

Regionalt vårdprogram för hypofystumörer

Uppsala-Örebro sjukvårdsregion

2019-09-15 Version: 04

Regionalt Cancercentrum Uppsala Örebro (RCC)
Regionalt vårdprogram för hypofystumörer 2019
Publiceras endast på RCC:s hemsida, <https://cancercentrum.se/upsala-orebro/cancerdiagnoser/hjarna-ryggmarg-och-hypofys/hypofys/regionalt-vardprogram/>



Innehållsförteckning

1. Arbetsgrupp	5
2. Hypofysen.....	7
3. Hypofystumörer.....	9
4. Vårdkedjan	11
4.1 Svenska Hypofysregistret	14
5. endokrint inaktiva hypofystumörer.....	16
5.1.1 Utredning.....	16
5.1.2 Behandling.....	16
5.1.3 Uppföljning	17
5.2 Incidentalom	18
6. Hormonproducerande hypofystumörer.....	19
6.1 Prolaktin-producerande hypofystumörer (Prolaktinom)	19
6.1.1 Utredning.....	19
6.1.2 Behandling.....	20
6.1.3 Strålbehandling	21
6.1.4 Uppföljning	21
6.1.5 Gynekologiska ställningstaganden.....	21
6.2 GH-producerande hypofystumörer (Akromegali/Gigantism)	22
6.2.1 Utredning.....	22
6.2.2 Behandling.....	23
6.3 ACTH-producerande hypofystumörer (Mb Cushing).....	24
6.3.1 Utredning.....	24
6.3.2 Behandling.....	25
6.3.3 Uppföljning	25
6.4 TSH-producerande hypofystumörer	26
6.5 Gonadotropinproducerande hypofystumörer	26
7. Kraniofaryngiom	27
7.1.1 Utredning.....	27
7.1.2 Behandling.....	27
7.1.3 Uppföljning	28
8. Utredning av hypofysfunktion vid andra tillstånd.....	29
9. Hormonell utredning	30
10. Vård på neurokirurgisk avdelning.....	33
10.1 Kortisonsubstitution vid operation av hypofystumörer.....	34
10.2 Postoperativa kontroller	34
10.2.1 Uppföljning 1- 4 månader efter operationen	37
11. Strålbehandling	39

11.1	Indikation för strålbehandling	39
11.2	Fraktionerad strålbehandling med fotoner	39
11.3	Behandling med gammakniv	39
11.4	Protonstrålbehandling.....	40
11.5	Kraniofaryngom	41
12.	Histopatologisk diagnostik.....	42
13.	Referenser	45
14.	Appendix	47
14.1	Appendix 1.....	47
14.2	Appendix 2.....	50

1. ARBETSGRUPP

Första versionen av vårdprogrammet för hypofystumörer utarbetades 1999 av öl Hans Bolander, ssk Erika Karnehed, Neurokirurgiska kliniken, pröl Anders Karlsson, öl Karin Larsson, ssk Eva-Britt Borgestig, ssk Solveig Elmeskog, Medicinkliniken, öl Erik Blomquist, Onkologkliniken, Uppsala samt öl Per-Olof Olsson, Medicinkliniken, Karlstad, öl Mats Palmér, Medicinkliniken, Örebro och öl Åke Tenerz, Medicinkliniken, Västerås.

Vårdprogrammet uppdaterades 2007 av pröl Anders Karlsson, öl Britt Edén Engström, Endokrinsektionen, öl Olafur Gudjonsson, Neurokirurgiska kliniken samt öl Eric Blomquist, Onkologkliniken, Uppsala.

Vårdprogrammet reviderades 2015 av öl Britt Edén Engström, ssk Maria Forsgren, Endokrinsektionen, öl Olafur Gudjonsson, Neurokirurgiska kliniken samt öl Petra Witt, Onkologkliniken, Uppsala i samråd med ansvariga läkare och sjuksköterskor i sjukvårdsregionen.

Föreliggande vårdprogram har uppdaterats 2019 av RCC:s Vårdprocessgrupp för Hypofystumörer i Uppsala-Örebro sjukvårdsregion och strålbehandlingsavsnitten av öl Petra Witt Nyström, Skandionkliniken.

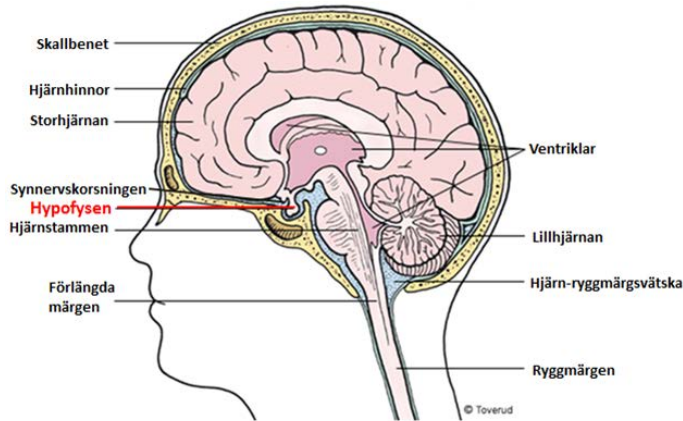
Då arbetet med ett Nationellt Vårdprogram för Hypofystumörer har påbörjats maj 2019 har endast justeringar gjorts avseende relevanta faktauppgifter samt viss kompletterande information har införts som tillkommit efter utgivning av nuvarande vårdprogram.

Medlemmar i RCC:s Vårdprocessgrupp för Hypofystumörer vid respektive sjukhus i Uppsala-Örebro sjukvårdsregion

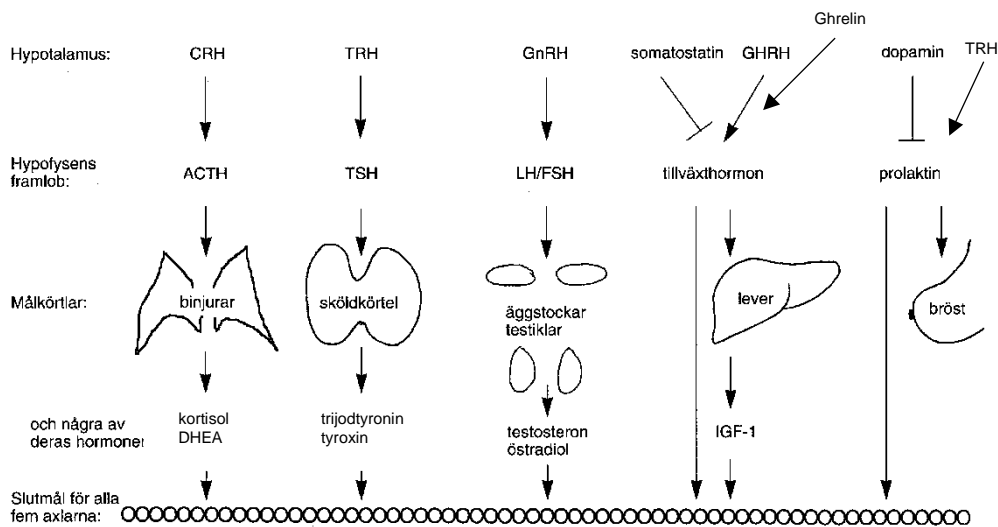
<u>Akademiska sjukhuset</u>	
Öl/Processledare Britt Edén Engström Endokrin- och diabetessektionen	Öl Olafur Gudjonsson Neurokirurgiska kliniken
Öl Olivera Casar-Borota Klinisk patologi	
<u>Centralsjukhuset i Karlstad</u>	
Öl Jakob Skov Medicinkliniken	
<u>Universitetssjukhuset Örebro</u>	
Öl Anna-Karin Åkerman Medicinkliniken	Ssk Anne Breikert Medicinkliniken
<u>Västmanlands sjukhus Västerås</u>	
Öl Ulrika Stenmark Medicinkliniken	
<u>Gävle Sjukhus</u>	
Öl Catharina Sundström Medicinkliniken	Ssk Anna Zackrisson Medicinkliniken
<u>Mälarsjukhuset Eskilstuna</u>	
Öl Emil Mikulski Medicinkliniken	
<u>Falu lasarett</u>	
Öl Fredrik Sahlander Medicinkliniken	
<u>Nyköpings lasarett</u>	
Öl Petter Ahrenstedt Medicinkliniken	
<u>Patient- och närstående företrädare</u>	
Anna Eriksson	

2. HYPOFYSEN

Hypofysen - en körtel liten som en ärtä men av stor betydelse, lokaliserad under storhjärnan en bit bakom näsroten.



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



Schematisk bild över några viktiga hypothalamus-hypofysberoende hormonproduktioner. Stimulering är markerad med ↓, hämning med ⊥. Modifierad från skiss i Endokrinboken (1).

CRH = corticotropin releasing hormone; TRH = thyrotropin releasing hormone; GnRH = gonadotropin releasing hormone; GHRH = growth hormone releasing hormone;

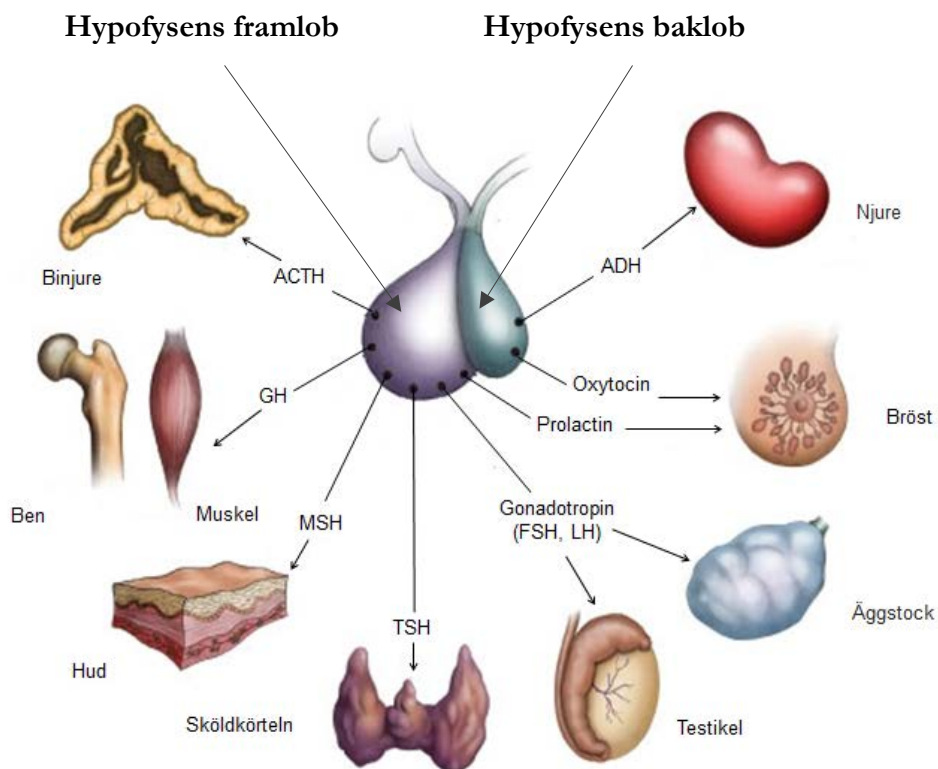
Ghrelin - peptid som finns framför allt i magtarmkanalen, stark GH-frisättare.

Hypofysens baklob svarar för insöndring av

- Vasopressin, även kallat antidiuretiskt hormon (ADH)
- Oxytocin, ett hormon som för kvinnan främst spelar roll vid förlossning och amning, mer omdebatterad roll hos mannen.

Hypofyshormoner

ACTH Binjurebarkstimulerande hormon	Stimulerar binjurebarken till produktion av kortisol samt androgenproduktion (kliniskt relevant hos kvinnor)
ADH (Vasopressin) Antidiuretiskt hormon	Stimulerar återresorption av vatten i njurarna
GH Tillväxthormon	Viktigt under barnaåren vad gäller längdtillväxten, men behövs även i vuxen ålder, har ett flertal metabola effekter
FSH Follikelstimulerande hormon	Stimulerar äggstockarna hos kvinnor (östrogen) och testiklarna hos män (spermiebildning)
LH Gulkroppsbildande hormon	Stimulerar ägglossning hos kvinnor och produktion av testosteron hos män
Prolaktin	Stimulerar mjölkbildning i bröstkörtlarna. Finns även hos män.
TSH Sköldkörtelstimulerande hormon	Stimulerar sköldkörteln till bildning av sköldkörtelhormonerna (T4, T3)



3. HYPOFYSTUMÖRER

Under de senaste fem åren har det rapporterats närmare 400 nya fall/år till Svenska Hypofysregistret (2). Enligt internationell litteratur uppskattas incidensen för hypofystumörer till 20-40 fall/miljon/år och prevalensen till 300-500 fall/miljon invånare. Vid genomgång av Hypofysregistret och patientjournaler i Västragötalandsregionen var incidensen 39 fall/miljon/år (3). Volymen uppskattas som tämligen konstant men med känsligare röntgenmetoder hittar man fler små tumörer som upptäcks även vid röntgenundersökning av huvudet av annan orsak än hypofysutredning (sk incidentalom).

En patient med hypofystumör kan ha sökt läkare vid ett flertal tillfällen på grund av symtom som beror på antingen ökad eller minskad hormonproduktion. Vid överproduktion kan patienten t ex ha menstruationsrubbningar, nedsatt libido, mjölkproduktion från bröstet, huvudvärk, svettningar, ledvärk, viktuppgång, frakturer och psykiska symtom. Symtom på hormonbrist kan vara uteblivna menstruationer, nedsatt libido, trötthet, frusenhet, nedsatt ork, allmänt illabefinnande mm. Hos barn noteras ofta störningar i tillväxtkurvan. Symtom kan också bero på lokal påverkan på synnerven vilket ger synfälts- och/eller synpåverkan. Tumörer kan också upptäckas accidentellt. Tiden från symtom till diagnos kan vara flera år, och patienten kan under denna tid ha behandlats för t ex hypertoni, diabetes, osteoporos, vilka alla kan ha samband med hypofyssjukdomen.

