarna efter operationen. Patienter som har haft hypokalemi vid ett uttalat CS kan i regel sluta med kaliumsubstitution postoperativt.

11.8 Uppföljning och återfall

11.8.1 Opererade patienter

Rekommendation

Alla patienter med CS och mild autonom hyperkortisolism som har opererats bör följas upp tills deras hormonproduktion och metabolt tillstånd är så normal som möjligt, vilket oftast kräver en individualiserad tidsplan.

Alla patienter där PAD visar binjurebarkscancer ska diskuteras på MDK för att ta ställning till fortsatt medicinsk behandling, beroende på kirurgins radikalitet (se kapitel 14).

Det är ytterst ovanligt med återfall i form av nytt adenom i den kvarvarnade binjuren bland patienter som har opererats för ACTH-oberoende CS, när PAD har visat fettrikt adenom.

Patienter som har opererats med unilateral adrenalektomi där PAD har visat hyperplasi, behöver fortsatt klinisk och biokemisk uppföljning på grund av ökad risk för återfall i den andra binjuren. Detta gäller både patienter med mikronodulär och patienter med makronodulär hyperplasi.

11.8.2 Icke-opererade patienter

Patienter med mild autonom hyperkortisolism som inte har opererats bör följas kliniskt och biokemiskt, för att bedöma progress av symtom som kan motivera en kirurgisk åtgärd. Uppföljningen kan avslutas om ingen biokemisk eller klinisk progress har konstaterats efter 2–5 år, beroende på klinisk bild och biokemiska avvikelser. Associerade kardiovaskulära riskfaktorer, osteoporos och psykiatriska symtom bör behandlas optimalt [62].

Alla patienter med CS bör få livslång behandling av samsjuklighet som kan vara associerad med CS (kardiovaskulära riskfaktorer, osteoporos, muskelatrofi och psykiatriska symtom). En bentäthetsförlust vid CS reverseras efter operation, men det kan ta lång tid och därför kan benspecifik behandling bli aktuell [59].

Remissversion

KAPITEL 12

Aldosteronproducerande binjuretumörer

12.1 Bakgrund och orsaker

Aldosteron är en mineralkortikoid som bildas i binjurebarken och utövar sina effekter genom att binda till mineralkortikoidreceptorer i njurens distala tubuli, vilket leder till återresorption av natrium och vatten och en ökad utsöndring av kalium i urinen. Vidare utövar aldosteron effekter i målorgan såsom hjärta, blodkärl, hjärna, svettkörtlar och tjocktarm. Aldosteronproduktionen stimuleras av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS), främst vid lågt vätske- och volymstatus. Låg serum-kaliumkoncentration hämmar aldosteronsekretionen.

Vid primär aldosteronism (PA) är aldosteronsyntesen inadekvat förhöjd i relation till vätske- och volymsstatus, vilket leder till högre blodtryck, hämmad reninsekretion och ökad kaliumutsöndring. Den absoluta merparten av patienter med PA har vid diagnos dock ett kaliumvärde inom normalintervallet [63, 64]. Vid mildare grad av PA kan även blodtrycket vara normalt [65].

PA kan vara orsakad av uni- eller bilateral aldosteronöverproduktion. Bilateral sjukdom är vanligast (cirka 60 % av all PA) och orsakas av en hyperplasi i binjurebarken. Lateraliserad sjukdom beror på ett ensidigt adenom (cirka 30 %) eller hyperplasi som är bilateral men kraftigt asymmetrisk, alternativt unilateral. Aldosteronproducerande cancer är mycket sällsynt. Det finns även familjära former av PA [66, 67].

PA är den vanligaste orsaken till sekundär hypertoni. Prevalensen bland individer med hypertoni stiger med graden av hypertonin, vilket gör att upp till 20 % av alla patienter med behandlingsresistent hypertoni har PA [63, 68-70]. Svenska studier rapporterar att 1,4–8,5 % av patienter med hypertoni i primärvård [70-73] och 14,5 % på hypertonimottagningar har PA [71]. Fler och fler svenska patienter med hypertoni diagnostiseras årligen med PA [74]. Trots det är sjukdomen fortfarande kraftigt underdiagnostiserad [74].

Patienter med PA löper ökad risk för att insjukna i kardiovaskulära sjukdomar såsom förmaksflimmer, koronarsjukdom, hjärtsvikt och stroke samt för njurpåverkan jämfört med patienter med essentiell hypertoni, oberoende av hypertonins svårighetsgrad [75-77].

Tidig diagnos och kirurgisk behandling med adrenalektomi eller adekvat mineralkortikoidreceptorblockad reverserar den riskökning som är associerad med PA [77-80]. Det finns därmed anledning att identifiera alla med PA och erbjuda dem rätt och specifik behandling. Detta kräver vakenhet och frikostig screening för PA bland patienter med hypertoni.

Rekommendationerna i detta vårdprogram är i linje med The Endocrine Societys riktlinjer från 2016 [81].

Remissversion

12.2 Ärftlighet

Rekommendation

- För patienter med bekräftad PA före 20 års ålder eller med PA och ärftlighet för PA eller PA och stroke före 40 års ålder, bör man överväga remiss till klinisk genetik för genetisk testning för familjär hyperaldosteronism

Familjära former är ovanliga och står för 1–5 % av alla fall av PA.

Det finns minst fyra ärftliga former: familjär hyperaldosteronism (FH) 1–4. Alla ärvs autosomalt dominant och kan uppvisa nedsatt penetrans, vilket innebär att inte alla som bär på anlaget uppvisar symtom, se tabell 6. Samtliga former uppvisar en biokemisk bild som vid vanlig PA, dvs. högt aldosteron, låga reninnivåer och hög aldosteron:renin-kvot.

Tabell 6. Ärftliga former av hyperaldosteronism

Namn	Gen	Prevalens	Fenotyp
FH typ 1, glukokortikoid-remediabel aldosteronism, GRA [82]	Fusionsgen CYP11B1 - CYP11B2*	0,5–1 % av vuxna med PA; 3 % av barn med PA	Hypertoni före 20 års ålder, bilaterala binjurehyperplasier/noduli och risk för kardiovaskulära komplikationer före 40 års ålder.
FH typ 2 [82, 83]	CLCN2	1–6 % av vuxna med PA	Liknar sporadisk PA, men med familjehistoria för både adenom och hyperplasi.
FH typ 3 [84]	KCNJ5**	Sällsynt	Varierande sjukdomsbild som kan svara bra på behandling med spironolakton
FH typ 4 [85]	CACNA1H**	Sällsynt	Varierande sjukdomsbild, kan debutera hos barn och vuxna med olika grad av svårighet
Ovanliga fall [86]	ARMC5	En studie	Afroamerikaner med PA
Primary Aldosteronism, Seizures and Neurologic Abnormalities [PASNA] [87]	CACNA1D	Enstaka individer	Alltid (?) nymutationer. PA med neurologiska symtom hos barn.

* De 5'-regulatoriska delarna av CYP11B1 har fusionerats med CYP11B2, vilket resulterar i en fusionsgen där aldosteronsyntesen stimuleras av ACTH i stället för av angiotensin II.
** FH typ 3 orsakas av mutationer i en kaliumkanal, FH typ 4 orsakas av mutationer i en kalciumkanal i den aldosteronproducerande cellen [81].

Genetisk utredning kan med fördel göras med en genpanel som omfattar alla ovannämnda sjukdomsorsakande gener. Om en sjukdomsorsakande variant påvisas bör patienten få en konsultationsremiss till klinisk genetisk mottagning för genetisk vägledning och släktutredning samt i förekommande fall hjälp med remiss för anpassad uppföljning.

Remiss version

12.3 Utredning

12.3.1 Screening

Rekommendation

- Screening för PA bör genomföras i högriskpopulationer (++) (vårdnivå A–B).
- Screening för PA bör genomföras med hjälp av plasmaaldosteron:renin-kvot (+++) (vårdnivå A–B).
- Varje enskilt laboratorium som analyserar aldosteron och renin bör redovisa båda dessa resultat samt kvoten däremellan. I svaret från laboratoriet bör ett referensvärde för kvoten anges, och en uppmaning att överväga vidare utredning för primär aldosteronism om kvoten är hög.
- Patienter med förhöjd ARR remitteras till specialistmottagning för vidare utredning av en endokrinolog alternativt specialist i invärtesmedicin med särskilt intresse (vårdnivå B–C).
- Patienter med förhöjd ARR bör genomgå ett konfirmerande test för att biokemiskt verifiera eller exkludera PA (++).
- Vid hypertoni och spontan hypokalemi i förening med P-aldosteron >550 pmol/L och renin < 2,5 mIU/L kan man avstå från konfirmerande test.
- Vid P-aldosteron <170 pmol/L kan PA uteslutas utan ytterligare utredning, oavsett medicinering.
  *Observera att analys av P-aldosteron ger lägre värden med LC-MS/MS, en metod som för närvarande används i Södra sjukvårdsregionen.

12.3.1.1 Indikationer för screening

Följande patientgrupper bör prioriteras för screening: [81, 88]

- Blodtryck >150/100 mmHg vid upprepade mätningar
- Hypertoni vid ung ålder (under 40 år)
- Bristfällig blodtryckskontroll trots tre läkemedel i adekvat dos inkluderande ett diuretikum
- Behandling med fyra eller fler blodtryckssänkande läkemedel (trots god blodtryckskontroll)
- Hypertoni och samtidig hypokalemi med eller utan diuretikabehandling
- Hypertoni och samtidigt adrenalt incidentalom
- Hypertoni och samtidig ärftlighet för högt blodtryck i ung ålder alternativt cerebrovaskulär händelse vid ung ålder (under 40 år)
- Hypertoni och en förstagradssläkting med primär aldosteronism

12.3.1.2 Genomförande och utsvarande av test

Screening med plasmaaldosteron: renin-kvot (ARR) kan utföras i primärvården eller på en specialistmottagning som handlägger patienter med hypertoni.

Initial provtagning kan göras oavsett pågående medicinering.

- Förhöjd ARR ger misstanke om PA.
- Förhöjd ARR bör verifieras med ytterligare minst ett prov före ytterligare utredning [81, 88].

Remissversion

Analysmetoder och enheter för aldosteron och renin varierar mellan olika sjukhus och länder, och därför saknas generellt en accepterad beslutsgräns för ARR [89]. På många ställen används övre referensgränsen för ARR enligt referensmaterial som är framtaget i det lokala laboratoriet. Laboratoriet bör därför ange både kvot och referensvärde.

12.3.1.3 Handläggning av patienter med förhöjd ARR

Patienter med förhöjd ARR bör remitteras till en specialistmottagning eftersom tolkningen av den förhöjda kvoten beror på patientens underliggande sjukdom och pågående medicinering.

- Om ARR är förhöjd och patienten behandlas med betablockad så sätts preparatet ut och ny kvot kontrolleras.
- Det är viktigt att omkontrollera ARR under korrekta förhållanden (se faktaruta 1).
- För effekter av eventuell medicinering, se tabell 7.
- Vid hypertoni och spontan hypokalemi i förening med P-aldosteron >550 pmol/L och renin < 2,5 mIU/L kan PA anses bekräftat utan behov av konfirmerande test.
- Vid P-aldosteron < 170 pmol/L kan PA uteslutas, oavsett medicinering [81]. Observera att lägre gränser gäller vid mätning av P-aldosteron med LC-MS/MS.

12.3.2 Konfirmerande test

Vid bekräftad patologisk ARR bör något av följande konfirmerande test användas:

- NaCl-infusionstest
- oral saltbelastning
- fludrokortisonhämningstest.

Evidens saknas för att något av dessa test är bättre än de övriga.

Inför testet bör man om möjligt göra uppehåll med läkemedel som påverkar RAAS-systemet. För läkemedel som är lämpliga att använda, se faktaruta 1, punkt 5. Testresultaten ska tolkas mot bakgrund av den pågående medicineringen.

Hypokalemi ska vara korrigerad med hjälp av kaliumsubstitution, eftersom låg serum-kaliumkoncentration hämmar aldosteronproduktionen.

Hos patienter med hypertoni och spontan hypokalemi samt P-aldosteron >550 pmol/L och P-renin < 2,5 mIU/L kan man avstå från konfirmerande test [90].

NaCl-infusionstest

Utförande:

Två liter NaCl 0,9 % ges intravenöst under 4 timmar med start mellan kl. 08.00 och 09.30. Testet bör utföras medan patienten sitter ner [91, 92]. Plasmaprov för kontroll av aldosteron, renin och kalium tas före start och efter avslutad infusion.

Tolkning:

- Sittande test: Provtagning vid slutet av infusionen som visar P-aldosteron <170 pmol/L talar emot PA medan en koncentration >217 pmol/L talar för PA [93]. Observera att lägre gränser gäller vid mätning av P-aldosteron med LC-MS/MS.

Remissversion

Kontraindikationer:

Allvarlig okontrollerad hypertoni, njursvikt, arytmiproblematik, uttalad hypokalemi.

Oral saltbelastning

Utförande:

Patienten ska under 3 dygn inta minst 200 mmol natrium (t.ex. T NaCl 500 mg 3 x 4) per dygn. Samtidigt ges kalium i tillräckligt stor mängd för att bibehålla P-kalium inom normalområdet. dU-aldosteron, dU-natrium och P-kalium mäts med start på morgonen dag 3 [94].

Tolkning:

dU-aldosteron < 28 nmol/dygn talar emot PA om patienten är njurfrisk. Förhöjt dU-aldosteron (> 33–39 nmol/dygn) talar starkt för PA, förutsatt att dU-natrium > 200 mmol/dygn som ett mått på att patienten är adekvat saltbelastad.

Kontraindikationer:

Allvarlig okontrollerad hypertoni, njursvikt, arytmiproblematik, uttalad hypokalemi.

Fludrokortisonhämningstest

Utförande:

0,1 mg fludrokortison 1 x 4 ges i 4 dagar. Samtidigt ges tillräckligt med kaliumsubstitution för att hålla P-kalium kring 4,0 mmol/L och NaCl-kapslar i tillräckligt stor mängd (t.ex. T NaCl 500 mg 3 x 4) för att dU-Na ska ligga >3 mmol/kg kroppsvikt. Dag 4 kontrolleras aldosteron och renin i plasma kl. 10 med patienten i sittande position samt P-kortisol kl. 07 och kl. 10 [81]. Andra protokoll finns också.

Tolkning:

- P-aldosteron >170 pmol/L dag 4 kl. 10 samtidigt som renin är supprimerat och P-kortisol lägre än värdet kl. 07 konfirmerar PA [88]. Lägre värden kan förekomma hos enstaka patienter med primär aldosteronism. Observera att lägre gränser gäller vid mätning av P-aldosteron med LC-MS/MS.

Testet kan både utföras inneliggande och polikliniskt. I det senare fallet krävs noggrann uppföljning och frekvent kontroll av kalium via exempelvis en dagvårdsenhet med stor erfarenhet av testet.

Kontraindikationer:

Allvarlig okontrollerad hypertoni, njursvikt, arytmiproblematik, uttalad hypokalemi.

Remissversion

Faktaruta1: Vid omkontroll av ARR (aldosteron:renin-kvot)

Checklista:

1. Korrigera hypokalemi.
2. Uppmana patienten att ha ett generöst intag av salt.
3. Sätt ut spironolakton, eplerenon, amilorid, tiazid- och loopdiuretika samt intag av lakrits i minst 4 veckor.
4. Provtagning bör ske på förmiddagen då patienten ska ha varit ur sängen i minst 2 timmar, varav sittande minst de senaste 15 minuterna.
5. Om provtagningen med dessa åtgärder inte är säkert differentierande: Sätt även ut beta-blockerare, centrala alfa-2-agonister (t.ex. klonidin, alfa-metyldopa, moxonidin), NSAID, ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare och kalciumkanalblockare i dihydropyridingruppen (t.ex. amlodipin, felodipin, lerkanidipin, nifedipin). Preparaten bör vara utsatta i minst två veckor före provtagning. Vid behov av att kontrollera patientens hypertoni rekommenderas verapamil (”slow release”-beredning), hydralazin (i kombination med verapamil för att minska takykardi), doxazosin och terazosin.
6. Notera om patienten står på östrogenbehandling (inklusive p-piller) eftersom det kan minska direkt reninkoncentration, vilket kan leda till förhöjd ARR.

Möjliga felkällor:

1. Ålder. Över 65 års ålder sjunker renin vilket kan leda till förhöjd ARR.
2. Tidpunkt. Diet. Kroppsställning. Stress.
3. Läkemedel.
4. Provtagningsteknik.
5. Kaliumnivå.
6. Njursvikt.

Remissversion

Tabell 7. Faktorer som påverkar ARR

Läkemedel	Effekt på aldosteron	Effekt på renin	Effekt på ARR
Betablockerare	(Sänker)	Sänker	Höjer
Central alfa-2-agonist*	(Sänker)	Sänker	Höjer
Diuretika	(Höjer) eller neutralt	Höjer	Sänker
Kaliumsparande diuretika**	(Höjer)	Höjer	Sänker
ACE-hämmare	(Sänker)	Höjer	Sänker
ARB	(Sänker)	Höjer	Sänker
Kalciumflödeshämmare av dihydropyridintyp***	(Sänker) eller neutralt	(Höjer)	Sänker
NSAID	(Sänker)	Sänker	Höjer

Andra tillstånd	Effekt på aldosteron	Effekt på renin	Effekt på ARR
Hypokalemi	Sänker	(Höjer) eller neutralt?	Sänker
Lågt saltintag	(Höjer)	Höjer	Sänker
Hög ålder	(Sänker)	Sänker	Höjer
Njursvikt		Sänker	Höjer
Graviditet	(Höjer)	Höjer	Sänker

. Inom parentes = osäker eller svag effekt
* Exempelvis klonidin, alfa-metyldopa och moxonidin.
** Spironolakton, eplerenon och amilorid.
*** Exempelvis felodipin, amlodipin, lerkanidipin och nifedipin.

12.3.3 Bilddiagnostik

Rekommendation

- DT av binjurarna utan och med intravenös kontrastförstärkning i venfas bör utföras på patienter med bekräftad PA som det första steget i den vidare utredningen (+++).
- Binjurevenskateterisering bör genomföras på patienter med verifierad PA som är aktuella för kirurgisk behandling, för att särskilja mellan uni- och bilateral sjukdom (+++) (vårdnivå D).

12.3.3.1 DT av binjurarna

DT medger anatomisk bedömning, och utförs i första hand för att utesluta binjurebarkscancer, vilket är en ytterst sällsynt orsak till PA. Undersökningen ger också en karta för att identifiera höger binjureven inför en eventuell binjurevenskateterisering.

12.3.3.2 Binjurevenskateterisering

Alla patienter med PA som är potentiella operationskandidater, oavsett ålder, behöver utredas med binjurevenskateterisering (BVK) för att bedöma om sjukdomen är uni- eller bilateral [95-97].

Vilken antihypertensiv behandling som tillåts inför och under BVK bedöms individuellt. Grundregeln är dock att sätta ut eventuell behandling med mineralkortikoidreceptorblockerande läkemedel (spironolakton och eplerenon) inför BVK. Dessa läkemedel stimulerar RAAS-systemet och riskerar att maskera en eventuell ensidig dominans av aldosteronproduktionen. För läkemedel som är lämpliga att använda, se faktaruta 1, punkt 5. Eventuell hypokalemi ska vara korrigerad med hjälp av kaliumsubstitution. Patienten bör även ha genomgått dexametasonhämningstest (se avsnitt 9.2.3) eftersom en eventuell samtidig överproduktion av kortisol kan kräva särskilda ställningstaganden [98].

BVK bör endast genomföras på enheter där det finns radiologer med stor erfarenhet av denna diagnostiska undersökning, för frekvensen lyckade undersökningar är starkt kopplad till antalet som en enskild radiolog har utfört [99].

BVK är en invasiv undersökning där man samlar blodprov från båda binjurevener, samt perifer ven, för att analysera aldosteron och kortisol. Selektivitetsindex (kortisol från binjureven dividerat med kortisol från perifer ven) beräknas för höger respektive vänster binjureven, och är ett mått

Remissversion

på hur representativt provet från binjurevenen är. Ett index >2 är förenligt med lyckad kateterisering när ACTH-stimulering inte används. Ett index >5 är förenligt med lyckad kateterisering när ACTH-stimulering används, även om index 3–5 ofta räcker för en adekvat bedömning, speciellt när den lateraliserande kvoten är mycket hög.

Genom att jämföra kvoten mellan aldosteron och kortisol mellan höger och vänster sida kan man avgöras om aldosteronproduktion på den ena sidan dominerar eller om sjukdomen är bilateral. En lateraliserande kvot [(aldosteron / kortisol från den dominanta venen) / (aldosteron / kortisol från den icke-dominanta venen)] >4 är förenlig med unilateral dominant sjukdom. En lateraliserande kvot på 3–4, tillsammans med en kontralateralt suppressionsindex (aldosteron / kortisol icke-dominant binjureven) / (aldosteron / kortisol perifer ven)] <1, är också förenlig med unilateral sjukdom. På så vis kan man avgöra om patienten bör rekommenderas kirurgisk eller medicinsk behandling.

BVK är en tekniskt svår undersökning och det krävs tydliga rutiner för provtagning i nära samarbete mellan radiolog, endokrinolog och endokrinkirurg. Frekvensen lyckade undersökningar ökar om det finns ett laboratorium som kan göra akutanalyser på kortisol under pågående undersökning. En DT-undersökning med täta snitt över binjurar, främst höger binjureven som på så vis kan visualiseras, kan också öka möjligheten för en lyckad kateterisering. I dag råder ingen konsensus om BVK ska genomföras med eller utan pågående ACTH-stimulering eller om provtagning ska ske sekventiellt eller simultant på höger respektive vänster sida.

12.4 Behandling

12.4.1 Kirurgi

Rekommendation

- Patienter med lateraliserad PA som bedöms vara operabla, utifrån allmäntillstånd och eventuell samsjuklighet, bör erbjudas kirurgisk behandling (+++) (vårdnivå C).
- Direkt efter operationen bör kaliumkoncentration kontrolleras och antihypertensiv medicinering ses över.
- Preparat från operation bör analyseras med immunhistokemisk analys, med lokalisering av enzym i aldosteronsyntesen (CYP11B2) och kortisolsyntesen (CYP11B1) (bilaga1) (++) (vårdnivå C–D).

12.4.1.1 Pre- och perioperativt omhändertagande

Patienter med kaliumsubstitutionsbehov bör ställas på mineralkortikoidreceptorblockad preoperativt när man har fått resultat från BVK. Man ska också ha svar på lokaliseringsundersökning, aktuella DT- eller MR-bilder samt bedömningsunderlag från MDK.

Resultatet av dexametasonhämningstestet bör kontrolleras (se avsnitt 9.2.3), vilket bör ha utförts inför BVK, för att se om patienten behöver kortisolsubstitution postoperativt [67]. Sedvanlig preoperativ narkosbedömning görs med särskild hänsyn till elektrolytstatus och kardiovaskulär samsjuklighet. Ställningstagande till trombosprofylax görs enligt lokal rutin, särskilt om patienten har samsjuklighet.

Remissversion

12.4.1.2 Operation

Patienter med lateraliserad PA som bedöms vara operabla, utifrån allmäntillstånd och eventuell samsjuklighet, bör erbjudas kirurgisk behandling. Unilateral adrenalektomi är i vana händer ett okomplicerat ingrepp med kort postoperativ vårdtid (median 1 dygn) och sker som rutin minimalinvasivt, antingen transabdominalt eller retroperitonealt [54, 100].

Operationspreparatet bör analyseras med immunhistokemisk analys, med antikroppar som lokaliserar enzym i aldosteron- och i kortisolsyntesen (CYP11B2 respektive CYP11B1) (bilaga 1).

12.4.1.3 Postoperativt omhändertagande

Patienten observeras i regel över natten, för att kontrollera att ingen postoperativ komplikation i form av blödning eller annat inträffar, och skrivs ut utan mobiliseringsrestriktioner dagen efter ingreppet.

Kaliumtillskott utsätts och medicinering justeras i samråd med endokrinolog inför hemgång, och en uppföljningsplan upprättas.

Trombosprofylax ges enligt lokal rutin, om patienten har samsjuklighet som kräver det eller om operationen tog lång tid.

- Kontrollera kalium. Beakta risk för postoperativ hyperkalemi.
- Avsluta medicinering med mineralkortikoidreceptorblockad (spironolakton, eplerenon).
- Överväg att sätta ut övrig kaliumsparande medicinering.
- Överväg att minska övrig antihypertensiv medicinering inklusive ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare.
- Överväg behandling med fludrokortison vid svår hyperkalemi.

Efter adrenalektomi finns en liten risk för hypoaldosteronism som kan orsaka hyperkalemi, vilken i de allra flesta fall är övergående. Nedsatt njurfunktion och hög ålder ökar risken för hyperkalemi [101]. Vid uttalad trötthet och hypotoni postoperativt bör man därför kontrollera elektrolytstatus, aldosteron och renin. Behandling med fludrokortison blir aktuell vid konstaterad hypoaldosteronism.

Postoperativ kortisolsvikt kan också förekomma. Man bör vara vaksam på denna komplikation till kirurgi.

12.4.2 Farmakologisk behandling

Rekommendation

- Patienter med bilateral aldosteronöverproduktion samt patienter som av andra skäl inte bedöms vara operabla bör behandlas med mineralkortikoidreceptorantagonist (+++).
- Mineralkortikoidreceptorantagonist ges i sådan dos att kaliumnivåerna ligger vid övre referensgränsen och reninvärdet stiger till normal nivå (++).

