

Incidensökning av endokrina tumörer

KRAFTIG ÖKNING AV DIAGNOSTISERADE TUMÖRER I SKÖLDKÖRTEL, BISKÖLDKÖRTEL OCH BINJURE I STOCKHOLM MELLAN 1992 OCH 2017

Carl Christofer Juhlin, docent, specialläkare, avdelning för patologi och cytologi

● christofer.juhlin@ki.se

Adam Stenman, medicine doktor, leg läkare, Patientområde bröst-, endokrina tumörer och sarkom

Jan Zedenius, professor, överläkare i kirurgi, Patientområde bröst-, endokrina tumörer och sarkom; samtliga Karolinska universitetssjukhuset, Solna

I Sverige är en stor del av den endokrina kirurgin, framför allt tumörkirurgin, centraliserad till universitetssjukhusen eftersom patientgruppen i betydande omfattning är beroende av ett multidisciplinärt samarbete mellan specialiserad radiologi, endokrinologi, kirurgi, patologi, onkologi samt klinisk genetik. Karolinska universitetssjukhuset i Solna har i dagsläget Nordens största endokrina kirurgiska verksamhet med över 1 000 operativa ingrepp årligen. De senaste åren har man noterat en tydlig ökning av antalet patienter som kräver operation. Detta är i linje med internationella rapporter, som under senare år påvisat ökade incidenstal avseende olika tumörformer i framför allt sköldkörtel och bisköldkörtel [1-4]. Vi ämnade därför kartlägga vårt material för att 1) undersöka hur situationen ser ut i Stockholm och 2) försöka identifiera inom vilken eller vilka diagnosgrupper som en eventuell ökning står att finna.

METOD

Histopatologisk diagnos (icke-neoplastiska och neoplastiska tillstånd) för samtliga patienter som perioden 1992-2017 genomgått sköldkörtel-, bisköldkörtel- och binjurekirurgi på Karolinska universitetssjukhuset, Solna, analyserades retrospektivt. Sökning genomfördes i patologens interna IT-system (Sympathy), där Snomed-koder (Systematized nomenclature of medicine) angivits för vardera sköldkörtel (T96***), bisköldkörtel (T97***), samt binjure (T93***), och där korresponderande diagnoser kunde rekvideras, även dessa Snomed-kodade [5]. Antal diagnostiserade fall per organ sammanställdes och stratifierades därefter med fokus på de vanligast förekommande diagnoserna inom varje organ; för sköldkörtel multinodös kolloidstruma/adenomatös kolloidstruma, hyperfunktionstillstånd, follikulära adenom, follikulär cancer, papilläer cancer, medullär cancer, lågt differentierad

cancer och anaplastisk cancer. Lymfkörtelutrymningar vid sköldkörtelcancer inkluderades inte. För bisköldkörtel registrerades adenom, hyperplasi och adenokarcinom, och för binjure låg fokus på de tre vanligast förekommande neoplastiska tillstånden: adrenokortikal adenom, adrenokortikal cancer samt feokromocytom. Resterande binjurediagnoser (som tillsammans utgör en stor andel av fallen men som inte kartlades i detalj) innefattade adrenokortikal hyperplasi, metastaser från andra organ, blödningscystor samt enstaka och mycket ovanliga primära tumördiagnoser. Startåret 1992 valdes med hänsyn till att den elektroniska registreringen av Snomed-koder vid Karolinska universitetssjukhuset påbörjades då. Gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET) samt sarkom opererade vid vår enhet är inte medräknade, då de förstnämnda tumörerna tidigare handlagts på olika sjukhus i regionen och de sistnämnda inte räknas som endokrina tumörer.

Incidensen för samtliga diagnoser räknades ut för åren 1995, 2000, 2005, 2010 samt 2015 genom inhämtande av befolkningsstatistik avseende Stockholms län från Statistiska centralbyrån [6].

För att undersöka om antalet fall påverkats av en eventuell glidning i operationsindikation över tid inhämtades för de två vanligast förekommande diagnoserna, multinodös (inklusive adenomatös) kolloidstruma och bisköldkörteladenom, information om postoperativ körtelvikt samt patientens ålder. Denna information rekviderades manuellt från Sympathy via genomgång av PAD för varje enskild patient som fått dessa diagnoser under åren 1995, 2005 och 2015.