När hypofystumören är upptäckt diskuteras den på gemensam rond med neuroradiolog, endokrinolog, neurokirurg, onkolog och patolog vid Universitetssjukhus. Under utredningens gång, behandlingsperiod och fortsatt uppföljning kommer patienten i regel i kontakt med flera olika specialiteter. Hypofystumörer förekommer även hos barn men är sällsynta. Flertalet patienter är vid diagnos mellan 30 och 60 år, dvs. i arbetsför ålder. Trots att hypofystumörer är att betrakta som godartade kan de medföra allvarliga hormonrubbningar och på grund av sitt läge även ge betydande synpåverkan.

Hypofyssjukdomen medför nedsatt livskvalitet för många patienter, och ökad sjukskrivningsfrekvens ses i flera grupper. I de yngre grupperna utgör infertilitet ett speciellt problem.

Kraniofaryngiom utgör ca 5 % av alla hypofystumörer, och är den vanligaste hypofystumören hos barn/ungdomar, men ses också hos äldre vuxna. Uttalad fetma i kombination med total hypofyssvikt kan medföra problem, särskilt under puberteten.

Behandlingen av hypofystumörer är operation, farmakologisk behandling eller strålbehandling, ofta i kombination. Nya operations- och strålbehandlingstekniker samt nya läkemedel utvecklas kontinuerligt.

I regel krävs livslång uppföljning pga. risk för recidiv samt för kontroll av eventuella hormonbrister/hormonsubstitution eller kontroll av farmakologisk behandling vid hormonöverproduktion.

Sellaregionens tumörer och andra förändringar/processer som kan påverka hypofysfunktionen	
Endokrint inaktiva tumörer	30 %
Prolaktinproducerande tumörer	30 %
GH-producerande tumörer	20 %
ACTH-producerande tumörer	8 %
TSH-producerande tumörer	1 %
LH/FSH-producerande tumörer	1 %
Kraniofaryngiom	5 %
Meningiom, germinom, granulom, metastaser, hamartom, chordom, pituicytom, sarcoidos, hypofysit m fl	5 %

Hos enstaka patienter uppkommer akuta neurologiska symtom i samband med en akut intrasellär expansion orsakad av t ex en blödning i en hypofystumör (apoplexi). Huvudparten av tumörerna har dock en långsam tillväxt, vilket medför att de flesta patienter visar en långsam symtomutveckling. Tumörerna kan därför vara förhållandevis stora då patienten kommer till diagnos.

Vägarna till diagnos är fyra

- hypofysär underfunktion
- hypofysär överfunktion
- lokala symtom såsom huvudvärk, synfälts- och/eller synpåverkan, dubbelseende och ögonmuskelpares
- diagnos av en slump (incidentalom)

4. VÅRDKEDJAN

Riktlinjer

När diagnosen hypofystumör misstänks bör patienten remitteras till endokrinolog för bedömning och fortsatt handläggning.

Mål för behandling av hypofystumörer

- Motverka komorbiditet och för tidig död
- Återställa/förbättra livskvalitet
- Minskning av symtom beroende på expansivitet (synpåverkan och/eller huvudvärk)
- Minskning av symtom beroende på över- eller underfunktion och normalisering av hormonnivåer
- Förebyggande av recidiv av tumören, alternativt kontroll av tumörstorlek

Utredning

- Radiologisk utredning
- Oftalmologisk utredning
- Hormonell utredning
- Kartläggning av komorbiditet till följd av hypofyssjukdomen
- Histopatologisk diagnostik (vid kirurgi eller biopsi)

Radiologisk utredning

Den primära radiologiska undersökningen av patienter med misstanke om hypofystumör bör ske med magnetresonanstomografi (MRT). Kompletterande undersökning med både angiografi och datortomografi kan vara nödvändig inför en planerad operation men skall ej utföras primärt.

Fram till 2017 bedömdes MR bilder enligt SIPAP (Supra, Infra, Para, Anterior, Posterior), ett röntgenologiskt klassificeringssystem för tumörutbredning. SIPAP är en vidareutveckling av Knosp som beskriver tumörutbredning parasellärt (4). Knosp har senare modifierats till att innefatta även parasellär grad 3A och 3B för att närmare beskriva invasivitet i sinus cavernosus (5). I samråd mellan Svenska Hypofysgruppen och Svensk Förening för Neuroradiologi beslutades 2017 att i Sverige övergå till Knosp-S (tillägg av suprasellär, se beskrivning i Appendix 1), då Knosp används mer internationellt.

Oftalmologisk utredning

Ögonundersökning skall bedömas av ögonläkare och måste inkludera synfältsundersökning och visuskontroll förutom en allmän ögonundersökning. Om upprepade synfältsundersökningar skall jämföras är det viktigt att dessa görs med samma teknik och helst av samma undersökare för att få så lite variabilitet som möjligt beroende på undersökningstekniken.

Gemensamma riktlinjer för ögonuppföljning har påbörjats i samråd mellan Svenska Hypofysgruppen och Sveriges Ögonläkarförening och kommer att inkluderas i det nationella vårdprogrammet.

Hormonell utredning

Den hormonella utredningen är av varierande omfattning beroende på typen av hypofystumör. Förutom noggrann anamnes avseende symtom på endokrina brister samt symtom på eventuell hormonöverproduktion bör hormonell screening ske av samtliga hypofysaxlar vid all hypofysutredning. För basal utredning av hormonstatus se Tabell 1, kapitel 9.

För specifik utredning av hormonella brister se Tabell 2, kapitel 9. För specifik hormonell utvärdering och/eller belastningstester vid hormonöverproduktion hänvisas till avsnitt om respektive funktionsdiagnos samt till Tabell 3, kapitel 9.

Kartläggning av komorbiditet

Denna styrs av riskfaktorer vid respektive tumörform och omfattar förutom BT, hjärtfrekvens och BMI även metabol screening, hjärtundersökning, bentäthetsmätning mm.

Remittering

Akuta fall som upptäcks pga synnedläggelse remitteras direkt till neurokirurg för vidare omhändertagande. Vid hotande blindhet bör jourhavande neurokirurg kontaktas per telefon för diskussion om akut övertagande.

I mindre brådskande fall ställs remissen till

Vederbörande läkare
Neurocentrum, neurokirurgi
Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala

Röntgenbilder länkas till Akademiska sjukhuset. Kopia på journal, ögonundersökning inklusive synfältsschabloner och tolkning samt svar på eventuella blodprover skall bifogas. Det är nödvändigt att ha ett prolaktinvärde i serum (för att utesluta prolaktinom) innan patienten planeras för operation.

Övriga fall remitteras till endokrinolog i regionen för bedömning och utvärdering.

Multidisciplinär konferens (MDK) - Hypofysrond

Vid behov av multidisciplinär bedömning av fall remitteras dessa till

Vederbörande läkare
Endokrin- och diabetessektionen
Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala
Fax: 018 6119557

Hypofysronden är ett forum för diskussion av patienter med misstänkt eller känd hypofys/hypotalamus sjukdom. Ronden äger rum 1 gång per vecka på Akademiska sjukhusets röntgenavdelning i närvaro av neuroradiolog, endokrinolog, neurokirurg, patolog och i förekommande fall onkolog. Bilder demonstreras på enheternas patienter liksom på fall som remitteras för bedömning och ställningstagande till behandling.

Videokonferens

Videokonferens sker med sjukvårdsregionen ca 1 gång/månad. Fall anmäls till Endokrinsektionen eller neurokirurgkliniken enligt ovan. Faxa gärna remissen om det är kort framförhållning och ange ”hypofysvideokonferens”. Tillse att bilder länkas. Ange om PAD-visning önskas. Skyltningsremiss skrivs av endokrinolog eller neurokirurg, AS och bör vara röntgenkliniken tillhanda senast kl 14 på måndagen (då hypofysronden fn är kl 15 onsdagar). Inför videokonferensen ringer respektive sjukhus ute i regionen från sin videokonferenslokal till det virtuella rummet, nr 103145@join.lul.se. Lista på hemmahörande patienter i den egna regionen faxas dagen innan till respektive sjukhus.

Uppföljning

Efter operation bör den initiala uppföljningen ske hos endokrinolog som kan utvärdera behov av kortisonsubstitution postoperativt och behandla eventuell diabetes insipidus eller andra endokrina svikter. Resultat av operationen följs upp med MRT och synundersökningar enligt rekommendationer i epikrisen. Detaljer om detta finns under de olika tumörformerna nedan.

Se under kapitlet ”Vård på neurokirurgisk avdelning” för mer detaljer angående postoperativ uppföljning samt PM i Appendix 2.



4.1 Svenska Hypofysregistret

Svenska Hypofysgruppen bildades 1991 och har representanter inom endokrinologi, neurokirurgi, onkologi, oftalmologi och patologi från landets sex sjukvårdsregioner och sedan 2018 även inom barnendokrinologi. Hypofysgruppen är associerad till Svenska Endokrinologföreningen. Svenska Hypofysregistret startade 1991 och drivs av Hypofysgruppen. Registret har sedan 2009 stöd av SKL som nationellt kvalitetsregister och har sedan 2017 certifieringsnivå 2. Sedan 2012 ligger registret på IT-plattformen INCA som drivs och utvecklas av Regionala Cancercentrum, RCC. Nationellt ansvarigt RCC är RCC Stockholm/Gotland.

Syftet med registret är att ge en samlad bild av förekomst och karakteristik av hypofystumörer och övriga hypofysnära sjukdomar i Sverige, samt av given behandling och behandlingsresultat. Eftersom hypofystumörer är relativt ovanliga, vilket gör det svårt för en enskild läkare eller region att få en uppfattning om värdet av nya diagnostiska metoder, effekt av läkemedel, operations- eller strålbehandlingstekniker, är det angeläget att samla dessa i ett nationellt register. I registret finns patienter med diagnos från 1991 och framåt. September 2019 finns ca 8500 patienter rapporterade till registret.

Online-registrering sker via elektronisk inloggning med säker autentisering med hjälp av SITHS-kort till INCA. Formulären består av en anmälningsblankett som fylls i vid diagnos, en behandlingsblankett som fylls i efter varje given behandling (kirurgi, strålbehandling) och en blankett som fylls i vid uppföljning. Från och med 2011 ingår även livskvalitetsformulär EQ-5D samt VAS-skala och uppgift om arbetsförmåga. Formulären har uppdaterats under 2019 och från 2019 finns det ett separat formulär för patologi samt ett formulär för ev komplikationer 30 dagar postop. Formulär för PREM kommer under 2019 att skickas ut till patienter via RCC Stockholm.

Från och med 2013 fungerar anmälan till registret även som anmälan till Cancerregistret för de diagnoser som är anmälningspliktiga. Anmälan görs av den klinik som ställer diagnosen.

Under 2019 kommer interaktiv årsrapport 2018 att presenteras online (Shiny). De tidigare rapportmallarna kommer under senare delen av året att ersättas av flikar bakom inlogg i Shiny där inrapportörer med särskild behörighet vid respektive sjukhus kan se sina egna data och jämföra med regionen och riket. Framför inlogg kommer utöver inrapportörer även allmänhet och patienter att kunna se data från de olika regionerna respektive riket. En sammanfattande rapport kommer att presenteras som PDF. Planering sker även av variabler till Vården i Siffror (ViS).

Förutom kvalitetsuppföljning ger Hypofysregistret stora möjligheter till forskningsprojekt, både nationella och regionala. RCC har i samarbete med Styrgruppen för Hypofysregistret tagit fram en mall för ansökan om forskningsprojekt.

Registerhållare

Registerhållare och ansvarig läkare i sjukvårdsregionen:

Britt Edén Engström

Endokrin- och diabetessektionen

Akademiska sjukhuset, Uppsala

Stödteam

Nationellt stödteam är RCC Stockholm Gotland, men ett sjukvårdsregionalt stödteam finns även vid RCC Uppsala Örebro,

<https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/hjarna-ryggmarg-och-hypofys/hypofys/kvalitetsregister-for-hypofystumorer/support/>.

Mer information på RCC:s webbplats

På RCC:s webbplats finns ytterligare information, årsrapporter (interaktiv och PDF), formulär, manual, patientinformation, mall för ansökan om forskningsprojekt mm,

<https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/hjarna-ryggmarg-och-hypofys/hypofys/kvalitetsregister-for-hypofystumorer/>.

5. ENDOKRINT INAKTIVA HYPOFYSTUMÖRER

Dessa tumörer benämns endokrint inaktiva då någon förhöjd hormonsekretion inte kan påvisas i blodet. Däremot kan tumörerna färga immunhistokemiskt för olika framlobshormoner, vanligen gonadotropiner utan att det har någon påvisbar klinisk betydelse.

I Svenska Hypofysregistret är medianåldern 62 år för män och 57 år för kvinnor med diagnos 1991-2018. Fler män än kvinnor har denna tumörform, särskilt i högre åldrar.

5.1.1 Utredning

Då man inte får symptom pga hormonöverproduktion kan tumörerna bli relativt stora innan de upptäcks. Det kan då vara synpåverkan och/eller symptom på endokrina brister som för patienten till läkare. Diagnosen ställs också relativt ofta efter röntgenundersökning utförd av annan orsak, t ex huvudvärk, yrsel, akuta cerebrala symptom, trauma (incidentalom).