Behandling med mineralkortikoidreceptorantagonist (MRA) går ut på att normalisera blodtryck, korrigera eventuell hypokalemi, minska risken för kardiovaskulära följdsjukdomar och förhindra utveckling av njursvikt [78, 102-104].

Remissversion

Två MRA finns registrerade i Sverige: spironolakton och eplerenon. Spironolakton är en icke-selektiv MRA som förutom att blockera mineralkortikoidreceptorn även påverkar androgen-, östrogen- och progesteronreceptorer. Därmed är det relativt vanligt med biverkningar (dosberoende) såsom nedsatt sexuallust, menstruationsrubbningar, gynekomasti och mastodyni, speciellt vid de doser som krävs för optimal behandling av PA. Eplerenon är en selektiv MRA med mer skonsam biverkningsprofil (++++) [105]. Eplerenon är 25–50% mindre potent än spironolakton, mg per mg.

Eplerenon har kortare halveringstid än spironolakton och ges därför två gånger dagligen, medan spironolakton ges en gång om dagen. En vanlig startdos är spironolakton 12,5–25 mg x 1, eller eplerenon 25 mg x 2. Dosen av MRA titreras upp, oftast med cirka 4–6 veckors intervall, samtidigt som blodtryck och kaliumkoncentration i serum kontrolleras. En vanlig maximaldos av MRA är 100–200 mg dagligen, även om ännu högre doser kan behövas och tolereras av vissa patienter. Effekten på kaliumnivåerna kommer snabbt, medan full blodtryckseffekt kan ta ett par månader. Ofta kan MRA-dosen reduceras efter ett antal månader. Målet är att kaliumnivåerna ska ligga vid övre referensområdet (ca 4,5 mmol/L). Reninnivåerna kan också kontrolleras vid behandling med MRA, där målet är att höja P-renin till normala nivåer. Fortsatt låg reninnivå är att betrakta som underbehandling med fortsatt ökad risk för kardiovaskulära och nefrologiska komplikationer (++) [79, 106].

Patienter som har kommit upp till maxdos med MRA men inte uppnått optimalt blodtryck ska få tilläggsbehandling med andra blodtrycksmediciner. Tiazider i kombination med MRA, t.ex. hydroklortiazid 12,5–50 mg dagligen, har ofta en bra blodtryckssänkande effekt hos patienter med PA. I övrigt rekommenderas (som vid alla former av hypertoni) ett lågt eller måttligt saltintag (5–6 g/dygn), viktnedgång vid behov, regelbunden fysisk aktivitet och lågt alkoholintag.

12.5 Uppföljning

Rekommendation

Samtliga patienter som opererats för PA bör följas upp för att utvärdera biokemisk remission och blodtrycksnivå (+++) (vårdnivå B–C).

Utvärderingen kan med fördel göras enligt PASO-kriterierna (tabell 8) (vårdnivå B–D).

12.5.1 Postoperativ uppföljning.

- Patienter som är opererade för PA bör initialt följas hos endokrinolog eller internmedicinare.
- Vid uppföljning kontrolleras blodtryck, P-aldosteron, renin och kalium.
- Utfallet av kirurgin värderas enligt PASO-kriterierna, se tabell 8.
- En första kontroll hos specialist i internmedicin/endokrinolog kan göras tre månader efter operationen.
- Ställningstagande till om patienten har botats bör ske efter 6–12 månader, och därefter årligen.
- Vid tecken på återfall utförs konfirmerande test.
- Om PAD talar för adenom, och bedömningen innefattar immunhistokemisk analys med lokalisering av enzym i aldosteronsyntesen (CYP11B2) (se avsnitt 7.4), behöver patientens aldosteronproduktion inte följas upp ytterligare efter 1 års uppföljning.

RemissVersion

- Om PAD antyder adenom, men patienten har bedömts utan immunhistokemisk analys av CYP11B2, bör patientens aldosteronproduktion följas i 5 år.
- För patienter som avslutat sina kontroller men återfår hypertoni och eventuell hypokalemi bör man överväga ny utredning för PA.
- Patienter med misstänkt hyperplasi, men utan tecken på återfall, följs hos endokrinolog eller internmedicinare med regelbunden provtagning och blodtryckskontroll, med observans på eventuella återfallstecken. Efter en längre tids stabil situation (5–10 år) kan patienten följas inom primärvården med fortsatt kontroll av blodtryck och kalium.
- Patienter som får återfall bör insättas på mineralkortikoidreceptorblockad (se avsnitt12.5.1 Farmakologisk behandling) och kan följas inom primärvården när medicineringen är välinställd.

De allra flesta patienter som genomgår adrenalektomi botas från PA. Uppemot 6 % har dock persisterande sjukdom eller utvecklar återfall [107]. Orsaken får bedömas vara att de har bilateral snarare än unilateral sjukdom.

I genomsnitt 40 % av alla som opereras för PA får ett normaliserat blodtryck [107-109]. Förbättrat blodtryck ses i ytterligare 35–60 % av fallen, men spridningen är stor i olika rapporter [107-109]. En viss andel har oförändrad grad av hypertoni. Blodtrycket kan sjunka och uppvisa maximal förbättring i en månad och upp till ett år efter operationen [81]. Faktorer som predicerar förbättrat blodtryck är bl.a. kort hypertoniduration, få antihypertensiva läkemedel, låg ålder, kvinnligt kön och bevarad njurfunktion [108].

Med tanke på kardiovaskulära negativa långtidseffekter av hyperaldosteronism är det viktigt att identifiera de patienter som inte botas eller utvecklar återfall. PASO-gruppen har tagit fram internationella kriterier för standardiserad uppföljning, se tabell 8 [107]. Man föreslår att biokemiska data och kliniskt utfall i form av blodtrycksresultat ska dokumenteras.

En uppföljande utvärdering av det kirurgiska resultatet rekommenderas inom 2 månader hos endokrinkirurg samt efter 3–6 månader hos endokrinolog eller annan hypertoniintresserad specialist, se nedan. Kliniska data från dessa patenter ska registreras i kvalitetsregister (SQRTPA) för kvalitetskontroll av binjurekirurgin vid PA.

Tabell 8. PASO-kriterier

PASO-kriterier för bedömning av resultat efter adrenalektomi på grund av primär aldosteronism	
BIOKEMISKT UTFALL	
Komplett biokemiskt botad (remission)	Normalisering av kalium (om hypokalemi preoperativt) och normalisering av ARR*. Normalt konfirmerande test** hos patient med postoperativt förhöjd ARR.
Partiellt biokemiskt botad (förbättring)	Normalisering av kalium (om hypokalemi preoperativt) och förhöjd ARR, samt en eller båda av följande: 1. Mer än 50 % minskning av basal P-aldosteronnivå jämfört med preoperativt. 2. Patologiskt, men förbättrat, konfirmerande test** postoperativt.

Remissversion

Inte biokemiskt botad (persisterande PA*)**	Persisterande hypokalemi (om det fanns preoperativt) och/eller förhöjd ARR samt patologiskt konfirmerande test** postoperativt.
KLINISKT UTFALL	
Komplett kliniskt botad (remission)	Normalt blodtryck utan antihypertensiv medicinering
Partiellt kliniskt botad (förbättrat blodtryck)	Oförändrat blodtryck med minskad antihypertensiv medicinering eller lägre blodtryck med oförändrad eller minskad antihypertensiv medicinering.
Inte kliniskt botad (persisterande hypertoni)	Oförändrad eller ökad blodtrycksnivå med oförändrad eller ökad blodtrycksmedicinering.

*ARR = aldosteron:renin-kvot [107]

**Se avsnitt 12.3.2

***PA = primär aldosteronism

Remissversion

KAPITEL 13

Feokromocytom och paragangliom

13.1 Bakgrund och orsaker

Neuroendokrina tumörer som utgår från paraganglier indelas i feokromocytom (lokaliserad i binjuremärg) och paragangliom (lokaliserad i extraadrenala paraganglier). Paragangliom indelas i sin tur i tumörer som utgår från sympatiska nervsystemet (sympatiska eller funktionella paragangliom) och de som utgår från parasympatiska nervsystemet (parasympatiska eller icke-funktionella paragangliom).

Feokromocytom och sympatiska paragangliom överproducerar vanligtvis katekolaminer, antingen permanent eller i attacker. Huvud- och halsparagangliom (HHPGL) är vanligtvis parasympatiska, dvs. icke-funktionella.

Incidensen av feokromocytom är 2–8 fall per 1 miljon invånare och år. Omkring 10 % av alla feokromocytom förekommer som lokalt avancerade eller kan ge upphov till metastaser och ungefär en tredjedel har en ärftlig orsak (se avsnitt 13.2).

Incidensen av paragangliom är inte exakt känd. HHPGL sitter oftast i glomus caroticum (60 %) [110], men kan även hittas i paraganglier längs N. vagus, bulbus venae jugulare, och lokalt tympaniskt [111]. Vad gäller HHPGL uppskattas malignitetsfrekvensen till cirka 5 % [112].

13.2 Ärftlighet

Rekommendation

- Vid konstaterat feokromocytom eller paragangliom bör patienter erbjudas genetisk utredning för att bekräfta eller avfärda ärftlighet (+++).
- Om mutation påvisas rekommenderas remiss till en genetisk mottagning för bedömning och genetisk vägledning och remiss för kontrollprogram (vårdnivå C–D).

Cirka en tredjedel av alla feokromocytom och paragangliom har en ärftlig bakomliggande orsak. I samtliga kända fall ärvs de autosomalt dominant, vilket innebär att barn till en anlagsbärare har 50 % risk att ärva anlaget. För *SDHAF2* och *SDHD* är det enbart individer som ärver anlaget från sin far som uppvisar symtom (på grund av så kallad maternell prägling). Däremot är penetransen nedsatt, vilket innebär att inte alla anlagsbärare utvecklar tumörer. Därför kan man inte utesluta en ärftlig form även om det saknas familjehistoria. Medfödda mutationer kan påvisas i cirka 15 % av alla fall av feokromocytom eller paragangliom utan familjehistoria. Därför rekommenderas genetisk testning till alla individer med feokromocytom eller paragangliom.

Ärftliga feokromocytom och paragangliom kan förekomma isolerade (dock ofta med multipla tumörer) eller vara associerade till njurcancer (oftast klarcellig) eller gastrointestinal

Remissversion

stromacellstumör (GIST). Dessa tillstånd kallas ärftliga paragangliom och feokromocytom. I vissa fall förekommer andra symtom som för tankarna till ett särskilt syndrom där feokromocytom är ett delsymtom (tabell 9).

Alla patienter med ett positivt genetiskt test bör få adekvat uppföljning, beroende på graden av ökade hormonnivåer och kliniska symtom, samt remitteras för onkogenetisk vägledning och släktutredning.

Friska anlagsbärande släktingar som har en ökad risk för feokromocytom eller paragangliom rekommenderas uppföljning utifrån aktuella syndrom, se nedan.

Tabell 9. Översikt över ärftliga mutationer vid feokromocytom och paragangliom

Syndrom	Gen	Andel av ärftliga feokromocytom och paragangliom	Risk för feokromocytom/ paragangliom upp till 70 år	Risk for metastaser§
Multipel endokrin neoplasi typ 2 [113]**	*RET*	(incidens 1/100 000)	10–50 %	<1%
von Hippel Lindaus syndrom [114-116]***	*VHL*	(incidens 1/36 000)	10–30 %	4-10%
Ärftligt feokromocytom/ paragangliom www.sfmg.se	*SHDA*	<1 %	1–10 %	<10%
	SDHB	8–10 %	30 %	4 – 13%
	SDHC	2 %	< 10%	4%
	*SDHD**	6 %	80 %	4%
	*SDHAF2**	1 %	Okänd	Sällsynt
	TMEM127	0,6–2 %	Okänd	4%
	MAX	1 %	Okänd	10 (-20)%
Neurofibromatos typ 1 [114, 115]	*NF1*	(incidens 1/3 000)	1–6 %	5-10%
Familjär erythrocytos med paragangliom	*EGLN1*	<1%	<6%	Okänt
Erythrocytos med paragangliom	*EPAS1*	<<1% (somatisk)	troligen hög	<30%

*Risk för paragangliom finns enbart om man ärver det sjukdomsorsakande anlaget från sin far.
**https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/skoldkortel/vardprogram/
*** https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/neuroendokrina-buktumorer/vardprogram
**** https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/njurcancer/vardprogram/
Övriga gener: Enstaka fall med ärftlig leiomyomatos och renalcellskarcinom (HLRCC)** [117, 118] och multipel endokrin neoplasi typ 1 [119, 120]**** har rapporterats med feokromocytom eller paragangliom.
§ Mycket låg evidens, data baseras ofta på familjer som ofta identifierats på grund av metastatisk sjukdom, men har korrigerats för detta i sifforna för SDHB och SDHD.

Remiss

Hos en individ med feokromocytom eller paragangliom rekommenderas genetisk utredning med *VHL, RET, SDHB, SDHD, SDHA, SDHC, SDHAF2, TMEM127, MAX* och gärna *NF1, EGLN1* och *EPAS1*. Analysen görs på DNA isolerat från blodprov i *EDTA*-rör via kliniskt genetiskt laboratorium.

Om en sjukdomsorsakande variant påvisas hos en individ med feokromocytom eller paragangliom rekommenderas konsultationsremiss till onkogenetisk mottagning för genetisk vägledning och släktutredning samt, i förekommande fall, hjälp med syndrom-anpassad uppföljning. Anlagsbärande släktingar har en ökad risk för feokromocytom och paragangliom och rekommenderas uppföljning enligt det syndromets riktlinjer. Uppföljningsprogrammet för friska individer med förhöjd risk för paragangliom på grund av *SDHx/TMEM127/MAX* sammanfattas i tabell 10 [121, 122]. Kontroller rekommenderas starta senast vid 18 års ålder (se diskussion om startålder på sfmg.se) och kan avslutas senast vid 80 års ålder (eller tidigare efter sammantagen klinisk bedömning).

Tabell 10. Uppföljningsprogram för friska individer med ärftligt anlag för feokromocytom och paragangliom samt en nära släkting med paragangliom

(Hela programmet inkl. detaljer om MR-protokoll och biokemiska prover finns på sfmg.se)

Gen	Biokemisk screening*	MR-kontroller	Kliniskt kontroll-intervall
SDHB	Årlig	HK-MR vartannat år	2 år
SDHD, SDHAF2 om ärvt från far	Årlig	HK-MRT vartannat år Kan glesas ut till vart 3:e år om inga fynd	2 år
SDHD, SDHAF2 om ärvt från mor	En mätning	En HK-MR	En kontroll
SDHA, SDHC, TMEM127, MAX	Årlig	HK-MR vartannat år. Kan glesas ut till vart 3:e år om inga fynd	2, ev. 3 år
Individ som har tre nära släktingar med feokromocytom/paragangliom$ utan känd genetisk orsak	Årlig	HK-MR vartannat år. Kan glesas ut till vart 3:e–5:e år om inga fynd	2, ev. 3 år

* Biokemisk screening omfattar metoxikatekolaminer (normetanefrin och metanefrin, även benämnda metoxinoradrenalin, metoxiadrenalin och metoxityramin) i plasma eller urin.
HK-MR = Helkropps-magnetkameraundersökning enligt särskilt protokoll.
Med tre nära släktingar menas tre personer som är förstagradssläktingar till varandra och till personen som erbjuds kontroller. Man skulle t.ex. erbjuda kontroller till en person som har ett syskon, en förälder och ett syskon till föräldern med feokromocytom/paragangliom (t.ex. bror, mor och moster) utan att en genetisk orsak inte har påvisats hos familjen.

13.3 Utredning

Rekommendation

Misstanke om feokromocytom eller funktionellt paragangliom bör väckas vid

- refraktär hypertoni utan annan förklaring

remissversion

- attacker av hjärtklappningar, högt blodtryck och huvudvärk
- svårbehandlad panikångest utan annan förklaring
- lågt blodtryck och/eller lungödem utan kardiell förklaring.

Se Standardiserat vårdförlopp neuroendokrina buktumörer.

Feokromocytom eller funktionellt paragangliom kan misstänkas hos symtomatiska patienter med klassisk attackanamnes, hjärtklappning, huvudvärk och svårbehandlat högt blodtryck, men även svängande blodtryck förekommer [123, 124]. Det förekommer också att attackerna inte är framträdande eller att de missas i anamnesen. Detta är typiskt hos patienter med binjureincidentalom.

Vid tidig diagnos ger sjukdomen inte alltid påtagliga symtom, vilket gör att patienter med ökad genetisk risk, såsom vid MEN 2 eller VHL, kan diagnostiseras vid screening utan påtagliga symtom.

Vad gäller HHPGL varierar debutsymtom något med tumörens anatomiska lokalisation men cirka 75 % debuterar med knöl på halsen.

Tabell 11. Symtom beroende på lokalisation av HHPGL

Glomus caroticum	Knöl på halsen, sällan kranialnervspåverkan
Nervus vagus	Knöl på halsen, heshet, sväljningssvårigheter
Tympaniska membranet	Hörselnedsättning, tinnitus
Foramen jugulare	Påverkan på kranialnerv nr 9, 10 och 11, vid större tumörer även 12, hörselnedsättning, tinnitus

13.3.1 Biokemi

Rekommendation

Diagnosen feokromocytom eller funktionellt paragangliom fastställs och utesluts biokemiskt genom att mäta metoxiadrenalin och metoxinoradrenalin i plasma eller urin (++++).

Biokemiska tester för feokromocytom och paragangliom finns utförligt beskrivna i en översiktsartikel från 2014 [125], och en sammanställning av metodologiska studier finns i riktlinjer från Endocrine Society [124]. Sammanfattningsvis bör biokemisk screening omfatta metoxilerade katekolaminer (metoxikatekolaminer) i plasma eller urin utförd med masspektrometrisk metodik. Notera att prov för metoxityramin i plasma bör tas som fasteprov. Ett antal läkemedel påverkar nivåerna av metoxikatekolaminer i plasma. Exempelvis stiger metoxiadrenalin och metoxinoradrenalin vid behandling med tricykliska antidepressiva och monoaminoxidashämmare, medan behandling med levodopa höjer nivån av metoxityramin.

Vid misstanke om feokromocytom eller funktionellt paragangliom inleds utredningen med dessa biokemiska undersökningar innan eventuell bilddiagnostisk utredning påbörjas. Bestämning av metoxikatekolaminer i stället för katekolaminer ger en bättre möjlighet att hitta tumörer med pulsatil utsöndring av katekolaminer, eftersom metoxikatekolaminer har en jämnare frisättningshastighet från tumörcellerna. Kombination av förhöjt metoxiadrenalin och metoxinoradrenalin talar för att tumören sitter i binjuren, medan isolerad förhöjning av metoxinoradrenalin kan finnas vid både feokromocytom och funktionellt paragangliom.

Remissversion

Metoxityramin har även visats korrelera med tumörstorlek och metastaser vid feokromocytom eller paragangliom [126]. Om metoxikatekolaminerna ligger inom referensintervallen kan man i princip utesluta förekomst av feokromocytom och paragangliom, med undantag för de sällsynta icke-hormonproducerande paragangliom som vanligen återfinns i huvud- och halsregionen. Värden som ligger mer än 3–4 gånger över den övre referensintervallsgränsen anses ge ett starkt biokemiskt stöd för feokromocytom eller funktionellt paragangliom. Vid svårtolkade laboratorievärden kan klonidinhämningstest övervägas.

Plasmaprov bör helst tas när patienten ligger ner, efter minst 20 minuters vila, med ett referensintervall som är framtaget för dessa provtagningsförhållanden. (Rekommendationer för omhändertagande av provmaterial finns beskrivna i litteraturen [127, 128], och provtagaren hänvisas i första hand till det analyserande laboratoriets provtagningsanvisningar.) Om provet tas i sittande ställning finns en ökad risk för falskt förhöjda värden (cirka 25% falskt positiva) i förhållande till ett referensintervall för provtagning i liggande läge [125]. Att använda separata referensintervall för sittande och liggande läge rekommenderas inte, eftersom det minskar sensitiviteten för provtagning i sittande läge (dvs. ökad risk att missa patienter med feokromocytom eller paragangliom) [125]. Vid positivt utfall i sittande läge, utifrån referensintervall för liggande, är rekommendationen i stället att upprepa provtagningen i liggande läge. Om det inte går att ta provet i liggande läge är urinprovtagning ett alternativ.

Med ökad analytisk känslighet kan numera fria (okonjugerade) metoxikatekolaminer analyseras även i urin. Fördelen med att analysera fria metoxikatekolaminer i urin, i stället för dekonjugerade metoxikatekolaminer, är att provhanteringen blir enklare och resultatet går lättare att jämföra med externa kvalitetsprogram [125]. Det finns referensintervall för metoxikatekolaminer i plasma hos barn och ungdomar, men inte för fria metoxikatekolaminer i urin för individer yngre än 18 år [125, 129].

Kromogranin-A och metoxityramin i plasma kan vara av värde vid utredning eller uppföljning av malignitet eller dopaminproducerande paragangliom, speciellt när dessa markörer initialt var förhöjda.

13.3.2 Bilddiagnostik

Rekommendation

- Vid misstanke om feokromocytom eller paragangliom bör radiologi användas för att lokalisera tumörsjukdomen och bedöma dess utbredning, i första hand DT eller MR (+++) (vårdnivå B–C).
- Vid icke konklusiv DT/MR är vidare utredning med PET-DT indicerad. Vid misstanke om sporadiskt feokromocytom görs i första hand ^{18}F-DOPA PET-DT eller ^{68}Ga-DOTATOC/DOTATATE PET-DT.
- I situationer med ökad risk för metastaserad sjukdom rekommenderas ^{68}Ga-DOTATOC/DOTATATE PET-DT, liksom vid sjukdom hos bärare av mutation i *SDH*-generna samt vid huvud- och halsparagangliom. Vid övriga ärftliga former är ^{18}F-DOPA PET-DT förstahandsmetod (++) (vårdnivå C–D).
- Skintigrafi med ^{123}I-metajodobenzylguanidin (MIBG) rekommenderas när indikation för strålbehandling med ^{131}I-MIBG kan föreligga. (vårdnivå C–D).

Remissversion

13.3.2.1 DT och MR

Bildundersökning bör ske först när det finns biokemiska tecken på förekomst av feokromocytom eller funktionellt paragangliom. Undantag är vid ärftliga syndrom som ger risk för icke-funktionella paragangliom (se ovan).

Om misstanken grundar sig på biokemi bör DT buk-bäcken med intravenös kontrastförstärkning genomföras i ett första steg, enligt NET-protokoll (+++). Vid misstanke om paragangliom i torax rekommenderas undersökning med DT. MR rekommenderas i stället för DT för lokalisering hos patienter med kirurgiska clips som kan orsaka artefakter, hos patienter med allergi mot kontrastmedel, och hos patienter där radiologisk strålning ska begränsas (barn, gravida och patienter med kända ärftliga mutationer).

Vid misstanke om paragangliom i huvud- och halsregionen rekommenderas MR. MR-angiografi ger en bra bild av relationen mellan tumör och kärl samt information om försörjande kärl [130]. DT och DT-angiografi kan vara ett alternativ, speciellt när benengagemang misstänks [131]. Glomus caroticum-tumörer bör radiologiskt klassificeras enligt Shamblin eftersom klassificeringen har terapeutisk betydelse [132]. Jugulotympaniska paragangliom i temporalben bör klassificeras som A–D enligt Fisch [133].

Vidare utredning med nuklearmedicinsk diagnostik kan vara indicerad om biokemi talar för feokromocytom eller funktionellt paragangliom men radiologi inte visar något typiskt fynd eller vid bilaterala binjureförstoringar.

13.3.2.2 PET-DT

PET-DT rekommenderas i första hand med ^{18}F-DOPA om denna metod finns tillgänglig, eller med ^{68}Ga-DOTATATE/DOTATOC som etablerats vid de flesta universitetssjukhus [134]. För patienter med misstanke om metastaserat feokromocytom, liksom vid *SDHX*-mutation, är förstahandsmetoden ^{68}Ga-DOTATATE/DOTATOC PET-DT. Vid övriga ärftliga varianter anses ^{18}F-DOPA PET-DT vara förstahandsval. För huvud- och halsparagangliom rekommenderas ^{68}Ga-DOTATATE/DOTATOC. ^{18}FDG PET-DT kan i vissa situationer vara ett komplement i utredningen [135].

Hos patienter med metastatiskt feokromocytom eller paragangliom som hittats med annan undersökningsteknik ger ^{68}Ga-DOTA-somatostatinanalog-PET-DT information om tumörernas receptoruttryck och därmed om det finns förutsättningar för ^{177}Lu-DOTATATE-behandling. En problemlösarmetod för patienter som fortfarande har oklar diagnostik är PET-DT med ^{11}C-hydroxy-efedrin (HED-PET) som ännu bara finns tillgänglig i Uppsala. PET/CT med noradrenalinanalogen ^{11}C-hydroxyefedrin har bl.a. visat sig värdefull i kliniskt och biokemiskt oklara fall där man misstänker feokromocytom på grund av upprepad gränsförhöjd biokemi och/eller symtom såsom huvudvärk, och i dessa fall har man kunnat utesluta eller bekräfta sjukdomen [136]. Metoden kan också användas som uppföljning efter resektion av förmodat maligna feokromocytom, framför allt när fynd vid DT är oklara. Ännu finns dock inget publicerat vetenskapligt underlag som ger stöd för detta.

13.3.2.3 ^{123}I-MIBG-skintigrafi

^{123}I-MIBG-skintigrafi har betydligt lägre detaljupplösning än PET-DT och är därför ett sämre alternativ för diagnostik. Det kan dock användas hos patienter med metastatiskt feokromocytom eller paragangliom som hittats med annan undersökningsteknik, när man överväger målriktad strålbehandling med ^{131}I-MIBG.

