

Τόμος 76, Τεύχος 2
Volume 76, Number 2

Μάρτιος - Απρίλιος 2004
March - April 2004

Ελληνική Χειρουργική

ΕΠΙΣΗΜΗ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



Hellenic Journal of Surgery

OFFICIAL JOURNAL OF THE
HELLENIC SURGICAL SOCIETY



www.mednet.gr/hss

ISSN 00 18 0092

Διεγχειρητική μέτρηση παραθορμόνης στην αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού.

E. Καρβούνης, J. Lynn

Endocrine Surgery Unit, The Royal Postgraduate Medical School Hammersmith Hospital & Cromwell Hospital, London, UK

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επιτυχής χειρουργική αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού ιστορικά συνδέεται με αμφοτερόπλευρη τραχηλική διερεύνηση. Η εφαρμογή όμως του διεγχειρητικού προσδιορισμού της παραθορμόνης (PTH) επιτρέπει μια περισσότερο περιορισμένη επέμβαση, επιβεβαιώνοντας την πλήρη αφαίρεση του υπερλειτουργούντος ιστού.

Δείγματα αίματος αποκτήθηκαν από 36 ασθενείς και τα επίπεδα παραθορμόνης μετρήθηκαν με μία ταχεία, δύο σταδίων, ανοσοχημειοφωτομετρική δοκιμασία (iQPTH). Η εγχειρητική επιτυχία καθορίστηκε από την πάνω από το 50% μείωση της PTH σε σχέση με την υψηλότερη προ αφαίρεσης τιμή της.

Τα επίπεδα PTH στο πλάσμα μειώθηκαν στο ελάχιστο 50% σε 33 από 36 ασθενείς, στα πρώτα 10 λεπτά. Όμως 2 από αυτές τις περιπτώσεις ήταν ψευδώς θετικές. Τρεις επιπλέον περιπτώσεις στις οποίες σημειώθηκε <50% πτώση της PTH, χαρακτηρίστηκαν αληθώς αρνητικές. Μονήρες αδένωμα αφαιρέθηκε στις 30 περιπτώσεις και δύο ή τέσσερις υπερπλαστικοί αδένες στις υπόλοιπες.

Η iQPTH είναι μία άριστη δοκιμασία, προβλέποντας την μετεγχειρητική έκβαση σε υψηλό ποσοστό. Σε συνδυασμό με την ακριβή προεγχειρητική χαρτογράφηση των παραθυρεοειδών αδένων, παριστά ένα πολύτιμο εργαλείο στην χειρουργική των ενδοκρινών αδένων.

Λέξεις κλειδιά: Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, διεγχειρητικός προσδιορισμός παραθορμόνης, σπινθηρογράφημα παραθυρεοειδών.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΥΠΡΘ) είναι η πιο κοινή αιτία υπερασβεστιαϊμίας σε εξωτερικούς ασθενείς και δεύτερη συχνή αιτία, μετά τις νεοπλασίες, σε νοσηλεύομενους ασθενείς¹.

Η επιτυχής παραθυρεοειδεκτομή (ΠΡΘΜΗ) για ΥΠΡΘ έχει παραδοσιακά συνδεθεί με την καθολική διερεύνηση του τραχήλου, αναγνώριση όλων των παραθυρεοειδών (ΠΡΘ) αδένων και αφαίρεση των παθολογικά διογκωμένων αδένων². Έμπειροι χειρουργοί ενδοκρινών αδένων αναφέρουν ποσοστά επιτυχίας που υπερβαίνουν το 90%-95% με αυτή την προσέγγιση³⁻⁵.

Όμως τα ποσοστά αυτά επιτυχίας δεν αποτελούν καθολικό φαινόμενο, με την πλειονότητα των απο-

τυχιών να συμβαίνει σε μη αναγνωρίσιμη πολυαδενική νόσο σε ποσοστό 5-30%⁶⁻⁸. Επίσης, αναφέρεται επιμονή μετεγχειρητικά της νόσου στο υψηλό ποσοστό του 15%⁹, καθώς και ποσοστά επανεγχείρησης 4-10%^{10,11}.

Έτσι, τα τελευταία χρόνια, αναζητήθηκαν νέες τεχνικές στην προσπάθεια βελτίωσης της εγχειρητικής επιτυχίας. Η προεγχειρητική εφαρμογή του σπινθηρογραφήματος Tc-99m sestamibi υποβοήθησε σημαντικά τη χειρουργική των ΠΡΘ αδένων, εντοπίζοντας αδενωμάτωδεις ή υπερλειτουργικούς ΠΡΘ αδένες μέχρι 90% των περιπτώσεων^{12,13}. Μπορεί όμως να μην ανιχνεύσει ένα δεύτερο παθολογικό αδένωμα παρόντα στο 2-5% των ασθενών¹⁴.

Η γνώση ότι ο αντικειμενικός προσδιορισμός της παραθορμόνης (PTH) μπορεί να βοηθήσει στην εγχει-

ρητική του ΥΠΡΘ, οδήγησε στην ανάπτυξη του διεγχειρητικού προσδιορισμού της¹⁵. Εξέλιξη αυτής της μεθόδου αποτελεί η ταχεία (Quick) διεγχειρητική (intraoperative) μέτρηση PTH (iQPTH δοκιμασία), η οποία μπορεί να λάβει χώρα εντός ή πλησίον της χειρουργικής αίθουσας^{16,17}.

