

**Nytten av frysesnitt og preoperative laboratorieverdier ved kirurgi for primær hyperparathyreoidisme**

**5. årsoppgave i Stadium IV medisinstudiet  
Universitetet i Tromsø**

**Oktober 2008**

**Benedikte Aase, MK-03**

**Veileder: Tor-Arne Hanssen, Patologisk Anatomisk avdeling, Universitetssykehuset i Tromsø**

**Takk til Haakon Lindekleiv for hjelp til statistikkanalyser**

## **Innholdsfortegnelse**

Resymé.....	s 3
Bakgrunn.....	s 4
- <i>Symptomer</i> .....	s 5
- <i>Preoperative undersøkelser</i> .....	s 8
- <i>Behandling</i> .....	s 8
- <i>WHO-klassifisering av tumores</i> .....	s 9
- <i>Frysesnittundersøkelsen</i> .....	s 10
- <i>Intraoperative PTH-målinger</i> .....	s 11
Materiale og metode.....	s 12
- <i>Studiepopulasjonen</i> .....	s 12
- <i>Parametre</i> .....	s 13
- <i>Etisk godkjenning</i> .....	s 13
Resultater.....	s 13
- <i>Sammenhengen mellom preoperative laboratorieverdier og symptomer</i> .....	s 14
- <i>Histologisk undersøkelse</i> .....	s 15
- <i>Sammenhengen mellom preoperative laboratorieverdier og adenomets vekt/størrelse</i> .....	s 15
Diskusjon.....	s 16
Tabeller.....	s 19
Figurer.....	s 26
Illustrasjoner.....	s 28
Referanser.....	s 30

## Resymé

Primær hyperparathyroidisme (PHPT) skyldes overproduksjon av parathyreoideahormon (PTH) i en eller flere parathyreoideakjertler, og i 80-85% av tilfellene forårsakes sykdommen av ett eller to adenomer. Insidensen er 0,45% hos kvinner og 0,17% hos menn. Klassiske symptomer inkluderer nyresten, benskjørhet eller gastrointestinale symptomer. På grunn av bedre og tidligere diagnostikk er det i dag mer vanlig med mindre spesifikke symptomer som kognitiv svikt, nedstemhet eller økt tretthet. Eneste kurative behandling er kirurgi.

Tradisjonelt benyttes frysesnitt for å stille diagnosen, men de senere år har intraoperative PTH (ioPTH)-målinger blitt tatt i bruk i tillegg. Formålet med oppgaven er å vurdere hvorvidt begge deler er nødvendig.

Det ble gjort en retrospektiv journalgjennomgang av pasienter som var operert for lesjon i parathyreoidea i perioden 01.01.2004 – 31.12.2007, i alt 125 pasienter. Av disse var 98 kvinner og 27 menn, og snittalderen var 64,5 år.

Gjennomsnittlige laboratorieverdier til pasienter med klassiske symptomer, mindre spesifikke symptomer og pasienter uten angitte symptomer viste ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene for variablene totalkalsium, ionisert kalsium, fosfat eller PTH. Statistisk signifikant positiv korrelasjon ble observert mellom de to variablene volum og vekt av adenomet og de preoperative nivåene av total-kalsium, ionisert kalsium og fosfat, men ikke for PTH. Ved tre (2,0%) av operasjonene ble det fjernet andre strukturer enn parathyreoidea, men dette ble fanget opp av den intraoperative hurtigmålingen av PTH. Bruken av frysesnitt har ikke vist seg å være nødvendig, men gode radiologiske forundersøkelser og kirurgens erfaring er viktige årsaker til dette. For mer uerfarne kirurger vil frysesnittundersøkelsen være en rimelig forsikring mot dyre reoperasjoner.

## **Bakgrunn**

Primær hyperparathyroidisme (PHPT) er en sykdom som skyldes overproduksjon av parathyreoideahormon (PTH) i en eller flere parathyreoideakjertler. Sykdommen forårsakes i 80-85% av tilfellene av ett eller to adenomer, mens 10-15% skyldes hyperplasi.

Parathyreoideacancer forekommer i 0,5-1% av tilfellene (1,2). Primær hyperparathyroidisme er den vanligste årsaken til hyperkalsemi i allmennpraksis (ca 60%). Andre årsaker til hyperkalsemi er kreft, sarkoidose, immobilitet, vitamin D-intoksikasjon og bruk av tiaziddiuretika (2,3). Sykdommen ses oftere hos kvinner enn hos menn, og i Tromsøundersøkelsen fant man at forekomsten var 0,45% hos kvinner og 0,17% hos menn. Med økt alder øker også prevalensen, som kan være så høy som 13,9% hos kvinner over 70 år (4). Årsaken til PHPT er i de fleste tilfeller ukjent. Arvelige former, som multippel endokrin neoplasia (MEN) type 1 og 2A, forklarer kun en mindre antall av tilfellene. Der PHPT forekommer hos flere familiemedlemmer, ser man at denne skyldes hyperplasi, og ikke adenomer (1). Patofysiologien ved MEN, cancer parathyreoidea, sekundær og tertiær hyperparathyroidisme dekkes ikke i denne artikkelen.

Parathyreoideahormon styrer kalsiumbalansen i kroppen. Ved lave nivåer av ionisert kalsium, stimuleres syntesen og sekresjonen av PTH. Denne vil aktivere osteoklaster i knoklene, øke renal tubulær reabsorpsjon av kalsium, øke omdannelsen av vitamin D (25-hydroxy-vitamin D) til det aktive 1,25 dihydroxy-vitamin D i nyrene, øke fosfatsekresjonen i urinen og fremme gastrointestinal kalsiumabsorpsjon. Følgende vil da ionisert kalsium økes, og videre PTH-sekresjon inhiberes.

Diagnosen PHPT stilles ut fra gjentatte målinger av forhøyet s-kalsium (albuminkorrigert total kalsium (referanse 2,15-2,55 mmol/l) eller ionisert kalsium (ref. 1,10-1,34 mmol/l)) og PTH (ref. < 50 år: 1,1-6,8 pmol/l; >50 år: 1,1-7,5 pmol/l) (1,5). Oftest foreligger en

likevektshyperkalsemi som er stabil over år (1,6). PTH er vanligvis 1,5-2 ganger høyere enn normalt ved PHPT (7). I noen tilfeller kan PTH ligge i øvre normalområde (1).

Primær parathyroidisme var tidligere en sykdom karakterisert av "bones, stones, abdominal moans and psychic groans". På 1930- og 40-tallet var "salt og pepper"-degranuleringer i skallen, tilspissede distale clavicles, subperiostal beinresorpsjon, beincyster og brune tumores vanlige funn (8). Klinikken har endret seg betraktelig siden da, se tabell 1 (7).

Årsaken til den store endringen i det kliniske bildet ved PHPT er forbedrede og hyppigere bruk av laboratorieanalyser, noe som først ble introdusert på 60-tallet. De fleste pasienter har nå mer uspesifikke symptomer ved diagnosetidspunktet. I tillegg sees lavere s-kalsiumverdier og lavere vekt av parathyroideakjertlene ekstirpert ved operasjon (1,3).