Remissversion

13.3.3 Cytologi

Rekommendation

Misstänkt feokromocytom eller funktionellt paragangliom ska inte punkteras eftersom patienten kan utveckla hypertensiv kris.

Cytologi görs vanligen som första åtgärd vid resistens på hals. Vid paragangliom kan cytologi ge diagnos eller misstanke om diagnos vid ett blodrikt aspirat, men cytologi kan inte skilja mellan maligna och benigna tumörer [137]. HHPGL är till absolut största delen icke-funktionella. Om den bilddiagnostiska undersökningen talar för paragangliom behövs vanligtvis ingen cytologi. Öppen biopsi är kontraindicerad.

13.3.4 Audiogram

Vid jugulotympaniska paragangliom bör audiogram genomföras.

13.4 Behandling

Rekommendation

Alla patienter bör diskuteras vid MDK för att få diagnosen bekräftad och rekommendation om optimal behandling.

13.4.1 Kirurgi

Rekommendation

- Behandling består i första hand av kirurgi (+++) (vårdnivå C–D).
- Alla patienter med hormonellt aktiva feokromocytom eller paragangliom bör preoperativt behandlas med alfa-receptorblockare (++).

13.4.1.1 Val av metod

Minimalinvasiv adrenalektomi rekommenderas för de flesta feokromocytom och paragangliom. Vid större tumörer (> 6 cm) bör man överväga att operera med öppen teknik.

Partiell (subtotal) adrenalektomi bör övervägas hos patienter med ärftligt feokromocytom, om risken för bilaterala feokromocytom är hög men risken för metastaserad sjukdom låg (dvs. patienter med konstitutionell *RET-, VHL-* eller *NF1*-mutation). Syftet är att minska risken för att patienten får binjurebarkssvikt.

Partiell (subtotal) adrenalektomi bör också övervägas hos alla patienter med feokromocytom och låg risk för metastaserad sjukdom (t.ex. diameter < 6 cm eller ingen känd ärftlig mutation i *SDHB*-genen) som redan har genomgått adrenalektomi på den kontralaterala sidan.

Remissversion

13.4.1.2 Preoperativt omhändertagande

Många patienter med feokromocytom och funktionellt paragangliom har också kardiovaskulär samsjuklighet, så en kardiologisk bedömning ska göras inför operation. Denna ska som grund inkludera 24 timmars blodtrycksmätning och ekokardiografi.

13.4.1.3 Alfa-receptorblockad

Förbehandling, i första hand med alfa-receptorblockerare, ges för att minska risken för perioperativa kardiovaskulära komplikationer. Förbehandlingen mål är att häva den perifera katekolamininducerade vasokonstriktionen och rehydrera patienten samt normalisera blodtryck och hjärtfrekvens. Det saknas prospektiva studier som jämför olika förbehandlingsregimer och enheterna har olika behandlingstraditioner, så rekommendationerna baseras på observationella data och institutionell erfarenhet.

Patienter bör behandlas i minst 7 dagar, i första hand med alfa-receptorblockare. Både licenspreparatet fenoxybensamin och doxazosin kan användas. De initiala doserna 10–20 mg respektive 4–8 mg ökas stegvis och kombineras med natriumrik diet och ökat vätskeintag. Förbehandling är adekvat om man ser objektiva tecken på rehydrering (viktuppgång 1–3 kg), liggande blodtryck < 130/80 mmHg med stående systoliskt på > 100 mmHg, med en liggande kontra stående pulsfrekvens på 60–70 respektive 70–80 slag/minut. Vissa patienter kan också övervägas för betareceptorblockad efter etablerad alfareceptorblockad.

Hos patienter med katekolamininducerad kardiomyopati, vaskulit eller nyligen genomgången hjärtinfarkt bör förbehandlingen med alfareceptorblockerare förlängas till 6–8 veckor.

13.4.1.4 Perioperativt omhändertagande

Inför operationen ska man ha svar på lokaliseringsundersökning, aktuella DT- eller MR-bilder och bedömningsunderlag från MDK.

Sedvanlig preoperativ narkosbedömning görs med särskild hänsyn till kardiovaskulär samsjuklighet, blodtrycksreglering och relativ blodvolym. Tillståndet är relativt ovanligt och ställer krav på monitorering och omedelbar justering av blodtryckssvängningar, så operationsteamet (kirurger, narkosläkare och narkossköterskor etc.) ska bestå av individer med erfarenhet av tillståndet (vårdnivå C–D).

Man behöver ta ställning till trombosprofylax enligt lokal rutin, särskilt om patienten har samsjuklighet.

13.4.2 Huvud- och halsparagangliom (HHPGL)

Rekommendationer

- Hormonproducerande tumörer bör opereras.
- Maligna HHPGL bör opereras lokalt, inklusive lymfkörtelutrymning, och postoperativ strålbehandling bör övervägas.

För HHPGL har man generellt att välja på kirurgi (med eller utan preoperativ embolisering), strålbehandling eller exspektans. Vid stora tumörer i glomus caroticum kan det i undantagsfall bli aktuellt med pre- eller perioperativ stentgraftsbehandling av a. carotis externa. Behandlingen

Remissversion

måste sättas i relation till patientens ålder och samsjuklighet, tumörstorlek, anatomiskt läge, tumörrelaterade symtom och förväntade behandlingsrelaterade risker. Tumörerna brukar ha en långsam tillväxt vilket kan motivera en ”vänta och se”-strategi [138]. Samtidigt är en mindre tumör lättare att behandla och komplikationerna ökar med storleken.

Hormonproducerande tumörer bör opereras. Maligna HHPGL bör opereras lokalt inklusive lymfkörtelutrymning: Postoperativ strålbehandling bör övervägas. De vanligaste komplikationerna är kranialnervsskador, blödning och stroke.

Strålbehandling kan genomföras konventionellt eller stereotaktiskt, och behandlingen lyckas i upp till cirka 90 % av fallen [139]. Tumörkontrollen räknas som framgångsrik om tumören vid radiologisk bedömning har samma eller minskad tumörvolym efter strålbehandling [140].

Glomus caroticum-paragangliom behandlas i första hand med operation. Mindre tumör och yngre patient ökar indikationen. Man kan överväga strålbehandling i stället om tumören är stor eller om patienten är äldre och har samtidig allvarlig samsjuklighet som förväntas öka komplikationsrisken vid kirurgisk behandling.

Jugulotympaniska paragangliom (temporalben) kan opereras om det gäller mindre tumörer. De skallbasnära tumörerna har högst grad av både pre- och postoperativ kranialnervspåverkan, vilket ökar indikationen för strålbehandling. Man kan också använda kranialnervssparande kirurgi som kompletteras med strålbehandling.

Vagala paragangliom kan opereras, men med en stor risk för vaguspares. En möjlig strategi är att operera de som redan har pares och strålbehandla de patienter som har vagusfunktionen kvar.

Tympaniskt paragangliom brukar kunna opereras utan allvarliga restsymtom.

13.4.3 Metastaserad sjukdom

Rekommendation

Patienter med metastaserat feokromocytom eller paragangliom bör tas om hand av ett multidisciplinärt team med erfarenhet av sjukdomen (vårdnivå D).

Graden av evidens är låg för all behandling av metastaserat feokromocytom och paragangliom. Kirurgi och extern strålbehandling bör alltid övervägas i ett första steg för att bota sjukdomen eller minska tumörvolymen. Systemisk behandling av metastaserat feokromocytom eller paragangliom grundar sig på enstaka prospektiva fas II-studier och flera retrospektiva fallserier. I Europa saknas behandling som har indikationen metastaserat feokromocytom eller paragangliom. Behandling inom ramen för studier bör därför prioriteras.

Sannolikt har en relativt hög del av generaliserade (icke operabla) feokromocytom och paragangliom ett latent växtsätt, så aktiv exspektans bör övervägas för samtliga patienter. Indikationer för aktiv onkologisk behandling är lindring av symtom (hormonella symtom eller orsakade av lokal tumörväxt) eller verifierad tumörtillväxt som kräver tumörhämmande behandling.

På ESMO 2021 presenterades data från FIRSTMAPPP-studien som randomiserade 78 patienter med progressivt, metastaserat feokromocytom eller paragangliom till sunitinib eller placebo: 36 % i sunitinibarmen var progressionsfria jämfört med 18,9 % av patienter som fick placebo. Den progressionsfria överlevnaden var 8,9 månader i median i sunitinibarmen (95 % KI: 5,5–12,7)

Remissversion

jämfört med 3,6 månader (3,1–6,1; 95 % KI: 5,5–12,7) i placeboarmen [141].- Utöver sunitinib visas effekt av radionuklidbehandling med ^{131}I-MIBG (i Europa registrerat för neuroblastom) följt av cytostatikakombinationen cyklofosfamid, vinkristin och dakarbazin [142]. Fallserier har även visat antitumoral effekt av singelbehandling med ^{177}Lu-DOTATATE eller temozolomid.

Skelettmetastaser kan ses hos 70–80% av patienter med metastaserat feokromocytom eller paragangliom, vilket kan resultera i smärta, ryggmärgskompression och patologiska frakturer. Behandling med zoledronat eller denosumab kan förhindra dessa komplikationer och rekommenderas till alla patienter med skelettmetastaser [143].

Det saknas evidens för värdet av antihypertensiv behandling. Konsensus bland experter är ändå att patienter med icke-operabel sjukdom bör få antihypertensiv behandling med målet att kontrollera blodtrycket. Det gäller framför allt inför start av onkologisk behandling eftersom fall med hypertension av grad 3–4 har rapporterats i flera fallserier. Inför start av ny onkologisk behandling rekommenderas därför insättning av alfareceptorblockerare, med eventuellt tillägg av betareceptorblockerare, enligt samma princip som inför kirurgi.

Utifrån dagens evidensläge föreslås följande prioriteringsordning för onkologisk behandling:

Remissversion

Tabell 12. Förslag till handläggning av metastaserat feokromocytom/paragangliom

Scenario	Förslag till åtgärd
1. Förhöjda nivåer av katekolaminer	Behandla med antihypertensiv medicinering, i första hand alfareceptor-blockerare exempelvis doxazosin. Inför kirurgi eller start av onkologisk behandling enligt preoperativa rutiner. Vid kontinuerlig behandling: kontrollera blodtryck men beakta biverkningar.
2. Lokaliserad sjukdom	Överväg i första hand kirurgi och i andra hand extern strålbehandling.
3. Lokoregionalt avancerad eller metastaserad, icke symtomatisk patient	Överväg exspektans.
4. Icke avgränsad sjukdom, symtomatisk patient	Överväg kirurgi eller onkologisk behandling med målet att få kontroll på tumörvolym och/eller hormonproduktion. Inför radionuklidbehandling: gör både ^{123}I-MIBG skintigrafi och ^{68}Ga-DOTATATE/DOTATOC-PET (se nedan).
4.1 Första linjens behandling	Sunitinib
4.1 Andra linjens behandling	Välj behandling utifrån kvalitativ bedömning av relativ upptagsintensitet: Om upptag ^{123}I-MIBG = ^{68}Ga-DOTATATE/DOTATOC välj antingen ^{131}I-MIBG eller ^{177}Lu-DOTATATE efter lokal tillgång och toxicitetsprofil. Om upptag ^{123}I-MIBG > ^{68}Ga-DOTATATE välj ^{131}I-MIBG Om upptag ^{123}I-MIBG < ^{68}Ga-DOTATATE välj ^{177}Lu-DOTATATE
4.2 Tredje linjens behandling samt inga förutsättningar för ^{131}I-MIBG och ^{177}Lu-DOTATATE	Föreslagen prioriteringsordning: 1. Gör kliniska tester 2. Omvärdera möjligheten till ytterligare ^{131}I-MIBG eller ^{177}Lu-DOTATATE 3. Ge cytostatikakombination: cyklofosfamid, vinkristin och dakarbazin 4. Ge cytostatika: temozolomid

13.5 Uppföljning

13.5.1 Misstänkt sporadisk sjukdom utan tecken på metastaser

Rekommendation

- Patienter med misstänkt sporadisk sjukdom och utan tecken på metastaser eller riskfaktorer för lokalt eller metastatiskt återfall bör följas i minst 5 år (++) (vårdnivå C).

- Enstaka HHPGL (radikalt opererade utan genetiska avvikelser eller sequelae från operationen) behöver inte följas upp alls.

13.5.1.1 Biokemi

Alla patienter som har behandlats för feokromocytom eller paragangliom och som hade förhöjda metanefriner preoperativt bör kontrolleras biokemiskt 3–6 månader efter operationen för att bekräfta att de är biokemiskt botade. Därefter kan de kontrolleras en gång om året. Rekommendationen är att använda samma metod som vid kontroller preoperativt. Om biokemin är normal efter minst 5 år kan uppföljningen avslutas.

13.5.1.2 Radiologi

Patienter med preoperativt icke-förhöjda metanefriner bör kontrolleras med radiologi eller nuklearmedicinsk undersökning (DT/MR/PET) 3–6 månader efter operationen. Patienter med preoperativt förhöjda metanefriner behöver enbart kontrolleras med DT/MR/PET om värdena är patologiska.

13.5.2 Misstänkt eller bevisat metastaserad sjukdom

Rekommendation

Patienter med konstaterat metastaserat feokromocytom eller paragangliom, eller med markörer som ger misstanke om risk för återfall eller metastasering, bör följas i minst 10 år (++) (vårdnivå D).

13.5.2.1 Klassifikation

Feokromocytom och paragangliom är enligt gällande klassifikationer att betrakta som metastaserade eller icke-metastaserade. Dock finns det riskmarkörer (se bilaga 1, kapitel 23) för tumörens potential att ge lokalt eller metastatiskt återfall. Patienter vars tumörer bedöms ha högre återfallsrisk bör erbjudas livslång uppföljning.

13.5.2.2 Biokemi

Alla patienter bör följas upp med kromogranin-A inom 3 månader och sedan var 3–6:e månad i 2 år. Hos patienter som hade förhöjda metanefriner preoperativt ska man samtidigt även mäta dessa. Särskilt metoxityramin kan vara ökat vid metastaserad sjukdom även vid normala metoxikatekolaminer. Hos patienter som inte har haft tecken på persistens eller återfall på 2 år kan de biokemiska kontrollerna minskas till 1–2 gånger/år.

13.5.2.3 Radiologi

Radiologiska eller nuklearmedicinska undersökningar (DT/MR/PET) ska genomföras vid ökning av metoxikatekolaminer och/eller kromogranin-A. Hos patienter som inte hade förhöjda metoxikatekolaminer preoperativt ska röntgen genomföras minst 1 gång/år i 10 år.

Remissversion

13.5.2.4 Ärftlig sjukdom

Patienter med ärftlig sjukdom ska följas upp enligt rekommendationerna från Svensk Förening för Medicinsk Genetik och Genomik (SFMG, https://sfmg.se/). Uppföljningen behöver modifieras utifrån den underliggande mutationen eller den genetiska avvikelsen.

13.6 Återfall

Återfall (biokemiskt eller radiologiskt) behandlas på samma sätt som den primära sjukdomen [144, 145]. Kirurgi bör övervägas i första hand.

Remissversion

KAPITEL 14

Binjurebarkscancer (ACC)

Generell rekommendation

Patienter med misstänkt eller verifierad binjurebarkscancer bör remitteras till en klinik med stor erfarenhet av denna sällsynta, svårbehandlade och allvarliga sjukdom. Där ska de handläggas av ett multidisciplinärt team bestående av endokrint orienterad onkolog, endokrinkirurg, patolog och radiolog samt nuklearmedicinare (vårdnivå D).

14.1 Bakgrund och orsaker

Binjurebarkscancer eller adrenokortikal cancer (ACC) är en sällsynt och aggressivt växande tumör med incidensen 1–2 patienter per 1 miljon invånare och år. Enligt Cancerregistret är incidensen snarast högre, med minst 30 patienter per år i Sverige. Medianöverlevnadstiden är 3–4 år. Binjurebarkscancer är något vanligare hos kvinnor (55–60 %) och åldersfördelningen har två toppar, en i tidig barndom och en vid 40–60 år. Drygt hälften av patienterna har kliniska tecken på hormonöverproduktion, och det är vanligast med hyperkortisolism (Cushings syndrom, CS), följt av en kombination av kortisol och manliga könshormon. Isolerad överproduktion av manligt eller kvinnligt könshormon är ovanligt och hyperaldosteronism är sällsynt vid binjurebarkscancer. Nästan hälften insjuknar med allmänna tumörsymtom såsom smärtor, palpabel tumör, illamående eller trycksymtom. Trots att denna tumörform är ovanlig är den viktig att överväga när en tumör i binjuren upptäcks som ett bifynd (incidentalom), och 10–15 % av patienter med binjurebarkcancer får sin diagnos på detta sätt.

De allra flesta binjurebarkscancrar uppstår sporadiskt utan några påvisade yttre, bakomliggande faktorer, men det finns ett antal ovanliga ärftliga syndrom som ökar risken för insjuknande: Li-Fraumenis syndrom, Lynchs syndrom, Beckwith-Wiedemanns syndrom, multipel endokrin neoplasi typ 1 (MEN 1) och familjär adenomatös polypos (FAP).

Binjurebarkscancer är en ovanlig och mångfacetterad tumörsjukdom så de vetenskapliga publikationerna i fältet har låg evidensgrad. Rekommendationerna är baserade på etablerade rutiner och harmonierar med de nyligen publicerade europeiska riktlinjerna som utarbetats av European Society of Endocrinology i samarbete med European Network for the Study of Adrenal Tumours [146].

14.2 Ärftlighet

Rekommendation

- Alla patienter med binjurebarkscancer bör utredas genetiskt med analys av *TP53*-genen (+).

Remissversion

- Om mutation påvisas eller om det finns cancer i yngre ålder hos nära släktingar, rekommenderas remiss till en cancergenetisk klinik för bedömning, genetisk vägledning och släktutredning.

I litteraturen anges att cirka 10 % av alla binjurebarkscancer är ärftliga. När det gäller barn är andelen mycket högre, över 50 % har rapporterats. Förhållandet mellan ärftlig och sporadisk sjukdom kan uppvisa geografiska skillnader, och det är okänt hur stor andel av binjurebarkscancer i Sverige som är ärftlig.

Den vanligaste orsaken är en medfödd predisponerande mutation i *TP53* som del av Li-Fraumenis syndrom. Enligt Chompret-kriterierna för Li-Fraumenis syndrom rekommenderas genetisk testning av *TP53* hos alla patienter med binjurebarkscancer oavsett ålder. Analysen utförs på DNA isolerat från blodprov i EDTA-rör.

Binjurebarkscancer kan också sällsynt förekomma vid andra ärftliga syndrom, se tabell 13. Därför bör man alltid efterfråga familjehistoria och andra associerade symtom. Vid Li-Fraumenis syndrom är dock 25 % av fallen nymutationer som alltså saknar familjehistoria, och vid Beckwith-Wiedemanns syndrom gäller detta för de allra flesta.

Tabell 13. Ärftliga syndrom som kan leda till binjurebarkscancer

Syndrom	Gen	Andel av patienter med syndromet som får binjurebarkscancer	Kontrollprogram för binjurebarkscancer
Li-Fraumenis syndrom	*TP53*	6–10 %	Nationella riktlinjer finns på www.sfmg.se
Beckwith-Wiedemanns syndrom	Metyleringsavvikelse på kromosom 11	1 %	Ultraljud buk för binjurebarkscancer, njurtumörer m.m. under tidig barndom
Lynchs syndrom	*MLH1, MSH2, MSH6*	1–3 %	Inget
Multipel endokrin neoplasi typ 1 (MEN 1)	*MEN1*	<1 %	Inget
Familjär adenomatös polypos (FAP)	*APC*	Enstaka individer	Inget
Neurofibromatos typ 1	*NF1*	Enstaka individer	Inget

Om en sjukdomsorsakande variant påvisas hos en individ med binjurebarkscancer, rekommenderas konsultationsremiss till en cancergenetisk mottagning för genetisk vägledning och släktutredning samt i förekommande fall hjälp med syndromanpassad uppföljning. Anlagsbärarande släktingar kan ha en ökad risk för binjurebarkscancer eller andra cancertyper som motiverar att de ingår i ett kontrollprogram.

Remissversion

14.3 Utredning

Rekommendation:

- Biopsi av binjuretumör utförs inte om kirurgisk behandling bedöms vara möjlig (++).
- Vid icke-resekabel sjukdom bör biopsi övervägas inför onkologisk behandling.
- Alla patienter med misstänkt binjurebarkscancer bör värderas med detaljerad anamnes och kroppsundersökning inklusive blodtrycksmätning samt biokemisk och radiologisk kartläggning.

Utredning vid misstanke om binjurebarkscancer blir i första hand aktuell i tre situationer: kliniska tecken på steroidhormonöverproduktion, tumörsymtom från buken eller ryggen, eller fynd av binjuretumör vid radiologisk undersökning. Utredningen omfattar klinisk, biokemisk och radiologisk utvärdering. Slutgiltig diagnos ställs efter en histopatologisk undersökning, där bland annat Weiss-score och Ki-67-index beräknas för att få underlag för behandlingsplaneringen. Molekylärgenetisk profilering av tumörmaterial kan ge prognostisk information men detta har ännu inte funnit sin plats i klinisk verksamhet [147].

Biopsi har ingen plats i diagnostiken av primär binjuretumör när kurativ behandling planeras, på grund av låg diagnostisk säkerhet, risk för blödning och risk för adrenerg kris vid feokromocytom [31, 32]. Moderna studier har dock inte kunnat påvisa fler lokala återfall eller sämre överlevnad vid oavsiktlig biopsi av binjurebarkscancer [33, 34]. Undantagsvis kan det vid stora retroperitoneala processer vara svårt att avgöra om det rör sig om en primär binjuretumör eller exempelvis ett retroperitonealt sarkom, trots adekvat non-invasiv utredning. Oftast är behandlingen likartad med kurativt syftande kirurgi, men man kan överväga biopsi i det enskilda fallet om vävnadsdiagnostik kan tänkas påverka den primära behandlingen. Se vidare kapitel 7.

Mer än hälften av patienterna med binjurebarkscancer har kliniska tecken på överproduktion av binjurebarkshormoner. I första hand söker man efter tecken på kortisolöverproduktion men även efter viriliserande tecken hos kvinnor och feminiserande tecken hos män; de sistnämnda ger hög misstanke om malign tumör. Symtom och tecken på katekolaminöverproduktion noteras eftersom feokromocytom kan förväxlas med binjurebarkscancer vid radiologi och måste uteslutas. Man frågar också efter känd eller misstänkt tumörsjukdom i andra organ eftersom metastaser i binjuren är vanligare än primär binjuremalignitet. Sedan görs en klinisk bedömning av tecken på metastaserad sjukdom och allmänna tumörsymtom såsom kakexi och smärta.

14.3.1 Bilddiagnostik

Rekommendation

- Alla patienter med misstanke om binjurebarkscancer bör genomgå binjureinriktad bilddiagnostik med bedömning av malignitetskriterier, inväxt i omgivande organ och tecken på metastasering (+++) (vårdnivå C)
- För tumörkarakterisering och stadieindelning rekommenderas DT torax-buk med intravenös kontrastförstärkning (+++) (vårdnivå C–D), men även MR och PET tillsammans med DT (PET-DT) kan användas.

Remissversion

Binjurebarkscancertumörer är i regel stora vid upptäckt, med morfologiska karakteristika som talar för malign tumör [148]. Endast en begränsad andel binjurebarkscancer (9–14 %) är mindre än 6 cm och bara 3 % är mindre än 4 cm [149]. Det är därför sällan aktuellt att inkludera benigna tumörer som alternativ i differentialdiagnostiken, och tumörkarakteriseringen handlar i de allra flesta fall om att skilja tumören från andra maligna tumörer, t.ex. retroperitoneala sarkom. I samband med den radiologiska bedömningen är det givetvis bra att ha uppgifter om eventuella statusfynd och/eller biokemisk hormonprofil som talar för binjurebarkscancer. Det är också värdefullt med uppgifter om snabb utveckling av symtom och tumörtillväxt hos unga individer. Stora feokromocytom kan ibland utgöra en radiologisk differentialdiagnos, innan man har fått svar på metoxikatekolaminer i plasma eller urin.

Andra frågeställningar är lokal tumörutbredning, med preoperativ bedömning av bl.a. inväxt i intilliggande strukturer, samt stadieindelning med identifiering av eventuell regional- och fjärrmetastasering som oftast finns i lungor, skelett och lever. Undersökning ska omfatta DT torax-buk. Om man väljer MR av buken rekommenderas DT torax eftersom MR inte har tillräckligt hög detaljupplösning för att avbilda små lungmetastaser. Ytterligare avbildning utöver torax och buk, t.ex. av skelett och hjärna, utförs vid klinisk misstanke om metastasering till dessa lokaler.

För tumörkarakterisering och stadieindelning finns också PET-DT med ^{18}FDG eller ^{11}C-metomidat tillgängligt. ^{18}FDG-PET-DT är i dag generellt tillgänglig för onkologisk diagnostik och ger information om eventuell regional- eller fjärrmetastasering. Metoden ger däremot inte karakterisering av binjuretumören; ett högt upptag av ^{18}FDG talar för malignitet men visar inte om det rör sig om metastas, retroperitonealt sarkom, feokromocytom eller binjurebarkscancer. PET-DT med ^{18}FDG kan i grupper av patienter skilja benigna från maligna tumörer [150] och också binjurebarkscancer från binjurebarksadenom [151]. Detta är emellertid inte till stor hjälp för tumörkarakterisering hos den enskilda patienten, och enligt ovan är det sällan några problem att skilja benigna barkadenom från binjurebarkscancer, utan problemet är i stället att skilja binjurebarkscancer från andra maligna tumörer som också uppvisar höga ^{18}FDG-upptag [152]. ^{18}FDG-PET-DT kan dock bidra till stadieindelning, tillsammans med DT med intravenös kontrastförstärkning, och har värde vid återfallsfrågeställningar under uppföljning efter resektion av binjurebarkscancer [153].