Om den initiala undersökningen är CT utförs MRT för att bättre karakterisera hypofysförändringen. I regel bör också oftalmologisk undersökning utföras. För basal utredning av hormonstatus se Tabell 1 (kapitel 9). För specifik utredning av hormonella brister se Tabell 2 och 3 (kapitel 9).

5.1.2 Behandling

Kirurgi

Absolut indikation för operation av dessa patienter är suprasellär växt med synpåverkan eller andra trycksymtom. Serumprolaktin måste kontrolleras före operation för att utesluta ett prolaktinom. Vid påtaglig visusnedsättning är akut operation påkallad.

Diabetes insipidus uppträder hos 10-20 % av patienter efter operation och blir bestående hos 2-5 %. Andra postoperativa komplikationer förekommer hos mindre än 10 % av patienterna och inkluderar bl. a. likvorläckage, övergående hyponatremi (SIADH), meningit och sinuit.

Strålbehandling

Strålbehandling kan övervägas om patienten inte är lämplig för kirurgi, men man är tillbakahållande om diagnosen är osäker eller patienten har full hypofysfunktion. Strålbehandling ges inte rutinmässigt efter operation för att minska risken för recidiv men kan komma ifråga vid progress av tumörrest eller recidiv där reoperation ej är möjligt. För närmare beskrivning av fraktionerad strålbehandling med fotoner, gammaknivsbehandling respektive protonstrålbehandling se strålbehandlingskapitlet.

Expektans

I frånvaro av synpåverkan eller trycksymtom kan expektans med kontroll av visus och synfält och/eller MRT med 6 till 12 månaders intervall vara rimligt. I mycket

sällsynta fall av aggressiva hypofystumörer kan kemoterapi (Temozolamide) ges vid specialklinik. I övrigt finns ingen medicinsk terapi som är effektiv på dessa tumörer. Operation kan övervägas om tumören ökar i storlek och förväntas ge synpåverkan inom en nära framtid.

5.1.3 Uppföljning

Visus och synfält förbättras oftast direkt efter operationen. En första undersökning görs vanligtvis inom 1 vecka efter operationen (om synpåverkan preop), och sedan efter 3 till 6 månader, beroende på om synen är förbättrad eller inte. I fortsättningen måste intervallet mellan synundersökningar väljas beroende på flera faktorer. Vid misstanke om recidiv eller kvarvarande tumör och nedsatt visus bör undersökning ske var 6:e till 12:e månad. Vid förbättring glesas kontrollerna ut, vid försämring minskas intervallet. Alla patienter med tidigare synpåverkan bör följas regelbundet, inledningsvis 1 gång per år. I samråd mellan Svenska Hypofysgruppen och Sveriges Ögonläkarförening har arbetet påbörjats att skapa gemensamma riktlinjer för ögonuppföljning. Dessa kommer att presenteras i det kommande nationella vårdprogrammet.

Hormonell uppföljning sker initialt efter operation (i regel postop dag 5 på neurokirurgen), samt efter ca 4-6 veckor vid endokrinologisk enhet. Observera att slutgiltig bedömning av eventuella hormonsvikter kan göras först efter 3-4 månader. Man bör beakta att hormonsvikter kan debutera under lång tid efter strålbehandling, men även efter operation. Lämpligt intervall för kontroller är inledningsvis 6 till 12 månader, därefter årligen.

Radiologisk uppföljning sker med MRT efter 3-6 månader om inte synkontroll eller operationsresultat föranleder en tidigare undersökning. Tidigare än före 3 månader är det svårt för radiologerna att bedöma vad som är postoperativa förändringar och vad kontrastuppladdning betyder. Om man inte ser någon tumörrest vid 3-6 månader kan fortsatta MRT-kontroller ske årsvis och därefter glesas ut. Om man ser en helt intrasellär rest vid 3-6 månader kan nästa kontroll ske efter ytterligare 6 månader. Har tumören/sellainnehållet då minskat eller är oförändrat kan fortsatta kontroller inledningsvis ske årsvis och senare glesas ut. Om det finns suprasellär tumör bör man fundera över reoperation eller kompletterande strålbehandling. Eventuellt ska man göra en ny kontroll efter ytterligare 3 månader innan åtgärd.

Om man upptäcker en tumörrest som tillväxer vid kontroller kan man överväga reoperation eller strålbehandling. Val av behandling styrs av tumörens växtsätt och utbredning samt av tekniska förutsättningar. Om patienten redan är hypofysinsufficient kan detta också inverka på val av terapi.

I vissa fall (äldre patient, klaustrofobi, pacemaker etc) kan patienten följas med synfältsundersökning enbart.

Dessa patienter bör följas upp under lång tid, då recidiv kan ta många år att utveckla. Risk finns också för utveckling av hypofyssvikt upp till flera år efter avslutad strålbehandling.

5.2 Incidentalom

Om hypofystumör upptäcks vid röntgenundersökning utförd av annan orsak än misstanke om hypofyssjukdom, benämns förändringen incidentalom (6).

Utöver anamnes och klinisk bedömning bör tumörerna utredas avseende både eventuell hormonöverproduktion respektive underfunktion. Vid makroadenom (≥ 1 cm i diameter) och/eller närhet till chiasma bör även synfältsundersökning utföras.

Substitution och/eller behandling ges enligt riktlinjer för endokrint inaktiva respektive hormonproducerande tumörer, se dessa avsnitt. Enligt senaste Endocrine Society Clinical Guidelines (6) bör mikroincidentalom (< 1 cm) följas kliniskt under flera år, MRT bör utföras ett år efter diagnos, om tumörstorleken är oförändrad kan nästa MRT utföras efter 1-2 år upp till tre år och därefter glesas ut om oförändrad tumörstorlek. Makroincidentalom bör följas kliniskt och biokemiskt avseende utveckling av ev hypofyssvikt efter 6 månader, därefter årligen. MRT bör utföras efter 6 månader och därefter årligen under tre år, därefter kan kontroller glesas ut om stabilt tillstånd. Förnyad synfältsundersökning bör utföras efter 6 månader, därefter årligen eller vid behov. Vid båda tumörtyperna bör förnyad hormonell evaluering utföras vid behov (tillväxt, kliniska symtom). Observera att det är större risk för tillväxt vid makroadenom.

I Up To Date mars 2019 (7) refererar man till studie från 1997 (8) där patienter med förändringar < 1 cm i diameter utvärderades kliniskt och biokemiskt avseende misstänkt förhöjd hormonsekretion utifrån klinisk bild. Att mäta endast s-prolaktin ansågs mer kostnadseffektivt än provtagning av multipla hormoner eller uppföljande MRT vid 6 respektive 12 månader, ett tillvägagångssätt som skiljer sig från Endocrine Society Guidelines. Man refererar vidare till rapport från 2008 (9) där man föreslår inga ytterligare prover om förändringen är 2-4 mm i diameter. Om förändringen mäter 5-9 mm föreslår man MRT årligen under 2 år, därefter glesare intervall om stabilt tillstånd.

6. HORMONPRODUCERANDE

HYPOFYSTUMÖRER

6.1 Prolaktin-producerande hypofystumörer (Prolaktinom)

Prolaktinom är den vanligaste av de hormonproducerande tumörerna. Den exakta incidensen i Sverige är inte känd då prolaktinom kan behandlas av flera specialiteter (fr.a. endokrinolog och gynekolog) och även hos privata vårdgivare. Än så länge är därför täckningsgraden långt ifrån fullständig i Hypofysregistret. Vid genomgång av patientlistor i Västra Götalandsregionen fann man 16 nya fall/miljon invånare/år (3). Större tumörer behandlas dock vanligtvis av endokrinolog. Prolaktinom är betydligt vanligare hos kvinnor, särskilt i yngre åldrar.

6.1.1 Utredning

De vanligaste symtomen är tecken på gonadsvikt – nedsatt libido, menstruationsrubbingar, infertilitet. Galaktorré (spontan eller provocerbar) förekommer. Risk för benskörhet och därmed frakturer finns om långvarig hypogonadism förelegat. Bentäthetsmätning bör utföras i dessa fall.

Hyperprolaktinemi föreligger när prolaktin överstiger det lokala laboratoriets referensvärden. Flertalet laboratorier har numera gått över till enheten mU/L vilket numeriskt skiljer stort från ug/L varmed det är av yttersta vikt att tex i remisser alltid ange enhet och referensområde. Fertila kvinnor har högre nivåer än äldre kvinnor, och högre än män.

Makroprolaktin kan ge höga prolaktinvärden utan typisk klinik. Normaliserade nivåer ses efter PEG-fällning. Den metod som används vid Akademiska Sjukhuset är dock inte känslig för makroprolaktinemi varmed PEG-fällning eller spädningsserie inte längre utförs per automatik då man under flera år inte påvisat några falskt förhöjda prolaktinnivåer. Akademiska Sjukhuset tar dock emot prover från kliniker under frågeställningen ”makroprolaktinemi” eller ”heterofila antikroppar” och gör då PEG-fällning.

Andra patologiska processer i hypofys/hypotalamusregionen kan leda till ökad frisättning av prolaktin, se nedan. Om prolaktin är > 250 ug/L (ca 5000 mU/L) är prolaktinom den troligaste diagnosen. Vid lägre nivåer måste andra tillstånd övervägas som orsak. Detta gäller framför allt vid makroadenom med måttligt förhöjt prolaktin (stjälkpåverkan). Farmakologiskt inducerad hyperprolaktinemi kan ge nivåer upp mot 100 ug/L (ca 2000 mU/L). Det finns också en positiv korrelation mellan tumörstorlek och prolaktinnivåer (10). Mikroadenom är vanligare hos kvinnor och riktigt stora tumörer (giant) är vanligare hos män.

Fysiologiska

- Graviditet, amning, samlag, stress, träning, sömn

Patologiska

- Hypotalamus/hypofys/stjälkpåverkan - granulom, infiltrations/inlagringssjukdomar, strålbehandling, Rathkes cysta, trauma, kirurgi, tumörer (kraniopharyngiom, germinom, metastaser, meningiom), hypofysit, blandtumör
- Primär hypothyreos

Systempåverkan

- Bröstkorg – trauma, kirurgi, bröstimplantat, piercing, herpes zoster, kronisk njursvikt, levercirrhos, strålning mot huvudet, epileptiska anfall

Läkemedel

- Anestesiläkemedel, antiepileptika, antidepressiva, antihistaminer, antihypertensiva, kolinergika, dopaminantagonister, dopaminsynteshämmare, östrogenpreparat, neuroleptika/antipsykotika, opioider mm

Övriga hypofysaxlar skall bedömas för att utesluta hypofysinsufficienser (särskilt gonadaxeln), Tabell 1.

Neurooftalmologiskt status skall bedömas, framförallt vid makroadenom.

Om utredning ej kan utesluta hypofysadenom görs MRT. Vid små tumörer <3 mm i diameter kan MRT ibland ej påvisa adenomet, inte ens vid dynamisk undersökning.

6.1.2 Behandling

Primärbehandling vid prolaktinom är perorala dopaminagonister oavsett tumörstorlek, prolaktinnivå eller invasivitetsgrad. För blandtumörer med samtidig prolaktinsekretion är operation förstahandsval i de flesta fall.

Farmakologisk behandling

Bromokriptin (Pravidel®) var tidigare det mest använda medlet och ges i låg dos, en halv tablett à 2,5 mg till kvällen under några dagar, sedan 1 tablett per dag under en månad, varefter prolaktinnivån kontrolleras. Bromokriptindosen ökas gradvis om normoprolaktinemi inte uppnås, en vanlig underhållsdos är 1,25 - 5 mg dagligen. Normaliseras prolaktin, normaliseras gonadfunktionen i regel inom några månader. Det stora flertalet patienter svarar på drogen. Patienter som ej tål bromokriptin (illamående/nästäppa) kan ha glädje av andra dopaminagonister som **kabergolin** (Dostinex®, Cabergoline®) och **kinagolid** (Norprolac®).

Kabergolin behöver ges endast 1-2 ggr per vecka och har visat sig ge mindre biverkningar än övriga dopaminagonister. Kabergolin har också bättre effekt än bromokriptin och används därför alltmer. Behandlingen inleds med 0,25 mg 2 ggr per vecka, därefter 0,5 mg 1-2 ggr per vecka under 1 månad, varefter

prolaktinnivån kontrolleras och dosen justeras vid behov. Vid stora tumörer kan doser upp till 2 mg per vecka, eller mer, komma till användning. Försiktighet vid upptrappning av dos vid mycket stora tumörer och bendestruktion pga risk för liquorläckage.

Mot bakgrund av tidigare rapporter om en ökad förekomst av hjärtklaffpåverkan hos patienter med parkinson som behandlats med ergot-deriverade dopaminagonister (fr.a. kabergolin) i höga doser och under lång tid, kan ekokardiografisk undersökning vara motiverad, särskilt vid långtidsbehandling och vid höga ackumulerade doser (11). Hittills finns det dock ingen studie som kunnat bekräfta kliniskt signifikant klaffpåverkan vid de doser man ger till patienter med prolaktinom.

6.1.3 Strålbehandling

Strålbehandling kan bli aktuellt vid tumörer som inte svarar på medicinsk behandling. Ofta rör det sig om stora tumörer som invaderar skallbasen, och där protonstrålbehandling kan vara fördelaktig, dels pga storlek och dels pga lokalisation.

6.1.4 Uppföljning

Vanligtvis uppnås en påtaglig volymreduktion av tumören med medicinsk behandling. Vid stabila prolaktinnivåer kan behandlingen nedtrappas och så småningom sättas ut under noggrann klinisk kontroll om normaliserade hormonnivåer efter minst 2 års behandling och i avsaknad av synlig tumör eller vid markant reducerad tumörmassa. Hos postmenopausala kvinnor med mikroprolaktinom och måttlig prolaktinstegring utan symptom kan man överväga att avstå från medicinsk behandling.

