

Hypofys

Svenska Hypofysregistret
Sammanfattning till interaktiva rapporten för
2018

Diagnosår: 1991 – 2018

Svenska Hypofysregistret

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2019-09-10	

Årsrapporten är framtagen av

Bertil Ekman, Christina Dahlgren, Britt Edén Engström för styrgruppen i Svenska Hypofysregistret samt av Maria Forsgren, Jacob Järås och Anna Olofsson stödteamet på RCC, Stockholm-Gotland.

Rapporten är granskad av övriga ledamöter i styrgruppen för Svenska Hypofysregistret.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Stockholm Gotland

Svenska Hypofysregistret

ISBN:

September 2019

Innehåll

1.1. SAMMANFATTNING.....	5
1.2. BAKGRUND OCH HISTORIK	5
1.3. ANTAL FALL	6
1.4. ORGANISATION, NATIONELL STYRGRUPP OCH STÖDTEAM	8
1.4.1. Styrgruppen för Svenska Hypofysregistret	8
1.5. DATAKVALITET	10
1.5.1. Inrapporteringshastighet	10
1.5.2. Täckningsgrad	10
1.5.3. Jämförbarhet.....	13
1.5.4. Validitet	13
1.6. STATISTISK METOD	13
1.7. KORT OM SJUKDOMEN (BESKRIVANDE EPIDEMIOLOGI)	15
1.7.1. Hypofystumörer.....	15
1.7.2. Symtom	15
1.8. FÖRKLARING AV BEGREPP OCH FÖRKORTNINGAR	17
1.9. VÅRDPROCESS	17
1.9.1. Utredning	17
1.9.2. Behandling.....	18
1.9.3. Vårdprogram.....	18
1.10. KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER	19
1.10.1. Kvalitetsindikatorer	19
1.10.2. Målnivåer	20
1.11. PROM/PREM.....	20

2.1. UTREDNING/DIAGNOSTIK	21
2.1.1. Multidisciplinär konferens (MDK).....	21
2.1.2. Hormonsvikter vid diagnos och uppföljning	22
2.1.3. Synpåverkan vid diagnos och uppföljning	22
2.2. STRÅLBEHANDLING	23
2.3. VÄNTETIDER.....	23
2.4. UPPFÖLJNINGSDATA: BIOKEMISK KONTROLL, OPERATIONER OCH ÖVERLEVNAD	23
2.4.1. Biokemisk kontroll	23
2.4.2. Typ av operationsmetod.....	24
2.4.3. Överlevnadsdata.....	26
2.5. PROM OCH PREM.....	27
2.5.1. Resultat PROM data	27
2.5.2. PREM	28
2.6. VÅRD PÅ LIKA VILLKOR.....	28
2.7. FOKUSOMRÅDEN OCH MÅL FÖR FORTSATT FÖRBÄTTRINGSARBETE.....	29
4.1. FORSKNING	30
APPENDIX.....	33
4.2. REFERENSER	34

KAPITEL 1

Inledning

1.1. SAMMANFATTNING

I år redovisas data för 1991-2018 online samt i denna sammanfattning/vägledning till de interaktiva rapporterna.

Siffrorna online uppdateras minst två gånger per år. Sammanställningen innehåller resultat från 1991 till 2018. Rapporterna baseras på data som extraherats ur Svenska hypofysregistret. Aktuella data finns på <https://statistik.incanet.se/Hypofys/Rapport/>

1.2. BAKGRUND OCH HISTORIK

Svenska Hypofysregistret är ett nationellt kvalitetsregister som startades 1991 och drivs av Svenska Hypofysgruppen. I Hypofysgruppen ingår representanter från alla sex sjukvårdsregioner med specialister i endokrinologi, neurokirurgi, onkologi, oftalmologi, patologi, klinisk kemi samt specialutbildade sjuksköterskor. Registret har sedan 2009 stöd från SKL och ligger sedan 2012 på INCA plattformen, RCC.

Registret innefattar idag över 8300 fall varav flertalet (cirka 7000) är primära hypofystumörer. Från början registrerades enbart hypofystumörer och kraniofaryngiom, vilka fortfarande står för den största andelen patienter. Under senare år har det tillkommit mer ovanliga tillstånd såsom cystor, empty sella, carcinom, metastaser, germinom, hamartom, angiom, gangliocytom, sarcoidos, granulomatös polyangit (Mb Wegener) samt hypofysit. Flera av dessa kan hänföras till sällsynta diagnoser och där ett nationellt register är nödvändigt för att få ett tillräckligt stort underlag.

Syftet med registret är att ge en samlad bild av hypofystumörer och övriga hypofysnära sjukdomar i Sverige, samt av given behandling och behandlingsutfall. Hypofystumörer är relativt ovanliga, varmed det inte är meningsfullt att jämföra olika sjukhus med varandra. Jämförelser kan göras på regional nivå och avseende behandlingsutfall på internationell nivå. Då behandlingseffekter kan dröja flera år, recidiv kan uppträda efter lång tid, krävs det många års uppföljning för att dra några säkra slutsatser. Det ställer stora krav på kontinuerlig rapportering, ett förbättringsarbete som ständigt är i fokus.

Registret omfattar fem formulär. Anmälan, Kirurgisk behandling inklusive postoperativ uppföljning, Strålbehandling, Uppföljning samt Livskvalitetsformuläret EQ-5D. De uppgifter som registreras är ålder, kön, diagnos, röntgenfynd, resultat vid ögonundersökning, hormonkoncentrationer, hormonsubstitution, längd, vikt samt arbetsförmåga. I förekommande fall registreras hormonsänkande läkemedel, typ av operation, typ av strålbehandling samt eventuella komplikationer av given behandling. Från 2019 införs PREM samt en separat patologiblankett.

En anmälan till kvalitetsregistret gäller även som anmälan till cancerregistret i de fall diagnosen är anmälningspliktig enligt SOSFS 2003:13 "Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret vid Socialstyrelsen".

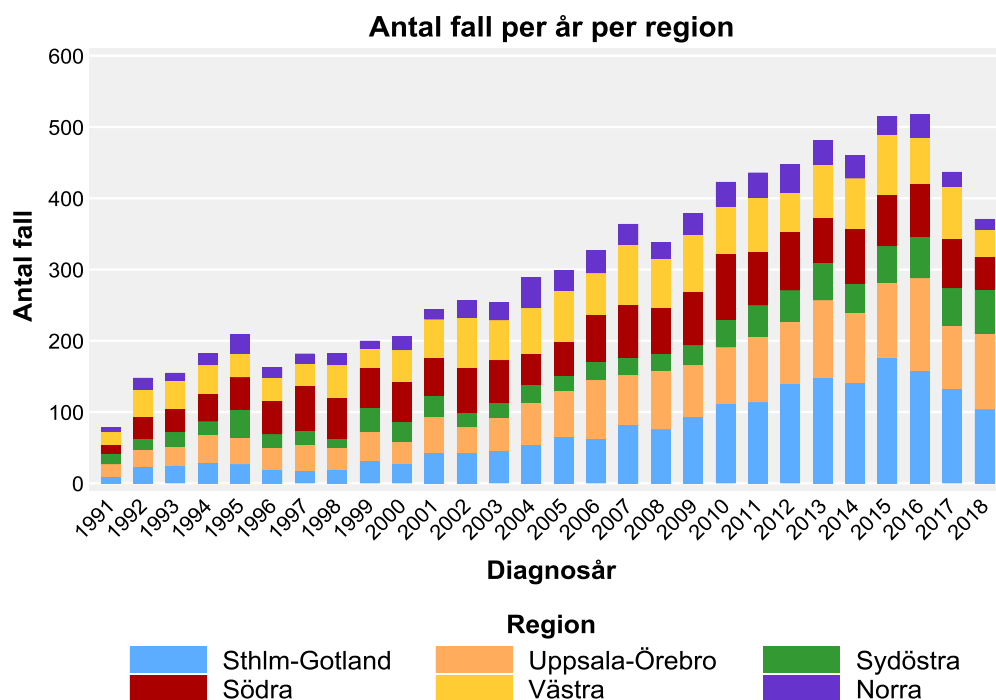
1.3. ANTAL FALL

Antal inrapporterade fall i registret

Under fliken population i interaktiva rapporten beskrivs tidstrender för inrapporterade fall från 1991 till 2018 uppdelat per region, diagnos och åldersgrupp.

Antalet registrerade nya fall har ökat kraftigt sedan registrets start Fig 1 och Tabell 1.

Figur 1. Alla inrapporterade fall oavsett diagnos per region från 1991 till 2018



Tabell 1. Alla inrapporterade fall oavsett diagnos per region 1991-2018

Diagnosår	Region						Total
	Sthlm-Gotland	Uppsala-Örebro	Sydöstra	Södra	Västra	Norra	
1991	10	17	15	13	17	6	78
1992	24	23	16	31	38	16	148
1993	25	26	21	33	39	11	155
1994	29	39	19	39	40	16	182
1995	27	37	40	45	33	27	209
1996	19	31	19	47	32	15	163
1997	18	36	20	63	31	14	182
1998	19	31	13	57	46	16	182
1999	32	40	34	56	27	11	200
2000	28	30	28	57	44	19	206
2001	43	50	30	53	54	14	244
2002	43	36	20	63	70	25	257
2003	46	46	21	60	56	25	254
2004	55	59	24	44	64	43	289
2005	66	64	21	48	71	29	299
2006	63	82	26	66	58	32	327
2007	82	70	24	75	84	29	364
2008	76	82	24	65	68	23	338
2009	94	72	28	75	80	30	379
2010	112	79	39	93	66	34	423
2011	114	92	44	75	76	35	436
2012	140	87	44	82	55	40	448
2013	148	109	53	63	74	34	481
2014	141	99	40	77	71	32	460
2015	176	106	51	72	84	26	515
2016	158	130	58	75	64	33	518
2017	133	89	52	69	73	21	437
2018	104	106	62	46	38	15	371
Total	2025	1768	886	1642	1553	671	8545

1.4. ORGANISATION, NATIONELL STYRGRUPP OCH STÖDTEAM

1.4.1. Styrgruppen för Svenska Hypofysregistret

Registerhållare

Britt Edén Engström, Sektionen för Endokrinologi och Diabetes,
Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala
britt.eden_engstrom@medsci.uu.se

Norra regionen

Per Dahlqvist, endokrinolog, Norrlands Universitetssjukhus, 901 85 Umeå
per.dahlqvist@umu.se

Stockholm-Gotland

Charlotte Höybye, endokrinolog, Karolinska Universitetssjukhuset, 171 76 Solna
charlotte.hoybye@sll.se

Katarina Berinder, endokrinolog, Karolinska Universitetssjukhuset, 171 76 Solna
katarina.berinder@sll.se

Petter Förander, neurokirurg, Karolinska Universitetssjukhuset, 171 76 Solna
petter.forander@sll.se

Sydöstra regionen

Bertil Ekman, endokrinolog, Universitetssjukhuset, 581 85 Linköping
bertil.ekman@regionostergotland.se