Τα τελευταία χρόνια εφαρμόζεται ακριβής προεγχειρητική απεικόνιση των ΠΡΘ αδένων και χρήση iQPTH δοκιμασίας, με σκοπό την κατευθυνόμενη και μονόπλευρη τραχηλική διερεύνηση (ΜΟΝΤΑ)¹⁸⁻²².

Αυτή η κατευθυνόμενη προσέγγιση του πάσχοντος μόνο αδένου (αδένων) μειώνει σημαντικά τον εγχειρητικό χρόνο, το κόστος και το χρόνο νοσηλείας, επιτρέποντας χειρουργική μίας ημέρας (day case) και προσφέρει παράλληλα συγκρίσιμα ποσοστά επιτυχίας με τη συμβατική αμφοτερόπλευρη τραχηλική διερεύνηση (ΑΜΦΤΔ)^{2,19,20}. Επίσης προσφέρει καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα, μικρότερη έκθεση σε αναισθησία, μικρότερη εξάρτηση από την ταχεία βιοψία, λιγότερες επιπλοκές και μικρότερο ποσοστό επανεγχειρήσεων^{19,23}. Από την άλλη, υπάρχουν αναφορές που επιμένουν στην παραδοσιακή ΑΜΦΤΔ, αποδίδοντας περιορισμένη χρησιμότητα στη νέα τεχνική^{24,25}. Στην παρούσα μελέτη καταγράφεται η εμπειρία μας στο Λονδίνο, από την εφαρμογή αυτής της νέας τεχνικής, σε συνδυασμό με την προεγχειρητική απεικόνιση για την αναγνώριση, εντόπιση και επιτυχή εξαίρεση των πασχόντων ΠΡΘ αδένων.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Τριαντα-έξι ασθενείς υποβλήθηκαν σε επέμβαση παραθυρεοειδεκτομής με τη χρήση iQPTH, από την ίδια χειρουργική ομάδα, από 1/8/01 έως 1/8/02. Πρόκειται για μια ομάδα ασθενών στην οποία ήταν διαθέσιμη η εφαρμογή της μεθόδου, από το σύνολο των 117 παραθυρεοειδεκτομών που έγιναν στη Μονάδα Ενδοκρινικής Χειρουργικής, την ίδια χρονική περίοδο. Από αυτούς, οι 30 ασθενείς (83.3%) ήταν γυναίκες και οι 6 άνδρες (16.7%), με μία αναλογία φύλου 5:1 (Θ:Α) και μέση ηλικία 53,2 έτη (εύρος: 28-77 έτη). Η συγκέντρωση PTH και ασβεστίου στον ορό αίματος επιβεβαίωσε τη διάγνωση του πρωτοπαθούς ΥΠΡΘ. Απεικόνιση των παθολογικών αδένων έγινε προεγχειρητικά με Tc-99m sestamibi scan και/ή υπερηχογράφημα τραχήλου. Διεγχει-

ρητικά, εκτός από τη μέτρηση PTH, εστάλη ταχεία βιοψία σε όλες τις περιπτώσεις. Επίπεδα ασβεστίου στο αίμα ελέγχθηκαν την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα κι ακολούθως σε 1 και 3 εβδομάδες. Το follow-up κυμάνθηκε από 5-19 μήνες (μ.ο.13μ).

Δείγματα αίματος συλλέχθηκαν από περιφερική φλέβα τρεις ή περισσότερες φορές κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Ως baseline τιμή μέτρησης της PTH χαρακτηρίστηκε η υψηλότερη συγκέντρωση της ορμόνης, μεταξύ της τιμής PTH αμέσως μετά την εισαγωγή της αναισθησίας αλλά πριν την έναρξη της επέμβασης (preincision PTH value) και της τιμής PTH μετά την αναγνώριση του παθολογικού αδένου αλλά πριν την αφαίρεσή του (preexcision PTH value). Στη συνέχεια, δείγματα αίματος συλλέχθηκαν στα 5 λεπτά (T-5) και 10 λεπτά (T-10) μετά την αφαίρεση του ΠΡΘ αδένου. Επιπρόσθετοι προσδιορισμοί πραγματοποιήθηκαν -όπου χρειάστηκε- μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα από την αφαίρεση υπερπλαστικού(-ών) αδένου(-ων).

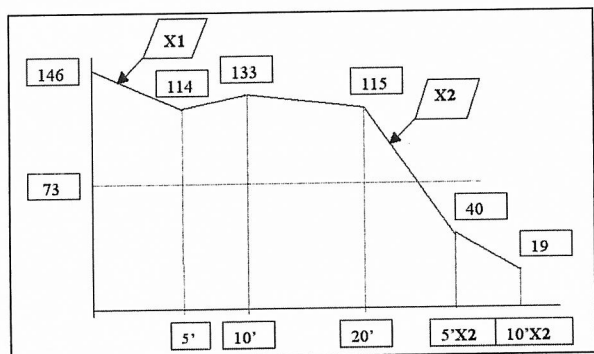
Όλες οι μετρήσεις έγιναν in vitro με τη χρήση του QuiCk-IntraOperative Intact PTH kit (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, USA). Αυτή η ανοσο-χημειο-φωτομετρική μέθοδος χρησιμοποιεί δύο ζωικά πολυκλωνικά αντισώματα και σήμανση με ακριδινικό εστέρα. Ο χρόνος επώασης έχει μειωθεί στην παρούσα συσκευή από 2 ώρες σε 7 λεπτά αυξάνοντας τη θερμοκρασία επώασης από 20AC σε 45AC και αυξάνοντας επίσης την ταχύτητα ανακίνησης. Μετά φωτοχημική αντίδραση με ποσοτικοποιημένη δέση φωτός, το τελικό ποσό του σεσημασμένου αντισώματος είναι ευθέως ανάλογο της συγκέντρωσης PTH στο δείγμα.

