

Minimal invasiv kirurgisk behandling av primær hyperparatyreoidisme

Sammendrag

Bakgrunn. Kirurgisk behandling ved primær hyperparatyreoidisme har tradisjonelt vært bilateral halseksplorasjon i narkose med identifikasjon av alle fire parathyreoideakjertler og fjerning av forstørrede kjertler. Bedret preoperativ scintigrafi og intraoperativ måling av parathyreoideahormon (PTH) har muliggjort unilateral halseksplorasjon i lokalbedøvelse uten fridissekering av alle kjertlene. Denne minimalt invasive teknikken ble innført i 2004 ved Universitetssykehuset Nord-Norge.

Materiale og metode. Vi tok en retrospektiv journalgjennomgang av alle pasienter behandlet med minimal invasiv paratyreoidektomi i perioden 1.1. 2004 til 31.12. 2006.

Resultater. 41 pasienter var inkludert i studien. 97 % fikk normalisert PTH postoperativt. Ved utskrivning forekom hypokalsemi hos 7 %. Én pasient fikk permanent recurrensparese. Sju av operasjonene (17 %) måtte konverteres til narkose.

Fortolkning. Minimal invasiv kirurgi ved primær hyperparatyreoidisme er muliggjort grunnet bedret preoperativ lokalisering med scintigrafi og intraoperativ måling av PTH. Dette er den foretrukne behandlingen hos oss ved lokalisert adenom.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 1174

Haakon Lindekleiv

Jan Due

jan.due@unn.no

Avdeling for urologi og endokrin kirurgi

Lu Thuy

Nukleærmedisinsk seksjon

Klinisk-kjemisk avdeling

Tor Arne Hansen

Patologisk-anatomisk avdeling

Paul Åge Nilsen

Anestesiavdelingen

Universitetssykehuset Nord-Norge

Postboks 100

9038 Tromsø

Primær hyperparatyreoidisme er en vanlig sykdom, spesielt hos eldre, som medfører at nivået av parathyreoideahormon (PTH) i blodet øker (1). Sykdommen er i 80 % av tilfellene forårsaket av et enkelt adenom, i 20 % av multiple adenomer eller hyperplasi. Parathyreoideakarsinomer er svært sjeldne (2). Symptomene er relatert til medfølgende hyperkalsemi og inkluderer nyrestein, obstipasjon, beinskjørhet, muskelsvakhet samt depresjoner og kognitiv svikt (3, 4). I Tromsøundersøkelsen er det anslått at sykdommen forekommer hos 0,45 % kvinner og 0,17 % menn. Prevalensen er økende med alder. Hos kvinner over 70 år kan den være så høy som 13,9 % (5).

Kirurgi er eneste kurative behandling (6). Dette har tradisjonelt vært bilateral halseksplorasjon i narkose med identifikasjon av alle fire kjertler uten preoperativ bildediagnostikk (7, 8).

Nukleærmedisinsk bildediagnostikk har muliggjort lokalisering av den affiserte kjertelen. Intraoperativ måling av PTH gjør at kirurgen kan avgjøre under operasjonen om inngrepet er vellykket. Dette muliggjør minimal invasiv kirurgi, der den affiserte kjertelen fjernes i lokalbedøvelse uten at øvrige parathyreoideakjertler fridissekeres.

Minimal invasiv paratyreoidektomi i lokalanestesi ble i 2004 innført ved Universitetssykehuset Nord-Norge hos pasienter med sammenfallende scintigrafi- og ultralydfunn. Vi ønsker å presentere dette behandlingstilbudet.

Materiale og metode

En journalgjennomgang ved Universitetssykehuset Nord-Norge identifiserte 155 pasienter operert for hyperparatyreoidisme i perioden 1.1. 2004 til 31.12. 2006. 45 ble

operert med minimal invasiv paratyreoidektomi i lokalanestesi. Fire ble ekskludert, to ettersom pasienten hadde tertiær hyperparatyreoidisme og to fordi operasjonen var utført samtidig med annen kirurgi.