Christina Dahlgren, sjuksköterska, Universitetssjukhuset, 581 85 Linköping
christina.dahlgren@regionostergotland.se

Per Karlsson, neurokirurg, Universitetssjukhuset, 581 85 Linköping
Per.M.Karlsson@regionostergotland.se

Södra regionen

Pia Burman, endokrinolog, Skånes Universitetssjukhus, 214 28 Malmö
pia.a.burman@skane.se

Uppsala-Örebro regionen

Britt Edén Engström, endokrinolog, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala
britt.eden_engstrom@medsci.uu.se

Olafur Gudjonsson, neurokirurg, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala
olafur.gudjonsson@akademiska.se

Petra Witt, onkolog, Skandionkliniken Uppsala.
petra.witt@skandion.se

Västra regionen

Oskar Ragnarsson, endokrinolog, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 46 Göteborg
oskar.ragnarsson@medsci.uu.se

Thomas Skoglund, neurokirurg, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 46 Göteborg
thomas.skoglund@vgregion.se

Patientrepresentanter

Anna Eriksson, Uppsala

Thomas Gjutarnäffe, Stockholm

Stödteam Regionalt Cancercentrum (RCC) Stockholm Gotland

Maria Forsgren, diagnoskoordinator, maria.u.forsgren@sll.se

Örjan Bäfver, registerproduktägare, orjan.bafver@sll.se

Jacob Järås, statistiker, jacob.jaras@sll.se

Anna Olofsson, statistiker, anna.olofsson@sll.se

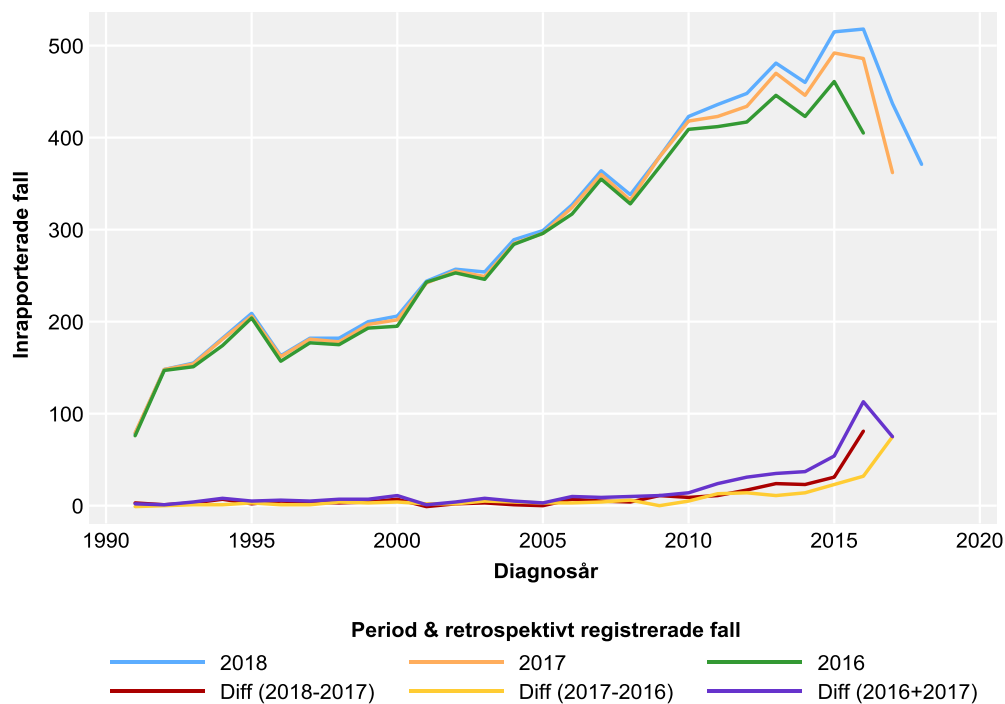
Ingrid Månsson, registeradministratör, ingrid.mansson@sll.se

1.5. DATAKVALITET

1.5.1. Inrapporteringshastighet

Inrapporteringshastigheten som mäts från diagnos till registreringsdatum i registret. Mediantiden för inrapporteringshastigheten av nya patienter har blivit snabbare under sista åren. Dock är det en stor spridning då det sker en betydande efterregistrering (Fig 2). Det är viktigt att känna till att utredningen tar tid med väntan på provsvar och radiologi. Ett rimligt mål är att utredningen är klar inom 3 månader i majoriteten av fallen så anmälningsblankett kan fyllas i.

Figur 2 . Antal fall per år & antal retrospektivt registrerade fall per år.



1.5.2. Täckningsgrad

Sedan 2012 då kvalitetsregistret fördes över till INCA plattformen anmäls alla anmälningspliktiga fall i Svenska Hypofysregistret till cancerregistret via kvalitetsregistret. Ett förbättringsarbete med retrospektiv inrapportering från hypofysregistret till cancerregistret har bidragit till en mer korrekt bild av incidensen av hypofystumörer i Sverige.

Då täckningsgraden i varken hypofysregistret eller cancerregistret i dag kan spegla den reella incidensen av hypofystumörer i Sverige används också vetenskapliga arbeten kring skattning av incidensen och täckningsgrad. Under 2012 presenterades data från en studie gällande incidens av hypofysadenom i Västra Götaland regionen mellan åren 2001 och 2011 (1). Studien baserade sig på initial DRG sökning och därefter inkluderades verifierade adenom baserat på kliniska och

radiologiska kriterier. Den totala incidensen under perioden var 3,9/100 000 inv./år. Icke hormonproducerande adenom utgjorde merparten och 65 % klassificerades som makroadenom (diameter ≥ 10 mm). Detta stämmer väl med en incidensundersökning i Finland mellan åren 2002 och 2007 (2) där man fann en beräknad årlig incidens av hypofystumör på 4/100 000 invånare vilket omräknat på befolkningen i Sverige år 2014 (9,75 milj. invånare) skulle ge 390 nya fall hypofystumörer. Under antagandet att incidensen varit konstant från 1991 till 2015 har täckningsgraden beräknats utifrån förväntat antal i befolkningen per år i nämnaren. I figur 3 a, presenteras incidensen totalt och per region och i 3 b per diagnos.

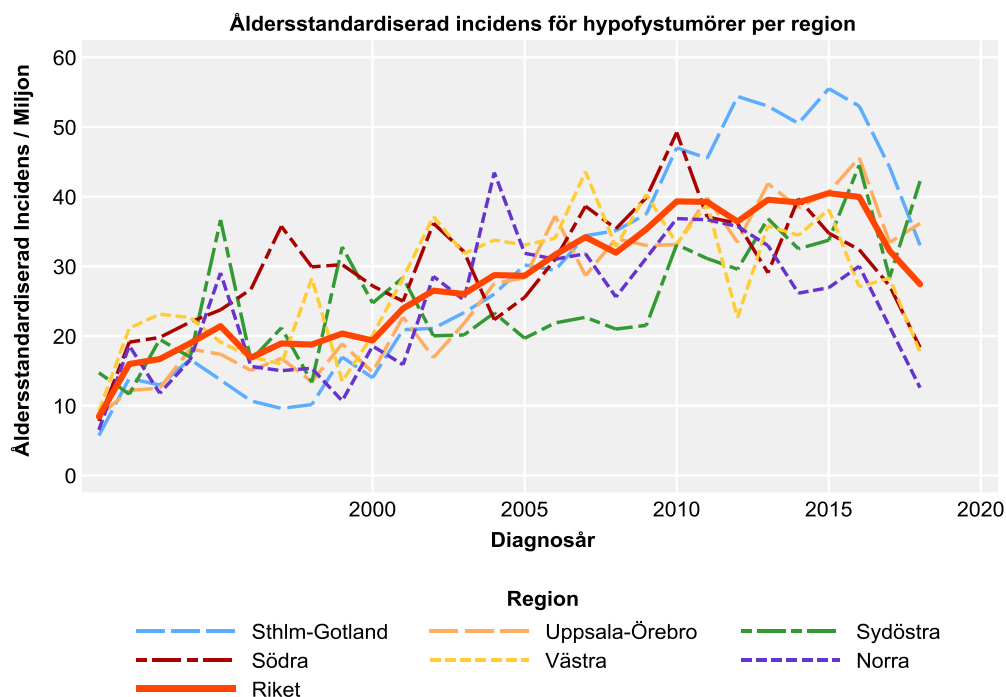
Efter 2009 har vi en genomsnittlig täckningsgrad på över 80 % och 3 regioner har 2018 en beräknad på 100 %, fig 3c.

Alla patienter som opereras identifieras via regionsjukhusen och här bör en 100 procentig täckningsgrad vara möjlig att uppnå. De patienter som kan vara svåra att identifiera är mindre tumörer och särskilt prolaktinom som följs via kliniker som inte registrerar i hypofysregistret och ej skickas till multidisciplinär rond.

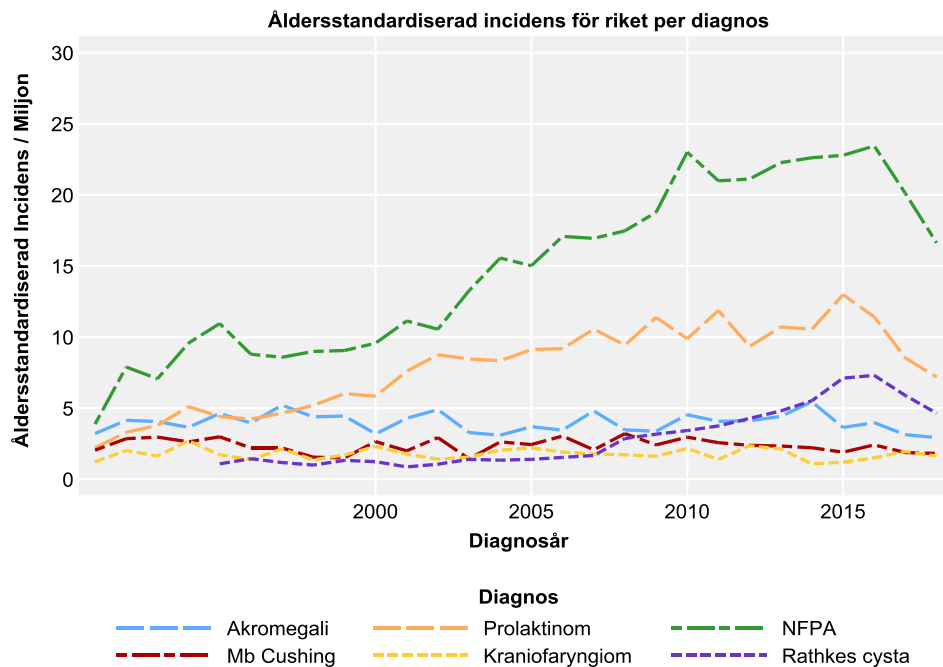
Om vi antar att incidensen inte skiljer sig per region har Södra regionen haft den högsta täckningsgraden genom åren, medan region Stockholm-Gotland representerar den största ökningen. Då särskilda satsningar gjorts på diagnoserna akromegali och Mb Cushing har vi en högre täckningsgrad för dessa tumörformer.