Για τον καθορισμό της εγχειρητικής επιτυχίας χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο της πάνω από 50% πτώσης της τιμής PTH από την αρχική υψηλότερη baseline value. Η επιλογή της >50% ως κριτήριο για επιτυχή ΠΡΘΜΗ, βασίζεται στα πειραματικά δεδομένα των Brasier et al²⁶, οι οποίοι κατέγραψαν τα επίπεδα PTH του ορού σε 8 ασθενείς, θεραπευόμενους με ΠΡΘ αδενομεκτομή. Το κριτήριο αυτό έγινε αποδεκτό από τους περισσότερους συγγραφείς¹⁷, χωρίς να απουσιάζουν και εναλλακτικές προτάσεις²⁷. Στην παρούσα μελέτη, ως αποτυχία θεραπείας της νόσου καθορίστηκε η αποτυχία να επιτευχθεί νορμασβεστιαμία, μία εβδομάδα μετά την εγχείρηση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στους 31 από τους 36 ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε η iQPTH δοκιμασία, σημειώθηκε πτώση από 50% πτώση της συγκέντρωσης PTH στα 5-10 λεπτά μετά αφαίρεση του παθολογικού ΠΡΘ ιστού (στους 29 αφαίρεση μονού αδενώματος και στους 2 πολλαπλών υπερπλαστικών αδένων). Η μέση αρχική τιμή PTH (preincision baseline value) και η μέση τιμή προ της αφαίρεσης (pre-excision baseline value) ήταν 349.94 pg/mL και 383.68 pg/mL, αντίστοιχα. Επίσης, η μέση τιμή PTH που καταγράφηκε 5 και 10 λεπτά μετά την αφαίρεση του ΠΡΘ αδενώματος ή πολλαπλών υπερπλαστικών ΠΡΘ αδένων παρουσίασε 66.24% και 78.65% πτώση από την υψηλότερη baseline value, αντίστοιχα. Και οι 31 αυτοί ασθενείς μετεγχειρητικά είχαν φυσιολογικό ασβέστιο (αληθώς θετικά ευρήματα).

Σε 3 περιπτώσεις δεν σημειώθηκε >50% πτώση της PTH μετά την παρέλευση 10 λεπτών, γεγονός που επέβαλε τη συνέχιση της διερεύνησης του τραχήλου. Στους 2 από τους τρεις αυτούς ασθενείς το προεγχειρητικό sestamibi scan είχε ήδη υποδείξει την παρουσία πολυαδενικής νόσου, ενώ στον τρίτο ασθενή η χειρουργική έρευνα ήταν αυτή που ανέδειξε τους επιπλέον υπερπλαστικούς αδένες. Η παθολογία του επιπροσθέτως αφαιρεθέντα ΠΡΘ ιστού πιστοποιήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις με την ταχεία βιοψία. Έτσι οι 3 αυτές περιπτώσεις που το iQPTH test ορθά υπέδειξε τη συνέχιση της επέμβασης, η οποία εάν διακοπτόταν θα οδηγούσε σε αυξημένο μετεγχειρητικά ασβέστιο, είναι τα αληθώς αρνητικά ευρήματα της μεθόδου (Εικόνα 1).



Εικ. 1: Μεταβολή iQPTH σε ασθενή με πολυαδενική νόσο (αληθώς αρνητικό).

*Καθέτως= τιμή PTH, Οριζοντίως= χρόνος(sec), X1,X2= αφαίρεση 1ου, 2ου ΠΡΘ αδένου.

Σε έναν ασθενή, ενώ παρουσίασε διεγχειρητικά >50% πτώση της PTH, στο μετεγχειρητικό follow-up τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα παρέμεναν αυξημένα. Σε έναν άλλο ασθενή, για τον οποίο υπήρχε η πληροφορία ύπαρξης πολυαδενικής νόσου από το προεγχειρητικό sestamibi scan, σημειώθηκε πτώση της PTH >50% από την αφαίρεση ήδη του πρώτου αδένου, ενώ ο ενδεδειγμένος διεγχειρητικός έλεγχος οδήγησε στην ανακάλυψη και αφαίρεση και των υπολοίπων παθολογικών ΠΡΘ αδένων. Οι 2 ανωτέρω περιπτώσεις αποτελούν ψευδώς θετικά ευρήματα. Ψευδώς αρνητικά, δηλαδή πτώση PTH <50% και φυσιολογικό μετεγχειρητικό ασβέστιο δε σημειώθηκαν (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Πιθανότητα έκβασης με την εφαρμογή iQPTH δοκιμασίας.

