

# Operativ behandling av hormonproduserende hypofyseadenomer

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Transsfenoidal kirurgi er førstevalg ved behandling av endokrint aktive hypofysesvulster, med unntak av prolaktinom. Inngrepene utføres av nevrokirurg. Internasjonale studier basert på store pasientserier viser varierende grad av helbredelse etterpå. Volumet av slike inngrep ved Haukeland Universitetssjukehus er begrenset, og for å sikre tilstrekkelig operativ trening lot man én enkelt kirurg være hovedoperatør ved alle inngrepene. Hensikten med dette arbeidet var å undersøke helbredelsesraten og komplikasjonsforekomsten hos pasienter operert for hormonproduserende hypofysesvulst av vedkommende kirurg.

**Materiale og metode.** 57 pasienter operert for endokrint aktiv hypofysesvulst i tidsrommet 1993–2002 ved Nevrokirurgisk avdeling, Haukeland Universitetssjukehus, var med i en retrospektiv studie. Alle data er hentet fra medisinske og kirurgiske journaler.

**Resultater.** 37 av de 57 ble helbredet. Det var 13 komplikasjoner, hvorav en alvorlig – med dødsfall. I alt 20 pasienter fikk ny behandling – operasjon, fraksjonert stråling, stereotaktisk stråling (strålekniv) eller adenalektomi. Av disse fikk 13 i tillegg suppresjonsbehandling med medikamenter som somatostatinanaloger og/eller dopaminagonister.

**Fortolkning.** Dette indikerer at det er mulig for én enkelt kirurg å oppnå resultater ved operativ behandling av hormonproduserende hypofysesvulster på nivå med det som er rapportert fra større sentre, til tross for et relativt lavt antall inngrep.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

**Larine Elise Osa**

**Jannicke Horjen**  
 Institutt for kirurgiske fag  
 Seksjon for nevrokirurgi  
 Det medisinske fakultet  
 Universitetet i Bergen

**Sylvi Aanderud**

Endokrinologisk avdeling

**Morten Lund-Johansen**

*morten.lund-johansen@helse-bergen.no*  
 Nevrokirurgisk avdeling

Haukeland Universitetssjukehus  
 5021 Bergen

Små, ikke-hormonproduserende hypofyseadenomer er vanlig – i obduksjonsmaterialer er det rapportert en forekomst på 8–25 % (1). Endokrint aktive hypofyseadenomer er langt sjeldnere, men disse oppdages vanligvis tidligere på grunn av hormonoverproduksjon. Hypofysen skiller ut hormoner som regulerer blant annet vekst, reproduksjonsevne og metabolisme. Overproduksjon av veksthormon gir akromegali eller gigantisme. Prolaktinomer gir amenoré og galaktose hos kvinner, tap av libido, impotens, hypogonadisme og gynekomasti hos menn. Tumor med overproduksjon av adrenokortikotrop hormon (ACTH) gir Cushings sykdom, og TSH-adenomer gir hypertyreoidisme. Store svulster kan gi bitemporalt synsfeltsutfall og hypofysesvikt. Det første som svikter er ofte veksthormonaksen, deretter avtar produksjonen av gonadotropiner (LH, FSH), ACTH, TSH og prolaktin (1–3).

Prolaktinomer behandles fortrinnsvis medikamentelt. Primærbehandlingen for øvrig er transsfenoidal operasjon med fjerning av tumor og helst sanering eller reduksjon av hormon-overproduksjonen. Ved store svulster må man en sjelden gang operere gjennom en kraniotomi. Transsfenoidal tilgang ble først introdusert av Schloffer i 1907, og dette er i dag en behandling med svært lav risiko (4–6). Hvis kirurgisk inngrep ikke gir endokrin normalisering, finnes det andre behandlingmuligheter – medikamenter eller stereotaktisk strålebehandling eller adenalektomi hos pasienter med persisterende Cushings sykdom. Studier som omhandler behandlingsresultater ved hypofysekirurgi baserer seg ofte på relativt store serier av pasienter operert av én eller noen få kirurger (5, 7, 8). Transsfenoidal kirurgi utføres i Norge ved alle de fem nevrokirurgiske avdelingene. Pasienter med hypofysetumorer utredes av endokrinolog med hormonanalyser og MR.

Svulstene kan klassifiseres etter størrelse, enklest i mikroadenomer (< 10 mm) og makroadenomer (≥ 10 mm).