Seleksjon og preoperativ utredning

Diagnosen primær hyperparatyreoidisme stilles etter måling av total p-kalsium (referanse 2,15–2,55 mmol/l), ionisert s-kalsium (1,10–1,34 mmol/l), s-fosfat (0,85–1,55 mmol/l) og s-PTH (referanse < 50 år: 1,1–6,8 pmol/l; > 50 år: 1,1–7,5 pmol/l). Disse verdiene er relative. Ved lav ionisert kalsium er PTH normalt høy og forventes å falle ved stigende ionisert kalsium. Primær hyperparatyreoidisme foreligger ved høy ionisert kalsium og simultant forhøyet PTH uten andre årsaksfaktorer som eksempelvis nyresvikt eller tarmsykdom.

Der preoperativ scintigrafi gir sikkert holddepunkt for lokaliseringen av adenomet blir pasienten tilbudt operasjon i lokalbedøvelse. Lokaliseringen søkes preoperativt bekreftet med ultralyd.

Resultater

Pasientene

Studien inkluderer 35 kvinner og seks menn operert for hyperparatyreoidisme med minimal invasiv kirurgi i lokalanestesi. Medianalderen var 60 år (variasjon 32–86 år).

Preoperative symptomer og funn

Ti av pasientene (24 %) hadde enten beinskjørhet eller nyrestein, som er de klassiske symptomene ved primær hyperparatyreoidisme. 24 pasienter (59 %) hadde diffuse symptomer i form av muskelsvakhet, økt tretthet eller milde depresjoner. Seks (15 %) var innlagt med asymptomatisk hyperparatyreoidisme (forhøyet kalsium og tilfeldig oppdaget PTH), mens én pasient var innlagt



Hovedbudskap

- Minimal invasiv paratyreoidektomi i lokalbedøvelse er i dag vår foretrukne behandling ved lokalisert adenom
- Preoperativ lokalisering og intraoperativ PTH-måling er en forutsetning for inngrepet
- Fordelene er kort operasjonstid samt redusert risiko for komplikasjoner

for reoperasjon. Preoperative laboratorieverdier er vist i tabell 1.

Fire pasienter med normalt totalt p-kalsium ($< 2,55$ mmol/l) ble operert. Disse hadde forhøyet PTH med gjennomsnitt 11,7 pmol/l og forhøyet ionisert s-kalsium med gjennomsnitt 1,44 mmol/l.

Operativ behandling

En av artikkelforfatterne utførte eller assisterte ved alle inngrepene utenom to. Den kirurgiske teknikken er beskrevet i litteraturen (9). Inngrepet ble foretatt i nært samarbeid med anestesilege, og pasienten var klargjort for eventuell konvertering til narkose. Pasienten var lett sedert, men våken. Lokal infiltrasjonsanestesi, lidokain (1 %) med adrenalin, ble benyttet. Median dose var 8 ml (variasjon 4–17 ml). Eksplorasjon ble utført via et 3–4 centimeters snitt gjennom huden og platysma over den lokaliserte kjertelen. De rette halsmusklene ble trukket medialt. Den forstørrede parathyreoideakjertelen ble dissekert fri og sendt til frysesnitt.

Intraoperativ PTH ble målt med hurtiganalyse (Immulite Turbo Intact PTH, Diagnostic Product Corporation) fem, ti og 15 minutter etter at adenomet var fjernet. Svar tid var 15 minutter. Ved fall i PTH $\geq 50\%$ i forhold til preoperativ måling ble inngrepet ansett vellykket og avsluttet.

I begynnelsen av perioden ventet pasienten på operasjonsbordet til tilfredsstillende fall i PTH ble observert. Etter hvert ble operasjonen avsluttet samtidig med målingene og pasienten tatt inn på nytt senere samme dag ved manglende PTH-fall.

Median operasjonstid var 30 minutter (variasjon 15–70 minutter). Sju av inngrepene (17%) ble konvertert til narkose; fem grunnet utilstrekkelig fall i PTH og to av tekniske årsaker. Fire pasienter fikk påvist dobbeltadenomer. Tre av disse ble konvertert til narkose, mens hos én fortsatte man eksplorasjonen i lokalbedøvelse ved å utvide snittet.

Bildedagnostikk

Vi gjorde to typer scintigrafi: tradisjonell statisk scintigrafi, som er todimensjonal, og SPECT (single photon emission computer tomography), som er tredimensjonal. SPECT ble kombinert med tradisjonell røntgen-CT (SPECT/CT), noe som muliggjør å korrigere for forskjeller i vevets røntgentetthet og øke den diagnostiske kvaliteten på scintigrafien.

