



UiT Norges arktiske universitet

Det Helsevitenskapelige fakultet

Preoperativ adenomlokalisering ved primær hyperparatyreoidisme

En retrospektiv registerstudie av opererte pasienter på UNN

Amalie Simiane Leth Kjørstad, kull 2017

Masteroppgave i profesjonsstudiet i medisin (MED-3950), august 2022

Forord

Da det høsten 2020 var tid for å velge prosjekt til masteroppgaven, fattet jeg interesse for et prosjekttilbud som ble lagt ut på canvas på vegne av Vegard Heimly Brun ved Bryst-og endokrinkirurgisk seksjon på UNN. Prosjektet handlet om behandling av primær hyperparatyreoidisme (pHPT), og var et tilbud om for første gang å analysere UNNs registerdata fra det europeiske endokrinkirurgiske registeret Eurocrine.

I forbindelse med masteroppgaven ønsket jeg å gjøre et eget forskningsarbeid med systematisering av data, analyser og statistikk, med håp om at resultatet kan være til nytte i klinisk praksis. At det var registerdata tilgjengelig for å gjøre dette, gjorde arbeidet litt lettere å komme i gang med.

Før oppstart av arbeidet med oppgaven sendte veileder søknad til personvernombudet på UNN med forespørsel om å analysere data fra UNN registrert i Eurocrine. Veileder tilrettela for at jeg fikk tilgang til registerdataene, i tillegg til at han startet opp arbeidet med å samle alle pasientene som hadde blitt utredet for paratyreoideaadenom med choline-PET CT/MR på UNN i et Excel-ark, og fyller inn data for disse pasientene.

Arbeidet med denne masteroppgaven har vært svært lærerikt; jeg har lært mye om utredning og behandling av pHPT, og ikke minst om forskningsarbeid og oppgaveskriving.

Jeg vil rette en stor takk til min veileder Vegard Heimly Brun for praktisk hjelp, svar på alle mine spørsmål, god veiledning, godt samarbeid, innspill og tilbakemeldinger – som alt har vært viktig i arbeidet mitt, og ikke minst for det endelige resultatet av den ferdige oppgaven. I tillegg vil jeg takke Trond Harder Paulsen ved Oslo Universitetssykehus (OUS) for innsamling og oversending av data på pasienter tilhørende OUS og andre sykehus i Helse Sør-Øst. Jeg vil også takke min medstudent Ingvild Skaug for god hjelp med utforming av tabeller og korrekturlesing.

Tromsø, 18. august 2022



Amalie Simiane Leth Kjørstad

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Sammendrag	6
Forkortelser	7
1 Innledning.....	8
1.1 Primær hyperparatyreoidisme	8
1.2 Behandling og pre-operativ diagnostikk	9
1.3 Ultralyd og scintigrafi som preoperative lokaliseringsundersøkelser	9
1.4 Choline-PET	10
1.5 Sammenheng mellom preoperativ lokalisering og behandlingsutfall og - komplikasjoner	11
2 Formål	12
3 Del 1	12
3.1 Materiale og metode Del 1	12
3.1.1 Analyser.....	13
3.1.2 Variabler	15
3.1.3 Etikk og personvern.....	18
3.2 Resultater Del 1	18
3.2.1 Demografi.....	18
3.2.2 Preoperativ lokalisering.....	19
3.2.3 Suksessrate operasjon.....	20
3.2.4 Sammenheng mellom preoperativ lokalisering og suksessrate av operasjon...	20
3.2.5 Operasjonstid.....	21
3.2.6 Sammenheng mellom preoperativ lokalisering og operasjonstid.....	21
3.2.7 Eksplorasjonsfrekvens	22
3.2.8 Pasientene med mislykket eller inadekvat operasjon	22

3.2.9	Antall adenomer eksidert under operasjon og histologisk diagnose av eksidert vev	23
3.2.10	Bivirkninger og komplikasjoner	23
4	Del 2	24
4.1	Materiale og metode Del 2	24
4.1.1	Innsamling	24
4.1.2	Gullstandard og beregning av testegenskaper	25
4.1.3	Variabler	25
4.2	Resultater Del 2	27
4.2.1	Demografi	27
4.2.2	Preoperativ lokalisering	27
4.2.3	Suksessrate operasjon/behandling	28
4.2.4	Eksplorasjonsfrekvens	28
4.2.5	Antall adenomer lokalisert preoperativt	29
5	Diskusjon	29
5.1	Del 1	29
5.1.1	Oppsummering av viktigste funn	29
5.1.2	Testegenskapene til ultralyd og scintigrafi	29
5.1.3	Sammenhengen mellom positiv preoperativ lokalisering og suksess av operasjon	30
5.2	Del 2	32
5.2.1	Oppsummering av viktigste funn	32
5.2.2	Choline-PET som preoperativ lokaliseringsundersøkelse ved pHPT	32
5.3	Styrker og svakheter	33
6	Konklusjon	34
	Referanseliste	36
	Tabeller	39

Tabelliste

Tabell 1 – Demografi og preoperative diagnostiske data på alle pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN ¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=86).....	39
Tabell 2 –Type kirurgi, operasjonstid og liggetid for alle pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN ¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=86).....	39
Tabell 3 – Klassifisering av ultralyd- og scintigrafifunn for alle pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN ¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=86), som grunnlag for beregning av testegenskaper.....	40
Tabell 4 - Dobbellokalisasjon med både ultralyd og scintigrafi ved preoperativ lokalisering blant alle pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN ¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=86).....	41
Tabell 5 – Visuell framstilling av resultater av ultralyd- og scintigrafiundersøkelser for alle 86 pasienter som er operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN ¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021. Tabellen viser at scintigrafi kun oppdager adenom hos én pasient som ultralyd ikke fanger opp (nr. 82), mens ultralyd påviste adenom på korrekt plass hos åtte pasienter (nr. 7, 26, 31, 34, 65, 71, 74 og 86) som scintigrafi ikke påviste.	42
Tabell 6 - Resultat av operasjon blant alle pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN ¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021, som man hadde tilgjengelig oppfølgingsdata på (n=79).	43
Tabell 7 - Resultat av operasjon gruppert etter resultat av preoperative bildeundersøkelser blant pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN ¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021, som man hadde tilgjengelig oppfølgingsdata på (n=79).....	44
Tabell 8 - Relativ risiko for mislykket operasjon gitt negativ/inkonklusiv preoperativ lokalisering sammenlignet med positiv preoperativ lokalisering blant alle pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN ¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 som man hadde tilgjengelig oppfølgingsdata på (n=79).....	45
Tabell 9 - Mann-Whitney U-test for sammenheng mellom preoperativ lokalisering og operasjonstid blant alle pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN ¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.202 med tilgjengelig informasjon om operasjonstid (n=82).....	46
Tabell 10 - Type paratyreoidaoperasjon utført blant alle pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN ¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=86).....	47
Tabell 11 – Kjønn, alder, ionisert kalsiumverdi i serum preoperativt og ved første postoperative oppfølging, operasjonstid, type operasjon, type eksplorasjon og resultat av	

