



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

En journalgjennomgang av hypofysemakroadenomer ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN)

Sanni Leena Sipilä Næss

Masteroppgave i profesjonsstudiet i medisin MED-3950, juni 2023

Veileder: Guri Grimnes, overlege ved medisinsk klinikk, UNN, og førsteamanuensis ved Institutt for klinisk medisin (IKM), UiT Norges arktiske universitet

Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag	1
1.1	Bakgrunn	1
1.2	Materiale og metode.....	1
1.3	Resultater	1
1.4	Konklusjon	2
2	Innledning.....	2
2.1	Hypofyseadenomer: Epidemiologi	2
2.2	Hypofyseadenomer: Klassifisering	2
2.3	Hypofyseadenomer: Klinikk	3
2.3.1	Hormonelt inaktive hypofyseadenomer	3
2.3.2	Hypersekresjon.....	3
2.3.3	Hypofysesvikt	4
2.3.4	Nevrologisk påvirkning.....	4
2.3.5	Utvikling av hypofyseadenomer.....	4
2.4	Utredning av hypofyseadenomer	4
2.5	Behandling av hypofyseadenomer.....	5
2.5.1	Indikasjon for terapi	5
2.5.2	Kirurgi	6
2.5.3	Stråling.....	6
2.5.4	Medikamentell behandling	6
2.6	Oppfølging av hypofyseadenomer	7
2.7	Problemstilling.....	8
3	Materiale og metode.....	8
3.1	Datainnsamling.....	8

3.2	Studiepopulasjon.....	9
3.2.1	Inklusjonskriterier	9
3.2.2	Eksklusjonskriterier	9
3.3	Variablene	9
3.4	Analyse	11
4	Resultater	11
4.1	Eksklusjonsprosessen	11
4.2	Beskrivelse av populasjonen	12
4.3	Diagnoseårsak	13
4.4	Valg av behandling	13
4.4.1	Kirurgi	14
4.4.2	Medikamentell behandling	15
4.4.3	Stråling.....	15
4.5	Tumorstørrelse	15
4.5.1	Tumorstørrelse ved diagnosetidspunktet.....	15
4.5.2	Endring av tumorstørrelse	16
4.6	Hormonell påvirkning.....	18
4.6.1	Hormonell påvirkning ved diagnosetidspunktet.....	18
4.6.2	Endring i hormonell påvirkning	18
4.7	Synspåvirkning.....	21
4.7.1	Synspåvirkning ved diagnosetidspunktet.....	21
4.7.2	Endring i synspåvirkning.....	22
4.8	Komplikasjoner til kirurgi	23
4.9	Histopatologisk undersøkelse	23
4.10	Radiologiske kontroller	24
5	Diskusjon	24

5.1	Hovedfunn	24
5.2	Populasjonen	24
5.3	Hormonell påvirkning	25
5.4	Synspåvirkning.....	26
5.4.1	Visus som markør på hypofysepatologi	26
5.4.2	Endring av synsfelt etter kirurgi	27
5.5	Komplikasjoner ved transsfenoidal og transkraniell kirurgi	27
5.6	Histopatologisk undersøkelse	28
5.7	Vekst av ubehandlede adenomer	29
5.8	Radiologiske kontroller	29
5.9	Studiens sterke sider	30
5.10	Studiens svake sider	30
5.11	Klinisk anvendelse	31
6	Konklusjon	31
	Referanseliste.....	32

Tabelliste

Tabell 1: Diagnoseårsak for henholdsvis hele gruppen, ubehandlede, opererte og medikamentelt behandlede	13
Tabell 2: Antall som ble behandlet med kirurgi, stråling og tumorrettede medikamenter og kombinasjoner av disse, samt antall som ikke fikk noen behandling.....	14
Tabell 3: Hormonell overproduksjon ved diagnosetidspunktet og ved siste kontroll for opererte og medikamentelt behandlede	19
Tabell 4: Antall hormonakser med svikt ved diagnosetidspunktet og ved siste kontroll for de opererte og medikamentelt behandlede	20
Tabell 5: Hormonell svikt ved diagnosetidspunktet og ved siste kontroll for de opererte og medikamentelt behandlede	20

Tabell 6: Opererte og medikamentelt behandlede: Endring av synsfelt, subjektiv synspåvirkning og visus fra diagnosetidspunktet til siste kontroll.....	22
Tabell 7: Endring av synsfelt fra siste øyeundersøkelse før til første øyeundersøkelse etter enkeltoperasjoner ved transsfenoidal og transkraniell tilgang	22
Tabell 8: Forekomst av komplikasjoner ved transsfenoidal og transkraniell kirurgi	23

Figurliste

Figur 1: Eksklusjonsprosessen	12
Figur 2: Alder ved diagnosetidspunktet for kvinner og menn	13
Figur 3: Tid fra diagnosetidspunktet til første operasjon	15
Figur 4: Fordeling av tumorstørrelse ved diagnosetidspunktet.....	16
Figur 5: Tumorstørrelse ved diagnosetidspunktet og ved siste kontroll for a) ubehandlede, b) opererte og c) medikamentelt behandlede	17
Figur 6: Hormonell overproduksjon ved diagnosetidspunktet og ved siste kontroll for opererte og medikamentelt behandlede	19
Figur 7: Hormonell svikt ved diagnosetidspunktet og ved siste kontroll for de opererte og medikamentelt behandlede.	21

Forord

Jeg har vært interessert i endokrinologi fra da jeg startet på studiet, og interessen ble bekreftet på endokrinologikurset på tredje året. Da vi skulle skrive masteroppgave tok jeg derfor kontakt med endokrinolog Guri Grimnes som sa ja til å være min veileder. Vi valgte å gjøre en retrospektiv journalgjennomgang av hypofysemakroadenomer ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). Hensikten med oppgaven er å få en oversikt over denne pasientgruppen; vi ville kartlegge populasjonen, karakteristika og utvikling av adenomene og behandlingsforløpet.

Det har vært spennende og lærerikt å jobbe med både journalgjennomgangen og skrivingen, men også krevende. Jeg ønsker å takke min veileder, Guri Grimnes, for at hun alltid har svart raskt på spørsmål, kommet med interessante tilbakemeldinger og utfordret meg. Oppgaven hadde ikke blitt like bra uten henne. Jeg ønsker også å takke Bjørn-Ivar Olsen som var til god hjelp da vi gjorde pasientsøket. Arbeidet med oppgaven har ikke mottatt noen finansiering og det er ingen interessekonflikter.

Sanni L. S. Næss

Sanni Leena Sipilä Næss

Tromsø, mai 2023

1 Sammendrag

1.1 Bakgrunn

Makroadenomer i hypofysen er relativt sjeldent og kan føre til medisinske og kirurgiske utfordringer som krever tverrfaglig oppfølging. Formålet er å få en oversikt over pasienter på Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) med hypofysemakroadenomer ved å kartlegge populasjonen, karakteristika av adenomene og behandlingsforløpet.

1.2 Materiale og metode

Studien er en retrospektiv journalgjennomgang der man gikk systematisk gjennom journalene til pasienter som fikk diagnostisert hypofysemakroadenomer i perioden 01.06.2009-31.12.2015 og registrerte forhåndsbestemte variabler fram til 31.12.2022. Dataen ble analysert og framstilt ved hjelp av Excel.

1.3 Resultater

Av 72 pasienter ble 54% diagnostisert tilfeldig, 21% på grunn av synsbanepåvirkning, 13% på grunn av hormonell svikt og 13% på grunn av hormonell overproduksjon. En tredjedel hadde hormonell overproduksjon ved diagnosetidspunktet, der overproduksjon av prolaktin var vanligst, etterfulgt av veksthormon (GH) og adrenokortikotropt hormon (ACTH). Omtrent halvparten hadde hormonell svikt ved diagnosetidspunktet, der svikt i follikkelstimulerende hormon/luteiniserende hormon (FSH/LH) var vanligst, etterfulgt av tyreoidestimulerende hormon (TSH), ACTH, antidiuretisk hormon (ADH) og GH. I løpet av oppfølgingsperioden sank antallet med hormonell overproduksjon, mens antallet med hormonell svikt økte. 38% hadde synsfeltpåvirkning og 29% hadde subjektiv synspåvirkning ved diagnosetidspunktet. De fleste opplevde at synet ble bedre eller var uendret i løpet av oppfølgingsperioden. 42% trengte ikke behandling, 42% ble operert, 22% fikk tumorrettede medikamenter og 14% ble strålt. Av de ubehandlede makroadenomene vokste en tredjedel i løpet av oppfølgingsperioden.

1.4 Konklusjon

Pasienter med hypofyseadenomer på UNN er en heterogen gruppe med ulike sykdomspresentasjoner og ulike behov for behandling og oppfølging. De fleste er insidentalomer, men en del påvises også på grunn av påvirkning av syn og hormonakser. Aktuelle behandlingsmetoder er kirurgi, medikamentell behandling og stråling, men mange trenger ingen behandling. Behandlingen og oppfølgingen bør tilpasses individuelt, og funnene presentert i denne oppgaven kan hjelpe både behandlere og pasienter til å ta behandlingsvalg.

2 Innledning

2.1 Hypofyseadenomer: Epidemiologi

Hypofyseadenomer er vanligste patologi i hypofysen (1), med en estimert prevalens på omtrent 10% i den generelle befolkningen (2-4). Insidensen er omtrent 4.0 per 100.000 per år (3, 4). Mesteparten blir ikke diagnostisert og trenger oftest heller ikke behandling. Noen oppdages tilfeldig ved radiologiske undersøkelser, og kalles da hypofysære insidentalomer (1, 3, 4). De aller fleste hypofyseadenomene er mikroadenomer; bare 0.2-0.4% er makroadenomer (2). Likevel utgjør makroadenomene rundt halvparten av de diagnostiserte hypofyseadenomene (4-6).

2.2 Hypofyseadenomer: Klassifisering

Hypofyseadenomer er benigne svulster som utgår fra adenohipofysen. De kan klassifiseres utfra størrelse, hormonproduksjon og histologi. Størrelsen og vekstmønsteret bestemmes oftest og best med magnetisk resonanstomografi (MR), men det hender at computertomografi (CT) også brukes. Hvis adenomet er under 10 mm, er det et mikroadenom. Hvis det er 10 mm eller større, er det et makroadenom (1-4, 6-10). Hypofyseadenomer kan være hormonproduserende eller ikke-hormonproduserende. Adenomene utgår oftest fra én av fem celletyper i hypofysens forlapp; laktotroper, gonadotroper, somatotroper, kortikotroper eller tyreotroper. Disse *kan* sekreere henholdsvis prolaktin, follikkelstimulerende hormon/luteiniserende hormon (FSH/LH), veksthormon (GH), adrenokortikotrop hormonn (ACTH) og tyreostimulerende hormon (TSH) (1).