Ved mild, asymptomatisk PHPT vil majoriteten av pasientene ha stabile kalsium-, PTH-, fosfat- og urin-kalsium-verdier over tid. I en studie av Bilezikian et al., utviklet 4% av disse pasientene hyperkalsemi ( $>2,99\text{mmol/l}$ ) og 15% utviklet hyperkalsuri ( $>400\text{ mg/dag}$ ) (7,9), mens i en studie av Silverberg et al. opplevde en fjerdedel av pasienter med PHPT forverring av hyperkalsemi og hyperkalsuri uten operasjon (6). Selv om de fleste ikke utvikler klassiske symptomer på PHPT, anbefales det å følge opp denne pasientgruppen jevnlig med blodprøver (6,9).

### *Symptomer*

Symptomer og funn fra nyrer og urinveier inkluderer polyuri med påfølgende polydipsi og dehydrering, samt nefrokalsinose og ureterolithiasis. Dette skyldes hyperkalsemien med derav påfølgende hyperkalsuri. Ved hyperkalsuri vil kalsiumekskresjonen i urinen være  $>250\text{ mg/døgn}$  for kvinner og  $>300\text{ mg/døgn}$  for menn. 35-40% av pasienter med PHPT vil utvikle hyperkalsuri (1,2,10,11). Nyrefunksjonen kan være nedsatt med forhøyet s-kreatinin pga

dehydrering, men også pga nefrokalsinosen. Forekomsten av nyrestein har falt betydelig, da PHPT nå detekteres i et tidligere stadium. I en dansk studie fant man risikoen for nyrestein til å være 7-20% blant pasienter med PHPT, og det regnes i dag som den vanligste komplikasjonen ved PHPT. Pasienter med PHPT hadde, ti år før diagnosen ble registrert, en større risiko for å få nyrestein enn bakgrunnsbefolkningen. Menn og yngre pasienter hadde størst risiko. Etter kirurgi var ung alder og preoperativ steinsykdom signifikante risikofaktorer for postoperative nyresteiner. Risikoen for steinsykdom var størst de siste fire år preoperativt og de første fire år postoperativt med et maksimum umiddelbart før diagnose og behandling. Risikoen ble normalisert først mer enn ti år etter kirurgi. Dette kan skyldes uoppdagede steiner, og at de preoperative steinene har gitt anledning til permanent skade på nyre- og urinveier i form av etterlatte steiner, infeksjoner og ureterstriktur (1,10,12).

Flere studier viser økt kardiovaskulær mortalitet forbundet med PHPT. Symptomer og funn omfatter blant annet hypertensjon, iskemisk hjertesykdom, venstre ventrikkelhypertrofi, rytmeforstyrrelser, cerebrovaskulær sykdom og hjertheinsuffisiens. Venstre ventrikkelhypertrofi, som er den sterkeste predikatoren på kardiovaskulær morbiditet, kan gå tilbake etter parathyreoidektomi (9). Forkalkning på klaffer og myocard sees hos pasienter med klassisk PHPT, men ikke ved mildere former. Stivere kar, sannsynligvis pga kalsiumavleiringer, er økt ved PHPT. I tillegg er det økt nivå av kalsium intracellulært og i blodet, og PTH er økt. Alle disse faktorene er involvert i utviklingen av hypertensjon. Blodtrykket forblir uendret etter parathyreoidekirurgi, og dette er sannsynlig uttrykk for irreversible vaskulære eller renale forandringer. Det er økt risiko for mortalitet, men sikre data er vanskelig å frambringe (9,13). Dyslipidemi, glukoseintoleranse og diabetes utgjør andre kardiovaskulære risikofaktorer, som overrepresenteres hos pasienter med PHPT. Disse metabolske forstyrrelsene kan være reversible etter parathyreoidekirurgi.

Symptomer fra bevegelsesapparatet omfatter muskel- og leddsmerter. Pga den økte beinomsetningshastigheten sees fallende beinmineraltetthet og dermed en økt forekomst av frakturer. Før diagnosen stilles, er det især columna, antebrachium og crus som er utsatt for frakturer. Flere studier har vist at frakturrisikoen faller hurtig etter operasjon til samme nivå som hos bakgrunnsbefolkningen, noe som er uttrykk for en hurtig remineralisering av skjelettet (2,10,12,14). De fleste pasienter med mild, asymptomatisk HPT synes ikke å tape bein over tid, men ved kirurgi vil beinmassen øke 10-12% i lumbalcolumna og lårhalsen. Ved osteopeni eller osteoporose ved diagnosetidspunktet for PHPT, kan beintettheten øke med opptil 20% etter parathyreoidektomi (7).

I tillegg er nevropsykiatriske symptomer som depresjon, tretthet, angst og konsentrasjonsvansker overrepresentert hos pasienter med PHPT. Dette kan kartlegges ved hjelp av standardiserte intervju skjemaer i form av MADRS (Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale) og/eller HAD (The Hospital Anxiety and Depression Scale). En slik skjema registrering er raskt gjennomførbar, og mange av symptomene ved PHPT vil lettere fanges opp (15,16).

Ved mild hyperkalsuri er det motstridende data om kirurgi fører til bedring i disse symptomene (17). Generelt opereres ikke pasienter hvor slike uspesifikke symptomer er den eneste indikasjonen for kirurgi (7).

Det har tradisjonelt blitt beskrevet at PHPT kan ledsages av magesår og pankreatitt. De fleste studier viser likevel at insidensen av magesår i PHPT er ca 10%, som er hva man finner i befolkningen generelt. En stor studie fra 1980 viste ingen økt insidens av pankreatitt ved fravær av svær hyperkalsuri (18).

### *Preoperative undersøkelser*

Hvis blodprøver gir mistanke om PHPT, henvises pasienten vanligvis til ultralyd og SPECT (single photon emission computer tomography) scintigrafi.  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi scintigrafi er den vanligste teknikken, og har en sensitivitet på mellom 85-92% (19,20). Sensitiviteten er høyest der adenomet/adenomene veier >600 mg (21). Teknikken baseres på rask clearance av det radioaktive  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi fra thyroideavev, og en noe senere clearance fra parathyroideavev. Avbildning gjøres med statisk undersøkelse etter 15 minutter og deretter etter tre timer (5,21). En fordel ved denne teknikken er at den kan identifisere ektopiske kjertler og dermed kan man unngå unødig operativ eksplorasjon. Er scintigrafien negativ, kan det indikere at pasienten har parathyroideahyperplasi og evt multippel endokrin neoplasi (MEN) (21,22).

### *Behandling*

Data hentet fra obduksjon viser at 9% har avvikende antall parathyroideakjertler enn de vanlige fire; 5% har færre, mens 4% har flere. Disse kan befinne seg hvor som helst langs den embryologiske migrasjonsbanen. De superiore parathyroideakjertlene kommer fra fjerde gjellefure, mens de inferiore kjertlene, samt thymus, kommer fra tredje gjellefure. Omtrent en fjerdedel av de inferiore kjertlene finner man i thymus (23,24).