ultral lyd- og scintigrafiundersøkelse blant de syv pasientene som var operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN ¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021, og som hadde mislykket eller inadekvat operasjon ²	48
Tabell 12 - Antall adenomer eksidert under operasjon og histologisk diagnose av eksidert vev blant alle pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN ¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=86).....	49
Tabell 13 - Bivirkninger og komplikasjoner etter operasjon blant alle pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN ¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=86).50	
Tabell 14 – Demografi og preoperative diagnostiske data på alle pasienter som har blitt utredet for paratyreoideaadenom med choline-PET/CT eller MR ved UNN ¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=57).....	51
Tabell 15 – Klassifisering av funn ved choline-PET, ultralyd og scintigrafi som grunnlag for beregning av testegenskaper blant alle pasienter som har blitt utredet for paratyreoideaadenom med choline-PET/CT eller MR ved UNN ¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=57).	52
Tabell 16 - Suksessrate av operasjon/behandling blant de opererte/behandlede ¹ pasientene blant alle pasienter som har blitt utredet for paratyreoideaadenom med choline-PET/CT eller MR ved UNN ² Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021, som man hadde tilgjengelige oppfølgingsblodprøver på (n=30).....	53
Tabell 17 - Type peroperativ eksplorasjon blant alle pasienter som har blitt utredet for paratyreoideaadenom med choline-PET/CT eller MR ved UNN ¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 og som er opererte (n=34).....	53
Tabell 18 - Antall adenomer lokalisert preoperativt blant alle pasienter som har blitt utredet for paratyreoideaadenom med choline-PET/CT eller MR ved UNN ¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=57).....	54

Sammendrag

Bakgrunn: Bildeundersøkelser har blitt standard preoperativ prosedyre ved behandling av primær hyperparatyreooidisme (pHPT), og ultralyd og scintigrafi er de to mest brukte bildediagnostiske verktøyene. God bildelokaliserings av sykdommen gjør mer fokusert kirurgi mulig, og kan potensielt forbedre resultatene av behandlingen. Variabel sensitivitet på ultralyd og scintigrafi i litteraturen gjør at man stadig ser etter nye modaliteter. Choline-PET har de siste ti årene fått omdømme som en svært lovende preoperativ lokaliseringsteknikk ved behandling av pHPT.

Formål: Del 1 undersøker testegenskaper ved preoperativ lokalisering av paratyreoideaadenomer ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), og sammenhengen mellom preoperativ lokalisering og suksessraten av operasjon. Del 2 redegjør for de foreløpige resultatene av preoperativ lokalisering med choline-PET ved UNN.

Materiale og metode: Studien er en todelt retrospektiv studie. Del 1 er en registerstudie som omfatter alle 86 pasienter som ble operert for pHPT på UNN i en treårsperiode. Lokalisering ved ultralyd og scintigrafi ble sammenlignet med intraoperativt funn av adenom (gullstandard). Del 2 inkluderer 57 pasienter som var selektert, på grunn av usikker/negativ primærutredning, til utredning med choline-PET på UNN. Disse dataene er manuelt uthentet fra journalsystemet DIPS. Trettifire av disse pasientene var operert på analysetidspunktet.

Resultater: Del 1: Ultralyd og scintigrafi hadde en sensitivitet på henholdsvis 85% og 77%, og positiv prediktiv verdi 99 % og 98%. Relativ risiko for mislykket operasjon var 4,2 ved negativ/inkonklusiv preoperativ lokalisering med ultralyd og 15,2 ved negativ/inkonklusiv scintigrafiundersøkelse, sammenlignet med pasienter med positiv preoperativ lokalisering. Del 2: Deteksjonsraten for choline-PET var 79 % for alle undersøkte pasienter. For opererte pasienter var sensitivitet og positiv prediktiv til choline-PET verdi henholdsvis 91 % og 97 %.

Konklusjon: Preoperativ lokalisering av paratyreoideaadenomer på UNN har samme kvalitet som i sammenlignbare studier. Preoperativ lokalisering av adenom er assosiert med høyere suksessrate ved kirurgi. Choline-PET har høy deteksjonsrate, sensitivitet og positiv prediktiv verdi for selekterte pasienter.

Forkortelser

pHPT	Primær hyperparatyreoidisme
PTH	Paratyreoideahormon
^{99m} TcSestamibi	^{99m} Technetium-Sestamibi
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
CT	Computertomografi
UNN	Universitetssykehuset Nord-Norge
¹¹ C	Carbon-11
¹⁸ F	Fluor-18
PET	Positron-emisjonstomografi
MR	Magnetresonanstomografi
RR	Relativ risiko
OR	Odds ratio
SPSS	Statistical Packages for the Social Sciences
MBq	Megabecquerel
KI	Konfidensintervall
OUS	Oslo Universitetssykehus
NLSH	Nordlandssykehuset
mSv	Millisievert

1 Innledning

1.1 Primær hyperparatyreoidisme

Primær hyperparatyreoidisme (pHPT) er en endokrin sykdom som skyldes unormalt økt og uregulert aktivitet i én eller flere av de fire paratyreoideakjertlene (1, 2). Tilstanden er nesten utelukkende benign. I 80 % av tilfellene foreligger det ett enkelt adenom, og i 20 % av tilfellene foreligger det multiple adenomer eller generell hyperplasi av paratyreoideakjertlene. pHPT karakteriseres av hyperkalsemi og samtidig høye nivåer av paratyreoideahormon (PTH) i blodet. PTH-nivået kan være enten markant økt eller innenfor normalområdet, men i begge tilfeller vil slike nivåer av PTH være uforholdsmessig høyt i forhold til det høye kalsiumnivået. Ved normalt fungerende paratyreoideakjertler er PTH-nivået lavt ved høyt kalsiumnivå i blodet (2).

Sykdommen er den tredje vanligste endokrine sykdommen, og prevalensen anslås å være ca. 1 – 4 per 1000 personer. Insidensen er høyest blant postmenopausale kvinner (3), og studier rapporterer en kvinne:menn ratio på omtrent 3-4:1 (1, 2). I de fleste tilfellene oppstår pHPT uten at det foreligger noen familiehistorie eller annen samtidig endokrin sykdom (2).

Symptomer og tegn på pHPT kan skyldes hyperkalsemi i seg selv, særlig dersom kalsium \geq 3,0 mmol/L og/eller nivået av kalsium har økt raskt. Symptomer på hyperkalsemi er polyuri, polydipsi, forstoppelse, anoreksi, oppkast, dehydrering, arytmier og endrede mentale funksjoner. Det er imidlertid vanligere at symptomene man ser ved pHPT ikke er direkte knyttet til hyperkalsemi, men til målorganene som hyperkalsemien påvirker. De viktigste målorganene er nyrene og skjelettet. Sentralnervøse, kardiovaskulære og gastrointestinale påvirkninger ses også. Hyperkalsemi påvirker nyrene, og kan vise seg som hyperkalsiuri, nyresteindannelse, nefrokalsinose og/eller redusert nyrefunksjon. Skjelettsymptomer presenteres som lavenergibrudd, skjelettdeformiteter eller smerter i ben. De sentralnervøse påvirkningene av pHPT inkluderer fatigue, angst, depresjon, nedsatt konsentrasjonsevne, kognitiv svekkelse og redusert livskvalitet (2, 4). Noen studier antyder at økt PTH-nivå i blodet i seg selv også kan være direkte årsak til symptomer og plager. Yu *et al.* viste at økt PTH-nivå i serum, og ikke kalsiumnivå, var signifikant assosiert med økt risiko for kardiovaskulær sykdom blant pasienter med pHPT (5).