Även PET-DT med ^{11}C-metomidat (utförs för närvarande endast i Uppsala) är effektiv för att tidigt upptäcka små återfall efter resektion av binjurebarkscancer. Undersökning med ^{11}C-metomidat-PET-DT kan också vara värdefull i situationer där man trots adekvat basal utredning (se kapitel 9) inte konklusivt kunnat avfärda misstanke om binjurebarkscancer . ^{11}C-metomidat ackumuleras i binjurebarksvävnad, på grund av uttrycket av enzymet 11-beta-hydroxylas [154], och därför går det att skilja binjurebarkscancer (metomidatpositiva) från icke barkutgångna tumörer (metomidatnegativa). Rent teoretiskt ackumuleras ^{11}C-metomidat lika bra i benigna barkadenom som i binjurebarkscancer, men det utgör i praktiken ingen diagnostisk begränsning eftersom upptaget i binjurebarkscancer regelmässigt är heterogent på grund av de ofta utbredda tumörnekroserna. I samband med primärtumörkarakteriseringen kan man påvisa eventuell ockult metastasering, framför allt spridning till skelett och lymfkörtlar, vilket DT ofta missar. Däremot är levermetastasdiagnostik med ^{11}C-metomidat-PET mindre känslig när det fysiologiska upptaget i levern är måttligt till högt.

^{18}F-märkt kloretomidat (^{18}F-CETO) är en analog som nyligen utvecklats [155], med betydligt lägre leverupptag än ^{11}C-metomidat. Den kan därför vara bättre lämpad för levermetastasdiagnostik än ^{11}C-metomidat. Den längre halveringstiden för ^{18}F gör att ^{18}F-CETO-

Remissversion

PET/CT kan utföras efter 60–90 minuter, eller ännu senare, vilket ger högre bildkontrast och potentiellt bättre avbildning också för de övriga diskuterade PET/CT-applikationerna [155].

14.3.2 Hormonutredning

Rekommendation

Alla patienter med misstänkt binjurebarkscancer bör genomgå analys av bark- och märghormoner (vårdnivå C–D).

Kartläggning av hormonnivåer är centralt i utredningen inför behandling och har flera syften:

1. Ursprung (bark eller märg) fastställs.
2. Vissa hormonmönster i serum (t.ex. östrogen hos män) [156] och urinsteroidmönster [157] talar för malignitet.
3. Autonom kortisolproduktion medför risk för postoperativ Addisonkris vilket motiverar kortisonbehandling efter operation.
4. Vid uttalad kortisolöverproduktion kan hormonsänkande behandling ibland krävas för att minska den perioperativa risken.
5. Tumörens hormonproduktionsmönster kan användas som känslig markör i uppföljningen efter behandling.

Utredningen bör minst omfatta:

- dexametasonhämningstest
- DHEAS-värde
- elektrolytstatus
- metoxikatekolaminer i urin eller plasma
- urinsteroidprofil
- testosteron hos kvinnor
- aldosteron:renin-kvot vid hypertoni eller hypokalemi.

Urinsteroidprofil utförs med gaskromatografi eller masspektrometri och ger ett detaljerat mönster även av tumörens produktion av prekursorer. Lätt förhöjda nivåer av katekolaminer och metoxikatekolaminer är vanliga vid allvarlig sjukdom och måste värderas med vetskap om risk för falskt höga värden.

14.4 Behandling

Patienter med binjurebarkscancer bör endast behandlas vid enheter med stor erfarenhet av denna ovanliga, komplicerade och allvarliga sjukdom. Behandlingen är beroende av tumörens stadium och innebär ofta en kombination av kirurgiska, onkologiska och endokrinmedicinska metoder. Kirurgi är förstahandsalternativ vid resekabel tumör och kan även omfatta enstaka fjärrmetastaser efter noggrann stadievärdering. Onkologisk behandling utnyttjas för palliation men ges också postoperativt. Hormonstörningar kräver ofta steroidhämmande behandling, eller substitution efter kirurgi.

Remissversion

14.4.1 Kirurgi

Rekommendation

- Misstänkt binjurebarkscancer bör endast opereras på enheter med stor erfarenhet av avancerad binjurekirurgi, inkluderande multiorganresektioner *en bloc* och retroperitoneala ingrepp (++) (vårdnivå D).
- Misstänkt binjurebarkscancer bör opereras med öppen teknik. Laparoskopi kan dock övervägas om tumören är <6 cm och inte har tecken på överväxt (++) (vårdnivå D).
- Vid autonom kortisolöverproduktion ska kortison tillföras perioperativt (+++).

Tumören bör avlägsnas med god marginal, och man tar med omgivande fett och övriga engagerade organ. Regional lymfkörtelutrymning inkluderande njurhilus bör ingå i ingreppet.

Radikalt avlägsnande av tumören med intakt tumörkapsel (R0-resektion) är en förutsättning för god prognos. Detta innebär ofta *en bloc*-resektioner där man tar med angränsande organ och strukturer, speciellt njure, vena cava inf., pankreas, lever och kolon. Det måste finnas beredskap för detta, och vid inväxt i vena cava med tumörtromb behövs ibland venovenös bypass med hjärtlungmaskin. Överväxt på njuren är vanlig, så nefroadrenalektomi utförs ofta. Det går dock att lämna njuren om radiologi och perioperativa fynd visar att tumören går att avlägsna med god marginal utan nefrektomi. I utvalda fall kan partiell nefrektomi övervägas.

Den preoperativa kartläggningen bör drivas långt för att påvisa överväxt, speciellt för stora kärl så att ingreppet kan utföras med god teknik. Trots avancerad radiologi är tumörens påverkan på omgivningen ofta svårbedömd, och detaljvärdering görs intraoperativt. Öppen teknik underlättar bedömningen av engagerade organ och förenklar *en bloc*-resektioner. Binjurebarkscancrar är vanligen stora (medianstorlek 13–15 cm) men vid små malignitetsmisstänkta tumörer (< 6 cm) utan tecken på engagemang av omgivande strukturer kan laparoskopi vara ett alternativ, om det utförs enligt onkologiska principer.

Mer än hälften av alla patienter med binjurebarkscancer har kliniska tecken på hormonöverproduktion; kortisol är vanligast, ibland i kombination med androgener. Autonom kortisolproduktion är dock vanligt även när kliniska tecken saknas, och det måste uteslutas preoperativt med dexametasontest, eventuellt kombinerat med ACTH-bestämning. Hos dessa patienter är den kontralaterala binjuren supprimerad, vilket ger hypokortisolism när den kortisolproducerande tumören avlägsnats. Funktionen återkommer långsamt (flera månader) men störs av mitotanbehandling som ofta används i den onkologiska behandlingen av binjurebarkscancer (se nedan).

Trombosprofylax perioperativt och upp till 28 dagar postoperativt bör övervägas hos samtliga patienter som genomgår kirurgi för binjurebarkscancer.

14.4.2 Onkologisk behandling

14.4.2.1 Postoperativ behandling

Rekommendation

- Postoperativ (adjuvant) behandling rekommenderas inte efter operation för lågrisk binjurebarkscancer (stadium I–III, R0-resektion, och Ki-67 ≤ 10 %).

Remissversion

- Tilläggsbehandling rekommenderas efter operation för högrisk binjurebarkscancer (stadium I–III, R0,- R1 eller Rx-kirurgi, och Ki-67 >10 %). Patienten bör erbjudas att delta i ADIUVO2-studien med randomisering mellan mitotanbehandling med cytostatika (cisplatin + etoposid) och mitotanbehandling utan cytostatika. I annat fall rekommenderas mitotan med eller utan cytostatika (cisplatin + etoposid) enligt MDK-beslut, gärna som del i observationsarmen i ADIUVO2. Postoperativ mitotanbehandling bör påbörjas snarast efter operation och fortgå i minst 2 år, men inte längre än 5 år (+) (vårdnivå D).

14.4.2.1.1 Lågrisk binjurebarkscancer (stadium I–III, R0-kirurgi, och Ki-67 ≤ 10 %)

Vid Europeiska Endokrinologi-kongressen 2021 presenterades data från ADIUVO-studien där 91 patienter med lågrisk binjurebarkscancer (stadium I–III, R0-kirurgi och Ki-67 ≤ 10 %) randomiserades till mitotan (Lysodren) eller uppföljning [158]. Studien visade ingen skillnad i sjukdomsfri överlevnad eller total överlevnad mellan de båda grupperna. Studien har ännu inte publicerats i någon vetenskaplig tidsskrift.

14.4.2.1.2 Högrisk binjurebarkscancer (stadium I–III, R0, R1 eller Rx-kirurgi, och Ki-67 > 10 %)

Patienter med hög risk för återfall anses ha större värde av postoperativ mitotanbehandling. Rekommendationen är därför att patienter med högrisk binjurebarkscancer erbjuds postoperativ behandling inom ramen för ADIUVO2-studien, med mitotan i minst två år med eller utan cisplatin 60 mg/m^2 dag 1 och etoposid 100 mg/m^2 dag 1–3 i totalt 4 cykler à 21 dagar. Patienter som inte vill randomiseras till en behandlingsarm kan erbjudas att delta i en parallell observationsarm, förutsatt att man planerar för något av de två behandlingsalternativen.

Det bör observeras att mitotan har komplicerad farmakokinetik och frekventa biverkningar samt hämmar i princip all kortisolproduktion även i den normala binjuren. Mitotan bör därför endast ordineras av läkare med stor erfarenhet av behandlingen.

Behandlingen bör inledas med 2–3 g mitotan per dag, och dosen ökas sedan successivt tills plasmanivåerna av mitotan når det terapeutiska fönstret 14–20 mg/L. Mitotankoncentrationen i serum bör analyseras varje månad. Samtliga patienter ska få substitution med glukokortikoider och eventuellt tillägg av mineralkortikoid. Mitotan är en stark inducerare av CYP3A4, så man måste beakta interaktioner med andra mediciner och i många fall höja glukokortikoiddosen. Postoperativ strålbehandling har omdiskuterat värde. I en högrisksituation kan man som tillägg överväga det mot tumörbädden, men då helst inom ramen för studier [159].

14.4.2.2 Palliativ behandling

Rekommendation

Avancerad binjurebarkscancer ska i första hand behandlas med cytostatika i form av etoposid + doxorubicin + cisplatin, i kombination med mitotan (EDP-M) (+++) (vårdnivå D).

Vid progress eller toxicitet efter EDP-M bör patienten om möjligt inkluderas i en klinisk prövning eller erbjudas andra linjens behandling i form av streptozotocin i kombination med mitotan eller gemcitabin + kapecitabin (+) eller anti-PD-1/PD-L1-antikropp (vårdnivå D).

Det saknas randomiserade studier som definierar kirurgins roll vid metastaserad binjurebarkscancer. Enligt internationell konsensus rekommenderas dock att alla patienter som

Remissversion

bedöms vara aktuella för radikal kirurgi bör erbjudas sådan behandling. Enstaka studier har utvärderat systemisk behandling vid icke operabel binjurebarkscancer. Baserat på en randomiserad fas-III-studie rekommenderas kombinationsbehandling med cytostatika i form av etoposid, cisplatin och doxorubicin plus mitotan (EDP-M) som första linjens behandling [160]. Tillägg av EDP rekommenderas till patienter som fått återfall under pågående postoperativ mitotanbehandling och patienter med tumörer som primärt behandlats med mitotan men som uppvisar progress. För patienter vars tumörer svarar på EDP-M rekommenderas att man omvärderar möjligheten till radikal operation. Utöver EDP-M saknas effektiva behandlingar, så patienter med progress eller toxicitet på EPD-M bör erbjudas att ingå i en klinisk prövning. Enstaka patienter uppvisar stabil sjukdom eller tumörrespons vid behandling med streptozotocin i kombination med mitotan eller gemcitabin + kapecitabin, eller anti-PD-1/PD-L1-antikropp som andra linjens behandling. Det är inte känt hur länge behandling med mitotan ska erbjudas.

14.4.3 Steroidhämmande behandling

Vid endogent CS som kan ses vid binjurebarkscancer finns två behandlingar som båda hämmar steroidsyntes. Ketokonazol kan initieras med 200 mg x 2–3 per dygn. Behandlingen kräver noggrann uppföljning av kortisol i blod eller urin och leverprover samt initialt också uppföljning av QTc-intervall. Ofta behöver man justera dosen. Hypokortisolism kan ses (anorexi, trötthet, illamående, hypotoni, hypoglykemi med mera), vilket behöver åtgärdas genom att tillföra hydrokortison och tillfälligt sätta ut eller sänka dosen ketokonazol.

Eventuell levertoxicitet behöver övervakas med provtagning varje vecka under den första månaden (ASAT, ALAT, gamma-GT, ALP och bilirubin). Läkemedlet interagerar med en rad olika läkemedel genom att hämma CYP3A4 (se Fass). Ketokonazol sänker kortisol, och det kan bli aktuellt att lägga till hydrokortison; om målet är att helt hämma endogen kortisolsyntes är det i regel nödvändigt. Dosen kan behöva ökas för att få tillräcklig minskning av CS-symtom och normalisering av kortisolnivåer.

För patienter med binjurebarkscancer och CS kan man även överväga behandling med metyrapon. Behandlingen kan initieras med 250 mg x 3, och justeras utifrån kliniskt svar och normalisering av urin- eller s-kortisol. Nivån av kortisol behöver initialt kontrolleras varje vecka i urin eller serum. Hypokortisolism kan ses på samma sätt som vid behandling med ketokonazol och handläggs på motsvarande sätt. Återfall eller kvarvarande sjukdom efter kirurgi är det vanligaste skälet till att man initierar ketokonazol och metyrapon. De båda går också att kombinera.

14.5 Uppföljning

Rekommendation

Uppföljning med radiologi, biokemi och klinisk bedömning rekommenderas var 3:e månad i 2 år och därefter var 6:e månad i ytterligare minst 3 år. Syftet är att identifiera återfall av binjurebarkscancer (+) (vårdnivå D).

DT torax-buk-bäcken används för att utvärdera sjukdomsprogression eller återfall av binjurebarkscancer. Alternativt kan MR buk kombinerat med DT torax utnyttjas. Komplettering med ^{18}FDG-PET (PET-DT) kan övervägas [154], och vid speciella frågeställningar kan även ^{11}C-metomidat-PET-DT ge värdefull information. ^{18}F-CETO finns nu också tillgänglig med teoretiskt bättre spårsubstansegenskaper än ^{11}C-metomidat, men kliniskt vetenskapligt underlag

Remissversion

saknas ännu. Efter radikal resektion (R0) rekommenderas uppföljning med DT torax-buk alternativt DT torax + MR buk var 3:e månad i 2 år och därefter var 6:e månad i ytterligare 3 år. Pågående systemisk antitumoral behandling vid avancerad binjurebarkscancer ska utvärderas radiologiskt var 8:e–12:e vecka.

Biokemisk uppföljning baseras på tumörens hormonprofil vid den preoperativa utredningen, men analys av prekursorer genom urinsteroidprofilanalyser kan också ge en tidig biokemisk signal om återfall. Vid biokemisk eller klinisk misstanke om återfall eller progress är det motiverat med fördjupad bilddiagnostik med exempelvis PET-tekniker enligt ovan.

Remissversion

KAPITEL 15

Palliativ vård och insatser

Patienter som behöver palliativ vård och palliativa insatser bör handläggas enligt det nationella vårdprogrammet i palliativ vård. Registrering av vården i livets slutskede görs på https://palliativregistret.se/

Mer specifika kommentarer om omvårdnaden finns i avsnitt 16.9. Lindring av hormonella symtom vid metastaserat feokromocytom eller paragangliom i avancerat sent skede tas upp i avsnitt 13.4.3 och tabell 12. Lindring vid metastaserad binjurebarkscancer tas upp i till avsnitt 14.4.2 och 14.4.3, och det framgår att patientens allmäntillstånd avgör om man bör överväga fortsatt lindring av framför allt symtom på hyperkortisolism.

Remissversion

KAPITEL 16

Omvårdnad och rehabilitering

16.1 Psykosocialt stöd

Att få en cancerdiagnos innebär stora påfrestningar för patienten och dess närstående. Även om de flesta binjuretumörer är benigna kan diagnosen skapa oro. Därför bör vården identifiera de patienter och närstående som behöver psykosocialt stöd. Stödet kan innebära att hjälpa patienten att återupprätta tilltron till sin förmåga att återvända till vardags-, arbets- och samhällslivet. En kurator kan kopplas till teamet för att erbjuda patienten och de närstående stödsamtal. Dessutom kan kuratorn informera om olika samhälleliga rättigheter och kontaktvägar till olika myndigheter samt ge vägledning om ekonomiskt stöd.

16.2 Arbetssätt inom cancervården

Vårdprogrammet riktar sig till vård av patienter med binjuretumörer. Många av de patienter som får en binjuretumör har en benign sjukdom. Nedan beskrivs arbetssätt som alla patienter med malign sjukdom ska få tillgång till. Även patienter med benign sjukdom kan dock få tillgång till arbetssätten eftersom de kan göra att patienten blir mer delaktig i sin vård och får högre kontinuitet i vården.

16.3 Kontaktsjuksköterska

Utredning vid olika sjukdomar i binjurar innebär ofta en lång utredning med många provtagningar, belastningsundersökningar och röntgenundersökningar. Under utredningstiden och i väntan på MDK kan kontaktsjuksköterskan vara en bra kontakt för patienten.

Kontaktsjuksköterskan kan vid MDK förmedla och beskriva patientens och de närståendes frågor och problem som rör omvårdnaden, exempelvis smärta, nutrition, psykosociala frågor och elimination.

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken, med syftet att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821). Staten och Sveriges Kommuner och Regioner har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

Remissversion

16.4 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-vardplan/

Kontaktsjuksköterskan upprättar Min vårdplan (MVP) tillsammans med patienten vid diagnosbeskedet och då oftast i samband med ett mottagningsbesök. Om möjligt är kontaktsjuksköterskan med när patienten får sin diagnos. MVP uppdateras kontinuerligt och när patientens tillstånd eller planerna ändras. Planen uppdateras eller avslutas vid den vårdenhet som är ansvarig för patienten vid detta tillfälle.

MVP bör användas för patienter med binjurecancer. Den kan även vara värdefull för patienter med benigna sjukdomar i binjurar, som bedöms ha kronisk sjukdom, eftersom de genomgår samma utredningar. Att arbeta med *Patientkontrakt* kan då vara ett alternativ till MVP för att ge även dessa patienter trygghet och stöd. Se https://skr.se/skr/halsasjukvard/utvecklingavverksamhet/naravard/patientkontrakt.28918.html

16.5 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. Alla sådana överlämningar ska vara ”aktiva” för att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående.

Aktiva överlämningar sker mellan de olika enheter som deltar i patientens uppföljning eller vidare vård. Detta gäller även vid kroniska binjuresjukdomar. Det kan exempelvis handla om överlämning mellan sjuksköterskor på en endokrinologmottagning, kirurgisk mottagning eller onkologisk mottagning, och överlämning till en sjuksköterska i primärvården eller på ett sjukhem.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvaret till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Inledda åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i patientens journal och i Min vårdplan.

16.6 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar för att leva ett så bra liv som möjligt. Se nationellt vårdprogram för rehabilitering.

16.6.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela vårdprocessen, från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Validerade hälsoskattningsinstrument kan underlätta för att fånga patientens behov av stöd och rehabilitering (se cancerrehabilitering på RCC webbplats). Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. Cancerrehabilitering ska också ingå i Min vårdplan.

Remissversion

Patientens närstående kan också omfattas av rehabiliteringsinsatser, exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning enligt hälso- och sjukvårdslagen (SFS 2017:30) 5 kap. 7 §. Barnets behov av information, råd och stöd ska därför särskilt beaktas av vårdgivaren.

16.6.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. För att kunna göra strukturerade bedömningar finns det flera olika skattningsinstrument som går att använda, läs mer om bedömning av rehabiliteringsbehov på RCC:s webbplats.

Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner såsom sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

16.7 Omvårdnad efter kirurgi

16.7.1 Observationer

När patienten anländer till vårdavdelningen bör man kontrollera vitala parametrar och blodprover enligt vanliga postoperativa rutiner. För att tidigt kunna uppmärksamma sviktande vitala funktioner, och därmed kunna sätta in tidiga åtgärder, kan man använda NEWS http://www.vardhandboken.se/Texter/Bedomning-enligt-NEWS/Oversikt/ eller något annat instrument för att bedöma vitala parametrar. Sjuksköterskan bör vara extra observant på blodtrycket då det kan påverkas i samband med adrenalektomi.

De specifika omvårdnadsåtgärderna vid kirurgi av binjuretumörer utgår från binjurens hormonpåverkan. Följande kontroller bör göras:

- regelbunden kontroll av blodtryck och puls (förutom NEWS-kontroller)
- provtagning av natrium, kalium och kreatinin
- kontroll av vätskebalans
- specifik blodprovsprovtagning eller uppföljning av kortisol
- bedömning preoperativt med uppföljning postoperativt av endokrinolog.

Kontaktsjuksköterskan bör vara med vid utskrivning från vårdavdelningen.

16.8 Omvårdnad vid behandling med cytostatika

16.8.1 Illamående och kräkningar

Illamående och kräkningar är en vanlig och för många besvärlig biverkan vid cytostatika men kan också orsakas av grundsjukdomen i sig eller av andra mediciner som patienten tar. Cytostatikarelaterat illamående kan delas in i tre faser beroende på när symtomen uppstår: akut illamående med början 0–24 timmar efter behandling, fördröjt illamående med början efter 24 timmar och betingat (psykologiskt eller förväntat) illamående. En grundlig anamnes bör tas med

Remissversion

specifika frågor om illamående och kräkningar, dygnsvariation, nutritionsstatus, viktnedgång och psykosociala faktorer såsom ångest och oro samt vilka läkemedel patienten tar och om illamåendet och kräkningarna har någon relation till intag av ett visst läkemedel. De patienter som får cytostatika ska behandlas profylaktiskt enligt rekommendationerna för det läkemedlet. Dietistkontakt bör också sättas in vid behov.

16.8.2 Tarmfunktion

Vissa cytostatika kan orsaka diarré. Patienten bör då behandlas med antidiarroikum och vätska. Förstoppning är en annan vanlig biverkan av cytostatikabehandlingen eller av antiemetikabehandlingen. Patienten bör då rekommenderas fiberhaltig föda och eventuellt behandlas med tarmreglerande medel eller lavemang.

16.8.3 Mukosit

Inflammation och sårbildning i munslemhinnan är en vanlig biverkan av vissa cytostatika. Patienten bör därför informeras om vikten av god munhygien inklusive tandborstning två gånger per dag med en extra mjuk tandborste. Lokal behandling kan övervägas för att underlätta ätandet och främja välbefinnandet https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbu-kommentar/forebyggande-behandling-av-inflammationer-i-munnen-oral-mukosit-vid-cancerbehandling/.

16.8.4 Minskning av antalet vita blodkroppar

Vita blodkroppar försvarar mot infektioner. Mängden vita blodkroppar är som lägst 7–15 dagar efter cytostatikabehandlingen. För att minska risken för infektion och snabba på återhämtningen av vita blodkroppar kan injektion av Accofil, Nivestim eller Neulasta ordineras.

16.8.5 Fatigue

Fatigue kan orsakas av cancersjukdomen eller cytostatikabehandlingen. Fysisk aktivitet kan hjälpa mot trötthet , och träningen bör anpassas efter patientens dagsform under pågående behandling. Vila rekommenderas vid infektionskänslighet eller pågående infektion.

16.8.6 Håravfall

Alla cytostatika orsakar inte håravfall men cellbildningen i hårsäckarna skadas ofta under behandlingen. Följden kan bli att patienten tappar håret eller att håret blir tunnare. Håravfallet märks oftast 7–14 dagar efter behandlingen. När en patient ska starta en cytostatikabehandling med förväntat håravfall får hen en remiss för att prova ut en peruk.

16.8.7 Lukt- och smakförändringar.

Det är vanligt att lukt- och smaksinnet påverkas. Några råd är att välja kall mat och undvika metallbestick och sin favoriträtt. I övrigt får man pröva sig fram med salt och kryddor.

Remissversion

16.8.8 Neurologiska symtom

Vissa cytostatika kan ge neurologiska biverkningar i form av krypningar och nedsatt känsel i extremiteterna. Ibland kan patienten utveckla motoriska symtom med muskelsvaghet. Dessa biverkningar kan minska några månader efter avslutad behandling, men ofta är de irreversibla.

16.8.9 Hudreaktioner

Vid klåda, torr hud eller acneliknande utslag på armarna, benen eller bålen bör patienten vara försiktig med att exponera sig för solen samt undvika åtsittande kläder och skor. Huden kan smörjas med skonsamma hudvårdsprodukter eller återfettande krämer och salvor som innehåller karbamid.

16.8.10 Fertilitet

Både kvinnors och mäns fertilitet minskar eller upphör av cytostatikabehandling. Därför bör man ta upp frågan om fertilitetsbevarande åtgärder såsom nedfrysning av spermier eller ägg. Eventuell remiss till fertilitetsenhet bör utfärdas skyndsamt så att en eventuell åtgärd kan vidtas innan behandlingen startar [161].