Tradisjonelt har bilateral halseksplorasjon i narkose med identifikasjon av de fire parathyroideakjertlene blitt brukt, uten preoperativ billeddiagnostikk eller intraoperativt målt PTH (ioPTH), men med evaluering av frysensnitt peroperativt (5,25). De siste årene har nukleærmedisinsk billeddiagnostikk og ioPTH-målinger blitt tatt mer i bruk, og muliggjør dermed minimal invasiv kirurgi, der den patologiske kjertelen fjernes i lokalbedøvelse uten at de øvrige kjertlene fridissekeres. Fordelene for pasienten er kort operasjonstid samt redusert risiko for recurrensparese og skade av gjenværende parathyroideakjertler. Minimal invasiv



parathyreoidektomi utført i lokalanestesi ble innført ved Universitetssykehuset i Nord-Norge i 2004 der pasientene hadde sammenfallende scintigrafi- og ultralydfunn (5).

For pasienter som motsetter seg kirurgi eller har medisinske kontraindikasjoner, kan en farmakologisk tilnærming være nødvendig.

Behandling med Raloxifen, en selektiv østrogenreseptormodulator (SERM), gir et fall i s-Ca, men gir ingen endring i PTH-nivå eller urin-kalsium (2).

Bisfosfonater brukes i behandling av osteoporose, og vil ved PHPT gi fall i kalsiumnivå både i serum og urin. Lumbal beintetthet er økt etter ett års bruk.

Kalsimimetika er også brukt. Disse binder til et allosterisk sete på en kalsium-sensitiv reseptor, og øker reseptorens affinitet til ekstracellulært kalsium, og gir derved en reduksjon i PTH-sekresjon og normale kalsium-verdier (2,9).

#### *WHO-klassifisering av tumores*

Når patologen skal vurdere frysesnitt, er det viktig at han følger standardiserte retningslinjer for vurdering av spesifikt vev for å få korrekt histologisvar. WHO-klassifisering av tumores blir brukt her.

En normal parathyreoideakjertel består av hovedceller, oxyfile celler og fettceller. Se illustrasjon 1.

Ifølge WHO's retningslinjer er et parathyreoideaadenom en benign neoplasi som består av hovedceller, oncocyttiske celler, overgangs-oncocyttiske celler eller en blanding av disse.

Hovedceller dominerer i de fleste adenomene (26). Makroskopisk er adenomet gjerne hudfarget til rødbrunt, har en myk og homogen konsistens, med ei glatt overflate og en tynn kapsel. Vekta varierer fra 0,06 g til 300 g i svært ekstreme tilfeller. De fleste adenomer veier mellom 0,2 og 1,0 gram. I 50-60% av tilfellene sees en kant av normalt parathyreoideavev

inntil adenomet. Denne representerer vanligvis en rest av den opprinnelige parathyreoideakjertelen.

Parathyreoideahyperplasi kan være vanskelig å differensiere fra et adenom basert på histologi alene. En viss nukleær pleomorfi kan sees i hyperplasi, men er den uttalt, bør en adenomdiagnose vurderes. Flere studier viser at diagnosen stort sett baseres på de makro- og mikroskopiske funnene i de resterende kjertlene, ioPTH-svar og patologens erfaring (26,27,28).

Ved vanskeligheter med å skille mellom normalt parathyreoideavev og lett hyperplasi, kan vevet vurderes mht å vurdere fettmengden. Normalt parathyreoideavev vil ha mer fettvev (26).

Ved bruk av frysesenitt kan man med 99% nøyaktighet skille mellom parathyreoidea og annet vev (28,29). Artefakter, feil ved prøvetaking og manglende evne til å skille parathyreoidea fra nodulære celler i thyroidea er de vanligste feilkildene ved frysesenitt. Iskrystaller kan formes ved frysing og danne spalter i vevet, slik at det likner stromalt fettvev. Lymfoid vev kan da mistolkes til å være parathyreoidea. Parathyreoidea kan også vise en thyroidisering, dvs at man ser mikrofollikulære strukturer som omgir colloidliknende materiale. Epitelcellene som omgir det lumenale colloidliknende materiale viser ofte oncocyttiske likheter, og kan likne Hürtleceller fra thyroidea. I slike tilfeller vil immunohistokjemi av vevet skille mellom parathyreoidea og thyroidea (29). Brunt fettvev kan også vanskeliggjøre diagnosen.

#### *Frysesenittundersøkelsen*

Den intraoperative undersøkelsen av parathyreoideavev på Patologisk Anatomisk avdeling gjøres ved hjelp av frysesenitt. Her fryses det fjernede materialet i nitrogen og snittes i en nedkjølt frysesenittmikrotom, før vevet farges med hematoxylin eosin farge og mikroskoperes av patolog. Feilkilder utgjøres i hovedsak av fryseartefakter og feiltolkning av vevsstrukturer.

Det er en spesialundersøkelse som innebærer aktivering av mange ressurser på avdelingen: Personell involvert i prosedyren er assistentlege, bioingeniør, cytolog og overlege, som kunne utført annet arbeide når undersøkelsen pågår. I tillegg til dette arbeidet tilkommer

materialkostnader, nødvendig opplæring av nytt personale og slitasje på utstyr.

Ved parathyroideakirurgi trengs normalt ett frysesnitt. Normalforbruk ved ett frysesnitt er ca 30 min. der bioingeniører er aktivert hele tiden, cytolog ca 20 min., ass.lege 30 min., og overlege ca 10 min.

Hvis en beregner ut fra de 125 pasientene i denne analysen, vil kostnadene per pasient og totalt sett bli henholdsvis 446 kr og 55 750 kr. Se tabell 2.

En feildiagnose ved Patologisk Anatomisk avdeling utløser en del revisjonsarbeid i avdelingen knyttet til registrering av feildiagnose, oppretting av diagnose og intern opplæring for kollektiv læring av feil. Forenklet kan man anta at dette dreier seg om én time overlegearbeid per feildiagnose (30).

#### *Intraoperative PTH-målinger (ioPTH)*

Ved Universitetssykehuset i Nord-Norge måles parathyreoideahormon (PTH) intraoperativt med hurtiganalyse (Immulite Turbo Intact PTH, Diagnostic Product Corporation) 5, 10 og 15 minutter etter antatt parathyreoidektomi (5). PTH har ei halveringstid på ca. 5 minutter, og et fall i PTH på 50% anser man som kurativ behandling (22,25,31). Om PTH ikke faller, går man ofte over fra minimal invasiv kirurgi til bilateral halseksplorasjon (27,32).

ioPTH brukes som ”biokjemiske frysesnitt” for å vurdere om eksisjon av patologisk parathyreoidea har vært vellykket.