1.2 Behandling og pre-operativ diagnostikk

Diagnosen pHPT stilles biokjemisk ved påvisning av samtidig forhøyet kalsium- og PTH-nivå i blodet. Den eneste definitive kuren er kirurgisk eksisjon av den/de unormale paratyreoideakjertlene (6, 7). Lokalisering av adenomene som gir pHPT kan være en utfordring. Gullstandard for lokalisering er funn av adenom under kirurgi (8). Det anses imidlertid som en stor fordel å lokalisere adenomet(ene) før kirurgisk intervensjon. Således anbefales bildeundersøkelser av paratyreoidea i forkant dersom man planlegger kirurgisk intervensjon (4). Ved påvisning av en unormal paratyreoideakjertel, kan man utføre minimal invasiv kirurgi. Dette er en svært målrettet kirurgisk eksisjon av en unormal paratyreoideakjertel påvist bildediagnostisk i forkant (7). Ved tilfeller der bildediagnostiske metoder ikke klarer å identifisere unormal(e) paratyreoideakjertel, må kirurgen gjøre en halseksplorasjon (uni- eller bilateral), da negativ bildeundersøkelse ikke kan utelukke tilstedeværelse av paratyreoideaadenom eller -hyperplasi (6, 7). Minimal invasiv kirurgi er assosiert med kortere operasjonstid, kortere sykehusopphold og lavere kostnader (7).

1.3 Ultralyd og scintigrafi som preoperative lokaliseringsundersøkelser

Ultralyd og scintigrafi er de to mest brukte bildediagnostiske verktøyene ved preoperativ lokalisering før paratyreoidektomi (9, 10).

Ultralyd er en ikke-invasiv og lett tilgjengelig undersøkelse, som ikke er forbundet med store kostnader. Undersøkelsen gir heller ingen strålebelastning for pasienten (9). Den er imidlertid svært operatørvhengig, og rapportert sensitivitet i litteraturen varierer (11). I en metaanalyse med 43 inkluderte studier varierte sensitiviteten til ultralyd i de inkluderte studiene fra 48,3 % til 96,2 %. Rapportert sammenslått («pooled») sensitivitet var 76,1 % og positiv prediktiv verdi var 93,2 % (8).

Sestamibiscintigrafi er en annen preoperativ lokaliseringsundersøkelse, og baseres på at opptak av sestamibi fortrinnsvis foregår i mitokondrierikt vev, som paratyreoideaadenomceller er (4). ^{99m}Technetium-Sestamibi (^{99m}TcSestamibi) er et lipofilt kation, og kan lokalisere hyperfunksjonelle paratyreoideakjertler ved at det akkumuleres i mitokondrierike oxyfile celler som finnes i paratyreoideaadenomer og hyperplastiske kjertler (11). Undersøkelsen ble opprinnelig utviklet for å studere myokardperfusjon (12, 13). Undersøkelsen gjennomføres ved intravenøs injeksjon av ^{99m}TcSestamibi og deretter

avbildning med nukleærmedisinsk gammakamera. I klinisk praksis finnes det mange ulike bildeprotokoller for gjennomføring av sestamibiscinigrافي, med blant annet variasjon i tidspunkt for bildetaking etter injeksjon av ^{99m}Tc Sestamibi og ulike typer av avbildning, eksempelvis planare bilder (to dimensjoner) versus «Single Photon Emission Computed Tomography» (SPECT) som gir tredimesjonale bilder (11). Ved bruk av SPECT roterer gammadetektorene rundt pasienten i stedet for å stå i ro, og man kan derfor få tredimensjonale bilder. Bildene fusjoneres med computertomografi (CT) for å bedre den anatomiske fremstillingen, og de diagnostiske egenskapene blir dermed også mer presise. Undersøkelsen er ikke-invasiv, men den er forbundet med betydelig stråledose for pasienten (9, 11). En metaanalyse som inkluderte over 20 000 pasienter rapporterte at ^{99m}Tc Sestamibiscintigrافي har en sensitivitet på 88 % for å oppdage ett enkelt paratyreoideaadenom (14).

De fleste institusjoner, inkludert Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) Tromsø, utfører både ultralyd og scintigrافي i den preoperative diagnostikken av pHPT-pasienter. Kombinasjonen av disse to undersøkelsene øker sensitiviteten fra 76,1 % (sensitivitet for å oppdage et adenom ved ultralyd alene) og 88 % (sensitivitet for å oppdage et adenom ved scintigrافي alene) til opp mot 95 % (9, 15).

1.4 Choline-PET

Choline er en forløper i biosyntesen av fosfolipider, som er en essensiell komponent i cellemembranen. Celler med høye proliferasjonsrater, som tumorceller, har derfor økt behov for choline på grunn av økt fosfolipidsyntese. Etter at choline tas opp i cellen, fosforyleres det av enzymet choline kinase og bevares i cellen. Dette kan brukes i bildediagnostikk ved at choline radiomerkes med eksempelvis Carbon-11 (^{11}C) eller Fluor-18 (^{18}F) (16). Positronemisjonstomografi (PET) er en ikke-invasiv nukleærmedisinsk bildediagnostisk undersøkelse. Etter at en radiotracer injiseres, gir PET-skanning høyoppløselige bilder som gir funksjonell informasjon om opphopning av celler med høy metabolsk aktivitet. Choline-PET/CT eller magnetresonanstomografi (MR) er en fusjonering der bilder fra PET-skanningen fusjoneres med CT eller MR-bilder, slik at man får nøyaktig anatomisk lokalisering av områder med høy metabolsk aktivitet (11). Undersøkelsen ble i utgangspunktet etablert som et diagnostisk verktøy for pasienter med tilbakefall eller mislykket primærbehandling av prostatacancer (17). Tilfeldig observert opptak av ^{11}C -choline i et paratyreoideaadenom ble først gjort av Mapelli *et al.* i 2012 (18) og Quak *et al.* rapporterte først om tilfeldig opptak av ^{18}F -choline i paratyreoideaadenom i 2013 (19). Siden da har choline-PET fått økt aksept som preoperativ

lokaliseringsteknikk for paratyreoideaadenom (16). I Broos *et al*'s systematiske review ble 11 studier inkludert, og choline-PET/CT ble rapportert å ha en sammenslått deteksjonsrate på 97 % i per-pasient baserte analyser og 94 % i per-lesjon baserte analyser (16).

1.5 Sammenheng mellom preoperativ lokalisering og behandlingsutfall og -komplikasjoner

En studie publisert i 2020 analyserte data registrert i Eurocrine, og fant at sannsynligheten for vedvarende hyperkalsemi etter operasjon var mindre sannsynlig ved bruk av to (relativ risiko (RR) = 0,55) eller tre (RR = 0,44) preoperative lokaliseringsprosedyrer. Der både ultralyd og scintigrafi ble brukt til preoperativ lokalisering, og der disse to bildediagnostiske undersøkelsene viste samsvarende solitært enkelt fokus, var undersøkelsene korrekte i 92,8 % av tilfellene, og det var kun 2,5 % av pasientene som i etterkant av operasjonen hadde vedvarende hyperkalsemi (20).

En studie fra Lund universitet inkluderte pHPT-pasienter som hadde negativ sestamibiscintigrafi og rapporterte en kurasjonsrate på 94,3 % etter operasjon (21). En annen studie rapporterte at blant pasienter som i forkant av operasjon hadde både negativ sestamibiscintigrafi og negativ ultralyd hadde 17,3 % av pasientene persisterende hyperkalsemi etter primæroperasjonen (22).