Om gonadfunktionen inte hämtar sig inom viss tid får behandling inledas med testosteron respektive östrogen.

I de flesta fall har dopaminagonist god effekt. Om patienten ej svarar på dopaminagonist, absolut inte tål dopaminagonist eller om hotande synpåverkan föreligger trots farmakologisk behandling är operation främsta alternativet, vilket vanligtvis väljs före strålbehandling.

6.1.5 Gynekologiska ställningstaganden

Ej barnönskan

Antikonception med valfri metod.

Barnönskan och mikroadenom

Inled med Pravidel®. Vid graviditet sätt ut Pravidel®. Klinisk kontroll under graviditeten, t ex genom telefonkontakt, utför synfält och ev. MRT utan kontrastmedel vid symptom som tyder på tumörtillväxt. Prolaktin skall ej följas. Prolaktin stiger ca 10 ggr under en graviditet. Kontrollera prolaktin och utför ny MRT efter avslutad amning.

Barnönskan och makroadenom

Behandla patienten till normala prolaktinvärden och normala menstruationer under ett år före graviditet. När graviditet konstaterats, sätt ut Pravidel®, ögonstatus utförs varje månad till var tredje månad. MRT utan kontrastmedel utförs vid symtom på tumörtillväxt. Vid invasiva tumörer - behåll Pravidel® i låg dos, t ex 1,25 - 2,5 mg 2 ggr dagligen under graviditet och amning. Bromokriptin (Pravidel®) är den dopaminagonist som hittills visats ofarligt för fostret under graviditet. Likartad erfarenhet, men mer begränsad finns av kabergolin, varför bromokriptin varit förstahandspreparatet för en patient som önskar bli gravid. Erfarenhet av kabergolinbehandling under graviditet ökar dock och tycks inte innebära större risker jämfört med bromokriptinbehandling. Symtomgivande tumörvolymsökningar är ovanliga och uppträder i så fall tidigt i graviditeten. Makroprolaktinom bör skötas vid specialistmödravård i samråd med läkare med erfarenhet av makroprolaktinom. Kontrollera prolaktin och utför ny MRT efter avslutad amning.

6.2 GH-producerande hypofystumörer (Akromegali/Gigantism)

I Svenska Hypofysregistret ses en incidens av GH-producerande hypofystumörer på närmare 4 nya fall/milj invånare/år från 1991 och framåt. För akromegali är täckningsgraden i registret god och stämmer väl överens med vad som finns rapporterat i litteraturen. Lika många män som kvinnor insjuknar och medianåldern i Hypofysregistret är 51 år vid diagnos (49 för män och 53 för kvinnor). Unga individer där epifyslinjerna inte hunnit slutas än utvecklar gigantism.

6.2.1 Utredning

Flertalet patienter har haft symtom i flera år före diagnos. Många av symtomen, särskilt förändringar i utseendet, utvecklas under lång tid. Patienterna kan t.ex. ha sökt och behandlats för hypertoni, diabetes, huvudvärk, ledbesvär, svettningar, snarkningsbesvär, sömnapné, tandbesvär, karpaltunnelsyndrom (12).

IGF-1 över övre referensgräns för åldern inger stark misstanke om akromegali i kombination med kliniska symtom misstänkta för akromegali och påvisad hypofystumör. Vid provtagning av GH kl 08.00-12.00 var 30:e - 60:e minut är ett medelvärde $>2,5 \mu\text{g/L}$ i de flesta fall patologiskt. Glukosbelastning bekräftar diagnosen men behöver inte utföras om diagnosen anses helt säkerställd. Stora variationer i GH-nivåer föreligger pga kön och ålder (högre nivåer hos kvinnor än hos män, sjunker med åldern hos båda könen). GH på morgonen kan hos unga kvinnor vara rejält förhöjt utan att vara patologiskt. Ett omätbart spontant GH-värde (eller $< 1 \mu\text{g/L}$) utesluter i princip akromegali. Analysera alltid prolaktin då blandtumörer är relativt vanligt. Vid diagnostiserad akromegali bör även annan sjuklighet utredas, såsom hjärtkärlsjukdom (EKG, ekokardiografi), diabetes mellitus, hypertoni, hyperlipidemi (13).

För basal provtagning avseende övriga hormonaxlar se Tabell 1. För detaljerad provtagning och belastningar se Tabell 2 och 3. MRT utförs alltid, och vanligen även oftalmologisk undersökning.

6.2.2 Behandling

Behandling bör inledas och skötas av specialkunnig endokrinolog/centrum och föregås vanligtvis av multidisciplinär rond.

Kirurgi

Kirurgisk behandling av hypofystumören är förstahandsterapi i de flesta fall. Undantag är patienter som inte klarar kirurgi. Behandlingsmålet är klinisk förbättring av symtom med normalisering av IGF-1. Bot anges i stora serier vid makroadenom till 40-60 %, och vid mikroadenom till 70-90 %.

Utvärderingen är klinisk och biokemisk och bör ske tidigast 3 månader efter kirurgi. MRT bör också göras postoperativt efter 3-6 månader för att ha en utgångsbild vid senare kontroller.

Om kirurgi inte botar patienten överväg reoperation, farmakologisk behandling eller strålbehandling. Dessa fall bör diskuteras vid multidisciplinär hypofysrond.

Farmakologisk behandling

I första hand behandling med långverkande **somatostatinanalog** (Sandostatin®, Somatuline®), vilket ger effekt i ca 60-70 % av fallen. Man får räkna med att steady state uppnås först 3 månader efter insatt behandling eller dosökning.

Ett alternativ till behandling med somatostatinanalog utgörs av **pegvisomant** (Somavert®) som är en perifer GH-antagonist. Preparatet ges som subkutan injektion en gång per dag och har i de flesta fall mycket god effekt, majoriteten av patienterna får normalisering av IGF-1 nivåerna. Indikationen är i första hand tumörer som inte är välkontrollerade trots operation och/eller strålbehandling, inte är lämpliga för kirurgi eller som inte svarar på somatostatinanalog, eller om patienten inte tål somatostatinanalog. Någon effekt på hypofystumören i sig har inte preparatet, till skillnad från somatostatinaloger som hämmar insöndringen av GH och i viss utsträckning minskar tumörvolymen. I utvalda fall kan man ge kombinationsbehandling med somatostatinanalog och pegvisomant.

I vissa fall kan man pröva preparat med **dopaminliknande** effekt (bromokriptin, quinagolid eller kabergolin) enbart eller i kombination med somatostatinanalog. Dopaminagonister kan normalisera IGF-1 nivåerna i upp till 10-20 % av patienter med aktiv akromegali, särskilt vid mild sjukdom eller vid samtidig förekomst av ökad prolaktinsekretion (blandtumör).

Det senaste tillskottet är en somatostatinanalog med hög affinitet för sstr5 (Pasireotid, Signifor®) som i studier visat sig medföra en normalisering av IGF-1 i högre omfattning än oktreotid. Man ser dock även försämring av glukosnivåer i större utsträckning, sannolikt pga annan effektprofil på insulin/glukosnivåer.

Strålbehandling

Indikationen är invasivt växande tumörer som inte går att bota kirurgiskt och patienter som inte svarar på medicinsk behandling. Beroende på tumörstorlek och utbredning kan gammaknivsbehandling, fraktionerad strålbehandling med fotoner eller protoner övervägas. Det tar lång tid innan effekt av strålbehandling inträder

och patienten kan behöva stå kvar på medicinsk behandling under denna tid. Se närmare i kapitel 11 om strålbehandling.

Långtidsuppföljning

Om patientens tycks vara botad av kirurgi, kontrollera årsvis i fem år, sedan eventuellt glesare kontroller av GH och IGF-1 samt klinisk kontroll av symtom. Kontroller skall aldrig släppas helt då recidivrisk finns. Om GH eller IGF-1 stiger, utför ny MRT. Beakta ökad risk för fr a hjärt/kärlsjukdom och diabetes mellitus. Ökad frekvens av andra tumörer är mer omtvistad.

6.3 ACTH-producerande hypofystumörer (Mb Cushing)

Incidensen i Hypofysregistret från 1991 och framåt är ca 1,8-2 nya fall/miljon invånare/år. Betydligt fler kvinnor än män insjuknar (förutom hos barn där det är vanligare hos pojkar). Medianåldern i Hypofysregistret är vid diagnos ca 44 år hos både män och kvinnor. Tumörerna är ofta små, syns i vissa fall inte på MRT.

6.3.1 Utredning

Vid det klassiska Cushingsyndromet ses de katabola effekterna av kortisol på skelettmuskulatur, skelett och hud med muskelatrofi/-svaghet, osteoporos och hudatrofi/striae. Vidare noteras ansiktsrundning, buffalo hump, supraklavikulär utfyllnad, bukfetma, hirsutism, acne, röd ansiktsfärg, blåmärken och håravfall. Bland metabola effekter noteras hypertoni och nedsatt glukostolerans/diabetes typ 2. Vanliga symtom är minskad libido, impotens, menstruationsrubbingar, sömnstörningar samt psykiska besvär som kan vara uttalade. Hos barn ses hämmad längdtillväxt i kombination med viktökning.

För screening vid Cushings syndrom rekommenderas minst 2 dygnsamlingar kortisol i urin samt kort dexametasonhämningstest (snabbdexa). Ett enstaka kortisolvärde säger inte alltid så mycket då dygnsinsöndring kan vara förhöjd pga utslätning av den normala dygnsvariationen. Bestämning av ACTH kan vara vägledande för nivådiagnostik. Om screeningtester talar för Cushings syndrom bör patienten remitteras till endokrinolog med vana av dessa sjukdomar för fortsatt utredning, behandling och uppföljning. Utredningen är ofta komplex och kan förutom ovanstående omfatta dygnskurva kortisol (serum eller saliv), 2-dygns-dexametasonhämningstest eventuellt följt av CRH-belastning för att utesluta pseudoCushing och/eller ektopisk Cushing (14).

Vid misstanke om hypofysär Cushing utförs MRT över hypofysen. Patienter med hyperkortisolism där utredningen visat att sjukdomen är ACTH-beroende och MRT är negativ, skall utredas med sinus petrosus-sampling. Även i övriga fall med misstänkt hypofysär Cushing och små mikroadenom bör sinus petrosus-sampling utföras (utförs vid AS av specialkunnig neuroradiolog) för att i möjligaste mån säkerställa diagnos. Undersökningen syftar framförallt till nivålokalisering, sidolokalisering är mer osäker.

Vanligen utförs oftalmologisk undersökning, särskilt vid makroadenom.

För övrig hormonell utvärdering se Tabell 1 och för detaljerad provtagning och belastningar Tabell 2 och 3 (kapitel 9).

Vid hyperkortisolism bör annan sjuklighet beaktas såsom diabetes typ 2, hypertoni och osteoporos. Bentäthetsmätning rekommenderas vid Cushings syndrom. Kalk och D-vitamin bör sättas vid diagnos och i vissa fall kan bisfosfonater övervägas.

6.3.2 Behandling

Kirurgi

Kurativ behandling är i första hand kirurgisk. Ca 60-80 % initial bot i publicerade studier. Preoperativt kan farmakologisk sänkning av kortisolnivåer prövas, då patienter med normaliserade kortisolnivåer förväntas klara operationen bättre.

Farmakologisk behandling

Om det inte är möjligt att bota patienten med kirurgi eller kirurgi är olämpligt, och/eller i väntan på kirurgi eller effekt av strålbehandling är det väsentligt att pröva ut en lämplig medicinsk behandling för att få hormonnivåer under kontroll. Den medicinska behandling som hittills varit förstahandsbehandling och som fungerat bäst är Ketokonazol® och/eller metyrapon (Metopiron®). Både Ketokonazol® och Metopiron® är numera registrerade av HRA Pharma.

Under 2012 godkändes somatostatinanalogen (Pasireotide, Signifor®) för behandling av hypofysär Cushing. Studier har visat reduktion av urinkortisolnivåer hos ca 70 % och normalisering hos 20 %. En känd biverkan är stegring av glukosnivåer.

Strålbehandling

Stereotaktisk gammaläsion på KS, Solna kan vara effektivt i fall med små, väl lokaliserade tumörer och utgöra ett behandlingsalternativ till fraktionerad strålbehandling.

I svåra fall vid terapivikt kan adrenalektomi övervägas.

6.3.3 Uppföljning

Patienter där kortisolnivåer ej varit normaliserade preoperativt behöver vanligen en ganska lång period med kortison-nedtrappning, månader till år, för att restituera en normal insöndring av ACTH från kortikotrofa celler som supprimerats av kortisol under Cushingsjukdomen. En del patienter kvarstår på livslång kortisonbehandling.

Patienter med Cushings sjukdom kan fortsätta att må dåligt lång tid även om patienten är botad. Studier finns som visar att patienter kan ha kvar kognitiva störningar många år efter bot och flera av patienterna kan vara i behov av neuropsykiatrisk utredning. Patienterna följs i regel livslångt främst på grund av recidivrisk.

6.4 TSH-producerande hypofystumörer

Dessa tumörer är mycket sällsynta och utgör endast någon procent av samtliga hypofystumörer. Vid klinisk misstanke och avvikande laboratorieprover (förhöjda tyroxinnivåer perifert i kombination med icke suppresserat TSH) diskussion med endokrinolog vid specialklirik. I första hand bör laboratorieinterferens med heterofila antikroppar uteslutas. Man bör också beakta möjligheten av tyreoidahormonresistens. Det är inte ovanligt att patienterna kan ha fått behandling för tyreotoxikos långt innan de fått rätt diagnos.