RESULTAT

Under åren 1992 till 2017 ställdes totalt 13 120 diagnoser på operativt avlägsnade sköldkörtlar, bisköldkörtlar och binjurar vid Karolinska universitetssjukhuset, Solna. Majoriteten utgjordes av sköldkörteldiagnoser med 8 686 fall (varav 2 612 med tumördiagnos). Totalt ställdes 3 690 bisköldkörteldiagnoser (varav 3 339 var adenom, 338 hyperplasi och 13 adenokarcinom) samt 744 binjurediagnoser (varav 201 adrenokortikala tumörer och 140 feokromocytom; resterande utgjordes av hyperplasier, metastaser, blödningscystor och ovanliga primärdiagnoser). Dessa resultat är sammanfattade i Tabell 1.

För varje organsystem observerades en ökning av det totala antalet fall, vilket främst exemplifieras av sköldkörtelpatienterna med 138 histopatologiskt diagnostiserade fall år 1992 jämfört med 648 år 2017. Liknande resultat sågs för bisköldkörtlar (från 123 till 264 fall) och binjurar (från 5 till 50 fall) (Figur 1).

Huvuddelen av sköldkörtelfallen (6 074; 70 procent) utgjordes av icke-neoplastiska tillstånd som multinodös kolloidstruma, adenomatös kolloidstruma och

HUVUDBUDSKAP

- En generell ökning av endokrina tumörer, framför allt papilläer sköldkörtelcancer, har uppmärksammat internationellt. Ökningen tillskrivs överdiagnostik och biologiska faktorer.
- I material från Karolinska universitetssjukhuset, i nuläget Nordens största centrum för endokrin kirurgi, ses mellan 1992 och 2017 en närmast femfaldig ökning i antalet histopatologiskt diagnostiserade sköldkörtelfall samt ett kraftigt ökat antal diagnostiserade tumörer i sköldkörtel, bisköldkörtel och binjure.
- Orsaken kan endast partiellt tillskrivas vårdkoncentration och tros utgöras av en äkta incidensökning i den svenska populationen. Detta indikerar att fältet kommer att bli mer resurskrävande framgent.

TABELL 1. Sammanfattning av 13 120 histopatologiska diagnoser ställda på operativt avlägsnade sköldkörtlar, bisköldkörtlar och binjuror vid Karolinska universitetssjukhuset, Solna, under åren 1992 till 2017, rapporterade i femårsintervall samt med 2017 års siffror fristående som jämförelse.

År	Sköldkörteldiagnoser								Bisköldkörteldiagnoser				Binjurediagnoser		
	Totalt antal histopatologiskt ställda diagnoser	Totalt antal sköldkörteldiagnoser	Papillär cancer	Follikulärt adenom	Follikulär cancer	Medulär cancer	Lågt differentierad cancer	Anaplastisk cancer	Totalt antal bisköldkörteldiagnoser	Adenom	Hyperplasi	Adenocarcinom	Totalt antal binjurediagnoser	Adrenokortikala tumörer	Feokromocytom
1992-1996	1348	796	113	91	15	10	0	0	486	422	63	1	66	19	14
1997-2001	1223	854	116	141	21	14	0	0	284	239	43	2	85	22	20
2002-2006	1985	1352	207	180	34	8	0	3	498	441	55	2	135	25	26
2007-2011	3157	2096	271	202	21	19	1	15	863	776	87	0	198	59	32
2012-2016	4445	2940	447	332	71	29	10	12	1295	1206	84	5	210	64	37
2017	962	648	106	81	30	2	7	3	264	255	6	3	50	12	11
Summa	13120	8686	1260	1027	192	82	18	33	3690	3339	338	13	744	201	140
Andel, alla fall	100%	66%	10%	8%	1,5%	0,6%	0,1%	0,3%	28%	25%	3%	0,1%	6%	2%	1%
Andel, kategori	-	100%	15%	12%	2%	0,9%	0,2%	0,4%	100%	90%	9%	0,3%	100%	27%	19%