En systematisk review fra 2018 har rapportert en total gjennomsnittlig kurasjonsrate på 96,9 % og tilbakefallsrate på 1,6 % blant pHPT-pasienter som gjennomgikk «minimally invasive parathyroidectomy» (23). I studien defineres paratyreoidektomi som «minimally invasive» når den utføres etter lokalisert adenom preoperativt, og gjennom en insisjon på mindre enn 2,5 – 3 cm. Dette er det generell konsensus om i litteraturen forøvrig (23).

Skade på n. laryngeus recurrens med påfølgende heshet, tap av stemme eller problemer med svelg- og pustefunksjon er rapportert som komplikasjoner etter paratyreoidektomi (23, 24). Også hypokalsemi (midlertidig eller permanent), sårinfeksjoner og hematom i operasjonssår som krever reoperasjon er dokumentert (23). Risikoen for postoperativ behandlingstrengende hypokalsemi er redusert ved lokalisert kirurgi sammenlignet med bi- eller unilateral eksplorasjon (Odds ratio (OR) 0,56) som er behandlingsalternativet (25). Det er altså gode holdepunkter for at god preoperativ lokalisering kan ha gevinster som lavere risiko for enkelte komplikasjoner.

2 Formål

Formålet i denne oppgaven er todelt:

1. A: Undersøke testegenskaper ved preoperativ lokalisering av paratyreoideaadenomer ved bruk av ultralyd og scintigrafi på UNN.

B: Undersøke sammenhengen mellom preoperativ lokalisering og suksessraten av operasjon.
2. Redegjøre for de foreløpige resultatene av preoperativ adenomdiagnostikk med choline-PET på UNN.

Oppgaven består av to ulike datasett. Det første, og største, består av alle pasientene som ble operert for pHPT på UNN Tromsø fra og med 2019 til og med 2021. Det inkluderer 86 pasienter, og disse omtales i Del 1 av oppgaven. Det andre datasettet inkluderer alle pasientene som i den samme perioden ble undersøkt med choline-PET på UNN, uavhengig av om de ble operert i etterkant. Noen av disse pasientene tilhører andre sykehus i Norge, og er opererte der. Dette datasettet består av 57 pasienter, og omtales i Del 2 av oppgaven.

3 Del 1

3.1 Materiale og metode Del 1

Datasett 1

Inklusjonskriterier

I denne retrospektive studien er alle pasienter operert for pHPT på UNN Tromsø i perioden 01.01.2019 – 31.12.2021 inkludert. Data er hentet ut fra det europeiske endokrinkirurgiske kvalitetsregisteret Eurocrine den 15.03.2022. Datasettet bestod av 86 pasienter. Både pasienter som enten var tidligere operert for pHPT eller tidligere hadde gjennomgått tyreoideakirurgi, samt pasienter som ble operert for første gang ble inkludert.

Eksklusjonskriterier

På forhånd ble følgende eksklusjonskriterier bestemt:

- 1) Pasienter med sekundær eller tertiær hyperparatyreoidisme
- 2) Pasienter med litiumindusert hyperparatyreoidisme
- 3) Pasienter med manglende informasjon om kirurgisk metode

Ingen av pasientene møtte eksklusjonskriteriene, og dermed ble alle 86 pasienter inkludert.

Validering av datasettet

Siden det er første gang man på UNN henter ut data fra registeret, ble det først gjort en evaluering av registrerte variabler i det ekstraherte datamaterialet. Alle aktuelle variabler ble gjennomgått, og der det manglet registreringer ble variablene forsøkt komplettert med manuelt innhentede data fra pasientenes journal i journalsystemet DIPS. Det validerte datasettet ble så brukt til å gjøre beregninger og analyser av kvaliteten på preoperativ lokalisering av paratyreoideaadenomer og behandlingen av pHPT på UNN.

3.1.1 Analyser

Både Microsoft Excel og SPSS (Statistical Packages for the Social Sciences) ble brukt for å analysere dataene. Microsoft Excel ble brukt til å beregne frekvens og prosentandel av alle de kategoriske variablene, samt til å beregne gjennomsnitt, standardfeil og median av alle de kontinuerlige variablene.

3.1.1.1 Gullstandard og beregning av testegenskaper

Gullstandard for å bekrefte billedfunn og beregne testegenskapene til ultralyd og scintigrafi var funn av paratyreoideaadenom under kirurgi. Det er stor variasjon i litteraturen hvilke testegenskaper som brukes i studier på dette feltet, men sensitivitet og positiv prediktiv verdi er de vanligste å rapportere (8, 26) og derfor ble disse to brukt i denne oppgaven også. Spesifisitet og negativ prediktiv verdi ble ikke beregnet, da alle pasientene i studien hadde biokjemisk bekreftet pHPT som et inklusjonskriterium.

Pasienter som hadde registrert «Sann preoperativ lokalisering av solitært adenom» og pasienter som hadde registrert «Korrekt lokalisering av én patologisk kjertel, men multiglandulær sykdom ikke forutsett» ble kategorisert som «sanne positive». Pasienter

registrert med “Falsk preoperativ lokalisering av solitært adenom” ble kategorisert som «falske positive». Alle pasientene registrert med “Negativ/inkonklusiv preoperativ undersøkelse» ble kategorisert som «falske negative». Vi benyttet ikke kategorien «sanne negative» siden seleksjonen av pasientene til studien gjør at sanne negative ikke skal finnes.

Sensitivitet og positiv prediktiv verdi av preoperativ lokalisering med scintigrafi og ultralyd ble beregnet for hånd basert på frekvensene beregnet i Excel. Sensitivitet ble beregnet på følgende måte: For henholdsvis ultralyd og scintigrafi, ble antallet pasienter kategorisert som «sanne positive» dividert på det totale antallet pasienter der man under operasjon fant et adenom som man fjernet (ref gullstandard). Positiv prediktiv verdi ble beregnet på følgende måte: For henholdsvis ultralyd og scintigrafi, ble antall pasienter kategorisert som «sanne positive» dividert med det totale antall pasienter som fikk positiv preoperativ undersøkelse, det vil si alle sanne positive pluss alle falske positive.

Sensitivitet og positiv prediktiv verdi ble beregnet for ultralyd og scintigrafi hver for seg. Beregningene av sensitivitet og positiv prediktiv verdi ble gjort per-pasient, det vil si ved å telle pasienter der man hadde lokalisert korrekt plassering av ett eller flere adenomer, og ikke per adenom, det vil si ved å telle antall adenomer som ble lokalisert preoperativt og antall adenomer fjernet under operasjon (som hadde gitt andre tall, siden man hos noen pasienter lokaliserte flere adenomer).

3.1.1.2 Relativ risiko

Relativ risiko for mislykket eller inadekvat operasjon hos pasientene som hadde negativ/inkonklusiv preoperativ lokalisering versus pasientene som hadde positiv preoperativ lokalisering ble beregnet ved å dividere andelen mislykkede operasjoner blant pasientene med negativ/inkonklusiv preoperativ lokalisering, med andelen mislykkede operasjoner blant pasientene med positiv preoperativ undersøkelse.

3.1.1.3 Mann-Whitney U-test

Mann-Whitney U-test ble brukt til å analysere forskjell i operasjonstid mellom pasientene som hadde positiv preoperativ lokalisering av solitært adenom (både sann positiv og falsk positiv undersøkelse), og pasientene som hadde negativ/inkonklusiv preoperativ undersøkelse. Grunnen til at man valgte å bruke Mann-Whitney U-test til fordel for to-utvalgs t-test var at dataene ikke var normalfordelte.

