

Lokalisering av parathyreoideaadenomer

Sammendrag

Bakgrunn. Tradisjonelt har parathyreoideakirurgi vært utført med bilateral tilgang og med fremstilling av alle fire kjertler før fjerning av patologisk forstørret kjertelvev.

Materiale og metode. Med tanke på å forenkle operasjonen begynte vi i 1996 med preoperativ parathyreoideascintigrafi ved hjelp av subtraksjonsteknikk med ^{99m}Tc -pereteknetat og ^{99m}Tc -tetrofosmin. Preoperativ scintigrafi er foretatt hos 103 pasienter rekruttert fortløpende (92 kvinner, 11 menn, median alder 65 år, spredning 20–85 år). Det scintigrafiske bildet ble sammenliknet med operasjonsfunnet.

Resultater. Det var samsvar mellom scintigrafi og operasjonsfunn hos 96 pasienter. Funnene var hos 91 pasienter solitært adenom, to hadde dobbelt adenom og tre diffus hyperplasi. Hos sju pasienter var det ikke samsvar mellom scintigrafi og operasjonsfunn. Fire av disse hadde diffus hyperplasi, men scintigrafien viste kun opptak i én kjertel. Hos to pasienter med solitært adenom fant vi adenomet på motsatt side av scintigrafifunnet og hos en pasient med solitært adenom var det ikke noe opptak ved scintigrafi. Sensitivitet og positiv prediktiv verdi ved bruk av ^{99m}Tc -tetrofosminsubtraksjonsscintigrafi for hele materialet er henholdsvis 93 % og 98 %, for solitært adenom 97 % og 98 %. Innføring av rutinemessig unilateral tilgang hos de pasienter hvor scintigrafi viste solitært adenom reduserte median operasjonstid fra 93 til 65 minutter.

Fortolkning. På bakgrunn av våre erfaringer kan man trygt benytte unilateral tilgang når preoperativ scintigrafi indikerer solitært adenom.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Odd Mjåland
odd.mjaland@c2i.net

Eldar Normann
Kirurgisk avdeling

Erling Halvorsen
Svein Rynning
Sentrallaboratoriet

Sykehuset i Vestfold
3116 Tønsberg

Symptomgivende primær hyperparatyreooidisme behandles tradisjonelt med kirurgisk eksplorasjon av alle fire parathyreoidea-kjertler og fjerning av patologisk kjertelvev. Preoperativ kartlegging av kjertlenes beliggenhet er da av mindre betydning og har i hovedsak vært reservert de fåtallige, men ofte teknisk mer utfordrende reoperasjonene. Inngrepet har som regel vært utført i generell narkose, og pasientene har vært innlagt i sykehus i flere dager (1).

På grunn av forbedringer innen bildediagnostikk, hvor selv små adenomer kan fremstilles med høy grad av treffsikkerhet, er det nå blitt mer vanlig med en målrettet ensidig tilgang ved solitære adenomer, som utgjør ca. 90 % av alle primæroperasjoner. Scintigrafi er som enkeltmetode klart overlegen både ultralyd, CT og MR (2–3).

Sestamibi har vært den mest benyttede kjertelspesifiske bæresubstans for ^{99m}Tc -pereteknetat ved parathyreoideascintigrafi (2). Fjeld og medarbeidere (4) har vist like gode resultater med bruk av bæresubstansen tetrofosmin. Vi har fra høsten 1996 anvendt denne metoden, men har brukt en subtraksjonsteknikk i stedet for visuell sammenlikning mellom tetrofosmin- og pereteknetatopptaket.

Hensikten med denne studien er å vurdere nytten av preoperativ parathyreoideascintigrafi, særlig med tanke på en forenkling og forkorting av den operative prosedyre.

Materiale og metode

Vi begynte å utføre parathyreoideascintigrafi høsten 1996. Frem til februar 2002 er 123 pasienter operert for primær hyperparatyreooidisme ved Sykehuset i Vestfold. 20 pasienter ble ekskludert på grunn av anvendelse av en annen scintigrafisk teknikk ($n = 11$) eller operasjon uten forutgående scintigrafi ($n = 9$). Materialet består følgelig av 103 pasienter, 92 kvinner og 11 menn, med median alder 65 år (spredning 20–85 år). Opera-

