

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av hypofyseadenomer

RAPPORT

IS-2939

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av hypofyseadenomer

Utgitt 12/2020, 1. utgave
Bestillingsnummer IS-2939
ISBN 978-82-8081-625-2

Utgitt av Helsedirektoratet
Avdeling spesialisthelsetjenester
Pb. Pb. 220 Skøyen
0213 Oslo

Besøksadresse
Vitaminveien 4, Oslo

Telefon 810 20 050
E-post postmottak@helsedir.no

Design Itera as

www.helsedirektoratet.no

Nettadresse
www.helsedirektoratet.no/publikasjoner
Nettversjon:
www.helsebiblioteket.no

Forord

Nasjonale handlingsprogram med faglige retningslinjer for kreft skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet. Målgrupper for retningslinjene er leger og legespesialister innen medisin, kirurgi, onkologi, radiologi, patologi og fastleger. De vil også være av interesse for andre faggrupper som er involvert i behandling og oppfølging av kreftpasienter og deres pårørende.

Nasjonale faglige retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap. De nasjonale faglige retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet, og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forvarlighet og god kvalitet i tjenesten.

Nasjonale faglige retningslinjer er ikke direkte rettslig bindende for mottagerne, men bør langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale faglige retningslinjer, vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsv

arlighet. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra de nasjonale faglige retningslinjene, bør en dokumentere dette, og være forberedt på å begrunne sine valg. Sykehusenes eiere og ledelse bør tilrettelegge virksomheten slik at de nasjonale faglige retningslinjene kan følges.

Helsedirektoratet takker arbeidsgruppen for stor innsats i utarbeidelsen av handlingsprogrammet. Vi håper handlingsprogrammet vil være et nyttig arbeidsredskap ved behandling av pasienter med hypofyseadenomer. Innholdet i den nasjonale retningslinjen for hypofyseadenomer vil vurderes årlig, og om nødvendig oppdateres.

Disse nasjonale faglige retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med hypofyseadenomer er publisert 4. desember 2020.



Bjørn Guldvog
helsedirektør

Innhold

FORORD	3
INNHold	4
SAMMENDRAG AV ANBEFALINGENE	6
1 INNLEDNING	8
2 EPIDEMIOLOGI	10
3 FOREBYGGING	12
4 FORLØPSTIDER	13
5 DIAGNOSTIKK OG UTREDNING	15
5.1 Symptomer og funn	16
5.2 Utredning	16
5.3 Kliniske undersøkelser.....	17
5.4 Bildediagnostiske undersøkelser.....	17
5.5 Laboratorieprøver	17
5.6 Utredningsforløp.....	17
5.7 Stadielinndeling.....	18
6 GENETIKK	19
7 BEHANDLING	21
Indikasjon for terapi	22
7.1 Kirurgi	22
7.2 Strålebehandling	23
7.2.1 Engangsbestråling.....	24
7.2.2 Konvensjonelt fraksjonert behandling.....	25
7.2.3 Hypofraksjonert behandling	25
7.2.4 Behandlingsresultater.....	26
7.2.5 Senbivirkninger/komplikasjoner.....	26
7.2.6 Rebestråling.....	26
7.3 Medikamentell behandling	27
7.3.1 Antihormonell medikamentell behandling.....	27
7.3.2 Cellegift.....	27
7.4 Supplerende behandling	27
7.4.1 Hormonell erstatningsterapi.....	27
7.4.2 Ernæring	28
7.4.3 Fysisk aktivitet	28
7.4.4 Psykososiale tiltak.....	28
7.5 Organisering av behandling	28
8 OPPFØLGING OG KONTROLL	31
8.1 Kontroller	32
8.2 Fastlegens rolle	32
8.3 Seneffekter og senbivirkninger	33

8.4	Rehabilitering	33
9	PATOLOGI	34
10	METODE OG PROSESS.....	36
10.1	Hva er nasjonale retningslinjer?.....	37
10.2	Kunnskapsbasert prosess	37
10.3	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave 2020.....	38
10.3.1	Referansegruppe – første utgave av handlingsprogrammet.....	39
10.3.2	Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet for hjernesvulst generelt.....	39
10.4	Habilitet.....	39
10.5	Oppdatering av retningslinjene.....	39
APPENDIX	41	
	Stråleappendix: Hypofyseadenomer	41
1	GENERELT.....	42
1.1	Konvensjonelt fraksjonert strålebehandling med lineærakselerator	42
1.2	Protonbestråling.....	42
1.3	Lett hypofraksjonert strålebehandling med lineærakselerator	42
1.4	Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling	42
1.5	Ekstremt hypofraksjonert strålebehandling med lineærakselerator.....	42
2	FORBEREDELSE AV LINEÆRAKSELERATORBASERT STRÅLEBEHANDLING	43
3	TOTALDOSE OG FRAKSJONERING	43
4	INNTEGNING AV RISIKOORGANER (OAR).....	43
5	INNTEGNING AV MÅLVOLUM.....	44
5.1	Lineærakseleratorbasert konvensjonelt fraksjonert og lett hypofraksjonert strålebehandling.....	44
5.1.1	Gross Tumor Volume (GTV)	44
5.1.2	Clinical Target Volume (CTV)	44
5.1.3	Internal Target Volume (ITV)	44
5.1.4	Planning Target Volume (PTV).....	44
5.2	Engangsstrålebehandling	44
5.2.1	GTV	44
5.2.2	CTV	44
5.2.3	ITV.....	45
5.2.4	PTV.....	45
6	DOSEPLANLEGGING.....	45
6.1	Konvensjonelt fraksjonert og lett hypofraksjonert strålebehandling	45
6.2	Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling	45
6.3	Ekstremt hypofraksjonert strålebehandling	45
7	TOLERANSEGRENSER FOR RISIKOORGANER OG PRIORITERING.....	45
8	GJENNOMFØRING AV BEHANDLINGEN	46
9	BIVIRKNINGER UNDER OG ETTER STRÅLEBEHANDLING	46
9.1	Akutte strålereaksjoner.....	46
9.2	Senbivirkninger	47
REFERANSER	48	

Sammendrag av anbefalingene

- De fleste pasienter med tilfeldig påvist hypofyseadenom trenger ikke behandling
- Pasienter med hypofyseadenom bør vurderes for hormonell hypersekresjon, hypofysesvikt, og ofte av øyelege med tanke på syn og spesielt synsfeltutfall før eventuell behandling
- Omsorgen for pasientene er tverrfaglig og bør styres av endokrinolog og/eller nevrokirurg sammen med fastlege og multidisiplinært team. Teamet bør som minimum bestå av nevrokirurg, endokrinolog og nevroradiolog, samt at man har tilknyttet oftalmolog og onkolog

INDIKASJON FOR TERAPI

Sterk indikasjon ved:

- Redusert syn eller synsfelt, øyemuskelpareser eller andre nevrologiske utfall eller komplikasjoner (f.eks. hydrocephalus)
- Pituitær apopleksi med påvirket syn eller øyemuskelparese (øyeblikkelig hjelp)
- Hormonelt aktive adenomer (NB! Husk at prolaktinomer primært behandles medikamentelt)

Ofte indikasjon ved:

- Billedmessig signifikant løfting av chiasma/synsnerve
- Klinisk signifikant vekst av adenomet, og spesielt der ytterligere vekst forventes å ville gi chiasma/synsbaner-affeksjon
- Kvinner som planlegger svangerskap og har makroadenom som ligger an mot chiasma

Svak eller ingen indikasjon ved:

- Klinisk signifikant svikt i hypofysefunksjon(er)
- Hodepine som eneste symptom
- Asymptomatisk makroadenom som ligger an mot chiasma/synsbaner, uten dokumentert vekst

SVULSTRETTET TERAPI

- Kirurgi er foretrukket behandling for behandlingstrengende hypofyseadenomer, foruten prolaktinomer som primært skal behandles medikamentelt
- Aktuell antihormonell behandling
 - Et prolaktinom skal nesten alltid behandles med en dopaminagonist. Kabergolin ser ut til å være den mest effektive behandlingen og gir mindre plager med kvalme og blodtrykksfall enn de andre legemidlene. Vanlig startdose er 0,25–0,5 mg to dager i uken. Kvinner i fertil alder uten barneønske må få råd om adekvat prevensjon. Dersom syn

eller synsfelt er påvirket kan en innlede behandling med bromokriptin 2,5 mg x 2 som virker raskere. Pasienten må da følges av øyelege.

- Ved akromegali og makroadenom kan behandling med somatostatinanalog før kirurgi bedre operasjonsresultatet.
- Ved Cushings sykdom og uttalt hyperkortisolisme, eller der kirurgi er kontraindisert, kan medikamentell behandling rettet mot enten ACTH-produksjonen i hypofysen, kortisol-produksjonen i binyrene eller den perifere effekten av kortisol forsøkes.
- TSH-produserende hypofyseadenomer kan forsøkes behandlet med dopaminantagonist eller somatostatinanalog. Hypertyreosen kan behandles med thyreostatika, radioiod eller thyreoideakirurgi.
- Strålebehandling ([se eget appendix for detaljer](#)):
 - Indikasjon for strålebehandling kan være stor resttumor med rask preoperativ vekst og invasiv vekstmønster eller påvirkning av fremre synsbaner, flere tidligere kirurgiske inngrep uten at man har klart å få kontroll på svulstveksten, eller ikke-kontrollerbar hormonsekresjon
 - Ved engangsstrålebehandling av ikke-hormonproduserende hypofyseadenomer bør man dosere minst 15 Gy til målvolumet
 - Ved engangsstrålebehandling av hormonproduserende hypofyseadenomer bør man dosere minst 20 Gy til målvolumet
 - Ved fraksjonert bestråling av hypofyseadenomer bør man dosere 1.8 Gy x 28–30
 - For pasienter med hormonproduserende adenomer bør antihormonell medikasjon vurderes seponert fra en måned før til rett etter strålebehandling
- Cellegift benyttes svært sjelden, men terapiforsøk med temozolomid kan være aktuelt i terapiresistente tilfeller med invasiv vekst

HORMONELL ERSTATNINGSTERAPI

- Pasienter med hypofysesvikt må ha livslang behandling med hormoner, og kortisoldosen må økes ved feber og større belastninger
- Kortisonacetat tabletter 25 mg vanligvis som ½ tab. morgen og ½ tab. formiddag. Økt dose ved stress, kirurgi og febersykdom. Pasienten bør informeres grundig om dette og utstyres med informasjonskort. Behandling med mineralkortikoid er ikke nødvendig.
- Tyroksin doseres etter nivå av fritt-T₄. Merk at behandlingen ikke kan styres etter TSH, men suppressert TSH kan likevel være et uttrykk for overdosering
- Testosteronmangel substitueres dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner. Testosteron gis vanligvis som daglig dermal applikasjon med gel eller krem, eller som injeksjon av testosteronpreparat med lang virketid hver 10.–14. uke.
- Østrogen-progesteron sekvenspreparat til kvinner i fertil alder med hypogonadisme. Vurder overgang til østrogenplaster kombinert med progesterontabletter/-plaster eller progesteron hormonspiral til kvinner som behandles med veksthormon for å redusere veksthormonbehovet.
- Veksthormonbehandling vurderes og igangsettes i avdeling med spesiell kompetanse. Gis som injeksjon hver kveld. Skrives på H-resept. Startdose 0,1–0,2 mg hos menn, 0,2–0,3 mg hos kvinner. Doseres med mål om å heve IGF-1 til aldersjustert referanseområde.
- Svikt i hypofysens baklapp behandles med desmopressin smeltetabletter 60–240 µg x 2–3 pr dag. Nesedråper og neseppray er i dag mindre brukt. Unngå overdosering som gir fare for væskeretensjon og hyponatremi.