hyperfunktionstillstånd (Graves tyreotoxikos, toxisk multinodös struma samt toxiska adenom). Resterande 30 procent utgjordes av tumörer. Såväl den totala diagnosgruppen som den neoplastiska diagnosgruppen ökade markant över åren (Figur 1A). Avseende bisköldkörtlar kunde ökningen avseende det totala antalet fall tillskrivas en ökning av antalet diagnostiserade fall inom adenomgruppen. Däremot var antalet hyperplasi- och adenokarcinomfall relativt konstant över åren (Figur 1B). Binjuretumörer ökade i samtliga grupper (adrenokortikala tumörer och feokromocytom) (Figur 1C).

Incidensen per 100 000 invånare i Stockholms län för samtliga diagnosgrupper presenteras i Figur 1, och ökade för alla kategorier från 1995 till 2015. För paratyreoideaadenom ökade incidensen tydligast, från 2,55 år 1995 till 10,44 år 2015. För tyreoidatumörer ökade incidensen från 3,71 till 9,32, och för binjurediagnoserna steg incidensen från 1,04 till 2,02.

Åldern vid operation skiljde sig inte mellan de tre utvalda åren 1995, 2005 och 2015 för diagnoserna bisköldkörteladenom och multinodös och adenomatös kolloidstruma (Kruskal-Wallis test): $P = 0,548$ för paratyreoidektomi; $P = 0,734$ för tyreoidektomi (Figur 2A). Den postoperativa körtelvikten vid adenom i bisköldkörtel (paratyreoidektomi) samt multinodös (och adenomatös) kolloidstruma (total- och hemityreoidektomi) i sköldkörtel redovisas i Figur 2B respektive C. Ingen signifikant skillnad i körtelvikt förelåg i någon av grupperna mellan de tre utvalda åren 1995, 2005 och 2015 (Kruskal-Wallis test): $P = 0,47$ för paratyreoidektomi; $P = 0,59$ för hemityreoidektomi; $P = 0,91$ för total tyreoidektomi.

DISKUSSION

En generell ökning i diagnostik av endokrina tumörer har tidigare rapporterats internationellt, men är