Hypofysebiopsier tas sjeldent, men det gjøres histologisk undersøkelse på de fleste operasjonsresektater. Da kan man farge for de ulike hypofysehormonene, se på mitoser og atypi og gjøre undersøkelser med blant annet proliferasjonsmarkøren Ki-67 og tumormarkøren p53 (3). Selv om det ikke er klar konsensus om cut-off-verdiene, er det utbredt å tenke at en Ki-67-verdi på >3%, flere enn to mitoser og en positiv p53 gjør det mer sannsynlig at en hypofysetumor progredierer og residiverer (11). Patologisk undersøkelse av adenomene gir altså informasjon om tumortype og vekstmønster, og kan støtte beslutninger om videre tiltak.

2.3 Hypofyseadenomer: Klinikk

Hvis hypofyseadenomer gir symptomer, er det på grunn av hormonell hypersekresjon eller svikt, eller de kan gi nevrologiske symptomer på grunn av den voksende massen (1). Den vanligste subtypen av hypofyseadenomer er prolaktinomer, etterfulgt av hormonelt inaktive adenomer, GH-sekreserende adenomer og ACTH-sekreserende adenomer (1, 5, 6, 9, 10).

2.3.1 Hormonelt inaktive hypofyseadenomer

De fleste mikroadenomene som diagnostiseres på grunn av symptomer er hormonproduserende, mens makroadenomene ofte er hormonelt inaktive (2-4). Dette kan forklares hvertfall delvis av at de hormonproduserende adenomene oppdages som mikroadenomer, mens de hormonelt inaktive får vokse seg til makroadenomer før de gir symptomer og oppdages. Hormonelt inaktive mikroadenomer diagnostiseres ofte ikke med mindre de oppdages tilfeldig ved radiologiske undersøkelser. Svulsten regnes som hormonelt inaktiv hvis det ikke er kliniske eller biokjemiske tegn på hormonell hypersekresjon (1, 2, 10). Likevel vil mange av de hormonelt inaktive adenomene ha celler med positiv farging av hypofysehormoner, da oftest gonadotroper og kortikotroper (2).

2.3.2 Hypersekresjon

Av alle hormonekreserende hypofyseadenomer er prolaktinomer vanligst, deretter GH-sekreserende adenomer og ACTH-sekreserende adenomer. FSH-, LH- og TSH-sekreserende adenomer er sjeldnest. Følgelig er de vanligste hypersekresjonssyndromene hyperprolaktinemi, akromegali og Cushings syndrom (1, 4, 5, 9).

2.3.3 Hypofysesvikt

De fleste med hormonelt inaktive makroadenomer har en viss grad av hypofysesvikt. Det er inkonsistente resultater om hva som er vanligste svikt. I to studier fra 2008 og 2018 der man gikk gjennom eksisterende litteratur fant begge at somatotrop svikt var det vanligste for hormonelt inaktive hypofyseadenomer, etterfulgt av gonadotrop, kortikotrop og tyreotrop svikt (2, 12). Litteraturstudien fra 2018 fant også at for insidentalomer var vanligste svikt i synkende rekkefølge gonadotrop, kortikotrop, tyreotrop og somatotrop svikt (12), som samsvarer med en oversiktsartikkel fra 2013 som også angir gonadotrop svikt som vanligst for hypofyseadenomer generelt (1). Hypofysesvikten kan medieres av ulike mekanismer; 1) trykk på hypofysestilken som gir en reduksjon i stimulerende hormoner fra hypothalamus, 2) trykk på funksjonelt hyposevev og/eller 3) hypofysesvulsten påvirker også hypothalamus (2). Trykket på hypofysestilken kan også føre til økt prolaktin, fordi det hindrer prolaktinhemmende dopamin fra hypothalamus. Det høye prolaktinnivået kan hemme LH/FSH direkte og gi gonadesvikt (2, 3).

2.3.4 Nevrologisk påvirkning

Hormonelt inaktive makroadenomer oppdages ofte på grunn av nevrologiske trykksymptomer når svulsten vokser. De vanligste symptomene er synsfeltutfall, nedsatt syn og hodepine. Andre sjeldnere nevrologiske utfall er oftalmoplegi, hypofyseapopleksi, hjernenervepåvirkning, cerebrospinalvæskelekkasje (CSF-lekkasje), fokalnevrologiske utfall eller krampeanfall (1, 2).

2.3.5 Utvikling av hypofyseadenomer

En metaanalyse fra 2008 konkluderte med at omtrent 50% av alle stumme makroadenomer vil vokse hvis de observeres i 5 år, mens omtrent 10% vil minke i størrelse. Mikroadenomer derimot utvikler seg sjeldent til makroadenomer; sjansen for at de minker i størrelse er nesten like stor (2, 3).

2.4 Utredning av hypofyseadenomer

I utredningen av et hypofyseadenom bør man gjøre en fullstendig anamnese og klinisk undersøkelse, der man ser etter tegn på nevrologiske symptomer og hormonell over- og

underaktivitet; blant annet hyperprolaktinemi, Cushings syndrom, akromegali og hypogonadisme (2, 8). Hypofyseadenomer vurderes best med MR (1, 2, 8). Vurdering av syn og synsfelt bør gjøres hvis synet er påvirket og/eller hvis radiologi viser at hypofyseadenomet er nært synsbanene; synsnervene eller synsnervekrysningen (1, 8). Alle med hypofyseadenomer, også de som ikke har hormonelle symptomer, bør screenes for hormonell hypersekresjon og hypofysesvikt (1, 2, 8). Av hormonelle prøver inkluderer dette prolaktin, GH, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), LH, FSH, TSH, fritt tyroksin (fT4), kortisol, ACTH, seksualhormon-bindende globulin (SHBG), østradiol og progesteron hos kvinner og testosteron hos menn (1, 3, 4).

2.5 Behandling av hypofyseadenomer

Målet med behandling av hypofyseadenomer er å redusere hormonell hypersekresjon og følgende symptomer, redusere tumorstørrelsen og dermed trykksymptomer og å korrigere hypofysesvikt (1).

Behandling av hypofyseadenomer er ikke alltid nødvendig. Man kan «vente og se» når det foreligger hormonelt inaktive mikroadenomer, asymptomatiske mikroprolaktinomer og inaktive asymptomatiske makroadenomer som ikke ligger nært synsbanene (1, 3).

Hvis man finner indikasjon for behandling, vil kirurgi vanligvis være primærbehandling. Unntaket er prolaktinomer, som behandles medikamentelt (4).

2.5.1 Indikasjon for terapi

De sterkeste behandlingsindikasjonene er redusert syn eller synsfelt, nevrologiske utfall på grunn av kompresjon fra tumoren, hypofyseapopleksi med synsforstyrrelser eller øyemuskelpareser og hormonelt aktive adenomer (2-4, 8). Det er ofte også indikasjon for behandling ved adenomer som løfter synsbanene signifikant ved radiologiske undersøkelser, klinisk signifikant vekst av adenomet og kvinner med makroadenom som planlegger svangerskap. Det er svak indikasjon for kirurgi hvis hodepine er det eneste symptomet, det foreligger en hypofysesvikt eller man har et asymptomatisk makroadenom nært synsnervekrysningen som ikke har vokst (4).

2.5.2 Kirurgi

Ved indikasjon for behandling av hypofyseadenomer er transsfenoidal kirurgi det mest effektive og skånsomme, men mer kompliserte kasus kan likevel kreve transkraniell kirurgi (2, 3, 13). Ved hormonproduserende adenomer ønsker man å kurere hypersekresjonen og følgende symptomer. Ved hormonelt inaktive adenomer ønsker man å avlaste omkringliggende strukturer (4). Fordi hypofysesvikt sjeldent korrigeres etter kirurgi, bør indikasjonen for kirurgi ikke være korrigering av hypofysesvikt (2). Komplikasjoner til kirurgi er forlappssvikt, diabetes insipidus, CSF-lekkasje, skade av synsbaner, hypothalamusskade, blødning og infeksjon (2, 4, 14). Mortaliteten ved kirurgi av hypofyseadenomer er generelt lav (0.6%) (4).

2.5.3 Stråling

Postoperativ stråling kan vurderes hvis det foreligger større tumorrester med invasivt vekstmønster, gjentatte kirurgiske inngrep uten kontroll av tumorvekst eller ikke-kontrollerbar hormonsekresjon. Stråling kan også vurderes når kirurgi er uaktuelt (2, 3). Postoperativ stråling er ikke indisert for alle fordi det gir økt risiko for hypofysesvikt og sekundære svulster (2, 3), samt skade på synsbanene, hjernenerver og blodkar som kan gi risiko for senere cerebrovaskulære hendelser (4).

2.5.4 Medikamentell behandling

2.5.4.1 Antihormonell medikamentell behandling

Hormonproduserende hypofyseadenomer kan også behandles medikamentelt, men dette er førstevalget kun ved prolaktinomer. Symptomatiske prolaktinomer og makroprolaktinomer bør behandles med dopaminagonister, som hemmer utskillelsen av prolaktin fra adenohipofysen (1, 4). Førstevalget er kabergolin. Dopaminagonister virker for de fleste pasienter og vil gi opphør av hyperprolaktinemisymptomer, redusere tumorstørrelsen og ofte gjenopprette reproduktiv funksjon (1). Ved makroadenomer som gir akromegali kan preoperativ behandling med somatostatinanalog bedre operasjonsresultatet. Ved uttalt hyperkortisolisme eller kontraindikasjon mot kirurgi kan medikamentell behandling rettet mot ACTH-produksjonen i hypofysen, kortisolproduksjonen i binyrene eller den perifere effekten av kortisol forsøkes. I tillegg til konvensjonell hypertyreosebehandling kan TSH-

produserende hypofyseadenomer forsøkes behandlet med dopaminantagonister eller somatostatinanaloger (4).

2.5.4.2 Cytostatika

Cytostatika brukes en sjelden gang ved behandling av terapieresistente hypofyseadenomer med aggressivt vekstmønster. Temozolomid er et lovende behandlingsalternativ og er nå førstevalget (3, 4).

2.6 Oppfølging av hypofyseadenomer

Kontrollopplegget tilpasses hypofyseadenomets størrelse og vekstmønster, tidligere behandling og grad av hormonell hypersekresjon. Man følger opp tumorstørrelse- og/eller residiv med MR, symptomer på synsproblemer, hypofysesvikt og hormonell hypersekresjon (4). Kilder oppgir ulike intervaller for kontroller da det ikke er konsensus om hvor hyppig og lenge pasientene bør følges (3).