1 Innledning

Hypofyseadenomer er godartete svulster med en insidens på ca. 4 per 100 000 per år. Studier viser at så mange som 10 % av befolkningen kan ha hypofyseadenomer, men de fleste av disse diagnostiseres aldri. Tilfeldig oppdagede hypofyseadenomer skal oftest ikke behandles. Man opererer ikke med stadier for denne type svulster, men de deles i hormonproduserende og ikke-hormonproduserende, samt i mikro- og makroadenomer etter størrelse. Hypofyseadenomer kan gi redusert livskvalitet med varig redusert syn, tap av synsfelt, hypofysesvikt, eller ukontrollerbar hormonell hypersekresjon. Mortaliteten er for de fleste hypofyseadenom-pasienter i dag ikke vesentlig forskjellig fra befolkningen for øvrig. Det er likevel enkelte pasienter som opplever uvanlig aggressiv tumorprogresjon/terapisvikt eller komplikasjoner knyttet til behandlingen og/eller hormonforstyrrelsen og som av den grunn får livet forkortet.

For mer generell omtale av hjernesvulster vises det til «Handlingsprogram for hjernesvulster generelt».

ANBEFALING

- De fleste pasienter med tilfeldig påvist hypofyseadenom trenger ikke behandling

2 Epidemiologi

Epidemiologiske data taler for at hypofyseadenomer har en insidens på 4,0 per 100 000 per år. Ikke-hormonproduserende hypofyseadenomer utgjør ca. 50 % av disse. Prolaktinomer er hyppigst av de hormonproduserende adenomene med en insidens på 1,4–2,6 per 100 000 per år, mens insidens av akromegali er 0,35 per 100 000 per år og ACTH-produserende hypofyseadenomer 0,14 per 100 000 per år (1-3). Svulster > 10 mm i diameter kalles makroadenomer og utgjør 65 % av de diagnostiserte hypofyseadenomene. Svulster < 10 mm kalles mikroadenomer. Ved autopsi og ved undersøkelse av friske mennesker med høyoppløselig MR er det funnet mikroadenomer hos flere enn 10 % av befolkningen (4). Dette betyr at de fleste hypofyseadenomer aldri blir diagnostisert. Tilfeldig påvist hypofyseadenom kalles hypofysært insidentalom. De fleste mikroadenomer som diagnostiseres er hormonproduserende, mens makroadenomer ofte er hormonelt inaktive. Et mikroadenom utvikler seg sjeldent til et makroadenom, mens ca. halvparten av alle makroadenomene vil ha vist sikker vekst om de observeres i fem år (4).

Primære hypofysekarzinomer er sjeldne og utgjør bare ca. 0,2 % av alle hypofysesvulster (5). Hypofysekarzinom er ikke en histopatologisk diagnose, men defineres av påviste metastaser systemisk eller til sentralnervesystemet. Hypofyseadenom med invasiv og uvanlig rask vekst eller klinisk relevant vekst tross behandling defineres som aggressive hypofyseadenomer (5). Immunhistokjemisk farging ved Ki-67 og p53 er assosiert med invasiv vekst, men ikke patognomonisk. De fleste karzinomer er hormonproduserende, ofte ACTH-produserende makroadenomer eller prolaktinomer. Om lag 10 % av alle intrasellære lesjoner er ikke hypofyseadenomer, men kan være Rathkes cyste, kraniofaryngeom, metastaser, chordom, meningeom eller andre sjeldne svulster (4;6;7).

3 Forebygging

Det vises til tilsvarende kapittel i det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

4 Forløpstider

Hypofyseadenomer er ikke kreft og inngår pr i dag ikke i [«Pakkeforløp for hjernekreft»](#).

Dersom man hos en pasient mistenker hjernesvulst uten å vite hvilken type, så skal pasienten inn i «Pakkeforløp for hjernekreft» for å avklare om og eventuelt hvilken type hjernesvulst pasienten har.

5 Diagnostikk og utredning

Fastlegen er viktig for pasienter med hypofyseadenom. Mistanke om hypofyseadenom må vurderes ved kliniske symptomer og funn som beskrevet under. Er mistanken reist bør pasienten henvises til MR-undersøkelse og spesialisthelsetjenesten; endokrinolog eller nevrokirurg. Dersom man har mistanke om hjernesvulst uten spesifikt å mistenke hypofyseadenom, skal pasienten henvises til Pakkeforløp for hjernekreft. Oppfølging av pasienten vil skje i samarbeid mellom fastlege og spesialisthelsetjenesten.

Helsedirektoratet har i samarbeid med en arbeidsgruppe av fastleger, utarbeidet et dokument som beskriver [fastlegenes rolle ved kreft](#).

Det vises også til [nasjonal veileder for pårørende](#).

5.1 Symptomer og funn

Ikke-hormonproduserende adenomer oppdages ofte på grunn av symptomer som skyldes trykk fra svulsten som synsfeltutfall (klassisk er homonym hemianopsi), redusert syn eller hypofysesvikt. I voksende adenomer kan det oppstå spontane hemorragiske infarkter som kan gi akutt kraftig hodepine, synspåvirkning, øyemuskellammelse eller annen hjernenerveparese, såkalt pituitær apopleksi. Det er kontroversielt hvorvidt hypofyseadenomer uten blødning gir opphav til hodepine (8). Dersom hypofysestilken utsettes for trykk vil hemningen av prolaktin via dopamin kunne opphøre og prolaktinnivået kan da stige opp til 2000 mIE/L, en såkalt «stilkverdi». Prolaktin i dette nivået kan hemme LH/FSH direkte og gi svikt i gonadefunksjonen.

De hormonproduserende adenomene gir et klinisk bilde som svarer til det hormonet de skiller ut (9). Prolaktinproduserende hypofyseadenomer gir menstruasjonsforstyrrelse hos kvinner, hypogonadisme og redusert libido hos menn, og kan føre til melkesekresjon hos begge kjønn. Veksthormonproduserende hypofyseadenomer gir akromegali med initiale symptomer som hodepine, svetting, hevelse (hender, føtter, tunge, svelg, obs. søvnapnoe syndrom), leddsmerter (senere artropati), karpaltunnelsyndrom (ofte bilateralt), arytmitendens, hypertensjon og diabetes. Senere i forløpet spesifikke og irreversible symptomer med vekst av underkjeve resulterer i underbitt, tannfeilstilling, bred nese, kraftig pannebein, brede hender og føtter, kardiomegali, hjertesvikt og struma.

Hypofyseadenomer som produserer adrenokortikotrop hormon (ACTH), Cushings sykdom, gir tendens til blåmerker, flushing, rød lilla stria med bredde over 10 mm, proksimal myopati, osteoporose, hypertensjon, diabetes mellitus type II, psykiske symptomer og søvnevansker. TSH-produserende hypofyseadenom er svært sjelden og gir diskrete symptomer på hyperthyreose med lett forhøyet fritt-T₄ og moderat forhøyet TSH.

5.2 Utredning

Utredningen er multimodal. Bildediagnostiske undersøkelser, i all hovedsak MR, og laboratorieprøver er helt avgjørende for å diagnostisere og subklassifisere hypofyseadenomer (se nedenfor). I tillegg bør vurdering av syn og undersøkelse av synsfelt med autoperimetri

gjøres hos øyelege før kirurgi hos alle med hypofyseadenomer som har billedmessig affeksjon av synsbanene; synsnervene, synsnervekrysningen, eller de synsbanene bak synsnervekrysningen.

5.3 Kliniske undersøkelser

En generell klinisk undersøkelse inkludert synsundersøkelse (ad modum Donders) skal utføres hos alle pasienter hvor man mistenker hypofyseadenom. Spesielt bør man være på jakt etter kliniske funn som kan tyde på hypofysært betinget hormonell ubalanse, se punkt 5.1.

5.4 Bildediagnostiske undersøkelser

En MR hypofyse består typisk av T1-vektede bilder med tynne snitt ($\leq 2-3$ mm) i koronal- og sagittalplan før og etter intravenøs kontrast, samt en T2-vektet bildeserie i koronalplan. Hypofysevev er rikt vaskularisert og har ingen blod-hjernebarriere, det er derfor kraftig kontrastopptak i normalt hypofysevev. Kontrastopptaket i hypofyseadenomer er vanligvis mindre og langsommere, og før kontrastinjeksjon har de ofte lavere signal enn normalt hypofysevev på T1-vektede bilder. Enkelte mikroadenomer (særlig ACTH-produserende) er så vanskelige å skille fra hypofysevevet at de bare lar seg fremstille ved dynamisk kontrast MR-undersøkelse hvor man gir en rask kontrastinjeksjon fulgt av gjentatte raske bilder i coronalplanet gjennom hypofysen. MR-undersøkelse er også viktig med tanke på differensialdiagnostiske vurderinger, for eksempel kan cystiske lesjoner gi mistanke om Rathke's cyste eller kraniofaryngeom. MR kan også gi informasjon om andre sjeldne typer svulster, betennelsesprosesser eller infeksjoner i hypofysen. Autoimmun lymfocytær hypofysitt kan gi et bilde som ved adenom, men sella turcica er da oftest ikke utvidet og lesjonen er symmetrisk med «teltfasong». Sinus petrosus kateterisering kan gjøres ved Cushings sykdom for å avklare om ACTH-produksjonen er hypofysær eller ektopisk. For utfyllende detaljer vises til Handlingsprogram for hjernesvulster.

5.5 Laboratorieprøver

Blodprøver bør tas før kl. 09. Med tanke på hypofysesvikt eller hypersekresjon måles prolaktin, TSH, fritt-T₄, kortisol, ACTH, veksthormon, IGF-1, LH, FSH og SHBG hos alle pasienter. Hos kvinner i fertil alder tas også østradiol og progesteron, mens man måler testosteron hos menn. I tillegg tas hemoglobin, natrium, kalium, fritt kalsium, kreatinin og glukose. Før operasjon *skal det som et minimum* alltid foreligge svar på prolaktin fordi prolaktinom primært behandles medikamentelt. Unntak er ved pituitær apopleksi og truende blindhet som gjør at pasienten må opereres akutt. Det er viktig å være klar over «hook»-effekten, et metodisk betinget fenomen med falskt lav prolaktinkonsentrasjon, dersom man finner påfallende lav prolaktinkonsentrasjon (10).

5.6 Utredningsforløp

Utredningsforløpet startes av primærlege/fastlege og videreføres av endokrinolog eller nevrokirurg. Den videre omsorgen for pasientene er tverrfaglig og bør styres av endokrinolog og/eller nevrokirurg sammen med fastlege og multidisiplinært team (MDT). Teamet bør som minimum bestå av nevrokirurg, endokrinolog og nevreradiolog, samt ha tilknyttet oftalmolog og onkolog.