Preoperativ scintigrafi ble utført hos alle unntatt to pasienter. Den ene var gravid, og den andre kunne ikke undersøkes grunnet klaustrofobi. Disse to ble operert basert på ultralydfunn. Ved scintigrafi ble radioaktivt preparat ^{99m}Tc -sestamibi gitt intravenøst. Avbildning ble gjort med statisk undersøkelse etter 15 minutter. Etter tre timer ble det utført ny avbildning. Hos 16 av pasientene ble denne utført med statisk undersøkelse. Hos de øvrige ble SPECT/CT benyttet.

Tabell 1 Preoperative laboratorieverdier

Analyse	Gjennomsnitt \pm standardavvik (referanseintervall)
Totalkalsium	2,75 mmol/l \pm 0,18 (2,15–2,55 mmol/l)
Ionisert kalsium	1,61 mmol/l \pm 0,08 (1,10–1,34 mmol/l)
PTH	13,2 pmol/l \pm 4,4 (< 50 år: 1,1–6,8 pmol/l; > 50 år: 1,1–7,5 pmol/l)
Fosfat	0,81 mmol/l \pm 0,14 (0,85–1,55 mmol/l)

Det var diskrepans mellom scintigrafi og intraoperative funn ved seks av inngrepene (14%).

Patologisk-anatomisk undersøkelse

Det ble til sammen fjernet 45 parathyreoideakjertler. Av disse var åtte i øvre venstre parathyreoidea, 19 nedre venstre, ti nedre høyre og åtte øvre høyre. Medianvekt var 0,621 g (variasjon 0,063–4,210 g). Patologene vurderte histologisk én kjertel som normalt parathyreoideavev, 11 som forstørret parathyreoidea uten holdepunkter for adenom og 33 som forstørret parathyreoidea forenlig med adenom. Alle kjertlene var av kirurgen klassifisert som forstørret parathyreoidea.

Postoperative komplikasjoner

Bare fem pasienter var preoperativt undersøkt med indirekte laryngoskopi med normale funn. Hos to pasienter som ikke var laryngoskopert ble stemmebåndsparene registrert postoperativt. Hos den ene var dette midlertidig, mens for den andre ble tilstanden vurdert som permanent av øre-nese-hals-lege, men fullstendig kompensert. Det var ikke i noen operasjonsbeskrivelser erkjent peroperativ skade av nervus laryngeus recurrens. Det var ingen operasjonsmortalitet.

Liggetid og behandlingseffekt

Dagen etter operasjonen var 39 % av pasientene utskrevet. 85 % av pasientene var utskrevet innen tre dager. Det ble målt kalsiumverdier klokken 20 og 24 samme dag samt klokken 8 og 13 neste dag. Pasienter med postoperativ hypokalsemi ble skrevet ut når kalsiumnivået var stabilisert. Ved utskrivning var 90 % av pasientene normokalsemiske og 7 % hypokalsemiske. En pasient hadde fortsatt hyperkalsemi. Inngrepet ble ansett som vellykket hos 97 % av pasientene i form av normalisert PTH.

Diskusjon

Inntil nylig har bilateral halseksplorasjon i narkose, uten preoperativ bildediagnostikk, vært foretrukket kirurgisk behandling av pasienter med primær hyperparatyroidisme (7, 8). Preoperativ scintigrafi og intraoperativ måling av PTH muliggjør målrettet kirurgi i lokalbedøvelse. Fordelene for pasienten er kort operasjonstid samt redusert risiko for stemmebåndsskade og skade av gjenværende parathyreoideakjertler, ettersom inngrepet er begrenset og utføres unilateralt

(10). I tillegg muliggjøres kirurgisk behandling av pasienter der narkose er betenkelig. Dette er en fordel fordi svært mange eldre har primær hyperparatyroidisme.

Vi tilbyr i dag eksplorasjon i lokalbedøvelse til pasienter med sikker lokalisering av antatt forstørret kjertel. Hos pasienter der preoperativ lokalisering ikke er entydig eller de multiple eller ektopiske kjertler er affisert, samt ved konkomitant thyreoideapatologi, er halseksplorasjon i narkose fortsatt foretrukket (10, 11).

