

# RPO Tema Hypofys

Daniel Bengtsson, endokrinolog Kalmar  
2021-11-24



Daniel Bengtsson, endokrinolog  
I Kalmar sedan 2001  
Spec-utb endokrin i Malmö/Lund 2011-2013  
Särskilt intresserad av hypofys-sjd

Linköping University Medical Dissertation No. 1782



Daniel Bengtsson

## Cushing's Disease and Aggressive Pituitary Tumours

- Aspects on Epidemiology, Treatment and  
Long-term Follow-up

**li.u** LINKÖPING  
UNIVERSITY

# Agenda

Det nya vårdprogrammet för hypofystumörer – är det nåt att ha?

Litet urval från rekommendationerna

MDK hypofys sydöstra sjukvårdsregionen

Diskussion - regional anpassning, förbättringar

## Vårdprogram

1 Sammanfattning

2 Inledning

3 Vårdprogrammets mål

4 Ärftlighet

5 Utredning och behandling – översikt

6 Patologi

7 Multidisciplinär konferens

8 NFPA – Non-Functioning

9 Prolaktinom

10 Akromegali

11 Cushings sjukdom

12 TSH-producerande hypofystumörer – TSHom

13 Kraniofaryngiom

17 Hypofyssvikt

18 Omvårdnad och rehabilitering

21 Endokrinologisk rådgivning

22 Kvalitetsregister

23 Kvalitetsindikatorer och målnivåer

24 Referenser

25 Förslag på fördjupning

 Förslag på behandlingsstart och uppföljning av vuxna som får tillväxthormon (GH)Biljning av  
hormon

ndrom

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/hypofystumorer/>

Eller enklare:  
Googla RCC vårdprogram hypofys

# Vårdprogramgruppen

**Ordförande:** Oskar Ragnarson

Styrgrupp med representanter från varje regionalt RCC + patolog + ssk

Endokrinologer, barnendokrinologer, neurokirurger, patologer, radiologer, ögonläkare, genetiker, neuropsykolog, specialistsjuksköterskor, patientrepresentant

**Deltagare från sydöstra sjukvårsregionen:**

Bertil Ekman, Jeanette Wahlberg, Daniel Bengtsson, Per Karlsson, Peter Bang, Angeliki Papagiannopoulou, Christina Dahlgren, Linda Allvin, Carina Nordén

# Mål med vårdprogrammet

- Gemensamt nationellt dokument
- Jämlik vård
- Evidensbaserade rekommendationer
- "Inte en lärobok" men väldigt lärorikt att läsa

# Evidensgradering enl GRADE

## **Starkt vetenskapligt underlag (++++)**

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

## **Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)**

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

## **Begränsat vetenskapligt underlag (++)**

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

## **Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)**

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

# Vårdnivåer

- A. Vårdcentraler, närsjukhus, palliativ vård.
- B. Centrallasarett eller länssjukhus. Organspecialister med god kompetens att handlägga flertalet fall och som har möjlighet till kontakt med MDK.
- C. Sjukhus med väl subspecialiserad specialistsjukvård. Oftast universitetssjukhus.
- D. Enhet, i regel vid universitetssjukhus, som genomför högspecialiserad utredning eller behandling som inte kan erbjudas inom alla regioner.



# Pat-fall

- 64-årig man med NFPA, 3x2x2 cm, op för 6 mån sedan. Preop viss chiasma-förskjutning och synfältsinskränkning. Hypogonadism, övriga hormonaxlar intakta preop.
- Postop okomplicerat. Beh med hydrokortison och testosteron.
- Har nu gjort MR sella 6 mån postop som visar kvarvarande normal hypofys, liten tumörrest (alternativt postoperativa förändringar) på 5 mm kan ej uteslutas.
- **Hur följer vi upp denna pat?**

# Pat-fall exempel, uppf NFPA

- Hur följer vi upp denna pat?