P-verdi $< 0,05$ ble definert som statistisk signifikant for alle statistiske analyser.

3.1.2 Variabler

Registeret inkluderte en lang liste med variabler for hver pasient som var blitt operert. I dette underkapittelet presenteres variablene som ble brukt i denne studien samt definisjonen av disse.

3.1.2.1 Alder og kjønn

3.1.2.2 Kalsiumverdier preoperativt

Preoperative kalsiumverdier ble oppgitt som både S-Kalsium Total i mmol/L og i mg/dl, og S-Kalsium ionisert i mmol/L og i mg/dl. S-kalsium ionisert i mmol/L ble brukt som preoperativ kalsiumverdi.

3.1.2.3 Symptomer relatert til pHPT preoperativt

Registrerte symptomer i forkant av operasjon inkluderte fatigue/tretthet, osteopeni/osteoporose, nyrestein, nevropsykiatriske symptomer, nedsatt allmenntilstand (hyperkalsemisk krise) og ingen symptomer. For å finne frekvensen av de ulike symptomene blant pasientene ble variabelen delt opp slik at man kunne telle opp hvor mange som hadde de ulike symptomene.

3.1.2.4 Operasjonstid

Operasjonstid ble oppgitt i antall minutter.

3.1.2.5 Type operasjon

Under variabelen «type operasjon» var det registrert om operasjonen var en primæroperasjon for pHPT eller en reoperasjon.

3.1.2.6 Type eksplorasjon

Under variabelen «type eksplorasjon» var det oppgitt om man under operasjonen hadde gjennomført en bilateral eksplorasjon, en unilateral eksplorasjon eller om det var en fokusert operasjon. I tillegg var det oppgitt hvilken type eksplorasjon som var planlagt preoperativt. Det vil si at man kunne vurdere om operasjonen var blitt konvertert fra en unilateral til en bilateral eksplorasjon, eller fra en fokusert operasjon til en unilateral eksplorasjon.

3.1.2.7 Lengde på sykehusopphold

Varighet på innleggelse i forbindelse med operasjon ble oppgitt i antall dager.

3.1.2.8 Preoperativ lokalisering

Tre ulike variabler for preoperativ lokalisering i registeret ble brukt; «Sestamibi scintigrafi» «Ultral lyd» og «cholin-PET». Resultater av choline-PET undersøkelse ble ikke analysert.

For variabelen «Sestamibi scintigrafi» er prosedyren som følger: 900 megabecquerel (MBq) ^{99m}TcSestamibi injiseres i vene. Deretter gjøres planar avbildning (2 dimensjoner) tidlig (etter 15 minutter) og sent (2,5 timer etter injeksjonen). I den planare avbildningen står gammakamera (detektor) i ro rett foran pasientens hals/toraks. Ca. 3 timer etter injeksjonen med ^{99m}TcSestamibi gjennomføres avbildning med roterende detektorer (3 dimensjoner) og samtidig lavdose CT uten kontrast (SPECT). Kun hals og toraks avbildes.

Når det refereres til «scintigrafi» som preoperativ undersøkelse videre i Del 1 av oppgaven, er det dette som menes.

For begge variablene («Sestamibi scintigrafi», «Ultral lyd») var det registrert enten “Sann preoperativ lokalisering av solitært adenom”, “Falsk preoperativ lokalisering av solitært adenom”, “Negativ/inkonklusiv preoperativ undersøkelse” (registeret skiller ikke mellom negativ og inkonklusiv undersøkelse) eller “Korrekt lokalisering av én patologisk kjertel, men multiglandulær sykdom ikke forutsett”. I begrepet “Sann preoperativ lokalisering av solitært adenom”, ligger det for kirurgene som registrerer at det skal være nøyaktig anatomisk samsvar mellom tolkningen av den preoperative diagnostikken og det intraoperative funnet. Det er ikke tilstrekkelig at den preoperative bildediagnostikken har lokalisert adenomet på rett side. Som nevnt tidligere i metoddelen under 3.1.1.1 «Gullstandard og beregning av testegenskaper», ble både pasienter som hadde registrert “Sann preoperativ lokalisering av solitært adenom” og pasienter som hadde registrert “Korrekt lokalisering av én patologisk kjertel, men multiglandulær sykdom ikke forutsett” kategorisert som «sanne positive».

«Dobbeltlokalisasjon» ble definert som “Sann preoperativ lokalisering av solitært adenom” både på ultralyd og på scintigrafi for én pasient.

3.1.2.9 Bivirkninger og komplikasjoner

Bivirkninger og komplikasjoner var registrert under flere variabler. I denne oppgaven brukte jeg seks av disse; «hypokalsemi som har krevd behandling med oralt kalsium», «oral

kalsiumbehandling ved utskrivelse for paratyroid insuffisiens (fast dose)», «reoperasjon for blødning (T81.0)», «sårinfeksjon (T81.4)», «tegn til skade på nervus laryngeus superior» og «indirekte eller direkte laryngoskopi». De to førstnevnte ble slått sammen til én variabel; «Hypokalsemi», da de egentlig beskriver det samme. Under sistnevnte variabel var det notert om laryngoskopi ved første oppfølging viste skade på og/eller lammelse av n. laryngeus recurrens.

3.1.2.10 Definisjon av vellykket operasjon: Kalsiumstatus ved første oppfølging

Under variabelen «kalsiumstatus ved første oppfølging» var det registrert enten «normokalsemi (uten behandling)», «hyperkalsemi (spontan)», «kalsium under referanseområdet uten behandling (antatt asymptomatisk)» eller «behandling med kalsium og/eller vitamin D-analog terapi». I tillegg var det i egne variabler registrert PTH og kalsiumverdier i serum ved første oppfølging. For de pasientene det manglet registrering under variabelen «kalsiumstatus ved første oppfølging», brukte man enten kalsiumverdien ved første oppfølging dersom denne var oppgitt i egen variabel, eller DIPS for å fylle inn informasjon om kalsiumstatus ved oppfølging dersom dette fantes i pasientens journal. Normokalsemi (S-kalsium ionisert mellom 1,10-1,31 mmol/L) ved første oppfølging (fortrinnsvis 6 uker postoperativt) ble brukt som endepunkt for å definere kurasjon/vellykket operasjon. Når man skulle undersøke suksessraten ønsket man å kategorisere i vellykket operasjon og ikke vellykket operasjon, det vil si normokalsemi og hyperkalsemi. Siden variabelen «kalsiumstatus ved første oppfølging» hadde flere kategorier, valgte man å kategorisere «kalsium under referanseområdet uten behandling (antatt asymptomatisk)» og «behandling med kalsium og/eller vitamin D-analog terapi» som vellykket operasjon, under forutsetning av at kalsiumverdien som var registrert ved første oppfølging var enten innenfor eller under referanseområdet. Det vil si at også pasienter som etter operasjon endte opp med hypokalsemi, ble kategorisert med vellykket operasjonen. Hypokalsemi postoperativt ble i stedet registrert som en bivirkning av operasjon.