Hovedbudskap

- Preoperativ lokalisasjon av patologisk parathyreoideavev ved primær hyperparatyreooidisme muliggjør et begrenset operativt inngrep
- Scintigrafi påviser solitært adenom med høy grad av sensitivitet
- Diffus hyperplasi påvises scintigrafisk i bare halvparten av tilfellene
- Intraoperativ parathormon hurtig-analyse øker sikkerheten ved forsøk på ensidig tilgang

sjonsindikasjonen har vært forhøyet serumkalsium ved minst to målinger (referanseverdi 2,20–2,52 mmol/l), slik vi tidligere har redegjort for i Tidsskriftet (5). Et målrettet anamneseopptak avdekket relevante symptomer hos alle pasientene. De preoperative albuminkorrigererte serumkalsiumverdiene varierte mellom 2,58 og 3,82 mmol/l, med middelvei 2,80 mmol/l. Dersom tolkingen av scintigrafien ikke var entydig, diskuterte nukleærmedisinere og kirurg seg preoperativt frem til lokalisering og antall patologiske kjertler. Resultatet ble sammenliknet med operasjonsfunn og sammenholdt med det videre postoperative forløp (oppnådd normokalsemi).

Scintigrafiundersøkelse

180 MBq ^{99m}Tc -pereteknetat ble injisert via venekanylene i en sentral armvein. Etter 20 minutter ble pasienten lagt på undersøkelsesbenken med pute under rygg og skuldrer under et enhodet Siemens-Orbiter gammakamera. Hodet ble stabilisert med god strekk i nakken i en spesiallaget vakuumpute. Det ble så tatt et 600 000 tellingers scintigram med parallellhulls lavenergikollimator (LEAP) over hals og brystregion, deretter et timinutters scintigram av skjoldkjertelen med nålehullskollimator. Avstanden mellom kollimator og pasient skulle være så liten at skjoldkjertelen dekket minst to tredeler av bildeflaten. Umiddelbart etter at scintigrammet var tatt, ble 200 mg Na-perklorat i 10 ml 0,9 % NaCl injisert i venekanylen. To timinutters scintigrammer ble tatt fortløpende for å følge utvaskingen av pereteknetat fra skjoldkjertelen, vist ved fall i telletallene og et svakere bilde. Ved siste bilde skulle

skjoldkjertelen knapt være synlig. Dersom kjertelen ikke var tilfredsstillende tømt etter 20 minutter, ble det tatt mye scintigrammer til man hadde oppnådd tilfredsstillende tøming. Deretter ble 900 MBq ^{99m}Tc -tetrofosmin injisert samtidig som et tominutters nåle hullsscintigram ble påbegynt. Man kartla ved dette «innblødningsbildet» oppladning i karvegger og veneklaffer på halsen, fordi slike oppladninger kan skape tolkingsproblemer når oppladningene fremkommer i områder hvor adenomer kan forventes. Mens oppladningen i adenomer opptrer først etter noen minutter, i takt med aktiviteten i skjoldkjertelen, vil opptaket i karvegger og veneklaffer opptre umiddelbart etter injeksjonen. Fem minutter etter injeksjonen ble et nytt timinutters nåle hullsscintigram over halsregionen startet. Det var viktig at pasient og kamera hele tiden var i samme stilling. Vi tok deretter et nytt scintigram over hals-/brystregion med LEAP-parallellhullskollimator (brystbilde).

Ved dataprosesseringen ble ^{99m}Tc -perteknetatnåle hullsbildet (fig 1a) subtrahert fra ^{99m}Tc -tetrofosminnåle hullsbildet (fig 1b). Ut fra resultatbildet (fig 1c) og en vurdering av nåle hullsscintigrammene (fig 1a og 1b) ble konklusjonen trukket. Ved tvilstilfeller ble også brystbildene og «innblødningsbildet» vurdert.

Operasjonsmetode

De første 12 pasientene (ti med enkeltadenom, én med dobbeltadenom og én med hyperplasi) ble operert med bilateral halseksplorasjon. Hos alle var det fullt samsvar mellom scintigrafi- og operasjonsfunn. Derfor fant vi det forsvarlig med ensidig tilgang hvis scintigrafifunnet indikerte solitært adenom. Ved operasjonen gikk vi oftest inn i midtlinjen før mobilisering av thyreoidea-lappen. Noen ganger, og alltid ved reoperasjoner ($n = 3$), gikk vi heller inn i sjiktet mellom den rette halsmuskulatur og den mediale buk av den skrå halsmuskelen. Hos de

Tabell 1 Pasientdata for 103 pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme. Verdier er angitt som median

	Preoperativ serum-kalsium (mmol/l)	Postoperativ serum-kalsium (mmol/l)	Preoperativt PTH-nivå (pmol/l)	Kjertel-vekt (mg)	Operasjonstid (min)
Dobbeltadenom ($n = 2$)	2,76	2,42	12	1 062	85
Diffus hyperplasi ($n = 7$)	2,78	2,38	13	505	74
Solitært adenom ($n = 94$)	2,74	2,32	11	337	65

første 55 pasientene brukte vi frysesnitt for å bekrefte adekvat fjerning av patologisk kjertelvev, senere har vi anvendt parathormon hurtiganalyse ($n = 48$), utprøvd som erstatning for frysesnitt (6).