## Kapitel 8.6.2 – Bilddiagnostik efter op NFPA

**Rekommendation:** Om ingen tumörrest eller tumörrest <10 mm ses vid 3–6-månaderskontrollen är 1, 3, 5 och 10 år lämpliga kontrollintervall för MR och därefter ställningstagande till att avsluta de radiologiska kontrollerna.

## Kapitel 8.6.3 – Ögon-uppf efter op NFPA

**Rekommendation:** Patienter som opereras på grund av makroadenom i hypofysen bör genomgå syn- och synfältsundersökning **cirka en månad** efter en operation och ytterligare en 9–15 månader senare för bedömning av om synfältet är bättre, sämre eller oförändrat i jämförelse med föregående undersökning(ar).

# Pat-fall exempel, uppf NFPA

- Hur följer vi upp denna pat?

Kapitel 17.6.3 – Post-operativ utvärdering av hypofysfunktion

**Rekommendation:** Förnyad testning för hypofysinsufficiens rekommenderas 6–8 veckor postoperativt för utvärdering av eventuella nytillkomna eller återhämtade hormonella brister

Kapitel 7 – MDK

**Rekommendation:** Samtliga patienter som har opereras på grund av makroadenom bör diskuteras på MDK efter att den första postoperativa magnetkameraundersökningen är genomförd.

# Pat-fall exempel, uppf NFPA

- Något mer att tänka på?

## Kapitel 6 – Patologi

### **Rekommendation:**

- Histologiska subtyper som enligt WHO:s klassifikation har potentiellt mer aggressivt beteende bör identifieras.
- Mitoser och Ki67 proliferationsindex är av prognostiskt värde och bör undersökas rutinmässigt.