16.9 Omvårdnad vid mitotanbehandling

Rekommendationer

- Patienten bör alltid bära med sig informationskortet: ”Livsviktigt information om kortisolbrist” samt uppmanas att berätta om sin sjukdom och behandling vid kontakt med andra vårdgivare, även tandläkare.
- Elektrolyter och blodtryck bör kontrolleras regelbundet för att upptäcka hypotoni och kortisolbrist
- Vid blodprovstagning för mitotankoncentration bör även övrig symtomkontroll genomföras.

Läkemedlet verkar genom att minska produktionen av hormonerna kortisol, aldosteron och androgener som alla produceras i binjurebarken, och därmed kan symtomen från binjurebarkscancern minska. Behandlingen är i tablettform.

Dosen kan komma att justeras efter blodprovstagning för mitotankoncentration i blodet.

Patienten bör svälja tabletterna med ett glas vatten under måltider, som helst är fettrika. Den totala dygnsdosen kan delas upp i två eller tre doser. Glömd dos ska inte kompenseras. Andra läkemedel och naturpreparat med johannesört kan påverka effekten av behandlingen.

Mitotan påverkar binjurarnas förmåga att producera det livsnödvändiga hormonet kortisol. Det är ett av kroppens viktigaste stresshormon och har betydelse för många funktioner, exempelvis ämnesomsättning och salt- och vätskebalans. Binjurarna tillverkar vanligtvis mest kortisol tidigt på morgonen och vid stress. En biverkan kan vara binjurebarkssvikt En förväntad biverkan är därför binjurebarkssvikt. För att kompensera den sviktande kortisolproduktionen behöver patienten samtidigt ta hydrokortisontabletter medan hen behandlas med mitotan.

Remissversion

En vanlig orsak till kortisolbrist är magsjuka (upprepade kräkningar och diarréer), infektioner och feber, men även stressituationer såsom en olycka eller operation. Vid dessa tillfällen ska patienten ta dubbla dosen hydrokortison och vara informerad om att hen kan behöva söka akut vård om symtom på kortisolbrist uppkommer. Sådana symtom kan vara trötthet, svaghet, muskelvärk, illamående, aptitlöshet, viktnedgång och lågt blodtryck. Vid svår kortisolbrist kan symtomen bli värre och patienten kan uppleva kräkningar, magsmärtor, diarréer, uttorkning och feber [162].

Biverkningar

Vanliga biverkningar är illamående och kräkning, diarré och trötthet (beskrivning finns under biverkningar av cytostatika). Yrsel kan förekomma. Patienten kan uppmanas att vara lite försiktig när hen t.ex. byter ställning från sittande till stående.

Koncentrationssvårigheter kan också vara en biverkning. Fysisk aktivitet, i den mån patienten orkar, kan dock förbättra minnet och den kognitiva förmågan. Patienten kan även få råd om att prioritera det som känns viktigast, att göra en sak i taget och planera in vilopauser. Andra tips är att skriva minneslistor och informera närstående om koncentrationssvårigheterna, så att de bättre förstår situationen.

Blodprovstagning

Fyra veckor efter Lysodrenbehandlingens start tas blodprover för att mäta koncentrationen av Lysodren. Därefter gör läkaren en individuell bedömning av hur ofta koncentrationsprov behöver tas. Blodprovet kan endast tas på mottagningen för endokrina tumörer, där det omhändertas på ett speciellt sätt och skickas för analys till särskilda laboratorium. I samband med att blodprovet tas kontrolleras även patientens blodtryck [159].

Remissversion

KAPITEL 17

Egenvård

Rekommendation

- Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning och vara uppmärksam på sina alkoholvanor (++++).
- Regelbunden fysisk aktivitet rekommenderas.
- Patiener med behov av viktminskning bör få professionellt stöd för att kunna gå ner i vikt.
- Patienter rekommenderas ett lågt eller måttligt saltintag (5–6 g/dygn).

Levnadsvanor bör diskuteras med alla patienter, både preoperativt och postoperativt. Hänvisa gärna till följande skrifter:

Hälsosamma levnadsvanor för dig som har eller har haft cancer.
https://www.swenurse.se/Levnadsvanor/Halsoframjande-omvardnad/halsosamma-levnadsvanor-for-dig-som-har-eller-har-haft-cancer/

Samtal om hälsa – en motivations guide för samtal om levnadsvanor och sjukdomsprevention.
http://www.hfsnatverket.se/static/files/1223/samtal-om-halsa_neutral-a4.pdf

Om detta är otillräckligt kan man kontakta en dietist eller annan profession i teamet kring patienten för rådgivning.

17.1 Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd för mötet med patienten och rekommendationer om olika typer av rådgivning: https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/slutliga-riktlinjer/levnadsvanor/.

17.2 Fysisk aktivitet

Omfattningen och typen av fysisk aktivitet bör vara anpassad till varje patient som behandlas för binjuretumör. Exempelvis kan en patient som är beroende av substitution av glukokortikoider behöva anpassa dosen och/eller tidpunkten för kortisonintag utifrån träningen: intensitet, duration och tid på dagen. Anpassningen är mycket individuell, och den patientansvariga läkaren behöver vara medveten om detta och informera patienter med binjurebarkssvikt.

Att vara fysiskt aktiv ökar välbefinnandet även hos patienter med en cancerdiagnos. Både muskelstärkande och konditionsinriktad fysisk aktivitet, till exempel cykling, simning eller vattengympa, jogging, dans eller gruppträningspass ger ökad puls och andning samt kan minska de cancerrelaterade symtomen såsom trötthet. Patienten bör anpassa träningen efter dagsformen under pågående behandling. Vid pågående infektion ska hen vila.

Remissversion

Patienten kan få stöd av en fysioterapeut och få ett recept på fysisk aktivitet, ett så kallat FaR (FYSS, 2017: http://www.fyss.se/far/om-fysisk-aktivitet-pa-recept-far/).

17.3 Rökning

Patienter som röker bör informeras om rökningens negativa effekt vid operation. De kan hänvisas till rökavvänjning via primärvården, till den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp eller till den nationella Sluta röka-linjen: 020-84 00 00 (http://slutarokalinjen.org)

17.4 Komplementär och alternativ medicin

Patienten bör informeras om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel. Ha en kontinuerlig dialog med patienten om sådan medicin, och frågan kan även belysas i samband med att man upprättar Min vårdplan. Läs mer på RCC webbplats, där finns även broschyr för nedladdning

17.5 Alkohol

Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar och patienter bör vara uppmärksamma på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Den som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 (www.alkohollinjen.se).

Remissversion

KAPITEL 18

Underlag för nivåstrukturering

Med nivåstrukturering av cancervård (och annan sjukvård) eftersträvar man att skapa ett sjukvårdssystem där varje åtgärd utförs på den mest lämpliga nivån, för att i första hand säkra hög behandlingskvalitet och patientsäkerhet, och i andra hand ta hänsyn till ekonomi, bekvämlighet och regionala förutsättningar. Man har därför identifierat fyra olika nivåer, inom vilka en patient kan befinna sig under olika faser av vårdförloppet. Det är viktigt att notera att den optimala vårdnivån kan variera över tid.

Följande vårdnivåer har etablerats:

A. Vårdcentraler, närsjukhus, palliativ vård.
B. Centrallasarett eller länssjukhus. Organspecialister med god kompetens att handlägga de flesta fall och möjlighet att delta i multidisciplinär konferens (MDK).
C. Universitetssjukhus. MDK inom sjukhuset med deltagande av relevanta subspecialister.
D. Enhet, i regel vid universitetssjukhus, som genomför högspecialiserad utredning eller behandling som inte kan erbjudas inom alla regioner.

Många patienter med binjuretumörer upptäcks initialt inom primärvården på grund av bilddiagnostiska fynd eller specifika symtom. De remitteras därefter för fortsatt utredning och behandling till nästa nivå (B eller C) enligt ovan. Alla patienter med binjuretumör ska diskuteras på en MDK, förutom de med binjureincidentalom som efter utredning befunnits benigna och utan hormonöverproduktion (C). Därefter kan sannolikt många patienter handläggas inom nivå A eller B, förutsatt att särskild kompetens finns där.

Viss bilddiagnostik bör utföras på särskilt specialiserade enheter (C eller D). Till dessa hör enheter med specifik PET-diagnostik för binjurar och enheter som utför binjurevenskateterisering eftersom det finns tecken på att kvaliteten på undersökningen blir högre om endast få individer genomför denna intervention [163].

Vissa kategorier av patienter med binjuretumörer bör definitivt handläggas på nivå D, bland annat patienter med vissa hormonproducerande binjuretumörer och samtliga patienter med malignitetsmisstanke.

I mars 2022 kungjordes Socialstyrelsens beslut om nationell högspecialiserad vård för avancerade binjuretumörer, vilket träder i kraft i april 2023. Beslutet omfattar ”utredning och eventuell kirurgi eller onkologisk behandling vid alla avancerade binjuretumörer; exempelvis, men inte uteslutande, tumörer över 6 cm i storlek och/eller med konstaterad malignitet”. Fyra enheter (Göteborg, Skåne, Stockholm och Uppsala) tilldelades vården. Samtidigt kungjordes Socialstyrelsens beslut om nationell högspecialiserad vård för huvud- och halsparagangliom. Två enheter (Skåne och Uppsala) tilldelades denna vård.

Remissversion

KAPITEL 19

Kvalitetsregister

19.1 Kvalitetsregister för binjuretumörer

Det finns i dagsläget inget specifikt kvalitetsregister för binjuretumörer. Däremot finns ett kirurgiskt kvalitetsregister (Scandinavian Quality Register for Thyroid, Parathyroid and Adrenal Surgery, SQRTPA https://sqrtpa.se/) i vilket samtliga patienter som genomgår binjurekirurgi ska registreras.

19.2 Cancerregistret

Alla maligna endokrina tumörer, men även tumörer med hormonöverproduktion (dvs. även benigna) ska registreras i Cancerregistret. För dessa behöver en separat A-anmälan upprättas elektroniskt via CanINCA eller på blankett.

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Det ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag, och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar landsting, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara maligna tumörsjukdomar utan det inkluderar även vissa tillstånd som är benigna, premaligna eller har oklar malignitetspotential.

För ytterligare information: https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerregistret/

Remissversion

KAPITEL 20

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

För misstänkta feokromocytom, paragangliom och binjurebarkscancer gäller de indikatorer och målnivåer som fastställts i Standardiserat vårdförlopp för neuroendokrina buktumörer (https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/neuroendokrina-buktumorer/standardiserat-vardforlopp-neuroendokrina-buktumorer/).

Följande process- och utfallsmått ska successivt implementeras. Insamling och redovisning kommer att göras inom Kunskapsstyrning hälso- och sjukvård. Samarbete och samordning sker mellan NVP och NPO Endokrinologi härvidlag.

Till detta kommer de effekt- och utfallsmått som ska tas fram relaterade till Socialstyrelsens beslut kring nationell högspecialiserad vård (NHV), vilket träder i kraft i april 2023. Dessa mått kan komma att överlappa med nedanstående förslag.

Processmått	**Mätetal**	**Källa**	**Nuläge**	**Mål**	**Kommentar**
Täckningsgrad binjure-operationer	Reg i SQRTPA	SQRTPA	?	100%	
Binjurebarkscancer	Ledtider	SIGNE	?	80% uppfyllnad	Idag ingår binjurar i SVF NET i buken
Binjurebarkscancer	Perioperativ vårdtid	SQRTPA	?	<?	Data eftersöks
Binjurebarkscancer	R0-resektion	SQRTPA	?	>?	Data eftersöks
Metastas i binjure	Perioperativ vårdtid	SQRTPA	?	<?	Data eftersöks
Metastas i binjure	R0-resektion	SQRTPA	?	>?	Data eftersöks
Feo/PGL	Ledtider	SIGNE	?	80% uppfyllnad	Idag ingår binjurar i SVF NET i buken

Remissversion

Feo/PGL	Perioperativ vårdtid	SQRTPA	?	<?	Data eftersöks
Feo/PGL	R0-resektion	SQRTPA	?	>?	Data eftersöks
PA	Perioperativ vårdtid	SQRTPA	?	<?	Data eftersöks
PA	Analys av CYP11B1 o B2 i PAD	SQRTPA??	?	>80%	Måste adderas i reg
CS	Perioperativ vårdtid	SQRTPA	?	<?	Data eftersöks

Utfallsmått	**Mätetal**	**Källa**	**Nuläge**	**Mål**	**Kommentar**
Binjurebarkscancer	5-årsöverlevnad	SoS	?	>?	Data eftersöks
Binjurebarkscancer	Andel åter i sysselsättning efter 6 månader	LISA	?	>?	Data eftersöks
Feo/PGL	5-årsöverlevnad	SoS	?	>?	Data eftersöks
PA	Post-op normal ARR	SQRTPA	?	>?	Data eftersöks
PA	Post-op normalt BT	SQRTPA	?	>?	Data eftersöks
CS	Andel åter i sysselsättning efter 12 månader	LISA	?	>?	Data eftersöks
CS	Kortisonbehandling 2 år post-op	LM-registret	?	<?	Data eftersöks

Remissversion

KAPITEL 21

Referenser

1. Park JR, Bagatell R, Cohn SL, Pearson AD, Villablanca JG, Berthold F, et al. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement From the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(22):2580-7.
2. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. World journal of surgery. 2008;32(6):964-70.
3. Lithner MZ, T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? (in Swedish). Vård i Norden1998.
4. Juhlin CC. Challenges in Paragangliomas and Pheochromocytomas: from Histology to Molecular Immunohistochemistry. Endocr Pathol. 2021;32(2):228-44.
5. Currás-Freixes M, Inglada-Pérez L, Mancikova V, Montero-Conde C, Letón R, Comino-Méndez I, et al. Recommendations for somatic and germline genetic testing of single pheochromocytoma and paraganglioma based on findings from a series of 329 patients. J Med Genet. 2015;52(10):647-56.
6. Mete O, Asa SL, Gill AJ, Kimura N, de Krijger RR, Tischler A. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas. Endocr Pathol. 2022;33(1):90-114.
7. Welander J, Andreasson A, Juhlin CC, Wiseman RW, Bäckdahl M, Höög A, et al. Rare germline mutations identified by targeted next-generation sequencing of susceptibility genes in pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(7):E1352-60.
8. Mete O, Erickson LA, Juhlin CC, de Krijger RR, Sasano H, Volante M, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. Endocr Pathol. 2022;33(1):155-96.
9. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(2):93-9.
10. Volpe C, Hamberger B, Zedenius J, Juhlin CC. Impact of immunohistochemistry on the diagnosis and management of primary aldosteronism: An important tool for improved patient follow-up. Scand J Surg. 2020;109(2):133-42.
11. Volpe C, Höög A, Ogishima T, Mukai K, Lu M, Thorén M, et al. Immunohistochemistry improves histopathologic diagnosis in primary aldosteronism. Journal of clinical pathology. 2013;66(4):351-4.
12. Williams TA, Gomez-Sanchez CE, Rainey WE, Giordano TJ, Lam AK, Marker A, et al. International Histopathology Consensus for Unilateral Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(1):42-54.
13. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. Endocrine reviews. 1995;16(4):460-84.

Remissversion

14. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. AJR Am J Roentgenol. 2008;190(5):1163-8.
15. Hammarstedt L, Muth A, Wangberg B, Bjorneld L, Sigurjonsdottir HA, Gotherstrom G, et al. Adrenal lesion frequency: A prospective, cross-sectional CT study in a defined region, including systematic re-evaluation. Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987). 2010;51(10):1149-56.
16. Muth A, Hammarstedt L, Hellstrom M, Sigurjonsdottir HA, Almqvist E, Wangberg B, et al. Cohort study of patients with adrenal lesions discovered incidentally. Br J Surg. 2011;98(10):1383-91.
17. Ahn SH, Kim JH, Baek SH, Kim H, Cho YY, Suh S, et al. Characteristics of Adrenal Incidentalomas in a Large, Prospective Computed Tomography-Based Multicenter Study: The COAR Study in Korea. Yonsei Med J. 2018;59(4):501-10.
18. Yeomans H, Calissendorff J, Volpe C, Falhammar H, Mannheimer B. Limited value of long-term biochemical follow-up in patients with adrenal incidentalomas-a retrospective cohort study. BMC Endocr Disord. 2015;15:6.
19. Ross NS, Aron DC. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med. 1990;323(20):1401-5.
20. Ahrén B, Werner S. Adrenala incidentalom diagnostiskt dilemma. Nya riktlinjer för utredning och behandling. Läkartidningen. 1996;93:3041-5 Stockholm: Läkartidningen; 1996 [Cited 2022-04-12]. Available from: https://lakartidningen.se/wp-content/uploads/OldPdfFiles/1996/12846.pdf.
21. Watari J, Vekaria S, Lin Y, Patel M, Kim H, Kang F, et al. Radiology report language positively influences adrenal incidentaloma guideline adherence. American journal of surgery. 2022;223(2):231-6.
22. Bujawansa S, Bowen-Jones D. Low investigation rate for adrenal incidentalomas. Endocrine. 2011;40(1):134-6.
23. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, 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.
24. Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, Chortis V, Davenport C, Bayliss S, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2016;175(2):R51-64.
25. Buitenwerf E, Korteweg T, Visser A, Haag C, Feelders RA, Timmers H, et al. Unenhanced CT imaging is highly sensitive to exclude pheochromocytoma: a multicenter study. Eur J Endocrinol. 2018;178(5):431-7.
26. Ohno Y, Sone M, Taura D, Yamasaki T, Kojima K, Honda-Kohmo K, et al. Evaluation of quantitative parameters for distinguishing pheochromocytoma from other adrenal tumors. Hypertens Res. 2018;41(3):165-75.
27. Sane T, Schalin-Jantti C, Raade M. Is biochemical screening for pheochromocytoma in adrenal incidentalomas expressing low unenhanced attenuation on computed tomography necessary? J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(6):2077-83.
28. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1992;75(3):826-32.

Remissversion

29. Olsen H, Nordenstrom E, Bergenfelz A, Nyman U, Valdemarsson S, Palmqvist E. Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: a multicenter study from Southern Sweden. Endocrine. 2012;42(1):164-73.
30. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? Eur J Endocrinol. 2015;173(4):M61-71.
31. Quayle FJ, Spitler JA, Pierce RA, Lairmore TC, Moley JF, Brunt LM. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. Surgery. 2007;142(4):497-502; discussion -4.
32. Bancos I, Tamhane S, Shah M, Delivanis DA, Alahdab F, Arlt W, et al. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2016;175(2):R65-80.
33. Suman P, Calcatera N, Wang CH, Moo-Young TA, Winchester DJ, Prinz RA. Preoperative adrenal biopsy does not affect overall survival in adrenocortical carcinoma. American journal of surgery. 2017;214(4):748-51.
34. Williams AR, Hammer GD, Else T. Transcutaneous biopsy of adrenocortical carcinoma is rarely helpful in diagnosis, potentially harmful, but does not affect patient outcome. Eur J Endocrinol. 2014;170(6):829-35.
35. Bancos I, Alahdab F, Crowley RK, Chortis V, Delivanis DA, Erickson D, et al. 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;175(6):R283-R95.
36. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. Cancer. 1950;3(1):74-85.
37. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;56(1):95-101.
38. Hammarstedt L, Muth A, Sigurjonsdottir HA, Almqvist E, Wangberg B, Hellstrom M, et al. Adrenal lesions in patients with extra-adrenal malignancy - benign or malignant? Acta Oncol. 2012;51(2):215-21.
39. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet. 2015;386(9996):913-27.
40. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, Delivanis DA, Khanna A, Prokop L, et al. Natural History of Adrenal Incidentalomas With and Without Mild Autonomous Cortisol Excess: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2019;171(2):107-16.
41. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger CJ, Chanson P, et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. Eur J Endocrinol. 2011;165(3):383-92.
42. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, et al. Adrenal Incidentaloma. Endocrine reviews. 2020;41(6).
43. Kamilaris CDC, Stratakis CA. An update on adrenal endocrinology: significant discoveries in the last 10 years and where the field is heading in the next decade. Hormones (Athens, Greece). 2018;17(4):479-90.
44. Hirsch D, Shimon I, Manisterski Y, Aviran-Barak N, Amitai O, Nadler V, et al. Cushing's syndrome: comparison between Cushing's disease and adrenal Cushing's. Endocrine. 2018;62(3):712-20.
45. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(12):847-75.

Remiss version

46. Ueland GA, Methlie P, Kellmann R, Bjorgaas M, Asvold BO, Thorstensen K, et al. Simultaneous assay of cortisol and dexamethasone improved diagnostic accuracy of the dexamethasone suppression test. Eur J Endocrinol. 2017;176(6):705-13.
47. El-Farhan N, Pickett A, Ducroq D, Bailey C, Mitchem K, Morgan N, et al. Method-specific serum cortisol responses to the adrenocorticotrophin test: comparison of gas chromatography-mass spectrometry and five automated immunoassays. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(5):673-80.
48. Chan KCA, Lit LCW, Law ELK, Tai MHL, Yung CU, Chan MHM, et al. Diminished Urinary Free Cortisol Excretion in Patients with Moderate and Severe Renal Impairment. Clinical Chemistry. 2004;50(4):757-9.
49. Mericq MV, Cutler GB, Jr. High fluid intake increases urine free cortisol excretion in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(2):682-4.
50. Besemer F, Pereira AM, Smit JW. Alcohol-induced Cushing syndrome. Hypercortisolism caused by alcohol abuse. The Netherlands journal of medicine. 2011;69(7):318-23.
51. 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;174(8):1041-9.
52. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, 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.
53. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, Della Casa S, Policola C, Palmieri S, et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(3):827-34.
54. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients. Surgery. 2006;140(6):943-8; discussion 8-50.
55. Carafone LE, Zhang CD, Li D, Lazik N, Hamidi O, Hurtado MD, et al. Diagnostic Accuracy of Dehydroepiandrosterone Sulfate and Corticotropin in Autonomous Cortisol Secretion. Biomedicines. 2021;9(7).
56. Dennedy MC, Annamalai AK, Prankerd-Smith O, Freeman N, Vengopal K, Graggaber J, et al. Low DHEAS: A Sensitive and Specific Test for the Detection of Subclinical Hypercortisolism in Adrenal Incidentalomas. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(3):786-92.
57. Yanase T, Oki Y, Katabami T, Otsuki M, Kageyama K, Tanaka T, et al. New diagnostic criteria of adrenal subclinical Cushing's syndrome: opinion from the Japan Endocrine Society. Endocrine journal. 2018;65(4):383-93.
58. Dixon RB, Christy NP. On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome. The American journal of medicine. 1980;68(2):224-30.
59. Kawamata A, Iihara M, Okamoto T, Obara T. Bone mineral density before and after surgical cure of Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma: prospective study. World journal of surgery. 2008;32(5):890-6.
60. Zeiger MA, Fraker DL, Pass HI, Nieman LK, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, et al. Effective reversibility of the signs and symptoms of hypercortisolism by bilateral adrenalectomy. Surgery. 1993;114(6):1138-43.
61. Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(3):912-9.

Remissversion

62. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(8):2807-31.
63. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. Lancet. 2008;371(9628):1921-6.
64. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(3):1045-50.
65. Ito Y, Takeda R, Karashima S, Yamamoto Y, Yoneda T, Takeda Y. Prevalence of primary aldosteronism among prehypertensive and stage 1 hypertensive subjects. Hypertens Res. 2011;34(1):98-102.
66. Chao CT, Wu VC, Kuo CC, Lin YH, Chang CC, Chueh SJ, et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism: an updated review. Annals of medicine. 2013;45(4):375-83.
67. Young WF, Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. J Intern Med. 2019;285(2):126-48.
68. Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies--a review of the current literature. Horm Metab Res. 2012;44(3):157-62.
69. Kayser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, van der Wilt GJ, Carel Bakx J, van der Wel MC, et al. Study Heterogeneity and Estimation of Prevalence of Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(7):2826-35.
70. Volpe C, Wahrenberg H, Hamberger B, Thorén M. Screening for primary aldosteronism in a primary care unit. Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS. 2013;14(3):212-9.
71. Sigurjonsdottir HA, Gronowitz M, Andersson O, Eggertsen R, Herlitz H, Sakinis A, et al. Unilateral adrenal hyperplasia is a usual cause of primary hyperaldosteronism. Results from a Swedish screening study. BMC Endocr Disord. 2012;12:17.
72. Westerdahl C, Bergenfelz A, Isaksson A, Nerbrand C, Valdemarsson S. Primary aldosteronism among newly diagnosed and untreated hypertensive patients in a Swedish primary care area. Scand J Prim Health Care. 2011;29(1):57-62.
73. Westerdahl C, Bergenfelz A, Isaksson A, Wihl A, Nerbrand C, Valdemarsson S. High frequency of primary hyperaldosteronism among hypertensive patients from a primary care area in Sweden. Scand J Prim Health Care. 2006;24(3):154-9.
74. Gkaniatsa E, Ekerstad E, Gavric M, Muth A, Trimpou P, Olsson DS, et al. Increasing Incidence of Primary Aldosteronism in Western Sweden During 3 Decades - Yet An Underdiagnosed Disorder. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(9):e3603-e10.
75. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol. 2005;45(8):1243-8.
76. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(1):41-50.
77. Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL, et al. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. JAMA. 2006;295(22):2638-45.