Resultater

Primær hyperparatyreoidisme ble bekreftet ved det kirurgiske inngrep og ved histologisk undersøkelse hos alle 103 pasienter (tab 1). Scintigrafi viste radioaktiv oppladning i antatt parathyreoideavev hos 102 pasienter, men hos en pasient med solitært adenom på 248 mg kom det ingen oppladning (falskt negativ). Det var fullt samsvar mellom preoperativ scintigrafi og operasjonsfunn hos 96 pasienter. Blant disse hadde 91 solitært adenom, tre diffus hyperplasi (tre distinkte opptak) og to dobbeltadenom. To pasienter hadde solitært adenom på motsatt side av det som ble sett ved scintigrafi (falskt positive og falskt negative). Begge adenomene var små, henholdsvis 90 mg og 127 mg. Scintigrafien var falskt negativ hos fire av sju pasienter med diffus hyperplasi, idet den kun viste ett isolert opptak forenlig med solitært adenom. Samlet kjertelvekt for disse var henholdsvis 240 mg, 420 mg, 505 mg og 3 015 mg. Sensitivitet og positiv prediktiv verdi for totalmaterialet var 93 % og 98 %, for solitært adenom 97 % og 98 %.

Median tid for de første 12 operasjonene med rutinemessig bilateral halseksplorasjon var 93 minutter, sammenliknet med 65 mi-

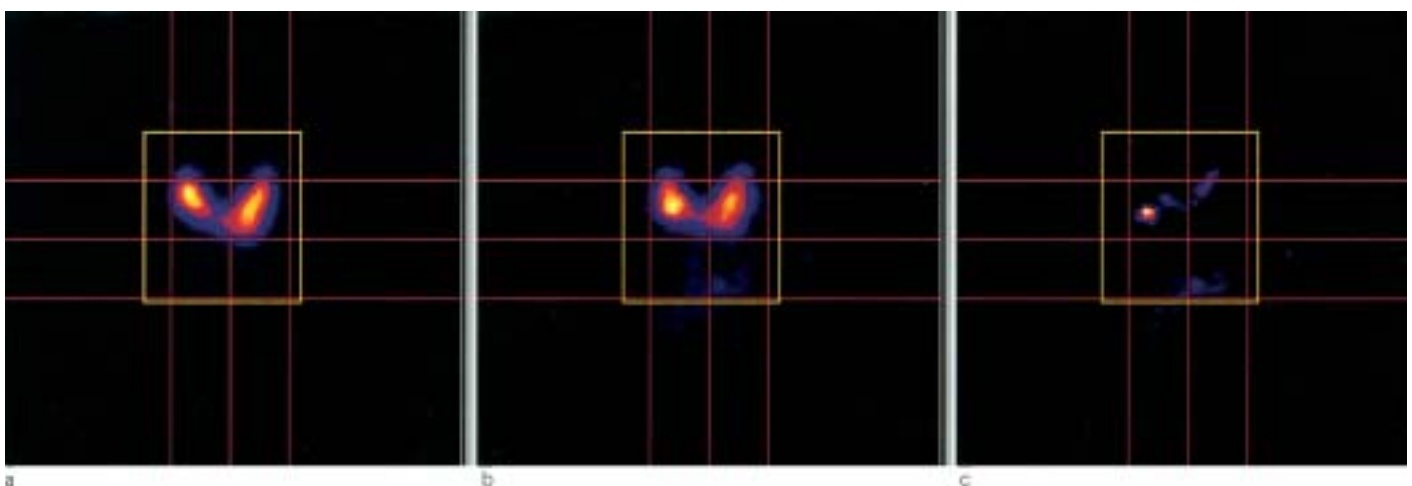
nutter for de neste 91 operasjonene. Blant disse fikk 69 av 84 pasienter med solitært adenom utført ensidig halseksplorasjon, med median operasjonstid på 58 minutter. Hos de resterende 15 pasientene ble også kontralaterale side eksplorert før den aktuelle kjertel endelig ble funnet på siden hvor man primært startet.