En sammanställning ur Hypofysregistret av de 28 fall som diagnosticerats i Sverige 1990-2010 visar att 17 var kvinnor och medelåldern var 56 år vid diagnos. 16 hade makroadenom och hos 13 förelåg samproduktion med prolaktin och/eller GH. 8/28 hade initialt behandlats som primär hypertyreos (15).

6.5 Gonadotropinproducerande hypofystumörer

FSH eller FSH/LH-producerande hypofystumörer med kliniskt signifikant stegring av gonadotropiner är än mer sällsynta. Betydligt vanligare är att endokrint inaktiva hypofystumörer vid immunhistokemisk färgning uttrycker gonadotropinerna LH, FSH eller den alfa-polyeptidkedja som är identisk i LH, FSH och HCG. Vid förhöjd FSH koncentration i blodet kan testikulär förstoring ses hos män och samtidig förhöjd LH sekretion kan leda till höga testosteronnivåer. Hos postmenopausala kvinnor ses inga specifika symtom, fertila kvinnor kan få symtom på ovariell hyperstimulering. Vid misstanke kontakt med endokrinolog vid specialklirik.

7. KRANIOFARYNGIOM

Kraniofaryngiom utgör 9 % eller 2-5 % av intrakraniella tumörer hos barn. Diagnosen förekommer i alla åldrar med två ålderstoppar ca 5-15 år resp 50-75 år. Det finns två subtyper med olika morfologiska och molekylärgenetiska karakteristika, adamantinomatös och papillär. Den adamantinomatösa varianten förekommer oftare hos barn, medan den papillära förekommer oftare hos vuxna. (16). Det papillära kraniofaryngiomet drivs ofta av BrafV600E mutation (17, 18). Incidensen anges i litteraturen till 0,5-2 nya fall/miljon invånare/år. En incidens upp mot 2 nya fall/miljon/år är också vad vi ser i Svenska Hypofysregistret.

7.1.1 Utredning

Tumörer som debuterar hos yngre barn är oftast mer aggressiva och växer fortare. Debutsymtom är ofta intrakraniell tryckstegring, hydrocefalus, huvudvärk, illamående eller synpåverkan men kan också vara hypothalamiska symtom. Hos barn ses avstannad längdtillväxt och försenad pubertet. Diabetes insipidus är ett vanligt symtom vid insjuknandet.

Utredning med MRT är nödvändig före operation. Då tumörerna har förkalkningar i ca 60 % av alla fall utförs CT vid misstanke om kraniofaryngiom. Synfältsundersökning bör utföras preoperativt och det är även önskvärt med endokrin utvärdering men detta kan inte alltid göras pga akut insjuknande. En basal provtagning bör hinnas med och kompletteras med osmolalitet i serum och urin.

Provtagning som vid övriga hypofystumörer, för basal hormonell utvärdering se Tabell 1.

Den definitiva diagnosen fastställs vid histopatologisk undersökning. BrafV600E mutationsstatus bör undersökas i papillära kraniofaryngiom eftersom patienterna med denna variant kan vara potentiella kandidater för mutant Braf-riktad farmakologisk behandling (17, 19).

7.1.2 Behandling

Kirurgi

Kirurgi är förstahandsbehandling, total eller subtotal beroende på växtsätt. Radikalitet är en avvägning gentemot risk att skada hypothalamiska och andra närliggande strukturer.

Strålbehandling

Strålbehandling är aktuellt för behandling av kvarlämnade tumörrester och recidiv. Tumörkontroll och överlevnad vid total resektion är jämförbar med subtotal resektion kombinerad med postoperativ strålbehandling. Vanligtvis ges fraktionerad strålbehandling på grund av stora tumörer eller tumörrester (20, 21).

Behandling av enstaka cystiska portioner eller recidiverande cystor kan ske genom intrakavitär yttrium behandling vilket för närvarande ges vid universitetssjukhuset i Linköping.

Farmakologisk behandling

Se ovan angående behandling med mutant Braf-riktad farmakologisk behandling vid BrafV600E-mutation, där kombinationsbehandling med en BRAF- och MEK-hämmare kan vara aktuellt.

7.1.3 Uppföljning

Uppföljning bör ske hos endokrinolog med tillgång till specialister i neurokirurgi och oftalmologi. Utvärdering av hypothalamus-hypofysfunktion bör göras efter ca 2-3 månader. Många patienter får en total hypofysinsufficiens med diabetes insipidus.

Hos barn måste tillväxt och pubertetsutveckling hanteras.

Hypothalamisk fetma är ett stort problem och ses hos åtminstone hälften av patienterna. Sannolikt mer uttalad vid omfattande kirurgi med risk för skada på hypothalamiska strukturer. Alla patienter med kraniofaryngiom skall därför så tidigt som möjligt träffa specialkunnig dietist.

Det pågår diskussioner både nationellt och regionalt hur man kan erbjuda denna grupp av patienter neuropsykiatrisk expertis.

Radiologisk uppföljning sker med MRT, initialt tätare undersökningar än vid andra typer av hypofystumörer, då cystor kan utvecklas relativt snabbt. Livslång uppföljning är oftast nödvändig.

8. UTREDNING AV HYPOFYSFUNKTION VID

ANDRA TILLSTÅND

Strålbehandling, cytostatikabehandling

Tidigare strålbehandling mot hypofysområdet eller cytostatikabehandling kan ge upphov till hypofyssvikt, i första hand brist på tillväxthormon. Framförallt gäller detta barn och unga. Ett stigande antal ses till följd av mer framgångsrik cancerbehandling. På en del ställen har särskilda centra inrättats då flera discipliner kan komma att bli involverade. Se kapitlet "Endokrinologi – hypotalamus, hypofys och tyreoida" i nationella vårdprogrammet Långtidsuppföljning efter barncancer, publicerat 2016 och reviderat 2019 (22).

Traumatisk hjärnskada (TBI = traumatic brain injury) och Subarachnoidalblödning (SAH = subarachnoid haemorrhage)

Ett flertal studier finns rapporterade under senare år. I vissa fall har dessa tillstånd resulterat i hypofyssvikt, sannolikt dock inte i så stor utsträckning som de första studierna påvisade. Utredning sker på samma sätt som vid utredning av misstänkt hypofyssvikt vid hypofystumörer. Observera att förändringar inte behöver vara synliga vid CT eller MRT, något entydigt samband tycks inte finnas mellan skadans svårighetsgrad och eventuell hypofyssvikt samt att hypothalamiska skador förekommer i större utsträckning jämfört med övrig hypofyssjukdom.

Ett nationellt förslag till basal utredning har publicerats i Läkartidningen 2012 (23).

Inflammatoriska förändringar i hypofysområdet

Inflammatoriska förändringar kan på MRT visa sig som t ex förtjockning av hypofysstjälken. Kliniskt är diabetes insipidus mer vanligt förekommande än vid framlobstumörer. Övrig klinik och laboratorieparametrar får styra utredning och eventuell behandling. Vad gäller hypofysfunktionen utreds den på samma sätt som vid övriga tillstånd. Analysera IgG4 i blod vid misstänkt IgG4-hypofysit. Sannolikt är detta ett underdiagnostiserat tillstånd och allt talar för att vi kommer att hitta fler fall av hypofysit vid ökad användning av Ipilimumab.

9. HORMONELL UTREDNING

Hypofysens funktion kan påverkas såväl av en växande hypofystumör som av ett operativt ingrepp eller en strålbehandling. För att utreda hypofysens funktion används ett flertal basala prover och tester. Utredningen syftar till att få utgångsvärden preoperativt och att bedöma om patienten sviktar i någon eller några av dessa ”hormonaxlar” och eventuellt behöver substitution. Inför en operation är det också önskvärt att veta om överproduktion föreligger. Prolaktin måste alltid tas vid diagnos för att bedöma om prolaktinom föreligger. Förstahandsbehandling är i så fall farmakologisk.

Tabell 1 Basal provtagning

Kan utföras vid vårdcentral eller mindre enhet före vidareremittering.

Gonadaxeln	Kvinnor: LH, FSH, östradiol, SHBG, prolaktin Män: LH, FSH, testosteron, SHBG, prolaktin
Kortisolaxeln	ACTH, u-kortisol, kortisol kl 08.00 ostressat morgonprov > 350 nmol/L motsäger vanligen ACTH/kortisolsvikt
Tyreideaaxeln	TSH, fT4, fT3
GH-axeln	GH, IGF-1
ADH-brist	s-osmolalitet, u-osmolalitet

Tabell 2 Utvidgad provtagning

Kortisolaxeln	Kortisolkurva kl 08.00, 20.00, 24.00, 04.00 alt salivkortisol kl 08.00 och 23.00 (kan ske polikliniskt) Huvudsyfte att studera dygnsrytmik och ev. förekomst av låga/höga värden. Vid normal dygnsrytm lägsta nivåer sen kväll/natttid.
GH-axeln	GH-kurva kl 08.00-12.00, (1 prov var 30:e eller 60:e minut) Vid misstanke om överproduktion: ett enstaka värde <1.0 ug/L talar emot diagnosen akromegali
Androgenbrist hos kvinnor och vid Cushingutredning	DHEA-SO ₄ , androstendion. Låga värden vid binjurebarksvikt. Höga nivåer kan ses vid överstimulering av binjurebarken.

Tabell 3 Belastnings-stimulationstester

(Utförs vid behov på endokrinologisk avdelning/mottagning)

OBS! Beträffande detaljer om utförande och tolkning och metoder var god se lokala anvisningar alt. särskilda PM. Uppsala Örebroregionens PM ligger sedan 2018 på Svenska Endokrinologföreningens hemsida.

<u>Gonadaxeln</u>	
GnRH belastning	Test för insöndring av gonadotropinerna FSH och LH. Används relativt sällan.
<u>Kortisolaxeln</u>	
1 - Lågdos Synacthen 1 µg	1 ml, 0,25 mg/ml spädes i 250 ml NaCl. Ta 0-prov och spruta sen 1 ml av blandningen (ca 1 µg/ml) iv. Prov tas sedan 30 min och 40min efter injektionen. S-kortisol > 450 nmol/L efter Synachtentest tyder på normal hypofys/binjureaxel.
2 - Synacthen test 250 µg	Alternativ till lågdos. Ta 0-prov. Ge 1 ml (0,25 mg) Synacthen iv, prov tas vid 0, 30 och 60 min. I övrigt se ovan.
Insulinbelastning (ITT)	Användes som "stresstest" för hypofysen. En hypoglykemi framkallas med insulin. GH och/eller kortisol-svaret analyseras. I övrigt se ovan.
Dexametasonhämningstest	
1. "Snabbdexa"	För utredning av Cushings syndrom Vanligt, enkelt och värdefullt test. Prov tas för s-kortisol kl 08.00, 1 mg dexametason ges peroralt kl 23.00 och s-kortisol mäts på nytt kl 08.00 nästa morgon. Normalt är att kortisolvärdet sjunker till < 50 nmol/L.
2. Lågdos dexametason (2 dygns)	Användes (0,5 mg x 4 i 2 dgr) för diagnostik av Cushingsyndrom.
3. Dexametason/CRH-test	Som ovan, samt avslutas med CRH-injektion. Användes för att skilja hypofysberoende Cushing från pseudo-Cushing.
CRH-belastning	Användes för att skilja ektopisk Cushing från hypofysberoende Cushing.
Sinus petrosus sampling	Användes för <i>nivådiagnostik</i> vid misstänkt ACTH beroende Cushing. Kan även ge viss vägledning om <i>sidolokalisation</i> .

<p><u>Tyreoideaaxeln</u> TRH belastning</p>	<p>Test av TSH insöndring. (Vid <i>akromegali</i> kan man se en abnorm GH ökning efter TRH. Vid <i>prolaktinom</i> ses ej någon prolaktinstegring. Vid <i>TSH-om</i> ses inte någon TSH stegring).</p>
<p><u>GH-axeln</u> Insulinbelastning (ITT)</p> <p>GHRH-argininbelastning</p>	<p>Användes som "stresstest" för hypofysen. En hypoglykemi framkallas med insulin. GH och/eller kortisol-svaret analyseras. GH-stegring till < 3 ug/L talar för uttalad GH-brist.</p> <p>Test av GH insöndring vid misstanke på GH brist. Används allt mer och framför allt när insulinbelastning inte kan utföras. Starkt BMI-beroende test. Kan vara normal vid hypothalam skada.</p>
<p>Glukosbelastning</p>	<p>Användes för bedömning av abnorm GH insöndring vid misstänkt akromegali eller för bedömning av bot av akromegali. Hos friska personer faller GH till < 0,4 ug/L (med högkänslig metod) vid tillförsel av glukos.</p>
<p><u>ADH-sekretion</u> Törstprov</p>	<p>Vikt samt upprepade mätningar av s+u-osmolalitet under törst. Kan avslutas med Minirintest. Användes för att fastställa ADH-brist.</p> <p>Co-peptin analyseras vid ett par universitetssjukhus. Kontakta det egna laboratoriet eller Klinisk Kemi, Akademiska för närmare information.</p>

10. VÅRD PÅ NEUROKIRURGISK AVDELNING

Hypofysregistrets blankett "kirurgisk behandling" ifylls av ansvarig neurokirurg

1 Planerad inläggning - patienten är utredd, eventuell medicinering pågår

Inkomstprover (blodstatus, glukos, Na, K, krea, alb, CRP, PK, INR, APT-t + S-osmolalitet)

Vikt

Journalhandling från inremitterande

Endokrinologkonsult vid behov, särskilt om patienten ej träffat endokrinolog före inläggning

Visus- och synfältsundersökning om nödvändigt (d v s makroadenom där ögonundersökning ej gjorts senaste veckan)

2 Akut inläggning - om endokrinutredning inte är gjord tas följande prover utöver vanliga "inkomstprover"

FSH, LH

Östradiol, kvinnor (premenopausala kvinnor)

Testosteron, män

SHBG

Prolaktin

ACTH

S-kortisol kl 08.00

U-kortisol dygnsmängd vid behov

TSH, fT4, fT3

GH, IGF-1

Endokrinologkonsult och ögonundersökning vid behov

MRT beställs om sådan undersökning ej följer med patienten
MR navigation vid mikroadenom och reoperation.