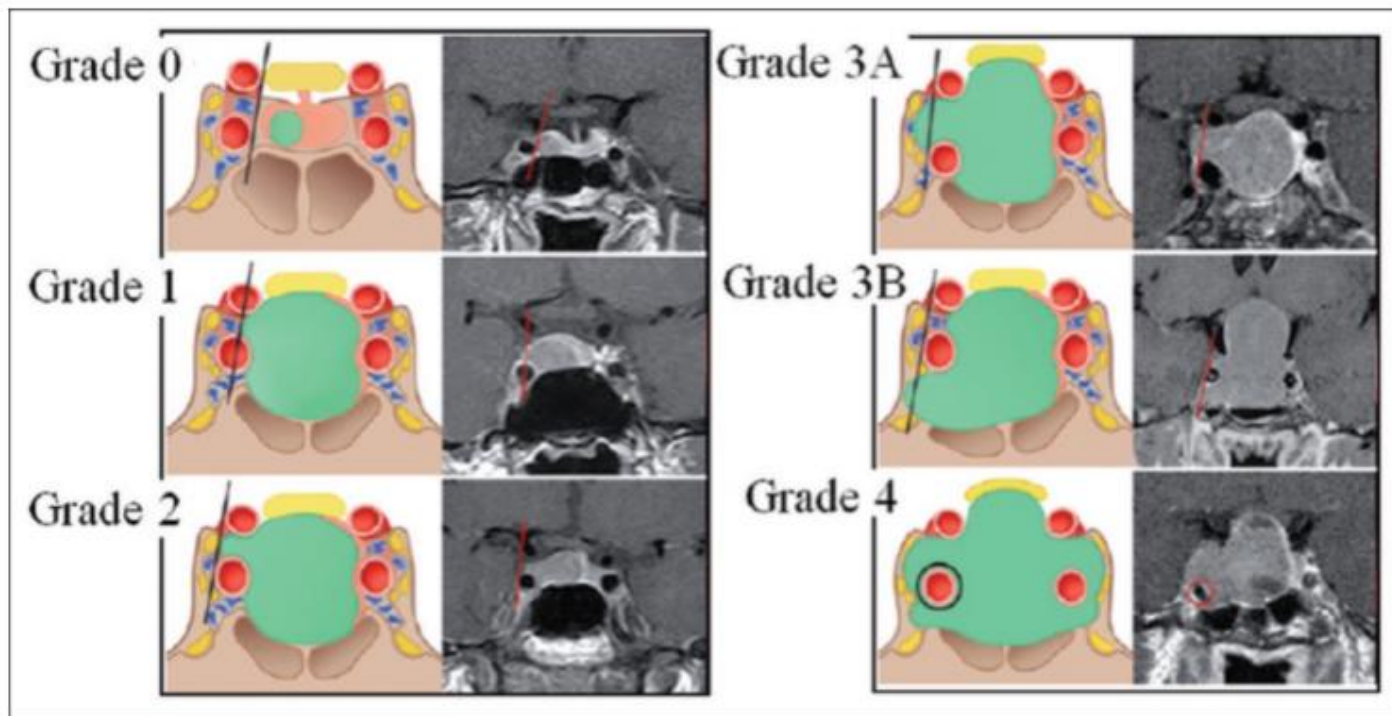
# Radiologi - MRT

## Rekommendation

- Vid diagnosticerat adenom bör storleken anges (diametrar i de tre huvudplanen) samt den parasellära och suprasellära utbredningen.
- För patienter med mikroadenom ( $\leq 1$  cm), där en ACTH- eller GH-producerande tumör misstänks, bör även dynamiska bilder kontrastmedelsförstärkta med Gadolinium (Gd) inkluderas.

Samt flera specifika angivelser om metodiken

# Radiologi – parasellär utbredning enl Knosp



# Radiologi – suprasellär utbredning enl SIPAP



# Patologi

## Rekommendation:

- Alla hypofysadenom bör klassificeras i enlighet med WHO 2017 [\(85\)](#).
- Histopatologisk diagnos ska inkludera histomorfologiskt och immunhistokemiskt bedömd tumörtyp, inklusive antikroppar mot framlobshormon (tillväxthormon, prolaktin, TSH, FSH, LH, ACTH) och **vid behov hypofys-specifika transkriptionsfaktorerna (Pit-1, SF1, T-Pit)**.
- **Mitoser och Ki67 proliferationsindex** är av prognostiskt värde och bör undersökas rutinmässigt.



# Patologi

## Subtypes of pituitary tumours with potentially aggressive behavior

Sparsely granulated somatotroph tumour

Lactotroph tumour in men

Silent corticotroph tumour

Crooke cell adenoma

Plurihormonal Pit-1 positive tumour

Och stegrad Ki67 resp ökat antal mitoser

# Otfalmologi

## Rekommendation

- En fullständig syn- och ögonundersökning, inklusive synskärpa och synfält, bör göras i samband med diagnos av ett makroadenom i hypofys.
- Hos en patient med hypofystumör **bör ögonläkare bedöma om en nedsatt syn och synfältspåverkan kan förklaras av hypofystumören, ange om fynden är säkerställda samt bedöma betydelsen av undersökningsfyndet (klinisk signifikans).**
- Vid en uppföljande synundersökning av en patient med hypofystumör görs en avvägd bedömning om synfältet är bättre, sämre eller oförändrat i jämförelse med föregående undersökning(ar).
- **Patienter med mikroadenom behöver inte synundersökas.**