Det er tildels uenighet i fagmiljøet og man skal bruke frysesnitt, ioPTH eller begge deler ved kirurgi. Ved bruk av frysesnitt alene vil det være usikkerhet om alt patologisk vev er fjernet, særlig ved hyperplasi, og reoperasjon kan bli aktuelt. Det kan også være vanskelig å skille

hyperplasi fra adenom histologisk (25). Ved bruk av ioPTH alene vil resultatet til dels bero på når PTH ble målt, både pre- og intraoperativt. Kirurgi og mekanisk irritasjon av parathyreoideakjertlene vil frigjøre PTH, og ioPTH kan bli falsk forhøyet. Hvis man går ut fra at en 50% reduksjon i PTH tilsvarer vellykket fjerning av alt patologisk vev, kan det være feilaktig, og patologisk parathyreoideavev kan gjenstå. Dette gjelder særlig ved hyperplasi (22,27,32). Det er likevel enighet om nødvendigheten av frysesevne ved ved svær hyperkalsemi og mistanke om malignitet i parathyreoidea.

En studie av Grady et al. konkluderte med at økende volum på adenomet økte sannsynligheten for en positiv sestamibi scan og dermed vellykket minimal invasiv kirurgi. Ved en negativ sestamibi scan var det mest sannsynlig pga en liten kjertel, og det kunne være større behov for eksplorativ halskirurgi (33).

Flere studier har undersøkt om det er en sammenheng mellom størrelse på parathyreoideaadenomet og PTH eller s-kalsium. Så langt har det vært varierende resultater. Enkelte studier viser en sammenheng mellom disse variablene, mens endel eldre studier ikke viser noen sammenheng (34,35,36,37,38).

En studie av Hamidi et al. fra 2006 konkluderte med at preoperative PTH-målinger ikke kunne brukes til å forutsi adenomets størrelse, da det later til at større adenomer skiller ut mindre PTH per vektenhet enn små adenomer (39).

## **Materiale og metode**

### *Studiepopulasjonen*

Pasienter som i perioden 1.1.2004-31.12.2007 ble operert for primær hyperparathyroidisme ved Universitetssykehuset Nord-Norge ble identifisert ved søk i den pasientadministrative databasen. Pasientene ble identifisert ut fra aktuell prosedyrekode i den nordiske

klassifikasjonen av kirurgiske prosedyrer (BBA30 – ekstirpasjon av lesjon i glandula parathyreoidea). Det ble ikke søkt på prosedyrekoder for subtotal eller total parathyreoidektomi (BBA40-BBA50) da denne gruppen i hovedsak består av pasienter med enten sekundær eller tertiær hyperparathyroidisme. Operasjonsbeskrivelser og labverdier ble hentet fra journalsystemet DIPS, og histologi ble hentet fra patologidatabasen SymPathy. Alle statistiske analyser ble gjort i Statistical Package for Social Sciences (SPSS inc, USA), versjon 16.0.

### *Parametre*

Pasientenes journaler og operasjonsbeskrivelser ble gjennomgått. Følgende parametre ble registrert: alder, kjønn, preoperative biokjemiske parametre (PTH, ionisert kalsium, total kalsium og fosfat), kliniske symptomer (nyresten, benskjørhet, obstipasjon, nedstemthet/kognitiv svikt, eller økt trettbarhet), adenomets størrelse og vekt, bruk av intraoperativ PTH-måling, samt hvorvidt frysesnippet hadde noen innvirkning på den operative strategien. Adenomets volum ble kalkulert ut fra formelen for volum av et ellipsoid objekt =  $(4/3) * \pi * (lengde/2) * (bredde/2) * (høyde/2)$

### *Etisk godkjenning*

Studien er godkjent av UNNs personvernombud. Godkjenning av etisk komité var ikke nødvendig da dette er vurdert å være en kvalitetssikringsstudie.

### **Resultater**

I studieperioden (01.01.2004 – 31.12.2007) ble 165 pasienter operert med prosedyrekoden BBA30 – ekstirpasjon av lesjon i parathyreoidea. Av disse ble syv ekskludert fordi de var operert grunnet sekundær eller tertiær hyperparathyroidisme, åtte fordi de var operert

grunnet thyreoideapatologi, fire fordi histologisk undersøkelse var mangelfull (en pasient hadde to fjernede parathyreoideakjertler, men det var kun foretatt frysesenitt av den første – denne pasienten er inkludert i materialet), 21 fordi intraoperativ PTH ikke var målt (figur 3). Den endelige studiepopulasjonen bestod av 125 personer, hvorav 98 (78,4%) kvinner og 27 (21,6%) menn. Alder ved operasjon varierte fra 31 år til 89 år, med en snittalder på 64,5 år. 54 pasienter (43,2%) hadde de klassiske symptomene, hvorav 15 pasienter (12%) hadde nyrestein, og 27 pasienter (21,6%) hadde hatt ett eller flere benbrudd; mulig indikasjon for osteoporose. 73 pasienter (58,4%) hadde diffuse symptomer, hvorav 14 pasienter (11,2%) hadde abdominale plager, 71 pasienter (56,8%) hadde økt trettbarhet, og 18 pasienter (14,4%) rapporterte om depresjon eller økt nedstemthet. Se tabell 3.

Som operasjonsgrunnlag hadde 72 pasienter (43,2%) klassiske symptomer, 39 pasienter (41,6%) hadde diffuse symptomer, og 14 pasienter (15,2%) var asymptomatiske, men hadde forhøyede serum-kalsium-verdier. Gjennomsnittlige preoperative laboratorieverdier til pasientene er vist i tabell 4. Av pasientene var 79 operert med tradisjonell halseksplorasjon i narkose, mens 46 av pasientene var operert minimalt invasivt i lokalbedøvelse. Det var hos en pasient angitt komplikasjoner i form av recurrensparese. Tre av pasientene hadde forhøyet kalsiumverdi i blod ved utskrivelse. Hvor mange som ble reoperert ved en senere anledning har ikke blitt undersøkt.

#### *Sammenhengen mellom preoperative laboratorieverdier og symptomer*

Som operasjonsindikasjon var det hos 54 (43,2%) av pasientene beskrevet de klassiske symptomene på hyperparathyroidisme (nyresten, benskjørhet eller gastrointestinale symptomer), mens det hos 52 (41,6%) var angitt mindre spesifikke symptomer som kognitiv svikt, nedstemthet eller økt trettbarhet. Hos 19 (15,2%) pasienter var det ikke angitt noen symptomer. Blant de asymptomatiske hadde fem totalkalsium  $>2,85$  pmol/L.

Gjennomsnittlige laboratorieverdier til pasienter med klassiske symptomer, mindre spesifikke symptomer og pasienter uten angitte symptomer er vist i tabell 5. Enveis variansanalyse (ANOVA) viste ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene for variablene totalkalsium ( $p=0,32$ ), ionisert kalsium ( $p=0,35$ ), PTH ( $p=0,38$ ) eller fosfat ( $p=0,86$ ).