Έκβαση	Μεταβολή της iQPTH τιμής	Ασβέστιο μετεγχειρητικά	Αριθμός ασθενών
Αληθώς θετικά	>50% μείωση	Φυσιολογικό	31
Αληθώς αρνητικά	<50% μείωση	Αυξημένο	3
Ψευδώς θετικά	>50% μείωση	Αυξημένο	2
Ψευδώς αρνητικά	<50% μείωση	Φυσιολογικό	0

Επομένως, η ακρίβεια της iQPTH μεθόδου στη δική μας σειρά υπολογίζεται στο 94.5% (31+3/36). Ο δε ΥΠΡΘ, με τη συνδρομή του Tc-99m sestamibi scan και του iQPTH test, θεραπεύθηκε στο 97.2% (35/36). Επιτελέστηκαν συνολικά 32 ΜΟΝΤΑ και 4 ΑΜΦΤΑ, με μέσο εγχειρητικό χρόνο 30±15 λεπτά. Ένα σύνολο 149 μετρήσεων PTH έγιναν για τους 36 ασθενείς, με μέσο αριθμό 4.1 προσδιορισμών ανά ασθενή (εύρος: 3 έως 6). Η δυνατότητα εκτέλεσης 9 προσδιορισμών με ένα kit, μας έκανε πολλές φορές να προβούμε σε περαιτέρω – ίσως περιττές – μετρήσεις, ενώ ουσιαστικά μόνο 4 ασθενείς (με πολυαδενική νόσο) είχαν την ανάγκη εξέτασης επιπρόσθετων δειγμάτων αίματος. Και οι 4 αυτοί ασθενείς (3 αληθώς αρνητικοί, 1 ψευδώς θετικός) μετατράπηκαν σε αληθώς θετικοί με επιπλέον διερεύνηση (ΑΜΦΤΑ).

Στο χρονικό διάστημα παρακολούθησης (follow-up) των ασθενών παρατηρήθηκε μία περίπτωση επιμένοντα ΥΠΡΘ, για την οποία ο ενδεδειγμένος μετεγχειρητικός κλινικοεργαστηριακός έλεγχος δεν ανέδειξε συγκεκριμένη υπερεκκριτική εστία. Ακόμη, ένας ασθενής με ήπια παροδική υπασβεστιαμία, α-

ντιμετωπίστηκε επιτυχώς με χορήγηση ασβεστίου τις δύο πρώτες μετεγχειρητικές εβδομάδες. Κανείς δεν ανέπτυξε επιμένοντα υποπαραθυροειδισμό και δε σημειώθηκε καμία περιπτώση κάκωσης των λαοσυγγικών νεύρων (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά 36 ασθενών με χειρουργική αντιμετώπιση πρωτ. ΥΠΡΘ με τη χρήση iQPTH δοκιμασίας.

Αρ. Ασθ.	Φύλ.	Ηλικία (Μ.Ο.)	Προεγχ. PTH (pg/mL)	>50% PTH T-10*	% PTH T-10*	Αριθμ. αφαιρεθ. αδένων	Μετεγχ. Υπερ-ΠΡΘ	Μετεγχ. Υπο-ΠΡΘ
30	Θ	49.9	350,1	28	79.11%	41	1	0
6	Α	53.7	349.8	5	77.40%	9	0	0
36	Θ/Α	53.2	349.9	33	78.65%	50	1	0

Μ.Ο. : Μέσος όρος.

* T-10: Σε χρόνο 10 λεπτών από την αφαίρεση του ΠΡΘ αδένου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εγχειρητική αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς ΥΠΡΘ αποτελεί αντικείμενο συζήτησης τα τελευταία χρόνια. Στη δεκαετία του 1970 η ΑΜΦΤΔ με αφαίρεση του πάσχοντος(-ων) αδένου(-ων) ήταν η δημοφιλέστερη επέμβαση. Τη δεκαετία του 1980 εφαρμόστηκε από κάποιους χειρουργούς ΜΟΝΤΔ, όταν ένας διογκωμένος κι ένας σύστοιχος φυσιολογικού μεγέθους ΠΡΘ αδένος βρεθούν^{28,29}. Τη δεκαετία του 1990 κυρίως, το ενδιαφέρον των χειρουργών στράφηκε στην ακριβέστερη δυνατή προεγχειρητική εντόπιση και το διεγχειρητικό έλεγχο με τον προσδιορισμό της PTH.

Μεταξύ των διαθέσιμων απεικονιστικών εξετάσεων, καθοριστική είναι η χρήση του σπινθηρογραφήματος Tc-99m MIBI. Η προεγχειρητική αξιοπιστία του ως προς την ανίχνευση και τον εντοπισμό ΠΡΘ αδενώματος και ΠΡΘ υπερπλασίας, είναι 87% έως 93% και 40% έως 60% αντίστοιχα^{20,30}. Σε μετα-ανάλυση εργασιών που αναφέρονται στη χρήση Tc-99m MIBI, οι Norman και Denham³¹ ανέφεραν ευαισθησία 90.7% και ειδικότητα 98.8%. Επιπλέον βρήκαν ότι περίπου 87% από 6331 ασθενείς με ΥΠΡΘ που διερευνήθηκαν σπινθηρογραφικά, είχαν μονήρες αδένωμα. Επομένως 78% από τους ασθενείς με πρωτοπαθή ΥΠΡΘ ήταν κατάλληλοι για ΜΟΝΤΔ. Η προεγχειρητική απεικόνιση είχε έτσι ιδιαίτερη σημασία ιδίως σε ασθενείς με επιμένοντα ή υποτροπιάζοντα ΥΠΡΘ μετά ΠΡΘΜΗ^{18,32}.