Remissversion

78. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. Archives of internal medicine. 2008;168(1):80-5.
79. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(1):51-9.
80. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Incidence of Atrial Fibrillation and Mineralocorticoid Receptor Activity in Patients With Medically and Surgically Treated Primary Aldosteronism. JAMA Cardiol. 2018;3(8):768-74.
81. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):1889-916.
82. Mulatero P, Tizzani D, Viola A, Bertello C, Monticone S, Mengozzi G, et al. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TOrino-GENetic forms). Hypertension. 2011;58(5):797-803.
83. Scholl UI, Stolting G, Schewe J, Thiel A, Tan H, Nelson-Williams C, et al. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II. Nat Genet. 2018;50(3):349-54.
84. Choi M, Scholl UI, Yue P, Bjorklund P, Zhao B, Nelson-Williams C, et al. K+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. Science (New York, NY). 2011;331(6018):768-72.
85. Scholl UI, Stolting G, Nelson-Williams C, Vichot AA, Choi M, Loring E, et al. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. eLife. 2015;4:e06315.
86. Zilbermint M, Xekouki P, Faucz FR, Berthon A, Gkourogianni A, Schernthaner-Reiter MH, et al. Primary Aldosteronism and ARMC5 Variants. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(6):E900-9.
87. Scholl UI, Goh G, Stolting G, de Oliveira RC, Choi M, Overton JD, et al. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. Nat Genet. 2013;45(9):1050-4.
88. Stowasser M, Gordon RD. Primary Aldosteronism: Changing Definitions and New Concepts of Physiology and Pathophysiology Both Inside and Outside the Kidney. Physiol Rev. 2016;96(4):1327-84.
89. Williams TA, Reincke M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. Eur J Endocrinol. 2018;179(1):R19-R29.
90. Song J, Wang L, Ng NN, Zhao M, Shi J, Wu N, et al. Development and Validation of a Machine Learning Model to Explore Tyrosine Kinase Inhibitor Response in Patients With Stage IV EGFR Variant-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Netw Open. 2020;3(12):e2030442.
91. Stowasser M, Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, Guo Z, McWhinney BC, et al. Comparison of Seated With Recumbent Saline Suppression Testing for the Diagnosis of Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):4113-24.
92. Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, Gordon RD, Xu S, Taylor PJ, et al. Seated saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism: a preliminary study. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(8):2745-53.

Remiss version

93. Thuzar M, Young K, Ahmed AH, Ward G, Wolley M, Guo Z, et al. Diagnosis of Primary Aldosteronism by Seated Saline Suppression Test-Variability Between Immunoassay and HPLC-MS/MS. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(3).
94. Mulatero P, Monticone S, Bertello C, Mengozzi G, Tizzani D, Iannaccone A, et al. Confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism. Horm Metab Res. 2010;42(6):406-10.
95. Gkaniatsa E, Sakinis A, Palmer M, Muth A, Trimpou P, Ragnarsson O. Adrenal Venous Sampling in Young Patients with Primary Aldosteronism. Extravagance or Irreplaceable? J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(5):e2087-e95.
96. Zhou Y, Wang D, Jiang L, Ran F, Chen S, Zhou P, et al. Diagnostic accuracy of adrenal imaging for subtype diagnosis in primary aldosteronism: systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2020;10(12):e038489.
97. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. Ann Intern Med. 2009;151(5):329-37.
98. Monticone S, Viola A, Rossato D, Veglio F, Reincke M, Gomez-Sanchez C, et al. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: towards a standardised protocol. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(4):296-303.
99. Jakobsson H, Farmaki K, Sakinis A, Ehn O, Johannsson G, Ragnarsson O. Adrenal venous sampling: the learning curve of a single interventionalist with 282 consecutive procedures. Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey). 2018;24(2):89-93.
100. Edwin B, Raeder I, Trondsen E, Kaaresen R, Buanes T. Outpatient laparoscopic adrenalectomy in patients with Conn's syndrome. Surgical endoscopy. 2001;15(6):589-91.
101. Fischer E, Hanslik G, Pallauf A, Degenhart C, Linsenmaier U, Beuschlein F, et al. Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(11):3965-73.
102. Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. Hypertension. 2007;50(5):911-8.
103. Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, Maiolino G, Cicala MV, Bisogni V, et al. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. Hypertension. 2013;62(1):62-9.
104. Fourkiotis V, Vonend O, Diederich S, Fischer E, Lang K, Endres S, et al. Effectiveness of eplerenone or spironolactone treatment in preserving renal function in primary aldosteronism. Eur J Endocrinol. 2013;168(1):75-81.
105. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, Young WF, Jr., Williams GH, Williams B, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. J Hypertens. 2011;29(5):980-90.
106. Saiki A, Otsuki M, Tamada D, Kitamura T, Mukai K, Yamamoto K, et al. Increased Dosage of MRA Improves BP and Urinary Albumin Excretion in Primary Aldosteronism With Suppressed Plasma Renin. Journal of the Endocrine Society. 2022;6(1):bvab174.
107. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. 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;5(9):689-99.

Remiss version

108. Muth A, Ragnarsson O, Johannsson G, Wangberg B. Systematic review of surgery and outcomes in patients with primary aldosteronism. Br J Surg. 2015;102(4):307-17.
109. van der Linden P, Steichen O, Zinzindohoue F, Plouin PF. Blood pressure and medication changes following adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: a follow-up study. J Hypertens. 2012;30(4):761-9.
110. Alvarez-Morujo RJ, Ruiz MA, Serafini DP, Delgado IL, Friedlander E, Yurrita BS. Management of multicentric paragangliomas: Review of 24 patients with 60 tumors. Head & neck. 2016;38(2):267-76.
111. Pellitteri PK, Rinaldo A, Myssiorek D, Gary Jackson C, Bradley PJ, Devaney KO, et al. Paragangliomas of the head and neck. Oral oncology. 2004;40(6):563-75.
112. Rana MU, Østhus AA, Heimdal K, Jebsen P, Revheim MR, Osnes TA. Head and neck paragangliomas in Norway, importance of genetics, updated diagnostic workup and treatment. Acta oto-laryngologica. 2021;141(3):303-8.
113. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet. 2007;44(2):81-8.
114. Binderup ML, Bisgaard ML, Harbud V, Moller HU, Gimsing S, Friis-Hansen L, et al. Von Hippel-Lindau disease (vHL). National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark. 3rd edition. Dan Med J. 2013;60(12):B4763.
115. Rednam SP, Erez A, Druker H, Janeway KA, Kamihara J, Kohlmann WK, et al. Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. Clin Cancer Res. 2017;23(12):e68-e75.
116. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. Clin Cancer Res. 2017;23(12):e46-e53.
117. Lattouf JB, Pautler SE, Reaume MN, Kim RH, Care M, Green J, et al. Structured assessment and followup for patients with hereditary kidney tumour syndromes. Can Urol Assoc J. 2016;10(7-8):E214-E22.
118. Schultz KAP, Rednam SP, Kamihara J, Doros L, Achatz MI, Wasserman JD, et al. PTEN, DICER1, FH, and Their Associated Tumor Susceptibility Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. Clin Cancer Res. 2017;23(12):e76-e82.
119. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(9):2990-3011.
120. Manoharan J, Albers MB, Bartsch DK. The future: diagnostic and imaging advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. Endocrine-related cancer. 2017;24(10):T209-T25.
121. Muth A, Crona J, Gimm O, Elmgren A, Filipsson K, Stenmark Askmalm M, et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. J Intern Med. 2019;285(2):187-204.
122. Burnichon N, Rohmer V, Amar L, Herman P, Leboulleux S, Darrouzet V, et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(8):2817-27.
123. Falhammar H, Kjellman M, Calissendorff J. Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: a study of 94 cases from a single center. Endocrine connections. 2018;7(1):186-92.

REMISSVERSION

124. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):1915-42.
125. Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. Clin Chem. 2014;60(12):1486-99.
126. Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2012;48(11):1739-49.
127. Willemsen JJ, Sweep CG, Lenders JW, Ross HA. Stability of plasma free metanephrines during collection and storage as assessed by an optimized HPLC method with electrochemical detection. Clin Chem. 2003;49(11):1951-3.
128. Wang K, Gao X, Zhang W, Sun N, Xie L, Cong H, et al. Study of stability and interference for catecholamines and metanephrines, 3-methoxytyramine: key point of an accurate diagnosis for pheochromocytoma and paraganglioma. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. 2021;81(7):564-72.
129. Peitzsch M, Mangelis A, Eisenhofer G, Huebner A. Age-specific pediatric reference intervals for plasma free normetanephrine, metanephrine, 3-methoxytyramine and 3-O-methyldopa: Particular importance for early infancy. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2019;494:100-5.
130. Eisenhofer G, Peitzsch M, Kaden D, Langton K, Mangelis A, Pamporaki C, et al. Reference intervals for LC-MS/MS measurements of plasma free, urinary free and urinary acid-hydrolyzed deconjugated normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2019;490:46-54.
131. Guichard JP, Fakhry N, Franc J, Herman P, Righini CA, Taieb D. Morphological and functional imaging of neck paragangliomas. European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases. 2017;134(4):243-8.
132. van den Berg R, Verbist BM, Mertens BJ, van der Mey AG, van Buchem MA. Head and neck paragangliomas: improved tumor detection using contrast-enhanced 3D time-of-flight MR angiography as compared with fat-suppressed MR imaging techniques. AJNR American journal of neuroradiology. 2004;25(5):863-70.
133. Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, Harrison EG, Jr. Carotid body tumor (chemodectoma). Clinicopathologic analysis of ninety cases. American journal of surgery. 1971;122(6):732-9.
134. Di Stasio GD, Cuccurullo V, Cascini GL, Grana CM. Tailored molecular imaging of pheochromocytoma and paraganglioma: which tracer and when. Neuroendocrinology. 2022.
135. Fisch U. Infratemporal fossa approach to tumours of the temporal bone and base of the skull. The Journal of laryngology and otology. 1978;92(11):949-67.
136. Vyakaranam AR, Crona J, Norlén O, Hellman P, Sundin A. (11)C-hydroxy-ephedrine-PET/CT in the Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. Cancers. 2019;11(6).
137. Taieb D, Pacak K. Current experts' views on precision nuclear medicine imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2019;46(11):2223-4.

Remissversion

138. Sethi RV, Sethi RK, Herr MW, Deschler DG. Malignant head and neck paragangliomas: treatment efficacy and prognostic indicators. American journal of otolaryngology. 2013;34(5):431-8.
139. Krych AJ, Foote RL, Brown PD, Garces YI, Link MJ. Long-term results of irradiation for paraganglioma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006;65(4):1063-6.
140. Mendenhall WM, Amdur RJ, Vaysberg M, Mendenhall CM, Werning JW. Head and neck paragangliomas. Head & neck. 2011;33(10):1530-4.
141. Baudin E, Goichot B, Berruti A, Hadoux J, Moalla S, Laboureau S, et al. 567O First International Randomized Study in Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paragangliomas (FIRSTMAPPP): An academic double-blind trial investigating sunitinib. Annals of Oncology. 2021;32:S621.
142. Guss ZD, Batra S, Limb CJ, Li G, Sughrue ME, Redmond K, et al. Radiosurgery of glomus jugulare tumors: a meta-analysis. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;81(4):e497-502.
143. Ayala-Ramirez M, Palmer JL, Hofmann M-C, de la Cruz M, Moon BS, Waguespack SG, et al. Bone Metastases and Skeletal-Related Events in Patients With Malignant Pheochromocytoma and Sympathetic Paraganglioma. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;98(4):1492-7.
144. van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EP. (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and phaeochromocytoma: systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;80(4):487-501.
145. 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;175(4):R135-45.
146. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. Eur J Endocrinol. 2016;174(5):G1-g10.
147. Assié G, Jouinot A, Fassnacht M, Libé R, Garinet S, Jacob L, et al. Value of Molecular Classification for Prognostic Assessment of Adrenocortical Carcinoma. JAMA oncology. 2019;5(10):1440-7.
148. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, et al. 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;179(4):G1-G46.
149. Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, Gueorguiev M, Drake W, Grossman AB, et al. Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. AJR Am J Roentgenol. 2011;196(6):W706-14.
150. Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? J Am Coll Surg. 2006;202(3):423-30.
151. Boland GW, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, Goehler AG, Blake MA, Hahn PF, et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. Radiology. 2011;259(1):117-26.
152. Groussin L, Bonardel G, Silvera S, Tissier F, Coste J, Abiven G, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical

Remiss version

tumors: a prospective study in 77 operated patients. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(5):1713-22.
153. Sundin A. Imaging of adrenal masses with emphasis on adrenocortical tumors. Theranostics. 2012;2(5):516-22.
154. Ardito A, Massaglia C, Pelosi E, Zaggia B, Basile V, Brambilla R, et al. 18F-FDG PET/CT in the post-operative monitoring of patients with adrenocortical carcinoma. Eur J Endocrinol. 2015;173(6):749-56.
155. Silins I, Sundin A, Nordeman P, Jahan M, Estrada S, Monazzam A, et al. Para-chloro-2-[(18)F]fluoroethyl-etomidate: A promising new PET radiotracer for adrenocortical imaging. International journal of medical sciences. 2021;18(10):2187-96.
156. Hennings J, Lindhe O, Bergstrom M, Langstrom B, Sundin A, Hellman P. [11C]metomidate positron emission tomography of adrenocortical tumors in correlation with histopathological findings. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(4):1410-4.
157. Taylor DR, Ghataore L, Couchman L, Vincent RP, Whitelaw B, Lewis D, et al. A 13-Steroid Serum Panel Based on LC-MS/MS: Use in Detection of Adrenocortical Carcinoma. Clin Chem. 2017;63(12):1836-46.
158. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P, Libe R, Lacroix A, Kastelan D, et al. Results of the ADIUVO Study, the First Randomized Trial on Adjuvant Mitotane in Adrenocortical Carcinoma Patients. Journal of the Endocrine Society. 2021;5(Suppl 1):A166-A7.
159. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, Haak HR, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant phaeochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2020;31(11):1476-90.
160. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A, Claps M, Daffara F, Loli P, et al. Long-Term Outcomes of Adjuvant Mitotane Therapy in Patients With Radically Resected Adrenocortical Carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(4):1358-65.
161. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(19):1994-2001.
162. Khan TS. New Diagnostic and Therapeutic Approaches in Adrenocortical Cancer [Doctoral thesis, comprehensive summary]. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis; 2004.
163. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. Hypertension. 2014;63(1):151-60.

Remiss version

KAPITEL 22

Vårdprogramgruppen

22.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

22.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Zedenius Jan, ordförande, överläkare/professor, Medicinsk enhet bröst, endokrina tumörer och sarkom, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Andersson Faanny, patientrepresentant, RCC Sydöst

Calissendorff Jan, överläkare/docent, Medicinsk enhet endokrinologi, Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm, RCC Stockholm/Gotland

Crona Joakim, specialistläkare/docent, Onkologisk endokrinologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Dahlqvist Per, överläkare/docent, Medicincentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Gimm Oliver, överläkare/professor, Kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset Linköping, RCC Sydöst

Hellman Per, överläkare/professor, Institutionen för kirurgiska vetenskaper, Uppsala universitet, Sektionen för endokrinkirurgi, kirurgkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, RCC Uppsala/Örebro

Hennings Joakim, överläkare/docent, Institutionen för kirurgiska och perioperativa vetenskaper, Umeå universitet, Område Kirurgi, Östersunds sjukhus, RCC Norr

Joelsson Marie, kontaktsjuksköterska/forskningssjuksköterska, endokrinkirurgiskt team, kirurgiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund

Johansson Gudmundur överläkare/professor, Institutionen för Medicin, Sahlgrenska akademin, Göteborgs universitet, Sektionen för endokrinologi, diabetes och metabolism, Område medicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset, RCC Väst

Juhlin Christofer, specialistläkare/docent, patolog, Avdelningen för klinisk patologi och cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Lindgren Ola G, överläkare/PhD, Endokrinmottagningen, Skånes universitetssjukhus, Lund, RCC Syd

Muth Andreas, överläkare/docent, Endokrin- och sarkomkirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Remissversion

Nordenström Erik, överläkare/docent, kirurgiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund

Olsen Henrik, överläkare/PhD, Endokrinologiska enheten, Skånes universitetssjukhus, Lund

Olsson Tommy överläkare/ professor, Medicincentrum Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Orrsveden Karin, specialistsjuksköterska inom onkologi, kontaktsjuksköterska neuroendokrina tumörer, Medicinsk enhet bröst, endokrina tumörer och sarkom, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Ragnarsson Oskar, överläkare/docent, Sektionen för endokrinologi, diabetes och metabolism, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

Sundin Anders, överläkare/professor, Radiologi, Institutionen för kirurgiska vetenskaper, Uppsala universitet, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Tham Emma, överläkare/PhD, Klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Wahlberg Jeanette, överläkare/docent, Endokrinologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Volpe Cristina, överläkare/PhD, Medicinsk enhet endokrinologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

22.3 Adjungerade författare

Granberg Riselda, endokrinonkologisk sjuksköterska, kontaktsjuksköterska NET, Medicinsk enhet bröst, endokrina tumörer och sarkom, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Lidegran Mats, överläkare/PhD, Medicinsk enhet huvud hals lunga hud, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Augustinis Sakinis, överläkare radiologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Britt Skogseid, överläkare/professor Uppsala universitet

Sundlöv Anna, bitr. överläkare, Endokrina tumörer och isotopterapi, VO Hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund

22.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Wängberg Bo, överläkare/adjungerad professor, Sektionen för endokrinkirurgi, verksamhetsområde kirurgi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Granlund Hjelm Emma, samordnande kontaktsjuksköterska för endokrina tumörer och sarkom, RCC Stockholm/Gotland

22.5 Jäv och andra bindningar

Inga medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum i Sydöst.

Remissversion

22.6 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Jan Zedenius till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversion

BILAGA 1

Kvalitetsdokument för patologi

23.1 Patologins roll i den diagnosiska processen

Patologens bedömning av lesioner i binjuren är en sammansatt process som innefattar makroskopiska, mikroskopiska och molekylära analyser. Det finns en kliniskt accepterad gråzon när det gäller tumörernas malignitetspotential. Om det inte finns definitiva bevis på en malign tumör (såsom fjärrmetastaser) bygger patologens bedömning i stället på en sammanvägning av en rad ”riskkriterier”. Detta, i kombination med låga patientvolymer, gör att binjuretumörer bör diagnostiseras av ett mindre antal subspecialiserade patologer.

23.2 Klassificering av tumören

Binjuretumörer klassificeras enligt WHO 2022 [1, 2] Binjurebarkscancer, feokromocytom och paragangliom ska även stadieindelas enligt TNM (AJCC’s 8:e upplaga 2017) [3].

23.3 Utskärningsanvisningar

Biopsier mäts och bäddas i sin helhet. Operationspreparat (resektat) skärs ut enligt följande:

- För operationspreparat från binjure och paragangliom anges preparatvikt (gram), primärtumörens eller primärtumörernas lokalisation, storlek i tre dimensioner (millimeter) och avstånd till närmsta resektionsrand.
- Makroskopiskt anges eventuell multifokalitet, tumörens snittyta, färgton, eventuell nekros, synbara tecken på kapselbrott eller extraadrenal extension i angränsande fettvävnad, liksom direkt inväxt i vena cava inferior. För patienter med kända ärftliga syndrom (med konstitutionella mutationer i framför allt NF1, MEN2, VHL och/eller SDHx) bör stor noggrannhet fästas vid eventuell multifokalitet samt breddökning av märgskiktet (adrenomedullär hyperplasi, AMH), där binjuremärgen upptar mer än en tredjedel av binjurens totala tjocklek i tvärsnitt. Därtill bör förekomst av makroskopiskt synlig märgvävnad i binjurevingarna noteras, vilket också indikerar AMH.
- För binjurebarkslesioner är bedömning av antalet patologiskt synbara barknoduli viktig för att skilja mellan adenom och hyperplasi. Alla uppdrivningar i binjurebarken utöver huvudlesionen bör beskrivas och fraktioneras till mikroskopi. Kortisolproducerande lesioner tenderar att vara brandgula i färgtonen medan aldosteronproducerande noduli ofta uppvisar en klassisk kanariegul snittyta.
- Skivor tas från tumören eller tumörerna, närmaste resektionsrand och eventuella regionala lymfkörtlar. Storsnitt kan vara av värde vid större lesioner med multifokala expansioner mot kapseln, men delar av tumören bör finnas tillgänglig i konventionella kassetter för immunhistokemisk utredning.

Remissversion

Alla lymfkörtlar i vidhängande vävnad bäddas.

23.4 Analyser

Biopsier och utskurna vävnadsblock paraffinbäddas, snittas och färgas med hematoxylin-eosin. Malignitetsmisstänkta tumörer ska färgas immunhistokemiskt för att säkerställa diagnos och ursprung.

Malignitetsmisstänkta lesioner i binjurebark bör verifieras med antikroppar mot barkmarkörer, t.ex. melan A, inhibin-alfa, SF1 och kalretinin [4, 5]. Därtill bör åtminstone kromogranin-A undersökas för att utesluta feokromocytom. Synaptofysin är i detta avseende en olämplig färgning eftersom denna markör ofta är positiv även i barklesioner. Keratinmarkörer är generellt negativa i barktumörer. Ki-67 (MIB1) bör undersökas för att ange proliferationsindex. Endotelcellsmarkörer (CD31, CD34 och/eller ERG) är värdefulla vid utredning av misstänkta foci med kärlinvasion, och Van Gieson-histokemi kan vara till hjälp vid bedömning av kapselbrott.

För feokromocytom och paranganglion bör immunhistokemi inkludera chromogranin A, synaptofysin, CD56, S100 och Ki-67 (MIB1)[1, 6]. S100 används för att identifiera s.k. satellitceller/sustentacular cells, stödjeceller i utkanten av de klassiska Zellballen-strukturerna (tumörnästen). Observera att en undergrupp av pheochromocytom och paragangliom även kan färga in nukleärt för S100. Färgning mot tyrosin-hydroxylas (TH) är oftast positiv i funktionella pheochromocytom och sympatiska paragangliom. Även dopamin-β-hydroxylas är en användbar markör i sammanhanget, eftersom vissa icke-funktionella feokromocytom och sympatiska paragangliom kan sakna TH-immunoreaktivitet. Cytokeratin-färgningar är negativa i pheochromocytom och paragangliom. De keratin-positiva lesioner med neuroendokrin profil som ses i cauda equina benämns numera som ”cauda equina neuroendocrine tumor (cauda equina-NET) snarare än ”cauda equina-paragangliom” [1]. Dessa tumörer uppvisar ej GATA3-positivitet och är ej associerade med genetiska syndrom på samma sätt som konventionella paragangliom, vilket gör namnbytet logiskt. På samma sätt har entiteten ”gangliocytiskt paragangliom” som ofta uppstår i duodenum ersatts av termen ”composite gangliocytoma/neuroma and neuroendocrine tumor (CoGNET)”, då även denna tumör uppvisar keratinpositivitet inom den neuroendokrina komponenten, samt därtill färgar in negativt för GATA3 men ofta ses med inmärkning mot somatostatin, serotonin och/eller vasoaktiv intestinal polypeptid (VIP) [1].

Beroende på klinisk frågeställning, tumörlokalisation och mikroskopiska fynd, kan ytterligare immunhistokemiska analyser utföras. SDHB-immunohistokemi har visat sig korrelera till underliggande mutation i SHDx-isoformer, och kan därför vara värdefull vid utvärdering av framför allt paragangliom när man väljer fall för närmare genetisk utredning [7, 8]. Carbonic anhydrase IX (CAIX) kan även vara värdefull för att identifiera tumörer som uppvisar underliggande VHL-mutation, och Inhibin-alfa kan också övervägas för att detektera tumörer som har mutation i gener som kopplas till pseudohypoxi-klustret (med en ökad risk för framtida metastasering jämfört med tumörer som uppvisar mutationer i kinas-relaterade gener) [9, 10].

För ovanliga diagnoser (ganglieneurinom, myelolipom och schwannom) kan tilläggsanalyser med diagnos-specifika antikroppar nyttjas.

Vid metastatisk tumörsjukdom (förekomst av kromaffina celler utanför märg eller paraanglier) kan färgning för chromogranin A, synaptofysin, CD56 och GATA3 ge viss vägledning om

Remissversion

metastaserande pheochromocytom. Observera att här finns en stor likhet i den aktuella profilen jämfört med andra neuroendokrina tumörer (NET), och så en biopsiverifierad metastas av pheochromocytom och paragangliom bör om möjligt även inkludera information om epitelial markör (AE1/AE3), CDX2, serotonin (tunntarms-NET), PDX1 (NET från pankreas ellerövre GI) och TTF1 (lunga, och thyroidea)[11]. Då keratinmarkörer är negativa i pheochromocytom och paragangliom kan ett positivt utfall indikera neuroendokrin tumör med annan primaritet än binjuremärgellerparaganglier.

Vid misstanke om metastas till binjuren från primärtumör i annat organ bör immunhistokemi dels inkludera ett mindre antal bark- och märgmarkörer enligt ovan för att säkert utesluta ursprung på platsen, och dels inrikta sig på att verifiera primärtumörens ursprung. Vanligast är metastaserande njurcancer av klarcellig typ samt adenocarcinom från lunga så för att täcka in allt används en panel bestående en eller flera njur- (EMA, vimentin, CD10, PAX8, RCC) samt lung-markörer (TTF1, CK7 Napsin A) vara heltäckande. Övriga metastaser färgas med sedvanligt organspecifika markörer som är kända enligt gängse litteratur.

I de fall laboratoriet saknar rekommenderade antikroppar bör fallet skickas för konsultation. Endokrinpatologer med tillgång till dessa färgningar finns tillgängliga på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna och Akademiska sjukhuset i Uppsala.

23.5 Information i remissens svarsdel

Makroskopisk beskrivning

Makrobeskrivningen följer utskärningsanvisningarna ovan.