5.7 Stadieinndeling

Stadieinndeling i vanlig forstand er ikke aktuelt for hypofyseadenomer. Klassifisering av disse svulstene gjøres ut fra størrelse og vekstmønster bedømt ved MR, histologi inkludert immunhistokjemi, og hvilke hormoner det produserer. Mikroadenomer er < 10 mm, makroadenomer > 10 mm og svulster > 4 cm kalles gigantadenomer. Hypofyseadenomets størrelse, vekstmønster og pasientens alder gir en indikasjon på hvor aggressivt det er. Lateral vekst rundt arteria carotis og inn i sinus cavernosus eller stor suprasellær vekst med løfting av chiasma indikerer større vekstpotensial og mindre mulighet for kurasjon ved kirurgi. Store svulster hos yngre pasienter har gjerne størst vekstpotensial. To vanlig brukte klassifikasjonssystemer for å beskrive svulstutbredelsen er Knosp og Hardy. De sier noe om adenomet ligger avgrenset inne i sella turcica, strekker seg ut over sella turcica, strekker seg suprasellært, med videre. Særlig Knosp grad som sier noe om lateral utbredelse i relasjon til carotis interna og vekst inn i sinus cavernosus, er sterkt assosiert med mulighet for radikal kirurgi. Histologisk er de fleste hypofyseadenomene svært benignt utseende, Primære karsinomer er meget sjelden (11;12). Hypofysekarzinom er ikke en histopatologisk diagnose, men defineres av påviste metastaser systemisk eller til sentralnervesystemet. Hypofyseadenom med invasiv og uvanlig rask vekst eller klinisk relevant vekst tross behandling defineres som aggressive hypofyseadenomer (5). Immunhistokjemisk farging med Ki-67 og p53 er assosiert med invasiv vekst, men er ikke patognomonisk for dette. De fleste karsinomer er hormonproduserende, ofte ACTH-produserende makroadenomer eller prolaktinomer. Hormonelt aktive adenomer benevnes samlet funksjonelle og navnet speiler hvilket hormon de produserer, mens ikke-hormonproduserende adenomer kalles stumme eller ikke-funksjonelle.

ANBEFALINGER

- Pasienter med hypofyseadenom bør vurderes for hormonell hypersekresjon, hypofysesvikt, og ofte av øyelege med tanke på syn og spesielt synsfeltutfall før eventuell behandling
- Omsorgen for pasientene er tverrfaglig og bør styres av endokrinolog og/eller nevrokirurg sammen med fastlege og multidisiplinært team. Teamet bør som minimum bestå av nevrokirurg, endokrinolog og nevreradiolog, samt at man har tilknyttet oftalmolog og onkolog

6 Genetik

Ved samtidig hyperkalsemi og eventuell familiær forekomst av hypofyseadenom bør det undersøkes for mutasjon i MEN1-genet som gir multippel endokrin neoplasi type 1 (MEN1). Dette gjøres rutinemessig i dag og påvist genfeil medfører spesiell oppfølging inkludert årlig klinisk undersøkelse og radiologisk diagnostikk med MR hypofyse/thorax/abdomen hvert tredje år. Videre er det anslått at 1–2 % av hypofyseadenomene er familiære (familial isolated pituitary adenoma – FIPA), og at 15–25 % av disse kan skyldes mutasjon i AIP-genet (aryl hydrocarbon receptor interacting protein) (13). Hos pasienter under 30 år og/eller pasienter med familiær forekomst av hypofyseadenomer gjøres slik testing rutinemessig.

7 Handling

De fleste pasienter med tilfeldig påvist hypofyseadenom krever ingen tumorrettet behandling. Bortsett fra ved prolaktinomer, vil kirurgi vanligvis være primærbehandling dersom man finner indikasjon for terapi (4;14). Det faktum at så mange som 10 % av befolkningen har pituitære mikroadenomer, samt at pasienter med hypofyseadenom har omtrent samme levetidsutsikter som resten av befolkningen, taler for at man skal være nøye med indikasjonsstilling for behandling.

Mistenker man først og fremst en annen diagnose enn hypofyseadenom, som for eksempel systemisk inflammasjon, granulomatøs betennelse eller hypofysitt, bør annen behandling enn kirurgi vurderes, se spesial-litteratur.

Indikasjon for terapi

Sterk indikasjon ved:

- Redusert syn eller synsfelt, øyemuskelpareser eller andre nevrologiske utfall eller komplikasjoner (for eksempel hydrocephalus)
- Pituitær apopleksi med påvirket syn eller øyemuskelparese (øyeblikkelig hjelp)
- Hormonelt aktive adenomer (NB! Husk at prolaktinomer primært behandles medikamentelt)

Ofte indikasjon ved:

- Billedmessig signifikant løfting av chiasma/synsnerve
- Klinisk signifikant vekst av adenomet, og spesielt der ytterligere vekst forventes å ville gi chiasma/synsbane-affeksjon
- Kvinner med makroadenom som planlegger svangerskap

Svak eller ingen indikasjon ved:

- Klinisk signifikant svikt i hypofysefunksjon(er)
- Hodpine som eneste symptom
- Asymptomatisk makroadenom som ligger an mot chiasma/synsbaner, uten dokumentert vekst

7.1 Kirurgi

Målsetningen med kirurgi ved hormonproduserende adenomer er oftest kurasjon. Dersom kurasjon ikke er mulig grunnet svulstutbredelse, for eksempel ved Knosp grad 4, kan kirurgisk reduksjon av tumormasser redusere hormonell hypersekresjon og gi bedre betingelser for stereotaktisk bestråling, spesielt ved synsbanenære tumormasser. Ved ikke-funksjonelle hypofyseadenomer ønsker en primært å avlaste omkringliggende strukturer. Ønsket om radikalitet må avveies mot risiko for hypofysesvikt og andre komplikasjoner. Mulighet for bedring av hormonfunksjon ved preoperativ hypofysesvikt er omkring 30 % mens risiko for forverring av hormonfunksjon ved kirurgi i gjennomsnitt er 10 % (15). Hormonell svikt alene gir således ikke en sterk indikasjon for kirurgisk behandling siden mulig gevinst er ganske lik

potensiell risiko når det gjelder hormonfunksjon. Transspheoidal kirurgi med mikroskop og/eller endoskop er foretrukket primær operasjonsmetode. Transkraniell tilgang gjøres nesten bare ved stor suprasellær tumorkomponent og kan kombineres med et transspheoidal inngrep, oftest i to seanser. Mortaliteten ved kirurgi av hypofyseadenomer er generelt lav (0,6 %), men det er rapportert høyere mortalitet (4–5 %) ved reseksjon av gigantadenomer (14). Mortalitet skyldes gjerne cerebrovaskulære katastrofer, for eksempel grunnet skade på arteria carotis interna. Morbiditet kan være betinget i hypofyseforlappssvikt, CSF-lekkasje, synsnerveskade hypotalamusskade eller diabetes insipidus.

Indikasjon for kirurgi vil ofte være den samme ved andre svulster i sella turcica. Ved kraniofaryngeomer med hypotalamisk affeksjon anbefales det å være tilbakeholden med å forsøke radikal kirurgi og ofte vil en legge opp til subtotal reseksjon etterfulgt av adjuvant behandling i form av stereotaktisk strålebehandling. Ved overveiende cystiske kraniofaryngeom kan intracystisk terapi med interferon alfa (16) være et godt alternativ til kirurgisk reseksjon.

Direkte postoperativt følges pasientene med tanke på utvikling av diabetes insipidus, SIADH og hypofyse forlappssvikt. Serum natrium og væskebalanse (døgnbalanse) bør følges postoperativt. Ved mistanke om hypofysesvikt må pasienten substitueres med kortison. Medikamentfastende plasma-kortisol kl. 08 tredje postoperative dag kan ofte avklare om pasienten har kortisolmangel, noe som er usannsynlig ved kortisolverdi i øvre del av referanseområdet på dette tidspunkt i behandlingsforløpet. Tre måneder postoperativt vurderes pasientene med tanke på hypofysesvikt og/eller om de er i remisjon fra sin hypersekresjon. Pasienter operert for Cushings sykdom kontrolleres gjerne allerede etter 6 uker for å avklare om de har rest/residiv av hypersekresjon, og fordi de ved kurasjon ofte trenger høyere substitusjonsdoser med kortison. Hypofysehormoner måles i fastende morgenblodprøve, og ved mistenkt ACTH-mangel gjøres vanligvis Synacthen-test (17). Ytterligere diagnostikk med tanke på vekst-hormonmangel kan gjøres når de øvrige hypofyseakser er adekvat substituert (18). Pasienter med affeksjon av syn eller synsfelt undersøkes på nytt av øyelege. Det bør etter 3 måneder også gjøres MR hypofyse for å vurdere kirurgisk resultat og for å ha et utgangspunkt for senere kontroller. Videre kontrollopplegg tilpasses den enkelte pasient, se kapittel 8.

7.2 Strålebehandling

Tidligere ble strålebehandling brukt profylaktisk for å forhindre residiv eller vekst av restsvulst etter kirurgi. Dette anbefales ikke rutinemessig fordi det gir høyere forekomst av hypofysesvikt og øker risikoen for sekundære svulster (4;15), og fordi det synes som utsettelse av stråleterapi til man har sett tumorvekst ikke gir dårligere resultat av strålebehandling (19). Dersom pasienten ikke kan eller vil opereres kan strålebehandling være et alternativ. Indikasjon for strålebehandling kan være stor resttumor med rask preoperativ vekst og invasiv vekstmønster eller på virkning av fremre synsbaner, flere tidligere kirurgiske inngrep uten at man har klart å få kontroll på svulstveksten, eller ikke-kontrollerbar hormonsekresjon. Pasienter hvor det vurderes aktuelt med strålebehandling bør diskuteres i MDT hvor onkolog deltar. Strålebehandling gis som engangsbehandling eller fraksjonert behandling, det siste oftest over 5–6 uker.

Planlegging av strålebehandling bør gjøres i tett samarbeid mellom onkolog, radiolog og kirurg. Strålebehandlingen bør av denne grunn i utgangspunktet gis ved UNN, St Olavs, HUS eller OUS. For all type stråleterapi er det viktig at tilgrunnliggende bildediagnostikk, i praksis MR-serier, er optimal for å definere målvolum for behandlingen (20). Det er viktig at CT for doseplanlegging

er med 1 mm snitt. For detaljer henvises det til [stråleappendix](#) for dette handlingsprogrammet og til Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet sine begrepsdefinisjoner (21).

Det har vært diskutert om man bør seponere antihormonell medikasjon i forbindelse med strålebehandling av hormonproduserende adenomer. Dette både fordi det kan bedre muligheten for endokrin remisjon og fordi bruk av antihormonell medikasjon under strålebehandling kan øke risikoen for hypofysesvikt (22;23). Sikre data foreligger ikke, men for pasienter som symptomatisk klarer seg fint uten antihormonell medikasjon kan det vurderes å seponere denne fra en måned før til rett etter strålebehandling.

7.2.1 Engangsbestråling

Strålebehandling gitt som engangsbehandling er å foretrekke fremfor konvensjonelt fraksjonert bestråling fordi risiko for sekundær hypofysesvikt ser ut til å være mindre, selv om sammenlignende studier savnes (20;24;25). Fordi man leverer en høy stråledose er det spesielt viktig at presisjonen er høy. I Norge gis høyt dosert og fokusert strålebehandling i en dose med gammakniv ved Haukeland Universitetssykehus (Nasjonal behandlingstjeneste for gammakniv) og med lineærakselerator ved flere kreftavdelinger. Noen steder brukes Cyberknife, men dette skiller seg ikke vesentlig fra gammakniv og lineærakseleratorbasert engangsbestråling, og er ikke tilgjengelig i Norge.