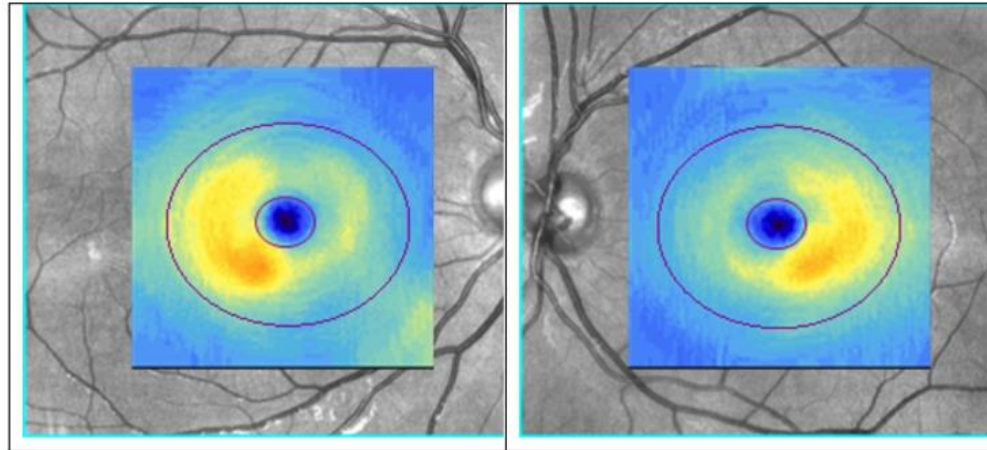
# Otfalmologi

## Rekommendation

- **Förekomst och grad av synnervsatrofi** bör bedömas vid det första besöket på ögonmottagningen och därefter upprepas vid behov.
- En patient med kort anamnes på synnedsättning, uttalad synskärpe- och synfältspåverkan, särskilt i kombination med frånvaro av synnervsatrofi, bör bedömas snabbt inför dekomprimerande åtgärd.

# Otfalmologi - OCT

*Fig. 5.2.3.3. OCT av gula fläcken hos en patient med chiasmakomprimerande tumör som visar förtunning av det retinala nervfiberlagret på grund av gangliecellsöd.*



# Ärftlighet

## Rekommendationer

Molekylärgenetisk utredning av en patient med hypofysadenom bör övervägas vid något av följande:

- Insjuknande med GH producerande tumör före 19 års ålder.
- Förekomst av en annan endokrin tumör associerad med hypofystumör (se tabell 4.1.2.).
- Förekomst av symtom eller labfynd typiska för ett syndrom associerat med hypofystumör.
- **Insjuknande före 50 års ålder med en nära släkting** som insjuknat med hypofystumör före 50 års ålder eller annan endokrin tumör associerad med hypofystumör oavsett ålder.

# Kontaktsjuksköterska

## Rekommendation

- Enligt hälso-och sjukvårdslagen (SFS 2017:30) har patienten rätt till en fast vårdkontakt. En kontaktsjuksköterska har ett övergripande ansvar att stödja och koordinera patienten genom vårdprocessen och på så sätt skapa trygghet, kontinuitet och tillgänglighet för patient.
- Patienter med hypofystumörer bör därför alltid erbjudas en kontaktsjuksköterska. Barn, ungdomar och **unga vuxna samt patienter med Mb Cushing och kraniofaryngiom ska alltid erbjudas en kontaktsjuksköterska.**

# Kontaktsjuksköterska

## Rekommendationer

- Hälso- och sjukvården ska erbjuda utbildning i självadministration av Solu Cortef i.m. som en förebyggande åtgärd om patienten skulle hamna i en akut situation, s.k. kortisolkris (addisonkris).
- Patient med kortisolbrist ska utrustas med kortisolbristkort. Patienten bör årligen träffa sjuksköterska för uppföljning och repetition av injektionsteknik, hållbarhet samt förvaring.

# Litet urval av diagnos-specifika rekommendationer



# NFPA – uppf icke opererade

## Rekommendation

- Rutinuppföljning vid makroadenom efter 6 månader, 2, 5, och 10 år och därefter individualiserad uppföljning.
- Vid progress av makroadenom görs individuell uppföljning via MDK och ställningstagande till operation.
- Patienter med makroadenom i hypofysen som ligger nära synnerven eller chiasma bör kontrolleras med fullständig ögonundersökning vid diagnos och därefter med syn och synfältsundersökning efter 3–6 månader, 9–15 månader och därefter årligen upp till 5 år.
- Mellan rutinmässiga kontroller och efter avslutad regelbunden uppföljning bör synundersökning göras på patienter som rapporterar nya synsymtom eller när tumören radiologiskt har ökat till en storlek som kan hota synnerven eller chiasma.
- Synundersökning kan i en del fall ersätta MR-undersökning, framför allt hos äldre personer där operationsindikation är synpåverkan.
- Patienter med mikroadenom behöver inte följas rutinmässigt med synundersökning.