Endokrinologisk status bør gjøres dagene etter kirurgi og 3 måneder postoperativt for å vurdere hypofysesvikt og hormonell hypersekresjon (3). En postoperativ MR bør gjøres tidlig etter kirurgi, etter 3-4 måneder og etter 12 måneder, og deretter tilpasses hyppigheten individuelt, blant annet etter størrelse på resttumor og avstand til synsbanene (2, 3). Helseidrettoratets nasjonale handlingsprogram for hypofyseadenomer foreslår at pasienter uten synlig restadenom etter kirurgi følges med MR og endokrinologisk status i minst 5 år om adenomet var ikke-hormonproduserende, og i minst 10 år om de hadde sekretoriske adenomer. For pasienter med synlig restadenom etter kirurgi vil oppfølgingen måtte tilpasses individuelt og oftest være livslang (4).

Pasienter som får behandling mot hormonell hypersekresjon og pasienter med hypofysesvikt følges jevnlig avhengig av klinikk og behandlingseffekt. De som har fått stråling bør også ha livslang oppfølging (4).

De som ikke har indikasjon for behandling må likevel kontrolleres for å fange opp tumorutvikling. Kontroll med MR og endokrinologisk status er anbefalt 6-12 måneder etter initial utredning for stumme makroadenomer og etter 1 år for stumme mikroadenomer, deretter sjeldnere etter individuell vurdering hvis det ikke foreligger tegn til vekst (1, 8).

Helsedirektoratets nasjonale handlingsprogram for hypofyseadenomer anbefaler at stumme, uopererte makroadenomer følges i minst 10 år selv om de ikke viser tegn til vekst, mens man kan vurdere å avslutte kontroller av stumme, uopererte mikroadenomer etter 1-3 år (4).

Pasienter med makroadenomer som gir synspåvirkning eller ligger nært synsbanene bør følges opp med synsundersøkelser jevnlig (1, 8). Den foreslåtte hyppigheten varierer i ulike artikler. Pasienter med synsdefekter som er opererte bør følges av øyelege i minst to år etter kirurgi for å fastslå endelig effekt av inngrepet (3, 4). Alle pasienter med hypofyseadenomer som ligger nær synsbanene bør følges av øyelege årlig ut livet, eller så lenge det vil ha behandlingmessige konsekvenser (4).

Det finnes altså ikke tydelige, internasjonale anbefalinger for når kontroll bør skje i ulike situasjoner, så mye blir nok basert på tverrfaglige spesialistvurderinger. Hvis pasienten utvikler symptomer eller funn som kan skyldes adenomet eller det foreligger en tumorvekst, skal det selvfølgelig undersøkes grundigere (1, 8).

2.7 Problemstilling

Hensikten med oppgaven er å få en oversikt over pasienter på UNN som blir diagnostisert med hypofysemakroadenomer. Vi vil kartlegge populasjonen, karakteristika og utvikling av adenomene og behandlingsforløpet.

3 Materiale og metode

3.1 Datainnsamling

Studien er en retrospektiv, deskriptiv studie der data har blitt samlet ved å gå gjennom elektroniske pasientjournaler i DIPS ved UNN. Først gjorde vi et søk for å finne alle pasientene som hadde fått registrert diagnosekoden D35.2 (godartet svulst i hypofyse) i perioden 01.06.09-31.12.15. Diagnosekoden D35.2 (godartet svulst i hypofyse) kom i juni 2009, derav startdatoen. Sluttdatoen ble satt for å sikre tilstrekkelig oppfølgingstid. Det ble gjort en systematisk gjennomgang av journalene til de som passet inklusjonskriteriene, der man hentet ut forhåndsbestemte variabler. Perioden for datainnsamling var fra da

pasientene fikk diagnosen og fram til 31.12.22. Studien er godkjent av Personvernombudet (PVO) ved UNN.

3.2 Studiepopulasjon

3.2.1 Inklusjonskriterier

Vi ønsket å inkludere alle pasientene som har fått diagnostisert hypofyseadenomer på UNN for første gang mellom 01.06.09 og 31.12.15.

3.2.2 Eksklusjonskriterier

Alle pasientene som kom opp i søket hadde fått registrert diagnosekoden i den aktuelle perioden, men mange av disse hadde egentlig fått diagnosen tidligere og ble dermed ekskludert. Alle mikroadenomer, altså adenomer med største diameter under 10 mm, ble ekskludert. Alle som ikke hadde adenomer, men andre typer svulster, ble ekskludert. Hvis vesentlige deler av utredningen og oppfølgingen ble gjort ved andre sykehus enn UNN, ble pasientene ekskludert. Feilkodede pasienter ble også ekskludert.

3.3 Variablene

Variablene som ble identifisert og registrert fra journalene var følgende:

- *Kjønn*: Kvinne eller mann.
- *Bostedsfylke*: Registrert adresse i Finnmark, Nordland eller Troms.
- *Alder ved diagnostetidspunkt*: Pasientens alder da hypofyseadenomet først ble oppdaget på MR eller CT.
- *Diagnoseår*: Året der hypofyseadenomet først ble oppdaget på MR eller CT.
- *Årsak til diagnose*: Insidentalom (når noe annet enn symptomer på hypofyseadenom førte til diagnosen), synsbanepåvirkning (påvirkning av synsfelt, visus, pupiller, øyemuskler), hormonell svikt eller hormonell overproduksjon. Hvis hypofyseadenomene ble oppdaget i forbindelse med hodepineutredning ble dette notert, selv om de også regnes som insidentalomer.

- *Tumorstørrelse*: Største diameter av hypofyseadenomet i millimeter (mm) målt ved MR eller CT ved diagnosetidspunkt og ved siste kontroll.
- *Subjektiv synsendring*: Nytilkommet subjektiv synsendring ved diagnosetidspunkt (ja/nei), og endring til siste kontroll (uendret, bedre, verre).
- *Synsfeltpåvirkning*: Synsfeltpåvirkning som kan relateres til hypofysepatologi ved diagnosetidspunkt målt med Donders eller autoperimetri (ja/nei), og endring til siste kontroll (uendret, bedre, verre), samt endring fra siste øyeundersøkelse før til første øyeundersøkelse etter hypofyseoperasjoner (uendret, bedre, verre).
- *Visus*: Objektivt målt visus med Snellens tavle ved diagnosetidspunkt og ved siste kontroll. Endring i visus (uendret, bedre, verre) er også notert, og enhver endring på 0,1 eller mer er regnet som en endring.
- *Hormonell overproduksjon*: Type overproduksjon (prolaktin, GH, ACTH) ved diagnosetidspunkt og ved siste kontroll. Jeg valgte å ikke bruke laboratoriedata som grunnlag for å si om det forelå hormonell overproduksjon eller svikt, men baserte det på endokrinologenes vurdering i journalnotatene. Årsaken til det er at det er svært mange laboratoriesvar, og de kan være vanskelige å tolke; de kan for eksempel være ledd i funksjonstester, ha blitt tatt under pågående behandling eller ligge utenfor referanseverdiene uten at det faktisk foreligger en klinisk signifikant over- eller underproduksjon. Hvis en pasient som hadde overproduksjon av prolaktin fikk normaliserte prolaktinnivåer, men fortsatt brukte kabergolin, ble dette notert som fortsatt overproduksjon.
- *Hormonell svikt*: Type hormonell svikt (FSH/LH, TSH, ACTH, GH, antidiuretisk hormon (ADH)) ved diagnosetidspunkt og ved siste kontroll, i følge journalnotater fra endokrinologer. Svikt i gonadotrop akse hos postmenopausale kvinner har ingen klinisk konsekvens, men dette ble likevel notert som svikt.
- *Antall hypofyseoperasjoner*: Antall hypofyseoperasjoner per pasient.
- *Tid til første operasjon*: Tid fra diagnosetidspunkt til første hypofyseoperasjon; 0-3 måneder, 3-12 måneder, 1-2 år, 2-5 år eller >5 år.

- *Type hypofyseoperasjon*: Transsfenoidal eller transkraniell tilgang.
- *Komplikasjoner til hypofysekirurgi*: Antall pasienter med diabetes insipidus samt registrering av om dette ble varig, CSF-lekkasje, blødning, skade på synsbaner, skade på andre hjernestrukturer enn synsbaner, infeksjon og død som komplikasjon til henholdsvis transsfenoidal og transkraniell kirurgi.
- *Histopatologisk undersøkelse*: Beskrivelse av tumortype, Ki-67, p53, atypi og mitoser.
- *Stråling*: Fraksjonert strålebehandling eller gammaknivbehandling.
- *Tumorrettet medikamentell behandling*: Behandling med kabergolin, somatostatinanalog eller temozolomid. Medikamentell hormonerstatningsterapi er ikke notert.
- *MR- og CT-kontroller*: Antall MR- eller CT-kontroller per år etter diagnostidspunktet.

3.4 Analyse

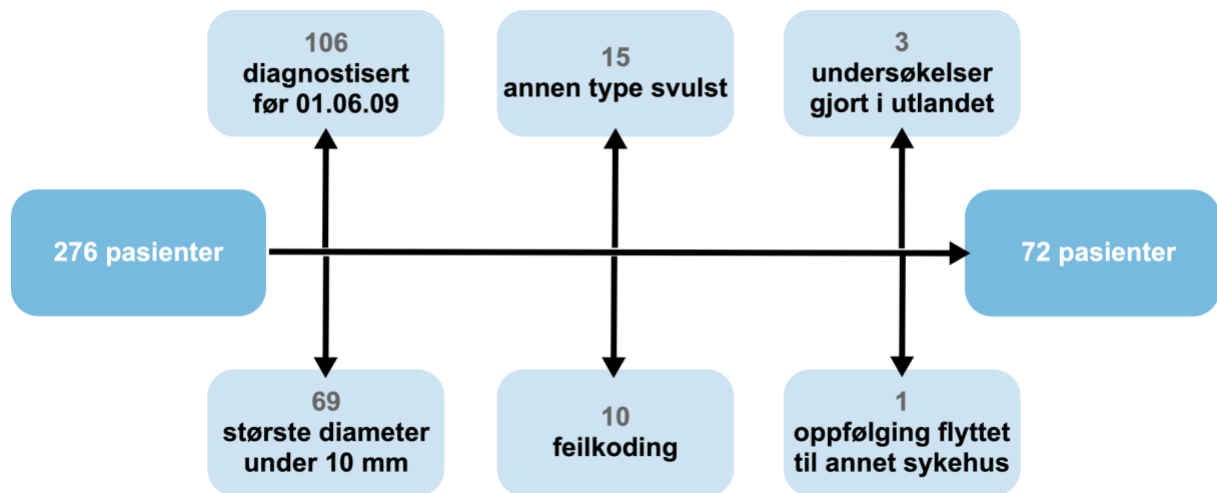
Innsamlet data ble plottet inn i en selvutformet tabell i Excel. Det ble laget to Excel-filer i separate mapper på en sikret forskningsbase; en nøkkelfil der personnumre ble koblet til et nøkkeltall, og en annen fil der pasientdata ble registrert til samsvarende nøkkeltall. Alle pasientjournalene ble gjennomgått og informasjon ble fortløpende ført inn i Excel-tabellen. Dataen ble analysert og fremstilt i tabeller og diagrammer ved hjelp av Excel.