7.2.1.1 Målvolum og dosering

Det er stor variasjon både hva gjelder målvolumsdefinisjon og dosering ved engangsbestråling av hypofyseadenomer og evidensbasen er deretter (23). Ved gammaknivbehandling er det vanlig at man tegner inn selve tumor som målvolum for strålebehandlingen uten at det legges til marginer, mens det ved bruk av lineærakselerator er større variasjon og her har man brukt 0–2 mm margin fra gross tumor volume (GTV) til planning target volume (PTV) (26;27).

Dosefall utenfor målvolumet er til en viss grad avhengig av hvordan man teknisk velger å planlegge strålebehandlingen, men synes å antydningvis være noe bedre ved rammebasert stereotaksi med gammakniv (26). Denne modaliteten foretrekkes derfor i tilfeller der raskt dosefall er spesielt avgjørende, for eksempel ved marginal avstand til fremre synsbaner. En av grunnene til forskjellene i dosefall er at doseringsmåten har vært noe ulik ved disse modalitetene. Ved gammaknivbehandling vil oppgitte dose (som dekker tumor/ GTV) oftest svare til 50 % isodoselinje, det vil si at maksdosen i målvolumet er det doble av minimumsdosen til tumor. Ved lineærakseleratorbasert behandling har man tradisjonelt vært mer opptatt av homogen dose i målvolumet. Det har medført at dosefallet ikke har vært fullt så bratt i overgangen mellom målvolum og omkringliggende normalvev. Flere og flere institusjoner velger nå å se bort fra homogenisitetskravet og heller planlegge slik at man får brattere dosefall (26). For begge modaliteter er det minimumsdosen til målvolumet som er viktigst og begge gir skarpt dosefall mot omgivende normalvev.

Hormonproduserende adenomer krever litt høyere doser enn ikke-hormonproduserende, og det er også en viss forskjell mellom de ulike hormonproduserende adenomene (23;25;27). De ikke-hormonproduserende bør ha en minimumsdose på 12–15 Gy (vi anbefaler 15 Gy; 24,26–27). Alder over 50 år, tumorvolum < 5 cm³ og ingen tidligere strålebehandling er i noen materialer vist å være gunstige prognostiske faktorer for effekt av behandling (27;28).

For de hormonproduserende hypofyseadenomene har man mest data for de ACTH-, GH- og prolaktinproduserende. For alle disse bør man komme opp i doser på minst 20 Gy for best mulig radiologisk og biokjemisk respons (25;27).

Skal man oppnå adekvat dose til målvolumet bør man reservere engangsbestråling til svulster med en viss avstand til særskilt strålesensitive strukturer (først og fremst synsapparatet og hjernestammen) (2–3 mm) og under en viss størrelse (2.5–3 cm). Større svulster og svulster med kortere avstand til særskilt strålesensitive strukturer bør vurderes for fraksjonert behandling, se nedenfor.

7.2.2 Konvensjonelt fraksjonert behandling

Konvensjonelt fraksjonert strålebehandling kan brukes for alle hypofyseadenomer, og foretrekkes ved hypofysekarinom, svulster som ligger tett inntil kritiske strukturer (spesielt det fremre synsapparatet) og/eller større svulster (> 2.5–3 cm).

Tradisjonelt har man brukt fotoner, men de senere årene har man valgt å bruke protoner for om mulig å senke risikoen for langtidsbivirkninger. Protonbestråling gir mulighet for mindre strålepåvirkning av friskt vev rundt målvolumet, for eksempel viktige strukturer som hippocampus og temporallapper. Selv om det dosimetrisk fremstår bedre å gi strålebehandling med protoner enn med fotoner, mangler det sammenlignende studier. Det som synes klart er at man, dersom man behandler med fotoner, bør bruke høypresisjonsteknikker for å minimere strålebelastning av friskt vev.

7.2.2.1 Målvolum og dosering

Målvolum for strålebehandlingen har tradisjonelt vært ganske stort. Man har da behandlet selve svulsten (GTV) med inntil 1 cm margin (totalmargin til PTV), mens man med fremvekst av bedre og mer presis bildediagnostikk og immobiliseringsutstyr har fått mulighet til å minske marginene helt ned mot 1 mm (29;30). I tilgjengelig litteratur er det veldig variasjon i hvordan målvolumene defineres; om man går fra GTV via CTV/ITV eller rett til PTV. For alle praktiske formål vil vår anbefaling være at man legger en margin fra 2–5 mm fra GTV til CTV som igjen settes lik ITV. Hvor stor margin man velger må vurderes ut i fra hvor godt man kan avgrense adenomet, for eksempel vil tidligere kirurgiske prosedyrer av og til gjøre det vanskelig å skille restadenom fra postoperative forandringer. Om så er tilfelle bør usikre områder inkluderes i CTV. Vi anbefaler at det dernest legges en margin til PTV som er avhengig av institusjonens egne standarder, ved høypresisjonsbehandling oftest ca 1–3 mm (20;29). For de pasientene som får protonterapi bruker man ikke PTV, men robust planlegging av CTV.

Dosering er også noe omdiskutert, men de fleste vil være enig i at dosen bør ligge i området 45–54 Gy med fraksjoner på 1.8 Gy (20;23;25). Mange hevder at spesielt ikke-hormonproduserende hypofyseadenomer kan behandles med de lavere dosenivåene 45–50.4 Gy (19), mens noen hevder at man for hormonproduserende adenomer bør ha noe høyere dose i området 50.4–54 (23). I alle tilfeller har man ikke klare data som kan besvare dette spørsmålet. Vår anbefaling er at man doserer 50.4 Gy til ikke-hormonproduserende adenomer og 54 Gy til hormonproduserende.

7.2.3 Hypofraksjonert behandling

Hypofraksjonert strålebehandling er et behandlingsalternativ som ikke har vært så mye brukt som engangsbestråling og normofraksjonert (fraksjonsdoser på 1.8-2.0 Gy) strålebehandling, og behandlingsresultatene etter slik behandling er således ikke så godt kjent. Det er rapportert at man har brukt 2–5 fraksjoner med en totaldose på 18–25 Gy (23;25;27).

7.2.4 Behandlingsresultater

Begge de mest brukte stråleterapialternativene gir god effekt med kontroll på tumorvekst og hormonell hypersekresjon (24). Kontroll på svulstvekst oppnår man hos 80–97 % av pasientene og det ser ikke ut til å være forskjell på de to stråletilnærmingene. Kontroll på hormonell hypersekresjon kan oppnås etter alt fra 7.5 måneder til 15 år hos ca 50 % (30–90 %) av pasientene, og varierer med valgt behandling og adenomtype (20;23;25). Det kan synes som om engangsbehandling gir raskere normalisering av hormonnivå for sekretoriske adenomer, men sammenlignende studier mangler (24). Best respons ser man hos ACTH- og GH-produserende adenomer med biokjemisk respons hos ca 50 %, mens man får kontroll med hormonell hypersekresjon hos ca 1/3 av pasienter med prolaktinproduserende svulster (20;25). Større hypofyseadenomer responderer dårligere på engangsstrålebehandling enn små svulster. Dette kan være betinget i at man ofte reduserer stråledosen for å unngå skade på nærliggende strålesensitive strukturer som for eksempel synsnerver, og i slike tilfeller bør en vurdere å gi fraksjonert strålebehandling. Sene residiver av hormonell hypersekresjon forekommer, og pasientene bør derfor kontrolleres livslangt (se nedenfor).

7.2.5 Senbivirkninger/komplikasjoner

Kunnskapen vi har om dette er for en stor del basert på pasienter som ble behandlet med lite avanserte fotonteknikker for mange år siden. Stråleterapi gir kumulative effekter over tid og langvarig oppfølging er viktig for å fange opp bivirkninger. Hypofysesvikt er den klart vanligste senbivirkningen og sannsynligvis er dette relatert både til kirurgi og strålebehandling (23). Det kan synes som om risikoen for hypofysesvikt er lavere ved engangsbehandling enn ved fraksjonert strålebehandling, men sammenlignende studier savnes (24). Hypofysesvikt etter engangsstrålebehandling er rapportert å være fra 0–40 % etter behandling av ikke-hormonproduserende hypofyseadenomer, fra 0–70 % for Cushings sykdom, fra 0–40 % for akromegali, og for prolaktinom fra 0–45 % (20;23). Insidensen er trolig avhengig av tumorstørrelse, tid fra strålebehandling (øker med oppfølgingstiden), tidligere behandling, hypofysefunksjon før behandling og stråledose. For pasienter som får fraksjonert strålebehandling er insidensen opptil 60 % etter ti år (25).

Hjernenerve II-VI ligger nær hypofysen og kan skades av strålebehandling, men i de fleste publiserte studier er forekomsten godt under 5 %. Mer vanlig, men likevel sjelden, er skade på det optiske apparatet (25). Sekundære svulster er sett hos opptil 3 % av hypofyseadenom-pasientene som får fraksjonert strålebehandling (20). Slike svulster oppstår gjerne mange år etter strålebehandlingen. Stråleskade av blodkar er også en fryktet bivirkning. I et eldre materiale så man at så mange som 21 % av pasientene med hypofyseadenom hadde fått en cerebrovaskulær hendelse 20 år etter strålebehandling (31). Det er vanskelig å fastslå hvor stor del av dette som skyldes kirurgi og hvor mye som er relatert til strålebehandling. En noe senere oversiktsartikkel viste at risikoen for cerebrovaskulær hendelse var betydelig lavere, ca. 6 % (32). I enda senere arbeider har man dels funnet og dels ikke funnet økt risiko for ischemisk slag, men det poengteres at data er svært usikre (33;34). Strålenekrose er meget sjelden i de stråledoser man normalt gir til pasienter med hypofyseadenom.

7.2.6 Rebestråling

For pasienter som har voksende tumor og som tidligere er bestrålt kan det være aktuelt å rebestråle. Dette må vurderes individuelt for hver enkelt pasient og avgjørende vil i stort sett alle tilfeller være kumulativ dose til særskilt strålesensitive strukturer og tid siden første gangs bestråling. Andre terapeutiske opsjoner bør vurderes og pasienten bør diskuteres i MDT.

7.3 Medikamentell behandling

7.3.1 Antihormonell medikamentell behandling

I *Nasjonale veileder i endokrinologi* beskrives i detalj utredning og medikamentell behandling av hormonproduserende hypofyseadenomer (9).

- Et prolaktinom skal nesten alltid behandles med en dopaminagonist. Kabergolin ser ut til å være den mest effektive behandlingen og gir mindre plager med kvalme og blodtrykksfall enn de andre legemidlene. Vanlig startdose er 0,25–0,5 mg to dager i uken. Kvinner i fertil alder uten barneønske må få råd om adekvat prevensjon. Dersom syn eller synsfelt er påvirket kan en innlede behandling med bromokriptin 2,5 mg x 2 som virker raskere. Pasienten må da følges av øyelege.
- Ved akromegali kan behandling med somatostatinanalog i 6 mnd. før kirurgi bedre operasjonsresultatet hos pasienter med makroadenom.
- Ved Cushings sykdom og uttalt hyperkortisolisme, eller der kirurgi er kontraindisert, kan medikamentell behandling rettet mot enten ACTH-produksjonen i hypofysen, kortisolproduksjonen i binyrene eller den perifere effekten av kortisol forsøkes.
- TSH-produserende hypofyseadenomer kan forsøkes behandlet med dopaminantagonist eller somatostatinanalog. Hypertyreosen kan behandles med tyreostatika, radioiod eller thyreoideakirurgi.