Det videre postoperative forløp bekreftet våre operasjonsfunn, idet alle bortsett fra to pasienter var normokalsemiske ved rutinemessige postoperative kontroller, med en minimum oppfølgingstid på tre måneder. Den ene pasienten med persisterende hyperkalsemi hadde diffus hyperplasi (falskt negativ), og det videre kliniske forløp influerte følgelig ikke på sensitivitet og spesifisitet i materialet. Den andre pasienten ble operert for solitært adenom, men reoperasjon har ennå ikke funnet sted (falskt negativt).

Det var én permanent rekurrensskade i materialet, én pasient måtte reopereres for blødning og én utviklet alvorlig postoperativ pankreatitt (5). En 81 år gammel kvinne, operert på nærmest vital indikasjon med preoperativt serum-kalsiumnivå på 3,82 mmol/l, døde av hjertesvikt ti dager postoperativt.

Diskusjon

De siste ti år har det vært en tendens til å forenkle den operative prosedyre ved primær hyperparatyreoidisme. To faktorer vektlegges: Preoperativ lokalisering av parathyreoideakjertlene og, dersom undersøkelsen in-



Figur 1 Scintigrafisk fremstilling av et solitært parathyreoideaadenom, a) ^{99m}Tc -perteknetat nåle hullsbilde av skjoldkjertelen. b) ^{99m}Tc -tetrofosmin nåle hullsbilde av skjoldkjertelen med oppladning i parathyreoideaadenomet. c) Subtraksjonsbilde som viser solitært parathyreoideaadenom nedad høyre side

dikerer solitært adenom, ensidig kirurgisk tilgang (7).

Scintigrafi har vist seg overlegen både ultralyd, CT og MR (2–3) som preoperativ lokaliseringmetode. Som radioaktive bærestoffer er kombinasjonen av perteknetat og tetrofosmin eller sestamibi mest anvendt. Tetrofosmin, introdusert av Fjeld og medarbeidere i 1997 (4), er likeverdig med sestamibi som bæresubstans. I Fjeld og medarbeideres studie ble det parathyreoidea-relaterte opptaket bestemt ved visuell sammenlikning mellom opptaket av thyreoideaspesifikt perteknetat og opptaket av tetrofosmin eller sestamibi, som begge konsentreres både i thyreoidea- og parathyreoideakjertlene. Wasmuth og medarbeidere (8) presenterte en studie fra Nordland Sentralsykehus utført med samme metode. 17 % av undersøkelsene viste intet radioaktivt opptak, men blant de 65 pasientene hvor opptaket viste solitært adenom, ble dette bekreftet under operasjonen i 61 tilfeller (94 %).

I stedet for visuell sammenlikning benytter vi en teknikk hvor man subtraherer perteknetataktiviteten fra tetrofosmin- eller sestamibiaktiviteten (9–11). Vi anvendte tetrofosmin som bæresubstans, begrunnet i enklere tilberedning før hver undersøkelse. Av 103 pasienter var det bare én som ikke hadde radioaktivt opptak. I vår undersøkelse kunne forstørrede parathyreoideakjertler påvises med en diagnostisk sensitivitet på 93 % for hele materialet. I tillegg var det i alt bare to falskt positive undersøkelser, noe som gir en positiv prediktiv verdi på 98 %. For solitært adenom var tallene henholdsvis 97 % og 98 %. Dette er sammenliknbart med det som publiseres fra utenlandske spesialistsentre der samme metodikk brukes (3, 10).

En innvending ved subtraksjonsteknikk er at bevegelse av pasientens hode i tidsintervallet mellom perteknetat- og tetrofosminbildet kan føre til bevegelsesartefakter og derav unøyaktighet i tolkingen. Vi har laget en egen hode støtte som reduserer risikoen for dette, men to små og medalt beliggende solitære adenomer ble likevel lokalisert til motsatt side.

Mange hevder at ultralydundersøkelse kan gi tilleggsinformasjon ved å skille thyreoideaknuter fra parathyreoideaadenomer (3). Vi har den senere tid benyttet skråpro-

jeksjoner, en teknikk som mange mener kan gi samme informasjon som ultralydundersøkelse (12). Vårt tallmateriale er imidlertid for lite til å kunne si noe om nytten av dette. I tillegg representerer thyreoideaknuter et mindre problem i vår befolkning enn i mel-lomeuropeiske befolkningsgrupper.