4 Resultater

4.1 Eksklusjonsprosessen

276 pasienter på UNN fikk diagnosekoden D35.2 (godartet svulst i hypofyse) mellom 01.06.09 og 31.12.15. Etter videre gjennomgang endte vi opp med 72 pasienter som passet inklusjonskriteriene (figur 1). 106 pasienter ble ekskludert fordi de fikk diagnosen før 01.06.09. 69 pasienter ble ekskludert fordi hypofyseadenomene var mindre enn 10 mm i største diameter. 15 var andre type svulster enn adenomer; syv kraniofaryngeomer, fire meningeomer, to generelt forstørrede hypofyser og to som man først trodde var adenomer, men som viste seg å ikke være noe patologisk likevel. 10 pasienter ble ekskludert på grunn av feilkoding – de hadde fått diagnosekoden uten at det stod noe om hypofyzen i

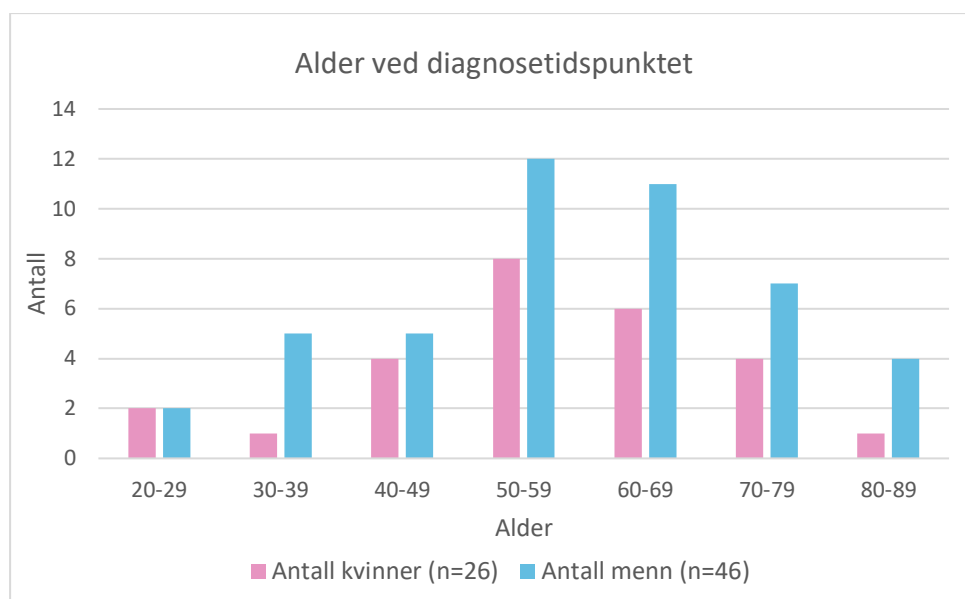
journalene. Under gjennomgangen ble det dog lagt merke til at disse ofte hadde binyreadenomer, som har en ganske lik diagnosekode, D35.0. Fire pasienter ble ekskludert fordi vesentlige deler av utredning, behandling eller oppfølging ble gjort i utlandet eller ved andre sykehus i Norge, og det manglet informasjon om dette i journalene på UNN.



Figur 1: Eksklusjonsprosessen

4.2 Beskrivelse av populasjonen

Av de 72 pasientene hadde 44% bostedsadresse i Nordland, 39% i Troms og 17% i Finnmark. I gjennomsnitt ble det diagnostisert 11,3 pasienter hvert år. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 9,3 år, der den korteste oppfølgingstiden var 2 år og den lengste 13 år. 26 av pasientene var kvinner og 46 var menn. Gjennomsnittlig alder ved diagnosetidspunktet var 57,5 år. Den yngste var 25 år og den eldste var 88 år. Gjennomsnittsalderen var 57,4 for kvinner og 57,5 for menn. Figur 2 viser aldersfordelingen for henholdsvis kvinner og menn.



Figur 2: Alder ved diagnosetidspunktet for kvinner og menn

4.3 Diagnoseårsak

Antall pasienter innenfor hver diagnoseårsak er presentert i tabell 1. 54% ble diagnostisert tilfeldig i forbindelse med annen utredning, 21% på grunn av synsbanepåvirkning, 13% på grunn av hormonell svikt og 13% på grunn av hormonell overproduksjon.

Årsak til diagnose	Hele gruppen (n=72)	Ubehandlede (n=30)	Opererte (n=30)	Medikamentelt behandlede (n=16)
Insidentalom	39 (54%)	22 (73%)	11 (37%)	7 (44%)
Hvorav hodepineutredning	16 (41%)	10 (45%)	3 (27%)	4 (57%)
Synsbanepåvirkning	15 (21%)	1 (3%)	13 (43%)	3 (19%)
Hormonell svikt	9 (13%)	4 (13%)	4 (13%)	2 (13%)
Hormonell overproduksjon	9 (13%)	3 (10%)	2 (7%)	4 (25%)

Tabell 1: Diagnoseårsak for henholdsvis hele gruppen, ubehandlede, opererte og medikamentelt behandlede

4.4 Valg av behandling

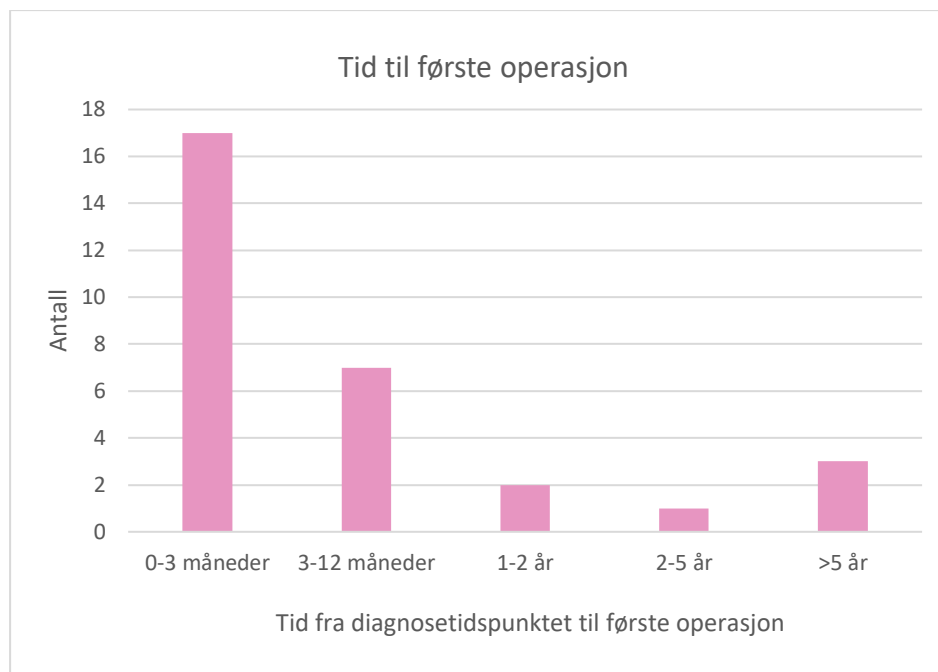
42% av pasientene fikk ingen behandling, 42% ble operert, 22% fikk tumorrettet medikamentell behandling og 14% ble strålt. Tabell 2 viser en oversikt over hvilke behandlinger og kombinasjoner av disse pasientene fikk.

Type behandling	Antall (n=72)
Ingen behandling	30 (42%)
Kun kirurgi	18 (25%)
Kun medikamenter	11 (15%)
Kirurgi + stråling	7 (10%)
Kirurgi + medikamenter	3 (4%)
Kirurgi + stråling + medikamenter	2 (3%)
Kun stråling	1 (1%)

Tabell 2: Antall som ble behandlet med kirurgi, stråling og tumorrettede medikamenter og kombinasjoner av disse, samt antall som ikke fikk noen behandling

4.4.1 Kirurgi

30 pasienter ble operert, hvorav 18 fikk kun kirurgi, syv fikk kirurgi og stråling, tre fikk kirurgi og medikamenter og to fikk kirurgi, stråling og medikamenter. 63% av de opererte ble operert én gang i løpet av oppfølgingsperioden, 20% ble operert to ganger og 17% ble operert tre ganger. Det ble gjort totalt 37 transsfenoidale operasjoner (80%) og ni transkranielle operasjoner (20%). De transkranielle operasjonene var fordelt på seks pasienter; fire én gang, én to ganger og én tre ganger. Tid fra diagnosetidspunktet til første operasjon er presentert i figur 3, der man blant annet ser at 80% av de som ble operert i løpet av oppfølgingsperioden ble operert i løpet av det første året etter diagnosetidspunktet.



Figur 3: Tid fra diagnosetidspunktet til første operasjon

4.4.2 Medikamentell behandling

16 pasienter fikk medikamentell tumorrettet behandling. Av disse fikk 13 kabergolin, to fikk somatostatinanaloger og én fikk temozolomid. 11 fikk kun medikamentell behandling, tre fikk medikamenter og kirurgi og to fikk medikamenter, kirurgi og stråling.

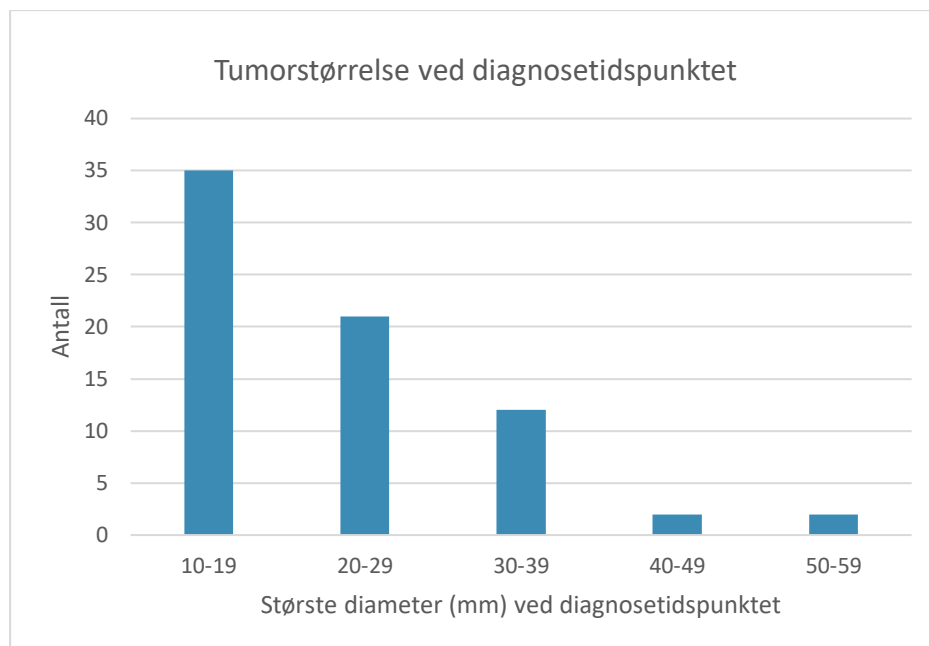
4.4.3 Stråling

Ti pasienter fikk stråling, hvorav fem fikk fraksjonert strålebehandling og fem fikk gammaknivbehandling. Bare én fikk kun stråling, syv fikk stråling og kirurgi og to fikk stråling, kirurgi og medikamenter.