#### *Histologisk undersøkelse*

Hundre og førtifire parathyreoidekjertler ble fjernet, alle benigne. Gjennomsnittlig vekt var 1,14 gram (variasjonsbredde 0,03-23,9 gram). Sammenhengen mellom diagnosen ved frysensnitt og endelig histologi er vist i tabell 6. Ved tre (2,0%) av operasjonene ble det av kirurgen fjernet andre strukturer enn parathyreoidea, men dette ble fanget opp av den intraoperative hurtigmålingen av PTH. Ved en situasjon var frysensnittet inkonklusivt – det kunne være parathyreoidea med follikulære forandringer eller et follikulært adenom i thyreoidea. Da ioPTH ikke sank, fant kirurgen enda en kjertel, og her konkluderte frysensnitt med parathyreoideavev. Endelig histologisk undersøkelse viste at den første kjertelen var thyreoideavev, forenelig med Hashimotos thyreoiditt. Se illustrasjon 2

#### *Sammenhengen mellom preoperative laboratorieverdier og adenomets vekt/størrelse*

Av pasientene var det 90 som hadde enkeltadenom og der frysensnitt anga alle mål på kjertelen (bredde, lengde, høyde) slik at volum kunne måles. Gjennomsnittsvolum var  $904 \text{ mm}^3$  (variasjonsbredde  $31\text{-}6152 \text{ mm}^3$ ). Statistisk signifikant positiv korrelasjon ble observert mellom de to variablene volum og vekt av adenomet og de preoperative nivåene av totalkalsium, ionisert kalsium og fosfat, men ikke for PTH. Se tabell 7. Grunnet høy korrelasjon mellom ionisert kalsium og total kalsium ble kun ionisert kalsium valgt ut til videre regresjonsanalyse ettersom ionisert kalsium representerer den frie fraksjonen av kalsium i blodet.

Regresjonsanalyser viste at ionisert kalsium forklarte 21% av adenomets vekt (Beta=0,46, R<sup>2</sup>=0,21, F=21,9, p<0,001) og 18,6% av adenomets volum (Beta=0,43, R<sup>2</sup>=0,18, F=19,1, p<0,001), visualisert på scatterplot i figur 1 og 2 (tre outliers ble fjernet).

## Diskusjon

Av de 125 pasientene som oppfylte kriteriene for studien, var 98 (78,4%) kvinner og 27 (21,6%) menn, som gir en ratio på 3,6:1. Gjennomsnittsalderen var 64,5 år. Dette samsvarer med tradisjonelle funn, da sykdommen forekommer hyppigst hos kvinner og eldre. Klassiske symptomer på primær hyperparathyreoidisme inkluderer nyrestein og beinskjørhet, mens det i dag blir mer vanlig med diffuse symptomer som abdominale plager, økt tretthet og depresjon. Dette skyldes forbedret og hyppigere bruk av laboratorieanalyser, og dermed kan sykdommen oppdages i et tidligere stadium. Indikasjoner for kirurgi er varierende, særlig når pasienten er asymptomatisk. I Amerika har det nasjonale helseinstituttet laget retningslinjer for kirurgi når pasienten har mild, asymptomatisk PHPT:

- s-kalsium >2,85
- urin-kalsium >400 mg/døgn
- Kreatinin clearance >30% lavere enn forventet
- Beintetthet hvor T-score er <-2,5
- Alder <50 år

(2,40). Liknende retningslinjer har blitt foreslått i Skandinavia (41,42). I denne studien var operasjonsindikasjonene klassiske symptomer hos 54 (43,2%) pasienter, mindre spesifikke symptomer hos 52 (41,6%) pasienter, mens det hos 19 (15,2%) pasienter ikke var angitt noen symptomer. Blant de asymptomatiske hadde fem totalkalsium >2,85 pmol/L. En kan her spørre seg om enkelte av operasjonene var unødvendige. Det ble observert en statistisk signifikant positiv korrelasjon mellom de to variablene volum og vekt av adenomet og de



preoperative nivåene av total-kalsium, ionisert kalsium og fosfat, men ikke for PTH. Det er likevel vanskelig å predikere adenomstørrelse ut fra preoperative laboratorieverdier, og størrelsesorden kan bedre ses ved radiologiske undersøkelser. Det var ingen korrelasjon mellom symptomer og preoperative laboratorieverdier. Liknende studier har varierende funn når det gjelder korrelasjon mellom adenomvekt, preoperative laboratorieverdier og symptomer (34-39).

I denne studien har kirurgen identifisert og fjernet riktig struktur hos 122 (97,6%) pasienter før resultat av frysessnitt eller ioPTH-målinger forelå. De øvrige tre ble fanget opp av ioPTH-målingen, og siden ble riktig struktur fjernet.

Bruken av frysessnitt har dermed ikke hatt noen innvirkning på resultatet. Er det da nødvendig? Iacobone et al. fant i en liknende studie med 102 pasienter at frysessnittet gav rett diagnose i 83% av tilfellene, men hadde en nøyaktighet på 98% når det gjaldt å skille parathyreoideavev fra annet vev. I to tilfeller ble nodulære forandringer i thyreoidea oppfattet som parathyreoideaadenom. Dette ble imidlertid fanget opp av den intraoperative PTH-målingen. Studien konkluderte med at bruken av frysessnitt kunne begrenses, da ioPTH gav kirurgen riktig veiledning i 100% av tilfellene. Det ville likevel være behov for frysessnitt ved mistanke om malignitet (27). En studie av LA Guarda fant også at rutinemessige frysessnitt var unødvendige, da et fall i ioPTH på >50% var en bedre indikator på vellykket kirurgi og behandling (25). Det er i stor grad enighet om at bruken av frysessnitt kan begrenses ved bruk av ioPTH-måling (22,25,27).

I denne studien har ikke frysessnitt vist seg nødvendig, da ioPTH også her gav kirurgen riktig veiledning i 100% av tilfellene. Det er ikke dermed sagt at man bør endre rutinene.

Det ble gjort gode radiologiske forundersøkelser, og en stor andel av operasjonene var gjort av en kirurg (J.D.) med lang erfaring, og er en viktig årsak til gode resultater.

Operasjon i parathyreoidea vektet i Diagnose-Relaterte Grupper (DRG)-systemet som 1,24.

Ett DRG-poeng er i 2008 33 647 kr. Total kostnad for en operasjon er dermed 41 722 kr. Sykehuset refunderes med 40% per DRG-poeng, altså 13 459 kr, eller 16 689 kr for parathyreoideakirurgi (43). Hvis feil struktur ble fjernet ved kirurgi eller ioPTH-målingene viste grenseverdier, ville pasienten behøve reoperasjon. Det ville føre til 25 033 kr i ekstra omkostninger, i tillegg til sykemelding, reise til sykehus og lengre oppfølging. En frysessnittundersøkelse tar ca 30 minutter, og pasienten må uansett vente 15 min. på ioPTH-målingen. Å vente 15 minutter ekstra på operasjonssalen utgjør ikke store økonomiske forskjeller. Når et frysessnitt koster 446 kr, synes dette å være en rimelig forsikring mot unødvendige reoperasjoner.