Hos fire av åtte pasienter med diffus hyperplasi ble scintigrammet tolket som solitært adenom, idet kun den største av kjertlene ble fremstilt scintigrafisk. Dette er et resultat som er på linje med de fleste studier, siden man bare unntaksvis kan oppnå en sensitivitet større enn 50 % for diffus hyperplasi (13). Vekten av parathyreoideakjertlene spiller en viss rolle for at de skal kunne påvises scintigrafisk. En nedre grense på omkring 400 mg er angitt (14), men andre (9, 10) påviser kjertler ned mot 100 mg. I vårt materiale fant vi ingen sikker sammenheng mellom kjertelvekt og sensitivitet for de solitære adenomene, og av alle kjertler på 200 mg eller mindre ble 19 fremstilt på riktig plass, mens to medalt beliggende ble fremstilt på motsatt side.

I siste del av studien kom vi til mål med ensidig tilgang hos 69 av 84 pasienter der scintigrafien indikerte solitært adenom. Hos de øvrige 15 pasientene i denne gruppen eksplorerte vi også den andre siden før vi igjen gikk tilbake til startsidene, hvor den patologiske kjertel så ble funnet. Ut fra treffsikkerheten ved vår scintigrafiske metode vet vi i ettertid at man kan være mer iherdig i letingen på startsidene og således langt sjeldnere benytte en frem-og-tilbake-strategi.

Diffus hyperplasi representerer en utfordring. Blant pasientene vil man hos halvparten der scintigrafifunn indikerer et solitært adenom, likevel finne en diffus hyperplasi. Med ensidig tilgang vil man ofte finne at kart og terreng ikke stemmer, og må derfor eksplorere den motsatte siden. Dette var tilfellet hos alle våre fire aktuelle pasienter. Alternativt ville man komme direkte inn på en forstørret kjertel svarende til scintigrafifunnet. Dersom man da avslutter inngrepet, vil tre hyperplastiske kjertler kunne gjenstå, med persisterende hyperkalsemi som følge. Parathormon hurtigassay (6) og gammaprobe (12) benyttes i økende grad peroperativt for å sikre adekvat fjerning av kjertelvev, og

vi vil hevde at en slik metode er obligatorisk dersom man primært tilstreber ensidig tilgang ved alle solitære adenomer.

Vi mener det er viktig å bruke tid på prosessering av scintigrammene. Hos ca. 10 % av pasientene førte revurdering av bildene samt diskusjonen mellom nukleærmedisinere og kirurg til en annen tolking, uten at resultatene for disse pasientene skilte seg fra totalmaterialet. Kirurgens medvirkning i tolkingen gjør det lettere å forstå avvikende funn ved operasjonen. Vår og andres (12) erfaring er at man bør unngå å basere operasjonen på tilsendte bilder.

Vår konklusjon er at preoperativ scintigrafi bør anbefales som rutine med tanke på ensidig tilgang. Ensidig tilgang er likevel avhengig av en peroperativ metode som kan bekrefte at tilstrekkelig mengde kjertelvev er fjernet.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. Mjåland O, Flikke A, Normann E. Primær hyperparathyroidisme – et 16-årsmateriale fra et sentralsykehus. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 2386–9.
2. Moka D, Eberhard V, Dietin MD, Larena-Avellaneda A, Schica H. Technetium 99m-MIBI-SPECT: a highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. Surgery 2000; 128: 29–35.
3. Giordano A, Rubello D, Casara D. New trends in parathyroid scintigraphy. Eur J Nucl Med 2001; 28: 1409–20.
4. Fjeld JG, Erichsen K, Pfeiffer PF, Clausen OPF, Rootwelt KT. Technetium-99m-tetrofosmin for parathyroid scintigraphy: a comparison with sestamibi. J Nucl Med 1997; 38: 831–4.
5. Mjåland O, Normann E. Severe pancreatitis following parathyroidectomy. Scand J Gastroenterol 2000; 35: 446–8.
6. Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Unterwieser O, Lind P. Comparison between 99mTc-tetrofosmin/pertechnetate subtraction scintigraphy and 99mTc-tetrofosmin SPECT for preoperative localization of parathyroid adenoma in an endemic goiter area. Invest Radiol 2000; 28: 453–9.
7. Chen CC, Holder LE, Tehan AM, Gann DS. Comparison of parathyroid imaging with technetium-99m-pertechnetate/sestamibi subtraction, double-phase technetium-99m-sestamibi and technetium-99m-sestamibi. SPECT 1997; 38: 834–9.
8. Jones JM, Russell CFJ, Ferguson WR, Laird JD. Pre-operative sestamibi-technetium subtraction scintigraphy in primary hyperparathyroidism: experience with 156 consecutive patients. Clin Radiol 2001; 56: 556–9.
9. Norman JG, Jaffray CE, Chheda MD. The false-positive parathyroid sestamibi. A real or perceived problem and a case for radioguided parathyroidectomy. Ann Surg 2000; 231: 31–7.