Svulstene er sjeldne, og det kan være vanskelig å oppnå tilstrekkelig erfaring dersom operasjonsvolumet er lavt. Ved Nevrokirurgisk avdeling, Haukeland Universitetssjukehus, er det et relativt lavt volum, derfor har man valgt å la én kirurg være hovedoperatør ved alle hypofyseinngrep. I denne studien har vi undersøkt om vårt pasientvolum er tilstrekkelig stort til at én enkelt nevrokirurg kan oppnå gode resultater, basert på pasienter som ble operert fra 1993 og ut 2002. Vi er ikke kjent med at det tidligere er presentert norske resultater for operasjon av endokrint aktiv hypofysesvulst.

## Materiale og metode

Fra 1993 og ut 2002 ble det ved Haukeland Universitetssjukehus utført 145 transsfenoidale inngrep for hypofysesvulst. Med unntak av en periode på ett år (fravær), da pasientene ble operert av en kirurg med trening i denne operasjonen fra et annet sykehus, var én enkelt kirurg (ML-J) hovedoperatør ved alle inngrepene. Vår studie omhandler de 57 pasientene som ble primæroperert for hormonproduserende svulster av vedkommende kirurg i dette tidsrommet. Data er hentet fra kirurgiske og medisinske journaler samt røntgenbeskrivelser.

I etterkant av operasjonen har pasientene rutinemessig vært til oppfølging hos endokrinolog – gjennomsnittlig observasjonstid er 3,9 år – første gang 1–2 måneder etter inngrepet, deretter halvårlig og siden årlig. Endokrinologens bedømmelse er brukt som grunnlag for vurdering av behandlingsresultat og diagnosen hypofysesvikt. Vi regner vedvarende normalisering av hypersekresjon som helbredelse og substitusjonsbehandling som ett kriterium på sikker hormonell svikt.



## Hovedbudskap

- Hormonproduserende hypofysesvulster skal, med unntak av prolaktinomer, behandles operativt. Kirurgisk behandling gir endokrin helbredelse hos to av tre
- Selv om en nevrokirurgisk avdeling har et lite pasientvolum samlet sett, er det mulig for én kirurg å oppnå behandlingsresultater på nivå med større sentre

### Helbredelseskriterier

**Akromegali.** Suppresjon av veksthormon til < 5 mU/l ved glukosebelastning og normalisering av IGF-1 i serum (2).

**Cushings sykdom.** Morgenkortisol < 100 nmol/l og/eller normal døgnvariasjon eller suppresjon av serumkortisol til < 50 nmol/l morgenen etter deksametason 1 mg klokken 23.

**TSH-produserende adenom.** TSH < 3,0 mIE/l og normalisering av FT<sub>4</sub> og T<sub>3</sub>.

**Prolaktinom.** Prolaktin < 600 mIE/l.

### Operasjonsteknikk

De første 48 pasientene ble operert med transseptal tilgang, dvs. snitt tvers over collumella og subperikondral/periosteal disseksjon og fjerning av deler av beinet neseseptum. Bilateral fremre nesetamponade ble beholdt over natten etter inngrepet. Høsten 2002 ble operasjonsteknikken lagt om, og de siste ni pasientene ble operert ved at spekulumet ble satt rett inn i det ene neseboret og nesens bakvegg ble åpnet mot sinus sphenoidalis. Postoperativ nesetamponade ble ikke brukt ved denne teknikken. Operasjonsmikroskop og gjennomlysning ble brukt hos alle.

### Resultater

Av de 57 pasientene var det 34 menn og 23 kvinner i alderen 11–70 år, gjennomsnittsalder 43,6 år. Alle var utredet og fulgt opp av endokrinolog og undersøkt med MR pre- og postoperativt. Preoperativ sinus petrosuskateterisering var gjort hos fire – hos en uten synlig adenom på MR og hos tre der det var mistanke om mikroadenom. Kateteriseringen verifiserte diagnosen pituitær Cushings sykdom hos alle fire og overensstemte i sidelokalisering med operasjonsfunn og MR hos de tre med mistenkt adenom.

Diagnosene fremgår av tabell 1. Seks pasienter (to med prolaktinom og fire med akromegali) hadde preoperativ hypofysesvikt. En pasient med prolaktinom hadde svikt i gonade-, thyroidea- og ACTH-aksen. De andre med prolaktinom hadde, som forventet, svikt i gonadeaksen. Ikke hos noen var det tegn til diabetes insipidus preoperativt. Veksthormonproduksjonen var hos de fleste ikke fullt utredet preoperativt.

