

Utvärdering av hypofyskirurgi

SIPAP-klassifikationen ger god vägledning vid tumörreduktion



CECILIA MATSSON, med dr, ST-läkare, medicinkliniken
HELENA OHLSSON, med stud
SARAH MALEKI, med stud
RICHARD BIRGANDER, med dr, specialistläkare, diagnostisk radiologi
LARS-OWE KOSKINEN, docent,

överläkare, neurokirurgiska kliniken; samtliga vid Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Hypofystumörer utgör cirka 10 procent av intrakraniella tumörer [1]. Den största andelen är prolaktinom och hormonellt inaktiva adenom.

Symtom på hypofysadenom beror på dels eventuell hormonrubning, dels tumörens lokala utbredning och växtsätt. Makroadenom (tumörer >1 cm i diameter) med suprasellär växt kan ge upphov till synfältspåverkan, visusnedsättning och i mer allvarliga fall optikusatrofi.

Förstahandsbehandling är i de flesta fall kirurgisk, förutom vid prolaktinom som behandlas farmakologiskt med dopaminagonister. Den dominerande operationstekniken är transsfenoidal exstirpation via lateral rinotomi, transnasalt eller transantralt. Det kan dock vara svårt att avlägsna tumören radikalt på grund av engagemang av omgivande strukturer som arteria carotis (parasellärt), adherenser mot pons (posteriort) eller invasiv växt i sinus cavernosus. Postoperativt kan det uppstå underfunktion i en eller flera av hypofysaxlarna, vilket kräver substitutionsbehandling.

För att gradera tumörutbredning utarbetade Hardy och Wilson en klassifikation grundad på luftencefalografisk avbildning. Denna indelning ger dock ingen uppfattning om hur tumören utbreder sig i det tredimensionella rummet, varför Edal och medarbetare 1997 upprättade det så kallade SIPAP-systemet [2]. Tumörutbredningen beskrivs genom att den suprasellära och parasellära (dexter respektive sinister) komponenten graderas i skala 0–4, den infrasellära i skala 0–2 och den anteriora och posteriora utbredningen i skala 0–1 (Figur 1).

Användning av SIPAP-systemet rekommenderas av svenska hypofysgruppen för att man i Sverige skall få ett enhetligt klassifikationssystem för hypofystumörens anatomiska utbredning.

Vi har utvärderat tumörreduktion enligt SIPAP-klassifikation, operationskomplikationer, synförändringar och hormonell funktion pre- och postoperativt hos patienter som genomgått en förstagångsoperation av hypofystumör vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå under åren 1999–2003. Denna rapport är i första hand att betrakta som en kvalitetsutvärdering av hypofyskirurgi vid vårt sjukhus.

METOD

Journalhandlingar och operationsberättelser rekvirerades för samtliga patienter som opererats för hypofystumör vid Norrlands universitetssjukhus under perioden 1999–2003. Operationsteknik och komplikationer samt pre- och postoperativt resultat av synundersökningar registrerades.

Tumörutbredning bedömdes enligt SIPAP-klassifikationen via eftergranskning av undersökningar med magnetisk reso-

nanstomografi (MR) pre- och postoperativt. Alla undersökningar bedömdes av en och samma neuroradiolog.

Samtliga patienter genomgick undersökning hos ögonläkare med visusbestämning och Goldman-perimetri före och tre månader efter operation.

Hormonell funktion avseende kortisol, tyreoidhormon, tillväxthormon (GH), prolaktin och antidiuretiskt hormon (ADH) före och tre månader efter operation klassificerades som normal funktion, hypo- och hyperfunktion. Som screening avseende hyperkortisolism analyserades dygnsutsöndring av kortisol (dU-kortisol) vid minst två separata tillfällen. Vid positivt utfall utfördes bl a analys av adrenokortikotrop hormon (ACTH) i plasma, dexametasonhämningstest och sinus petrosus-katetrisering. Eventuell svikt i kortisolsystemet bedömdes via lågdos (1 µg) ACTH-belastning (Synacthentest).

Tyreoidhormonfunktionen kontrollerades genom bestämning av serum(S)-tyroxin och GH-produktionen via analys av insulin-like growth factor 1 i serum (S-IGF-1).

Förhöjd GH-produktion fastslogs genom peroral glukosbelastning med GH-bestämning.

Prolaktinproduktionen utvärderades genom analys av S-prolaktin, och förekomst av diabetes insipidus bestämdes genom att mäta urinosmolalitet före och efter tillförsel av desmopressin.