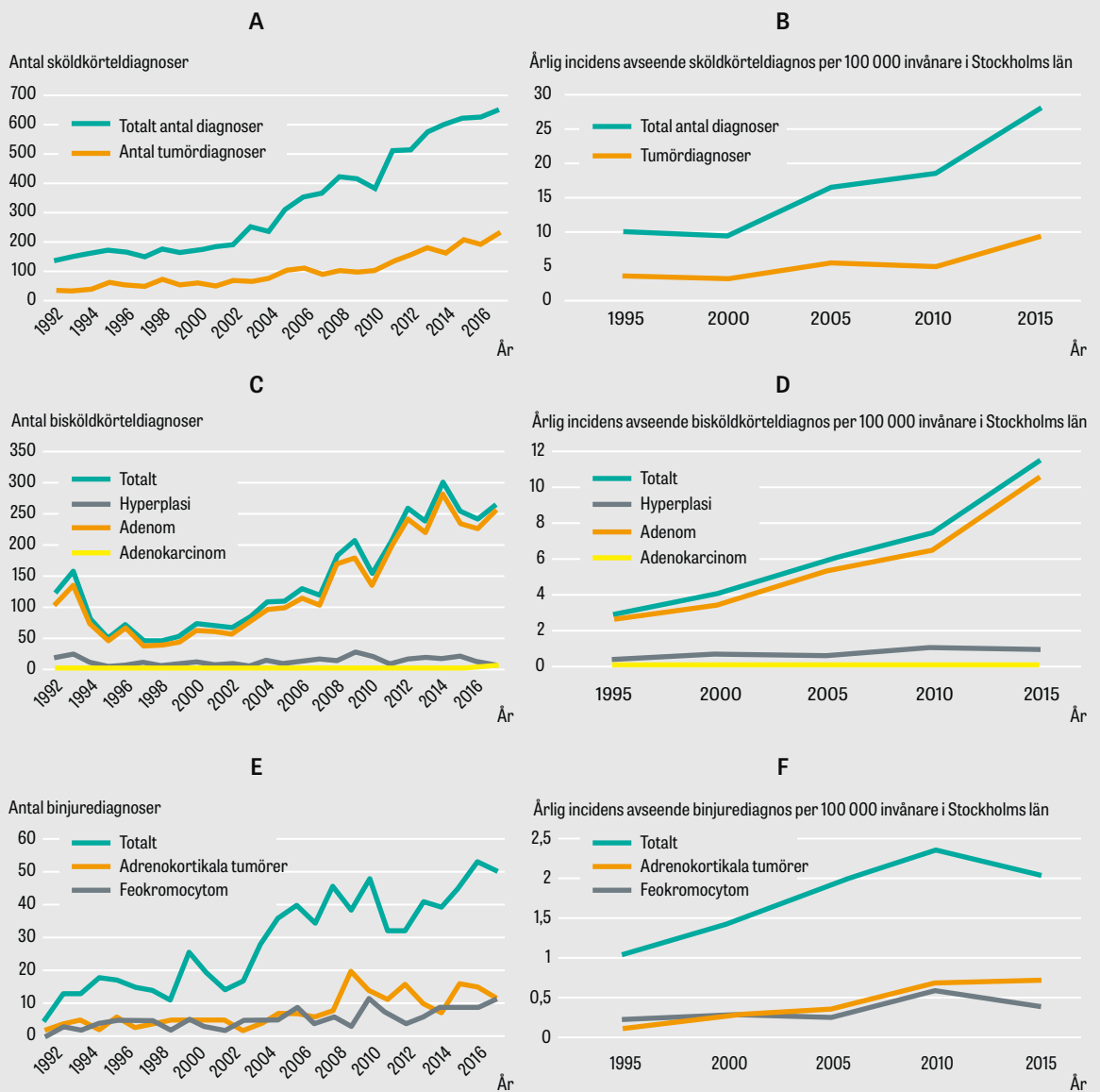
relevant att diskutera även i ett inhemskt perspektiv. I denna retrospektiva analys kan vi bekräfta att antalet kirurgiska ingrepp med diagnostiserade patologiska tillstånd i sköldkörtel, bisköldkörtlar och binjuror ökat kraftigt under tidsperioden 1992-2017.

Flera tänkbara orsaker till denna incidensökning kan tänkas föreligga. Intensifierad diagnostik torde vara en hörnsten. Bidragande faktorer kan även vara ökad medvetenhet om endokrina sjukdomstillstånd inom primärvården, teknikvinningar inom radiologi och en större andel patienter som utreds bildiagnostiskt. Därtill kan förändrade operationsindikationer samt patienternas egen inställning till operation visavi exspektans påverka. Ur tumörsynpunkt gäller detta främst tyreoidcancer, där allt fler studier påvisar fördelar med aktiv exspektans samt minimalistisk kirurgisk intervention jämfört med gängse behandlingsalgoritmer. Detta exemplifieras kanske bäst i det nuvarande nationella vårdprogrammet för sköldkörtelcancer, där små papillära tyreoidcancerfall (< 10 mm) utan känd spridning ska/kan opereras med hemityreoidektomi och därefter remitteras till primärvård utan aktiv uppföljning. Eventuellt kan denna patientgrupp i framtiden erbjudas aktiv monitorering som alternativ till kirurgi, men sådan sker ännu så länge i studieform [7].

Att varken ålder vid diagnos eller körtelvikt vid multinodös struma eller bisköldkörteladenom förändrats över tid talar mot en glidning avseende operationskriterier för två av de största diagnosgrupperna i vårt material (Figur 2). Operationsindikationen för struma utgjordes av fysiskt obehag, dysfagi, dyspné och i viss mån kosmetik; för bisköldkörteltumör oftast hormonell påverkan med viss koppling till adenomstorlek.