Mikroskopiutlåtande

Lesioner i binjurebark

Binjurebarkslesioner utgörs oftast av binjurebarksadenom eller binjurebarkshyperplasi, medan binjurebarkscancer är ovanlig. Distinktionen mellan benigna och maligna barktumörer är i många fall svår att göra, och i vissa fall kan man få ledtrådar via tumörens storlek (binjurebarkscancer nästan alltid >4 cm) och/eller förekomst av preoperativt avgjord radiologisk misstanke om tumörspridning (inväxt i vena cava inferior och/eller lokal lymfadenopati).

Ett mikroskopiutlåtande för binjurebarkslesioner lesioner ska innefatta de parametrar som krävs för att korrekt uppskatta av lesionens maligna potential enligt specifika Weiss-, Lin-Weiss-Bisceglia- eller Wieneke-kriterier. Enligt WHO 2022 kan även de så kallade Helsinki- och retikulin-algoritmerna ingå som hjälpmedel i bedömningen av binjurebarkstumörer, även om de som prognostiska verktyg är yngre och har färre validerande studier bakom sig [12, 13]. Nedan följer parametrar som oavsett klassifikationssystem är av värde vid utvärderingen av binjurebarkstumör:

1. Förekomst av multicentricitet.

Remissversion

2. En generell histologisk beskrivning av lesionen eller lesionernas utseende såsom växtmönster och cytologiska attribut där fördelningen mellan a) fascikulata-liknande celler med låg kärna:cytoplasma-kvot och lipidrik cytoplasma och b) reticularis-liknande eosinofila celler kan ge utslag på den s.k. Weiss-skalan. Vidare kommenteras eventuell förekomst av oxyfila celler, pleomorfism, mitostaloch äkta tumörnekros.
3. Förekomst av tumörkapsel.
4. Förekomst av kapselinfiltration.
5. Förekomst av blodkärlsinvasion inom kapselplanoch sinusoidalt.
6. Förekomst av extraadrenal extension (oftast fettväv).
7. Weiss-klassifikation, Helsinki-algoritmen, retikulin-algoritmen, Lin-Weiss-Bisceglia-klassifikation (oxyfila tumörer).
8. Wieneke-klassifikation (pediatriska tumörer).
9. Förekomst av tumörväxt i resektionsytor.
10. Relevanta patologiska förändringar i icke-tumoröst parenkym (adrenomedullär hyperplasi, inflammation etc.)
11. Vid medföljande lymfkörtlar antal och status.
12. I fall med lymfkörtelmetastaser, den största metastasens storlek, samt förekomst av periglandulär växt.

Stratifiering av malign potential i binjurebarkstumörer

Den ursprungliga versionen av Weiss-klassifikationen är enligt WHO 2022 den äldsta histologiska algoritm som rekommenderas vid bedömning av binjurebarkstumörer och deras maligna potential [2, 14]. Det finns även en omarbetad version (”modified Weiss”) som inte har fått lika stort genomslag.

Om lesionen är onkocytär (>90% av tumörcellsandelen) används istället den alternativa klassifikationsmodellen enligt Lin-Weiss-Bisceglia, eftersom dessa tumörer, benigna som maligna, genom sin oxyfila karaktär alltid får tre poäng i Weiss-klassifikationen (för nukleär atypi, <25% klara celler och diffust växtmönster) [2, 15] Helsingfors-modellen (som även inkluderar proliferations-index med Ki-67-antikropp) samt retikulin-algoritmen (som använder sig av retikelfärgning) går att applicera på konventionella såväl som oxyfila tumörer. Även ovanliga subtyper av binjurebarkstumörer existerar, t. ex. myxoida varianter, men det är inte känt om dessa tumörer kan klassificeras via en konventionell Weiss-gradering.

Weiss-klassifikationen utgår från nio histologiska parametrar, där förekomst av varje enskild parameter ger ett poäng på Weiss-skalan (Tabell 1). Tre eller fler poäng indikerar malign potential.

Tabell 1. Den ursprungliga Weiss-klassifikationen [14].

Remissversion

Histologisk parameter	Poäng
Nukleär atypi (Fuhrman-grad III eller IV)	1 poäng
> 5 mitoser/50 high power field	1 poäng
Förekomst av atypiska mitoser	1 poäng
Klara/vakuolförande celler utgör < 25 % av tumören	1 poäng
Kompakt växtsätt (diffus arkitektur) i > 30 % av tumören*	1 poäng
Förekomst av tumörnekros	1 poäng
Venös invasion (enbart i eller utanför kapselplan)	1 poäng
Sinusoidal invasion (inom tumören)	1 poäng
Kapselinvasion	1 poäng

Summa 3 poäng eller mer indikerar malign potential.
*Kan faciliteras via retikelfärgning (Gordon-Sweet).

Lin-Weiss-Bisceglia-klassifikationen ska enbart användas om lesionen är onkocytär (definieras som >90% onkocytära celler enligt WHO 2022). Hit räknas inte adrenokortikala lesioner med antytt eosinofil cytoplasma (retikularis-liknande celler), utan cellerna måste uppvisa stor, bulkig och i varierande grad granulerad cytoplasma. Klassifikationen är uppbyggd kring ”major criteria” (översättes till ”huvudsakliga kriterier”) och ”minor critera” (översättes till ”mindre kriterier”) enligt nedan:

Tabell 2. Lin-Weiss-Bisceglia-klassifikationen för oxyfila adrenokortikala tumörer [15].

Huvudsakliga kriterier
> 5 mitoser/50 high power fields
Förekomst av atypiska mitoser
Venös invasion (enbart i eller utanför kapselplan)
Mindre kriterier
Tumör > 10 cm eller > 200 gram
Förekomst av tumörnekros
Sinusoidal invasion (inom tumören)
Kapselinvasion

Förekomst av minst ett av de huvudsakliga kriterierna är förenligt med onkocytär adrenokortikal cancer.
Om enbart mindre kriterier (ett eller flera) uppfylls utgörs tumören av en onkocytär adrenokortikal tumör med oklar malign potential.

Wieneke-klassifikationen är framtagen för bedömning av malignitetspotential avseende binjurebarkstumörer hos pediatriska patienter, då den ursprungliga Weiss-algoritmen leder till en överdiagnostik av binjurebarkscancer i pediatriska populationer, visat i studier där tumörer med benigna förlopp och lång uppföljningstid erhållit falskt för höga Weiss-poäng.

Remissversion

Tabell 3. Wieneke-klassifikationen för pediatriska binjurebarkstumörer [16] -Weiss

Parameter	Poäng
Tumörvikt > 400 g	1p
Tumörstorlek > 10.5 cm	1p
Periadrenal extension eller inväxt i intilliggande organ	1 p
Invasion av v. cava	1 p
Kärlinvasion	1 p
Kapselinvasion	1 p
Tumörnekros	1 p
> 15 mitoser per 4 mm2	1 p
Atypiska mitoser	1 p
Total poäng	**9 p**

Malignt beteende: ≥ 4 p

Okänd malignitetspotential: 3 p

Benignt beteende: ≤ 2 p

Helsinki-algoritmen är en viktad poängskala där poäng erhålls för mitoser, nekros och Ki-67-index enligt en specifik formel. Denna modell har reproducerats av oberoende grupper, och är enligt WHO 2022 en vedertagen metod för att identifiera binjurebarkscancer [12]. Retikulin-klassifikationen bygger på användandet av retikelfärgning via Gordon Sweet, där ett stört retikelnätverk i kombination med antingen förhöjt mitostal, nekros och/eller vaskulär invasion renderar en cancerdiagnos [13]. Det bör nämnas att medlemmar av endokrin-KVAST har begränsad erfarenhet av dessa två algoritmer, och dess betydelse för diagnostiken i Sverige är ej beprövad.

Fastställd binjurebarkscancer ska graderas som låg- eller höggradig enligt WHO 2022, och denna gradering bygger på mitosräkning. Låggradiga carcinom uppvisar ≤ 20 mitoser per 10 mm^2, medan höggradiga carcinom ses med >20 mitoser per 10 mm^2 [2].

Distinktion mellan binjurebarksadenom och hyperplasi

WHO 2022 har uppdaterat nomenklatur och kategorisering av adrenokortikala noduli, och schematiska översikter över dessa tillstånd finns återgivna som Figur 1 och Figur 2. I korthet kan nämnas att binjurelesioner med en preoperativt fastställd lateraliserad hormonproduktion (oftast aldosteron- eller kortisolproduktion) samt låg Weiss-poäng, kan om lateraliseringen är korrekt, i princip endast utgöras av ett hormonproducerande binjurebarksadenom eller multifokala adrenokortikala nodulära tillstånd (Figur 1-2). Att särskilja dessa tillstånd har en prognostisk betydelse, eftersom adenompatienter oftast botas med adrenalektomi och avskrivs från uppföljning, medan patienter med multifokala noduli kan uppvisa en risk för framtida återfall i den kontralaterala binjuren och därför ska följas [11]. Detta innebär att en felaktig diagnos kan skapa onödig uppföljning av botade patienter, alternativt prematur avskrivning av patienter som behöver vidare uppföljning.

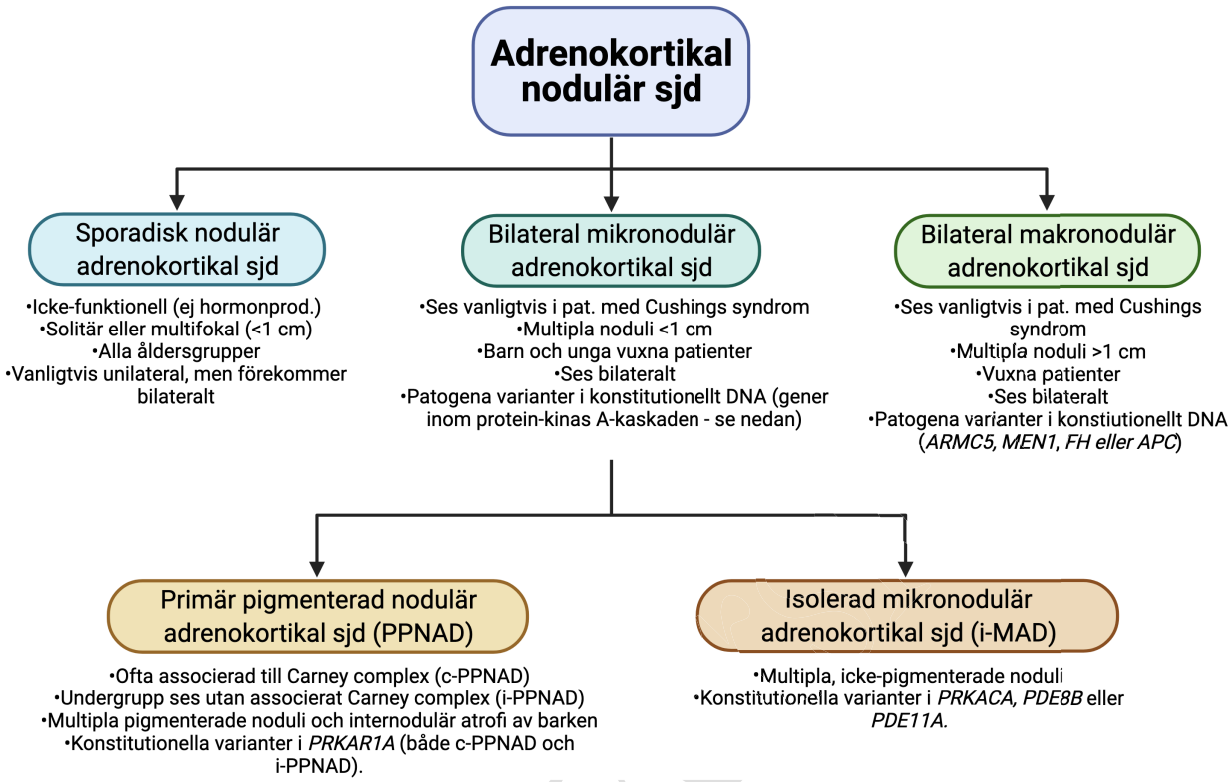
Remissversion

Fynd av ett solitärt nodulus > cm indikerar vanligtvis adenom, medan den heterogena gruppen med multinodulär sjukdom kräver multifokala lesioner med likartad morfologi. Detta innebär att den makroskopiska bedömningen avgörr differentialdiagnostiken. Oavsett diagnos ser lesionerna ofta likartade ut rent histologiskt. De kan ses med eller utan omgivande kapsel, men är oftast avgränsade från övrig binjurebark av ett någorlunda nodulärt arrangemang av celler, inte sällan fascikulata-liknande celler med låg kärna:cytoplasma-kvot och lipidrik cytoplasma samt tillblandning av reticularis-liknande eosinofila celler.

Histologiskt kan det vara svårt att skilja mellan binjurebarksadenom och multifokal nodulär sjukdom. Kommersiellt tillgängliga antikroppar riktade mot CYP11B1 och CYP11B2 (enzymer som katalyserar bildandet av kortisol- respektive aldosteron) har tilläggsvärde för att skilja mellan dessa tillstånd när det preoperativt finns en lateraliserad hormonproduktion. I studier har förmodade adenom ibland visat sig vara icke-producerande eller kortisolproducerande. I stället har den sanna aldosteronproduktionen härstammat från flera minimala intilliggande noduli. Således rekommenderas denna funktionella immunhistokemi av WHO 2022 vid utvärderingen av adrenokortikala lesioner [2, 17].

För icke-producerande och kortisol-producerande lesioner i binjurebarken rekommenderas enligt WHO 2022 en indelning som återges i Figur 1. Solitära förändringar >1 cm benämns binjurebarksadenom eller -carcinom beroende på eventuella maligna attribut. Om storleken understiger 1 cm så benämns ett eller flera icke-producerande noduli som ”sporadisk nodulär adrenokortikal sjukdom” [2]. Denna entitet ses i alla åldrar, och kan vara unilateral eller bilateral. Om förändringarna är multipla och producerar kortisol så klassas dessa som antingen ”bilateral mikronodulär adrenokortikal sjukdom” (om noduli <1 cm) och ”bilateral makronodulär adrenokortikal sjukdom” (om noduli >1 cm) [2] . Dessa noduli ses då med positivitet för CYP11B1. Den bilaterala mikronodulära adrenokortikala entiteten delas in ytterligare i ”primär pigmenterad adrenokortikal sjukdom” och ”isolerad mikronodulär adrenokortikal sjukdom” enligt fastslagna kriterier i Figur 1. Kännetecknande för samtliga bilaterala tillstånd med kortisolproduktion är att de 1) uppvisar en reell recidivrisk på kontralateral binjure och således måste följas kliniskt samt 2) ofta uppvisar patogena varianter i olika gener som predisponerar för utvecklandet av ytterligare barknoduli i kvarvarande binjure [2, 5].

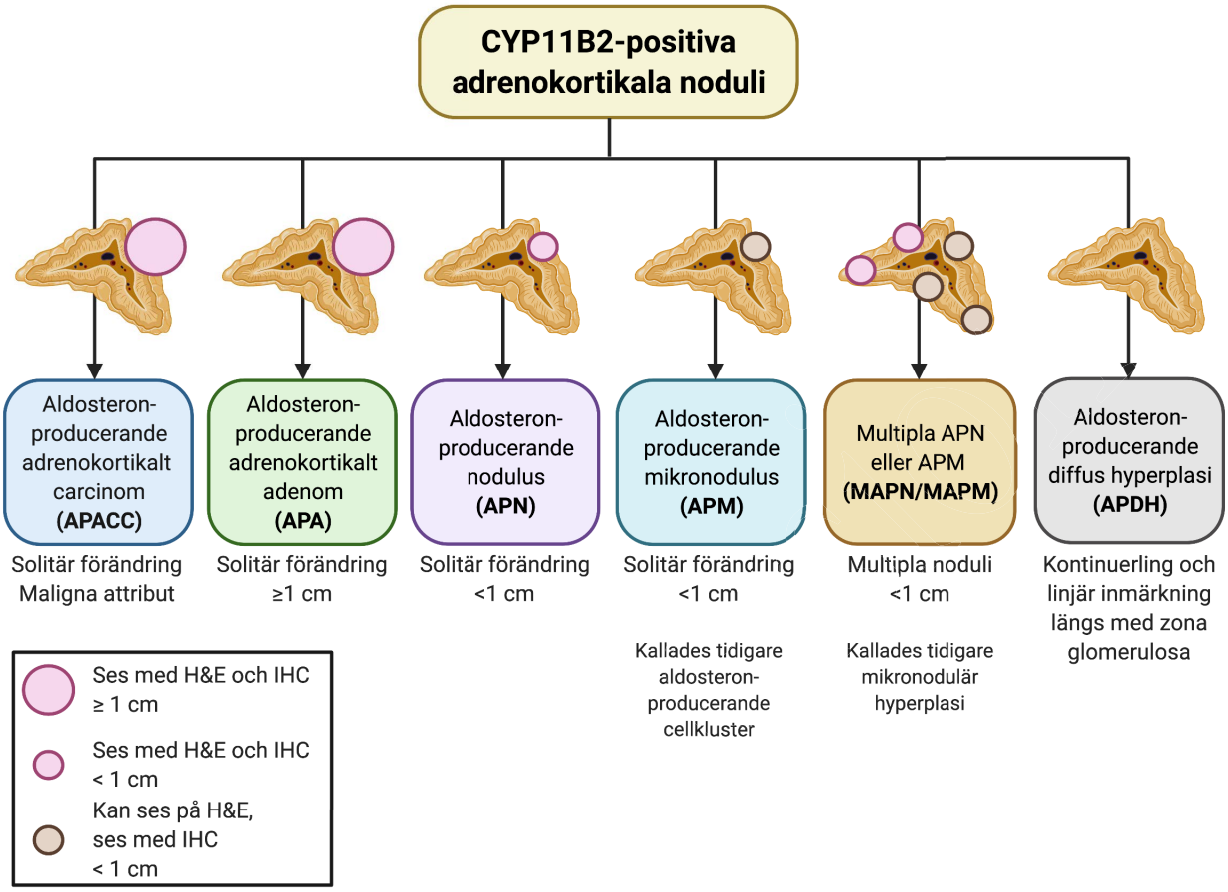
Remissversion



Figur 1. Översikt av adrenokortikal nodulär sjukdom (icke-producerande eller kortisol-producerande). Sjd; sjukdom. Skapad med BioRender.com. Modifierad från [5].

För patienter med primär hyperaldosteronism och ett eller flera noduli inom binjurebarken rekommenderas CYP11B2 som immunhistokemisk tilläggsmarkör vid utvärderingen av dessa förändringar (Figur 2) [2, 17]. För förändringar <1 cm skiljer man på solitära förändringar som detekteras i rutinfärgningar (hematoxylin-eosin) (”aldosteronproducerande nodulus; APN” från förändringar som enbart noteras i immunhistokemisk färgning mot CYP11B2 (”aldosteronproducerande mikronodulus; APMN”) [5]. Om dessa noduli ses multifokala så används i stället benämningarna ”multipla APN; MAPN” och ”multipla APMN; MAPMN” [5]. Om en binjure uppvisar multifokala noduli så föreligger en betydande recidivrisk på kontralateral binjure. Aldosteronproducerande diffus hyperplasi kännetecknas av en kontinuerlig, band-formad CYP11B2-inmärkning inom zona glomerulosa.

Remiss



Figur 2. Översikt av aldosteron-producerande adrenokortikala ooduli som färgar in för CYP11B2 (aldosteronsyntas). H&E; hematoxylin-eosin, IHC; immunhistokemi. Skapad med BioRender.com. Modifierad från [11].

Feokromocytom och abdominella paragangliom

Alla feokromocytom och abdominella paragangliom är potentiellt maligna enligt WHO 2022 [1]. Det enda säkra kriteriet för malignitet är metastasering, och rekommendationen är att klassificera tumörer i kategorierna metastatiskt respektive icke-metastatiskt feochromocytom eller paragangliom. Återfall på samma plats efter tidigare kirurgi av ett abdominellt paragangliom kan dock rent tekniskt utgöra asynkron, multifokal tumörbörda till följd av nedärvd mutation i predisponerande gen, och det bör inte i sig användas som bevis för en malign sjukdom.

WHO 2022 skiljer mellan sympatiska (i huvudsak abdominella) och parasympatiska (i huvudsak huvud- och hals-) paragangliom. Det bör noteras att parasympatiska paragangliom eller huvud-halsparagangliom inte stadieindelas enligt TNM-systemet, och den histopatologiska riskbedömningen beskriven nedan ska inte tillämpas på dessa tumörer.

Två histologiska risk-system finns vilka enligt vissa studier kan predicera malignt beteende, men inte enligt andra [18-22]. WHO 2022 tar inte ställning för någon av dessa algoritmer, men vill inte

heller avråda från implementering om ett center starkt önskar detta [1]. WHO listar därtill ett antal risk-kriterier som hämtas från respektive scoring-systems original-publikationer. Det är lämpligt att i PAD notera dessa histopatologiska riskkriterier inför värdering av tumörens riskprofil på MDK även om dessa faktorer var för sig har suboptimala prediktiva värden:

- Invasion (av kärl, kapsel eller periadrenal mjukvävnad)
- Växtmönster (oregelbundna, förstorade och konfluerande cellnästen)
- Cellbild (spolcellighet, småcellighet, hög cellulär densitet, monotoni, pleomorfism)
- Nekros (fokal eller konfluerande, komedonekros)
- Proliferativ aktivitet (förhöjt mitostal, atypiska mitoser, förhöjt Ki-67-index)

Det huvudsakliga klassifikationssystemet i WHO för feokromocytom, PASS (Pheokromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score), tar upp samtliga av dessa faktorer förutom småcelligheten, och har därtill en ytterligare faktor att beakta, nämligen nukleär hyperkromasi (se detaljerat schema nedan). PASS publicerades för första gången 2002 och har sedan dess reproducerats vetenskapligt i flera studier [18, 19, 22]. Denna algoritm bygger på identifikation av 12 histologiska parametrar, som var och en ger 1 eller 2 poäng. Summan 4 poäng eller mer indikerar potential för aggressivt kliniskt förlopp i form av framtida metastasering. PASS-modellen har bristande reproducerbarhet i vissa studier, främst på grund av dålig överensstämmelse mellan olika patologer. Detta tros bero på att originalpublikationen är något vag i definitionen av de olika innefattande parametrarna, och därmed lämnar utrymme för subjektiv bedömning. Värdet av en poängsättning är i första hand kopplat till PASS-algoritmens höga negativa prediktiva värde, där en låg PASS-poäng indikerar feokromocytom utan risk för framtida metastasering

År 2014 kom klassifikationssystemet; GAPP (The Grading system for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma), [21]. GAPP är ett derivat av PASS med tillägg i form av proliferationsindex samt biokemi, och de histologiska parametrar som ingår i GAPP finns även angivna i PASS.

Paragangliom som är associerade till *SDHB*-mutation har hög risk för framtida metastasering, och upp till en tredjedel av patienterna med denna mutation uppvisar spridd sjukdom. SDHB-immunhistokemi korrelerar till underliggande mutationsstatus och avsaknad av immunoreaktivitet kan indikera underliggande mutation i denna gen, alternativt en annan gen inom *SDHx*-familjen (*SDHA, SDHC, SDHD*) [8]. Carbonic anhydrase IX (CAIX) ses positiv i fall med underliggande VHL-mutation, och Inhibin-alfa färgar in tumörer som har mutation i gener som kopplas till pseudohypoxi-klustret (med en ökad risk för framtida metastasering jämfört med tumörer som uppvisar mutationer i kinas-relaterade gener) [9, 10] .

Feokromocytom kan uppkomma i komposita varianter som blandformer med andra ovanliga primärtumörer i binjuren, såsom ganglioneurom och neuroblastom. Dessa komposita varianter ger sig oftast tillkänna genom sin distinkta histomorfologi, och dessa tillstånd listas i en separat del av dokumentet nedan.

Remissversion

Ett heltäckande mikroskopiutlåtande om feokromocytom och abdominala paragangliom ska innefatta följande parametrar:

1. Förekomst av multicentricitet.
2. En generell histologisk beskrivning av lesionens eller lesionernas utseende (växtmönster, pleomorfism, hyperkromasi, ökad cellularitet, monomorfi, mitostal, atypiska mitoser, äkta tumörnekros, småcellighet och fokal spolcellighet.)
3. Förekomst av komposit tumörform (ganglioneurom, ganglioneuroblastom, neuroblastom eller perifer nervskidetumör).
4. Förekomst av tumörkapsel.
5. Förekomst av kapselinfiltration.
6. Förekomst av blodkärlsinvasion inom kapselplan.
7. Förekomst av extraadrenal extension (oftast fettväv).
8. Förekomst av tumörväxt i resektionsytor.
9. Relevanta patologiska förändringar i icke-tumoröst parenkym (adrenomedullär hyperplasi, patologiska barknoduli, inflammation etc.)
10. Vid medföljande lymfkörtlar: antal och status.
11. I fall med lymfkörtelmetastaser: den största metastasens storlek samt förekomst av periglandulär växt.

Tabell 4. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score 4 [18]

Stora nästen/kompakt växtmönster	2 p
Tumörnekros	2 p
Hög cellularitet	2 p
Cellulär monotoni	2 p
Spolcellighet (även fokal)	2 p
> 3 mitoser/10 high power fields	2 p
Atypiska mitoser	2 p
Periadrenal fettvävsinfiltration	2 p
Kärlinvasion	1 p
Kapselinvasion	1 p
Nukleär pleomorfism	1 p
Nukleär hyperkromasi	1 p

Totalt 20 poäng. Färre än 4 poäng indikerar liten risk för framtida metastasering. Algoritmen har bristande reproducerbarhet.