**Tabell 1: Endringer i PHPT fra 1930-2000:**

	Cope 1930-1965	Heath et al. 1965-1974	Mallette et al. 1965-1972	Silverberg et al 1984-2000
Nefrolithiasis	57%	51%	37%	19%
Skjelettsykdom	23%	10%	14%	2%
Hyperkalsuri	Ikke rapportert	36%	40%	39%
Asymptomatisk	0,6%	18%	22%	80%

Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Endocr Metab Disord* 2000;1:237-245

**Tabell 2: Kostnad frysesnitt. Tallene er fra april 2008**

Kostnad per pasient	Total kostnad (n=125)
1 frysesnitt med materialutgift á 100 kr	100 kr x n = 12500
Lønn overlege 440 kr x 0,167 t = 74 kr	74 kr x n = 9250
Lønn ass.lege 300 kr x 0,5 t = 150 kr	150 kr x n = 18750
Lønn cytolog 154 kr x 0,33 t = 51 kr	51 kr x n = 6375
Lønn bioingeniør 141 kr x 0,5 t = 71 kr	71 kr x n = 8875
Totalsum: 446 kr	Totalsum: 55750 kr

**Tabell 3: Preoperative symptomer**

Symptomer	Antall pasienter	Prosent
<i>Klassiske symptomer</i>	54	43,2%
-Nyrestein	15	12%
-Ett eller flere benbrudd	27	21,6%
<i>Diffuse symptomer</i>	73	58,4%
-Abdominale plager	14	11,2%
-Økt trettbarhet	71	56,8%
-Økt nedstemthet	18	14,4%

**Tabell 4: Preoperative laboratorieverdier**

Analyse	Gjennomsnitt ± standardavvik (referanseintervall)
Totalkalsium	2,75 mmol/l ± 0,19 (2,15 - 2,55 mmol/l)
Ionisert kalsium	1,46 mmol/l ± 0,18 (1,10 - 1,34 mmol/l)
PTH	15,3 pmol/l ± 18,0 (< 50 år: 1,1 - 6,8 pmol/l; > 50 år: 1,1 - 7,5 pmol/l)
Fosfat	0,81 mmol/l ± 0,16 (0,85 - 1,55 mmol/l)

**Tabell 5: Sammenheng mellom symptomer og preoperative laboratorieverdier**

Analyse	Gjennomsnitt ± standardavvik (referanseintervall)		
	Pasienter med klassiske symptomer	Pasienter med mindre spesifikke symptomer	Asymptomatiske pasienter
Totalkalsium	2,72 mmol/l ± 0,19	2,77 mmol/l ± 0,19	2,79 mmol/l ± 0,19
Ionisert kalsium	1,44 mmol/l ± 0,18	1,49 mmol/l ± 0,24	1,47 mmol/l ± 0,12
PTH	18,8 pmol/l ± 27,9	13,5 pmol/l ± 6,1	11,9 pmol/l ± 4,3
Fosfat	0,81 mmol/l ± 0,16	0,82 mmol/l ± 0,18	0,80 mmol/l ± 0,13

**Tabell 6: Krysstabell mellom diagnose gitt ved frysesnitt og ved endelig histologi**

Count								
		Endelig diagnose					Total	
		PT hypeplasi	PT adenom	PT forstørret	PT normal	PT uten patologi		Annet
Frysesnitt	PT hypeplasi	4	9	1	1	0	0	15
	PT adenom	1	24	2	0	0	0	27
	PT forstørret	17	28	37	1	1	1	85
	PT normal	1	0	0	2	0	0	3
	PT uten patologi	4	2	1	3	3	0	13
	Ikke utført	0	0	0	1	0	0	1
Total		27	63	41	8	4	1	144

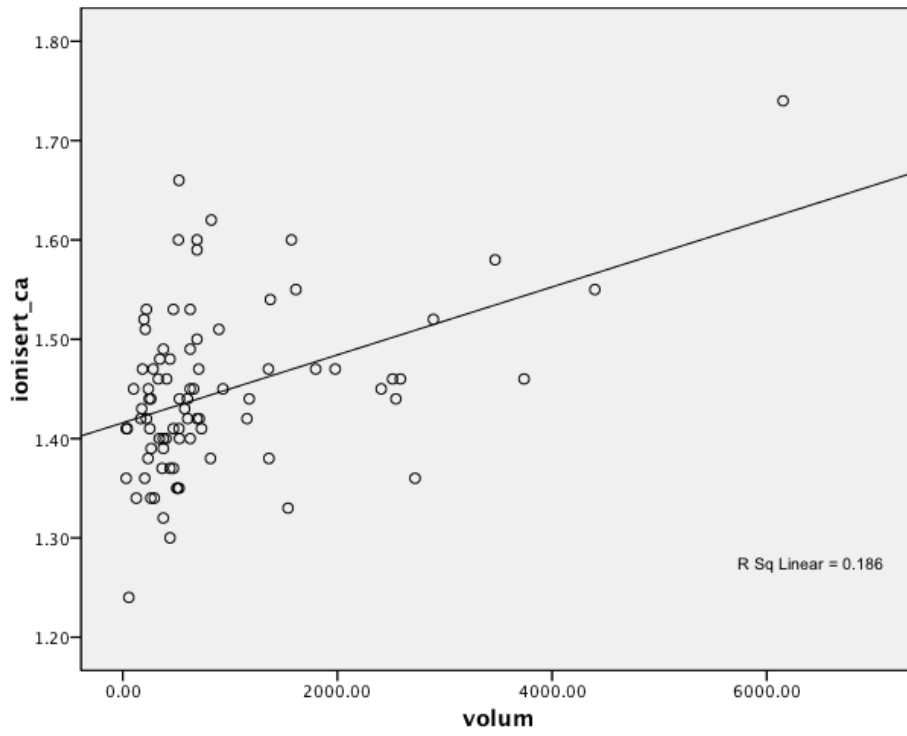


**Tabell 7: Korrelasjoner mellom preoperative laboratorieverdier og volum/vekt av adenom**

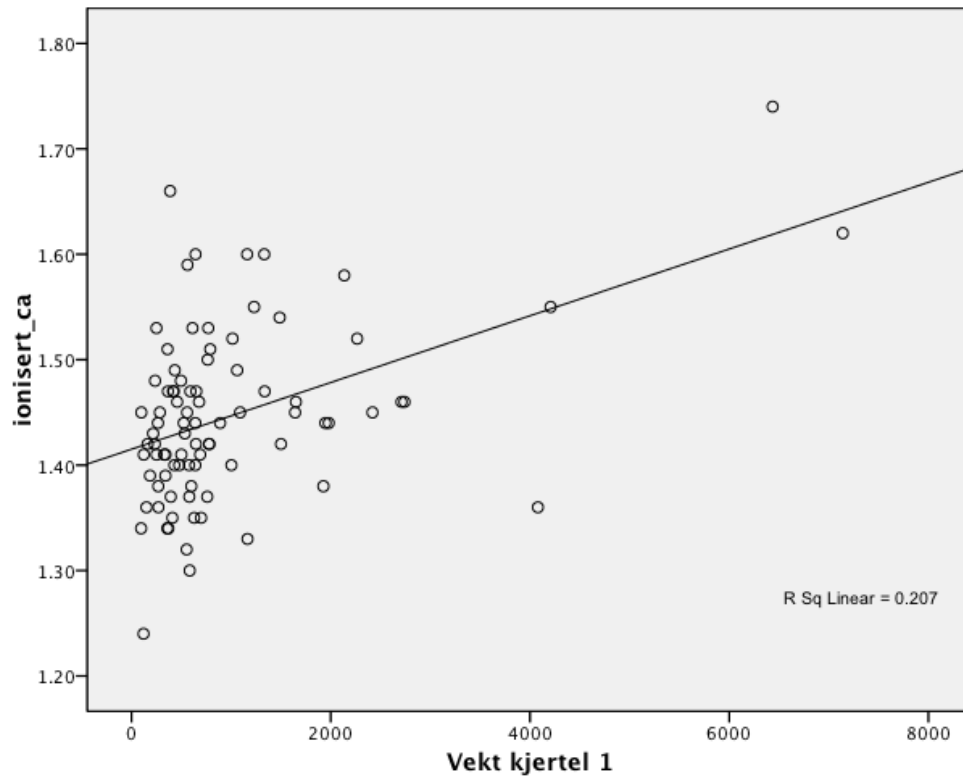
	Totalcalsium	Ionisert calsium	PTH	Fosfat	Adenomvekt	Adenomvolum
Totalcalsium	-					
Ionisert calsium	0,54*	-				
PTH	0,51*	0,54*	-			
Fosfat	-0,26**	-0,38*	-0,26**	-		
Adenomvekt	0,43*	0,62*	0,06	-0,26	-	
Adenomvolum	0,39*	0,43*	0,20	-0,35*	0,76*	-

