

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V04200291

No-need-to-see-forløb for binyreincidentalomer

Christian Trolle¹, Atul Shukla², Kirsten Alstrup³, Andreas Kaal⁴, Stefan Harders⁵, Klavs Würgler Hansen¹ & Per Løgstrup Poulsen⁶

1) Diagnostisk Center Silkeborg, Medicinsk Afdeling, Hospitalsenhed Midt, 2) Medicinsk Afdeling Viborg, Hospitalsenhed Midt, 3) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Randers, 4) Medicinsk Afdeling, Regionshospital Horsens, 5) Diagnostisk Center Silkeborg, Røntgen og Skanning, Hospitalsenhed Midt, 6) Diabetes og Hormonsygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2020;182:V04200291

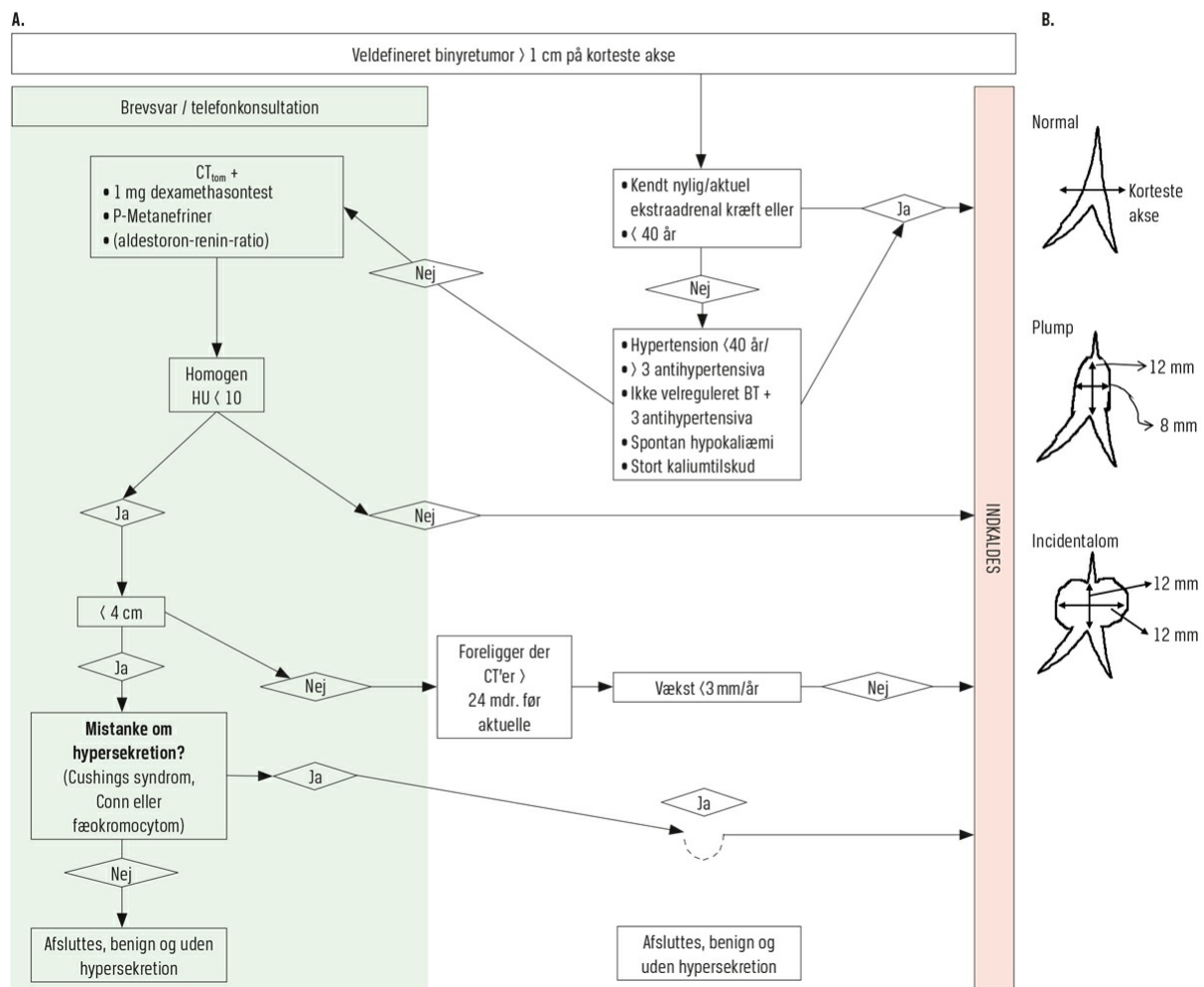
HOVEDBUDSKABER

- Alle veldefinerede binyretumorer > 1 cm på korteste akse skal vurderes mhp. kræft og hormonel hypersekretion.
- Korrekt billeddiagnostisk terminologi er afgørende for udredning og henvisning til udredning.
- Hormonel hypersekretion er sjælden, og udredning bør vurderes i forhold til alder og komorbiditet.

Fra 2003 til 2014 steg antallet af udførte CT'er med 250% [1], og i 2014 fik 6% af befolkningen udført en CT [1]. Binyreincidentalomer (BI) er billeddiagnostisk tilfældigt fundne tumorer hos personer uden kendt malign sygdom, hvilket ses hos 2% > 50 år og 10% > 70 år [2]. Konsekvensen er skønsmæssigt mere end 3.000 forundersøgelser årligt med risiko for sygeliggørelse af borgeren og tabt arbejdsfortjeneste. Belastningen kalder på mere rationel brug af sundhedsvæsenets ressourcer. No-need-to-see-forløb er et forløb, hvor den kliniske vurdering af borgeren kun vil have konsekvens, hvis de diagnostiske test falder abnorme ud. Hvis alle test er normale, kan undersøgelsen af borgeren afsluttes uden fremmøde. Design af no-need-to-see-forløb kræver viden om sygdommenes a priori-sandsynlighed, risikofaktorer og faldgruber samt en forståelse af den negative prædiktive værdi (NPV) af de diagnostiske modaliteter.