I början på 2000-talet centraliserades Stockholms läns endokrinkirurgiska verksamhet till Karolinska universitetssjukhuset i Solna. Denna strukturella om-

FIGUR 1. Antal diagnoser samt incidens



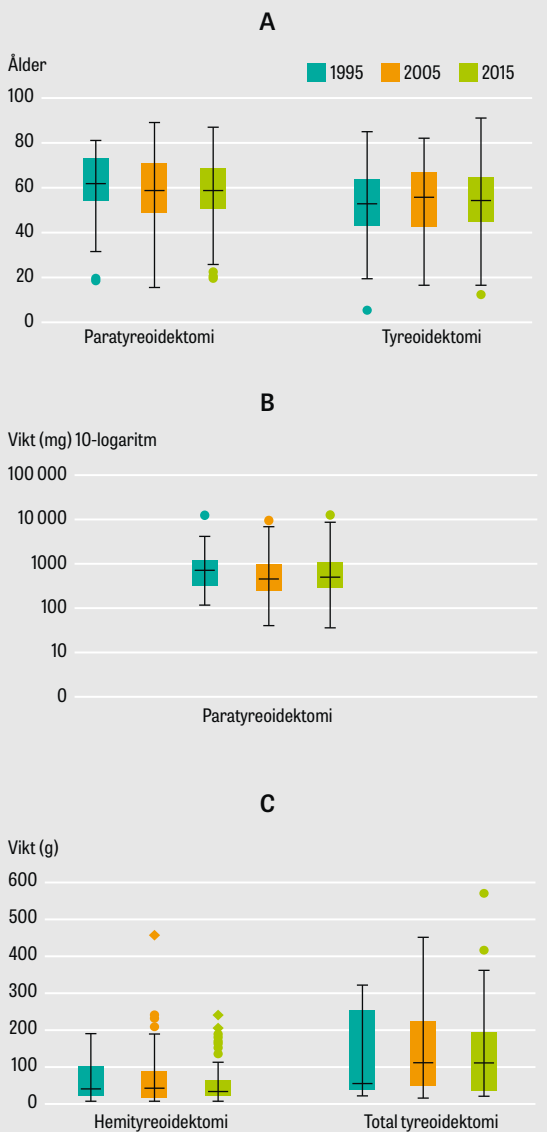
► A, C samt E visar det totala antalet diagnoser efter utförd tyreoidectomi, paratyreoidectomi och adrenalectomi mellan åren 1992 och 2017. B, D samt F visar årlig incidens av respektive diagnos per 100 000 invånare i Stockholms län.

organisation märks påtagligt i vårt material som en ökning av antalet fall, men likväl ses kurvorna fortsätta uppåt med närmast oförändrad lutning även efter sammanslagningen. Man bör påpeka svårigheterna att beräkna exakta incidenstal för vårt diagnostiserade material avseende åren 1995 och 2000, då det totala upptagningsområdet för vårt sjukhus var betydligt mindre än efter vårdkoncentrationen. Det bör också nämnas att denna koncentration av länets patienter också drar till sig fall som tidigare behandlats på hemsjukhusen, liksom utomlänspatienter vars tillstånd kräver omhändertagande på ett tertiärt centrum. Troligtvis påverkar detta vår incidensberäkning avseende endokrina tumörer, då våra siffror generellt ligger över de incidenstal som normalt anges för riket.

Framför allt utmärker sig incidensen för antalet diagnostiserade bisköldkörteltumörer (8,53 per 100 000 år 2015 för hela riket, enligt Cancerregistret, jämfört med 10,44 i vår serie samma år). Denna diskrepans kan bero på en ökad diagnostisk medvetenhet inom Stockholms läns primärvård, skilda preferenser avseende operationsindikation alternativt en äkta incidensökning inom Stockholms län.