10.1 Kortisonsubstitution vid operation av hypofystumörer

Detta substitutionsschema ges vid alla operationer av hypofysen där man inte har för avsikt att ge steroider (Betapred®) i högdos.

Operationsdagen	Solu-Cortef® 100 mg x 2 i v
Dag 1-3	tabl Hydrokortison® 20 mg 1 + 1 + 0 + 0
Dag 4	tabl Hydrokortison® 20 mg 1 + 1/2 + 0 + 0
Dag 5 <i>OBS – Prover före tablettintag</i>	tabl Hydrokortison® 20 mg 1/2+ 1/2 + 0 + 0

Patienten följer detta schema och kvarstår vanligtvis från utskrivning på 20 mg ½ tablett kl 08 och ½ tablett kl 14 fram till endokrinologisk utvärdering. Dessa doser kan skilja sig något och även nedtrappning men det är viktigt att patienten inte tar sin andra dos kortison senare än eftermiddag då det kan medföra sömnsvårigheter. Vid Mb Cushing får speciell bedömning göras, så att nedtrappning av kortisonet ej sker för snabbt.

Om s-kortisol på morgonen är > 300 nmol/L (föutsatt att hydrokortison ej givits före provtagning) kan kortison troligen utsättas. Bör bedömas av endokrinkonsult. Se separat PM i Appendix 2. Nedtrappning kan övervägas vid s-kortisol 200-300 nmol/L beroende på övrig hormonell situation. Förse patienten med kortisonkort samt ge allmän information vid fastställd kortisolsvikt.

Om Betapred® ges i högdos får man trappa ned detta och gå över till Hydrokortison när så bedöms lämpligt.

10.2 Postoperativa kontroller

Dag 1

- BT, puls och neurologstatus enligt rutin. Pulsoximeter på i minst 4 timmar.
- Färg, fingerräkning 1 gång/timme i 6 timmar sedan var 3:e timme under första dygnet.
- Vätskebalansräkning: Timurin under första dygnet.
- Mobilisera till stol och toalett efter 4 timmar.
- KAD dras efter 1 dygn om urinmängderna är normala, vid vätskebalansrubning efter ordination. Timurin.
- Vid fulldos Betapred® tas B-glukos x 6 första dygnet.
- Antibiotikaproylax intraoperativt.

Dag 2 – 4

- Vikt, vätskelista, urinmätning dagligen. Balansräkning en gång per pass. Acceptera vätskebalans ± 1000 ml. Kontakta jousen om diures > 250-300 ml/timme i 3 timmar.

- Hb, EVF, Na, K, krea, alb, CRP, LPK (poly/mono) tages dag 1, därefter dagligen endast vid misstanke om vätskebalansrubbnig.
- Vid misstanke om vätskebalansrubbnig tages serum- och urinosmolalitet (stickprov) dagligen. Om diabetes insipidus (> 250-300 ml/timme i 3 timmar) utvecklas ges T Minirin® 60 µg, vanligen 1-2 ggr/ dygn.
- Natrium och S-osmolalitet dagligen.

Tamponad dras dag 2.

Observation av eventuellt liquorläckage (se nedan).

Dag 5-7

Remiss skrivs till endokrinolog på alla patienter som skall följas vid Akademiska Sjukhuset, Uppsala (akromegali, Mb Cushing, stora invasivt växande prolaktinom, TSH-om, FSH/LH-om, kraniofaryngiom samt vissa utvalda fall). Riktlinjer har fastslagits i Vårdprocessgruppen. Se särskilt PM i Appendix 2. Endokrinkonsult ordnar tillsammans med endokrinssk med uppföljning för de patienter som skall följas vid Endokrinsektionen, AS. Remiss skrivs även till endokrinolog på övriga patienter vid behov samt på patienter som inte träffat endokrinolog före inläggning på neurokirurgisk avdelning.

Vätskelista, urinmätning och daglig vikt till och med ca dag 5, längre om så anses motiverat.

Dag 5 tas vid ett tillfälle, kl 08.00 före tablettintag

- ACTH, Kortisol
- TSH, fT4, fT3
- FSH, LH, testosteron eller östradiol, SHBG
- GH, IGF-1
- Prolaktin vid postop prolaktinom

Av dessa prover är de avseende binjure- och tyreoideaaxeln nödvändiga då eventuell substitution måste insättas innan hemgång, övriga är av värde inför framtida hormonkontroller. Om patienten skrivs ut tidigare ombesörjs provtagning av mottagande hemortssjukhus. Se PM i Appendix 2.

I förekommande fall synfälts- och visusundersökning före hemgång.

Kortisolprovtagning och handhavande av kortisontillägg, se nedan.

Liquorläckage

Efter en operation av ett hypofysadenom finns en viss risk för liquorläckage. Symtom på detta är att en klar tunn vätska droppar från näsan eller ner i svalget. Läckaget ökar vid hosta, framåtböjning mm.

För att testa om det är liquor som rinner från näsan är numera den tillförlitligaste metoden att analysera beta-tracerprotein från nässekretet.

Obs! Tänk på att sekretionen i näsa och svalg normalt ökar i samband med måltid.

Vid liquorläckage finns risk för meningit och antibiotikabehandling bör sättas in.

Behandlingen går till en början ut på att avlasta såret så att en spontan läkning kan ske. Detta görs genom att man tappar ut liquor regelbundet. Man kan göra detta

genom att sätta in ett lumbaldränage och tappa ut liquor regelbundet (5-10 ml/timmen) i 4-5 dagar.

Om detta inte hjälper inom ca en vecka bör man överväga reoperation.

Kortisolprovtagning och handhavande av kortisontillägg

- Om patienten bedömts som kortisolsviktig och stått på kortison före operation, behålles Hydrokortison® och patienten skrivs hem med 20 mg ½ tablett kl 08 och ½ tablett kl 14.
- Om kortison har satts in i samband med operationen, skrivs patienten i regel hem med fortsatt medicinering, T Hydrokortison® 20 mg ½ tablett kl 08 och +½ tablett kl 14 (eller ½ tablett kl 08). Som vägledning tas morgonkortisol samt ACTH före tablettintag vid ett tillfälle före hemgång (se ovan). Viktigt att denna provtagning sker kl 08 för att få ett så korrekt värde som möjligt då framförallt kortisol uppvisar stor dygnsvariation med ett högsta värde vid 8-tiden på morgonen. Viktigt också att patienten får information att inte ta sin andra dos kortison senare än kl 14 då det kan påverka nattsömn.
- Om morgonkortisol är >300 nmol/L kan patienten i regel hemskrivas utan kortison eller med halverad kortisondos efter kontakt med endokrinolog.

Patient som opereras för ACTH-producerande hypofystumör

- Låt patienten kvarstå på T Hydrokortison® 20 mg kl 08 och kl 14.
- Lågt morgonkortisol och ACTH före tablettintag är prognostiskt gynnsamt.
- Återinsätt T Hydrokortison® enl ovan efter provtagning och invänta provsvar.
- Om laboratoriesvar talar för att patienten är botad, låt patienten behålla Hydrokortison® 40-30 mg dagligen till endokrinologisk utvärdering ca 4-6 v postoperativt.
- Om laboratoriesvaren inger misstanke om att patienten ej är botad, justera kortisonsubstitution i samråd med endokrinolog.

Vätskebalansrubbnings i samband med hypofysoperation

Diabetes Insipidus

Vid diabetes insipidus föreligger brist på ADH (antidiuretiskt hormon, vasopressin) och patientens njurar kan därför ej koncentrera urinen - detta medför att urinen får låg osmolalitet. Kroppen förlorar vatten och blodet blir därför koncentrerat - detta medför hög osmolalitet i serum och man kan se att värdena för Hb, EVF, albumin, kreatinin, Na i blodet ökar.

Diabetes insipidus kan uppkomma vid skador på bakloben eller hypothalamus. ADH bildas i sekretoriska neuron i hypothalamus och förs ned via hypofysstjälken till bakloben. Behandling av diabetes insipidus ges med ett syntetiskt ADH (Minirin®, Desmopressin®) som är en vasopressinanalogue med god effekt på njuren och ringa effekt på glatt muskulatur.

SIADH

I samband med hypofysoperation uppkommer ibland en övergående skada på bakloben eller stjärken - då kan lagrat ADH läcka ut från bakloben och patienten få överskott på ADH, d v s SIADH (syndrome of inappropriate secretion of ADH). Patientens njurar sparar nu för mycket vatten och osmolaliteten i blod sjunker, och osmolaliteten i urin blir hög (särskilt i relation till serumosmolaliteten), patientens urinvolymer blir liten, och kroppsvikten ökar. Detta tillstånd behandlas med vätskekarens (1000 ml vätska per os dagligen).

Efter några dagar upp till en vecka viker detta tillstånd. Motsatt bild (diabetes insipidus) kan då uppkomma om nybildning av ADH och frisättning av ADH från hypofysen inte äger rum, - t ex på grund av en bestående skada på bakloben och/eller hypofysstjärken/hypothalamus. I detta läge uppkommer då diabetes insipidus och behandling får ges med syntetiskt ADH.

Anm Eftersom denna risk för vätske- och elektrolytrubbning finns efter hypofysoperation är kontrollerna av vätskebalans och daglig vikt av stort kliniskt värde.

OBS att hyponatremi efter hypofyskirurgi kan vara tecken på kortisolsvikt, patienterna står dock i regel på behandling med hydrokortison postoperativt.

10.2.1 Uppföljning 1- 4 månader efter operationen

Patienterna som skall följas vid Akademiska Sjukhuset skall bedömas av endokrinkonsult och endokrin-sköterska på neurokirurgiska kliniken före hemgång och inplaneras för en första postoperativ kontroll efter ca 4-6 veckor vid Endokrinsektionen, Akademiska sjukhuset.

För patienter som vid den första postoperativa kontrollen skall följas upp vid hemortssjukhuset sker överrapportering enligt PM i Appendix 2. Vb skrivs konsultationsremiss till Endokrinsektionen även för dessa patienter samt för patienter som inte träffat endokrinolog före inläggning på neurokirurgisk avdelning.

Utöver basal provtagning samt ev. lågdos Synacthentest (om basalt kortisol < 300 nmol/L och/eller klinisk misstanke på kortisolsvikt) utförs inga belastningar vid denna tidiga kontroll. Efter ytterligare ca 3 månader sker en mer slutgiltig postoperativ genomgång t.ex. bedömning av GH-axeln. Vid lågdos Synacthentest skall kortison inte intagas på morgonen och helst inte på eftermiddagen innan. Vid fastställd kortisonsvikt skall patienten förses med kortisonkort samt få allmän information.

Övriga endokrinologiska basala prover enl Tabell 1.

- MRT hypofys (utföres vid hemorten alternativt vid AS) 3-6 månader efter operation. Utförs tidigare efter rekommendation från neurokirurgen.
- Synfälsundersökning, om inte normalt postoperativt, enligt rekommendation i epikrisen.

Neurokirurg kontaktar patienten per telefon ca 30 dagar postoperativt och informerar om PAD. Då fylls även blankett ”postop uppföljning 30 dagar” i för rapportering till Hypofysregistret. Enstaka patienter, tex postop kraniofaryngiom, kallas till återbesök på neurokirurgmottagningen.

11. STRÅLBEHANDLING

Hypofysregistrets blankett ”strålbehandling” ifylls av ansvarig onkolog eller endokrinolog för strålbehandling med fotoner, målet är att strålbehandling med protoner fylls i av ansvarig onkolog vid Skandionkliniken.

Gammaknivsbehandling fylls i på blanketten för kirurgi av ansvarig neurokirurg vid Gammaknivsenheten, KS, oavsett var i landet patienten bor.

11.1 Indikation för strålbehandling

Indikationen för strålbehandling och strålbehandlingsmodalitet diskuteras lämpligtvis vid MDK inklusive de sjukvårdsregionala MDK med onkolog närvarande.

Ofta ges strålbehandling till patienter som tidigare opererats och där hypofysinsufficiens föreligger.

Strålbehandlingsmodalitet (konventionell behandling med fotoner, gammakniv, eller protonstrålbehandling) bedöms primärt utifrån tumörstorlek och patientens ålder. Små tumörer behandlas företrädesvis med gammakniv och unga patienter med större tumörer med protoner. Innan val av fotoner eller protoner görs dock alltid en jämförande dosplan för att välja den teknik som är bäst för den individuella patienten.

11.2 Fraktionerad strålbehandling med fotoner

Behandlingen ges vid alla onkologkliniker i regionen. Den ges med patienten liggande i en individuellt utformad fixatur. Vanligtvis ges en dagsdos med 1,8 - 2,0 Gy, 5 dagar i veckan, till en totaldos mellan 45 och 50 Gy (ev 54 Gy). Strålmålets GTV (Gross Target Volume) brukar definieras som hypofysadenomet som det avgränsas på CT- och om möjligt med tillägg MR-undersökning. CTV (Clinical Target Volume) kan definieras med som GTV + 2 - 5 mm marginal (ICRU 50, ICRU 62). Dosplaneringen baseras på en CT-studie med 2 - 4 snittseparation. Behandlingen ges oftast med en tre-fälts-teknik med två motstående sidfält och ett framifrån snett infallande fält innefattande hypofysregionen. Strålbehandlingen sker vanligen polikliniskt.