Udredning af BI er vigtig, idet 15% medfører hormonel overproduktion (aldosteron 2%, katekolaminer 5%, kortisol 8-12% (inkluderer autonom kortisolproduktion) og androgen/østrogen 0,1%) [3]. Malignitet ses hos 2%, hvis tumor er 4 cm og hos 6% ved tumor > 4 cm [3]. Alle patienter med veldefineret binyretumor > 1 cm bør henvises til en endokrinologisk klinik mhp. udelukkelse af kræft samt hormonel hypersekretion (**Figur 1**). Endvidere skal fæokromocytom udelukkes inden operation, anæstesi eller biopsitagning pga. risiko for hypertensiv krise.

FIGUR 1 / A. Flow chart over udredning, der illustrerer de mange mulige kombinationer af undersøgelsesfund. Flow chart kan overvejes erstattet med interaktivt webapplikation f.eks. [3]. Ved grøn markering overvejes udredning pr. brevvar/telefon. Rød markering bør udredes ved fremmøde. OBS: Ekstraadrenal kræft taler for malignitet og opfølgning bør ske i regi af den afdeling, der varetager kræftbehandlingen. B. Illustration af betydningen af udmåling på den korteste akse.



Vigennemgår i det følgende BI's natur og kravet til udredning og diskuterer, om selekterede BI egner sig til no-need-to-see-forløb.

PATOFYSIOLOGI

BI er en veldefineret tumor > 1 cm på den korteste akse på et aksialt snit [5] (Figur 1B) i en binyre af i øvrigt normalt udseende hos borgere uden aktiv kræftsygdom. En plump/hyperτροφisk binyre er ikke patologisk. Binyren består klassisk af to ben (bredde 2-9 mm) og et korpus (bredde 4-15 mm) [6, 7] med en længde på 2-4 cm i aksialt plan. Binyrebarken producerer aldosteron, kortisol og adrenale androgener, mens binyremarven producerer adrenalin og noradrenalin. Patogenesen bag BI er omdiskuteret [8-11], og den genetiske og epigenetiske baggrund er kun begyndt at blive afdækket [12, 13] og er specielt uklar for ikkehormonproducerende BI.