# NFPA – incidentalom utan hormonrubbing

## Rekommendation

- Mikroincidentalom  $\leq 3$  mm behöver inte följas upp om patienten inte har några hormonella avvikelser eller symtom.
- Mikroincidentalom ( $\geq 4$  mm– $< 1$  cm) kontrolleras kliniskt samt med MR 1 och 2 år efter diagnos. Om tumörstorleken är oförändrad görs ny MR efter 5 år, och därefter görs ställningstagande till att avsluta kontrollerna eller utglesade kontroller.
- Vid mikroincidentalom som inte tillväxer behöver inte biokemisk kontroll och synfältsundersökningar utföras regelmässigt (++)
- Makroincidentalom ( $\geq 1$  cm) som upptäcks incidentalt kontrolleras på samma sätt som övriga icke hormonproducerande makroadenom.
- Samtliga patienter med incidentalom bör utredas avseende eventuell hormonöverproduktion respektive underfunktion.
- Synfältsundersökning behöver inte utföras om tumören inte är chiasmanära (++)

# Cystor

## Rekommendation

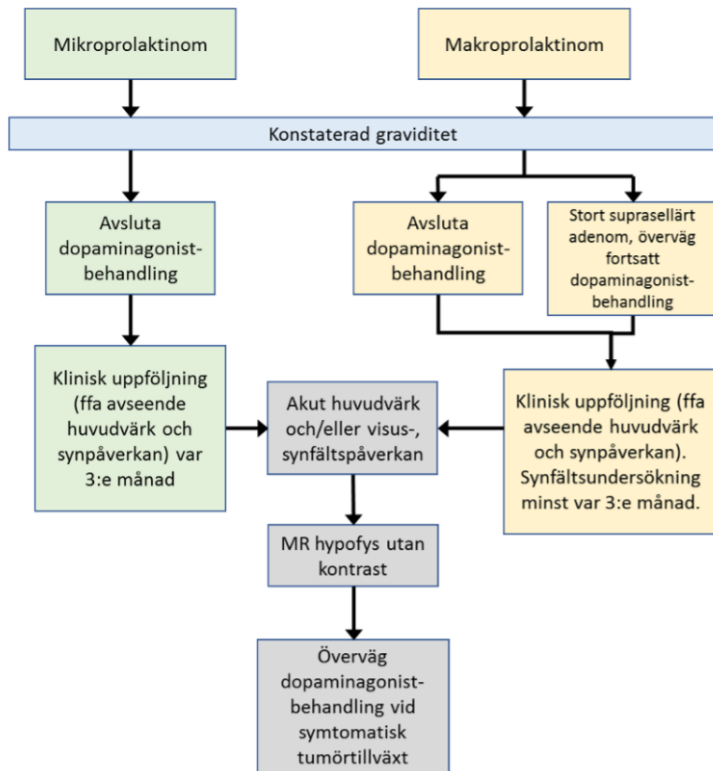
- Patienter med nyupptäckta hypofyscystor bör utredas biokemiskt avseende eventuell hypofyssvikt samt hormonell överproduktion.
- En fullständig syn- och ögonundersökning, inklusive synskärpa och synfält, bör göras i samband med diagnos av en hypofyscysta som radiologisk når upp till chiasma.
- Pars intermediacystor och små Rathkes cystor bör inte behandlas.
- Stora symtomgivande hypofyscystor bör i första hand behandlas med transsfenoidal hypofysoperation.