Riskorgan: Nn. optici och chiasma opticus där strävan är att inte överstiga en dos på 54 Gy vid fraktionerad behandling.

11.3 Behandling med gammakniv

Gammaknivsbehandling ges vid Neurokirurgiska kliniken vid Karolinska Universitetssjukhuset, Solna. I gammakniven är ett antal källor med radioaktivt kobolt (^{60}Co) arrangerade i en halvsfär, 192 eller 201 källor i de senaste konstruktionerna. Samtliga strålar från dessa ^{60}Co -källor kan riktas mot ett gemensamt strålfokus. Storleken av strålvolymer kring fokus kan varieras genom att använda olika kollimatorstorlekar till strålkällorna. Vidare kan formen på dosfördelningen kring fokus ändras genom att man stänger strålgångarna för

strålkällor i olika sektioner av halvsfären ("varierande pluggmönster"). Patientens huvud fixeras så att strålmålet placeras i strålfokus. Man kan använda ett eller flera foci för att täcka olika målvolymer med önskad dos.

Behandlingen ges med patienten liggande, fixerad i en stereotaktisk ram eller mask. Under behandlingsdagen görs diagnostik, targetdefiniering, dosplanering och behandling. Strålbehandlingen ges mot adenomet i en fraktion där randdosen mot strålmålet kan ges med doser mellan c:a 10 – 20 Gy (ev högre randdos). Dosen centralt i strålmålet kan då bli upp till c:a 50 % högre. Isodosfördelningen är för små strålmål skarpt avgränsad med ett brantare dosfall mot omgivande normal hjärnvävnad än vad som är möjligt med andra behandlingstekniker. Den maximala behandlingsvolymen är vanligen 10 - 12 cm³. Gammaknivsbehandling ges med fördel till mikroadenom där volymen av strålmålet kan vara mindre än en cm³.

Strålbehandling med gammakniv kan upprepas mer än 1 gång men det bör gå tillräckligt lång tid mellan behandlingarna (ca 1½ - 2 år) då stråleffekten kan komma relativt sent.

Riskorgan: Nn. optici och chiasma opticus där strävan är att inte överstiga en dos på 8 Gy vid engångsbehandling.

11.4 Protonstrålbehandling

Protonstrålbehandling kan ges vid vissa fall av hypofystumör, särskilt i recidivsituationer, större tumörer (>2-3 cm i diameter) och vid närhet till chiasma/nn. optici. Behandlingen sker med sedvanlig fraktionering (se avsnitt om fotoner), alternativt med hypofraktionering om avstånd till känsliga organ tillåter detta.

Sedan 2015 utförs protonstrålbehandling vid den nationella Skandionkliniken i Uppsala. Skandionkliniken tar inte emot direkta remisser utan patienterna i Uppsala-Örebro ska remitteras primärt via remiss till Onkologikliniken vid Akademiska Sjukhuset i Uppsala eller via Onkologiska kliniken vid Universitetssjukhuset i Örebro för bedömning och för dosplanering.

En protonstråle har en räckvidd som är beroende av dess energi. Bortom den avslutande "Bragg-toppen", där den avgivna dosen är högst, fås ingen sekundär bestrålning mot normalvävnaden. Dosbelastningen i normalvävnaden är också lägre på vägen fram till Braggtoppen jämfört med fotonstrålning. Diagnostik och dosplanering för protoner görs i princip på samma sätt som för fotoner.

Behandlingen ges vanligtvis med 1.8-2 Gy(RBE) per fraktion och slutdos 46-54 Gy(RBE), dvs alltifrån 23 till 30 behandlingar, dvs med samma fraktioneringsmönster och slutdos som vid fotonbehandling. Lägre slutdoser ges vid icke-hormonproducerande tumörer (46-50 Gy(RBE)) och högre doser vid hormonproducerande tumörer (50-54 Gy(RBE)). Lägre slutdos bör också övervägas vid nedsatt syn.

Behandlingen ges polikliniskt alternativt kan patienten få plats på patienthotell.

Observera: För alla typer av strålbehandling av hypofysen föreligger risk att på sikt (många månader till flera år) utveckla hypofysinsufficiens. Det är därför angeläget att dessa patienter följs och kontrolleras under lång tid (många år) efter genomförd behandling.

11.5 Kraniofaryngeom

Val av strålteknik sker enligt rekommendationer för hypofystumörer (se ovanstående). Uppmärksamhet bör iakttas omkring cystiska tumörer som kan växa till sig under strålbehandlingen och behov för uttömning av cystvätska. Vanligtvis ges 1.8 Gy(RBE) till 54 Gy(RBE) där man vid nedsatt syn och påverkan av chiasma kan välja en lägre slutdos på 50-52 Gy(RBE).

Se kapitel 7 för mer information om kraniofaryngeom.

Referenser till strålbehandlingsavsnittet:

Becker G, Kocher M, Kortmann RD et al. Radiation therapy in the multi-modal treatment approach of pituitary adenoma. *Strahlenther. Onkol* 2002; 178(4): 173-186.

Blomquist E, Bjelkengren G and Glimelius B. The potential of proton beam radiation therapy in intracranial and ocular tumours. *Acta Oncol* 2005; 44: 862-870.

ICRU Report 50. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD (1993).

ICRU Report 62. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD (1999).

Mc Cord MW, Buatti JM, Fennell EM et al. Radiotherapy for pituitary adenoma: long term outcome and sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(2): 473-444.

Picozzi P, Losa M, Mortini P et al. Radiosurgery and the prevention of regrowth of incompletely removed non-functioning pituitary adenomas. *J Neurosurg* 2005; 102 (Suppl.): 71-74.

Radiosurgery Practice Guideline Initiative. Stereotactic Radiosurgery for Patients with Pituitary Adenomas. Practice Guideline Report #3-04 IRSA® (International RadioSurgery Association) Board of Directors. Issued in April 2004.

Verhey LJ, and Smith V. The Physics of Radiosurgery. *Seminars in Radiation Oncology* 1995; Vol 5 (3): 175

12. HISTOPATOLOGISK DIAGNOSTIK

Allmänt

En histopatologisk undersökning utförs på alla operationspreparat. Förutsättning för att ställa en histopatologisk diagnos är att vävnadsbiten som är tagen för histopatologisk undersökning är representativ för den patologiska förändringen.

Målet med en histopatologisk undersökning av ett operationspreparat från sella-regionen är att bedöma typ av patologisk process (hypofysadenom, en annan tumörtyp eller en annan patologisk process i sellaregionen) och för hypofystumörer att bedöma tumörtyp, uttryck av prognostiska markörer (mitoser, Ki67-index) och eventuellt prediktiva markörer. Prediktiva markörer kan till exempel vara uttryck av somatostatinreceptor hos patienter med akromegali som inte svarar på standardbehandling med somatostatinanalog (24, 25) eller MGMT-uttryck hos patienter med aggressiva hypofystumörer som är kandidater för behandling med Temozolomide (26).

Från 2019 finns ett särskilt patologiformulär i Hypofysregistret som kommer att fyllas i av neuropatologerna vid landets universitetssjukhus.

Preparatets omhändertagande vid operation

Under optimala förhållanden skall en del av den tillvaratagna vävnaden fixeras i formalin och paraffininbäddas och en del frysas. Därför är det önskvärt att alla operationspreparat från operationer som utförs vardagar före kl. 16.00 skickas färskt till Patologilaboratoriet. Det paraffininbäddade materialet sparas i befintliga arkiv och det frysta materialet i -80°C frys. Både det paraffininbäddade och det frysta materialet är en del av provsamlingsenheten vid Klinisk patologi, Akademiska sjukhuset som är en del av Uppsala Biobank. Vävnaden sparas i oändlig tid. Insamling och bevarande av vävnaden regleras av biobankslagen, Lag (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården. Mer information om detta finns på www.biobanksverige.se.

Om operationen sker mellan kl. 16.00 och 24.00 läggs preparatet i formalin och skickas till Patologen följande morgon. Om operationen sker efter kl. 24.00 bör ett färskt prov till frysning bevaras i kylskåp (obs! får ej torka ut) och skickas till Patologen tillsammans med formalinfixerat preparat morgonen därefter.

Om vävnadsmängden är minimal prioriteras alltid rutindiagnostik. Kirurgen kan även rekvirera intraoperativt fryssnitt i de fall när svar på sådant kan påverka operationsförloppet. Preparat från makroskopisk representativ tumörvävnad för fryssnitt skickas efter telefonmeddelande direkt till neuropatologens laboratorium, Akademiska sjukhuset, telefon 018-66 38 40 för omedelbar hantering och fryssnittning.

För varje preparat inklusive begäran om fryssnitt skickas en remiss till Patologilaboratoriet via Cosmic. Remissen för preparaten från hypofystumörer bör innehålla uppgifter om tumörens storlek, läge, infiltration i hypofys-närliggande strukturer, eventuella tidigare operationer inom området, eventuell preoperativ behandling (dopaminagonister, somatostatinanaloger, strålbehandling, annat). Utöver detta är information om den kliniska bilden, symtomtyp och

varaktighet samt hormonstatus av stort värde. Det är också viktigt med information om eventuella andra kända tumörer.

Hypofystumörer klassificeras enligt den senaste WHO-klassifikationen av endokrina tumörer och baseras på immunohistokemiskt påvisat hormonuttryck samt uttryck av hypofysspecifika transkriptionsfaktorer i tumörcellerna (16). Tabellen nedan visar en förenklad version av WHO-klassifikationen.

Tumour	Transcription Factor	Hormone(s)
Somatotroph adenomas	Pit-1	
Densely granulated somatotroph adenomas		GH, α -SU
Sparsely granulated somatotroph adenomas		GH
Lactotroph adenomas	Pit-1	PRL
Densely granulated lactotroph adenomas		PRL
Sparsely granulated lactotroph adenomas		PRL
Acidophil stem cell adenomas		PRL, GH
Mixed GH/PRL-producing adenomas	Pit-1	GH, PRL, α -SU,
Thyrotroph adenoma	Pit-1	β -TSH
Corticotroph adenomas	T-pit	
Densely granulated corticotroph adenomas		ACTH
Sparsely granulated corticotroph adenomas		ACTH
Crooke cell adenomas		ACTH
Gonadotroph adenomas	SF-1	β -FSH, β -LH, α -SU
Plurihormonal adenomas	Multiple	Multiple
Null cell adenomas	None	None

WHO-kriterier för malignitetsgradering av neuroendokrina hypofystumörer är oklara. Tumörerna som visar snabb tillväxt, påvisbar invasion vid MR (Knosp grad 3-4, invasion i ben, paranasala sinus), förhöjd mitotisk aktivitet och Ki67-index kategoriseras som ”hög-risk tumörer” (16).

I klassifikationen anges även fem histologiska subtyper av neuroendokrina hypofystumörer som kan ha potentiellt mer aggressivt beteende och dessa bör identifieras vid histopatologisk diagnostik:

- sparsely-granulated somatotroph adenom
- lactotroph makroadenom (särskild hos yngre män)
- silent corticotroph adenom
- Crook cells adenom
- plurihormonella Pit 1-positiva tumörer

Den senaste WHO-klassifikationen anger ingen cut-off vad gäller antal mitoser och Ki67-index, men rekommenderar att dessa parametra undersöks och rapporteras.

Malign hypofystumör, hypofyskarcinom är extremt ovanligt och kriterium för att ställa diagnosen hypofyskarcinom är påvisbara metastaser i och/eller utanför centrala nervsystemet (16).

För att a) ställa diagnos av ett hypofysadenom, b) bedöma tumörtyp, och c) bedöma malignitetsgrad (benign, atypisk, malign) utförs en panel av histologiska och immunhistokemiska analyser på snitt från det formalinfixerade och paraffinbäddade materialet. Analyserna inkluderar rutinfärgning med hematoxylin-eosin och immunhistokemi. Den immunohistokemiska analysen inkluderar antikroppar mot:

- neuroendokrina markörer, chromogranin A och cytokeratin Cam5.2, för att differentiera mellan ”sparsely” och ”densely granulated” tillväxthormonproducerande adenom
- hypofyshormoner (tillväxthormon, prolaktin, ACTH, TSH, FSH, LH)
- transkriptionsfaktorer Pit-1 (differentiering mot GH/TSH/PRL-celinjen), SF-1 (differentiering mot gonadotrof FSH/LH-celinjen) och T-Pit (differentiering mot adrenokortikotrofa celler)
- proliferationsmarkörer Ki67 och p53

Immunhistokemisk analys med antikroppar mot somatostatinreceptorerna och MGMT kan utföras i prediktivt syfte vid behov.