BI er bilaterale hos 10-15% og associeret med en overhyppighed af fæokromocytom, bilateral makronodulær hyperplasi, kongenit adrenal hyperplasi, adrenokortikotrop hormon (ACTH)-afhængig Cushings syndrom samt kræft, infektion, blødning og granulomatøs sygdom.

BILLEDDIAGNOSTISK TERMINOLOGI OG HENVISNING TIL UDREDNING

Den billeddiagnostiske beskrivelse er indgangen til udredning, og en entydig beskrivelse er afgørende for, om henvisning effektueres [14]. Trods korrekt beskrivelse henvises < 25%, og andelen falder til < 16% ved en uspecifik beskrivelse [14]. I beskrivelsen skal der tages stilling til de i **Tabel 1** nævnte karakteristika [5], og henvisning er mere sandsynlig, når radiologen i konklusionen anbefaler henvisning til endokrinologisk udredning [15].

TABEL 1 / Anbefalinger til beskrivelse af binyretumorer og vejledende tekniske minimumsanbefalinger mhp. initial vurdering af binyretumor på ikkededikeret binyre-CT.

Anbefalinger

Lokalisation og afgrænsning

Størrelse på korteste akse på aksiale snit

Densitet i Hounsfieldenheder: angives som højeste værdi af målinger på ≥ 3 snit med region of interest andragende $\geq \frac{1}{3}$ af tumor

Homogenitet, forkalkninger, blødning, nekroser, cyster?

Vækst over tid?

Makroskopisk fedtindhold i tumoren?