7.3.2 Cellegift

Cellegift benyttes en sjelden gang mot hypofyseadenomer med aggressivt vekstmønster i situasjoner der man står uten andre gode terapeutiske alternativer (5). Mange ulike cytostatika er forsøkt uten at sammenlignende studier foreligger, og det er for det meste kasuistikker som er publisert. Temozolomid er nå ofte førstevalget dersom man skal ty til kjemoterapi. Det diskuteres hvorvidt en bør initiere terapi med temozolomid tidligere i forløpet hos pasienter hvor man ikke får radiologisk og/eller biokjemisk tumorkontroll med kirurgi og/eller strålebehandling. Rundt 50 % responderer radiologisk, mens en større andel oppnår effekt på hormonell hypersekresjon ved behandling med temozolomid (35). Doseringen synes optimalt å være som ved gliomer; 150–200 mg temozolomid pr m² kroppsoverflate en gang daglig i 5 dager hver fjerde uke, og ofte vil man forsøke 3–4 kurer etterfulgt av responsevaluering. Totalt antall kurer vil være avhengig av respons og må vurderes individuelt. Nyere typer målrettet onkologisk behandling kan i fremtiden tenkes å bidra til bedret prognose for de få pasientene med hypofyseadenom med et aggressivt vekstmønster.

7.4 Supplerende behandling

7.4.1 Hormonell erstatningsterapi

I *Nasjonale veileder i endokrinologi* beskrives dette mer detaljert (9).

- Kortisonacetat tabletter 25 mg vanligvis ½ tab. morgen og ½ tab. formiddag. Økt dose ved stress, kirurgi og febersykdom. Pasienten informeres grundig om dette og utstyres med informasjonkort. Behandling med mineralkortikoid er ikke nødvendig.
- Tyroksin doseres etter nivå av fritt-T₄. Merk at behandlingen ikke kan styres etter TSH, men suppressert TSH kan likevel være et uttrykk for overdosering

- Testosteronmangel substitueres dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner. Testosteron gis vanligvis som daglig dermal applikasjon med gel eller krem, eller som injeksjon av testosteronpreparat med lang virketid hver 10.–14. uke.
- Østrogen-progesteron sekvenspreparat til kvinner i fertil alder med hypogonadisme. Vurder overgang til østrogenplaster kombinert med progesterontabletter/-plaster eller progesteron hormonspiral til kvinner som behandles med veksthormon for å redusere veksthormonbehovet.
- Veksthormonbehandling vurderes og igangsettes i avdeling med spesiell kompetanse. Gis som injeksjon hver kveld. Skrives på H-resept. Startdose 0,1–0,2 mg hos menn, 0,2–0,3 mg hos kvinner. Doseres med mål om å heve IGF-1 til aldersjustert referanseområde.
- Svikt i hypofysens baklapp behandles med desmopressin smeltetabletter 60–240 µg x 2–3 pr dag. Nesesdråper og nesenspray er i dag mindre brukt. Unngå overdosering som gir fare for væskeretensjon og hyponatremi.

7.4.2 Ernæring

Det vises til til «Handlingsprogram for hjernesvulster generelt».

7.4.3 Fysisk aktivitet

Det vises til til «Handlingsprogram for hjernesvulster generelt».

7.4.4 Psykososiale tiltak

Det vises til til «Handlingsprogram for hjernesvulster generelt».

7.5 Organisering av behandling

Diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med hypofyseadenom gjøres i samarbeid mellom fastlege og spesialisthelsetjenesten. Ved diskusjon om behandlingsindikasjon og type behandling, er det naturlig at de fleste pasientene diskuteres i MDT. Den avdeling hvor pasienten mottar behandling har ansvar for behandlingen og fortløpende kontroller av pasienten, eventuelt i samarbeid med andre avdelinger og fastlege. Ansvarsforhold skal til enhver tid tydelig fremgå av aktuelle journaldokumenter og spesielt er dette viktig dersom pasienten overføres mellom avdelinger og/eller til/fra fastlege.

ANBEFALINGER

Indikasjon for terapi

Sterk indikasjon ved:

- Redusert syn eller synsfelt, øyemuskelpareser eller andre nevrologiske utfall eller komplikasjoner (f.eks. hydrocephalus)
- Pituitær apopleksi med påvirket syn eller øyemuskelparese (øyeblikkelig hjelp)
- Hormonelt aktive adenomer (NB! Husk at prolaktinomer primært behandles medikamentelt)

Ofte indikasjon ved:

- Billedmessig signifikant løfting av chiasma/synsnerve
- Klinisk signifikant vekst av adenomet, og spesielt der ytterligere vekst forventes å ville gi chiasma/synsbane-affeksjon
- Klinisk signifikant svikt i hypofysefunksjon(er)
- Kvinner som planlegger svangerskap og har makroadenom som ligger an mot chiasma

Svak eller ingen indikasjon ved:

- Hodepine som eneste symptom
- Asymptomatisk makroadenom som ligger an mot chiasma/synsbaner, uten dokumentert vekst

Svulstrettet terapi:

- Kirurgi er foretrukket behandling for behandlingstrengende hypofyseadenomer, foruten prolaktinomer som primært skal behandles medikamentelt
- Aktuell antihormonell behandling
 - Et prolaktinom skal nesten alltid behandles med en dopaminagonist. Kabergolin ser ut til å være den mest effektive behandlingen og gir mindre plager med kvalme og blodtryksfall enn de andre legemidlene. Vanlig startdose er 0,25–0,5 mg to dager i uken. Kvinner i fertil alder uten barneønske må få råd om adekvat prevensjon. Dersom syn eller synsfelt er påvirket kan en innlede behandling med bromokriptin 2,5 mg x 2 som virker raskere. Pasienten må da følges av øyelege.
 - Ved akromegali og makroadenom kan behandling med somatostatinanalog før kirurgi bedre operasjonsresultatet.
 - Ved Cushings sykdom og uttalt hyperkortisolisme, eller der kirurgi er kontraindisert, kan medikamentell behandling rettet mot enten ACTH-produksjonen i hypofysen, kortisol-produksjonen i binyrene eller den perifere effekten av kortisol forsøkes.
 - TSH-produserende hypofyseadenomer kan forsøkes behandlet med dopaminantagonist eller somatostatinanalog. Hypertyreosen kan behandles med thyreostatika, radioiod eller thyreoideakirurgi.
- Strålebehandling ([se eget appendix for detaljer](#)):
 - Indikasjon for strålebehandling kan være stor resttumor med rask preoperativ vekst og invasivt vekstmønster eller påvirkning av fremre synsbaner, flere tidligere kirurgiske inngrep uten at man har klart å få kontroll på svulstveksten, eller ikke-kontrollerbar hormonsekresjon

- Ved engangsstrålebehandling av ikke-hormonproduserende hypofyseadenomer bør man dosere minst 15 Gy til målvolumet
- Ved engangsstrålebehandling av hormonproduserende hypofyseadenomer bør man dosere minst 20 Gy til målvolumet
- Ved fraksjonert bestråling av hypofyseadenomer bør man dosere 1.8 Gy x 28–30
- For pasienter med hormonproduserende adenomer bør antihormonell medikasjon vurderes seponert fra en måned før til rett etter strålebehandling
- Cellegift benyttes svært sjelden, men terapiforsøk med temozolomid kan være aktuelt i terapieresistente tilfeller med invasiv vekst

Hormonell erstatningsterapi

- Pasienter med hypofysesvikt må ha livslang behandling med hormoner, og kortisoldosen må økes ved feber og større belastninger
- Kortisonacetat tabletter 25 mg vanligvis som ½ tab. morgen og ½ tab. formiddag. Økt dose ved stress, kirurgi og febersykdom. Pasienten bør informeres grundig om dette og utstyres med informasjonskort. Behandling med mineralkortikoid er ikke nødvendig.
- Tyroksin doseres etter nivå av fritt-T₄. Merk at behandlingen ikke kan styres etter TSH, men supprimert TSH kan likevel være et uttrykk for overdosering
- Testosteronmangel substitueres dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner. Testosteron gis vanligvis som daglig dermal applikasjon med gel eller krem, eller som injeksjon av testosteronpreparat med lang virketid hver 10.–14. uke.
- Østrogen-progesteron sekvenspreparat til kvinner i fertil alder med hypogonadisme. Vurder overgang til østrogenplaster kombinert med progesterontabletter/-plaster eller progesteron hormonspiral til kvinner som behandles med veksthormon for å redusere veksthormonbehovet.
- Veksthormonbehandling vurderes og igangsettes i avdeling med spesiell kompetanse. Gis som injeksjon hver kveld. Skrives på H-resept. Startdose 0,1–0,2 mg hos menn, 0,2–0,3 mg hos kvinner. Doseres med mål om å heve IGF-1 til aldersjustert referanseområde.
- Svikt i hypofysens baklapp behandles med desmopressin smeltetabletter 60–240 µg x 2–3 pr dag. Nesedråper og nes spray er i dag mindre brukt. Unngå overdosering som gir fare for væskeretensjon og hyponatremi.

8 Oppfølging og kontroll

Hypofyseadenomer kan gi redusert livskvalitet med varig redusert syn, tap av synsfelt, hypofysesvikt, eller ukontrollerbar hormonell hypersekresjon. Mortaliteten er for de fleste hypofyseadenompasienter i dag ikke vesentlig forskjellig fra befolkningen for øvrig. Det er likevel enkelte pasienter som opplever uvanlig aggressiv tumorprogresjon/terapisvikt eller komplikasjoner knyttet til behandlingen og/eller hormonforstyrrelsen og som av den grunn får livet forkortet (36).

8.1 Kontroller

Omsorgen for pasientene er tverrfaglig og bør styres av endokrinolog og/eller nevrokirurg sammen med fastlege og multidisiplinært team, hvor spesielt vanskelige kasus bør drøftes i regelmessige møter i MDT. Teamet bør som minimum bestå av nevrokirurg, endokrinolog og nevreradiolog, samt ha tilknyttet oftalmolog og onkolog.

Kontrollopplegget tilpasses hypofyseadenomets størrelse, vekstmønster, tidligere behandling og grad av hormonell hypersekresjon. Man følger tumorstørrelse (residiv, vekst), symptomer på synsproblemer, hypofysesvikt eller hormonell hypersekresjon. Pasienter med stumme makroadenomer som ikke er operert følges initialt etter 6–12 måneder, og deretter individualisert. Man bør som hovedregel følge disse pasientene i minst 10 år selv om de ikke viser tegn til vekst. Pasientene med stumme, ikke opererte mikroadenomer kontrolleres etter 1 år og 3 år, og dersom man ikke finner tegn til vekst kan kontrollene vurderes avsluttet (14). Hormonproduserende hypofyseadenomer vil oftest bli behandlet tidlig.