Tre månader efter operation genomfördes upprepad blodprovstagning med analys av S-IGF-1, S-tyroxin och prolaktin. Dessutom utfördes lågdos Synacthentest och kontroll av urinosmolalitet, eventuellt efter desmopressintillförsel. Bot av akromegali verifierades genom glukosbelastning med bestämning av GH.

RESULTAT

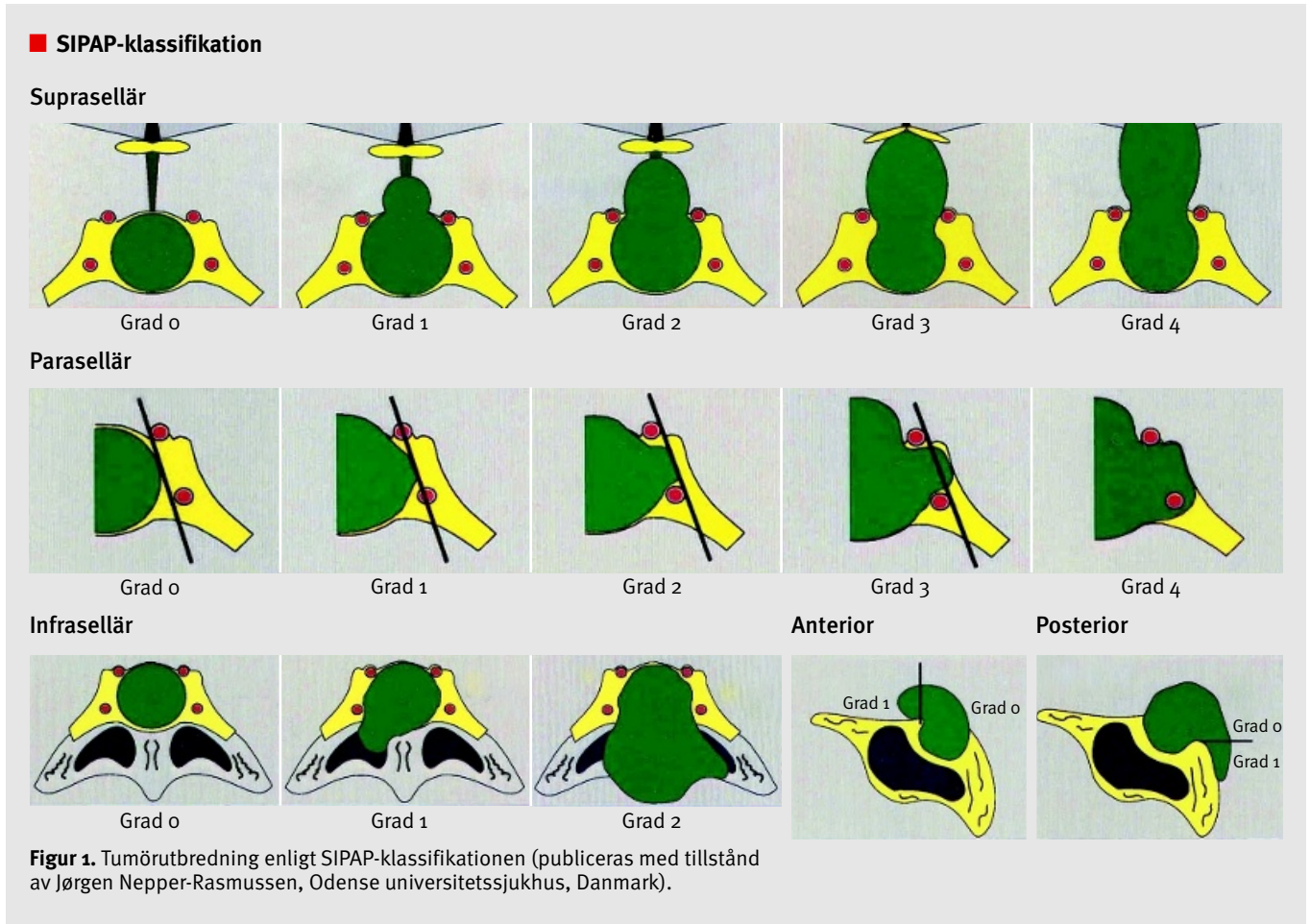
Den totala studiepopulationen utgjordes av 64 patienter. Totalt 13 patienter uteslöts på grund av svårigheter att rekvirera preoperativa MR-undersökningar, eftersom dessa genomförts på annan ort. Av de kvarvarande 51 patienterna var 29 kvinnor och 22 män. Totalt 31 patienter (61 procent) hade icke-hormonproducerande adenom, 11 (22 procent) akromegali, 2 Cushings sjukdom (4 procent), 3 prolaktinom (6 procent), 2 Rathkes cysta (4 procent), 1 germinom (2 procent) och 1 kolesteatom (2 procent).