3.1.2.11 Tid til første oppfølging

Under variabelen «tid til første oppfølging» var antall dager fra operasjonsdagen til første oppfølging der det ble tatt blodprøver oppgitt. Denne variabelen ble brukt til å vurdere hvor lang tid etter operasjon oppfølgingsprøvene ble tatt. Selv om man helst skulle hatt oppfølgingsprøver på alle pasientene 6 uker postoperativt for å vurdere vellykketheten av

operasjonen, ble blodprøver tatt ved første oppfølging, også der det var gått kortere og lengre tid enn 6 uker, brukt til å vurdere vellykkethet av operasjonen.

3.1.2.12 Kalsiumstatus ved andre oppfølging

Variablene «kalsiumstatus ved andre oppfølging» og «dato for andre oppfølging» ble brukt for å vurdere vellykkethet av operasjon hos de pasientene der det hadde gått kort tid fra operasjon til første oppfølging (under 6 uker) og som hadde hyperkalsemi ved første oppfølging. Hos disse brukte man kalsiumstatus ved andre oppfølging for å vurdere om pasienten hadde normokalsemi eller hyperkalsemi, og dermed om operasjonen var vellykket eller ikke vellykket.

3.1.3 Etikk og personvern

Studien er godkjent av Personvernombudet ved UNN som en kvalitetsstudie. Dataene er lagret på UNNs forskningsserver. De er lagret aidentifiserte; forskningsdata og identifiserende elementer (koblingsnøkkel) er lagret hver for seg. Koblingsnøkkelen er oppbevart separat fra helseopplysningene, med begrenset tilgang og under adgangskontroll. I tillegg har alle pasientene inkludert i Del 1 og noen av pasientene inkludert i Del 2 undertegnet samtykkeerklæring om å bli registrert i Eurocrine-registeret.

3.2 Resultater Del 1

Datsett 1

3.2.1 Demografi

Gjennomsnittsalderen til pasientene var 63 år, og 78 % av pasientene var kvinner. Over halvparten (56 %) av pasientene hadde oppgitt tretthet som symptom i forkant av operasjon. Litt under halvparten (42 %) av pasientene hadde osteoporose, og 22 % hadde nyrestein og/eller nefrokalsinose. Den preoperative ioniserte kalsiumverdien lå gjennomsnittlig på 1,48 mmol/L (Tabell 1). Åttisyv prosent av operasjonene var primæroperasjoner for pHPT, mens 13 % var reoperasjoner. Gjennomsnittlig lengde på sykehusopphold i forbindelse med operasjon var ett døgn (Tabell 2).

3.2.2 Preoperativ lokalisering

Alle 86 pasientene i datasettet fikk gjennomført ultralyd preoperativt. Ultralyd lokaliserte korrekt plassering av adenom hos 72 av 86 pasienter (84 %). Hos én pasient (1 %) lokaliserte ultralyd et adenom som ikke kunne verifiseres peroperativt. Tretten (15 %) av undersøkelsene ble registrert som negative/inkonklusive. Hos 12 av disse fant og fjernet man under operasjon ett eller flere adenomer, mens hos én av dem var peroperativ eksplorasjon negativ. Man fant og fjernet ett eller flere adenomer hos totalt 85 pasienter (Tabell 3). Ultralydundersøkelse ble beregnet til å ha en sensitivitet på 85 % (72/85) og en positiv prediktiv verdi på 99 % (72/73) (Tabell 3).

Scintigrafi ble gjennomført hos 79 pasienter, og viste korrekt plassering av adenom hos 60 (76 %) av disse. Hos én pasient (1 %) lokaliserte scintigrafi et adenom som ikke lot seg verifisere peroperativt. Hos 18 av de 79 pasientene (23 %) var undersøkelsen negativ/inkonklusiv. Hos 17 av disse fant og fjernet man under operasjon ett eller flere adenomer, mens hos én av dem var peroperativ eksplorasjon negativ. Man fant og fjernet ett eller flere adenomer hos totalt 78 av de 79 pasientene som var undersøkt med scintigrafi preoperativt. Scintigrafiundersøkelse ble beregnet til å ha en sensitivitet på 77 % (60/78) og en positiv prediktiv verdi på 98 % (60/61) (Tabell 3).

Femten av pasientene fikk gjennomført choline-PET undersøkelse preoperativt.

3.2.2.1 Dobbeltlokalisasjon

Hos 60 pasienter lokaliserte både ultralyd og scintigrafi det samme solitære adenomet preoperativt. Hos 59 av disse var undersøkelsene korrekte, det vil si hos 98 %. Blant alle pasientene i studien (totalt 86 pasienter) påviste man et solitært adenom med både ultralyd og scintigrafi hos 70 %. Hos syv pasienter gjennomførte man ikke scintigrafi av ulike årsaker. Blant alle pasientene som fikk gjennomført både ultralyd og scintigrafi preoperativt (totalt 79 pasienter), lokaliserte disse to modalitetene det samme solitære adenomet hos 76 % (Tabell 4).

Scintigrafi påviste bare ett adenom som ikke ble oppdaget med ultralyd. Åtte pasienter hadde positiv preoperativ lokalisering av adenom på ultralyd, og samtidig negativ/inkonklusiv scintigrafiundersøkelse (Tabell 5).

3.2.3 Suksessrate operasjon

Totalt 79 pasienter ble fulgt opp med langtidsprøver av kalsium postoperativt, og var tilgjengelig for vurdering av vellykkethet av operasjon. Grunnen til at det hos 7 pasienter manglet registrerte langtidsprøver av kalsium postoperativt, er at pasientene som regel henvises tilbake til fastlegen for å ta oppfølgingsprøver postoperativt. Av disse hadde 72 pasienter (91 %) normokalsemi eller kalsiumverdier under referanseområdet (hypokalsemi) ved første postoperative oppfølging, og dermed vellykket operasjon. Syv pasienter (9 %) hadde hyperkalsemi ved første postoperative oppfølging, og dermed mislykket eller inadekvat operasjon. Femten av pasientene hadde i tillegg til ultralyd og scintigrafi fått utført choline-PET, som potensielt ga kirurgene ekstra informasjon til å forbedre inngrepet. Én av disse pasientene hadde man ikke tilgjengelige oppfølgingsprøver på, og var dermed ekskludert fra analysen av alle pasientene med tilgjengelige oppfølgingsprøver på (n=79). For å unngå konfunderende effekter av choline-PET repeterte vi analysene ekskludert de 14 pasientene som preoperativt hadde fått utført choline-PET undersøkelse (og hadde tilgjengelig oppfølgingsprøver), og da ble suksessraten beregnet til 94 % (Tabell 6). Gjennomsnittlig tid til første oppfølging var 59 dager.

3.2.4 Sammenheng mellom preoperativ lokalisering og suksessrate av operasjon

Tabell 7 viser resultat av operasjon blant pasientene gruppert etter resultat av preoperativ lokalisasjonsundersøkelse med scintigrafi og ultralyd. Pasienter med dobbeltlokalisasjon ble også gruppert i en egen gruppe, og det samme ble pasienter med én positiv preoperativ lokalisasjonsundersøkelse. Tallene i denne tabellen er brukt for å beregne RR for mislykket eller inadekvat operasjon gitt negativ/inkonklusiv preoperativ undersøkelse.