\* $p < 0.01$  (two-tailed); \*\* $p < 0.05$  (two-tailed)

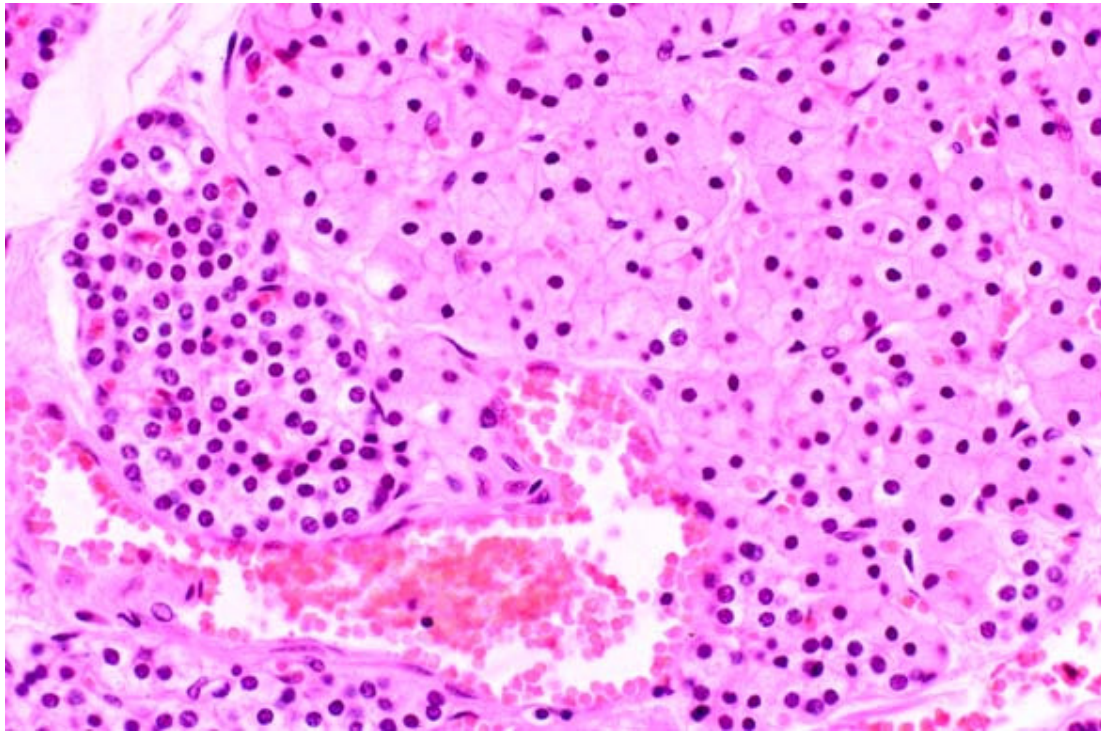
**Figur 1 Korrelasjoner mellom ionisert kalsium og volum av adenom**



**Figur 2: Korrelasjoner mellom ionisert kalsium og vekt**

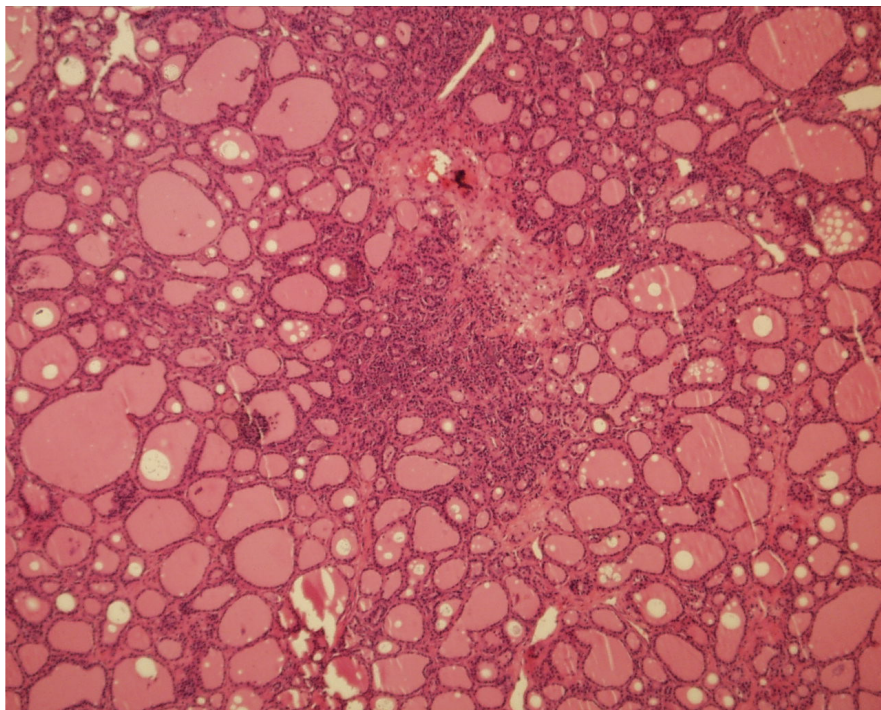
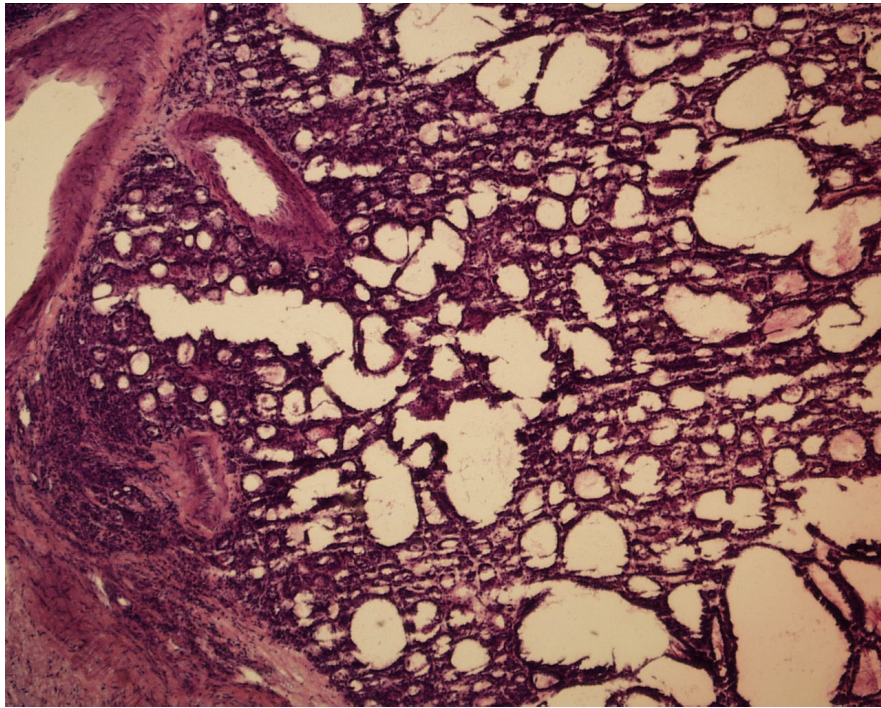