Η δοκιμασία μέτρησης της PTH, ως εργαλείο να βοηθήσει το χειρουργό κατά τη διάρκεια της ΠΡΘ χειρουργικής, εισήχθη από τους Nussbaum et al το 1988¹⁵. Οι πρώτες επεμβάσεις με μέτρηση PTH χρησιμοποιούσαν τροποποιημένες ραδιοανοσομετρικές δοκιμασίες (IRMA)^{33,34}. Μετά την ανακοίνωση των Irvin and Deriso¹⁷ της δύο-σταδίων ανοσοχημειοφωτομετρικής δοκιμασίας με 7λεπτο χρόνο επώασης, η μέθοδος έγινε αποδεκτή σε πολλά ιατρικά κέντρα. Αναπτύχθηκαν δοκιμασίες με radioactive^{25,35} και nonradioactive^{17,36} formats, και οι δεύτερες (εδώ ανήκει και η δική μας) έτυχαν ευρύτερης αποδοχής. Χρησιμοποιήθηκαν τόσο στην αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς²⁰ όσο και του δευτεροπαθούς ΥΠΡΘ³⁷.

Η χρήση της iQPTH δοκιμασίας μειώνει τον εγχειρητικό χρόνο, επιτρέπει τη χρήση τοπικής αναισθησίας, ελαχιστοποιεί το χρόνο νοσηλείας και οδηγεί σε δυνατή μείωση του αριθμού επανεγχειρήσεων²¹. Η δυνατότητα εφαρμογής της iQPTH τεχνικής κοντά ή μέσα (όπως στη δική μας περίπτωση) στη χειρουργική αίθουσα περιορίζει τις καθυστερήσεις στη μεταφορά των δειγμάτων, στην ανακοίνωση των αποτελεσμάτων και επιτρέπει την άμεση επικοινωνία της χειρουργικής ομάδας με τον τεχνολόγο-βιοχημικό. Αν και υπάρχουν μελέτες³⁸, που δείχνουν παρόμοια ποσοστά επανεγχείρησης μετά ΜΟΝΤΔ και ΑΜΦΤΔ, ωστόσο οι ενδογενείς κίνδυνοι σε περίπτωση επανεγχείρησης στον τράχηλο είναι σαφώς λιγότεροι σε παρθένο εγχειρητικό πεδίο. Η συχνότητα μετεγχειρητικής επιμονής του ΥΠΡΘ και ο κίνδυνος της μετεγχειρητικής υπασβεστιαϊμίας και βλάβης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου είναι μειωμένα, και το αισθητικό αποτέλεσμα καλύτερο^{21,22,39,40}.

Παρά τα επιτυχή αποτελέσματά της, υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στην κλινική εφαρμογή της iQPTH τεχνικής⁴¹. Βασικά, η τεχνική αυτή δε στοχεύει να αντικαταστήσει την εμπειρία του χειρουργού που επιτελεί την επέμβαση και κλινική κρίση απαιτείται για την ερμηνεία των τιμών PTH. Για παράδειγμα, σε περιπτώσεις πτώσης της τιμής PTH μετά αφαίρεση ΠΡΘ αδένου κοντά στο 50% της baseline, είναι η κρίση του χειρουργού, πολλές φορές εκείνη, που θα θεωρήσει την επιτυχία ή όχι της μέχρι τότε επέμβασης. Ακόμη, συζήτηση γίνεται για τη θεωρούμενη baseline συγκέντρωση PTH και τις μεταβολές στη φάση κινητοποίησης του αδένου. Επίσης, η ακεραιότητα του δείγματος, χωρίς προσμί-

Ξεις ενδοφλέβιων υγρών, είναι σημαντική προϋπόθεση και πρέπει να εξασφαλίζεται από τον συνεργάτη βιοχημικό. Η παρουσία δε του τελευταίου αποκλειστικά στη χειρουργική αίθουσα, αναφέρεται ότι ίσως να δημιουργεί λειτουργικό κενό στο προσωπικό του κεντρικού εργαστηρίου⁴¹.