Tabell 8 viser RR for mislykket operasjon gitt negativ/inkonklusiv preoperativ undersøkelse sammenlignet med positiv preoperativ undersøkelse for ultralyd, scintigrafi og dobbeltlokalisasjon, og gitt én positiv preoperativ undersøkelse sammenlignet med dobbeltlokalisasjon. Relativ risiko for mislykket operasjon gitt negativ/inkonklusiv ultralydundersøkelse var 4,2 (95% konfidensintervall (KI) 1,07-16,40) sammenlignet med pasienter med positiv preoperativ ultralydundersøkelse. For scintigrafi var RR 15,2 (95% KI 1,83-126,16) gitt mislykket operasjon sammenlignet med positiv preoperativ undersøkelse. Pasienter som ikke hadde dobbeltlokalisert adenom preoperativt (det vil si negativ ultralyd- og/eller scintigrafiundersøkelse) hadde RR 14,6 (95% KI 1,86-114,69) for mislykket

operasjon sammenlignet med pasientene som hadde dobbeltlokalisert adenom preoperativt (positiv ultralyd- og scintigrafiundersøkelse preoperativt). Pasientene som kun hadde én positiv preoperativ undersøkelse hadde RR 14,0 (95% KI 1,59-123,31) for mislykket operasjon sammenlignet med pasientene som hadde dobbeltlokalisert adenom preoperativt.

Relativ risiko for mislykket operasjon gitt negativ/inkonklusiv preoperativ undersøkelse sammenlignet med positiv preoperativ undersøkelse ble også beregnet for pasientgruppen ekskludert pasientene som preoperativt hadde fått utført choline-PET, for å unngå konfunderende faktorer fra choline-PET-undersøkelsen. Da ble RR for mislykket operasjon gitt negativ/inkonklusiv ultralydundersøkelse preoperativt 4,0 (95 % KI 0,50-31,74). Scintigrafi hadde RR 15,1 (95 % KI 1,57-146,19) for mislykket operasjon gitt negativ/inkonklusiv preoperativ undersøkelse. Pasienter som ikke hadde dobbeltlokalisert adenom preoperativt hadde RR 12,0 (95 % KI 1,36-106,16) for mislykket operasjon sammenlignet med pasienter som hadde dobbeltlokalisert adenom. Pasienter med kun én positiv preoperativ lokalisasjonsundersøkelse hadde RR 11,5 (95 % KI 1,17-114,55) for mislykket operasjon sammenlignet med pasienter med dobbeltlokalisasjon.

3.2.5 Operasjonstid

Informasjon om operasjonstid manglet for fire av pasientene, og var dermed oppgitt for 82 pasienter. Gjennomsnittlig operasjonstid blant alle disse 82 pasientene var 61 minutter, og median operasjonstid var 50 minutter.

3.2.6 Sammenheng mellom preoperativ lokalisering og operasjonstid

Mann-Whitney U-test ble brukt for å vurdere forskjell i operasjonstid mellom pasientene som hadde positiv preoperativ lokalisering av solitært adenom, og pasientene som hadde negativ/inkonklusiv preoperativ bildediagnostikk. Testen viste signifikant lenger operasjonstid i sistnevnte gruppe; for scintigrafi alene ($Z=-3,99$, $p<0,001$), for ultralyd alene ($Z=-4,90$, $p<0,001$) og for dobbeltlokalisasjon ($Z=-4,25$, $p<0,001$) (Tabell 9).

Også når pasientene som preoperativt i tillegg hadde fått utført choline-PET undersøkelse ble ekskludert fra analysene, var Mann-Whitney U-test signifikant for scintigrafi ($Z=-2,75$, $p=0,006$), ultralyd ($Z=-3,51$, $p<0,001$) og dobbeltlokalisasjon ($Z=-2,95$, $p=0,003$).

Median operasjonstid blant pasientene som hadde positiv preoperativ lokalisering med ultralyd var 44 minutter, mens median operasjonstid blant pasientene som hadde

negativ/inkonklusiv lokalisering med ultralyd var 127 minutter (differanse 83 minutter). Blant pasientene som hadde positiv preoperativ lokalisering med scintigrafi var median operasjonstid 44 minutter, mens den blant pasientene med negativ/inkonklusiv preoperativ scintigrafiundersøkelse var 93 minutter (differanse 49 minutter).

3.2.7 Eksplorasjonsfrekvens

Informasjon om type eksplorasjon var oppgitt for alle 86 pasienter i datasettet. Det ble gjort 30 fokuserte operasjoner (35 %), 48 unilaterale eksplorasjoner (56 %) og 8 bilaterale eksplorasjoner (9 %). Av de 48 unilaterale eksplorasjonene var 46 (96 %) av dem planlagte som unilateral eksplorasjon, mens to (4 %) av dem var preoperativt planlagt som fokuserte operasjoner, men konvertert peroperativt til unilateral eksplorasjon. Av de åtte bilaterale eksplorasjonene var seks (75 %) av dem planlagte som bilaterale eksplorasjoner. Én operasjon var en planlagt fokusert operasjon som ble konvertert til en bilateral eksplorasjon, og én var en planlagt unilateral eksplorasjon som ble konvertert til en bilateral eksplorasjon peroperativt (Tabell 10).

3.2.8 Pasientene med mislykket eller inadekvat operasjon

Totalt syv pasienter hadde mislykket eller inadekvat operasjon, definert som hyperkalsemi ved kontroll 6 uker postoperativt (Tabell 11). Hos noen pasienter gikk det lenger tid enn 6 uker til første kontroll/oppfølging – i disse tilfellene brukte man kalsiumverdien målt ved første oppfølging for å avgjøre vellykkethet av operasjon. Alle pasientene som hadde mislykket eller inadekvat operasjon, var kvinner i alderen 30-82 år. Operasjonstiden var gjennomsnittlig 111 minutter hos disse pasientene. Fem av operasjonene var primæroperasjoner, mens to var reoperasjoner. Blant de fem operasjonene var det to bilaterale eksplorasjoner, to unilaterale eksplorasjoner og tre fokuserte operasjoner. Av syv pasienter med mislykket eller inadekvat operasjon hadde seks fall i ionisert kalsiumverdi i serum ved første postoperative oppfølging sammenlignet med den preoperative kalsiumverdien (gjennomsnittlig reduksjon på 0,085 mmol/L) og hadde altså delvis behandlingseffekt (Tabell 11).

To av pasientene var til en andre oppfølging. Én av disse hadde fortsatt hyperkalsemi (ionisert kalsiumverdi i serum på 1,37 mmol/L) ved andre oppfølging (ca. syv måneder etter operasjon). Den andre pasienten hadde normokalsemi (ionisert kalsiumverdi i serum på 1,31 mmol/L) ved andre oppfølging (også denne ca. syv måneder etter operasjon).

3.2.8.1 Preoperativ lokalisering hos pasientene med mislykket eller inadekvat operasjon

Én pasient hadde dobbeltlokalisert adenom med ultralyd og scintigrafi preoperativt. To pasienter hadde lokalisert adenom med ultralyd, og negativ/inkonklusiv eller ikke gjennomført scintigrafiundersøkelse. Hos én pasient lokalisererte ultralyd én patologisk kjertel, men forutså ikke multiglandulær sykdom. Hos de resterende pasientene hadde verken ultralyd eller scintigrafi lokalisert adenom preoperativt (Tabell 11).

3.2.9 Antall adenomer eksidert under operasjon og histologisk diagnose av eksidert vev

Hos 80 pasienter (93 %) fjernet man under operasjon ett adenom, hos fire pasienter (5 %) fjernet man to adenomer. Hos én pasient (1 %) ble det gjennomført subtotal paratyreodektomi. Hos én pasient fant man under operasjon ingen adenomer. Ved histologisk undersøkelse av preparater postoperativt ble det påvist paratyreoideaadenom hos 75 av pasientene (87 %), og hyperplasi hos ni pasienter (10 %). Hos én pasient (1 %) viste histologisk diagnose normal kjertel. Hos én pasient (1 %) var preoperativ eksplorasjon negativ (Tabell 12).