4.5 Tumorstørrelse

4.5.1 Tumorstørrelse ved diagnosetidspunktet

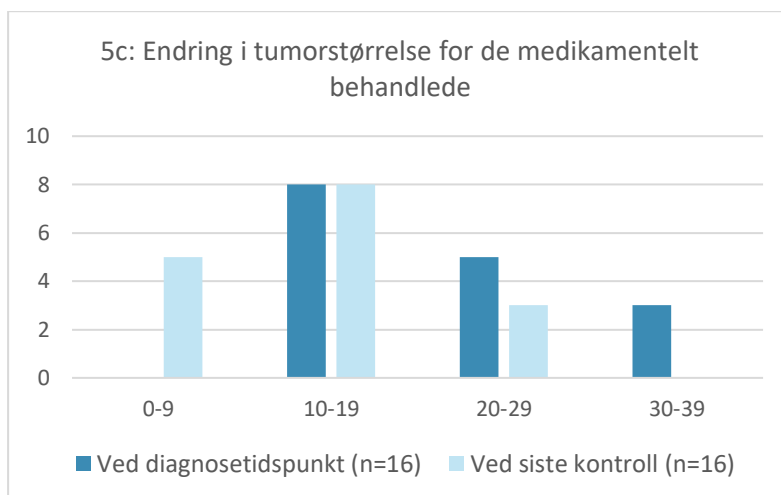
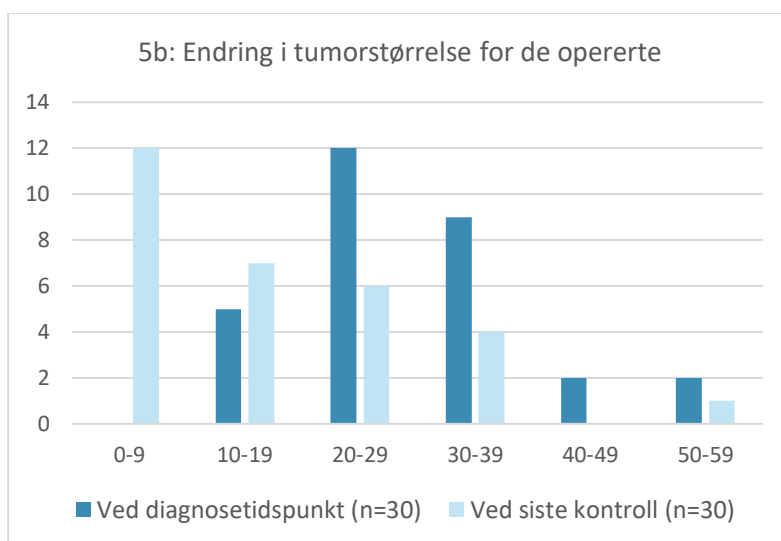
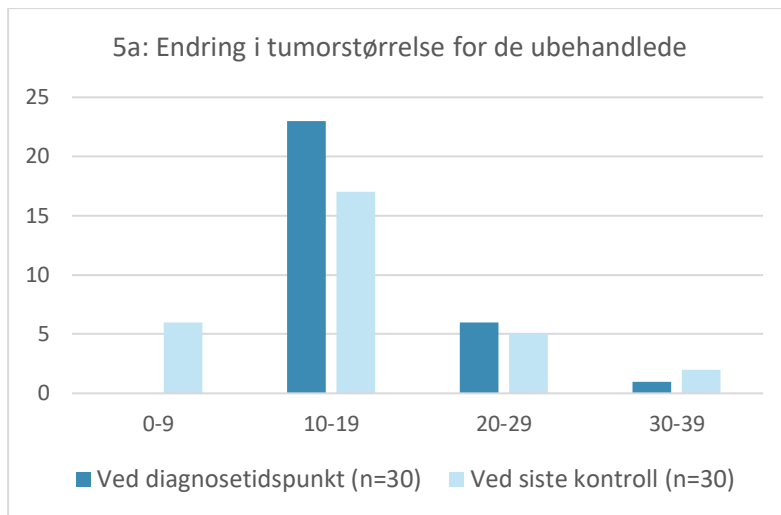
Adenomets største diameter ved diagnosetidspunktet var i gjennomsnitt 22 mm. Den minste var 10 mm og den største var 57 mm. Gjennomsnittlig størrelse var 22,2 mm for menn og 22,1 mm for kvinner. Fordelingen av tumorstørrelse ved diagnosetidspunktet for hele gruppen er presentert i figur 4.



Figur 4: Fordeling av tumorstørrelse ved diagnosetidspunktet

4.5.2 Endring av tumorstørrelse

Figur 5 viser tumorstørrelse ved diagnosetidspunktet og ved siste kontroll for ubehandlede, opererte og medikamentelt behandlede. Gjennomsnittlig tumorstørrelse for de opererte var 28,8 mm ved diagnosetidspunktet, og 15,7 mm ved siste kontroll. Gjennomsnittlig tumorstørrelse for de medikamentelt behandlede var 21,3 mm ved diagnosetidspunktet, og 13,3 mm ved siste kontroll. Det var bare én pasient som kun ble strålt, og i løpet av perioden gikk dette adenomet fra 14 mm til 12 mm. Gjennomsnittlig tumorstørrelse for de ubehandlede var 16,6 mm ved diagnosetidspunktet, og 14,5 mm ved siste kontroll. Av de ubehandlede adenomene ble 43% mindre, 23% var uendret og 33% ble større i løpet av oppfølgingsperioden.



Figur 5: Tumorstørrelse ved diagnositidspunktet og ved siste kontroll for a) ubehandlede, b) opererte og c) medikamentelt behandlede

4.6 Hormonell påvirkning

4.6.1 Hormonell påvirkning ved diagnosetidspunktet

4.6.1.1 Hormonell overproduksjon

23 (32%) av hele populasjonen hadde hormonell overproduksjon ved diagnosetidspunktet. 19 (26%) hadde overproduksjon av prolaktin. 2 (3%) hadde overproduksjon av veksthormon. 2 (3%) hadde overproduksjon av ACTH.

4.6.1.2 Hormonell svikt

39 (54%) av hele populasjonen hadde hormonell svikt ved diagnosetidspunktet. 20 (28%) hadde svikt i én hormonakse, 8 (11%) hadde svikt i to hormonakser, 9 (13%) hadde svikt i tre hormonakser og 2 (3%) hadde svikt i fire hormonakser ved diagnosetidspunktet. 34 (47%) hadde gonadotrop svikt, 21 (29%) hadde tyreotrop svikt, 13 (18%) hadde kortikotrop svikt, 2 (3%) hadde mangel på ADH og 1 (1%) hadde somatotrop svikt.

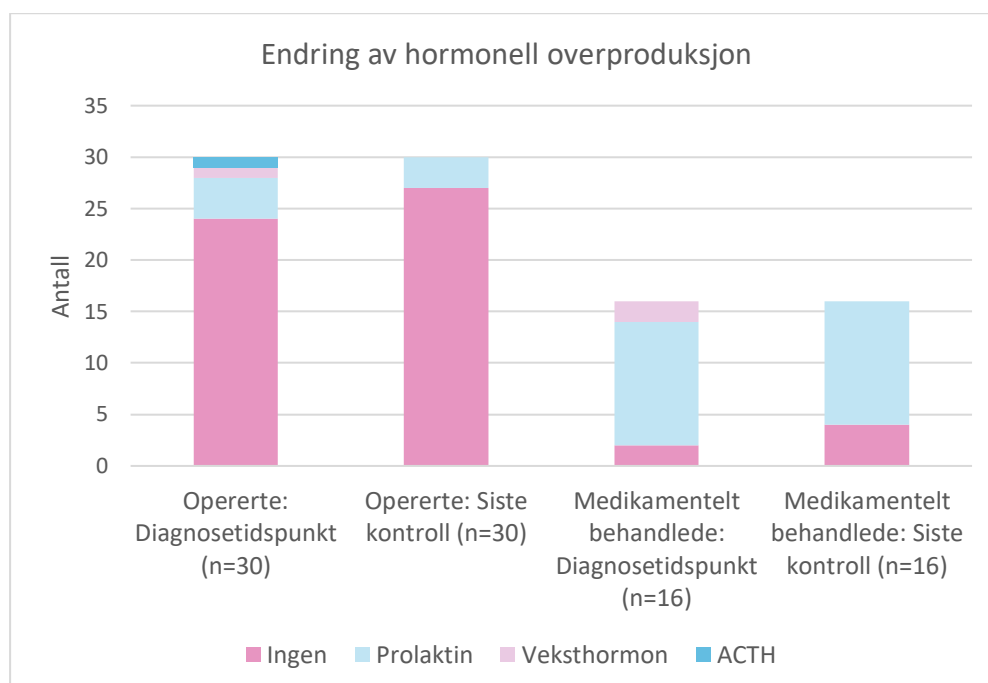
4.6.2 Endring i hormonell påvirkning

4.6.2.1 Hormonell overproduksjon

32% hadde hormonell overproduksjon ved diagnosetidspunktet, og 19% ved siste kontroll. Tabell 3 og figur 6 viser type hormonell overproduksjon ved diagnosetidspunktet og ved siste kontroll for opererte og medikamentelt behandlede. For begge gruppene synker antallet med overproduksjon i løpet av oppfølgingsperioden. Merk at hvis en pasient som hadde overproduksjon av prolaktin fikk normaliserte prolaktinnivåer, men fortsatt brukte kabergolin, ble dette notert som fortsatt overproduksjon.