Åldersfördelning framgår av Figur 2. Inom gruppen 55–64 år

SAMMANFATTAT

Tumörutbredning enligt SIPAP-klassifikation, operationskomplikationer, synförändringar och hormonell funktion registrerades hos 51 patienter före och tre månader efter förstagångsoperation av hypofysadenom vid Norrlands universitetssjukhus, Umeå.
Antalet patienter med suprasellär tumörkomponent redu-

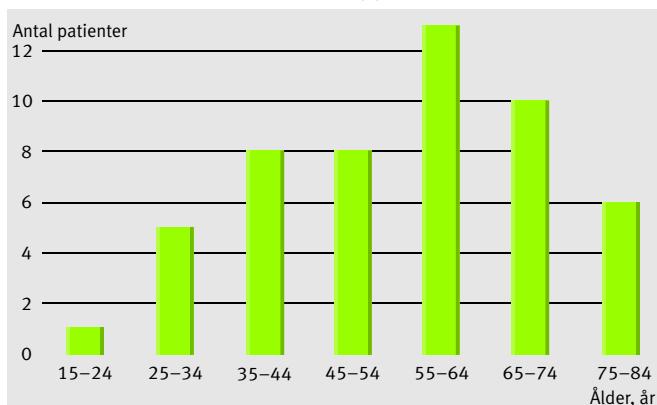
cerades från 42 (82 procent) till 13 (26 procent).
Av totalt 32 patienter som preoperativt hade synfältspåverkan förbättrades 23 helt eller delvis.
En majoritet av patienterna utvecklade postoperativt en eller flera hormonella svikter, i första hand avseende ACTH-produktionen.



utgjordes största delen av icke-hormonproducerande adenom, medan akromegalipatienterna framför allt återfanns inom gruppen 35–44 år. Totalt 42 patienter hade makroadenom (≥ 1 cm i diameter) och 8 patienter mikroadenom (< 1 cm i diameter). Patienten med kolesteatom klassificerades inte in i någon av dessa grupper.

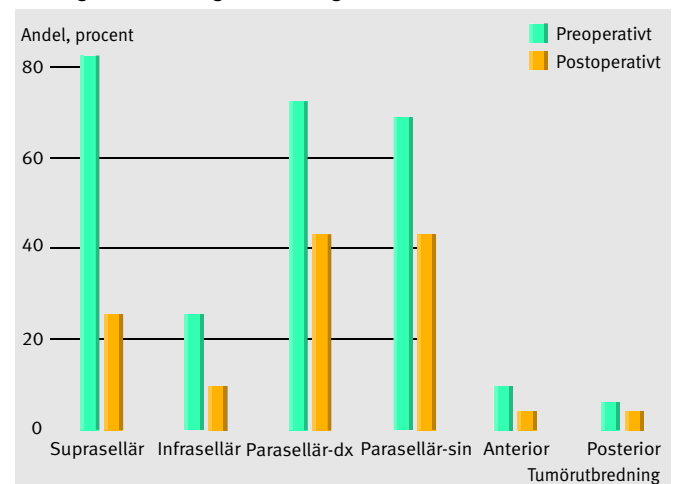
Tumörutbredning. Preoperativt hade 42 patienter (82 procent) en suprasellär tumörkomponent (grad 1–4). Postoperativt fanns en kvarvarande suprasellär tumörrest hos endast 13

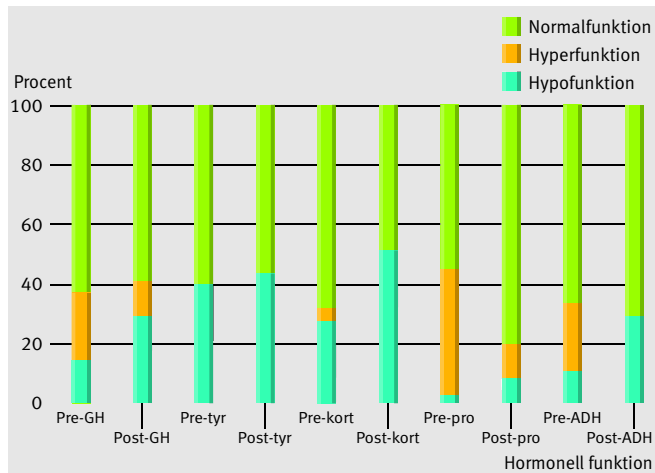
Figur 2. Åldersfördelning. Gruppen 55–64 år utgörs framför allt av patienter med icke-hormonproducerande adenom, medan de flesta akromegalipatienter återfinns i gruppen 35–44 år.