Att täckningsgraden för vissa regioner ser ut att vara över 100 procent kan förklaras av att antagandet om den sanna incidensen inte är helt korrekt och/eller små tal, eller att patienter tillhör andra regioner.

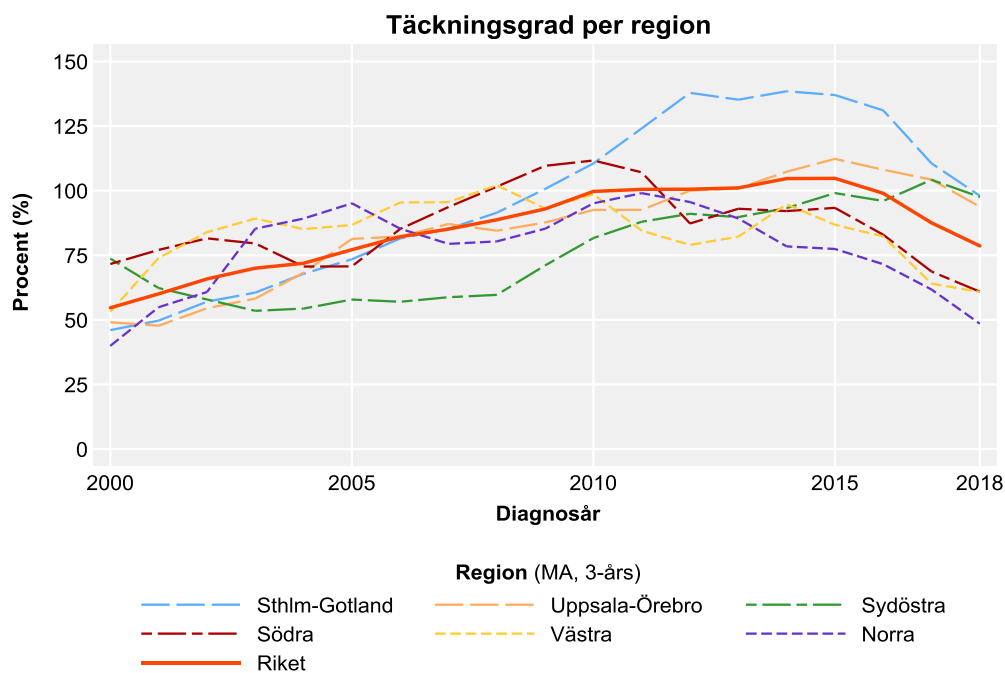
Figur 3 a. Åldersstandardiserad rapporterad incidens av hypofystumörer per region 1991–2018.



Figur 3 b. Åldersstandardiserad rapporterad incidens av NFPA, Prolaktinom, Akromegali, Mb Cushing & Kraniofaryngiom i jämförelse med alla hypofystumörer



Figur 3c. Täckningsgrad under antagandet att incidensen varit konstant om 3.9/100 000/år 1991-2015



*Hypofystumörer: Akromegali, Prolaktinom, NFPA, Mb Cushing, TSH-om samt FSH/LH-om

1.5.3. Jämförbarhet

Jämförbarhet innebär att säkerställa att inklusionskriterier, registrerings- och kodningsrutiner är tydliga, nationellt enhetliga och att de följer internationella riktlinjer för att möjliggöra jämförelser mellan regioner och med andra länder.

Gemensam dokumentation för registret med inklusionskriterier, inrapporteringsformulär, manual och variabelbeskrivning finns på regionala cancercentrums hemsida och används nationellt. Nya inrapporterande enheter erhåller manual och kontaktuppgifter till respektive stödteam på regionalt cancercentrum och regionalt ansvarig nätverkssjuksköterska.

Varje region är kopplad till respektive regionalt cancercentrum med stödteam bestående av registeradministratör, statistiker och diagnoskoordinator. Regionala cancercentrum Stockholm-Gotland har nationellt samordningsansvar och anordnar nationella möten för registeradministratörer och statistiker där registerfrågor och enhetliga rutiner diskuteras. Flera av regionerna har också regionala möten med representanter från styrgrupp, inrapportörer från olika kliniker och sjukhus samt regionala stödteam från respektive Regionalt cancercentrum.

Registeradministratör på Regionala cancercentrum överför data till cancerregistret enligt ICD O-3 enligt Socialstyrelsens kodinstruktioner som följer nationella och internationella riktlinjer. Sedan ombyggnaden av registret 2014 är kodinstruktioner för Hypofysregistret synliga för registeradministratörer och underlättar att diagnoser kodas likartat över landet.

1.5.4. Validitet

Validitet anger i vilken utsträckning data och fynd är sanna för den studerade populationen.

De flesta sjukhus använder pappersformulär och erfaren undersköterska, sjuksköterska eller läkare på respektive klinik fyller i eller registrerar on-line i INCA. Webformulären innehåller inbyggda inmatningskontroller som syftar till att uppmärksamma inrapportören på ologiska och saknade värden. All data inkommer idag på webformulär till registeradministratör på respektive regions regionala cancercentrum som kontrollerar data som ska till cancerregistret. Datakvaliteten har ökat efter övergång till INCA och andelen saknade data har minskat markant. Kontroll av data sker regelbundet i samband med vetenskapliga sammanställningar av olika diagnosgrupper.

1.6. STATISTISK METOD

Antal, andel samt åldersstandardiserad incidens och mortalitet används i huvudsak för att beskriva tidstrender för variabler uppdelat på diagnoser och regioner.

Åldersstandardisering är en metod som tillåter jämförelser mellan olika grupper och över tid. Jämförbarheten görs möjlig på grund av att en viss populations åldersfördelning, en så kallad referensbefolkning eller standardbefolkning, för ett visst år används på de observerade värdena. Att standardisera när man vill jämföra olika grupper som skiljer sig åt vad gäller åldersfördelning med varandra är nödvändigt eftersom ålder har stor betydelse för risken för cancer.

För ledtider redovisas data i kumulativa grafer. Dessa konstrueras på så sätt att observationerna rangordnas från minsta till högsta värde. Därefter kan man utläsa ur grafen vilket värde som delar observationerna i till exempel 50 %, också benämnt medianen eller Q2. Grafen har fördelen att det snabbt går att få en överblick av fördelningen samt att man kan läsa av värden vid olika percentiler.

Biokemisk kontroll för diagnoserna Akromegali, Prolaktinom samt Mb Cushing. Detta mått på sjukdomskontroll består av två variabler, den ena av dem gällde till och med 2011 och den andra trädde i kraft vid driftsättningen av registret i INCA 2012. Innan 2012 angavs det ifall det förekom förhöjning av respektive hormon eller ej. Om variabeln inte visade på förhöjning har detta varit biokemisk kontroll och vice versa, har variabeln visat på förhöjning har detta inte varit biokemisk kontroll. I den nya variabeln för biokemisk kontroll anges endast alternativen ja eller nej. För att visa förlopp över tid har variabeln som fanns innan 2012 översatts genom att en förhöjning av hormon blir biokemisk kontroll=Nej samt om en förhöjning inte föreligger så blir biokemisk kontroll=Ja. Sedan 2012 är även exakta hormonnivåer registrerade vilket ger ett säkrare mått på biokemisk kontroll.

I registret saknas variabel som anger recidiv och för att få fram en uppskattning av antal recidiv i registret har en algoritm applicerats. Definitionen på recidiv är satt enligt följande, att patienten vid respektive uppföljningstillfälle ej har en synlig tumör enligt variabeln som anger Mikro/makro alternativt att tumörvolym är 0 cm^3 . Vidare skall patienten ha blivit opererad innan uppföljningen och efter uppföljningen. Den operationen som ligger efter uppföljningen skulle då indikera på ett recidiv.

Standardiserad riskkvot (standardised mortality ratio, SMR) användes för att jämföra risken att dö i sjukdomsgruppen jämfört med hela den svenska befolkningen(referensbefolkning) med justering för ålder, kön och kalendertid. Då $SMR=1,0$ innebär detta att risken att dö är lika i sjukdomsgruppen och i referensbefolkningen. Om $SMR < 1,0$ innebär det att risken att dö är lägre i sjukdomsgruppen än i referensbefolkningen och är $SMR > 1,0$ innebär detta att risken är högre att dö i sjukdomsgruppen jämfört med referensbefolkningen. Vid beräkningarna sattes sista uppföljningsdatum till 2019-08-31. SMR beräknas på alla individer som har anmälningsblankett och rapporterad diagnos.

Tillsammans med SMR redovisas ett 95-procentigt konfidensintervall. Ett konfidensintervall om 95 % innebär att om undersökningen upprepas så skulle konfidensintervallet i 19 fall av 20 innehålla det sanna värdet av SMR.

1.7. KORT OM SJUKDOMEN (BESKRIVANDE EPIDEMIOLOGI)

1.7.1. Hypofystumörer

Hypofysen är en knappt centimeterstor livsnödvändig, hormonbildande (endokrin) körtel som ligger i en liten bengrop (sella turcica) i skallbasen under hjärnan och någon centimeter nedom synnervskorset. Hypofysen avger hormoner till blodbanan som påverkar och styr de flesta endokrina organ i kroppen såsom sköldkörtel, binjurar och äggstockar/testiklar samt har effekter på tillväxt, amning, livmoder och vätskebalans. Tumörer i hypofysen kan leda till över- eller underproduktion av hormoner med vitt skilda symtom. Allvarlig synpåverkan med tunnelseende och nedsatt syn är vanligt om hypofystumören blir stor och trycker mot synnervskorset. Under senare år har det tillkommit mera ovanliga tillstånd såsom cystor, hypofysit, sarcoidos, GPA (Wegener), metastaser, carcinom, germinom, hamartom, chordom, angiom, granularcellstumör, abscess, pituicytom. Hypofyssjukdomar drabbar alla åldrar och leder till hög morbiditet och är potentiellt livshotande om de inte handläggs rätt. Handläggningen av hypofyssjukdomar är komplicerad och innefattar samarbete mellan flera olika specialiteter. Svenska Hypofysgruppen driver sedan 1991 Svenska Hypofysregistret, vilket är ett nationellt kvalitetsregister med syfte att prospektivt utvärdera diagnostik och behandling av primära hypofystumörer och andra hypofysnära processer.

Hypofystumörer är mycket sällsynta hos barn men kan få allvarliga konsekvenser med bland annat utebliven längdtillväxt och försenad pubertet. Totalt sett är det ingen könsskillnad, men icke hormonproducerande hypofystumörer är vanligare hos män, och prolaktin- respektive ACTH-producerande hypofystumörer hos kvinnor. I sällsynta fall kan hypofystumörer vara ärftliga eller ingå i en mer generell tumorsjukdom, där flera endokrina organ kan vara drabbade. I övrigt finns inga kända riskfaktorer. Tidigare studier från Västra Götaland och Finland har gett en incidens på cirka 40 nya fall (både hormonproducerande och icke hormonproducerande) /miljon/år (1; 2). Vi har inte belägg för att tro att tumörerna blir vanligare men med förbättrad röntgendiagnostik upptäcks de allt mer vilket är särskilt påtagligt i den äldre befolkningen.