Andra primärdiagnoser att beakta

Myelolipom

En välavgränsad, benign tumör uppbyggd av fettväv och benmärgskomponent. Förkalkning och osseös metaplasi kan ses. Näst vanligaste tumören i binjurebarken. Kan förekomma i samband med binjurebarksadenom.

Remissversion

Schwannom

Benign tumör med nervskidedifferentiering. Ovanlig, cirka 60 fall rapporterade i vetenskaplig litteratur. Uppvisar klassisk histologi med spolceller arrangerade i Antoni A-mönster (cellulära) och Antoni B-mönster (löst organiserade). Positiv S100- och SOX10-färgning indikerar diagnosen.

Perifera neuroblastiska tumörer

En grupp tumörer som utgår från neuralrörets celler längs med sympatiska gränssträngen och binjuremärgen. Innefattar ganglioneurom, ganglioneuroblastom och neuroblastom. Histologiskt ses vid ganglioneurom en blandning av mogna ganglieceller och schwannceller, medan ganglioneuroblastom uppvisar neuroblastiska celler blandat med ganglioneuromal vävnad. Neuroblastom är framför allt en pediatrisk diagnos, och ses uppbyggd av neuroblastiska celler utan schwannomlikt stroma. Kan vara odifferentierade, lågt differentierade och differentierade beroende på graden av neuropil.

Gonadal stromal tumör (innefattandes granulosacellstumör och Leydigcell-tumör)

Mycket ovanliga tumörformer, det finns enbart sex fallrapporter i vetenskaplig litteratur, som alla rör postmenopausala kvinnor. Histologiskt identiska med korresponderande diagnos i ovarium. Immunhistokemiskt ses positivitet för binjurebarkmarkörer såsom SF1, melan-A, kalretinin och inhibin-alfa.

Adenomatoid tumör

Benign mesotelial tumör som förmodligen uppkommer ur mesoteliala rester. Histologiskt ses adenoida kännetecken i form av tubulära strukturer med varierande storlek och form som invändigt är beklädda med epiteloida till tillplattade endotelcellslika celler. Tumören är immunreaktiv mot mesotelcellsmarkörer men inte mot barkmarkörer.

Remissversion

23.6 Koder och beteckningar

SNOMED-koder

Adrenokortikalt adenom	M83700
Adrenokortikalt karcinom	M83703
Adrenokortikal hyperplasi	M72030
Gonadal stromal tumör	M85901
Myelolipom	M88700
Schwannom	M95600
Neuroblastom	M95003
Ganglioneuroblastom	M94903
Ganglioneurom	M94900
Feokromocytom	M87003
Paragangliom	M86803

23.7 Kvalitetsarbete för patologin

Kompetenskrav

För att säkerställa diagnostisk kvalitet bör binjuretumörer handläggas av specialister med särskild kompetens och erfarenhet av denna tumörgrupp. Läkare under utbildning kan handlägga dessa fall efter delegering av medicinskt ansvarig patolog.

RemissVersion

23.8 Referenser

1. Mete O, Asa SL, Gill AJ, Kimura N, de Krijger RR, Tischler A. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas. Endocr Pathol. 2022;33(1):90-114.
2. Mete O, Erickson LA, Juhlin CC, de Krijger RR, Sasano H, Volante M, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. Endocr Pathol. 2022;33(1):155-96.
3. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(2):93-9.

4. Mete O, Asa SL, Giordano TJ, Papotti M, Sasano H, Volante M. Immunohistochemical Biomarkers of Adrenal Cortical Neoplasms. Endocr Pathol. 2018;29(2):137-49.
5. Juhlin CC, Bertherat J, Giordano TJ, Hammer GD, Sasano H, Mete O. What Did We Learn from the Molecular Biology of Adrenal Cortical Neoplasia? From Histopathology to Translational Genomics. Endocr Pathol. 2021;32(1):102-33.
6. Juhlin CC. Challenges in Paragangliomas and Pheochromocytomas: from Histology to Molecular Immunohistochemistry. Endocr Pathol. 2021;32(2):228-44.
7. Papathomas TG, Oudijk L, Persu A, Gill AJ, van Nederveen F, Tischler AS, et al. SDHB/SDHA immunohistochemistry in pheochromocytomas and paragangliomas: a multicenter interobserver variation analysis using virtual microscopy: a Multinational Study of the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENS@T). Mod Pathol. 2015;28(6):807-21.
8. Gill AJ, Benn DE, Chou A, Clarkson A, Muljono A, Meyer-Rochow GY, et al. Immunohistochemistry for SDHB triages genetic testing of SDHB, SDHC, and SDHD in paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. Hum Pathol. 2010;41(6):805-14.
9. Favier J, Meatchi T, Robidel E, Badoual C, Sibony M, Nguyen AT, et al. Carbonic anhydrase 9 immunohistochemistry as a tool to predict or validate germline and somatic VHL mutations in pheochromocytoma and paraganglioma-a retrospective and prospective study. Mod Pathol. 2020;33(1):57-64.
10. Mete O, Pakbaz S, Lerario AM, Giordano TJ, Asa SL. Significance of Alpha-inhibin Expression in Pheochromocytomas and Paragangliomas. The American journal of surgical pathology. 2021;45(9):1264-73.
11. Juhlin CC, Zedenius J, Höög A. Metastatic Neuroendocrine Neoplasms of Unknown Primary: Clues from Pathology Workup. Cancers. 2022;14(9).
12. Pennanen M, Heiskanen I, Sane T, Remes S, Mustonen H, Haglund C, et al. Helsinki score-a novel model for prediction of metastases in adrenocortical carcinomas. Hum Pathol. 2015;46(3):404-10.
13. Duregon E, Fassina A, Volante M, Nesi G, Santi R, Gatti G, et al. The reticulin algorithm for adrenocortical tumor diagnosis: a multicentric validation study on 245 unpublished cases. The American journal of surgical pathology. 2013;37(9):1433-40.
14. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. The American journal of surgical pathology. 1984;8(3):163-9.
15. Lin BT, Bonsib SM, Mierau GW, Weiss LM, Medeiros LJ. Oncocytic adrenocortical neoplasms: a report of seven cases and review of the literature. The American journal of surgical pathology. 1998;22(5):603-14.
16. Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. The American journal of surgical pathology. 2003;27(7):867-81.
17. Williams TA, Gomez-Sanchez CE, Rainey WE, Giordano TJ, Lam AK, Marker A, et al. International Histopathology Consensus for Unilateral Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(1):42-54.
18. Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. The American journal of surgical pathology. 2002;26(5):551-66.
19. Wachtel H, Hutchens T, Baraban E, Schwartz LE, Montone K, Baloch Z, et al. Predicting Metastatic Potential in Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Comparison of PASS and GAPP Scoring Systems. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(12):e4661-70.

Remissversion

20. Stenman A, Zedenius J, Juhlin CC. Over-diagnosis of potential malignant behavior in MEN 2A-associated pheochromocytomas using the PASS and GAPP algorithms. Langenbecks Arch Surg. 2018;403(6):785-90.
21. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in phaeochromocytoma and paraganglioma. Endocrine-related cancer. 2014;21(3):405-14.
22. Stenman A, Zedenius J, Juhlin CC. The Value of Histological Algorithms to Predict the Malignancy Potential of Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas-A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. Cancers. 2019;11(2).

Remissversion

BILAGA 2

Radiologiskt appendix till vårdprogrammet Binjuretumörer

Remissversion

Adrenala incidentalom (AI)

Detta utgör en modifiering av ett tidigare appendix till den algoritm för handläggning av AI som utarbetats av Planeringsgruppen för endokrina buktumörer och bl.a. finns publicerat på hemsidan för Svensk Förening för Medicinsk Radiologi (SFMR).

Definition: Ett adrenalt incidentalom (AI) utgör en binjureexpansivitet som upptäckts hos en vuxen patient som *saknar känd malignitet* och har genomgått radiologisk undersökning utan föregående misstanke om binjuresjukdom.

Radiologisk utredning och uppföljning baseras på att risken för malignitet är extremt låg vid ett homogent, välavgränsat AI < 4 cm hos patienter utan känd malignitet.

Datortomografi (DT) med uträkning av kontrastmedels wash-out tillämpas inte längre. Publicerade europeiska rekommendationer, baserade på en systematisk översikt, har visat att evidensen för undersökningens värde bygger på studier med låg kvalitet och därför är mycket begränsad [1, 2].

Bakgrund

Radiologens uppgift är att så långt det är möjligt försöka karakterisera ett AI enligt sedvanliga radiologiska bedömningskriterier. En jämn rundad-oval, ej lobulerad, och mot omgivningen väl avgränsad expansivitet med intern homogen struktur och jämn kontrastuppladdning talar starkt för att den är benign. Oregelbunden (lobulerad, kantig) form med oskarp avgränsning mot omgivningen, heterogen intern struktur (t.ex. nekroser, blödning eller cystisk degeneration) eller tydligt oregelbunden kontrastmedelsuppladdning, talar för malignitet.

Områden med makroskopiskt fett i en binjureexpansivitet talar i första hand för myelolipom. De har mycket skiftande utseende och kan innehålla mycket stora mängder fett med endast stråk av annan vävnad eller enstaka små makroskopiska ”fettöar” i en expansivitet som i övrigt består av annan solid vävnad. Förkalkningar kan finnas i både benigna och maligna expansiviteter.

Feokromocytom kan likna både fettrika adenom i attenuering och maligniteter med heterogen intern struktur [3, 4], men de diagnostiseras i regel biokemiskt med de rutinmässiga katekolaminanalyser som utförs hos patienter med AI, vilka också kan ha karakteristiska symtom. Benigna barkadenom är de vanligaste AI, och de innehåller större eller mindre mängd intracytoplasmatiska lipider (till skillnad från makroskopiskt synligt fett i myelolipom) [3].

Eftersom fett har låg attenuering (-50 till -250 HU) innebär förekomst av intracytoplasmatiskt lipidinnehåll att expansivitetens attenuering sänks proportionellt med mängden fett i tumören. Det är alltså möjligt att skilja lipidrika adenom från potentiellt maligna förändringar genom att mäta attenueringen vid DT utan intravenös kontrastmedelsförstärkning, vid 120 kV, s.k. nativ fas. En metaanalys av tio publicerade studier [5] visar att man, med ett tröskelvärde på ≤ 10 HU, kan diagnostisera lipidrika adenom med en sensitivitet på 71 % och specificitet på 98 %, dvs. låg risk för falskt positiva diagnoser. En studie publicerad 2011 har bekräftat dessa data och påvisade en sensitivitet och specificitet på 65 % respektive 99 % [6]. I gruppen AI ≤ 10 HU kan man även återfinna cystor och gamla ”likvifierade” hematom.

I en nyligen publicerad systematisk översikt accepterades endast två studier på patienter med AI utan känd malignitet för att värdera tröskelvärdet 10 HU [1]. Man fann att ett värde > 10 HU hade hög sensitivitet för att upptäcka maligna förändringar (100 %; 95 % konfidensintervall 91–100 %), vilket innebär att malignitet är högst osannolikt vid ≤ 10 HU. Hos patienter med anamnes på extraadrenal malignitet fann man i den systematiska översikten (5 studier) att 7 % av adrenala metastaser hade en attenuering ≤ 10 HU [1]. Baserat på denna systematiska översikt rekommenderar *European Society of Endocrinology* och *European Network for the Study of Adrenal Tumors* [2] att en homogen välavgränsad binjureförändring som är <4 cm och mäter ≤ 10 HU är liktydigt med ett lipidrikt adenom, oavsett om patienten har anamnes på malignitet.
Cirka 30 % av adenomen är lipidfattiga med en attenuering som inte skiljer sig från den vid maligna förändringar [3]. Enligt ovan betraktas inte längre DT med s.k. washout-teknik som en tillförlitlig metod, så en binjureförändring som mäter >10 HU i nativ fas ska enbart storlekskontrolleras.

DT-teknik vid karakteristik av binjureincidentalom

Snittjocklek och bordsförflyttning

Rekonstruerad snittjocklek bör anpassas så att man kan identifiera binjureförändringen på minst tre intilliggande snitt, för att vara säker på att det inte finns någon partiell volymseffekt i åtminstone ett snitt. Vanligtvis rekonstrueras 3 mm transaxiala snitt med cirka 30 % överlappning och ett ”field of view” som är anpassat till binjurarna. Tunnare snitt krävs knappast då AI <1 cm inte kräver radiologisk karakteristik. Rekonstruktioner i andra plan (coronar och sagitell MPR) ger oftast säkrare diagnostik och rekommenderas.

Visuell bedömning

Barkadenom är homogena och välavgränsade, medan oregelbunden attenuering eller oregelbunden kontrastmedelsuppladdning (t.ex. nekros, blödning eller cystisk degeneration) och oskarp avgränsning mot omgivningen talar för malignitet. Förkalkningar är sällsynta i adenom.

Storleksmätning

Storleken av en binjureexpansivitet ska anges som längsta diametrar i ett transaxialt (transversellt) snitt (t.ex. 14 x 10 mm). För signifikant storleksökning gäller ≥ 20 % tillväxt och i absoluta tal minst 5 mm tillväxt.

Remissversion

Attenueringsmätning

Vid attenueringsmätningar bör den cirkulära mätregionen (Region of Interest, ROI) placeras där tumören har sin största tvärsnittsyta och göras så stor att den åtminstone täcker två tredjedelar av tumörens diameter – men utan att riskera partiell volymseffekt från omgivande binjurevävnad eller retroperitonealt fett. Attenueringen i förändringen kan variera i olika snitt, bl.a. på grund av tekniska faktorer, och därför kan det vara lämpligt att i möjligaste mån mäta attenueringen i tre intill varandra liggande snitt och sedan beräkna medelvärdet av de tre mätningarna. Mätställena bör vara identiska på nativ och kontrastmedelsförstärkt bildserie, och desamma som vid en eventuell tidigare undersökning. Vid små förändringar kan det vara svårt att få tillförlitliga attenueringsmätningar. Mätningarna bör utföras vid 120 kV eftersom attenueringsvärdena överskattas vid lägre kilovolt och underskattas vid högre kV. Förändringen av attenueringsvärden mellan olika kV är icke linjär och i dag finns ingen möjlighet att räkna ut exakta HU för 120 kV från resultat med andra kV.

Observera att attenueringsvärden för ett och samma objekt kan variera mellan olika datortomografer och från en tidpunkt till en annan, med samma datortomograf [4, 5]. DT för attenueringsmätningar ska utföras utan rörspänningsmodulering och bör inte utföras som första undersökning på dagen när maskinen inte är adekvat uppvärmd. Det finns begränsad evidens för attenueringsmätning baserat på extraktion av virtuella icke-kontrastbilder från en DT som är utförd med intravenös kontrastförstärkning och dubbelenergiteknik (DE) [6].

DT med intravenöst kontrastmedel

Det kan vara motiverat med en kompletterande undersökning med intravenös kontrastförstärkning om binjureförändringen endast undersöktes i nativ fas vid upptäckt, och det finns misstanke om heterogen intern struktur eller oskarp avgränsning mot omgivningen som kan tala för malignitet. Undersökningen kan utföras enligt följande:

- 400 mg I/kg, 30 sekunders injektionstid, maximal doseringsvikt 80 kg
- Bolus-triggning med ROI i aorta descendens
- Fördröjning till skanningsstart från det att kontrastmedlet nått tröskelvärdet (t.ex. 100 HU) i ”ROI-punkten” = injektionstid + 5 sekunder

Syftet med fördröjd skanningsstart är att fånga den maximala uppladdningen i binjureförändringen, dvs. i ”kapillärfas” när hela eller nästan hela kontrastmedelsbolusen har passerat aorta under första cirkulationen.

Vid misstanke på feokromocytom diskuteras ibland lämpligheten med injektion av röntgenkontrastmedel, eftersom det för de flesta kontrastmedel finns varningstext i Fass som manar till försiktighet på grund av risken för hypertensiv kris. Det finns dock inget krav på att analysera katekolaminer innan man karakteriserar AI med kontrastförstärkt DT, eftersom evidens saknas för att intravenöst kontrastmedel utlöser hypertensiv kris (se Nationella rekommendationer jodkontrastmedel www.sfbfm.se/sidor/jodkontrastmedel). Premedicinering med glukokortikoider på grund av kontrastmedelsöverkänslighet kan dock utlösa hypertensiv kris. Inför biopsi av binjureförändring är analys av katekolaminer obligatorisk, eftersom en biopsi kan utlösa hypertensiv kris om det rör sig om ett feokromocytom.

Remissversion

Nationella rekommendationer

Det är viktigt att karakterisera ett AI redan vid upptäckten och i utlåtandet ange storlek, form, avgränsning, intern struktur och attenuering enligt nedan.

DT-analys i samband med upptäckt

- Efterforska tidigare radiologiska undersökningar (DT och MR) för jämförelse.
- Rekonstruera vid behov ≤ 3 mm snitt med förstoring över binjurarna för adekvata HU-mätningar.
- Mät storlek – största diametern på transaxiala snitt och vinkelräta kortdiametern.
- Bedöm avgränsningen – välavgränsad eller svåravgränsad.
- Bedöm strukturen – homogen eller heterogen (t.ex. nekros, blödning eller cystisk degeneration).
- Mät attenuering *oavsett om undersökningen är utförd med eller utan intravenöst kontrastmedel.*
- Beskriv expansiviteten. Använd inte begreppet incidentalom i utlåtandet eftersom det endast anger *hur* den upptäckts och inte säger något om dess orsak eller kliniska betydelse.

När ett AI har upptäckts: Föreslå i röntgenutlåtandet *”Utredning bör ske enligt regionalt eller nationellt vårdprogram”* så att patienten blir remitterad till en lokal internmedicinsk eller endokrinologisk klinik för biokemisk provtagning (hormonanalys) och ställningstagande till behovet av binjureinriktad DT och eventuella uppföljningar.

Ange ”*Ingen ytterligare radiologisk utredning eller uppföljning behövs”* om expansiviteten vid upptäckt:

1. kan ses stationär med benignt utseende mer än 6 månader efter en tidigare radiologisk undersökning, *ELLER*
2. är <4 cm och välavgränsad och har en intern homogen struktur och attenuering ≤ 10 HU (= lipidrikt adenom) vid DT oavsett om den är utförd med eller utan intravenöst kontrastmedel, *ELLER*
3. utgörs av en tunnväggig cysta eller typiskt myelolipom, *ELLER*
4. visar tydlig signalreduktion i-fas och ur-fas med ”chemical shift”-teknik vid MR, *ELLER*
5. är <1 cm.

Exempel på utlåtande 1: I höger binjure finns en 10 x15 mm välavgränsad expansivitet med intern homogen struktur och med nativ attenuering <10 HU. Fyndet är typiskt för lipidrikt adenom. Vänster binjure är utan anmärkning. Någon ytterligare radiologisk uppföljning behövs inte.

Exempel på utlåtande 2: I höger binjure finns en 10 x15 mm välavgränsad expansivitet med intern homogen struktur och med nativ attenuering på 20 HU. Inga tidigare undersökningar finns för jämförelse. Vänster binjure är utan anmärkning. Förnyad undersökning rekommenderas för tillväxtkontroll enligt vårdprogrammet.

Indikation för operation eller malignitetsutredning av adrenala incidentalom

1. Radiologisk misstanke om malignitet, ≥4 cm i största diameter och >10 HU vid DT i nativ fas, eller oskarp avgränsning, heterogen intern struktur eller oregelbunden kontrastmedelsuppladdning.

Remissversion

2. Feokromocytom.
3. Kliniska binjuressyndrom, t.ex. Cushings syndrom eller primär hyperaldosteronism.

Fortsatt radiologisk handläggning av AI hos patient *utan känd malignitet*

Homogen och välavgränsad	**Vidare radiologisk utredning och kontroll**
< 1 cm	Ingen ytterligare DT-karakteristik eller radiologisk uppföljning (biokemisk screening vid klinisk misstanke, t.ex. aldosteronism)
Vid upptäckt stationär ≥ 6 månader jfr med tidigare undersökning	Avsluta! (Hormonanalys görs om det inte är utfört tidigare)
1-4 cm och ≤ 10 HU (med eller utan kontrast) alt. MR med ”chemical shift” med tydlig signalreduktion i-fas/ur-fas	Lipidrikt adenom. Avsluta!
1–4 cm och > 10 HU utan kontrast	DT utan kontrast 6 mån. efter upptäckt [1,2] (Vid < 40 år eller ökad malignitetsmisstanke kan kontrollen tidigareläggas)
1–4 cm och > 10 HU i kontrastfas (serie utan kontrast saknas)	< 40 år: MR inom 1 mån.[3] > 40 år: DT utan kontrast inom 3 mån. (vid ökad malignitetsmisstanke) eller vanligen 6 mån. Om denna visar: ≤ 10 HU avslutas uppföljningen > 10 HU krävs storlekskontroll i minst 6 mån.[1,2]efter upptäckt
1–4 cm och upptäckt vid ultraljud eller MR	DT utan kontrast inom 1 mån.[3] om ≤ 10 HU: Avsluta! om > 10 HU: DT utan kontrast i 6 mån. efter upptäckt[1,2]
> 4 cm	Till MDK för individuell handläggning
Övriga	
Tunnväggig cysta eller myelolipom	Avsluta
Svårvärderade fynd, t.ex. heterogena eller svåravgränsade	Till MDK för individuell handläggning

1. DT för bedömning av förändring i storlek, avgränsning eller struktur. Om oförändrad, avsluta utredningen.

2. MR utan ”chemical shift” för storlekskontroll är att föredra hos gravida och vuxna < 40 år.

3. MR med ”chemical shift” för lipidanalys är att föredra hos gravida och vuxna < 40 år.
a. om tydlig signalreduktion i-fas/ur-fas (lipidrikt adenom) – inga fortsatta kontroller
b. om ingen tydlig signalreduktion i-fas/ur-fas – MR för storlekskontroll 6 månader efter upptäckt.

DT- eller MT-kontroll 6 månader efter upptäckt

Undersökningen utförs utan intravenös kontrastförstärkning för att bedöma storlek, avgränsning och intern struktur:

- Ingen förändring — Avsluta!
- Storleksökning ≥ 20 % och ≥ 5 mm — Till MDK
- Ändring i avgränsning eller struktur — Till MDK

Remiss

Magnetisk resonanstomografi (MR)

MR har också en hög känslighet och säkerhet för att upptäcka intracytoplasmatiskt lipidinnehåll genom att använda signalsekvenser, ”i-fas” och ”ur-fas”, och är att föredra för karakterisering och eventuell uppföljning av AI hos gravida, barn och vuxna < 40 år. Vid förekomst av intracytoplasmatiskt lipidinnehåll i AI ses en signalsänkning ”ur-fas” jämfört med signalsekvensen ”i-fas”. Ofta räcker det med en visuell bedömning men det går också att göra relativa signalintensitetmätningar för att objektivera fyndet. Med denna ”chemical shift”-teknik rapporteras 81–100 % sensitivitet och 94–100 % specificitet när det gäller att differentiera mellan benigna och icke benigna lesioner [3]. Enligt den senaste metaanalysen var det inte möjligt att bestämma det diagnostiska värdet av MR på grund av att få studier ansågs möjliga att inkludera i analysen och för att studierna dessutom höll låg kvalitet [1, 2].

Positronemissionstomografi (PET)

Litteraturen beskriver även karakterisering av AI med PET-DT med [18F]fluoro-deoxy-glukos (FDG) [6, 7], men enligt den senaste metaanalysen finns inga vetenskapliga bevis för att FDG-PET kan användas för att skilja mellan benign och malign AI [1, 2]. Däremot rekommenderas att använda FDG-PET-DT i stället för andra metoder vid utredning av patienter med nyupptäckt binjurexpansivitet och känd extraadrenal malignitet [2]. Samtidigt rekommenderas ingen ytterligare utredning om en sådan expansivitet mäter ≤ 10 HU på DT [2].

För Svensk förening för bild- och funktionsmedicin och Svensk uroradiologisk förening

Lilian Hammarstedt, med.dr., överläkare, Avdelningen för diagnostisk radiologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Sahlgrenska akademin, Göteborgs universitet, Göteborg, trottevision@gmail.com

Mikael Hellström, professor, Avdelningen för radiologi, Institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Sahlgrenska akademin, Göteborgs universitet, Göteborg, mikael.hellstrom@xray.gu.se

Ulf Nyman, docent, Institutionen för translationell medicin, Divisionen för medicinsk radiologi, Lunds universitet, Malmö, ulf.nyman@bredband.net

Anders Sundin, professor, Enheten för radiologi, Institutionen för kirurgiska vetenskaper, Uppsala universitet, Uppsala, anders.sundin@radiol.uu.se

Referenser

1. Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, Chortis V, Davenport C, Bayliss S, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2016;175(2):R51-64.
2. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in

Remissversion

collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016;175(2):G1-G34.
3. Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. AJR Am J Roentgenol. 2010;194(6):1450-60.
4. Blake MA, Krishnamoorthy SK, Boland GW, Sweeney AT, Pitman MB, Harisinghani M, et al. Low-density pheochromocytoma on CT: a mimicker of adrenal adenoma. AJR Am J Roentgenol. 2003;181(6):1663-8.
5. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. AJR Am J Roentgenol. 1998;171(1):201-4.
6. Ozcan Kara P, Kara T, Kara Gedik G, Kara F, Sahin O, Ceylan Gunay E, et al. The role of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiating between benign and malignant adrenal lesions. Nuclear medicine communications. 2011;32(2):106-12.
7. Boland GW, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, Goehler AG, Blake MA, Hahn PF, et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. Radiology. 2011;259(1):117-26.

Remissversion

Remissversion

REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se