13. REFERENSER

1. Werner S et al. Endokrinologi. Liber 2015.
2. Svenska hypofysregistret, 2018. Årsrapport hypofysregistret. [online] Tillgänglig på: <https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/hypofystu-morer/hypofys_arsrapport_version2018-10-24.pdf> [2019-08-24].
3. Tjornstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosen T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *European journal of endocrinology/ European Federation of Endocrine Societies*, 2014;171(4):519-26.
4. Edal AL, Skjodt K, Nepper-Rasmussen HJ. SIPAP--a new MR classification for pituitary adenomas. Suprasellar, infrasellar, parasellar, anterior and posterior. *Acta radiologica*, 1997;38(1):30-6.
5. Micko AS, Wöhrer A, Wolfsberger S and Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification, *Journal of Neurosurgery*. 2015;122(4):803-11
6. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2011;96(4):894-904.
7. Snyder PJ. Incidentally discovered sellar mass (pituitary incidentalomas). Up To Date, March 2019
8. King JT, Justice AC and Aron DC. Management of incidental pituitary microadenomas: a cost-effectiveness analysis. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1997;82(11):3625-32
9. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2008;37(1):151-71
10. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2011;96(2):273-88.
11. Kars M, Delgado V, Holman ER, Feelders RA, Smit JW, Romijn JA, et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2008;93(9):3348-56.
12. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Andrea Utz, and Wass JA. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2014;99(11):3933-51
13. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2010;95(7):3141-8.
14. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(5):1526-40.
15. Onnestam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engstrom BE, Wahlberg J, et al. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary

- adenomas in Sweden. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2013;98(2):626-35.
16. Lloyd Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. World Health Organization classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017, pg 46-47
 17. Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, et al. Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nature Genetics*, 2014;46:161-5
 18. La Corte E, Younus I, Pivari F, et al. BRAF V600E mutant papillary craniopharyngiomas: a single-institutional case series. *Pituitary*, 2018;21:571-8
 19. Rostami E, Witt Nystrom P, Libard S, Wikstrom J, Casar-Borota O, Gudjonsson O. Recurrent papillary craniopharyngioma with BRAFV600E mutation treated with neoadjuvant-targeted therapy. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 2017;159:2217-21
 20. Clark AJ, Cage TA, Aranda D, Parsa AT, Sun PP, Auguste KI, Gupta N. A systemic review of the results of surgery and radiotherapy on tumor control for pediatric craniopharyngioma. *Child's nervous system*, 2013;29(2):231-8
 21. Becker G, Kortmann RD, Skalej M and Bamberg M. The role of radiotherapy in the treatment of craniopharyngioma - indications, results, side effects. *Frontiers of radiation therapy and oncology*, 1999;33:100-13
 22. RCC i samverkan, 2019. Vårdprogrammet för långtidsuppföljning efter barncancer. [online] Tillgänglig på: <<https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/barn/vardprogram/vp-langtidsuppfoljning-barncancer.pdf>> [2019-08-24].
 23. Rosen T, Burman P, Dahlqvist P, Dahm P, Eden-Engstrom B, Ekman B, et al. [Traumatic brain injury can cause pituitary deficiency. Suggestions for guidelines for assessment of pituitary function]. *Lakartidningen*, 2012;109(12):629-32.
 24. Gatto F, Feelders RA, van der Pas R, Kros JM, Waaijers M, Spruij-Mooij D et al. Immunoreactivity score using an anti-sst2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2013; 98: E66-71
 25. Casar-Borota O, Heck A, Schulz S, Nesland JM, Ramm-Pettersen J, Lekva T et al. Expression of SSTR2a, but not of SSTRs 1, 3, or 5 in somatotroph adenomas assessed by monoclonal antibodies was reduced by octreotide and correlated with the acute and long-term effects of octreotide. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2013; 98: E1730-39
 26. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Dekkers OM. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *European journal of endocrinology*, 2018;178(1):G1-G24

Referenser till strålbehandlingsavsnittet finns i anslutning till kapitel 11.

14. APPENDIX

14.1 Appendix 1

Gemensamt dokument från Svenska Hypofysgruppen och Svensk Neuroradiologisk förening

Radiologisk hypofystumörklassifikation enligt Knosp-S

Efter diskussion inom Svenska Hypofysgruppen inklusive medverkan av neuroradiolog har framkommit önskemål om en förändrad, förenklad och ur vetenskaplig synpunkt mer validerad rapportering av tumörklassifikationen.

En används SIPAP-klassifikationen (1) som är en klassifikation framtagen för magnetkameraundersökning och en utveckling av Knosp-klassifikationen (2). Ursprunglig Knosp-klassifikation har samma klassifikation vad gäller parasellär utbredning 0-4 som SIPAP. Internationellt har SIPAP ej fått samma genomslag som Knosp-klassifikationen.

Knosp-klassifikationen har nyligen modifierats (3) och den parasellära klassifikationen skulle kunna bli mer relevant med modifierad Knosp-klassifikation där parasellär grad 3 delas upp i 3A resp 3B, därför att det visats att risken för invasivitet i sinus cavernosus är betydligt högre för 3B jämfört med 3A, Bild 1.

SIPAP klassifikationen Anterior, Posterior och Inferior har begränsad klinisk relevans och därmed inte värdefullt nog att fortsätta ange i registret, det skapar bara onödigt brus som inte kommer användas för uppföljning. Därtill förbrukas onödig tid för neuroradiologer, endokrinologer och neurokirurger i denna registrering, vilket rentav leder till att tumörklassifikationen inte registreras alls. Däremot har den suprasellära graderingen en klar relevans vad gäller chiasmepåverkan, synpåverkan och även avseende risk/chans för radikalitet och liquorläckage, Bild 2.

Tumörvolym är ett viktigt mått och ger mycket mera information än bara mikro- och makroadenom som endast anger volym mindre eller större än 0,5 cm³ varför mått i mm i största diameter i tre vinkelräta plan, längd (a-p), bredd, höjd är nödvändigt för bättre jämförelser och för att följa tumörtillväxt.

Detta resonemang har lett till följande förslag avseende vad som skall anges i Svenska Hypofysregistret och vad som därmed också önskas som standard i neuroradiologiska utlåtanden angående hypofystumörer:

- Mått i mm i största diameter i tre vinkelräta plan, längd (a-p), bredd, höjd
- Modifierad Knosp avseende parasellär utbredning, se bild 1
- Suprasellära gradering enligt SIPAP, alltså en förenklad SIPAP (bara S), se bild 2

Således tumörvolym + Modifierad Knosp-S

Per Karlsson och Bertil Ekman




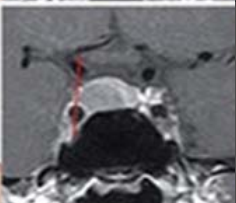



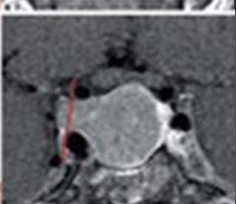

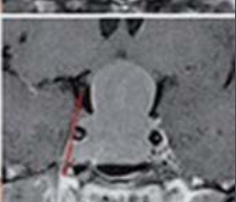

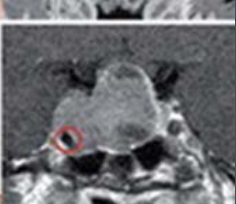
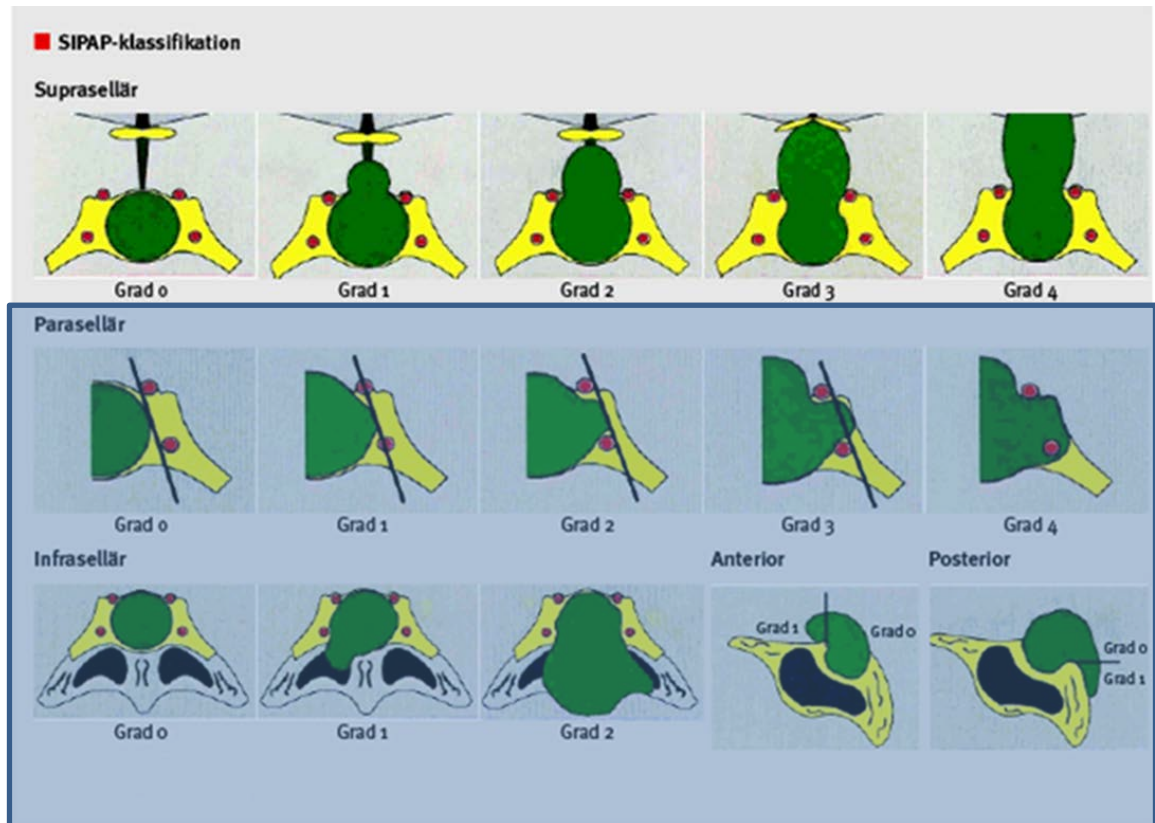
Bild 1. Modiferad Knosp		
<p>A</p> 		<p>Grad 0</p>
<p>B</p> 		<p>Grad 1</p>
<p>C</p> 		<p>Grad 2</p>
<p>D</p> 		<p>Grad 3A</p>
<p>E</p> 		<p>Grad 3B</p>
<p>F</p> 		<p>Grad 4</p>

Bild 2.



Referenser:

1. Edal AL, Skjöldt K, Nepper-Rasmussen HJ. SIPAP--a new MR classification for pituitary adenomas. Suprasellar, infrasellar, parasellar, anterior and posterior. *Acta Radiol.* 1997 Jan;38(1):30-6. PubMed PMID: 9059398.
2. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery.* 1993 Oct;33(4):610-7; discussion 617-8. PubMed PMID: 8232800.
3. Micko AS, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg.* 2015 Apr;122(4):803-11. doi: 10.3171/2014.12.JNS141083. PubMed PMID: 25658782

14.2 Appendix 2

Postop uppföljning inför utskrivning från Neurokirurgen av nyopererade hypofyspatienter

Konsultremiss skrivs i samband med inläggning på neurokirurgiska kliniken på de patienter som skall följas upp i Uppsala och vid behov på övriga patienter som behöver bedömas av endokrinolog under vårdtiden samt på patienter som inte träffat endokrinolog före inläggning på NK.

Patienter som skall följas upp i Uppsala

Alla Uppsalapatienter oavsett diagnos.

Alla (ej Örebro) patienter med nedanstående diagnoser skall initialt följas upp i Uppsala:

Akromegali, Mb Cushing, invasiva makroprolaktinom, TSH-om, FSH/LH-om kraniofaryngiom, vissa utvalda fall

Hormonprover tas vanligtvis dag 5 på NK före hemgång – TSH, fT4, fT3, ACTH, kortisol, FSH, LH, testosteron/östradiol, SHBG, GH, IGF-1 (prolaktin vid prolaktinom). Elektrolyter och vätskebalans följs under vårdtiden. Endokrinkonsult och endokrin-sköterska från mottagningen träffar patienten och ordnar med postop uppföljning på endokrinmott AS 4-6 v postop (se separat PM). Diktera kort remiss och bokningsunderlag – inled med ”Övertagning från Neurokirurgen”. Prover enligt ovan tas inför återbesöket, samt s+u-osm vb. Förse patienten med kontaktuppgifter till Endokrinmottagningen.

Konsulten överväger utsättning av Hydrokortison inför utskrivning från NK om morgonkortisol > 300 nmol/L (OBS ej tablettintag före provtagning). Konsulten överväger utsättning/reducering av dos om morgonkortisol 200-300 nmol/L beroende på övrig hormonell situation.

Förse patienten med kortisonkort vid nytilkommen kortisolsvikt samt ge allmän information.

Planera för Synachtenbelastning vb alt beredskap vid återbesöket.

OBS särskilda föreskrifter för kortisonsubstitution vid postop Mb Cushing.

Patienter som skall följas upp vid hemortssjukhuset

Alla patienter med icke hormonproducerande hypofystumörer.

Alla Örebropatienter oavsett diagnos följs upp i Örebro.

”Dag-5 prover” tas enligt ovan. Om patienten skrivs ut tidigare till hemortssjukhuset ombesörjs provtagning av mottagande endokrinolog vid hemortssjukhuset.

Överrapportering från neurokirurg skall ske direkt till endokrinkonsult på respektive hemortssjukhus helst vardagar och helst så tidigt som möjligt under dagen så att patienten kan komma till hemortssjukhuset och bedömas av endokrinolog dagtid för att om möjligt undvika inläggning. Ansvarig endokrinolog kan då planera för lämplig uppföljning.

Flertalet sjukhus i regionen kan ta emot patienterna redan efter 3 dagar förutsatt direktkommunikation mellan neurokirurg och endokrinkonsult på mottagande

sjukhus och att det finns tydliga instruktioner och epikris. Epikrisen skall innehålla uppgifter om vätskebalans, vilka hormonprover som tagits (bifoga lablista), samt rekommendation om uppföljande MR, ögonundersökning mm. Epikris medföljer alltid patienten men skall också skickas till inremitterande instans. Om överföring sker under helgen måste detta vara väl förankrat hos mottagande sjukhus.

Telefonuppföljning neurokirurg ca 30 dagar post op

Neurokirurg ringer patienten och meddelar PAD mm.

Neurokirurg efterfrågar ev komplikationer och fyller i särskild blankett i Hypofysregistret.

Kraniofaryngiom och enstaka övriga fall kallas till besök på NK mottagningen.