1.7.2. Symtom

Symtom är dels beroende på hur tumören växer och om något/några hormoner produceras i över- eller underskott. I de fall tumören är större än den bengrop som hypofysen ligger i kan den trycka ihop synnervskorsningen som ligger omedelbart ovan hypofysen. Detta kan ge en synförsämring och/eller synfältspåverkan. I enstaka fall kan tumören även påverka ögonmusklerna. Tumören kan även växa ner i skallbenet, ut i bihålor eller mot närliggande kärl. Är tumören så stor att den trycker ihop den normala hypofysvävnaden kan man få brist på ett eller flera av de hormoner som produceras från hypofysen. Brist på hormoner kan också uppkomma efter kirurgi och/eller strålbehandling. Symtomfloran är varierande beroende på vilket hormon som drabbas - kortisol, sköldkörtelhormoner, könshormoner, tillväxthormon eller hormoner som reglerar amning och vätskebalans. Övriga hypofysnära processer såsom inflammationer, metastaser mm kan också påverka hypofysfunktionen.

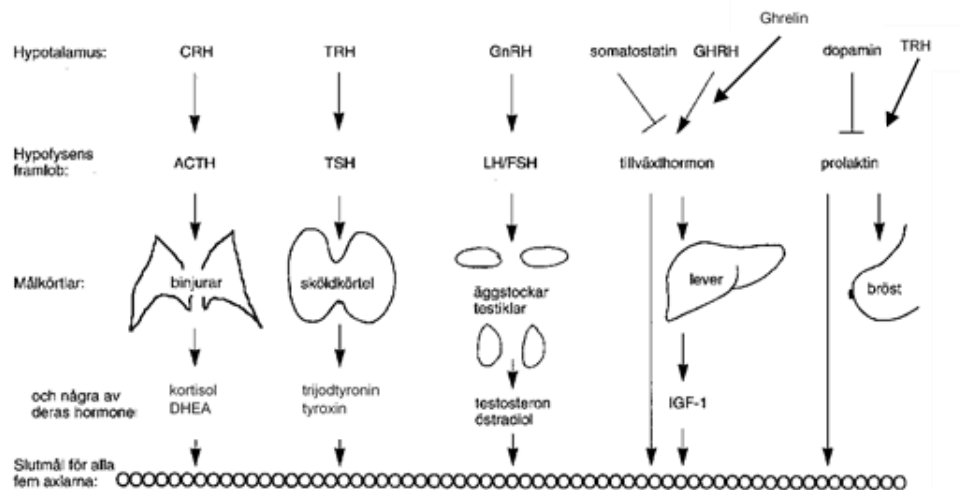
I en del fall producerar tumören ett (i sällsynta fall flera) av hypofyshormonerna i överskott. Då uppstår symtom som är specifika för det hormonet (vanligen prolaktin, tillväxthormon eller ACTH). Överskott av dessa hormoner innebär ökad risk för följsjukdomar såsom hjärt/kärlsjukdomar, diabetes, benskörhet. Om man inte finner förhöjd hormonnivå i blodet klassas tumören som icke hormonproducerande eller endokrint inaktiv.

En särskild grupp utgörs av kraniofaryngiom, vilken är den vanligaste tumören i hypofys/hypothalamusområdet hos barn och ungdomar. Det finns också en ålderstopp hos medelålders personer, sammantaget dock en ovanlig tumörform med upp mot 2 nya fall/miljon/år. Jämfört med övriga hypofystumörer har de i regel ett mer aggressivt växtsätt och när de upptäcks är de vanligen stora och har hunnit ge upphov till besvär såsom huvudvärk, synrubbningar, vätskebalansrubbningar samt tillväxtrubbningar hos barn/ungdomar. Vanliga följsymtom är dessutom kognitiva besvär samt hos cirka hälften en besvärlig viktuppgång. Vanligt är att man får bestående brist på samtliga hypofyshormoner.

1.8. FÖRKLARING AV BEGREPP OCH FÖRKORTNINGAR

Från hypofysens framlob styrs ett flertal funktioner, se figur 11 nedan.

Figur 11. Hormoner från hypofysen till målorgan, samt målorganens stimulerande hormoner till kroppens vävnader.



Stimulering är markerad med ↓, hämning med ⊥.

Modifierad efter bild 3.1, sid 44, Endokrinboken 2015, Liber.

Förklaringar till förkortningar, figur 11:

CRH (korticotropinfrisättande hormon), ACTH (adrenokortikotropt hormon), TRH (tyrotropinfrisättande hormon), TSH (tyreoideastimulerande hormon, tyrotropin), GnRH (gonadotropinfrisättande hormon), LH (luteiniserande hormon), FSH (follikelstimulerande hormon), GHRH (tillväxthormonfrisättande hormon), IGF-1 (insulinlik tillväxtfaktor 1). Ghrelin är en stark GH-frisättare som bildas i magsäcken. I hypothalamus bildas ADH (antidiuretiskt hormon) och oxytocin vilka båda frisätts via hypofysens baklob, neurohypofysen.

1.9. VÅRDPROCESS

1.9.1. Utredning

Icke hormonproducerande tumörer har ofta funnits i flera år innan diagnos ställs. Ibland upptäcks de av en slump i samband med röntgenundersökning av huvudet av annan orsak (incidentalom). En magnetkameraundersökning över hypofysen utförs för att bedöma hypofystumörens utbredning och karaktär. Synfälts- och synkontroll hos ögonspecialist bör utföras. Eventuell förekomst av hormonöverproduktion eller hormonbrist kontrolleras genom blodprover och vid behov hormonbelastningar. En brist på hormonerna kortisol eller sköldkörtelhormon skall ersättas så snart som möjligt, även innan själva behandlingen av tumören har startats. Övriga brister som kan ersättas är brist på könshormon, tillväxthormon samt ADH (reglerar vätskebalansen).

1.9.2. Behandling

Om det föreligger en påverkan (eller hotande påverkan) på synfält eller syn är förstahandsbehandling att avlägsna tumören kirurgisk. Hypofysoperationer utförs vid neurokirurgiska kliniker vid landets universitetssjukhus. Operationen sker oftast via ena eller båda näsborrarna. Som hjälpmedel används mikroskop och eller endoskop för att visualisera tumören. Nya tekniker med intraoperativ magnetkameraundersökning är under utveckling. Stora tumörer kan ibland behöva opereras via öppning i skallbenet (transkraniell operation).

Om synnerven inte är påverkad, och/eller om det finns andra komplicerande sjukdomstillstånd eller vid hög ålder hos patienten väljer man i regel att avvakta. Tumören följs då med magnetkameraundersökning och synfältsundersökning. Om tumören inte går att operera, vid tumörrest eller tumörtillväxt efter operation kan man ge strålbehandling, antingen med konventionell trefältsteknik, med fotonstrålning eller med stereotaktisk strålbehandling med gammakniv (strålkniv), det senare finns endast vid Karolinska Universitetssjukhuset, Solna. Strålbehandling med protoner ges sedan sommaren 2015 vid nytt nationellt center i Uppsala, Skandionkliniken (ägs av alla sjukvårdsregioner gemensamt). Kraniofaryngiom kan behandlas med installation av Yttrium-90 (utförs vid Linköpings Universitetssjukhus). I vissa fall kan man ge strålbehandling utan föregående operation.

Det finns inte någon given medicinsk behandling vid icke hormonbildande tumörer. Vid aggressiva eller maligna (mycket sällsynta) tumörer kan cytostatikabehandling (temozolomid) ges. Om brist på något av hypofyshormonerna har uppstått efter operation/strålbehandling behandlas de med ersättningspreparat och utvärderas årligen. Efter strålbehandling kan hormonbrister uppträda efter flera år. Kvinnor och män i fertil ålder med barnönskan utreds och behandlas i samråd med fertilitetsklínik eller specialintresserad gynekolog. Om kvarstående överproduktion av något hormon föreligger trots operation och/eller strålbehandling kan hormonhämmande farmakologisk behandling ges beroende på vilket hormon som produceras i överskott. I utvalda fall kan farmakologisk behandling ges som primärterapi och vid prolaktinom är farmakologisk behandling förstahandsval. Alla behandlingar kan upprepas och ges i kombination.

I de flesta fall följs patienten förutom med blodprov även med röntgenkontroller under ett flertal år. Så länge det föreligger tumörrest bör dessa tumörer följas livslångt. Förloppet avgör behovet av röntgen- och synfältskontroller. Tumörer kan tillväxa och/eller recidivera, röntgendiagnostik förfinas och ny behandlingsarsenal tillkommer varmed det finns behov att fortlöpande diskutera dessa patienter vid multidisciplinära ronder.

1.9.3. Vårdprogram

De flesta sjukvårdsregioner har regionala vårdprogram. Dessa följer internationella riktlinjer och consensus, vilka också diskuteras regelbundet vid nationella möten samt inom Hypofysgruppen för att tillförsäkra att samtliga patienter med hypofyssjukdom får likvärdig utredning och behandling oavsett var i landet man bor.

Flera guidelines har publicerats (3-6) av hypofysgruppen. Arbete för att utveckla nationella vårdprogram har påbörjats i RCC regi och kommer att slutföras under 2019-2020.

1.10. KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER

De data vi registrerar, det vill säga effekter och komplikationer av givna behandlingar, samt patientens livskvalitet och arbetsförmåga, är i sig kvalitetsmått på de mål vi vill uppnå, det vill säga att återställa syn/synfältsnedsättning och andra eventuella symtom till följd av hypofystumörens utbredning, samt normalisera hormoninsöndring, med användning av de metoder/läkemedel som medför minsta möjliga negativa biverkningar.

Vissa målnivåer som är högt ställda som att nå 100 % radikal operation av hypofystumörer kan därför bli missvisande om det sker på bekostnad av ökade negativa biverkningar. Det är dock rimligt att sträva efter en biokemisk kontroll på över 80 % för hormonproducerande tumörer med eller utan farmakologisk behandling.

Andel komplikationer till behandlingen bör givetvis vara så låg som möjligt.

Vad gäller arbetsförmåga är det önskvärt med en sjukskrivningsgrad som inte överstiger den i den arbetsföra befolkningen.

Vad gäller ledtid från beslutsdatum till operationsdatum för icke hormonproducerande tumörer kan denna delvis bero på självvald väntan och/eller väntan på grund av praktiska skäl i samråd med neurokirurg varmed den inte är ett absolut mått på god vård. Den bör dock inte överstiga vårdgarantin på 3 månader. För operation vid uttalad synpåverkan är operation akut påkallad. Och för mer måttlig synpåverkan operation inom en månad. För hormonproducerande tumörer avgör graden av symtombild och komorbiditet angelägenhetsgrad för behandling med operation eller mediciner.