Vejledende tekniske minimumsanbefalinger

Ikkekontrastforstærket skanning

Snit ≤ 3 mm

Aksiale og koronale rekonstruktioner

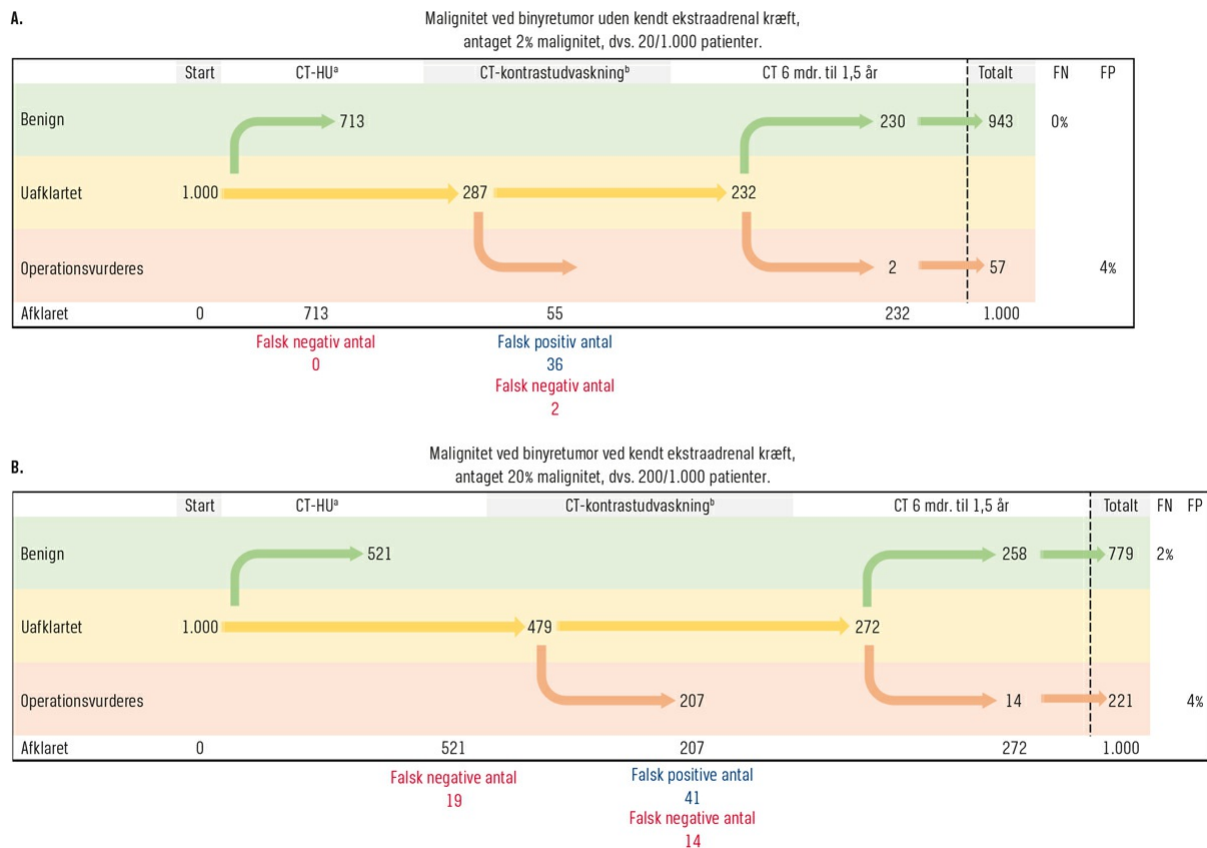
Rørspænding = 120 kV peak

Strømstyrke > 50 -60 mA/s

50% af binyretumorer påvises hos patienter med ekstraadrenal kræft, og udredningen følger som udgangspunkt den for BI, men risikoen for, at tumoren repræsenterer en metastase er a priori højere, og NPV ved CT er lavere [16].

I den følgende gennemgang kan det være en fordel at følge **Figur 2** og se det falsk positive og falsk negative antal i hhv. en regelret BI-population (**Figur 2A**) og i en population med ekstraadrenal kræft (**Figur 2B**).

FIGUR 2 / Flow charts over antal benigne eller operationskrævende binyretumorer baseret på [17] for en regelret binyreincidentalompopulation (A), og for patienter med kendt ekstraadrenal kræft er data for Hounsfieldenhed (HU)-værdier baseret på [16] og for kontrastudvaskning på [17] (B). Antal er for begge scenarier sat til 1.000 mhp. sammenlignelighed.



FN=Falsk negative. FP=Falsk positive.

a) Skæringsværdi for CT-HU > 10.

b) Skæringsværdi for CT-kontrastudvaskning: absolut < 60% og relativt < 40%.

KRÆFT ELLER GODARTET TUMOR

Billeddiagnostiske karakteristika (Tabel 1) er afgørende for at kunne skelne mellem kræft og en godartet tumor. Ikkekontrastforstærket CT er den bedst beskrevne modalitet. Benigne karakteristika er skarp afgrænsning, homogenitet, Hounsfieldenheder (HU) 10, samt vækst < 3 mm/år [18].

Hounsfieldenheder på ikkekontrastforstærket CT

HU/vævets densitet (bløddelsvæv 20-40; vand 0; Fedt < -20) bestemt i en homogen, veldefineret tumor har størst NPV, og HU for ikkekontrastforstærket CT (HU_{tom}) 10 udelukker for praktiske formål kræft i et BI. Derimod er HU-målingens prædiktive værdi tvivlsom i en heterogen tumor.

kVp)) øger risikoen for falsk lave HU-værdier. Effekten af lavere rørspænding (< 120 kVp) er uforudsigelig og kan lede til såvel falsk positive som negative [19]. Ved korrekt måling af HU skal region of interest andrage ca. to tredjedele af tumoren og undgå kant, nekroser, blødning, cyster og kalcifikationer. Tekniske krav til bedømmelse af binyretumorer på CT foretaget på anden indikation er angivet i Tabel 1.