Det er ingen konsensus om hvor lenge en bør følge pasientene. Pasienter med synsdefekter som er opererte følges forslagsvis av øyelege i minst to år etter kirurgi for å fastslå endelig effekt av inngrepet (37). Alle pasienter med hypofyseadenomer som ligger nær chiasma/synsbaner bør følges av øyelege livslangt, eller så lenge det vil ha behandlingsmessige konsekvenser. Vi foreslår at pasienter uten synlig restadenom etter kirurgi følges med MR hypofyse og endokrinologisk status i minst fem år om adenomet var ikke-hormonproduserende, og i minst 10 år om de hadde sekretoriske adenomer. For pasienter med synlig restadenom etter kirurgi vil oppfølgingen måtte tilpasses individuelt og oftest være livslang. Pasienter som får behandling mot hormonell hypersekresjon følges jevnlig avhengig av behandlingseffekt og klinikk. Alle pasienter som er bestrålt bør også ha livslang oppfølging med vurdering av hypofysefunksjon. For pasienter med hypofysesvikt vil grad av svikt og komorbiditet avgjøre hvor ofte pasientene må kontrolleres.

8.2 Fastlegens rolle

Fastlegen skal til enhver tid være informert om resultat av diskusjoner i MDT. Fastlegen har en viktig rolle i oppfølging av pasienten med å detektere forandring i tilstand mellom kontrollene i spesialisthelsetjenesten og diagnostikk av senbivirkninger.

8.3 Seneffekter og senbivirkninger

Hypofyseadenomer kan gi redusert livskvalitet med varig redusert syn, tap av synsfelt, hypofysesvikt, eller ukontrollerbar hormonell hypersekresjon. Mortaliteten er for de fleste hypofyseadenompasienter i dag ikke vesentlig forskjellig fra befolkningen for øvrig. Behandlingskomplikasjoner kan inntreffe både akutt og på lenger sikt, se spesielt avsnittene om kirurgi (7.1) og strålebehandling (7.2).

8.4 Rehabilitering

Det vises til Handlingsprogram for hjernesvulster.

9 Patologi

Hypofyseadenomer klassifiseres histopatologisk etter WHO Classification of Tumours: Tumours of Endocrine Organs og den gjeldende versjonen er fra 2017 (38). Etter denne klassifikasjonen blir hypofyseadenomer inndelt i følgende typer:

- Somatotropt adenom
- Lactotropt adenom
- Tyrotropt adenom
- Kortikotropt adenom
- Gonatotropt adenom
- Null celle adenom
- Plurihormonalt adenom

Hver adenomtype har flere undergrupper. WHO klassifikasjonen går bort fra å skille mellom «typiske» og «atypiske» hypofyseadenomer. Hypofysekarinom er ikke en histopatologisk diagnose, men defineres av påviste metastaser systemisk eller til sentralnervesystemet.

Det finnes noen adenomvarianter som har et mer aggressivt forløp enn andre. Det er derfor viktig å identifisere disse adenomvariantene i den patologiske undersøkelsen. Dette gjelder særlig:

- Sparsomt granulært somatotropt adenom
- Lactotropt makroadenom hos menn /acidofilt stem cell adenom
- Crooke cell adenom / stumt kortikotropt adenom
- Plurihormonalt PIT1-positivt adenom

Det brukes immunhistokjemiske analyser for å undersøke/påvise ekspresjonen av hypofyseforlapphormoner, dvs.: GH (veksthormon), prolaktin, TSH (thyreoideastimulerende hormon), ACTH (adrenokortikotropt hormon), FSH og LH (follikelstimulerende hormon og luteiniserende hormon). Ikke-hormonproduserende adenomer med positiv immunhistokjemi på hypofyseforlapphormoner kalles stumme adenomer.

Immunhistokjemi på transkripsjonsfaktorer (PIT1, SF1 og TPIT) kan være meningsfylt å utføre, men bruken av disse antistoffene i diagnostikken er ennå ikke utbredt.

CK7/8 (CAM5.2) eller CK18 hjelper å skille mellom noen spesifikke adenomer. For eksempel sees ved såkalt «sparsomt granulært somatotropt adenom» ekspresjon av veksthormon og kuleformet cytoplasmatiske positivitet for lavmolekylære cytokeratiner. Økt proliferasjonsaktivitet (Ki67 >3 %) og økt mitotisk aktivitet er assosiert med aggressiv oppførsel og skal derfor inngå i den patologiske vurderingen av tumor. Nytt av p53-immunreaktivitet er usikker.

Hypofysebaklapptumorer er sjeldne og ikke nærmere omtalt i handlingsprogrammet. Imidlertid kan de være en viktig differensialdiagnose. De vanligst forekommende hypofysebaklapptumorer viser ekspresjon av TTF1, som ikke finnes i hypofyseadenomer. I uvanlige biopsier fra hypofysen kan immunhistokjemisk farging på TTF1 bidra til å komme frem til riktig diagnose.

10 Metode og prosess

10.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

I henhold til Nasjonal helseplan (2007–2010) (39) har Helsedirektoratet en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet har en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester.

Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester (40) § 12-5 fastslår at Helsedirektoratet er eneste aktør med mandat til å utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere som understøtter de mål som er satt for helse- og omsorgstjenesten.

De nasjonale faglige retningslinjene inneholder systematisk utviklede faglige anbefalinger som etablerer en nasjonal standard for utredning, behandling og oppfølging av pasientgrupper, diagnosegrupper og brukergrupper. Nasjonale faglige retningslinjer er et virkemiddel for å bidra til at helse- og omsorgstjenestene:

- har god kvalitet
- gjør riktige prioriteringer
- ikke har uønsket variasjon i tjenestetilbudet
- løser samhandlingsutfordringer
- tilbyr helhetlige pasientforløp

Nasjonale faglige retningslinjer gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet. Sentrale fagmiljøer og tjenestemottakere er aktivt involvert i utarbeidelsen.

Helsepersonell og alle deler av helse- og omsorgstjenesten er forpliktet til å yte forsvarlig helsehjelp. Retningslinjer, anerkjent fagkunnskap og allmenngyldige samfunnsetiske normer inngår som aksepterte grunnlag for vurdering av hva som er faglig forsvarlig. Retningslinjer er ment som et hjelpemiddel ved avveiningene tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlig og god kvalitet i tjenesten. De er ikke rettslig bindende, men faglig normerende for valg man anser fremmer kvalitet, god praksis og likhet i tjenesten på utgivelsestidspunktet. Helsepersonell må likevel vise faglig skjønn i vurderingen av hver enkelt pasient for å ta hensyn til individuelle behov. Dersom helsepersonell eller institusjoner velger å fravike anbefalinger i en retningslinje, skal dette dokumenteres og begrunnes.

Helsetjenestens eiere og ledelse har ansvar for tilrettelegging av virksomheten slik at anbefalinger gitt i nasjonale faglige retningslinjer kan følges.

10.2 Kunnskapsbasert prosess

Helsedirektoratet legger til grunn at alle nasjonale retningslinjer skal være utarbeidet etter en metode med vekt på forskningsbasert kunnskap, tydelig og tilgjengelig dokumentasjon, brukermedvirkning, tverrfaglighet, fokus på praksis, implementering og oppdatering.

Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstillende krav til prosess, metode og transparens som er det nivå Helse- og omsorgsdepartementet og andre internasjonale organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger.

I dette retningslinjearbeidet har arbeidsgruppen og daværende Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (nå område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet) samarbeidet for å sikre en god håndtering av kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene.

Nasjonale retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av pasienter med svulster i sentralnervesystemet (hjernesvulster) har tidligere ikke vært utarbeidet, men har vært etterspurt lenge. I 2014 startet utarbeidelsen av retningslinjene. Vi håper at handlingsprogrammet skal være til nytte for medisinsk personell som arbeider med hjernesvulstpasienter.

Det er laget fem ulike retningslinjer – hjernesvulst generelt, høygradige diffuse gliomer, lavgradige diffuse gliomer, meningeomer og hypofyseadenomer. Man har hatt en referansegruppe bestående av representanter fra mange spesialiteter og alle helseregioner. For hver retningslinje har man hatt en arbeidsgruppe med leder som har utarbeidet et utkast som alle medlemmene i referansegruppen har sett gjennom. I alle kapitlene har patologene hatt et særlig ansvar for patologi, radiolog for radiologi og genetiker for genetikk.

10.3 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave 2020

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling var et viktig tiltak under Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009 (41) (forlenget til 2011). Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene er en kjerneoppgave i oppfølging av Sammen mot kreft – Nasjonal kreftstrategi 2013–2017 (42) og i videreføringen og oppdateringen av denne, jf. Nasjonal kreftstrategi Leve med kreft (2018–2022) (43). Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

Nasjonale faggrupper tilsluttet Onkologisk Forum har i en årrekke arbeidet med – og utviklet behandlingsveiledere og handlingsprogram for ulike krefttyper. Helse- og omsorgsdepartementet har tatt utgangspunkt i, og bygget på dette arbeidet.

Helse- og omsorgsdepartementet rettet en henvendelse til aktuell faggruppe og ba om forslag til representanter til en arbeidsgruppe som skulle settes sammen av legespesialister fra relevante spesialiteter. Alle nødvendige faggrupper og alle helseregioner skulle være representert.

De regionale helseforetakene (RHF-ene) er gitt mulighet til å gi tilbakemelding på arbeidsgruppens sammensetning. RHF-ene ble også bedt om at fagfolk innenfor rammen av sin arbeidstid ble fristilt til retningslinjearbeidet, i henhold til tidligere Oppdragsdokument fra Helse- og omsorgsdepartementet.

Norsk nevroonkologisk interessegruppe har hatt handlingsprogrammet til vurdering og gitt innspill til arbeidsgruppen før utkast ble sendt til Helse- og omsorgsdepartementet.

Helse- og omsorgsdepartementet ferdigstilte i samarbeid med arbeidsgruppen i 2020 et høringsutkast som ble sendt på høring til RHF-ene, Den norske legeförening og Kreftforeningen og Norsk nevroonkologisk interessegruppe i juni 2020. Etter høring vurderte arbeidsgruppen og Helse- og omsorgsdepartementet høringsinnspillene og justerte handlingsprogrammet. Endelig utgave ble ferdigstilt og publisert av Helse- og omsorgsdepartementet i desember 2020.

10.3.1 Referansegruppe – første utgave av handlingsprogrammet

- Petter Brandal, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF (leder)
- Kirsten Marienhagen, Kreftavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Bjørn Henning Grønberg, Kreftklinikken, St. Olavs Hospital HF
- Øystein Fluge, Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Tora Skeidsvoll Solheim, Kreftklinikken, St. Olavs Hospital HF
- Roar Kloster, Nevrokirurgi-, øre-nese-hals-, og øyeavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Ole Solheim, Nevrokirurgisk avdeling, St. Olavs Hospital HF
- Rupavathana Mahesparan, Nevrokirurgisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Torstein R. Meling, Nevrokirurgisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF
- Anette Storstein, Neurologisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Kjell Arne Kvistad, Radiologisk avdeling, St. Olavs hospital HF
- Anders Palmstrøm Jørgensen, Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt og forebyggende medisin, Oslo universitetssykehus HF
- Kristin Myrmel, Klinisk patologi, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Pitt Niehusmann, Avdeling for patologi, Oslo universitetssykehus HF
- Siri Briskemyr, Avdeling for medisinsk genetikk, Universitetssykehuset Nord-Norge HF

I en tidlig fase av arbeidet var ytterligere tre personer med, men disse var ikke med på siste del av arbeidet med retningslinjene:

- Bård Kronen Krossnes, Avdeling for patologi, Oslo universitetssykehus HF
- Paal-Henning Pedersen, Nevrokirurgisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Christoffer Jonsrud, Avdeling for medisinsk genetikk, Universitetssykehuset Nord-Norge HF

10.3.2 Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet for hjernesvulst generelt

- Anders Palmstrøm Jørgensen, Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt og forebyggende medisin, Oslo universitetssykehus HF (leder)
- Ole Solheim, Nevrokirurgisk avdeling, St. Olavs Hospital HF
- Rupavathana Mahesparan, Nevrokirurgisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Petter Brandal, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF (sekretær)

10.4 Habilitet

Arbeidsgruppens medlemmer har i forbindelse med arbeidet bedt om å oppgi potensielle interessekonflikter. Helsedirektoratet har vurdert arbeidsgruppens medlemmer som habile i forhold til arbeid med dette nasjonale handlingsprogrammet.