Το κόστος εφαρμογής της iQPTH δοκιμασίας από νωρίς απασχόλησε τη βιβλιογραφία. Οι Irvin et al¹¹, εφαρμόζοντας Tc-99m MIBI και iQPTH δοκιμασία, ανέφεραν εξοικονόμηση \$1000/ασθενή. Ως μειονέκτημα του αρχικού εμπορικού iQPTH kit⁴², υπογραμμίστηκε να παραμένει το κόστος των \$700 ή περισσότερο ανά ασθενή⁴³. Το πρωτότυπο iQPTH test της Nichols δίνει τη δυνατότητα 9 μετρήσεων με τη χρήση ενός kit⁴², ενώ είναι γνωστό ότι δύο με τρεις μετρήσεις στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι αρκετές. Οι Johnson LR et al⁴⁴ με χρήση της DPC Turbo PTH δοκιμασίας, αναφέρουν εξοικονόμηση ενός μέσου ποσού πάνω από \$200 ανά ασθενή, όσον αφορά τη δυνατότητα παράληψης της ταχείας βιοψίας. Στη δική μας σειρά, παρά τη συνέχιση εφαρμογής της ταχείας βιοψίας, το κόστος φαίνεται να ελαττώνεται σημαντικά με ρύθμιση του ημερήσιου προγράμματος χειρουργείου, της Μονάδος Ενδοκρινικής Χειρουργικής, ώστε να χρησιμοποιείται ένα iQPTH kit για 3 ή 4 συναπτές επεμβάσεις παραθυροειδεκτομής.

Η θέση της ταχείας βιοψίας, στη χειρουργική των ΠΡΘ αδένων, έχει συχνά τεθεί υπό αμφισβήτηση. Η αποτυχία της να συμφωνήσει με την τελική ιστολογική διάγνωση αναφέρεται έως 10% και επηρεάζει τη διεγχειρητική και μετεγχειρητική αντιμετώπιση του ασθενούς^{45,46}. Συχνά μάλιστα, μπορεί μόνο να πιστοποιηθεί ότι ο εξαιρεθείς αδένας είναι ΠΡΘ ιστός και όχι αν είναι παθολογικός ή όχι^{6,47}. Η iQPTH δοκιμασία φαίνεται να επικρατεί της χρήσης ταχείας βιοψίας, βασιζόμενη στο ενδιαφέρον κυρίως του χειρουργού για τα λειτουργικά, παρά τόσο για τα ιστολογικά, αποτελέσματα της επέμβασής του, μια και τα πρώτα θεραπεύουν τη νόσο⁴¹.

Η αξιοπιστία και η χρησιμότητα της iQPTH μεθόδου τεκμηριώθηκε διεθνώς από πολλές ερευνητικές ομάδες. Οι Irvin et al^{11,18,34} ανέφεραν πρώτοι ευαισθησία 97%, ειδικότητα 100% και συνολική ακρίβεια 97% για τη δυνατότητα πρόβλεψης μετεγχειρη-

τικής νορμασεστιαμίας. Οι Gordon et al³⁸ αξιολόγησαν την ακρίβεια της δοκιμασίας χρησιμοποιώντας μορφολογικά κριτήρια να διακρίνουν τη μονοαδενική από την παλυαδενική νόσο. Οι Irvin et al⁴⁸ συνέκριναν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επανεγχείρηση ΠΡΘΜΗΣ για εγχειρητική αποτυχία ή υποτροπή της νόσου και βρήκαν το ποσοστό εγχειρητικής επιτυχίας αυξημένο από 76% σε 94% όταν η iQPTH χρησιμοποιήθηκε. Σε μια άλλη σειρά²⁷, το ποσοστό επιτυχίας με ΜΟΝΤΑ και χρήση iQPTH μεθόδου ήταν 98.1%, που είναι παρόμοιο, ακόμη και μεγαλύτερο, από αυτό του έμπειρου χειρουργού που επιτελεί ΑΜΦΤΑ⁹.

Η δική μας εμπειρία από τη χρήση της iQPTH τεχνικής, στη Μονάδα Ενδοκρινικής Χειρουργικής, ήταν επιτυχής, με ακριβή πρόβλεψη της μετεγχειρητικής έκβασης του ΥΠΡΘ σε ποσοστό 95% (34/36). Η εξέλιξη της επεμβάσεως ευθέως επηρεάστηκε σε 3 περιπτώσεις (8.3%). Η συνολική ακρίβεια περιλαμβάνει 31 αληθώς θετικά, 3 αληθώς αρνητικά, 2 ψευδώς θετικά και κανένα ψευδώς αρνητικό, για ένα σύνολο 34 σωστών προβλέψεων από 36 συνολικά ασθενείς. Ο ΥΠΡΘ επιτυχώς θεραπεύθηκε στο 97.2%, επειδή η νορμασεστιαμία επιτυχώς επετεύχθη και στη 1 από τις 2 ψευδώς θετικές περιπτώσεις. Έξι περιπτώσεις ευρέθησαν παθολογοανατομικά με πολυαδενική νόσο (2 με δύο και 4 με τέσσερις υπερπλαστικούς αδένες). Από αυτές, οι 4 είχαν σωστά προβλεφθεί από την iQPTH δοκιμασία. Στις υπόλοιπες 2, οι επιπρόσθετοι διωγκωμένοι αδένες βρέθηκαν, είτε με χειρουργική διερεύνηση (1), είτε με προεγχειρητικό Tc-99 scan (1) και αφαιρέθηκαν ακόμη κι όταν η τιμή της PTH είχε ήδη πέσει >50% κατηγοριοποιούμενες ως ψευδώς θετικές.

Συμπερασματικά, η χρήση της iQPTH δοκιμασίας αλλάζει τη στάση του χειρουργού όσον αφορά στην εγχειρητική αντιμετώπιση της νόσου του ΥΠΡΘ. Του επιτρέπει σε υψηλό βαθμό να επιβεβαιώσει την επιτυχία της εγχειρητικής του, του υποδεικνύει την ανάγκη ή όχι περαιτέρω διεγχειρητικής διερεύνησης και τον οπλίζει με ένα εργαλείο που μπορεί να στηρίξει την εκτέλεση minimally invasive παραθυροειδεκτομής.