Hormonell overproduksjon	Opererte: Antall ved diagnose-tidspunkt (n=30)	Opererte: Antall ved siste kontroll (n=30)	Medikamentelt behandlede: Antall ved diagnose-tidspunkt (n=16)	Medikamentelt behandlede: Antall ved siste kontroll (n=16)
Ingen	24 (80%)	27 (90%)	2 (13%)	4 (25%)
Prolaktin	4 (13%)	3 (10%)	12 (75%)	12 (75%)
Veksthormon	1 (3%)	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)
ACTH	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabell 3: Hormonell overproduksjon ved diagnosetidspunktet og ved siste kontroll for opererte og medikamentelt behandlede



Figur 6: Hormonell overproduksjon ved diagnosetidspunktet og ved siste kontroll for opererte og medikamentelt behandlede

4.6.2.2 Hormonell svikt

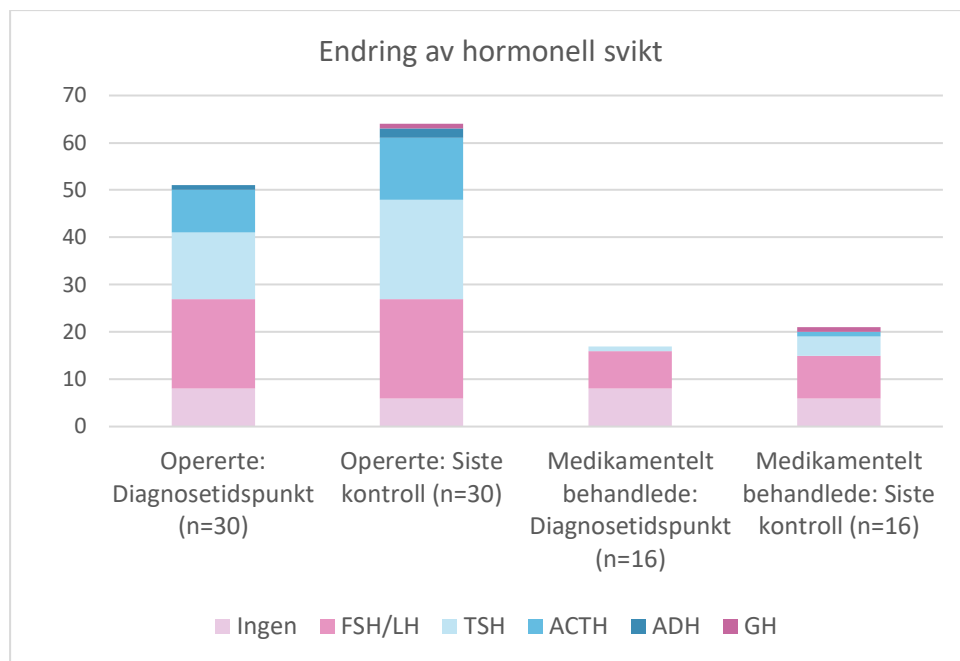
54% hadde hormonell svikt ved diagnosetidspunktet, og 60% ved siste kontroll. Omfanget av svikt øker også, slik at flere har svikt i flere hormonakser. Tabell 4 viser antall hormonakser med svikt, og tabell 5 og figur 7 viser type hormonell svikt ved diagnosetidspunktet og ved siste kontroll for opererte og medikamentelt behandlede.

Antall akser med svikt	Opererte: Antall ved diagnose-tidspunkt (n=30)	Opererte: Antall ved siste kontroll (n=30)	Medikamentelt behandlede: Antall ved diagnose-tidspunkt (n=16)	Medikamentelt behandlede: Antall ved siste kontroll (n=16)
0	8 (27%)	6 (20%)	8 (50%)	6 (38%)
1	9 (30%)	5 (17%)	7 (44%)	7 (44%)
2	6 (20%)	7 (23%)	1 (6%)	2 (13%)
3	6 (20%)	9 (30%)	0 (0%)	0 (0%)
4	1 (3%)	3 (10%)	0 (0%)	1 (6%)

Tabell 4: Antall hormonakser med svikt ved diagnosetidspunktet og ved siste kontroll for de opererte og medikamentelt behandlede

Hormonell svikt	Opererte: Antall ved diagnose-tidspunkt (n=30)	Opererte: Antall ved siste kontroll (n=30)	Medikamentelt behandlede: Antall ved diagnose-tidspunkt (n=16)	Medikamentelt behandlede: Antall ved siste kontroll (n=16)
Ingen	8 (27%)	6 (20%)	8 (50%)	6 (38%)
FSH/LH	19 (63%)	21 (70%)	8 (50%)	9 (56%)
TSH	14 (47%)	21 (70%)	1 (6%)	4 (25%)
ACTH	9 (30%)	13 (43%)	0 (0%)	1 (6%)
ADH	1 (3%)	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
GH	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (6%)

Tabell 5: Hormonell svikt ved diagnosetidspunktet og ved siste kontroll for de opererte og medikamentelt behandlede. Mange har flere typer svikt, derfor er ikke totalen 30 (100%) for de opererte og 16 (100%) for de medikamentelt behandlede.



Figur 7: Hormonell svikt ved diagnosetidspunktet og ved siste kontroll for de opererte og medikamentelt behandlede. Mange har flere typer svikt, derfor er ikke totalen 30 for de opererte og 16 for de medikamentelt behandlede.

4.7 Synspåvirkning

4.7.1 Synspåvirkning ved diagnosetidspunktet

Visus var oppgitt hos 50 av 72 pasienter ved diagnosetidspunktet. I gjennomsnitt var gjennomsnittet av visus på begge øyne 0,84. 27 (38%) hadde synsfeltpåvirkning. 21 (29%) hadde subjektiv synspåvirkning. Av de 21 med subjektiv synspåvirkning hadde 16 også synsfeltpåvirkning.

De som ble operert hadde dårligere syn enn gjennomsnittet av hele gruppen; ved diagnosetidspunktet var gjennomsnittlig visus 0,75, 22 (73%) hadde synsfeltpåvirkning og 17 (57%) hadde subjektiv synspåvirkning. Av de 17 med subjektiv synspåvirkning hadde 15 også synsfeltpåvirkning.

Ved diagnosetidspunktet hadde de medikamentelt behandlede en gjennomsnittlig visus på 0,98, 5 (31%) hadde synsfeltpåvirkning og 5 (31%) hadde subjektiv synspåvirkning. Av de 5 med subjektiv synspåvirkning hadde 4 også synsfeltpåvirkning.

4.7.2 Endring i synspåvirkning

Endring av synsfelt, subjektiv synspåvirkning og visus fra diagnosetidspunktet til siste kontroll hos de opererte og medikamentelt behandlede er presentert i tabell 6. De fleste opplevde at synet ble bedre eller var uendret i løpet av oppfølgingsperioden. Man fant data om visus både ved periodens start og slutt hos kun 24 av 30 opererte og 8 av 16 medikamentelt behandlede. For de opererte var gjennomsnittlig visus 0,75 ved diagnosetidspunktet og 0,76 ved siste kontroll. For de medikamentelt behandlede var gjennomsnittlig visus 0,98 ved diagnosetidspunktet og 0,90 ved siste kontroll. Det ble også registrert endring av synsfelt fra siste øyeundersøkelse før til første øyeundersøkelse etter hver transsfenoidale og transkranielle operasjon. Dette er presentert i tabell 7.

Endring av syn	Bedre	Uendret	Verre
Synsfelt: Opererte (n=30)	15 (50%)	11 (37%)	4 (13%)
Synsfelt: Medikamentelt behandlede (n=16)	3 (19%)	13 (81%)	0 (0%)
Subjektiv synspåvirkning: Opererte (n=30)	11 (37%)	14 (47%)	5 (17%)
Subjektiv synspåvirkning: Medikamentelt behandlede (n=16)	4 (25%)	11 (69%)	1 (6%)
Visus: Opererte (n=24)	8 (33%)	8 (33%)	8 (33%)
Visus: Medikamentelt behandlede (n=8)	2 (25%)	3 (38%)	3 (38%)

Tabell 6: Opererte og medikamentelt behandlede: Endring av synsfelt, subjektiv synspåvirkning og visus fra diagnosetidspunktet til siste kontroll

Endring av synsfelt	Transsfenoidal tilgang (n=37)	Transkraniell tilgang (n=9)
Bedre	18 (49%)	4 (44%)
Uendret	18 (49%)	2 (22%)
Verre	0 (0%)	2 (22%)
Kommer ikke fram i journal	1 (3%)	1 (11%)

Tabell 7: Endring av synsfelt fra siste øyeundersøkelse før til første øyeundersøkelse etter enkeltoperasjoner ved transsfenoidal og transkraniell tilgang

4.8 Komplikasjoner til kirurgi

27 av 37 transsfenoidale operasjoner var uten komplikasjoner, og tre av ni transkranielle operasjoner var uten komplikasjoner. Forekomsten av komplikasjoner ved transsfenoidal og transkraniell tilgang er presentert i tabell 8. De hyppigste komplikasjonene for begge kirurgitypene var diabetes insipidus, etterfulgt av CSF-lekkasje og blødning. Man så diabetes insipidus ved seks transsfenoidale og tre transkranielle operasjoner, og alle var forbigående utenom en av de transkranielt opererte som fortsatt var til stede ved oppfølgingstidens slutt. Ved transkraniell kirurgi så man også skade på synsbaner, skade på andre hjernestrukturer enn synsbaner og død som komplikasjoner, noe som ingen av de transsfenoidalt opererte fikk. Ingen hadde infeksjon som komplikasjon.

Komplikasjon	Transsfenoidal tilgang (n=37)	Transkraniell tilgang (n=9)
Diabetes insipidus	6 (16%)	3 (33%)
CSF-lekkasje	4 (11%)	2 (22%)
Blødning	1 (3%)	2 (22%)
Skade på synsbaner	0 (0%)	2 (22%)
Skade på andre hjernestrukturer enn synsbaner	0 (0%)	2 (22%)
Død	0 (0%)	1 (11%)
Infeksjon	0 (0%)	0 (0%)

Tabell 8: Forekomst av komplikasjoner ved transsfenoidal og transkraniell kirurgi

4.9 Histopatologisk undersøkelse

Det ble gjort patologisk undersøkelse av alle de 30 opererte. Én av prøvene var uegnet for undersøkelse. Av de 29 gjenstående hypofyseprøvene var 27 adenomer, én var en cyste og én klarte man ikke sikkert å klassifisere til en tumortype.

Ki-67 ble undersøkt hos 17. I følge patologibeskrivelsene var én negativ, fem var <1%, fire var <3%, fem var <5%, én var «økt» og én var «lett forhøyet».

p53 ble undersøkt hos 11. Den var negativ hos syv og positiv i noen celler hos fire.

Atypi og mitoser ble undersøkt hos 19. 16 hadde ingen mitoser eller atypi. Hos to så man én enkelt mitose. Hos én så man flere mitoser.

4.10 Radiologiske kontroller

Som oftest ble pasientene kontrollert med MR, men enkelte ganger ble CT brukt.