patienter (26 procent). Motsvarande siffror för parasellär tumörutbredning grad 1–4 på höger respektive vänster sida var preoperativt 37 patienter (73 procent) respektive 35 (69 procent) och postoperativt 22 patienter (43 procent) för båda sidor. Antal patienter med infrasellär tumörutbredning (grad 1–2) var före operation 13 (26 procent) och efter operation 5 patienter (10 procent). Antal patienter med anterior respektive posterior tumörutbredning (grad 1) var före operation 5

Figur 3. Andel patienter med någon grad av tumörutbredning utanför sellaregionen i de angivna riktningarna.





Figur 4. Hormonell funktion avseende tillväxthormon (GH), tyreoiddeahormon (tyr), kortisol (kort), prolaktin (pro) och antidiuretiskt hormon (ADH) före och tre månader efter operation. (Pre = preoperativt; post = postoperativt.)

(10 procent) respektive 3 patienter (6 patienter) och efter operation 2 patienter (4 procent) för båda lokalisationerna (Figur 3).

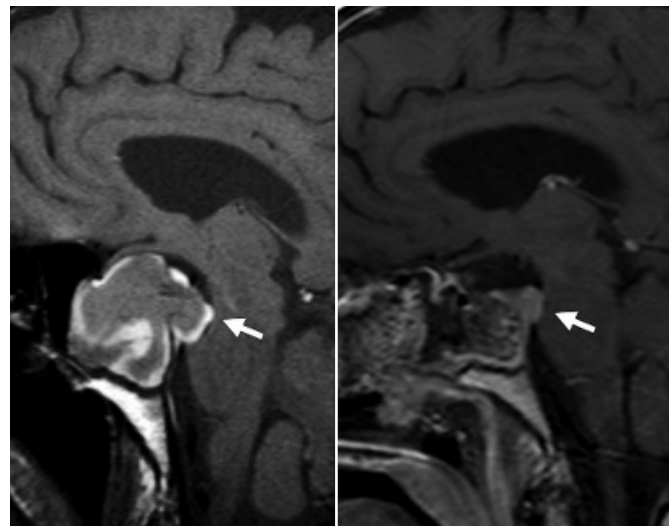
Operationsteknik och komplikationer. Sammanlagt 46 patienter opererades med lateral rinotomi med transsfenoidal exstirpation, 1 patient med bilateral rinotomi med transsfenoidal exstirpation, 4 patienter med transkraniell exstirpation. Totalt 22 patienter (43 procent) drabbades av någon form av komplikation. Ingen patient uppvisade fler än en komplikation (Tabell D).

De vanligaste komplikationerna var nedsatt luktsinne (3 patienter), recidiverande sinuit (3 patienter) och likvorläckage som krävde lumbaldränage (3 patienter).

Synpåverkan. Totalt 32 patienter (63 procent) hade en synfältspåverkan preoperativt; 15 patienter (47 procent) botades och 8 patienter (25 procent) förbättrades. En patient med normalt synfält preoperativt hade en inskränkning vid 3-månaderskontrollen.

Sammanlagt 19 patienter (62 procent) hade visusnedsättning

TABELL I. Komplikationer efter hypofystumöroperation (ingen patient förekommer mer än en gång).	
Komplikationer	Antal patienter
Nedsatt luktsinne	3
Recidiverande sinuit	3
Likvorläckage + lumbaldränage	3
Nedsatt känsel i ansiktet	2
Bihålestas	1
Abducenspareas	1
Snutit ut benbit	1
Staspapill	1
Dålig balans	1
Postoperativ blödning	1
Operation avbruten på grund av blödning,	
synkope postoperativt	1
Bilateral tinnitus	1
Infektion vid operationsår	1
Kollaberad vänster näsborre, röstförändring	1
Personlighetsförändring, hallucinationer	1



Figur 5. Till vänster: Magnetresonanstomografi före operation hos patient med hypofystumör. Notera hur tumören sträcker sig bakåt och trycker mot pons (pil).