10.5 Oppdatering av retningslinjene

Utviklingen av ny behandling på kreftområdet går raskt. Handlingsprogrammet vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres.

Oppdateringen utføres av en arbeidsgruppe som består av fagpersoner oppnevnt av RHF-ene og Helsedirektoratet. Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet skal også bidra i arbeid med oppdatering av handlingsprogrammet.

De oppdaterte retningslinjene vil publiseres på helsedirektoratet.no og helsebiblioteket.no (web-versjon).

Appendix

Stråleappendix: Hypofyseadenomer

1	Generelt	42
2	Forberedelse av lineærakseleratorbasert strålebehandling	43
3	Totaldose og fraksjonering	43
4	Inntegning av risikoorganer (OAR)	43
5	Inntegning av målvolum	43
6	Doseplanlegging	45
7	Toleransegrenser for risikoorganer og prioritering	45
8	Gjennomføring av behandlingen	46
9	Bivirkninger under og etter strålebehandling	46

1 Generelt

Ved hypofyseadenomer hos pasienter der det foreligger behandlingsindikasjon og som ikke kan eller vil opereres, er strålebehandling en aktuell tumorrettet behandling. Indikasjon for strålebehandling bør vurderes tverrfaglig og det er vesentlig å vurdere forventet behandlings-effekt opp mot risiko for senbivirkninger. Det henvises til handlingsprogramteksten. Strålebehandling kan gis på flere måter.

1.1 Konvensjonelt fraksjonert strålebehandling med lineærakselerator

Konvensjonelt fraksjonert strålebehandling brukes oftest hos pasienter hvor engangsstrålebehandling på grunn av tumorstørrelse eller nærhet til strålesensitive strukturer (risikoorganer = OAR) ikke er mulig. Ved hypofysekarinom er det grunn til å tro at man bør velge konvensjonelt fraksjonert strålebehandling. Behandlingen bør gis med høypresisjonsteknikk inkludert god maskefiksering, 1 mm CT-snitt, avansert doseplanlegging inkludert optimalt inn-fusjonerte MR-bilder og daglig online matching på stråleapparatet.

1.2 Protonbestråling

Protonbestråling bør vurderes ved konvensjonelt fraksjonert strålebehandling hos yngre pasienter (< 60 år) og lang forventet levetid. Protonbestråling gir lavere stråledose til friskvev rundt svulsten. Antall fraksjoner og totaldose er lik det som gis ved fotonbestråling.

1.3 Lett hypofraksjonert strålebehandling med lineærakselerator

For eldre pasienter og/eller pasienter i redusert allmenntilstand kan det være aktuelt å velge et noe hypofraksjonert behandlingsopplegg (økt fraksjonsdose, lavere totaldose og kortere total behandlingstid). Det finnes lite evidens for valg av fraksjoneringsregime hos denne pasientgruppen, men 3 Gy x 10–13 brukes mye og tolereres godt. Det er uvanlig å bruke slik fraksjonering hos pasienter under 70 år.

1.4 Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling

Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling (stereotactic radiosurgery, SRS) er å foretrekke fremfor konvensjonelt fraksjonert bestråling der det er mulig. SRS forutsetter tumorstørrelse <2–3 cm og at det er en viss avstand til risikoorganer (>2–3 mm).

1.5 Ekstremt hypofraksjonert strålebehandling med lineærakselerator

Dersom engangsstrålebehandling ikke er mulig, kan ekstremt hypofraksjonert strålebehandling med 3 fraksjoner i doser på 24–27 Gy vurderes, selv om dette ikke er vanlig i Norge i dag.

2 Forberedelse av lineærakseleratorbasert strålebehandling

Det tas CT for doseplanlegging med pasient i ryggleie, immobilisert i 3-pkt maske. CT bør være volumserie med 1 mm snittykkelse, må dekke området tumor ligger i med god margin og kan med fordel tas med intravenøs kontrast. Dedikerte MR volumserier (for eksempel T1-vektede serier uten og med kontrast, fettsupprimerte serier, T2-vektede serier) bør ko-registreres med CT for doseplanlegging.

3 Totaldose og fraksjonering

Indikasjon for strålebehandling, teknikk og fraksjonering bør vurderes individuelt og det henvises til handlingsprogrammet. For pasienter der man har funnet behandlingsindikasjon gjelder følgende:

Non-funksjonelle hypofyseadenomer <2–3 cm med avstand minst 2–3 mm til OAR	(12-)15 Gy/1#
Funksjonelle hypofyseadenomer <2–3 cm med avstand minst 2–3 mm til OAR	(Minst) 20 Gy/1#
Non-funksjonelle hypofyseadenomer	50.4(–54) Gy/28(–30)#
Funksjonelle hypofyseadenomer	(50.4-)54 Gy/(28-)30#
Eldre ^a pasienter og pasienter i redusert allmentilstand	30–39 Gy/10–13#

Antall fraksjoner/behandlinger

^a Ingen aldersgrense. De fleste pasienter under 75 år vil tåle standard fraksjonering 1.8 Gy x 28-30

4 Inntegning av risikoorganer (OAR)

Risikoorganene skal benevnes i henhold til strålevernrapport «[Nomenklatur for volumer brukt i stråleterapi](#)» (44).

Hvilke risikoorganer som skal tegnes må vurderes individuelt avhengig av diagnose, målvolumets lokalisasjon, behandlingsintensjon, fraksjonering og totaldose. For serielle risikoorganer som synsnerver, synsnervekrysning, hjernestamme og ryggmarg bør det genereres PRV (Planning Risk Volume). PRV-margin er institusjonsavhengig og varierer også med behandlingsteknikk og type posisjonskontroll under strålebehandlingen.

Det henvises for øvrig til strålevernrapporten «[Anbefalinger for inntegning av risikoorgan i CNS](#)» (45).

5 Inntegning av målvolument

5.1 Lineærakseleratorbasert konvensjonelt fraksjonert og lett hypofraksjonert strålebehandling

Volumdefinisjoner i dette dokumentet bygger på retningslinjer gitt i [StrålevernRapport 2012:09](#) (21), som følger prinsipper og terminologi i ICRU (46-49).

5.1.1 Gross Tumor Volume (GTV)

GTV består av makroskopisk tumorvolum og/eller eventuell reseksjonskavitet og defineres på individuelt grunnlag ut fra volumserie MR (oftest T1-serie med kontrast) ko-registrert med CT for doseplanlegging. Målvolument kan med fordel tegnes i samarbeid med radiolog og eventuelt kirurg.

5.1.2 Clinical Target Volume (CTV)

CTV omfatter GTV og området for mistenkt (subklinisk) sykdom og genereres som isotropisk margin til GTV. Marginen fra GTV til CTV må vurderes individuelt, avhengig av hvor velavgrenset tumor er og hvor lett tumor og eventuell reseksjonskavitet lar seg definere. Hypofyseadenomer vokser oftest ekspansivt og bare sjelden infiltrerende og en margin på 2–5 mm vil oftest være tilstrekkelig.

CTV bør vurderes utvidet i områder hvor større mikroskopisk infiltrasjon mistenkes. Videre bør CTV beskøres for naturlige anatomiske barrierer som skjelett, ventrikler, hjernestamme og hjernehinne – med mindre infiltrativ vekst mistenkes. CTV bør ikke strekke seg lenger enn 2 mm inn i makroskopisk uaffisert hjernevev.

5.1.3 Internal Target Volume (ITV)

Ved intrakraniell bestråling er $ITV=CTV$ (ingen intern bevegelse). Den inntegningsusikkerhet som ellers inngår i ITV er tatt med i CTV-marginen.

5.1.4 Planning Target Volume (PTV)

PTV er en geometrisk margin (setup margin) som skal sikre at CTV/ITV får korrekt stråledose. PTV bestemmes lokalt av hvert enkelt strålesenter og er avhengig av fiksering, behandlingsteknikk og type posisjonskontroll under behandlingen), og er oftest 1–5 mm.

5.2 Engangsstrålebehandling

5.2.1 GTV

GTV består av makroskopisk tumorvolum og defineres på individuelt grunnlag ut fra MR volumserie.

5.2.2 CTV

Brukes ikke.

5.2.3 ITV

Brukes ikke.

5.2.4 PTV

PTV-marginen fra GTV varierer fra 0–2 mm.

6 Doseplanlegging

6.1 Konvensjonelt fraksjonert og lett hypofraksjonert strålebehandling

Tidligere ble planlegging av strålebehandling gjort tredimensjonalt basert på CT (3D-CRT). Nyere teknikker som IMRT (intensity modulated radiation therapy) inkludert VMAT (volumetric modulated arc therapy) muliggjør mer konformal tilpasning av stråledose til ønsket målvolum, og gir samtidig større mulighet for å begrense dose til risikoorganer. IMRT/VMAT eller tilsvarende bør som hovedregel velges, særlig ved komplekse målvolumer og/eller målvolumer nær OAR.

Prinsipielt tilstrebes mest mulig homogen og konformal dosefordeling. PTV bør tilstrebes dekt med 95 % av forskrevet stråledose ($D_{98} > 95\%$). Maksimumsdose (D_{max} eller $D_{0.01cc}$) bør holdes $< 107\%$. Underdosering av PTV kan aksepteres etter individuell vurdering, for eksempel ved nærliggende risikoorganer som ikke tåler rekvirert dose.

6.2 Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling

Ved stereotaktisk basert engangsstrålebehandling er det spesielt viktig å oppnå raskest mulig dosefall utenfor PTV, for dermed å få lavest mulig strålebelastning på omkringliggende vev. Det betyr at oppgitt stråledose (som skal dekke PTV) oftest svarer til 50–70 % av maksimal stråledose i målvolumet. Hvordan dette i praksis gjøres varierer noe fra senter til senter. Det vesentligste er at man oppnår en definert minimumsdose til PTV samtidig som stråledosefallet utenfor PTV er størst mulig.

6.3 Ekstremt hypofraksjonert strålebehandling

Vurderinger prinsipielt som i 6.2. Ekstremt hypofraksjonert strålebehandling av hypofyseadenomer brukes lite i Norge.

7 Toleransegrenser for risikoorganer og prioritering

For toleransegrenser henvises til rapporten «[Anbefalinger for toleransegrenser i CNS](#)» fra Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet (under utarbeidelse) (45).

Toleransegrensene er angitt i EQD2, gjelder konvensjonelt fraksjonert strålebehandling og er veiledende. For stereotaktisk strålebehandling med kun en eller noen få fraksjoner gjelder egne toleransegrenser.