SUMMARY

Karvounis E., Lynn J.

Intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of primary hyperparathyroidism.

Hellenic Journal of Surgery 2004, 76, 2: 120 - 127

Successful surgical management of primary hyperparathyroidism historically has required bilateral neck exploration. The intraoperative parathyroid hormone (iQPTH) assay allows a more limited procedure by confirming complete removal of hypersecreting tissue.

Plasma samples were obtained from 36 patients and were measured for PTH by a rapid, two-site immunochromiluminescent assay. The operative success was defined by a decrease of PTH greater than 50% of the highest pre-excision value.

Plasma iQPTH decreased by at least 50% in 33 of 36 patients, in 10min (post-excision value). However, two of these cases were false positives. In addition, two cases in which iQPTH fell <50% were classified as true negatives. A single adenoma was removed in 30 cases, and two or four hyperplastic glands were removed in rest of them.

The iQPTH analysis is an excellent assay, predicting the postoperative outcome in high percentage. Based in accurate preoperative imaging of parathyroid glands, iQPTH represents a valuable tool in endocrine surgery.

Key words: Primary hyperparathyroidism, intraoperative parathyroid hormone assay, parathyroid Tc-99m sestamibi scan

Endocrine Surgery Unit, The Royal Postgraduate Medical School Hammersmith hospital & Cromwell hospital, London, UK

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - REFERENCES

1. Birkenhager JC, Bouillon R. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. Postgrad Med J 1996, 72:323-6.
2. Saha AR, Jaffe BM. Cervical exploration for primary hyperparathyroidism. J Surg Oncol 1993, 52:14-7.
3. Van Heerden JA, Grant CS. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: an institutional prospective World J Surg 1991, 15:688-92.
4. Chen H, Zeiger MA, Gordon T, Udelsman R. Parathyroidectomy in Maryland: effects on an endocrine center. Surgery 1996, 120:948-953.
5. Chen H, Parkerson S, Udelsman R. Parathyroidectomy in the elderly: do the benefits outweigh the risks? World J Surg 1998, 22:531-6.
6. Molinari AS, Irvin GL III, Deriso GT, Bott L. Incidence of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism determined by parathyroid hormone secretion. Surgery 1996, 120:934-7.
7. Proye CAG, Carnaille JP, Bizard JP, Quievreux JL, Lecomte-Houcke M. Multiglandular disease in seemingly sporadic primary hyperparathyroidism revisited: Where are we in the early 1990's? A plea against unilateral parathyroid exploration. Surgery 1992, 112:1118-22.
8. Shen W, Sabanci U, Morita ET, Siperstein AE, Duh Qy, Clark OH. Sestamibi scanning is inadequate for directing unilateral neck exploration for first-time parathyroidectomy. Arch Surg 1997, 132:969-76.
9. Eigelberg MS, Clark OH. Surgical approaches to primary hyperparathyroidism. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2000, 29:479-502.
10. Van Heerden JA. Presidential address: Lessons learned. American Association of Endocrine Surgeons. Surgery 1997, 122:979.
11. Irvin GL III, Prudhomme DL, Deriso GT, Sfakianakis G, Chandarlapaty SKC. A new approach to parathyroidectomy. Ann Surg 1994, 219:574-81.
12. Bergman JA, Pallant R. Thallium/Technetium subtraction scanning for primary hyperparathyroidism: scan sensitivity and effect on operative time. Ear Nose Throat J 1998, 77:404-7.
13. Hindie E, Melliere D, Perlemuter L, Jeanguillaume C, Galle P. Primary hyperparathyroidism: higher success rate on first surgery after preoperative Tc-99m sestamibi -I-123 subtraction scanning. Radiology 1997, 204:221-8.
14. Purcell GP, Dirbas FM, Jeffrey RB, Lane MJ, Desser T, McDougall R, Weigel RJ. Parathyroid localization with high resolution ultrasound and Tc-99m sestamibi. Arch