Vår studie har sin styrke i at den inkluderer nesten samtlige pasienter behandlet med minimal invasiv paratyroidektomi ved Universitetssykehuset Nord-Norge. En svakhet er at vi ikke har sammenliknet resultatene ved de to operasjonsteknikkene. Dette er ikke gjort da det er to forskjellige pasientpopulasjoner. Pasientene ble ikke fulgt opp poliklinisk. Det ble ikke gjennomført registrering av pasienter som ble tilbudt operasjon i lokalbedøvelse, men som avsto tilbudet.

Preoperative symptomer og funn

En stor andel av våre pasienter ble operert med basis i biokjemisk påvist primær hyperparatyroidisme og symptomer som økt tretthet, engstelse og nedstemthet. Det er fortsatt usikkert hvor stor effekt kirurgi har på disse symptomene, og vi planlegger en studie for å undersøke dette nærmere.

Bildedagnostikk

I vår studie ble preoperativ scintigrafi utført enten planart eller med SPECT/CT ved den sene avbildingen. Dette skyldes at materialet til denne studien er fra en periode da vi endret våre protokoller ved parathyreoideascintigrafi. Tidligere ble planare avbildninger benyttet ved begge skanninger. Det er vist at SPECT/CT er overlegen planar avbildning eller SPECT uten røntgen-CT for påvisning av adenomer i parathyreoidea (12). Dette er også vårt inntrykk. Imidlertid er materialet vårt for lite til å undersøke sensitivitet av SPECT/CT. Vi planlegger å gjøre en analyse av dette i en senere studie. Vi utfører nå parathyreoideascintigrafi planart ved tidlig avbildning og SPECT/CT ved sen avbildning på alle.

Operasjonen

Median operasjonsvarighet på 30 minutter samsvarer med internasjonale studier (13). Nuklearmedisinsk bildediagnostikk, ultralyd og intraoperativ PTH-måling er forutset-

ninger for vellykket minimal invasiv kirurgi. Ultralyd gjøres i samme posisjon som pasienten vil innta under operasjonen. Dette muliggjør direkte plassering av snittet over det antatte adenomet. Dersom ultralydundersøkelsen ikke kan bekrefte lokaliseringen, tilbys pasienten likevel eksplorasjon i lokalbedøvelse ved overbevisende SPECT-funn. Intraoperativ måling av PTH bekrefter om inngrepetes hensikt er oppnådd. Hos fire av pasientene ledet manglende fall i intraoperativt PTH til fjerning av dobbeltadenom og unngåelse av senere reoperasjon.

Er frysessnitt nødvendig?

Ved inngrepet tar vi alltid frysessnitt. Tradisjonelt er frysessnitt benyttet for å verifisere at kirurgen har fjernet parathyreoidea og ikke annet vev. Med intraoperativ PTH-måling er dette i dag langt på vei unødvendig. Frysessnitt fordyrer inngrepet, og vi akter å undersøke hvorvidt frysessnitt kan erstattes med ordinær histologisk undersøkelse (14). Det aktuelle materialet er imidlertid for lite til å trekke noen konklusjon.

Komplikasjoner

Forekomsten av permanente skader på n. recurrens i internasjonale studier med minimal invasiv kirurgi er 0–1,6% (7, 9). I vårt materiale hadde én pasient permanent stemmebåndsparese. Denne var ved undersøkelse fullt kompensert, og det er ukjent hvorvidt den eksisterte før inngrepet. Preoperativ laryngoskopi er viktig for å unngå at eksisterende forstyrrelser i stemmebåndfunksjonen settes i forbindelse med kirurgi. I det aktuelle materialet er dette gjort hos for få.

Liggetid og behandlingseffekt

Andelen pasienter som fikk normalisert PTH postoperativt (97%), er som i tilsvarende internasjonale studier (13, 15, 16). En pasient var ved utskrivning ikke helbredet for sin primære hyperparatyroidisme. Tilfredsstillende fall i intraoperativt PTH ble ikke observert, men grunnet tidspress på operasjonsstuen kunne man ikke umiddelbart gjøre om til narkose. Pasienten nektet på

ettermiddagen ytterligere kirurgi og ble utskrevet med hyperkalsemi. Dette viser at tilbudet om minimal invasiv behandling ikke utelukkende bør baseres på teknisk gjennomførbarhet, men også på pasientens mestringsevne.