Risikoorganer bør spares så godt som mulig (ALARA-prinsipp: *As Low As Reasonably Achievable*). Høyest prioritet har serielle risikoorganer som synsnerver, synsnervekrysning, hjernestamme og ryggmarg, og disse vil som regel prioriteres fremfor målvolument. Øvrige risikoorganer har lavere prioritet og prioriteringen vil være avhengig av diagnose, målvolumentets lokalisasjon, behandlingsintensjon, fraksjonering og totaldose. Hos pasienter med lang forventet overlevelse og potensielt stor risiko for seneffekter som vil kunne gå ut over livskvalitet på sikt, må en vurdere hvorvidt man skal være strengere med prioritering av dose til målvolument enn dose til risikoorgan. I slike situasjoner må behandlende lege på individuelt grunnlag gjøre prioriteringer og disse må diskuteres med pasienten, hvorefter beslutningen bør journalføres.

En må også være oppmerksom på at synsapparat som har vært dislosert / komprimert av tumor kan være mer følsom for strålebehandling / ha lavere toleransegrense.

Dersom man ved engangsbestråling ikke klarer å oppnå akseptabel dosedekning samtidig som doser til risikoorganer holdes innenfor toleransegrensene, bør et konvensjonelt fraksjonert behandlingsopplegg velges.

8 Gjennomføring av behandlingen

Daglig posisjonskontroll (Image Guided RadioTherapy, IGRT) med røntgen- eller CT-bilder bør gjennomføres og bruk av CT (CBCT) anbefales.

Pauser i behandlingen skal i størst mulig grad unngås. Ved opphold i behandlingen skal opprinnelig behandlingsplan (inkludert totaldose) opprettholdes.

9 Bivirkninger under og etter strålebehandling

All strålebehandling er i større eller mindre grad forbundet med bivirkninger, som varierer fra person til person. Bivirkningene er avhengig av bestrålt volum og stråledose (fraksjons- og totaldose). Det er ikke alltid lett å fastslå hvor stor del av bivirkningene som skyldes sykdom, kirurgi eller strålebehandling. Generelt skilles det mellom akutte bivirkninger og senbivirkninger etter strålebehandling.

9.1 Akutte strålereaksjoner

Strålebehandling er oftest godt tolerert. De mest vanlige akutte strålereaksjonene er tretthet, hodepine, kvalme (behandles med antiemetika ved behov), hudrødme og svie i stråleområdet, forverring av nevrologiske symptomer og hårfall (ikke alltid forbigående, avhengig av tumorlokalisasjon og stråledose). Noen av symptomene kan skyldes økt intrakranielt trykk på grunn av strålerelatert ødemdannelse i og rundt målvolument; dette behandles med steroider. Avhengig av lokalisasjon for strålebehandling kan man også få sekretorisk otitt og konjunktivitt. De akutte bivirkningene er oftest forbigående. Man skal ikke kjøre bil underveis i

strålebehandling og heller ikke før tidligst etter at første MR-kontroll er tatt (oftest ca. 3 måneder etter ferdigstilt strålebehandling).

9.2 Senbivirkninger

Senbivirkninger inntreffer oftest flere år etter strålebehandling. Type og grad av seneffekter avhenger av lokalisasjon for strålebehandlingen, total stråledose og fraksjonering.

Pasienter som har fått høy stråledose til hypofysen kan få hormonforstyrrelser med ulik grad av hypofysesvikt, og bør derfor få kontrollert hormonstatus årlig. Skade på blodkar kan føre til økt risiko for cerebrovaskulære hendelser. Videre kan man se kognitive utfall inkludert hukommelsessvikt og konsentrasjonsvansker, fatigue, grå stær, nevrogen hørselstap og varig endring av hårstruktur. Sekundære svulster kan oppstå, oftest mange år etter strålebehandling. Hjernenerver og spesielt nummer II-VII som ligger i området hvor de fleste hypofysesvulster ligger kan også skades, men det er uvanlig. Langvarig oppfølging er viktig for å fange opp senbivirkninger.

Referanser

1. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4268-75.
2. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *Eur J Endocrinol* 2014;171(4):519-26.
3. Agustsson TT, Baldvinsdóttir T, Jonasson JG, Olafsdóttir E, Steinhorsdóttir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol* 2015;173(5):655-64.
4. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3717-26.
5. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2018;178(1):G1-G24.
6. Katsas GA, Evanson J, Chrisoulidou A, Grossman AB. The diagnosis and management of parasellar tumours of the pituitary. *Endocr Relat Cancer* 2008;15(4):885-903.
7. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Unusual causes of sellar/parasellar masses in a large transsphenoidal surgical series. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(10):3455-9.
8. Gravidahl GB, Tronvik EA, Fougner SL, Solheim O. Pituitary Adenoma and Non-acute Headache: Is There an Association, and Does Treatment Help? *World Neurosurg* 2016;92:284-91.
9. Jørgensen AP, Tazmini K, red. Nasjonal veileder i endokrinologi [nettdokument]. Oslo: Norsk Endokrinologisk Forening [oppdatert 8. april 2020; lest 8. juni 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.endokrinologi.no/>
10. Frieze TW, Mong DP, Koops MK. "Hook effect" in prolactinomas: case report and review of literature. *Endocr Pract* 2002;8(4):296-303.
11. Kontogeorgos G. Classification and pathology of pituitary tumors. *Endocrine* 2005;28(1):27-35.
12. Miermeister CP, Petersenn S, Buchfelder M, Fahlbusch R, Lüdecke DK, Hölsken A, et al. Histological criteria for atypical pituitary adenomas - data from the German pituitary adenoma registry suggests modifications. *Acta Neuropathol Commun* 2015;3:50.
13. Daly AF, Beckers A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44(1):19-25.
14. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):894-904.
15. Murad MH, Fernández-Balsells MM, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(6):777-91.
16. Müller HL, Merchant TE, Puget S, Martinez-Barbera JP. New outlook on the diagnosis, treatment and follow-up of childhood-onset craniopharyngioma. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13(5):299-312.
17. Hurel SJ, Thompson CJ, Watson MJ, Harris MM, Baylis PH, Kendall-Taylor P. The short Synacthen and insulin stress tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44(2):141-6.
18. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(6):1587-609.
19. Minniti G, Flickinger J, Tolu B, Paolini S. Management of nonfunctioning pituitary tumors: radiotherapy. *Pituitary* 2018;21(2):154-61.
20. Minniti G, Clarke E, Scaringi C, Enrici RM. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas. *Rep Pract Oncol Radiother* 2016;21(4):370-8.
21. Levernes S. Volum og doser i ekstern stråleterapi: definisjoner og anbefalinger. Østerås: Statens strålevern; 2012. StrålevernRapport 2012:9. Tilgjengelig fra: https://dsa.no/medisinsk-stralebruk/kvist/_attachment/download/bee8860b-36d1-42e7-8d64-f5ad4fcef2e8:8ebb86decddc2818ec31e4999d26cdf7aec14ac2/StralevernRapport_09-2012.pdf
22. Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, Laws ER, Vance ML. Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. *J Neurosurg* 2011;114(2):303-9.
23. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1992-2003.
24. Kong DS, Lee JI, Lim DH, Kim KW, Shin HJ, Nam DH, et al. The efficacy of fractionated radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: long-term results of 125 consecutive patients treated in a single institution. *Cancer* 2007;110(4):854-60.

25. Ding D, Starke RM, Sheehan JP. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. *J Neurooncol* 2014;117(3):445-57.
26. Eaton DJ, Lee J, Patel R, Millin AE, Paddick I, Walker C. Stereotactic radiosurgery for benign brain tumors: Results of multicenter benchmark planning studies. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(5):e295-e304.
27. Minniti G, Osti MF, Niyazi M. Target delineation and optimal radiosurgical dose for pituitary tumors. *Radiat Oncol* 2016;11(1):135.
28. Sheehan JP, Starke RM, Mathieu D, Young B, Sneed PK, Chiang VL, et al. Gamma Knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study. *J Neurosurg* 2013;119(2):446-56.
29. Minniti G, Gilbert DC, Brada M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. *Rev Endocr Metab Disord* 2009;10(2):135-44.
30. Ajithkumar T, Brada M. Stereotactic linear accelerator radiotherapy for pituitary tumors. *Treat Endocrinol* 2004;3(4):211-6.
31. Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(3):693-8.
32. Becker G, Kocher M, Kortmann RD, Paulsen F, Jeremic B, Müller RP, et al. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma. *Strahlenther Onkol* 2002;178(4):173-86.
33. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MW, Statham PF, Whittle IR, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol* 2009;93(3):597-601.
34. van Westrhenen A, Muskens IS, Verhoeff JJC, Smith TRS, Broekman MLD. Ischemic stroke after radiation therapy for pituitary adenomas: a systematic review. *J Neurooncol* 2017;135(1):1-11.
35. Bengtsson D, Schrøder HD, Andersen M, Maiter D, Berinder K, Feldt Rasmussen U, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1689-98.
36. Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, Höybye C, Holmer H, Dahlqvist P, et al. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1466-75.
37. Gnanalingham KK, Bhattacharjee S, Pennington R, Ng J, Mendoza N. The time course of visual field recovery following transphenoidal surgery for pituitary adenomas: predictive factors for a good outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(3):415-9.
38. Osamura RY, Lopes MBS, Grossman A, Kontogeorgos G, Trouillas J. Tumours of the pituitary gland. I: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OW, Cavenee WK, red. WHO classification of tumours of the central nervous system. *Tumours of the Central nervous system. 4. rev. utg. Lyon: IARC Press; 2016. s. 11–63.*
39. Nasjonal helseplan (2007–2010). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Særtrykk av St.prp. nr. 1 (2006–2007) kapittel 6. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/hod/sykehus/nasjonal_helseplan_sartrykk.pdf
40. Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester m.m. (helse- og omsorgstjenesteloven). LOV-2011-06-24-30. Sist endret i: LOV-2019-06-21-45 fra 01.01.2020. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2011-06-24-30>
41. Nasjonal strategi for kreftområdet 2006-2009. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nasjonal-strategi-for-kreftområdet/id446845/>
42. Sammen - mot kreft: nasjonal kreftstrategi 2013-2017. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2013. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/sammen---mot-kreft/id728818/>
43. Leve med kreft: nasjonal kreftstrategi (2018–2022). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/leve-med-kreft/id2598282/>
44. Levernes S. Faglige anbefalinger for nomenklatur for volumer i stråleterapi. Østerås: Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet; 2019. Teknisk dokument 14. Tilgjengelig fra: https://dsa.no/publikasjoner/_attachment/download/9d2a42a5-241e-4299-86cf-6b02a0abf3b9:2400dff7cb71f4bff583473d690fcb79650dd59e/TekniskDokument14_rev2020.pdf
45. Marienhagen K, Djupvik LH, Danielsen T. Faglige anbefalinger for inntegning av risikorganer i CNS. Østerås: Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet; 2020. Teknisk dokument 16. Tilgjengelig fra: https://dsa.no/publikasjoner/_attachment/download/401a60b3-b7db-4c4a-b741-da0a70c43b20:f0c3325a0ec4a43b2335cf17df266e4e7c34408c/Teknisk%20dokument16_rev.pdf
46. Report 78: Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy. *Journal of the ICRU* 2007;7(7).
47. Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT). *Journal of the ICRU* 2010;10(1).
48. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gerard JP, Hanks G, Horiot JC, et al. Report 62: prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU report 50). *Journal of the ICRU* 1999;os32(1).
49. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Hanks G, Johansson K-A, Möller T, et al. Report 50: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. *Journal of the ICRU* 1993;os26(1).