Kontrastudvaskning

Ca. 30% af godartede binyretumorer har $HU_{tom} > 10$ pga. lavt fedtindhold. CT-bestemt kontrastudvaskning rejser mistanke om malign tumor ved absolut udvaskning < 60% eller relativ udvaskning < 40% (Tabel 2). Ved kontrastudvaskning kan man således skelne fedtfattigt adenom fra malignsuspekt tumor med høj NPV, men lavere positiv prædiktiv værdi (PPV), med risiko for unødvendig operation [17]. Performance er

ikke ens for forskellige kræfttyper, og falsk negative (falsk godartede) ses ved metastaser fra nyrekræft og hepatocellulært karcinom [16]. Tillige vil ikkehomogene tumorer med cyster, nekroser, blødning og kalcifikationer give risiko for ikkevalide resultater. Da kontrastudvaskning aldrig er valideret i en regelret BI-kohorte, er falsk positiv-raten for BI omdiskuteret, og i enkelte lande har man fravalgt brug af kontrastudvaskning.

TABEL 2 / Kontrastudvaskning og karakteristika for godartet forandring.

| | Værdi |
|--|--|
| <i>Kontrastudvaskning bestemmes på binyre-CT, hvis $HU_{tom} > 10$</i> | |
| Absolut | $(HU_{forstærket} - HU_{sen}) / (HU_{forstærket} - HU_{tom}) \times 100\%$ |
| Relativ | $(HU_{forstærket} - HU_{sen}) / HU_{forstærket} \times 100\%$ |
| <i>Karakteristika for godartet forandring</i> | |
| Absolut udvaskning | $> 60\%$, sensitivitet: 88%, specificitet 96% |
| Relativ udvaskning | $> 40\%$, sensitivitet: 96%, specificitet 100% |

HU = Hounsfieldenheder; tom = ikkekontrastforstærket CT.

Størrelse

I foreliggende opgørelser udgør tumorer > 4 cm 17% [20]. Selvom kræft risikoen stiger med størrelsen (2% ved tumorer > 4 cm og 43% ved tumorer > 6 cm), er specificiteten for malignitet baseret på størrelse alene skuffende (34-61%) [20]. Det er uvist, om øvrige CT-karakteristika ophæver størrelsens prædiktive værdi, men $HU > 10$ havde i en nyligt publiceret retrospektiv opgørelse af 705 BI > 4 cm en NPV på 100% [20]. Således taler $HU > 10$, i en homogen, rund tumor hos et individ uden ekstraadrenal kræft, kraftigt for en benign tumor uafhængigt af tumorstørrelse.

Vækst

Ved nyhenvist BI er tumoren ikke sjældent overset på tidligere skanninger, og vækstpotentiallet kan ofte afgøres i visitationen, så yderligere billeddiagnostik er overflødig trods $HU_{tom} > 10$, når tumoren er uden vækst i 24 måneder [18, 21].

Personer med kendt ekstraadrenal kræft

En binyretumor hos et individ med kendt ekstraadrenal kræft er pr. definition ikke et BI, om end patienten ofte bliver udredt i endokrinologisk regi, da hormonal hypersekretion skal udelukkes. $HU_{tom} > 10$ er – som ved BI – den bedste prædiktør for ætiologi, men NPV er dårligere (flere falsk negative med $HU_{tom} > 10$ hos personer med kendt ekstraadrenal kræft). Den højere forekomst af falsk negative $HU_{tom} > 10$ (5-7%) [16] er overraskende, og det er uvist, om det kan forklares ved udmåling af HU på ikkehomogene tumorer eller lav skanningskvalitet.

Sammenfattende taler fund af HU 10 på en ikkekontrastforstærket CT afgørende for en benign proces, men ingen enkelt parameter er diagnostisk, og studier, hvor man ser på den prædiktive værdi af kombinationer af CT-karakteristika, mangler. HU-værdier på ikkekontrastforstærket CT og årsagen til, at binyretumoren blev fundet (ekstraadrenal kræftudredning versus regelret incidentalom) giver den kraftigste oddsratio (OR) for malignitet (ikkeincidental binyretumor-OR = 5,92; OR = 1,08 pr. 1 øget HU) [20]. Kendskab til ovennævnte er essentielt for at mindske den høje falsk positiv-rate og skåne borgeren for unødvendig kirurgi, illustreret ved at 52-75% af adenalektomier faktisk resulterer i diagnosen ikkefunktionel benign tumor [16, 20].