# Cystor - uppföljning

## Rekommendation

- Cystor  $\leq 3$  mm behöver inte följas upp om patienten inte har några hormonella avvikelser.
- Cystor 4-9mm kontrolleras kliniskt samt med MR 2 år efter diagnos, och om oförändrad tumörstorlek ny MR efter 5 år. Flertalet kan därefter avskrivas.
- Cystor  $\geq 10$  mm kontrolleras med ny MR efter 1, 2 och 5 år, därefter individuell bedömning.
- Vid tillväxt av cystan behövs tätare MR kontroller och diskussion på multidisciplinär konferens.

# Prolaktinom – graviditet



## Rekommendation makro-PRL:om

- Avråd kvinnor med makroprolaktinom från att bli gravida tills tumören har svarat på medicinsk behandling och minskat i storlek (helst blivit intrasellär).
- Makroprolaktinom bör skötas via specialistmödravården i samråd med endokrinolog (**Vårdnivå D**).

# Akromegali - behandling

## Rekommendation

- Rutinmässig pre-operativ behandling med somatostatinanaloger i syfte att minska tumörvolymen rekommenderas inte (++).
- Behandlingen är i första hand kirurgi (+++).
- Medicinsk behandling bör ges till patienter med kvarstående högt IGF-I efter operation eller reoperation, samt i fall där operation anses olämplig (+++).
- Patienter som ges medicinsk behandling bör bedömas på universitetsklinik, alt. i samråd med endokrinolog på universitetsklinik.
- Somatostatinanaloger (SSA) av första generationen (oktreotid, lanreotid) är förstahandsval (+).

# Cushings sjukdom - samsjuklighet

## Rekommendation

- Kontroll av blodtryck, elektrolytstatus, lipidstatus, plasma-glukos, HbA1c och bentäthet bör utföras på samtliga patienter med Cushings sjukdom (+++).
- Psykiatriska och kognitiva symtom samt tecken till nedsatt fysisk förmåga bör aktivt efterfrågas (++)
- Patienter med Cushings sjukdom bör utvärderas för riskfaktorer avseende venös tromboembolism och blödning (++, vårdnivå B-D).
- Patienter med påvisad Cushings sjukdom bör utvärderas avseende infektionsrisk och **behov av vaccinationer**, i första hand influensa och pneumokocker.

# Cushings sjukdom – preoperativ beh

## Rekommendation

- Preoperativ behandling av eventuell hypertoni, hypokalemi samt diabetes mellitus rekommenderas hos alla patienter med Cushings sjukdom för att minska komplikationsrisken under och efter operation (+++).
- Alla patienter med Cushings sjukdom bör ha **blodförtunnande profylaktisk behandling** perioperativt. Hos patienter med uttalat Cushings syndrom bör blodförtunnande profylaktisk behandling från diagnos till en månad efter operation övervägas (+++).
- Hos patienter med Cushings sjukdom och kraftigt stegrade kortisolnivåer bör preoperativ behandling med steroidsynteshämmande läkemedel starkt övervägas (+++) (vårdsnivå C).



# Aggressiva tumörer och carcinom

## Rekommendation (urval)

- Diagnosen aggressiv hypofystumör bör övervägas när tumören uppvisar invasivt utseende på MR och snabb tillväxt trots sedvanlig behandling med kirurgi, strålbehandling och läkemedel (ogradrad).
- Histopatologisk undersökning av tumören bör genomföras med avseende på markörer för hormoner, Ki-67, beräkning av antal mitoser och p53. Vid kortikotrofa makroadenom bör även ATRX undersökas
- Standardbehandling med läkemedel och kirurgi eller strålbehandling bör erbjudas i enlighet med vårdprogrammet för respektive diagnos.
- Patienter med aggressiva hypofystumörer eller carcinom som inte svarar på standardbehandling bör erbjudas TMZ som förstahandsbehandling (++)