Till höger: Magnetresonanstomografi hos samma patient efter operation. Pilen indikerar liten tumörrest, som inte var möjlig att avlägsna vid operation eftersom den var adherent mot pons.

före operation; 4 patienter (21 procent) återfick normalt visus och 1 patient (5 procent) förbättrades. Två patienter med preoperativt normalt visus hade försämrat visus postoperativt. Två patienter hade optikusatrofi före kirurgi, varav en förbättrades.

Ytterligare en patient hade ögonmuskelpares preoperativt, vilken gick i regress efter operation.

Hormonfunktion. Den hormonella funktionen visas i Figur 4. Båda patienterna med Cushings syndrom botades efter operation. Sammanlagt 14 patienter (27 procent) hade kortisolsvikt preoperativt, vilken efter operation normaliserades hos 4 patienter (29 procent); 17 patienter med preoperativt normal kortisolproduktion utvecklade svikt postoperativt (33 procent). Postoperativt hade totalt 26 patienter (51 procent) kortisolsvikt och 25 patienter (49 procent) normal kortisolproduktion.

Sammanlagt 20 patienter (39 procent) hade låga S-tyroxinvärden preoperativt, och hos 5 av dem normaliserades nivåerna. Av 30 patienter (59 procent) med normala tyroxinvärden före operation utvecklade 7 patienter (23 procent) svikt. Postoperativt hade totalt 22 patienter (43 procent) låga och 29 patienter (57 procent) normala S-tyroxinnivåer.

Totalt 5 av 11 patienter (45 procent) med GH-producerande adenom botades. Normala serumnivåer av IGF-1 preoperativt hade 31 patienter (61 procent); 11 av dem (35 procent) hade postoperativt låga S-IGF-1-nivåer. Hos 7 patienter (14 procent) observerades sänkta IGF-1 nivåer preoperativt, vilka normaliserades efter operation hos 3 av dem (43 procent). Hos 16 patienter (29 procent) noterades normalt svar på Synacthentest, normala S-tyroxinnivåer och normalt S-IGF-1-värde före och efter operation.

Hos 22 patienter (43 procent) observerades preoperativt förhöjda S-prolaktinvärden; 3 av dem hade prolaktinom, medan resterande endast hade lätt förhöjda värden som tolkades som hypofysstjälkspåverkan. Totalt 6 patienter (12 procent), varav 2 med diagnosen prolaktinom, med förhöjda prolaktinvärden preoperativt hade kvarstående förhöjda prolaktinvärden postoperativt. Hos 5 patienter (10 procent) konstaterades ADH-brist preoperativt, vilken kvarstod hos samtliga efter operation. ➔

Vid 3-månaderskontrollen hade totalt 15 patienter (31 procent) ADH-brist; 10 av dem (21 procent) var behandlingskrävande.

DISKUSSION

Den övervägande andelen av hypofystumörer i det aktuella materialet utgjordes av icke-hormonproducerande makroadenom. Den preoperativa SIPAP-klassifikationen visar att det är vanligast med suprasellär och parasellär tumörutbredning. I de flesta fall uppnås god reduktion av den suprasellära tumörkomponenten, vilket avspeglar sig i en signifikant minskning av synfältpåverkan.

Avseende de parasellära, infrasellära och posteriora tumörutbredningarna är det svårare att uppnå total radikalitet på grund av de anatomiska förhållandena.

Ett postoperativt röntgenutlåtande med svar att tumörrest återfinns måste således tolkas med försiktighet, och man bör ta i beaktande var tumörresten är belägen. Detta illustreras i Figur 5, där en liten resttumör syns mot pons.

Eftersom alla identifierbara komplikationer listades (Tabell D), kan den totala komplikationsfrekvensen synas hög. Dock bör man notera att de flesta rapporterade komplikationerna är spridda över ett stort register som normalt inte rapporteras i litteraturen, eftersom de betraktas som förväntade (t ex nedsatt känsel i ansiktet). Hos cirka hälften av patienterna förlöpte operationen komplikationsfritt.