Tre av pasientene (7%) hadde ved utskrivning asymptomatisk hypokalsemi. Det er vist at ved bilateral halseksplorasjon opplever rundt 20% midlertidig hypokalsemi postoperativt, men dette forblir permanent hos under 2% (17). Minimal invasiv kirurgi reduserer risikoen for postoperativ hypokalsemi, ettersom ikke alle kjertlene fridiskeres.

Siden pasientene i vår studie ikke ble fulgt opp poliklinisk etter utskrivning, er det ukjent hvorvidt noen fikk permanent hypokalsemi. Fastlege ble i epikrisen bedt om å ta kontrollprøver av kalsium etter seks uker og henvise pasienten tilbake ved permanent hypokalsemi. Ingen er hittil henvist på ny.

Pasienter med postoperativ hypokalsemi ble beholdt på avdelingen inntil kalsium var stabilisert. Internasjonalt foretas inngrepet flere steder som dagkirurgi, og pasientene utskrives med kalsiumtabletter og beskjed om å ta kontakt ved symptomer på alvorlig hypokalsemi (9, 16). Grunnet lange reiseavstander i Nord-Norge anser vi dette foreløpig som uaktuelt.

Konklusjon

Preoperativ scintigrafi og intraoperativ PTH-måling har muliggjort minimal invasiv kirurgi ved primær hyperparatyroidisme. Dette ble innført ved Universitetssykehuset Nord-Norge i 2004 og er i dag vårt foretrukne inngrep ved ensidig parathyreoideapatologi.

Fordelene for pasienten er kort operasjonstid samt redusert risiko for komplikasjoner

Litteratur

1. Almdahl S, Due J. Primær hyperparatyroidisme. Tidsskr Nor Lægeforen 1987; 107: 1873–4.
2. Bollerslev J, Ogaard CG, Schwarz P et al. Primær hyperparatyroidisme–forekomst, symptomer, komplikasjoner og behandling. Ugeskr Læger 2005; 167: 910–4.

3. Bollerslev J, Varhaug JE, Falch J. Marginal primær hyperparatyroidisme. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 3290–3.
4. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. N Engl J Med 1999; 341: 1249–55.
5. Jorde R, Bønaa KH, Sundsfjord J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Tromsø study. J Clin Epidemiol 2000; 53: 1164–9.
6. Bilezikian JP, Potts JT jr., Fuleihan GH et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. J Bone Miner Res 2002; 17 (suppl 2): N2–11.
7. Christiansen P, Møllerup CL. Ny teknik ved behandling af primær hyperparatyroidisme. Ugeskr Læger 2005; 167: 918–24.
8. Mjåland O, Flikke A, Normann E. Primær hyperparatyroidisme – et 16-årsmateriale fra et sentralsykehus. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 2386–9.
9. Udelsman R. Unilateral neck exploration under local or regional anesthesia. I: Gagner M, Inabnet W. Minimally invasive endocrine surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
10. Sosa JA, Udelsman R. Minimally invasive parathyroidectomy. Surg Oncol 2003; 12: 125–34.
11. Wasmuth HH, Guleng RJ, Ysteng PK et al. Preoperativ parathyreoideascintigrafi ved primær hyperparatyroidisme. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2274–7.
12. Serra A, Bolasco P, Satta L et al. Role of SPECT/CT in the preoperative assessment of hyperparathyroid patients. Radiol Med (Torino) 2006; 111: 999–1008.
13. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. Ann Surg 2002; 235: 665–70.
14. Dewan AK, Kapadia SB, Hollenbeak CS et al. Is routine frozen section necessary for parathyroid surgery? Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 133: 857–62.
15. Carling T, Donovan P, Rinder C et al. Minimally invasive parathyroidectomy using cervical block: reasons for conversion to general anesthesia. Arch Surg 2006; 141: 401–4.
16. Grant CS, Thompson G, Farley D et al. Primary hyperparathyroidism surgical management since the introduction of minimally invasive parathyroidectomy: Mayo Clinic experience. Arch Surg 2005; 140: 472–8, discussion 478–9.
17. Weber CJ, Sewell CW, McGarity WC. Persistent and recurrent sporadic primary hyperparathyroidism: histopathology, complications, and results of reoperation. Surgery 1994; 116: 991–8.

Manuskriptet ble mottatt 6.11.2006 og godkjent 22.3.2007. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.