### Helbredelsesrate

Endokrin helbredelse etter første kirurgiske behandling ble oppnådd hos 37 personer (65%). 16 av disse hadde makroadenomer, 21 hadde mikroadenomer. Helbredelsesraten for mikroadenomer var høyere enn for makroadenomer (21 av 25 (84%) versus 16 av 32 (50%)).

### Komplikasjoner

Det var til sammen 13 komplikasjoner i forbindelse med operasjonen (tab 2). En pasient med Cushings sykdom fikk peroperativ akutt arteriell blødning, sannsynligvis grunnet lesjon av a. carotis interna i sinus cavernosus. Blødningen lot seg stanse med tamponering,

men førte til at inngrepet ble avbrutt før tumor kunne fjernes. CT, tatt rett etter inngrepet, var normal. Postoperativt var forløpet upåfallende og ukomplisert til tredje dag, da pasienten plutselig døde av lungeemboli. 26 pasienter hadde peroperativ likvorlekkasje, som ble tettet med fibrinlim. Hos to av disse vedvarte lekkasjen postoperativt og nødvendiggjorde lumbaldrenasje i inntil én uke. Ingen fikk infeksjon i forbindelse med inngrepet.

Hos en akromegalipasient med preoperativ gonadesvikt ble det normalisering postoperativt. Ny hypofysesvikt ble funnet hos fire pasienter i fem akser, hvorav ACTH-svikt var den hyppigste. Alle med hypofysesvikt ble satt på substitusjonsbehandling postoperativt. Postoperativ diabetes insipidus ble sett hos åtte og ble permanent hos fem (8%). Disse ble behandlet med Desmopressin nesepressor eller tabletter.

### Tilleggsbehandling

20 pasienter hadde behov for tilleggsbehandling etter første kirurgiske inngrep. Av disse ble fire reoperert, 12 fikk stråleknivbehandling, to fikk fraksjonert stråling og to med Cushings sykdom ble adenalektomert. Av de fire reopererte ble kun én kurert. Hos de øvrige tre pasientene ble det gjort videre behandling (eller tilleggsbehandling) i form av stereotaktisk stråling eller fraksjonert stråling, og en pasient med Cushings sykdom ble adenalektomert. Behandling med somatostatin-analog ble gitt til sju pasienter med akromegali. Seks personer med prolaktinom fikk behandling med dopaminagonister grunnet vedvarende forhøyede prolaktinivåer postoperativt.

### Diskusjon

Vi fant at helbredelsesraten etter første inngrep var 65%. Dette er innenfor rammen av det som er vanlig internasjonalt, der rapporterte helbredelsesrater ligger på 42–76% (4, 6–13). Disse studiene omfatter opptil flere hundre pasienter operert av én eller to kirurger. Det er ingen enighet om de eksakte kriterier for helbredelse av akromegali og Cushings sykdom, men flere sentre bruker kriterier som overensstemmer med våre. Ved bruk av videre eller mer stringente kriterier vil man kunne få andre tall, og dette gjør det noe vanskelig å sammenlikne resultater fra ulike sentre. Operasjonsvolumet ved Haukeland Universitetssjukehus er relativt lavt. Siden våre resultater er i samsvar med resultater fra sentre med større volum, skyldes dette antakelig at antall pasienter er stort nok til at én enkelt kirurg kan oppnå den nødvendige operasjonserfaring.

Helbredelsesraten var som forventet høyest hos pasienter med mikroadenom. Makroadenomer kan vokse inn i kirurgisk utilgjengelige områder (sinus cavernosus). Jo fastere og større tumor er, desto vanskeligere er det å oppnå helbredelse. Små intrasellære svulster er betydelig lettere å fjerne (1, 12, 13). Studier viser at ca. 20% av dem med

**Tabell 1** Diagnoser og antall helbredede etter første kirurgiske behandling for 57 pasienter operert for hormonproduserende hypofyseadenomer

Diagnose	Antall	Helbredet
Akromegali	33	21
Cushings sykdom	14	11
Prolaktinom	7	3
TSH-adenom	3	2
Totalt	57	37

**Tabell 2** Komplikasjoner hos 57 pasienter operert for hormonproduserende hypofysesvulst

Komplikasjon	Antall pasienter
Postoperativ cerebrospinalvæskelekkasje	2
Blødning	1
Diabetes insipidus	5
Infeksjon	0
Død	1
Ny hypofysesvikt	4
Totalt	13

Cushings sykdom kan få residiv i opptil ti år etter inngrepet (4). Dette er sannsynligvis uttrykk for en multifokal hypofysepatologi og reflekterer således ikke nødvendigvis operasjonsresultatet. Langtidskontroll er derfor nødvendig, og residivraten i vårt materiale kan øke i de kommende år.