# Områden som också berörs i VP

- TSH:om
- Kraniofaryngeom
- Hypofysapoplexi
- Hypofyssvikt – utredning, initiering av behandling och uppföljning
- Detaljerade rekommendationer för biokemisk diagnostik inklusive felkällor
- Detaljerade rekommendationer för uppföljning
- Peri- och postoperativ monitorering och behandling
- Kirurgi
- Strålbehandling
- Förslag på uppstart och monitorering av GH-beh
- Etomidate-beh vid Cushings sjd

# Områden som också berörs i VP

- Aspekter hos barn och gravida för varje diagnos-kapitel
- Omvårdnadsperspektiv
- Kognitiv dysfunktion vid hypofystumörer
- Palliativ vård
- Underlag för nivåstrukturering

# Områden som inte berörs

Empty sella

Hypofysit

Hormonellt aktiva LH-/FSH:om

# Sydöstra sjukvårdsregionen

Kvalitet radiologi, oftalmologi, patologi

Implementering av vårdprogrammet - gör vi likadant?

- klinkem

- belastningar (tex GH nadir after OGTT)

- rutin överflytt efter hypofysop, postop uppföljning

Gemensamma PM för belastningar på Sydöstra sjukvårdsregionens hemsida?

Samarbete mellan regionsjukhuset och övriga sjukhus

# MDK hypofys Sydöstra sjv-regionen

- Video-MDK är igång (Kalmar, Jönköping, Norrköping)
- Via särskilda MDK-rum eller Pexip
- Rond-listor skickas krypterat samma dag
- Radiolog, neurokirurg, endokrinolog, endokrin-ssk (vid behov barnendokrinolog och onkolog)

# MDK hypofys Sydöstra sjv-regionen

- Inkludera fler sjukhus på länk?
- Vad bör ingå i remissen?
- Optimera flödet – hur veta när ”din” patient dras?
- Gemensam dokumentation? Journal-mall i Cosmic?
- Diskuterar vi rätt patienter – för många eller för få?

# MDK

## Rekommendationer

- Vid multidisciplinär konferens (MDK) för patienter med hypofystumörer bör en **erfaren** neuroradiolog, neurokirurg och endokrinolog närvara.
- Vid MDK är det även **önskvärt** att en neurooftalmolog, patolog och öron-, näsa- och halsläkare närvarar.
- Vid MDK för patienter med hypofystumörer där strålbehandling, eller annan onkologisk behandling, bedöms vara ett av behandlingsalternativen bör även en erfaren onkolog närvara.
- Vid MDK för barn med hypofystumörer bör även en erfaren barnendokrinolog närvara.
- Kontaktsjuksköterskor för de patienter som diskuteras bör närvara på MDK.



## Rekommendationer för vad som bör diskuteras på MDK

- Samtliga patienter med nydiagnostiserade icke hormonproducerande makroadenom, och makroprolaktinom, speciellt tumörer som orsakar synskärpe- och synfältspåverkan, bör diskuteras på MDK.
- Samtliga patienter med nydiagnostiserad akromegali, Cushings sjukdom, kraniofaryngiom och TSH-producerande hypofysadenom, oavsett storlek, bör diskuteras på MDK.
- Samtliga patienter som har opereras på grund av makroadenom bör diskuteras på MDK efter att den första postoperativa magnetkameraundersökningen är genomförd.
- Patienter som opereras på grund av akromegali, Cushings sjukdom, kraniofaryngiom och TSH-producerande hypofysadenom, och har resttumör eller återfall bör diskuteras på MDK.

## Remisser till MDK för patienter med hypofystumörer bör innehålla information om

- tumörtyp
- tidigare radiologiska undersökningar av hypofystumören
- kliniska endokrinologiska fynd
- hypofysfunktion och ev. hormonersättning
- tidigare behandling (operation, strålning och/eller medicinsk behandling) för hypofystumören samt histopatologisk diagnos för patienter som har opererats
- aktuell ögonstatus och synundersökning
- andra kliniskt signifikanta sjukdomar, inklusive behandling med antikoagulantia och trombocythämmare.

[www.sydostrasjukvardsregionen.se](http://www.sydostrasjukvardsregionen.se)