- Surg 1999, 134:824-30.
15. Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, Gaz RD, Wang CA. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery* 1988, 104:1121-7.
 16. Brown RC, Aston JP, Weeks I, Woodhead JS. Circulation intact parathyroid hormone measured by a two-site immunochemiluminometric assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 65:407-14
 17. Irvin GL III, Deriso GT. A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. *Am J Surg* 1994, 168:466-8
 18. Boggs JE, Irvin GL III, Molinary AS, Deriso GT. Intraoperative parathyroid hormone monitoring as an adjunct to parathyroidectomy. *Surgery* 1996, 120:954-8
 19. Chen H, Sokoll L, Udelsman R. Outpatient minimally invasive parathyroidectomy: a combination of sestamibi-SPECT localization, cervical block anaesthesia, and intraoperative parathyroid hormone assay. *Surgery* 1999, 126:1016-22
 20. Carty SE, Worsley MJ, Virji MA, Brown MA, Watson CG. Concise parathyroidectomy: the impact of preoperative SPECT 99mTc sestamibi scanning and intraoperative parathormone assay. *Surgery* 1997, 122:1107-16
 21. Irvin GL, Sfakianakis G, Yeung L, Deriso GT, Fishman LM, Molinari AS, Foss JN. Ambulatory parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1996, 131:1074-8
 22. Miccoli P, Bendinelli C, Berti P, Vignali E, Pinchera A, Marcocci C. Video-assisted versus conventional parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a prospective randomized study. *Surgery* 1999, 126:1117-22.
 23. Lowney JK, Weber B, Johnson S, Doherty GM. Minimal incision parathyroidectomy: cure, cosmesis and cost. *World J Surg* 2000, 24:1442-5
 24. Tan P, Leveson SH, Wilkinson H. Limited role for intraoperative intact PTH measurement in parathyroid surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1995, 77:28-30
 25. Proye CA, Goropoulos A, Franz C, Carnaille B, Vix M, et al. Usefulness and limits of quick intraoperative measurements of intact (1-84) parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism: sequential measurements in patients with multiglandular disease. *Surgery* 1991, 110:1035-42
 26. Brasier AR, Wang CA, Nussbaum SR. Recovery of parathyroid hormone secretion after parathyroid adenectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 66:465-500.
 27. Vignali E, Picone A, Materazzi G, Steffe S, Berti P, et al. A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: a study of 206 consecutive cases. *Eur J Endocrinology* 2002, 146:783-88
 28. Worsley MJ, Carty SE, Watson CG. Success of unilateral neck exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1993, 114:1024-30.
 29. Tibblin S, Bondeson AG, Bondeson L, Ljungberg O. Surgical strategy in hyperparathyroidism due to solitary adenoma. *Ann Surg* 1984, 200:776-84.
 30. Roe SM, Burns RP, Graham LD, Brock WB, Russel WL. Cost-effectiveness of preoperative localization studies in primary hyperparathyroid disease. *Ann Surg* 1994, 219:582.
 31. Norman JG, Denham D. Cost-effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of operative procedure. *J Am Coll Surg* 1998, 186:293.
 32. Lee VS, Wilkinson RH, Leight GS, Coogan AC, Coleman RE. Hyperparathyroidism in high-risk surgical patients. Evaluation with double-phase Tc-99m sestamibi imaging. *Radiology* 1995, 197:627.
 33. Irvin GL, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am J Surg* 1991, 162:299-302.
 34. Irvin GL III, Dembrow VD, Prudhomme DL. Clinical usefulness of an intraoperative "quick parathyroid hormone" assay. *Surgery* 1993, 114:1019-23.
 35. Ryan MF, Jones SR, Barnes AD. Modification to a commercial immunoradiometric assay permitting intraoperative monitoring of parathyroid hormone levels. *Ann Clin Biochem* 1990, 27:65-8.
 36. Kao PC, van Heerden JA, Taylor RL. Intraoperative monitoring of parathyroid procedures by a 15-minute parathyroid hormone immunochemiluminometric assay. *Mayo Clin Proc* 1994, 69:532-7.
 37. Clary BM, Garner SC, Leight GS Jr. Intraoperative parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 1997, 122:1034-9.
 38. Gordon L, Snyder W III, Wians F Jr, Nwariaku F, Kim L. The validity of quick intraoperative parathyroid hormone assay: An evaluation in seventy-two patients based on gross morphologic criteria. *Surgery* 1999, 126:1030-5.
 39. Wilkinson RH Jr, Leight GS Jr, Garner SC, Borges-Neto S. Complementary nature of radiotracer parathyroid imaging and intraoperative parathyroid hormone assays in the surgical management of primary hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 2000, 25:173-8.
 40. Miccoli P, Bendinelli C, Vignali E, et al. Endoscopic parathyroidectomy: report of an initial experience. *Surgery* 1998, 124:1077-80.
 41. Sokoll LJ, Drew H, Udelsman R. Intraoperative parathyroid hormone analysis: A study of 200 consecutive cases. *Clin Chem* 2000, 46:1662-8.
 42. Michelangeli VP, Heyma P, Colman PG, Ebeling PR.

Evaluation of a new, rapid and automated immunochemiluminometric assay for the measurement of serum intact parathyroid hormone. *Ann Clin Biochem* 1997, 34:97-103.

43. Wians FH, Balko JA, Hsu RM, et al. Intraoperative vs central laboratory PTH testing during parathyroidectomy surgery. *Lab Med* 2000, 31:616-21
44. Johnson LR, Doherty G, Lairmore T, Moley J, et al. Evaluation of the performance and clinical impact of a rapid intraoperative parathyroid hormone assay in conjunction with preoperative imaging and concise parathyroidectomy. *Clin Chem* 2001, 47:919-25.
45. Levin KE, Clark OH. The reasons for failure in parathyroid operations. *Arch Surg* 1989, 124:911-5.
46. Prey MU, Vitale T, Martin SA. Guidelines for practical utilization of intraoperative frozen sections. *Arch Surg* 1989, 124:331-5.
47. Castleman B, Schantz A, Roth SI. Parathyroid hyperplasia in primary hyperparathyroidism. *Cancer* 1976, 38:1668-75.
48. Irvin GL, Molinari AS, Figueroa C, et al. Improved success rate in reoperative parathyroidectomy with intraoperative PTH assay. *Ann Surg* 1999, 229:874-8.