De som ikke blir helbredet etter første transsfenoidale inngrep, får tilleggsbehandling – i form av ny operasjon, medikamenter eller stereotaktisk eller fraksjonert stråling. I vårt studie var det totalt 20 personer som fikk tilleggsbehandling, herav 16 som kun trengte én og fire som måtte ha to. Av de fire som i første omgang ble reoperert, ble kun én kurert for sin sykdom. Reoperasjon av persisterende eller tilbakevendende akromegali innebærer liten suksess og høy komplikasjonsrate (14). Med dagens medikamentelle behandlingstilbud, gjerne i kombinasjon med stråleknivbehandling, vil man kunne oppnå tilfredsstillende kontroll over hypersekresjon i de aller fleste tilfeller.

Alvorlige komplikasjoner ved inngrepet forekom sjelden, men pasientene blir informert om at det er en reell risiko, selv om den er liten (1). De hyppigste komplikasjonene som er rapportert er spinalvæskelekkasje, blødninger, synsnerveskade og forlappssvikt eller baklappssvikt (1). En svakhet ved retrospektive studier er at operasjonskomplikasjoner lett kan være underrapportert, særlig er det tilfellet hvis flere sentre har deltatt i behandlingen. Vårt materiale er imidlertid svært oversiktlig fordi pasientene følges opp av et fåtall samarbeidende leger, noe som taler for høy validitet av dataene.

I en spørreskjembasert multisenterstudie (5) fikk 19% forlappssvikt og 18% diabetes

insipidus. Mortaliteten var 1%. Insidensen av komplikasjoner var signifikant høyere hos kirurger med lavt operasjonsvolum. I en studie rapporteres det at cerebrospinalvæskelekkasje etter transsfenoidal kirurgi oppstår hos 6% av pasientene, og at dette er vanlig ved reoperasjoner (15).

Operasjonsteknikken ble lagt om mot slutten av perioden, og endonasal tilgang brukes nå rutinemessig. Dette gir lite smerter og ubehag for pasientene fordi septuminisjon og nesetamponger unngås.

## Konklusjon

Resultatene ved transsfenoidal kirurgi av endokrint aktive hypofysesvulster i vårt materiale er i overensstemmelse med rapporter fra større sentre. Sannsynligvis er det av betydning at én enkelt kirurg fikk anledning til å utføre inngrepene og dermed tilegne seg erfaring.

*Manuskriptet ble godkjent 31.1. 2006.*

*Artikkelen er basert på data fra særøppgave utført av de to førsteforfatterne i det medisinske studium.*

## Litteratur

1. Lund-Johansen M, Aanderud S, Schreiner T et al. Ikke-hormonproduserende hypofyseadenomer. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 2253–6.
2. Bollerslev J. Akromegali – diagnostikk og behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 2534–8.
3. Svartberg J, Carlsen SM, Cappelen J et al. Hyperprolaktinemi og prolaktinom – utredning og behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 494–8.
4. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 6348–57.
5. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C et al. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. Neurosurgery 1997; 40: 225–37.
6. Esposito V, Santoro A, Minniti G et al. Transsphenoidal adenectomy for GH-, PRL-, and ACTH-secreting pituitary tumours: outcome analysis in a series of 125 patients. Neurol Sci 2004; 25: 251–6.
7. Lissett CA, Peacey SR, Laing I et al. The outcome of surgery for acromegaly: the need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone (GH) secreting adenoma. Clin Endocrinol (Oxf) 1998; 49: 653–7.
8. Gittoes NJL, Sheppard MC, Johnson AP et al. Outcome of surgery for acromegaly – the experience of a dedicated pituitary surgeon. Q J Med 1999; 92: 741–5.
9. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M et al. Surgical management of acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 1992; 21: 669–92.
10. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P et al. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 45: 407–13.
11. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR et al. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long term results. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3411–8.
12. De P, Rees DA, Davies N et al. Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales: results based on stringent criteria of remission. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3567–72.
13. Chandna A, Islam N, Jabbar A et al. Clinical features and outcome of surgery in 30 patients with acromegaly. J Pak Med Assoc 2004; 54: 315–9.
14. Long H, Beauregard H, Somma M et al. Surgical outcome after repeated transsphenoidal surgery in acromegaly. J Neurosurg 1996; 85: 239–47.
15. Shiley SG, Limonadi F, Delashaw JB et al. Incidence, etiology and management of cerebrospinal fluid leaks following trans-sphenoidal surgery. Laryngoscope 2003; 113: 1283–8.