**Illustrasjon 1: Normal parathyreoidea**



<http://erl.pathology.iupui.edu/HISTO/GENER50.HTM>

**Illustrasjon 2: Frysesnitt (inkonklusivt) og parafinsnitt (Hashimotos thyreoiditt)**



## REFERANSER

1. Bollerslev J, Øgard CG et al. Primær hyperparatyroidisme – forekomst, symptomer, komplikationer og behandling. Ugeskr Læger 2005;167(8):910-914
2. Bilezikian JP, Rubin M et al. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50(4):1590-1602
3. Hunskaar, S. Allmenmedisin. Gyldendal forlag. Oslo, 2003.
4. Jorde R, Bønaa KH et al. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Tromsø study. J Clin Epidemiol 2000;53:1164-1169
5. Lindekleiv H, Due J et al. Minimal invasiv kirurgisk behandling av primær hyperparathyroidisme. Tidsskr Nor Lægeforen 2007;127(9):1204-1206
6. Silverberg SJ et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. NEJM 1999;341:1249-1255
7. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. Endocr Metab Disord 2000;1:237-245
8. Cope O. The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts general hospital. N Eng J Med 1966;21(1):174-1182
9. Silverberg SJ, Bilezikian JP. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Endocr Metab 2006;2(9):494-503
10. Mollerup CL, Vestergaard P et al. Nyresten og primær hyperparatyroidisme. Ugeskr Læger 2004;166(42):3726-3728
11. Silverberg SJ, Shane E et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. Am J Med 1990;89:327-334
12. Vestergaard P, Mosekilde L. Kohortstudie over effekterne af parathyroideakirurgi ved primær hyperparatyroidisme. Ugeskr Læger 2004;166(33):2807-2810
13. Hedbäck GM, Odén AS. Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism. J Intern Med 2002;251:476-483
14. Rubin MR, Bilezikian JP et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. J Clin Endocrin Metab 2008;10:2007-1215
15. Montgomery SA, Åsberg M. MADRS (Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale). Br J Psychiatry 1979;134:382-389
16. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67:361-370

17. Sudhaker RD, et al. Randomized controlled clinical trials of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5415-5422
18. Bess MA, Edis AJ et al. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or causal association? *JAMA* 1980;243:246-247
19. Wei Jp et al. Preoperative imaging of abnormal parathyroid glands in patients with hyperparathyroid disease using combination Tc-99m-pertechnetate and Tc-99m-sestamibi radionuclide scans. *Ann Surg* 1994;219:568-572
20. Pattou F, Torres G et al. Correlation of parathyroid scanning and anatomy in 261 unselected patients with sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1999;126:1123-1131
21. Nichols KJ, Tomas MB et al. Preoperative parathyroid scintigraphic lesion localization: Accuracy of various types of readings. *Radiology* 2008;248(1):221-232
22. Proctor MD, Sofferman, RA. Intraoperative parathyroid hormone testing: What have we learned? *Laryngoscope* 2003;113:706-714
23. Akerstrom G et al. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984;95:14-21
24. Wang CA. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976;183:271-275
25. Guarda LA. Rapid intraoperative parathyroid hormone testing with surgical pathology correlations. *Am J Clin Pathol* 2004;122:704-712
26. DeLellis RA et al. Parathyroid carcinoma. WHO classification of tumours: Tumours in Endocrine Organs 2003:124-133
27. Iacobone M, Scarpa M et al. Are frozen sections useful and cost-effective in the era of intraoperative qPTH assays? *Surgery* 2005;138:1159-1165
28. Dewan AK, Kapadia SB et al. Is routine frozen section necessary for parathyroid surgery? *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2005;133:857-862
29. Anton RC, Wheeler TM. Frozen section of thyroid and parathyroid specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1575-1584
30. Personlig meddelelse fra Tor-Arne Hanssen, Patologisk Anatomisk avd, Universitetssykehuset i Tromsø
31. Chen H et al. Intraoperative parathyroid hormone testing improves cure rates in patients undergoing minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery* 2005;138:583-587
32. Stasio ED, Carrozza C et al. Parathyroidectomy monitored by intraoperative PTH: The relevance of the 20 min end-point. *Clin bioch* 2007;40:595-603



33. Grady J, Bumpus J et al. Advantages of a targeted approach in minimally invasive radioguided parathyroidectomy surgery for primary hyperparathyroidism. *Laryngoscope* 2006;116:431-435
34. Rutledge R, Steigel M, et al. The relation of serum calcium and immunoparathormone levels to parathyroid size and weight in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1985;98:1107-1112
35. Dubest C, Bordier PJ, et al. The estimation of PTH in primary hyperparathyroidism. *Nouvelle Presse Med* 1985;7:21-25
36. Wagner PK, Rothmund M. Correlation of tumor weight and typical pathologic laboratory parameters in primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Chir* 1983;360:133-39
37. Zamboni WA, Folse K. Adenoma weight: a predictor of transient hypocalcemia after parathyroidectomy. *Am J Surg* 1986;152:611-615
38. Strickland PL. Are preoperative serum calcium, PTH and adenoma weight predictive of postoperative hypocalcemia? *Am J Surg* 2002;68:1080-1082)
39. Hamidi et al. Are biochemical values predictive of adenoma's weight in primary hyperparathyroidism? *ANZ J of Surg* 2006;10:882-885).
40. National Institutes of Health. Consensus development conference statement on primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991;6:9-13
41. Varhaug J. Primær hyperparathyroidisme – en underdiagnostisert sykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000;120:2376
42. Bollerslev J, Varhaug JE et al. Marginal primær hyperparathyroidisme. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999;119:3290-3293
43. Helsedirektoratet. DRG-systemet.  
[http://www.shdir.no/kodeverk\\_og\\_pasientklassifiseri/drg/](http://www.shdir.no/kodeverk_og_pasientklassifiseri/drg/)