Viktigt att beakta är också att behandlingsarsenalerna består av aktiv exspektans, kirurgi, strålbehandling samt farmakologisk behandling där de tre sistnämnda kan användas var för sig eller i kombination vilket innebär ett flertal undergrupper att utvärdera. En annan viktig aspekt är att det i regel tar flera år innan man säkert kan utvärdera både avsedd positiv effekt och negativa biverkningar vilket gör att det krävs lång uppföljningstid innan vi utifrån registerdata kan modifiera behandlingsstrategier.

Då det relativt ofta är kompletterande undersökningar med till exempel ögonundersökningar, blodprovstagningar och i vissa fall upprepade MR/CT för att säkerställa diagnosen är det inte rimligt med allt för kort tid till registrering från det datum som är satt som diagnosdatum – första MR/CT.

1.10.1. Kvalitetsindikatorer

1. Har behandling lett till
 - a) biokemisk kontroll (med eller utan medicinsk behandling)?
 - b) eliminerad (ej synlig) tumör, alternativt finns stor tumörrest?
 - c) eliminerad/minskad tumörinducerad påverkan på synskärpa och synfält?
 - d) normal hormonproduktion från hypofysen utan hormonbrister?
2. Andel komplikationer till behandlingen?
3. Antal reoperationer?
4. Är patienten arbetsförmågig?

5. Patientupplevd livskvalitet. Mål att uppnå referensbefolkningens nivåer?
6. Andel som handläggs via multidisciplinär konferens?
7. Ledtid från operationsbeslut till operationsdatum?
8. Minskad mortalitet

1.10.2. Målnivåer

1. Öka inrapportering så att minst 80 % av samtliga patienter är anmälda till Hypofysregistret inom 3 månader från första initiering till utredning (vanligen CT eller MR hypofys).
2. Minst 80 % av alla patienter med stora icke hormonproducerande hypofystumörer med synpåverkan, makro/giant prolaktinom samt alla fall med akromegali eller Mb Cushing skall diskuteras på MDK.
3. Öka uppföljningsfrekvens till minst 80 % efter fem år avseende samtliga diagnoser.
4. Minst 80 % biokemisk kontroll för patienter med akromegali och Mb Cushing 5 år efter diagnos.
5. Minst 95 % av samtliga operationer registreras.
6. Minst 90 % av alla strålbehandlingar registreras.

1.11. PROM/PREM

Det är känt att patienter med tumörsjukdomar men också att framför allt patienter med kroniska sjukdomar ofta har en upplevd sämre livskvalitet. Våra patienter är dessutom ofta i arbetsför ålder och därför är det viktiga variabler för oss att följa upp. Registrering av livskvalitetformuläret, EQ5D, likaså patientens arbetsförmåga har skett sedan 2011 och vi har därför haft begränsad erfarenhet av dessa mått i registret. Framför allt har vi saknat data på hur dessa patienter mår ett till flera år efter diagnos.

EQ5D är ett av det vanligaste validerade livskvalitet formulär för att mäta och beskriva hälsoutfall i Sverige. EQ5D innehåller ett beskrivande frågeformulär samt en visual analogue scale (VAS). Frågeformuläret består av fem frågor: rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor och oro/rädsla. Varje fråga har tre olika svarsnivåer (inga, måttliga eller svåra problem) där patienten får ange sin funktionsförmåga. VAS är en termometerliknande skala där patienten får sätta ett kryss på skalan från 0 till 100 där 0 är sämsta tänkbara hälsa och 100 är bästa tänkbara hälsa. På så vis genererar EQ VAS ett individuellt självskattat hälsotillstånd, så kallat VAS score.

Arbetsförmåga registreras i procent sjukskrivningsgrad (0, 25, 50, 75, 100) samt avtals-/ålderspensionär och sjukpensionär. Orsak till sjukskrivningen registreras också med alternativen hypofys eller annan orsak.

Som ett utvecklingsuppdrag har ett PREM formulär tagits fram av sjuksköterskegruppen i samarbete med RCC som kommer att börja användas under 2019

KAPITEL 2

Resultatredovisning

2.1. UTREDNING/DIAGNOSTIK

2.1.1. Multidisciplinär konferens (MDK)

I varje region finns multidisciplinär konferens genom en så kallad Hypofysrond eller motsvarande regelbundet återkommande varje eller varannan vecka där ansvarig endokrinolog eller neurokirurg diskuterar behandlingen av varje patient med endokrinolog, neurokirurg, neuroradiolog, öronläkare, ögonläkare och onkolog. Oftast deltar även den för registret ansvariga sjuksköterskan. Dessa olika specialiteter ansvarar för inrapportering av data från sina respektive ansvarsområden till Hypofysregistret så att det blir korrekt. Detta säkrar en fortlöpande återkoppling vad gäller registrets utformning och relevans. Generellt finns ett stort intresse av alla involverade att bidra till, och ta del av inkomna data. Vid flera universitetssjukhus har man också infört videohypofyskonferensronder med sjukhus i den egna regionen.

MDK redovisas under fliken Diagnostik, MDK i interaktiva rapporten. För tidsperioden 2013-2018 uppfylles målnivån 80% för akromegali och Mb Cushing för riket som helhet. Att beakta är att kraniofaryngiom kan diskuteras vid andra ronder än hypofysronder, tex hjärntumörronder och rapporteras då inte alltid till registret. Sannolikt finns även en viss underrapportering då uppgift om MDK inte alltid framgår i löpande journaltext. En relativt ny variabel där vi behöver förfinas kriterierna för tex prolaktinom som är den vanligaste förekommande hormonproducerande tumörtyper där det är av vikt att fr a diskutera på MDK i händelse av synnervspåverkan.

2.1.2. Hormonsvikter vid diagnos och uppföljning

Samtliga fall av Akromegali, prolaktinom, NFPA, Mb Cushing och kraniofaryngiom i registret 1991–2018 uppdelat per uppföljningstyp. Andelen patienter med 0 svikter minskar för samtliga diagnosgrupper över tid utom för prolaktinom. Prolaktinomgruppen särskiljer sig genom att andelen med 1 svikt minskar, vilket troligen förklaras av att gonadfunktionen (könskörtlar) återställs när prolaktinnivåer normaliseras. Andel med flera svikter ökar över tid vilket är mest tydligt för kraniofaryngiom. Sammantaget kräver dessa fynd en närmare analys och avspeglar en kombination av genomgången operation och/eller strålbehandling men här finns också troligen faktorer som inte är väl kända. Både tidig diagnostik liksom skonsam kirurgi och undvikande av strålbehandling kan ha betydelse för utveckling av hormonsvikter. Att det saknas flest uppgifter för svikt i GH-axeln vid diagnos förklaras av att denna axel inte alltid är utredd före insättning av primär behandling. Det är också vanligtvis detta hormon som substitueras sist. Att en relativt stor andel av patienterna med prolaktinom har svikt i LH/FSH-axeln vid diagnos betingas av prolaktinets hämmande inverkan på könshormonerna. Denna svikt återhämtar sig till viss del när könshormonerna normaliseras. Icke hormonproducerande tumörer uppvisar större andel svikt i samtliga hormonaxlar jämfört med hormonproducerande hypofystumörer på grund av att de i regel är större och därmed påverkar frisk hypofysvävnad i högre grad. Dessa patienter kan också ha erhållit strålbehandling i större utsträckning. Slutligen är det förväntat att kraniofaryngiom redan vid diagnos på grund av dess storlek uppvisar högre andel svikt i samtliga hormonaxlar jämfört med övriga hypofystumörer. Det är dock slående att svikt i samtliga hormonaxlar ökar över tid på grund av en mer aggressiv behandling och att de allra flesta efter 10-15 år har en total hypofyssvikt, inkl det vattensparande hormonet ADH. Detta i kombination med ibland förekommande besvärlig viktuppgång, kvarstående kognitiv påverkan samt hos barn/unga problem under puberteten gör att denna grupp kräver erforderliga resurser. Brist på ADH är sällsynt vid tumörer som enbart drabbar framloben i hypofysen.

För närmare beskrivning av data se under flikar Diagnostik och Uppföljning i interaktiva rapporten där varje hypofysaxel redovisas separat för olika tumörtyper vid diagnos samt vid uppföljning upp till 25 år efter diagnos. Att beakta att alla hypofysaxlar inte är utredda vid diagnostillfället (se ovan). Notera att i interaktiva rapporten presenteras data än så länge sammanslaget oavsett vilken behandling patienten erhållit.

2.1.3. Synpåverkan vid diagnos och uppföljning

Andelen med synpåverkan är påtaglig i gruppen icke hormonproducerande adenom. Även vid akromegali och prolaktinom ses stora tumörer med synpåverkan. För alla tumörer finns en betydande kvarvarande synpåverkan efter operation alternativt behandling med dopaminagonist vid stora prolaktinom. Kliniska intrycket är att många förbättras direkt efter operation. Ytterligare analys behövs av graden av synpåverkan och om synpåverkan bidrar till ökad sjukskrivningsgrad.

För närmare beskrivning av data se under flikar Diagnostik och Uppföljning i interaktiva rapporten där varje typ av synrubbing redovisas separat för olika tumörtyper vid diagnos samt vid uppföljning upp till 25 år efter diagnos. Notera att i interaktiva rapporten presenteras data än så länge sammanslaget oavsett vilken behandling patienten erhållit och oavsett tumörstorlek. En mycket viktig variabel som kan vara direkt avgörande för om man skall operera eller inte.

2.2. STRÅLBEHANDLING

Det finns en del skillnader i användandet av strålbehandling, till exempel för gammaknivsbehandling som används framför allt i Stockholm, Uppsala och Sydöstra regionen som har geografisk närhet till behandlingen, då den endast finns vid Karolinska Universitetssjukhuset, Solna. Yttrium-90 finns inte i alla regioner. Tiden får utvisa om det blir regionala skillnader i användandet av protonstrålning då nya Skandionkliniken som är förlagd till Uppsala har öppnat under 2015. En underrapportering har skett tidigare år och därför har vi identifierat ytterligare strålbehandlingar vid uppföljningarna. Under 2015–2018 har antalet registrerade gammaknivbehandlingar ökat tack vare central registrering.

Strålbehandling redovisas under fliken Strålbehandling i interaktiva rapporten. Notera att i interaktiva rapporten presenteras data än så länge sammanslaget oavsett vilken typ av strålbehandling som givits. Denna variabel kommer vi fortlöpande att uppdatera. Både antal patienter som erhållit strålbehandling någon gång redovisas samt hur många som fått 1, 2 eller 3 eller fler strålbehandlingar redovisas.

2.3. VÄNTETIDER

Ledtid från operationsbeslut till operation har rapporterats mera frekvent. Baserat på dessa data ses att 90 % får operation inom 3 månader om synpåverkan. Då tumörerna i regel inte är maligna är denna ledtid inte alltid så avgörande för utfallet eftersom tumörerna växer mycket långsamt och i ett antal fall finns även patientvald väntan.

Denna variabel kan användas för att titta på utfall på synfunktion, hormonfunktion och biokemisk kontroll. Variabeln kommer även att få betydelse för PREM data då patientens syn på väntetider kan analyseras.