MR-skanning

Ved chemical shift imaging baseret MR-skanning kan man ved sammenligning kvalitativt eller kvantitativt af in-phase- og out-phase-billeder skelne mellem lipidholdige adenomer og suspekte fedtfattige tumorer. I en nyligt publiceret metaanalyse af 18 studier med 1.138 patienter fandt man en sensitivitet for adenom på 94% og en specificitet på 95% uden forskel på kvantitativ og kvalitativ tolkning af MR-skanningsfundene [22]. Studierne er heterogene med en falsk negativ rate for kræft højere end for HU_{tom} [16, 22].

Overordnet er brugen af MR-skanning ikke særlig undersøgt, har potentielt flere faldgruber og er kun en fordel, når der ikke kan bruges stråling [2, 22].

Fluorodeoxyglukose-PET/CT

¹⁸F-fluorodeoxyglukose (FDG)-PET/CT's rolle i udredningen er ukendt, men ved mistanke om malign binyretumor kan undersøgelsen sandsynliggøre, om der er ekstraadrenal kræft. FDG-PET/CT til vurdering af mulig malign binyretumor indikerer høj NPV (98%) [23], men lavere PPV. Faldgruber er den billeddiagnostiske opløselighed, og at enkelte kræfttyper og specielt langsomtvoksende maligne tumorer med lav metabolisk aktivitet kan være falsk negative. Det er uvist, om der er yderligere informationsværdi af FDG-PET-CT hos personer, der har fået udført CT af binyrerne, men hvor man ikke havde mistanke om ekstraadrenal kræft.

HORMONEL OVERPRODUKTION

Hyperaldosteronisme

Hyperaldosteronisme dokumenteres hos 2% af BI, hvilket ikke er hyppigere end i den hypertensive del af befolkningen generelt (2-6%). Forhøjet P-aldosteron-renin-ratio har en NPV nær 100%, men ringe PPV (10-50%) afhængigt af prævalensen af hyperaldosteronisme (0,6-5%) [24]. Udredning kan lede til sygeliggørelse og tabt arbejdsfortjeneste. Desuden kan risiko for bivirkninger lede til behandlingsskift og forbigående hypertension med deraf afledte risici. PPV øges ved at forbeholde udredning til borgere med høj sandsynlighed for hyperaldosteronisme. I et nyligt publiceret prospektivt BI-studie fandt man, at 3% (9/269) havde hyperaldosteronisme, og at alle opfyldte en vanlig indikation for udredning for hyperaldosteronisme hos patienter uden binyreincidentalom [25]. Det synes derfor at være rimeligt at skele til vanlige indikationer for hyperaldosteronismeudredning, herunder om patienten er kandidat til operation. En pragmatisk tilgang er bestemmelse af P-aldosteron-renin-ratioen hos personer med: 1) ubehandlet veldokumenteret hypertension, 2) hjemmehodtryk > 135/85 mmHg trods tre antihypertensiva i maksimal dosis, hvoraf et er et diuretikum, 3) normotensive med fire eller flere antihypertensiva, 4) hypertension og samtidig spontan hypokaliæmi eller behov for stort kaliumtilskud og 5) alder < 40 år.

Hyperkortisolisme

ACTH-uafhængig klinisk tydelig cushing er sjælden (incidens 0,6/million/år), men autonom kortisolsekretion (manglende suppression ved overnight dexametason suppressionstest > 50-138 nmol/l

eller forhøjet døgnurin (dU)-kortisoludskillelse $\times 2$ uden åbenlyse kliniske cushingstigmata) forekommer hos 8-12% af patienterne med BI. Risiko for progression til klinisk tydelig cushing er lav ($< 0,3\%$) og i tre nyligt publicerede studier fandtes ingen progression efter op til 7,5 års followup [2].