Av de inträffade komplikationerna kan man även förvänta sig en förbättring under de närmaste postoperativa åren; exempelvis kan recidiverande sinuit och nedsatt luktsinne vara en följd av sår- och krustbildning i slemhinnan, vilket kan täppa till si-

nus utförsgångar och ge nästäppa. Likvorläckage kan i de flesta fall klassificeras som en förväntad komplikation, och endast tre patienter krävde lumbaldränage. Transkraniell operation är förenad med högre komplikationsfrekvens än transsfenoidal tumörexstirpation [3]. I det aktuella materialet opererades endast tre patienter transkraniellt, vilket är för få för att några jämförelser skall kunna göras mellan operationstekniker och komplikationsrisk.

Hos 37 patienter (72 procent) med synfältpåverkan skedde en total eller partiell regress. Detta är i överensstämmelse med de siffror som rapporterats av Giovanelli och medarbetare [4] i en eftergranskning av 1 000 patienter som genomgått en förstagångsoperation av hypofysadenom. I en studie från Göteborg av 68 patienter med icke-hormonproducerande adenom som opererats med lateral rinotomi skedde en förbättring av synfält hos 68 procent [5], och Powell [6] fann att av 67 patienter som opererats transsfenoidalt skedde en synfältsförbättring hos 88 procent.

Visusnedsättning är svårare att utvärdera, eftersom förändringar i öga/lins kan spela in. I det aktuella materialet förbättrades totalt 13 (26 procent) av de patienter som preoperativt hade visusnedsättning. Göteborgsstudien visade en förbättring av visus hos 62 procent [5].

Flertalet av patienterna med hormonell överproduktion botades, men en substitutionskrävande svikt utvecklades hos många. Framför allt gällde detta kortisol- och tyreoidahormonproduktionen. Nomikos och medarbetare [3] har rapporterat en normal hypofysfunktion hos cirka 20 procent efter transsfenoidal tumörexstirpation, och i Göteborgsstudien

hade 41 procent normal hypofysfunktion före och efter operation [5]. I båda dessa undersökningar skedde utvärderingen efter en längre tidsperiod (1 respektive ≥ 5 år postoperativt), vilket kan ha bidragit till att resultaten förskjutits i positiv riktning eftersom en eller flera hormonaxlar kan ha återhämtat sig.

Diabetes insipidus är en av de mer allvarliga hormonstörningarna, eftersom denna störning obehandlad kan leda till svår dehydrering. Vi fann att tre månader efter operation hade 31 procent av patienterna ADH-brist, inklusive de fall som inte krävde farmakologisk behandling. Tidigare studier visar på att det finns en mycket stor variation i förekomsten av permanent diabetes insipidus efter hypofysoperation (0,3–18 procent) [3, 7], det är dock oklart om man inkluderat även lindriga, icke-behandlingskrävande störningar.

Man bör ha i åtanke att denna grupp av hypofystumörpatienter utgjordes av patienter där man hos majoriteten redan beslutat om operation på grund av synfältpåverkan. Det aktuella materialet skall således inte betraktas som representativt för hela gruppen av patienter med hypofystumörer.

Sammanfattningsvis erhöles en god beskrivning av tumörutbredning pre- och postoperativt genom att använda SIPAP-klassifikation. Man bör dock ha i åtanke att även denna systemiseringsmodell kan ge missvisande information om man inte beaktar var eventuell tumörrest är belägen i förhållande till omgivande strukturer.

Hos en majoritet av patienterna uppnåddes total reduktion av den suprasellära tumörkomponenten och regress av den preoperativa synfältpåverkan.

En övervägande del av patienterna utvecklade substitutionskrävande hormonsvikt i en eller flera av hypofysaxlarna. För att avgöra huruvida dessa är bestående eller inte krävs en längre tids uppföljning.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Russell DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumors of the nervous system. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1989.
2. Edal AL, Skjødt K, Nepper-Rasmussen HJ. SIPAP – a new MR classification for pituitary adenomas. Suprasellar, infrasellar, parasellar, anterior and posterior. Acta Radiol. 1997;38:30-6.
3. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas – a study on 721 patients. Acta Neurochir (Wien). 2004;146:27-35.
4. Giovanelli M, Losa M, Mortini P. Surgical therapy of pituitary adenomas. Metabolism. 1996;45(8 Suppl 1):115-6.
5. Petruson B, Petruson K, Jakobsson KE, Elferson J, Bengtsson BÅ. Kirurgi av hypofystumör via lateral rinosotomi. Mindre risk för recidiv och påverkan av synen. Läkartidningen. 1996;93:2337-40.
6. Powell M. Recovery of vision following transphenoidal surgery for pituitary adenomas. Br J Neurosurg. 1995;9:367-73.
7. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. Neurosurgery. 1997;40:225-36.