En äkta biologisk ökning av flera av de aktuella sjukdomstillstånden kan också bidra till den observerbara stegringen, vilket diskuterats såväl internationellt [1, 8] som i Läkartidningen [9]. Till största delen utgörs ökningen av cancerfall av relativt små papillära tyreoidatumörer, vilket tillskrivits framför allt ökad användning av ultraljud vid halsproblem, till exempel

FIGUR 2. Ålder vid operation samt postoperativ körtelvikt



► A: Patienternas ålder vid operation (paratyreoidektomi respektive tyreoidektomi) åren 1995, 2005 och 2015. B: Postoperativ körtelvikt vid paratyreoidektomi åren 1995, 2005 och 2015. C: Postoperativ körtelvikt vid hemityreoidektomi och total tyreoidektomi för diagnos multinodös eller adenomatös kolloidstruma åren 1995, 2005 och 2015. För samtliga diagram representerar boxarna interkvartiler, streck representerar spann utan ytterlighetsfall och tjocka linjer är medianvärden. Kruskal-Wallis test har använts för jämförelser mellan åren.

globusfenomen [10]. Dock har även sköldkörtelcancer i högre stadier ökat, vilket talar för att det föreligger också en äkta incidensökning, oaktat ökad detektion av indolenta tumörer relaterad till ökad användning av diagnostiska metoder [11]. Papillär cancer ses i ökad frekvens hos dem som utsatts för joniserande strålning [12], men detta kan inte förklara incidensökningen i länder utan tecken till ökad strålbekstrålning. Detta kan heller inte förklara den samtidiga ökningen av follikulär cancer, vilken inte är strålningsrelaterad. En teori är att flamskyddsmedel, vilka återfinns i

vissa klädesplagg och till exempel kontorsmöbler, kan bidra till ökningen av sköldkörtelcancer; här finns åtminstone tumörbiologiska kopplingar som förtjänar djupare studier [13].

Endokrina tumörer är mångfasetterade och symptomatologin är i vissa fall kopplad till hormonproduktion, medan andra tumörer helt saknar hormonutsöndring. Vidare är patienterna ofta unga, och en inte oansenlig andel uppvisar underliggande ärftliga syndrom. Detta exemplifieras kanske bäst av feokromocytomen, där man i dagsläget har identifierat fler än 15 olika gener som med olika nedärvningsmönster och med varierande penetrans ökar bärarens risk att utveckla tumörformen [14, 15]. Patienternas tillstånd utgör ofta en utmaning för anestesi och kan operativt vara krävande; därtill tillkommer svårigheterna att histopatologiskt fastställa tumörens maligna potential. Således krävs ett multidisciplinärt omhändertagande med subspecialiserade aktörer för att säkerställa att patienterna erhåller bästa tänkbara vård. Att incidensen av endokrina tumörer således tycks stiga brant bör vara en varningsklocka om ökad framtida belastning på tertiära centrum.

Det finns flera potentiella felkällor till resultaten i denna studie. Snomed-systemet matas in för hand vid utformningen av varje PAD-svar, vilket innebär en viss risk för felkodning. Vidare kan flera diagnoser föreligga vid varje operationstillfälle, vilket gör att antal diagnostiserade fall inte exakt speglar antalet operationer och således gör inhämtningen av information känslig för en eventuell glidning i histologisk diagnostik. Ytterligare en faktor att beakta är att vår analys enbart omfattar histopatologiskt ställda diagnoser, således inkluderas inte fall som enbart erhållit cytologisk diagnos. Därtill spänner materialet över en period på 26 år, under vilken kriterierna för diverse histopatologiska diagnoser har hunnit ändras, inte minst för adrenokortikal cancer och lågt differentierad sköldkörtelcancer (vilka emellertid utgör en minimal del av andelen inhämtade diagnoser). Därtill tillkommer svårigheterna att spåra ovanliga diagnoser där Snomed-kodningen alternerat över tid, vilket i denna studie illustreras bäst av anaplastisk tyreoideacancer, där patologerna vid vår enhet fram till 2004 inte nått tydlig konsensus. En styrka med den aktuella studien är att enbart tre endokrinpatologer ansvarar för den absoluta majoriteten av den histopatologiska diagnostiken under hela tidsperioden på 26 år, vilket sannolikt torde motverka risken för diagnosglidning.