Ledtider redovisas under fliken Ledtider i interaktiva rapporten. Variabeln har funnits i registret sedan 2013. I registret noteras att mediantiden till operation är 23 dagar om synpåverkan föreligger (samtliga hypofystumörer) jämfört med 51 dagar om synpåverkan inte föreligger.

2.4. UPPFÖLJNINGSDATA: BIOKEMISK KONTROLL, OPERATIONER OCH ÖVERLEVNAD

2.4.1. Biokemisk kontroll

Biokemisk kontroll innebär att hypofystumören är borttagen helt kirurgiskt och/eller strålbehandlad med hormonnivåer som är under övre referensgräns för aktuellt hormon (biokemisk bot) eller att hormonöverskottet behandlas med mediciner till nivåer som är under övre referensgräns för aktuellt hormon.

Generellt ses en ökad andel biokemisk kontroll efter ökad uppföljningstid. Data efter 1 år kan vara svårvärderade då det kan vara kort tid mellan operation/strålbehandling/ medicinsk behandling och uppföljning men data efter 5, 10 och 15 år bör vara mera valida. I vissa fall kan en ökad andel biokemisk kontroll på sikt bero på en fördröjd effekt av strålbehandling men detta ses även hos patienter som inte erhållit strålbehandling.

Patienter med prolaktinom rapporteras ha lägst andel med biokemisk kontroll vid 1, 5, 10 respektive 15 år. Dessa patienter behandlas övervägande med dopaminagonister. Varför det är så låg andel som rapporteras ej biokemiskt kontrollerade även efter 5 och 10 års uppföljning är överraskande och kräver ytterligare analys. Dock ses en viss förbättring i andel kontrollerade patienter under senare år. Är dessa patienter underbehandlade? Skall fler patienter opereras? I vissa fall väljer man att aktivt avstå medicinsk behandling. Man skall också beakta att det är de svårare fallen (stora tumörer och/eller resistent mot farmakologisk behandling) som sköts vid universitetsklinikerna och därmed rapporteras till registret. En stor andel av mikroprolaktinom sköts vid kvinnokliniker och/eller privata vårdgivare och rapporteras därför inte.

För akromegali och Mb Cushing är andelen med biokemisk kontroll mer förväntad högre efter 1, 5, 10 respektive 15 år och i överensstämmelse med internationella rapporter. En högre andel biokemisk kontroll redan vid 1 år för Mb Cushing förklaras sannolikt av att dessa patienter opereras så tidigt i förloppet som möjligt efter diagnos då allvarlig komorbiditet är betydande samt att det saknas riktigt effektiv medicinsk behandling.

Vissa regionala skillnader kan ses, men då andelen saknade värden i vissa fall är mycket hög kan det vara missvisande siffror och inga slutsatser bör dras. Data skall analyseras närmare för att utreda om det föreligger regionala skillnader angående operation, reoperation, strålbehandling, typ av strålbehandling eller i bruk av farmakologisk behandling? Av särskilt intresse är att analysera gruppen med icke biokemisk kontroll, ett arbete som påbörjats i vissa regioner för patienter med akromegali. Föreligger underbehandling? Farmakologisk behandling vid dessa tumörformer är i regel mycket kostsam. Först på senare år har vi lagt in hormonvärden och det är också av största vikt att utvärdera graden av "icke biokemisk kontroll".

För närmare beskrivning av data se under fliken Uppföljning i interaktiva rapporten där akromegali, Mb Cushing och prolaktinom redovisas separat upp till 25 år efter diagnos. För närvarande framgår det inte i interaktiva rapporten vilken typ av behandling patienten erhållit. Vi har i måluppfyllelse angivit 80% biokemisk kontroll 5 år efter diagnos vid akromegali och Mb Cushing. För riket som helhet uppnås målnivån hos ca 75% av patienter med akromegali vid denna tidpunkt och för drygt 80% av patienter med Mb Cushing. Några säkra regionala skillnader kan inte ses. I övrigt se ovan.

2.4.2. Typ av operationsmetod

En eftersläpning för registrering av kirurgblanketter föreligger för ett par regioner. I och med införande av ny kirurgblankett planeras retrospektiv registrering av dessa data. Delvis har operationerna kunnat identifieras via uppföljningsblankettet (tabell 11).

För cirka 15 år sedan övergick man allt mer från transseptal/translabial teknik som innebar att man gick in under överläppen och vidare in i näsan eller via lateral rinotomi där man går in via ena sidan av näsan till transnasal/endonasal teknik där man utför operationen via ena eller båda näsborrarna. Detta har inneburit en förbättring av lokala näs problem och minskat vårdtiderna. Hypofysoperationen har tidigare utförts via ett operationsmikroskop så man kan se små strukturer. En vidareutveckling på operationstekniken är att använda titthålsteknik, så kallad endoskopi. Som skäl till att byta operationsteknik har angetts kortare vårdtider och färre komplikationer. Sedan år 2002 har andelen operationer där transnasal/endonasal teknik med eller utan endoskopisk assistans ökat kraftigt. Några säkra fördelar har ännu inte observerats vid direkt jämförelse mellan endoskopisk och mikroskopisk visualisering av hypofystumörer.

Operationer redovisas under fliken Kirurgi i interaktiva rapporten där kirurgi vid olika tumörtyper redovisas separat. Man kan här också relatera till tumörstorlek. Dock kan man inte i interaktiva rapporten se vilken typ av operation som utförts (se ovan). Olika behandlingstraditioner kan till viss del inverka men det föreligger viss eftersläpning för ett par regioner, ett pågående förbättringsarbete.

Under fliken antal operationer i interaktiva rapporten kan man se hur många av de opererade patienterna som genomgått 1, 2 eller 3 och fler operationer. Detta är en variabel som kräver närmare analys och där mer förfinad röntgenutrustning kan ha en avgörande betydelse inför val av reoperation.

Komplikationer

Komplikationsrisken vid hypofyskirurgi är liten. Vid operation av kraniofaryngiom är komplikationsrisken avsevärt högre vilket troligen i första hand beror på att dessa tumörer ofta opereras transkraniellt. Sannolikt finns en underrapportering av komplikationer. Prelimära data från samkörning med dödsorsaksregistret visar ingen ökad mortalitet efter hypofysoperation. Däremot har vi inte ännu kunnat studera omedelbar mortalitet inom 30 dagar efter operation.

Detta är av stor vikt då vi sett vid samkörning med dödsorsaksregistret att personer som inte kommit till uppföljning har en högre mortalitet. Införande av kontaktsjuksköterska och registrering av 30 dagars morbiditet och mortalitet kommer att förbättra denna variabel.

Då blanketten ”30-dagars uppföljning postoperativt” nyligen är implementerad i registret redovisas än så länge inte data i interaktiva rapporten.

2.4.3. Överlevnadsdata

SMR per diagnos & period för riket

Standardised Mortality Ratio (SMR), diagnos vs period

Standardised Mortality Ratio (SMR)							
Diagnos	Diagnosperiod	N	D	E	SMR	Lower	Upper
Akromegali	1991-2006	356	178	55.10	3.230	2.789	3.742
Akromegali	2007-2017	403	22	14.23	1.546	1.018	2.348
Prolaktinom	1991-2006	700	93	36.20	2.569	2.097	3.148
Prolaktinom	2007-2017	1127	46	31.79	1.447	1.084	1.932
NFPA	1991-2006	858	621	238.64	2.602	2.405	2.815
NFPA	2007-2017	2160	302	192.89	1.566	1.399	1.753
Mb Cushing	1991-2006	153	53	9.28	5.712	4.364	7.477
Mb Cushing	2007-2017	163	17	4.08	4.170	2.592	6.708
Kraniofaryngiom	1991-2006	95	31	5.52	5.620	3.952	7.991
Kraniofaryngiom	2007-2017	116	17	3.42	4.966	3.087	7.988
Hypofystumorer	1991-2006	2086	955	342.19	2.791	2.619	2.974
Hypofystumorer	2007-2017	3890	388	244.64	1.586	1.436	1.752

Standardised Mortality Ratio (SMR), diagnos vs kön

Standardised Mortality Ratio (SMR)							
Diagnos	Kön	N	D	E	SMR	Lower	Upper
Akromegali	Män	400	95	35.99	2.640	2.159	3.228
Akromegali	Kvinnor	366	105	33.38	3.145	2.598	3.808
Prolaktinom	Män	614	105	50.91	2.062	1.703	2.497
Prolaktinom	Kvinnor	1292	34	17.10	1.988	1.421	2.783
NFPA	Män	1681	567	300.59	1.886	1.737	2.048
NFPA	Kvinnor	1392	356	131.75	2.702	2.435	2.998
Mb Cushing	Män	73	21	3.61	5.819	3.794	8.924
Mb Cushing	Kvinnor	244	49	9.75	5.027	3.800	6.652
Kraniofaryngiom	Män	99	28	5.45	5.134	3.545	7.436
Kraniofaryngiom	Kvinnor	116	20	3.50	5.714	3.687	8.857
Hypofystumörer	Män	2795	795	393.83	2.019	1.883	2.164
Hypofystumörer	Kvinnor	3265	548	193.88	2.826	2.599	3.073

Standardiserad riskkvot (standardized mortality ratio, SMR) användes för att jämföra risken att dö i sjukdomsgruppen jämfört med hela den svenska befolkningen (referensbefolkning) med justering för ålder, kön och kalendertid. Då $SMR=1,0$ innebär detta att risken att dö är lika i sjukdomsgruppen och i referensbefolkningen. Om $SMR < 1,0$ innebär det att risken att dö är lägre i sjukdomsgruppen än i referensbefolkningen och är $SMR > 1,0$ innebär detta att risken är högre att dö i sjukdomsgruppen jämfört med referensbefolkningen. Vid beräkningarna sattes sista uppföljningsdatum till 2019-07-31.

Trots att sjukdomarna är benigna ses en klar överdödlighet som för några sjukdomar är mycket hög. För alla patienter ses en fördubblad mortalitet för hela perioden 1991–2018. Den mest allvarliga diagnosen är Mb Cushing och kraniofaryngiom med en 4–5 gånger ökad mortalitet. Preliminär analys från dödsorsaksregistret talar för att dödsorsakerna i första hand relateras till cirkulationsorganen och tumörrelaterad död.

En minskande mortalitet ses över tid vilket tydligast ses vid icke hormonproducerande hypofystumörer och en liknande trend med sjunkande SMR ses vid prolaktinom och akromegalidiagnos. Däremot ses en oförändrat hög SMR vid Mb Cushing och kraniofaryngiom även idag. Rådata för dödsorsaker totalt och vid olika diagnoser finns i Appendixtabell 1.

Beträffande skillnader i regionala skillnader i mortalitet vid olika hypofyssjukdomar är det inte rättvisande att jämföra regionerna innan vi har klart med åldersfördelning samt jämförelse med regionala referenspopulationer men rådata kan tala för att regionala skillnader finns.

I interaktiva rapporten redovisas överlevnadsdata upp till 25 år efter diagnos under fliken Överlevnad för de vanligaste tumörformerna. Notera att överlevnadsdata utgår från den tidpunkt då diagnosen ställdes. I övrigt se ovan. En variabel som kräver noggrann analys.