Gjennomsnittet for antall radiologiske kontroller per år var 0,7 for hele gruppen, der den minste verdien var 0,0 og den største var 6,5. I gjennomsnitt fikk de opererte 1,1 kontroller per år, de medikamentelt behandlede fikk 0,5 per år og de ubehandlede fikk 0,4 per år.

5 Diskusjon

5.1 Hovedfunn

Av studiens 72 pasienter var 26 kvinner og 46 menn, med en gjennomsnittsalder på 57,5 år. De fleste ble påvist tilfeldig, men en del påvises også på grunn av påvirkning av syn eller hormonakser. En tredjedel hadde hormonell overproduksjon ved diagnosetidspunktet, der overproduksjon av prolaktin var klart vanligst, etterfulgt av GH og ACTH. Omtrent halvparten hadde hormonell svikt ved diagnosetidspunktet, der svikt i FSH/LH var vanligst, etterfulgt av TSH, ACTH, ADH og GH. I løpet av den gjennomsnittlige oppfølgingstiden på 9,3 år sank antallet med hormonell overproduksjon, mens antallet med hormonell svikt økte. 38% hadde synsfeltpåvirkning og 29% hadde subjektiv synspåvirkning ved diagnosetidspunktet, og de fleste opplevde at synet ble bedre eller var uendret i løpet av oppfølgingsperioden. 42% trengte ingen behandling i løpet av oppfølgingsperioden, 42% ble operert, 22% fikk tumorrettede medikamenter og 14% ble strålt. Gjennomsnittlig diameter av adenomet ved diagnosetidspunktet var 22 mm, og i løpet av perioden minsket de opererte i gjennomsnitt mest, etterfulgt av de medikamentelt behandlede og deretter ubehandlede. Av de ubehandlede adenomene ble 43% mindre, 23% var uendret og 33% ble større. Det ble gjort 37 transsfenoidale og ni transkranielle operasjoner, hvor de hyppigste komplikasjonene for begge kirurgitypene var forbigående diabetes insipidus, etterfulgt av CSF-lekkasje og blødning.

5.2 Populasjonen

De fleste hypofyseadenomene oppdages hos middelaldrende (9, 12), og det sees også i denne studien der gjennomsnittsalderen var 57,5 år. Av studiens 72 pasienter var det en stor overvekt av menn; 64% menn og 36% kvinner. Like funn sees i andre studier gjort på

makroadenomer, for eksempel i en studie fra 2022 der 76% av 125 opererte makroadenomer var menn og 24% var kvinner (7). Flere studier har vist at makroadenomer er vanligere hos menn, og at mikroadenomer er vanligere hos kvinner (10, 15, 16).

Eksisterende data for hypofyseadenomer generelt viser ikke en tydelig overvekt hos et av kjønnene, tvert i mot er resultatene sprikende (12). Central Brain Tumor Registry of the US er den største databasen for svulster i sentralnervesystemet, og tall fra USA mellom 2012 og 2016 viste at for hypofyseadenomer generelt er det en litt høyere insidens hos kvinner; 3.84 mot 3.23 per 100,00 per år (5).

Det er en tendens til at hypofyseadenomer diagnostiseres ved en yngre alder hos kvinner enn hos menn, noe som skyldes hyppigheten av prolaktinomer som gir tidlige symptomer i form av endring i menstruasjonssyklus og fertilitet (5, 9). I denne studien var gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunktet 57,4 for kvinner og 57,5 for menn, og fordelingen er også presentert i figur 2. Man ser altså ikke noen vesentlig forskjell i aldersfordelingen. Det er nærliggende å tro at vår studie hadde hatt en større andel kvinner og en lavere gjennomsnittsalder hvis vi hadde inkludert mikroadenomene også. Som nevnt innledningsvis er mikroadenomene ofte hormonproduserende hvis de diagnostiseres, mens makroadenomene kan vokse seg store fordi de ikke gir hormonelle symptomer.

UNN Tromsø har regional funksjon for hypofysepatologi og er eneste sykehus i Nord-Norge med nevrokirurg. I prinsippet skal altså alle makroadenomer i Nord-Norge vurderes i Tromsø. Av studiens 72 pasienter hadde 44% bostedsadresse i Nordland, 39% i Troms og 17% i Finnmark. I følge statistisk sentralbyrå var det i 2019 totalt 486.000 innbyggere i disse tre fylkene til sammen, hvorav 50% bodde i Nordland, 34% i Troms og 16% i Finnmark (17). Fylkesfordelingen i studien samsvarer altså ganske godt med realiteten, utenom litt færre pasienter fra Nordland og litt flere fra Troms. Det kan tenkes at noen spesielt sør i Nordland vurderes lenger sør i Norge på grunn av geografisk nærhet.

5.3 Hormonell påvirkning

I eksisterende litteratur er det enighet om at prolaktinomer er den største gruppen av hypofyseadenomer, og utgjør omtrent 50% av de diagnostiserte adenomene (1, 5, 6, 9, 10). I denne studien hadde bare 26% hyperprolaktinemi ved diagnosetidspunktet, men andelen hadde nok vært høyere om vi inkluderte alle hypofyseadenomer og ikke bare

makroadenomene. En metaanalyse fra 2020 så på data fra seks forskjellige land, og fant at 12% av hypofyseadenomer var GH-sekreserende og 4% var ACTH-sekreserende (5). En oversiktsartikkel fra 2013 anga også at 12% av hypofyseadenomer er GH-sekreserende, og at 1-2% er ACTH-sekreserende. I vår studie så man overproduksjon av både GH og ACTH hos 3%. Andelen med overproduksjon av GH er altså lavere enn forventet i forhold til litteraturen, mens overproduksjon av ACTH er som forventet. Men igjen, studiene er ikke helt sammenlignbare fordi vi så på kun makroadenomer og ikke alle hypofyseadenomer.

Som illustrert i tabell 3 og figur 6, så synker antallet med hormonell overproduksjon i både den opererte og medikamentelt behandlede gruppen i løpet av oppfølgingsperioden. De få som hadde overproduksjon av ACTH og GH hadde det ikke ved siste kontroll. Det kan derimot se ut som at antallet med overproduksjon av prolaktin nesten er helt likt ved start og slutt. Dette skyldes i stor grad at mange hadde normaliserte prolaktinnivåer og var asymptomatiske ved siste kontroll, men likevel ble notert som overproduksjon fordi de fortsatt brukte kabergolin fast. Det kan tenkes at man kunne seponert kabergolin hos flere av disse uten at prolaktinnivået hadde steget igjen. Kabergolin er effektiv behandling for prolaktinomer, men måten hyperprolaktinemi er framstilt ved start og slutt i denne studien maskerer effekten.

Som nevnt innledningsvis, er det sprik i litteraturen om hva som er vanligste hormonsvikt når man har hypofyseadenomer. I denne studien fant jeg at det oftest var svikt i FSH/LH, etterfulgt av TSH, ACTH, ADH og GH. Det tilkom mer hormonell svikt underveis i både den opererte og medikamentelt behandlede gruppen, som vist i tabell 4, tabell 5 og figur 7. Dette kan skyldes behandlingen i seg selv, da spesielt kirurgi og stråling, men også progresjon av adenomet. At omfanget av hormonell svikt økte underveis i alle gruppene, understreker betydningen av at makroadenomer blir fulgt opp hormonelt.

5.4 Synspåvirkning

5.4.1 Visus som markør på hypofysepatologi

Det er omtrent like mange som fikk både bedre, verre og uendret visus i løpet av perioden i den opererte og medikamentelt behandlede gruppen (tabell 6), men det betyr ikke nødvendigvis at det er behandlingen for hypofyseadenomene som har påvirket synet.

Pasientenes gjennomsnittsalder var 57,5 år, så det er naturlig og forventet at visus blir dårligere hos mange i løpet av en oppfølging på 10 år. Dessuten er enhver endring på 0,1 eller mer i visus regnet som en endring i studien, så en notert endring trenger ikke å være av klinisk betydning. Selv om det ikke er rapportert i denne studien, ble det også observert at flere hadde andre øyesykdommer som potensielt påvirket synet. Man fant data om visus både ved periodens start og slutt hos kun 24 av 30 opererte og 8 av 16 medikamentelt behandlede, og det kan tenkes at de med dårligst syn har blitt kontrollert oftest, slik at gruppen som en helhet får falskt for dårlig visus. Så selv om mange i studien har fått dårligere visus, er det mange faktorer som medvirker til det i tillegg til adenomene i seg selv og behandlingen de får på UNN.

5.4.2 Endring av synsfelt etter kirurgi

Som vist i tabell 6, har 50% av opererte fått bedring i synsfelt fra periodens start til slutt, 37% var uendret og 13% ble verre. Disse resultatene fanger dog ikke opp endringen ved hver enkeltoperasjon; operasjonen kan ha forbedret synsfeltet, men senere kan synsfeltet ha blitt verre igjen når adenomet har vokst på nytt. Derfor har vi også sett på synsfeltendring like før og etter hver enkeltoperasjon. Som presentert i tabell 7 har synsfeltet ved transsfenoidal kirurgi blitt bedre ved 49% av prosedyrene og uendret ved 49%, og aldri verre. Ved transkraniell tilgang ble synsfeltet bedre ved 44% av prosedyrene, uendret ved 22% og verre ved 22%. Transsfenoidal kirurgi er altså ganske effektivt for å bedre synsfeltet, mens resultatene er mer delt for de transkranielle operasjonene. Det kan bunne til dels i at sistnevnte ofte blir gjort på mer kompliserte kasus med kompliserende faktorer.

5.5 Komplikasjoner ved transsfenoidal og transkraniell kirurgi

De fleste hypofyseadenomer bør opereres transsfenoidalt på grunn av lavere morbiditet og mortalitet, og ikke mer enn godt under 10% bør trenge transkraniell kirurgi (13). I vår studie ble 6 av de 30 opererte (20%) transkranielt operert minst én gang. 27% av de transsfenoidale operasjonene og 67% av transkranielle operasjonene hadde komplikasjoner, hvorav de vanligste var diabetes insipidus og CSF-lekkasje (tabell 8). Av 125 makroadenomer i en pakistansk retrospektiv studie mellom 2006 og 2017 ble 100% av makroadenomene under 4 cm operert transsfenoidalt, og 86% av makroadenomene over 4 cm ble operert transsfenoidalt og 14% transkranielt. Der fant man postoperativ diabetes insipidus hos

henholdsvis 11% og 18% av makroadenomene under og over 40 mm (7), i omtrentlig samsvar med vår studie der 16% av de transsfenoidalt opererte og 33% av de transkranielt opererte fikk diabetes insipidus. I samme pakistanske studie fikk henholdsvis 15% og 13% av makroadenomene under og over 40 mm CSF-lekkasje (7). I vår studie hadde 11% av de transsfenoidale og 22% av de transkranielle prosedyrene CSF-lekkasje. Raten for postoperativ diabetes insipidus og CSF-lekkasje er altså ganske lik i begge disse studiene gjort på makroadenomer. Større studier gjort på transsfenoidalt opererte hypofyseadenomer av alle størrelser har også estimert at hyppigste komplikasjon er forbigående diabetes insipidus (8%), etterfulgt av hypofysesvikt (7%), CSF-lekkasje (1.5%), CNS-skade (0.6%), synstap (0.5%), meningitt (0.5%) og oftalmoplegi (0.4%) (6). Det er også klart at komplikasjonsraten synker når mengden erfaring med transsfenoidal kirurgi øker (6, 18). Nå opereres hypofyseadenomer i Norge innad i regionene, men det har vært diskutert om hypofysekirurgi bør sentraliseres til ett eller to sentre.