Sammanfattningsvis rapporteras här ett kraftigt ökande antal kirurgiskt behandlade patienter med sjukdomar i sköldkörtel, bisköldkörtlar och binjurar. Fynden överensstämmer med den internationellt rapporterade breda incidensökningen av endokrina tumörer och pekar mot att detta diagnosområde kommer att vara än mer resurskrävande i fortsättningen. Inte minst bör vi identifiera och diskutera orsakerna till den överdiagnostik som sannolikt bedrivs avseende papillär tyreoideacancer, utan att för den skull negligera en samtidig biologisk incidensökning. En ökad medvetenhet avseende den relativt låga tumörrelaterade mortaliteten i samklang med allt fler studier som påtalar vinsterna med observation snarare än intervention vid små papillära tyrei-

deacancerfynd kan möjligen motverka överdiagnos-tiken på sikt [16]. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Vid sidan av författarna står följande personer, i ett samlat endokrinkirurgiskt konsortium vid Karolinska universitetssjukhuset, Solna, bakom artikeln: Robert Bränström, docent, överläkare i kirurgi; Catharina Ihre-Lundgren, docent, överläkare i kirurgi; Magnus Kjellman, docent, överläkare i kirurgi; Per Mattsson, docent, överläkare i kirurgi; Inga-Lena Nilsson, docent, överläkare

i kirurgi; Ivan Shabo, medicine doktor, överläkare i kirurgi; Fredrik Karlsson, biträdande överläkare i kirurgi; Anna Koman, specialistläkare i kirurgi; Karin Lind, specialistläkare i kirurgi; David Thorsteinsson, specialistläkare i kirurgi.

Citera som: Läkartidningen. 2019;116:FHM3

REFERENSER

- Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2016;375(7):614-7.
- Roman BR, Morris LG, Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(5):332-6.
- Lortet-Tieulent J, Franceschi S, Dal Maso L, et al. Thyroid cancer »epidemic« also occurs in low- and middle-income countries. *Int J Cancer.* Epub 22 sept 2018. doi: 10.1002/ijc.31884.
- Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16033.
- Wells AH. Systematized nomenclature of pathology. Conversion to the computer language of medicine. *Minn Med.* 1972;55(6):585-90.
- Statistiska centralbyrån (SCB). Statistikdatabasen. Befolkning. <http://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/sv/ssd/?rxid=49b47ca3-31de-4127-a2a4-f55e665966d3>
- Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;143(10):1015-20.
- Carlberg M, Hedendahl L, Ahonen M, et al. Increasing incidence of thyroid cancer in the Nordic countries with main focus on Swedish data. *BMC Cancer.* 2016;16:426.
- Hedendahl L. Ökande incidens av tyreoidea-cancer. *Läkartidningen.* 2016;113:D9CH.
- Udelsman R, Zhang Y. The epidemic of thyroid cancer in the United States: the role of endocrinologists and ultrasounds. *Thyroid.* 2014;24(3):472-9.
- Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA.* 2017;317(13):1338-48.
- Tsuda T, Tokinobu A, Yamamoto E, et al. Thyroid cancer detection by ultrasound among residents ages 18 years and younger in Fukushima, Japan: 2011 to 2014. *Epidemiology.* 2016;27(3):316-22.
- Gorini F, Iervasi G, Coi A, et al. The role of polybrominated diphenyl ethers in thyroid carcinogenesis: is it a weak hypothesis or a hidden reality? from facts to new perspectives. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(9).
- Dahia PLM. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(2):108-19.
- Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, et al. Comprehensive molecular characterization of pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancer Cell.* 2017;31(2):181-93.
- Ito Y, Miyauchi A. Active surveillance as first-line management of papillary microcarcinoma. *Annu Rev Med.* 2019;70:369-79.

SUMMARY

Endocrine tumours in Stockholm – increasing general incidence

In recent years, a significantly increased incidence of endocrine tumours has been observed worldwide, not least papillary thyroid cancer – with improved diagnostics and various biological factors being two possible causes of the upsurge. In this material from the Karolinska University Hospital, to date the largest tertiary endocrine surgery unit in the Nordic region, we see a near five-fold increase in the number of diagnosed thyroid cases and a distinct rise in the incidence of tumour cases in the thyroid, parathyroid and adrenal glands. The increase can only partly be explained by an accommodation of patients to tertiary units and should therefore be considered as a true increase in incidence across the Swedish population. Our findings therefore verify the international reports regarding a surge in endocrine tumours and highlight the need for efficient patient care – from diagnosis to treatment.