2.5. PROM OCH PREM

2.5.1. Resultat PROM data

PROM – Patient Reported Outcome Measures

EQ-5D är ett instrument för att beskriva och mäta hälsa och hälsorelaterad livskvalitet.

Det består av ett frågeformulär samt ett formulär för självskattad hälsa EQ VAS

I frågeformuläret klassificerar individen sin hälsa i fem dimensioner (rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär, oro/nedstämdhet) i tre grader.

(inga problem = 1, måttliga problem = 2, svåra problem = 3).

EQ VAS (självskattad hälsa): Individen skattar ett värde på sitt nuvarande hälsotillstånd på en barometerliknande skala graderad 0 till 100.

EQ5D-index med vikter ifrån Storbritannien. Index kan variera mellan 1 (Bästa tänkbara hälsa) och 0 (Värsta tänkbara hälsa). Negativa värden kan förekomma och innebär att hälsotillståndet i de undersökta populationerna har värderats som värre än död.

PROM har registrerats i Svenska Hypofysregistret sedan 2011 med EQ5D.

EQ-5D index redovisas under fliken PROM i interaktiva rapporten. Formuläret har funnits sedan 2011. I samband med att EQ-5D infördes har vi också registrerat arbetsförmåga och anledning

till sjukskrivning om annan än hypofyssjukdom. Graden av sjukskrivning registreras också. Målet är att patienterna inte skall ha högre sjukskrivningsgrad än befolkningen i övrigt.

2.5.2. PREM

Under 2016 har registrets sjuksköterskegrupp tack vare ett utvecklingsuppdrag arbetat fram PREM-variabler i registret och under hösten 2016 genomfördes en PREM-pilot studie/sammanställning där 92 patienter från 5 av de 6 sjukvårdsregionerna med diagnosen hypofystumör inkluderades.

Den visade att patienterna överlag upplevde att de var nöjda med vården och att de kände delaktighet men att de önskade bättre samarbete samt bättre samordning mellan olika vårdgivare. Den visade också att de tyckte det var väldigt viktigt att få träffa samma läkare och att de vill ha en kontaktssjuksköterska.

2014 tog Socialstyrelsen fram nationella riktlinjer där rekommendationen var att cancerpatienter ska ha en kontaktsjuksköterska som bland annat kan ge psykosocialt stöd samt ha betydelse för patientens upplevelse och bearbetning av sin sjukdom och situation. En kontaktsjuksköterska kan både ge råd till patienten, bidra till symtomlindring och förmedla kontakter med andra vårdgivare inom vården och även bidra till en bättre samordning mellan olika vårdinstanser.

Då patienter med hypofystumörer ofta är kroniskt sjuka och deras sjukdom kräver en livslång uppföljning med flera vårdgivare inom vården kommer vi stärkta av PREM svaren att arbeta för att även patienterna med hypofystumörer ska ha möjlighet till kontaktsjuksköterska.

Fr o m 2019 planerar registret att PREM enkäter skickas ut via RCC årligen till samtliga patienter med hypofystumör eller kraniofaryngiom 1 och 5 år efter diagnos.

2.6. VÅRD PÅ LIKA VILLKOR

Det finns en del skillnader i användandet av strålbehandling, till exempel för gammaknivsbehandling som används framför allt till patienter från Stockholm och Uppsala som har geografisk närhet till behandlingen, då den endast finns vid Karolinska Universitetssjukhuset, Solna. Yttrium-90 finns inte i alla regioner. Tiden får utvisa om det blir regionala skillnader i användandet av protonstrålning då nya Skandionkliniken är förlagd till Uppsala. Vissa hormonhämmande preparat är mycket dyra och kan tänkas underanvändas av de kliniker som har läkemedelskostnader direkt i klinik budgeten.

Tillgång till sjukvård och specialiserad vård kan ha betydelse för diagnostiken av ovanliga sjukdomar. Skillnaden i incidens avseende akromegali mellan norra regionen och södra regionen kan vara att man söker vård i mindre utsträckning med långa avstånd till sjukhus.

2.7. FOKUSOMRÅDEN OCH MÅL FÖR FORTSATT FÖRBÄTTRINGSARBETE

Årsrapport 2018 presenteras i onlineformat. I samband med dessa interaktiva rapporter kommer vi att se över övrigt informationsmaterial (t ex rapportmall till verksamhetschefer och allmänhet) samt redovisning av data innanför inloggning, förbättrade och utökade rapportmallar.

Revidering av kirurgblanketten är klar och har byggts in i INCA under 2018. Största förändringarna är att Knosp-S efter övergång från SIPAP nu byggs in i blanketterna samt att postoperativa komplikationer kommer att följas upp efter 30 dagar av kontaktsjuksköterska. Även smärre justeringar i övriga blanketter har implementerats.

Ny patologiblankett är framtagen och har byggts in i INCA under 2019.

Under 2019 kommer PREM att skickas ut av nationellt ansvarigt RCC via 1177.

Diskussioner har förts med svensk Ögonläkarförening angående gemensamma riktlinjer för uppföljning av ögonstatus postoperativt men även där man väljer att avvakta operation. Förslag har gått ut på remiss bland endokrinologer, neurokirurger och ögonläkare. Förslaget kommer att diskuteras vidare i den nationella vårdprogramgruppen för hypofysstumörer som bildades maj 2019 och kommer därefter att implementeras i INCA.

Att fortsätta arbetet att inkludera samtliga barnendokrinologienheter vid universitetssjukhusen och på sikt även större kliniker ute i landet. Likaså att fortsätta arbetet att öka täckningsgraden av större sjukhus ute i landet som sköter uppföljning av vissa hypofyspatienter vilket kommer att innebära en förbättring i täckningsgrad avseende uppföljningar.

Att skapa bra rutiner för att öka inrapportering av fraktionerad strålbehandling med fotoner som kan ske utanför universitetssjukhusen. Att skapa bra rutiner för att säkerställa heltäckande registrering av gammaknivsbehandling samt fraktionerad strålbehandling med protoner som endast utförs vid Karolinska Universitetssjukhuset, Solna respektive Skandionkliniken, Uppsala.

Att fullfölja arbetet med täckningsgradsanalys och att validera Hypofysregistret vilket också innebär validering av Patientregistret då det vid genomgång framkommit att det föreligger en mycket hög felprocent avseende diagnosen Cushings sjukdom i Patientregistret. Samkörningar kommer att ske med Socialstyrelsen. Detta har tidigare skett av diagnosen akromegali och kommer åter att bli aktuellt inför kommande projekt angående cancerincidens vid akromegali. På sikt kommer samkörningar att ske av samtliga hypofysdiagnoser.

För riket som helhet uppfyller vi målnivån >80 % biokemisk kontroll vid långtidsuppföljning av akromegali och Mb Cushing. Dock viktigt att kontinuerligt följa upp de patienter som icke har biokemisk kontroll, ett arbete som utförts på regional nivå avseende akromegali. I flertalet fall fanns förklaringar såsom terapibyte etc. även här blir det säkrare att bedöma målnivåer med exakta hormonkoncentrationer då vi vet att det för tex IGF-1 vid akromegali finns betydande metodproblem vilket gör gränsdragning svår i gränsskiktet.

Vi börjar nu få tillräckligt många inrapporterade EQ5D i Hypofysregistret för att kunna göra utvärderingar. Vi noterar också att för många av patienterna finns en stor andel oro och nedstämdhet rapporterad, vi noterar också vissa könsskillnader. Detta kommer att utvärderas närmare och pekar på vikten av tillgång till neurorehabilitering (psykolog, kurator) för patienter med neurokognitiva problem, gäller fr a patienter med kraniofaryngiom och Mb Cushing. Vi registrerar även BMI sedan 2012 vilket belyser vikten av att tidigt i förloppet koppla in dietist vid operation av patienter med kraniofaryngiom då dessa patienter postoperativt löper stor risk att utveckla en betydande fetma.

Hypofysregistret är ett unikt register även med internationella mått mätt som inte enbart innehåller primära hypofystumörer och kraniofaryngiom utan ett flertal undergrupper till hypofyssjukdom som kan hänföras till sällsynta diagnoser där genetisk rubbning kan vara en av orsakerna. Vi räknar med att Hypofysregistret kommer att få en central roll i aktuella diskussioner ang nivåstrukturer och programområden.

4.1. FORSKNING

Akromegali och sömnapné

Projektet har fortgått under 2018 och preliminära resultat presenterats på nationella och internationella konferenser och publicerats under 2018 (7). Manuskriptet visar att 29% av patienter med akromegali i Hypofysregistret har känd sömnapné, men att en enkel screening kan identifiera ytterligare 8%. En majoritet av patienterna med känd sömnapné fick denna diagnos före akromegali-diagnosen vilket stöder en hög vaksamhet för akromegali på sömnapnékliniker, vilket skulle kunna leda till tidigare diagnos och bättre behandlingsresultat.

Nationell sammanställning av akromegali

Beskrivning av 698 patienter med akromegali i Hypofysregistret avseende tumörutbredning, ögonstatus, hormonellt status, behandlingar och dess utfall. 10-årsuppföljning fanns för 82% av patienterna och 78% uppnådde biokemisk kontroll efter 10 år. Sjunkande SMR sågs under studien, dock var SMR högre i den grupp som inte hade någon uppföljning rapporterad. Manuskript föreligger för inskick till vetenskaplig tidskrift.

Cushing's sjukdom i Sverige – Nationell studie

Målet med studien var att undersöka morbiditet och mortalitet hos patienter som diagnostiserats med Cushing's sjukdom i Sverige genom att använda Socialstyrelsens register.

Två arbeten från denna studie som utgått från svenska hypofysgruppen är publicerade under 2019 (8; 9).

Pågående Cushing-projekt

A. Projektet syftar till att sammanställa deskriptiva data över alla patienter med Cushings sjukdom i hypofysregistret som för närvarande utgör ca 390 st unika individer. Särskilt fokus ligger på beskrivning av utfallet på kort och lång sikt samt på att identifiera möjliga prediktorer för utfallet, exempelvis tumörstorlek, hormonnivåer och behandlingsmetoder. Befintliga data i hypofysregistret kommer att användas. Del i doktorandprojekt.

B. Projektet syftar till att beskriva förekomst och behandling av neuropsykiatriska komplikationer vid Cushings sjukdom före diagnos, under aktiv sjukdom samt vid långtidsuppföljning efter remission. Data från hypofysregistret kommer att samköras mot olika register på socialstyrelsen. Del i doktorandprojekt.

Utfall vid olika operationstekniker

Nationell jämförelse mellan mikroskopisk och endoskopisk visualiseringsteknik för kirurgisk behandling av hypofysadenom via transnasal transsfenoidal operationsmetod. Runt 2000 började man i Sverige att använda sig av endoskopisk teknik som peroperativ visualiseringsmetod. Denna teknik har blivit allt mer använd och idag genomförs fyra av fem hypofysoperationer med denna teknik i Sverige. Internationellt har flera studier genomförts där man jämfört mikroskopisk med endoskopisk teknik men där de mikroskopiska operationerna skett med transseptal metod. Några jämförelser mellan mikroskopisk och endoskopisk metod med samma ansats (transnasal) har ej gjorts liksom tidigare analyser på det svenska materialet. Del i doktorandprojekt.