Overnightdexamethasontest (1 mg dexamethason kl. 22 og P-kortisolmåling næste dag kl. 08) eller måling af dU-kortisolniveauet har en høj NPV [26], og et normalt testresultat udelukker Cushings syndrom.

Overnightdexamethasonmåling anbefales som førstelinjetest. Ved abnorme værdier følges op med måling af ACTH og dU-kortisol. Et P-kortisolniveau på 50-138 nmol/l samt et dU-kortisolniveau $< 3 \times$ øvre reference skyldes oftest pseudocushing [27] eller analyseproblemer [28]. Selv ved et P-kortisolniveau > 138 nmol/l er diagnosen Cushings syndrom mindre sandsynlig, når der ikke er tegn på klinisk tydelig cushing. Opsummerende skal behovet for udredning sammenholdes med den potentielle kliniske gevinst og kan udelades hos skrøbelige ældre [3].

Fæokromocytom

Fæokromocytom er sjældent (incidens 4,65/mio. personår) [29]. Såvel P-metanefriner [2] som $HU_{tom} 10$ i en homogen binyre udelukker fæokromocytom med næsten 100% NPV, og måling af P-metanefrinniveauet kan udelades ved entydigt beskrevet CT og $HU_{tom} 10$ [30].

dU-katekolaminniveauet kan anvendes supplerende, men har lavere sensitivitet og specificitet (hhv. 86% og 88%) [3].

KONKLUSION

Binyretumorer identificeres i stigende grad og ofte hos raske personer samt patienter med kræft pga. udbredt brug af kræftpakker. Biokemisk screening for hormonal hypersekretion og ikkekontrastforstærket CT har næsten 100% NPV for udelukkelse af hypersekretion og malignitet. Den kliniske undersøgelse af borgeren bidrager oftest ikke med væsentlige fund, der omstøder den biokemiske og billeddiagnostiske konklusion. Den visiterende læge bør allerede i visitationen forsøge at afklare, om anamnese og objektiv undersøgelse vil ændre konklusionen af et negativt/benigt udfald af billeddiagnostik og biokemi. Hvis dette ikke er tilfældet, bør et no-need-to-see-forløb med brevsvaer/telefonsvaer overvejes.

KORRESPONDANCE: *Christian Trolle*. E-mail: Christian.Trolle@Midt.rm.dk

ANTAGET: 1. juli 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 31. august 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

The no-need-to-see process for adrenal incidentalomas

Christian Trolle, Atul Shukla, Kirsten Alstrup, Andreas Kaal, Stefan Harders, Klavs Würigler Hansen & Per Løgstrup Poulsen

Ugeskr Læger 2020;182:V04200291

With wider application and technical improvement of imaging the discovery of adrenal incidentalomas (AI) has been skyrocketing. AI need to be investigated for evidence of hormonal hypersecretion and malignancy, and this causes a considerable use of health resources and potential medicalisation. In the

"no-need-to-see" process, the clinical assessment of the citizen will only take place, if the diagnostic tests are abnormal. In this review, we examine the predictive values of imaging and paraclinical testing and argue, that normal test results in people without extra-adrenal cancer exclude disease.