I vår studie så man at komplikasjonene ved de transkranielle prosedyrene var mer alvorlige, for eksempel at noen fikk skade på hjernestrukturer og i ett tilfelle død. Den økte risikoen ved transkraniell kirurgi skyldes nok til dels inngrepet i seg selv, da transsfenoidal kirurgi er mer skånsomt og mindre invasivt, men de ble ofte også gjort på mer kompliserte kasus med kompliserende faktorer, som for eksempel komorbiditet, arrvev fra tidligere hypofysekirurgi, stor suprasellær komponent eller andre anatomiske utfordringer. Transsfenoidal tilgang er førstevalget, men ved reoperasjoner og kompliserende faktorer så man at en større andel ble operert transkranielt. Transkraniell kirurgi har altså flere og mer alvorlige komplikasjoner enn transsfenoidal kirurgi på grunn av inngrepet i seg selv, men også en viss grad av seleksjonsbias.

5.6 Histopatologisk undersøkelse

Det er anbefalt å gjøre histopatologisk undersøkelse av alle hypofysesvulster, med et minimumskrav om immunhistokjemisk undersøkelse og analyse av Ki-67. Hvis Ki-67 er >3%, bør mitosetall og p53 også undersøkes (11). I denne studien er det gjort patologisk undersøkelse av samtlige operasjonsresektater, noe som er bra. Derimot er kvaliteten på patologibeskrivelsene veldig varierende. Noen har inkludert både klassifisering av tumortype, immunhistokjemisk analyse, undersøkelse av mitoser og atypi, og undersøkelse

av Ki-67 og p53, mens andre kun har deler av dette. Det ble også lagt merke til at cut-offen for Ki-67 er beskrevet veldig varierende, både som <1%, <3%, <5%, «økt» og «lett forhøyet». Disse svarene er vanskelige å tolke og sammenligne. Det finnes dessverre ingen klar konsensus om hvilken Ki-67-indeks som gir høy risiko for videre tumorvekst, men en cut-off på >3% er mest brukt (11). Det er altså positivt at alle de opererte hypofyseadenomene på UNN undersøkes histologisk, men man kan bli enda mer konsekvent i faktorene man ser på.

5.7 Vekst av ubehandlede adenomer

En metaanalyse fra 2008 konkluderte med at omtrent 50% av alle stumme makroadenomer vil vokse hvis de observeres i 5 år, mens omtrent 10% vil minke i størrelse (2, 3). En mindre studie fra 2007 gjort på 24 hormonelt stumme makroadenomer fant en sannsynlighet på 44% for at makroadenomer vokser i løpet av to år (19). I min studie gikk gjennomsnittlig tumorstørrelse for de ubehandlede makroadenomene fra 16,6 mm til 14,5 mm i løpet av oppfølgingsperioden. 43% ble mindre, 23% var uendret og 33% ble større. I følge disse resultatene er det ergo mer sannsynlig at makroadenomet er stabilt eller blir mindre enn at det vokser; en bedre prognose enn det som er angitt i eksisterende litteratur. En mer positiv prognose ble også angitt i en systematisk litteraturgjennomgang fra 2010, der man fant en sannsynlighet på 24% for at *makroinsidentalomer* vokser (8). For mange vil det altså være trygt å avstå fra behandling, men man må klare å fange opp de som vokser med kontroller og informasjon om symptomer som kan oppstå, som synsendring eller hormonpåvirkning.

5.8 Radiologiske kontroller

Kilder oppgir ulike intervaller for kontroller da det ikke er konsensus om hvor hyppig og lenge pasientene bør følges (3). I gjennomsnitt fikk de opererte i denne studien 1,1 MR- eller CT-kontroller per år, de medikamentelt behandlede fikk 0,5 per år og de ubehandlede fikk 0,4 per år. Det finnes retningslinjer for oppfølging av makroadenomer, blant annet Helseidrettsdirektoratets nasjonale handlingsprogram (4), men til syvende og sist må kontrollopplegget tilpasses individuelt. På UNN Tromsø avgjør man behovet for kontroll på tverrfaglige hypofysemøter med nevrokirurg, nevreradiolog og endokrinolog til stede.

5.9 Studiens sterke sider

Som nevnt har UNN Tromsø regional funksjon for hypofysepatologi, slik at i teorien skal alle hypofyseadenomer i Nord-Norge følges opp der. Trolig er de fleste makroadenomene som ble diagnostisert i Nord-Norge i den aktuelle perioden inkludert i studien, og det er sett på mange forskjellige variabler, noe som gjør at man får en god og helhetlig oversikt over alle variantene av makroadenomere på UNN.

5.10 Studiens svake sider

Oppfølgingstiden er relativt kort med et gjennomsnitt på 9,3 år, og studiepopulasjonen med 72 pasienter er ganske liten. Resultatene hadde nok vært enda mer korrekte med en større populasjon. Hvis noen ikke har fått den rette diagnosekoden, har de ikke blitt inkludert.

Selv om journalgjennomgangen ble gjort nøye og systematisk, er det likevel en menneskelig gjennomgang gjort av en medisinstudent, så man kan ha oversett informasjon eller tolket denne feil. Det var også varierende kvalitet på journalnotatene, der noen var fullstendige og oversiktlige, mens andre manglet vesentlig informasjon og var mer upresise, noe som ga rom for feiltolkning. Noen pasienter hadde også andre sykdommer som styrte forløpet i større grad, slik at oppfølgingen av hypofyseadenomet ikke var første prioritet.

Det ble sett på mange subtyper av hypofyseadenomer og mange variabler, som kan ha gjort at man er kort innom mye forskjellig data istedenfor å gå grundigere gjennom en litt mer begrenset mengde – begge alternativene har sine fordeler og ulemper.

For at det skulle være oversiktlig, har jeg i deler av statistikken delt populasjonen opp i opererte, medikamentelt behandlede og ubehandlede. Ulempen med det er at, som beskrevet i resultatdelen, så har noen av de opererte i tillegg fått medikamenter og/eller stråling, og motsatt. Det er altså litt overlapp i gruppene jeg har delt populasjonen i, og jeg har ikke sett alene på de som kun fikk medikamenter eller kun ble operert, selv om disse likevel utgjør mesteparten av sine grupper.

Det er en begrenset mengde med vitenskapelige artikler med fokus på akkurat makroadenomere. Flere av kildene er om hypofyseadenomer generelt, eller for eksempel kun

hormonelt inaktive adenomer når man egentlig ønsket å inkludere både hormonelt aktive og inaktive.

5.11 Klinisk anvendelse

Selv om studien er av begrenset størrelse mener jeg at den kan overføres til klinisk praksis; man kan for eksempel vurdere sannsynligheten for at et ubehandlet makroadenom vokser eller komplikasjonsraten ved hypofysekirurgi på UNN. Det kan hjelpe både helsepersonell og pasienter til å ta behandlingsvalg. Likevel må studien selvfølgelig sees i sammenheng med andre studier og eksisterende retningslinjer. Ved senere anledninger hadde det vært interessant å se enda nærmere på ulike behandlingsmetoder og utviklingen av adenomene både lokalt på UNN og i nasjonale undersøkelser, gjerne med større studiepopulasjoner og lengere oppfølgingstid.

6 Konklusjon

Pasienter med hypofysemakroadenomer på UNN er en heterogen gruppe med ulike sykdomspresentasjoner og ulike behov for behandling og oppfølging. De fleste er insidentalomer, men en del påvises også på grunn av påvirkning av syn og hormonakser. Aktuelle behandlingsmetoder er kirurgi, medikamentell behandling og stråling, men mange trenger ingen behandling. Behandlingen og oppfølgingen bør tilpasses individuelt, og funnene presentert i denne oppgaven kan hjelpe både behandlere og pasienter til å ta behandlingsvalg.

Referanseliste

1. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician*. 2013;88(5):319-27.
2. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3717-26.
3. Jørgensen AP, Tazmini K, Husebye E, Nedrebø BG, Berg TJ, Lima K, et al. Hypofyseadenom [internett]. *Nasjonal Veileder i Endokrinologi; 2021* [oppdatert 30.09.2021; hentet 13.10.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.endokrinologi.no/index.php?action=showtopic&topic=xsg5raMH>.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av hypofyseadenomer [internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2020 [hentet 14.10.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/hypofyseadenomer-handlingsprogram>.
5. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):347-55.
6. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *Jama*. 2017;317(5):516-24.
7. Raghieb MF, Salim A, Angez M, Ghazi SM, Hashmi S, Tariq MB, et al. Prognostic implication of size on outcomes of pituitary macroadenoma: a comparative analysis of giant adenoma with non-giant macroadenoma. *J Neurooncol*. 2022;160(2):491-6.
8. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):894-904.
9. Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2014;117(3):379-94.
10. Aljabri KS, Bokhari SA, Assiri FY, Alshareef MA, Khan PM. The epidemiology of pituitary adenomas in a community-based hospital: a retrospective single center study in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2016;36(5):341-5.
11. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):G1-g24.

12. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21(2):111-8.
13. Buchfelder M, Kreutzer J. Transcranial surgery for pituitary adenomas. *Pituitary*. 2008;11(4):375-84.
14. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery*. 1997;40(2):225-36.
15. Tresoldi AS, Carosi G, Betella N, Del Sindaco G, Indirli R, Ferrante E, et al. Clinically Nonfunctioning Pituitary Incidentalomas: Characteristics and Natural History. *Neuroendocrinology*. 2020;110(7-8):595-603.
16. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary*. 2013;16(4):545-53.
17. Statistisk sentralbyrå. 11342: Areal og befolkning i kommuner, fylker og hele landet (K) 2007 - 2022 [internett]. [oppdatert 21.04.2022; hentet 20.05.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/statbank/table/11342/>.
18. Barker FG, 2nd, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4709-19.
19. Karavitaki N, Collison K, Halliday J, Byrne JV, Price P, Cudlip S, et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(6):938-43.