Utveckling av hypofyssvikt postoperativt

Projektet är en nationell deskriptiv registerstudie som åsyftar till att kartlägga och beskriva utvecklingen av postoperativ hypofyssvikt på lång sikt hos patienter med icke hormonproducerande hypofystumör som genomgått hypofyskirurgi men inte strålbehandlats. Preliminära resultat har visat att preoperativ hypofyssvikt vanligtvis blir bestående. Olika prediktorer kommer att undersökas. Del i doktorandprojekt.

Tiden från första symtom till diagnos

Att kartlägga tiden från första symtom till diagnos hos patienter i Sverige med hypofystumörer (Akromegali, Mb. Cushing, NFPA och Prolaktinom), i Svenska Hypofysregistret, samt kartlägga olika faktorer som kan inverka på denna tid. Drygt 600 patienter har inkluderats och insamlingen är avslutad. Arbetet med att sammanställa materialet har påbörjats och data för akromegali har redovisats på internationell kongress 2018.

Denna studie drivs av sjuksköterskegruppen i Svenska Hypofysregistret

Metastaser i hypofysen

I en nationell studie av hypofysmetastaser fann vi 38 fall som diagnosticerats under perioden 1996-2018. En neuroradiolog eftergranskade alla MRT hypofys/CT hjärna bilder. Uppgifter om symptom vid diagnos, hormonnivåer, syn/ögonmuskelpåverkan inhämtades från journalerna. Bröst- och lungcancer var de vanligaste primärtumörerna, 17 respektive 8 fall. Bröstcancer uttryckande HER2 (human EGF receptor type 2) var överrepresenterade, ett fynd som tidigare inte var känt. Nio av 17 hypofysmetastaser från bröstcancer uppträdde ≥ 10 år efter diagnos av primärtumören. Majoriteten av alla 38 patienter hade hypofysinsufficiens. Hos 25/35 där kortisolaxeln var undersökt sågs en ACTH brist, patienterna hade ofta illamående, kräkningar aptitförlust, uttalad trötthet led/muskelvärk. Dessa symptom kan misstolkas och uppfattas vara orsakade av spridd cancer. Vid substitution med hydrokortison fås en snabb bättring. Endast 10 av 38 patienter hade diabetes insipidus som tidigare ansetts vara den mest vanliga hormonrubbningen. På MRT hypofys noterades inget karaktäristisk växt, 7 metastaser hade initialt uppfattats som godartade hypofysadenom.

Fynden visar att hypofysmetastaser kan uppträda sent i förloppet, vara svåra att skilja från benigna hypofysadenom på MRT och ofta orsaka kortisolbrist. HER2 positiv bröstcancer har en särskild benägenhet att metastasera till hypofysen. Ett ökat medvetande om detta kan förbättra omhändertagandet av patienter med bröstcancer. Resultaten har nyligen publicerats i en endokrinologisk tidskrift med hög impact factor (10).

När bör vi operera patienter med Ratkes cysta?

Målet med studien är att undersöka hur stor andel av patienter med Ratkes cysta som får tillväxt av cystan, hypofyssvikt, visus och synfältpåverkan samt hur stor andel som får detta efter ev operation och hur många som får recidiv ifall de opereras.

I det material från Hypofysregistret vi hittills gått igenom så har vi funnit att 1/3 av de patienter som opererat Ratkes cysta hade rest eller recidiv vid 5 års uppföljning. Av de som inte opererats hade cirka 10 % vuxit vid 5 års uppföljningen.

Sammanställning av patienter med prolaktinom

En nationell sammanställning som påbörjats för att identifiera och karakterisera diagnosgruppen utifrån olika variabler och därefter fokusera på vissa frågeställningar, tex jättestora prolaktinbildande tumörer (giant prolactinoma). Påtagliga könsskillnader verkar finnas där unga kvinnor får små prolaktinom medan äldre män oftare får stora prolaktinom.

Cancerincidens hos patienter med akromegali

Vi kommer att studera cancerincidens hos patienter med akromegali i Sverige. Risk för cancer vid akromegali har under många år varit ett omdebatterat ämne. Arbetet har påbörjats under 2018 och patienter i Hypofysregistret kommer att samköras med diagnoskoder för akromegali i Patientregistret vilket också blir en täckningsgradsanalys. Den slutliga kohorten kommer att samköras med relevanta diagnoskoder avseende komorbiditet i Patientregistret samt övriga relevanta register.

Övriga publikationer med anknytning till Svenska Hypofysregistret:(11-14).

APPENDIX

Tabell. Underliggande dödsorsaker 1991–2018 uppdelat på diagnos.

Underliggande dödsorsaker	Diagnos					Totalt
	Akromegali	Prolaktinom	NFPA	Mb Cushing	Kraniofaryngiom	
A00-B99 Infektions- och parasitsj.	1	5	35	4	1	46
C00-C99 Tumörer, maligna	49	26	190	11	5	281
D00-D09 Tumörer, cis	1	0	0	0	0	1
D10-D36 Tumörer, benign	2	4	17	0	0	23
D37-D48 Tumörer, oklart	3	6	33	1	8	51
D50-D89 Blod och blodbildande organ	0	0	2	0	0	2
E00-E90 Endokrina sjukdomar	11	4	21	5	3	44
F00-F99 Psykiska sjukdomar	6	5	28	0	1	40
G00-H95 Nervsystemet, ögat & örat	3	3	31	1	0	38
I05-I09 CoS, Kroniska reumatiska hjärts	0	0	1	0	0	1
I10-I15 CoS, Hypertonisjukdomar	1	1	15	4	2	23
I20-I25 CoS, Ischemiska hjärtsjukdomar	33	23	130	10	4	200
I26-I28 CoS, Lungcirkulationen	1	1	3	0	2	7
I30-I52 CoS, Andra former av hjärtsj.	16	12	59	2	1	90
I60-I69 CoS, Sjukdomar i hjärnans kärl	18	8	61	9	3	99
I70-I79 CoS, Sjukdomar i artärer	1	2	16	2	0	21
I80-I89 CoS, Sjukdomar i vener	0	0	1	0	0	1
J00-J99 Andningsorganen	7	3	45	6	3	64
K00-K93 Matsmältningsorganen	6	2	23	4	2	37
L00-L99 Huden och underhuden	0	0	3	0	0	3
M00-M99 Muskler, skelett och bindväv	0	0	3	0	0	3
N00-N99 Urin- och könsorganen	2	0	15	0	2	19
Q00-Q99 Medfödda missbildningar	0	2	0	1	0	3
R00-R99 Symtom, onormala fynd	4	4	24	1	1	34
V00-Y98 Yttre orsaker	10	6	33	1	2	52
Total	175	117	789	62	40	1183

4.2. REFERENSER

1. Tjornstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosen T, Filipsson Nystrom H: The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *European Journal of Endocrinology* 2014;171:519-526
2. Raappana A, Pirila T, Ebeling T, Salmela P, Sintonen H, Koivukangas J: Long-term health-related quality of life of surgically treated pituitary adenoma patients: a descriptive study. *ISRN Endocrinol* 2012;2012:675310
3. Bramnert M: [Hypophyseal incidentaloma is a common finding requiring investigation. The question is: surgery, medication or wait-and-see?]. *Lakartidningen* 1998;95:3300-3303
4. Bramnert M, Ekman B, Karlsson A, Olsson T, Rosen T, Thoren M, Valdemarsson S, Werner S: [Guidelines for substitution therapy in pituitary insufficiency in adults]. *Lakartidningen* 2003;100:3043-3049
5. Rosen T, Burman P, Dahlqvist P, Dahm P, Eden-Engstrom B, Ekman B, Hoybye C, Jakobsson KE, Koskinen LO, Tolli A, Valdemarsson S, Ulfarsson T: [Traumatic brain injury can cause pituitary deficiency. Suggestions for guidelines for assessment of pituitary function]. *Lakartidningen* 2012;109:629-632
6. Werner S, Bengtsson BA, Petruson B, Karlsson A, Bolander H, Bramnert M, Valdemarsson S, Bynke O, Ohman P, Olsson T, Rasmuson T, Anggard A: [Prolactin--a hormone with many effects]. *Lakartidningen* 1999;96:1171-1174
7. Vouzouneraki K, Franklin KA, Forsgren M, Warn M, Persson JT, Wik H, Dahlgren C, Nilsson AS, Alkebro C, Burman P, Erfurth EM, Wahlberg J, Akerman AK, Hoybye C, Ragnarsson O, Engstrom BE, Dahlqvist P: Temporal relationship of sleep apnea and acromegaly: a nationwide study. *Endocrine* 2018;62:456-463
8. Ragnarsson O, Olsson DS, Chantzichristos D, Papakokkinou E, Dahlqvist P, Segerstedt E, Olsson T, Petersson M, Berinder K, Bensing S, Hoybye C, Eden Engstrom B, Burman P, Bonelli L, Follin C, Petranek D, Erfurth EM, Wahlberg J, Ekman B, Akerman AK, Schwarcz E, Bryngelsson IL, Johannsson G: The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. *Pituitary* 2019;22:179-186
9. Ragnarsson O, Olsson DS, Papakokkinou E, Chantzichristos D, Dahlqvist P, Segerstedt E, Olsson T, Petersson M, Berinder K, Bensing S, Hoybye C, Eden-Engstrom B, Burman P, Bonelli L, Follin C, Petranek D, Erfurth EM, Wahlberg J, Ekman B, Akerman AK, Schwarcz E, Bryngelsson IL, Johannsson G: Overall and Disease-Specific Mortality in Patients With Cushing Disease: A Swedish Nationwide Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2019;104:2375-2384
10. Schill F, Nilsson M, Olsson DS, Ragnarsson O, Berinder K, Eden Engstrom B, Dahlqvist P, Wahlberg J, Englund E, Burman P: Pituitary Metastases: A Nationwide Study on Current Characteristics With Special Reference to Breast Cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2019;104:3379-3388
11. Burman P, Eden-Engstrom B, Ekman B, Karlsson FA, Schwarcz E, Wahlberg J: Limited value of cabergoline in Cushing's disease: a prospective study of a 6-week treatment in 20 patients. *European Journal of Endocrinology* 2016;174:17-24
12. Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, Hoybye C, Holmer H, Dahlqvist P, Berinder K, Engstrom BE, Ekman B, Erfurth EM, Svensson J, Wahlberg J, Karlsson FA: Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013;98:1466-1475
13. Jakobsson KE, Petruson B, Elfverson J, Bengtsson BA: Results of the lateral rhinotomy approach in transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma. *British journal of neurosurgery* 1995;9:763-768
14. Onnestam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engstrom BE, Wahlberg J, Nystrom HF: National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013;98:626-635



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