LITTERATUR

1. Sundhedsstyrelsen. Udviklingen i brug af røntgenundersøgelser i Danmark, 2015. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2015/Udviklingen-i-brug-af-r%C3%B8ntgenunders%C3%B8gelser-i-Danmark.ashx?la=da&hash=D543430343A6DC65C1E4C361E854191450C9D217> (26. jul 2020).
2. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016;175:G1-G34.
3. Andersen M, Larsen CF, Trolle C et al. National behandlingsvejledning - Binyreinidentalomer. Dansk Endokrinologisk Selskab, 2018.
4. <https://incidentaloma.shinyapps.io/incidentaloma/> (26. jul 2020).
5. Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL et al. Management of incidental adrenal masses: a white paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol* 2017;14:1038-44.
6. Vincent JM, Morrison ID, Armstrong P et al. The size of normal adrenal glands on computed tomography. *Clin Radiol* 1994;49:453-5.
7. Schneller J, Reiser M, Beuschlein F et al. Linear and volumetric evaluation of the adrenal gland – MDCT-based measurements of the adrenals. *Acad Radiol* 2014;21:1465-74.
8. Dobbie JW. Adrenocortical nodular hyperplasia: the ageing adrenal. *J Pathol* 1969;99:1-18.
9. Reincke M, Fassnacht M, Vath S et al. Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? *Endocr Res* 1996;22:757-61.
10. Pillion DJ, Arnold P, Yang M et al. Receptors for insulin and insulin-like growth factor-I in the human adrenal gland. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;165:204-11.
11. Terzolo M, Pia A, Ali A et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:998-1003.
12. Kirschner LS, Stratakis CA. 5th International ACC Symposium: the new genetics of benign adrenocortical neoplasia: hyperplasias, adenomas, and their implications for progression into cancer. *Horm Cancer* 2016;7:9-16.
13. Bertagna X. Genetics of adrenal diseases in 2014: genetics improves understanding of adrenocortical tumours. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:77-8.
14. de Haan RR, Schreuder MJ, Pons E et al. Adrenal incidentaloma and adherence to international guidelines for workup based on a retrospective review of the type of language used in the radiology report. *J Am Coll Radiol* 2019;16:50-5.
15. Wickramarachchi BN, Meyer-Rochow GY, McAnulty K et al. Adherence to adrenal incidentaloma guidelines is influenced by radiology report recommendations. *ANZ J Surg* 2016;86:483-6.
16. Dinnes J, Bancos I, di Ruffano LF 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:R51-R64.
17. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* 2002;222:629-33.
18. Corwin MT, Navorro SM, Malik DG et al. Differences in growth rate on CT of adrenal adenomas and malignant adrenal nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2019;213:632-6.
19. Stadler A, Schima W, Prager G et al. CT density measurements for characterization of adrenal tumors ex vivo: variability among three CT scanners. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:671-5.
20. Iniguez-Ariza NM, Kohlenberg JD, Delivanis DA et al. Clinical, biochemical, and radiological characteristics of a single-center retrospective cohort of 705 large adrenal tumors. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2018;2:30-9.
21. Young WF. The incidentally discovered adrenal mass. *New Engl J Med* 2007;356:601-10.
22. Platzeck I, Sieron D, Plodeck V et al. Chemical shift imaging for evaluation of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2019;29:806-17.
23. Guerin C, Pattou F, Brunaud L et al. Performance of 18F-FDG PET/CT in the characterization of adrenal masses in noncancer

- patients: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:2465-72.
24. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D et al. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol* 2009;161:513-27.
 25. Stavropoulos K, Imprialos KP, Katsiki N et al. Primary aldosteronism in patients with adrenal incidentaloma: is screening appropriate for everyone? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018;20:942-8.
 26. Elamin MB, Murad MH, Mullan R et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1553-62.
 27. Iversen, AB, Trolle, C & Poulsen, PL. Falsk positiv dexamethasonsuppressionstest hos en patient i behandling med carbamazepin. *Ugeskr Læger* 2014;176:V04130254.
 28. Plum I. Cortisol. Enkeltstående, dansk EQA-program til undersøgelse af rutineanalysemetoder til cortisol. DEKS, Rigshospitalet – Glostrup, 2019.
 29. Ebbehøj AL, Søndergaard E, Trolle C et al. The epidemiology of pheochromocytoma: increasing incidence and changing clinical presentation. A population-based retrospective study 1977-2015. *Endocrine Abstracts* 2017;49:OC1.4.
 30. Canu L, van Hemert JAW, Kerstens MN et al. CT characteristics of pheochromocytoma - Relevance for the evaluation of adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:312-8.