3.2.10 Bivirkninger og komplikasjoner

Syv pasienter fikk hypokalsemi postoperativt. Fem av disse hadde dobbeltlokalisert adenom preoperativt. Én hadde én positiv preoperativ lokalisasjonsdiagnostisk undersøkelse, og én hadde negativ lokalisering preoperativt, definert som ingen positive preoperative lokalisasjonsdiagnostiske undersøkelser. To pasienter fikk kompliserende blødning i forbindelse med operasjon, hvorav én hadde dobbeltlokalisert adenom preoperativt, og den andre hadde negativ lokalisering. Én pasient fikk sårinfeksjon; denne pasienten hadde negativ preoperativ lokalisering. Én pasient hadde tegn til skade på nervus laryngeus superior ved første postoperative oppfølging, og én pasient fikk skade på nervus recurrens i forbindelse med operasjon. Begge de to sistnevnte hadde dobbeltlokalisert adenom preoperativt (Tabell 13). Antall observasjoner var for få til statistisk analyse.

4 Del 2

4.1 Materiale og metode Del 2

Datasett 2

4.1.1 Innsamling

I denne retrospektive studien inkluderte jeg alle 57 pasienter som har blitt utredet for paratyreoideaadenom med choline-PET CT/MR på UNN i perioden 01.01.2019 – 31.12.2021. Ingen pasienter ble ekskludert, heller ikke de som var henvist fra andre helseregioner. Alle pasientene var henvist til choline-PET på grunn av inkonklusiv standardutredning preoperativt og/eller mislykket primæroperasjon. På analysetidspunktet hadde 34 av pasientene gjennomgått paratyreoideakirurgi i etterkant av undersøkelsen, og én pasient hadde fått etanolbehandling målrettet mot én paratyreoideakjertel.

For datainnsamlingen ble journalsystemet DIPS brukt for pasienter tilhørende Helse Nord. Det ble lett i polikliniske notat og epikriser fra avdelingen, operasjonsbeskrivelser, henvisninger fra lokalsykehus og fastleger, biopsisvar og i lab-oversikten. For pasientene utenfor Helse Nord ble data tilsendt fra vår samarbeidspartner ved Oslo Universitetssykehus (OUS), som hentet data manuelt ut fra journalsystemet. For to pasienter manglet tilstrekkelig informasjon om alle variablene; begge hadde tilhørighet utenfor Helse Nord. De ble inkludert i analysene av de variablene som var tilgjengelige.

Variablene i datasettet inkluderte kjønn, alder ved choline-PET-undersøkelse, henvisende sykehus, dato for choline-PET-undersøkelse, symptomer, årsak til at pasienten ble henvist til choline-PET, om pasienten tidligere var operert for pHPT og fortsatt hadde tegn på sykdom eller om choline-PET var gjort i forbindelse med primæroperasjon for pHPT, årsaken til at en eventuell primæroperasjon ble mislykket (manglende funn av adenom, fjernet feil kjertel eller multiple adenomer), om pasienten hadde sekundær eller tertiær hyperparatyroidisme, resultat av preoperativ diagnostikk (scintigrafi, ultralyd og choline-PET CT/MR), preoperativ PTH, ionisert og total kalsiumverdi i serum, operasjonsdato, hvilket inngrep som ble utført, hvilke(n) paratyreoideakjertler som ble fjernet, PTH peroperativt; 0 minutter og 15 minutter etter fjernet adenom, histologi og vekt av fjernet adenom, PTH, ionisert og total kalsiumverdi i serum ved langtidsprøver postoperativt, samt dato for langtidsprøver og hvor lang tid det gikk fra operasjon til langtidsprøvene ble tatt.

4.1.2 Gullstandard og beregning av testegenskaper

Gullstandard og beregning av sensitivitet og positiv prediktiv verdi ble gjort på samme måte som i Del 1 for de opererte pasientene. For opererte pasienter ble gullstandard definert som funn av adenom under operasjon. Se for øvrig avsnitt 3.1.1.1. «Gullstandard og beregning av testegenskaper» i Del 1.

I tillegg ble deteksjonsraten til choline-PET beregnet for alle pasientene i Del 2, uten hensyn til gullstandard. Deteksjonsrate ble definert som andelen undersøkelser med sikkert positivt funn dividert med antall undersøkte pasienter, uten hensyn til faktisk lokalisasjon av adenom peroperativt (gullstandard). Denne pasientgruppen er forholdsvis liten, og en betydelig andel er ikke operert. For å kvantifisere choline-PET som diagnostisk metode for hele pasientgruppen har jeg derfor beregnet deteksjonsrate i stedet for sensitivitet, som forutsetter operasjon (gullstandard).

4.1.3 Variabler

4.1.3.1 Symptomer preoperativt

Registrerte symptomer inkluderte tretthet, osteopeni/osteoporose, nyrestein/nefrokalsinose, nevropsykiatriske symptomer, mageplager, muskelverk/-svakheter og ingen symptomer. Blant nevropsykiatriske symptomer var depresjon, nedsatt hukommelse, konsentrasjonsvansker og kognitiv svikt registrert. Dette ble slått sammen til én variabel; nevropsykiatriske symptomer. Blant mageplager var magesmerter og obstipasjon registrert, og dette ble slått sammen til én kategori; mageplager. For å finne frekvensen av de ulike symptomene blant pasientene, ble variabelen delt opp i de ulike kategoriene slik at man kunne telle opp hvor mange som hadde de ulike symptomene.

4.1.3.2 Preoperativ lokalisering

Resultatet av preoperativ lokalisering hos pasientene ble registrert for scintigrafi, ultralyd og choline-PET.

Vi hadde ikke fullstendig informasjon om hvilken type scintigrafi/SPECT som var utført for alle pasientene, siden mange kom fra andre helseregioner. Man registrerte bare om det var utført scintigrafi tidligere og resultatet av denne. Ultralydundersøkelse ble som regel utført på nytt i forbindelse med choline-PET-undersøkelsen, og resultatet fra den ferskeste ultralydundersøkelsen ble registrert dersom det var utført flere ganger. Choline-PET-

undersøkelsen var utført på to ulike maskiner. I alle tilfeller ble det benyttet ^{18}F -choline som tracer (150 MBq +/- 10). Intervall fra injeksjon til avbildning var 45 til 90 minutter. Trettifire av pasientene ble scannet i PET/CT (fulldose uten kontrast), 14 av pasientene ble scannet i PET/MR og én pasient ble scannet med både PET/CT og PET/MR. For åtte pasienter manglet informasjon om modalitet (MR eller CT).

Resultatet av undersøkelsene ble registrert med anatomisk lokalisering av funn og antall funn, for å kunne sammenligne med operasjonsbeskrivelse, og bestemme om anatomisk lokalisasjon (av adenom under operasjon) samsvarte med preoperative billedfunn. Som regel var det beskrevet i operasjonsbeskrivelse om det var samsvar eller diskrepans mellom preoperative billedfunn og intraoperative funn.

For hver av de preoperative bildeundersøkelsene ble hver av de opererte pasientene kategorisert med «Sann preoperativ lokalisering av solitært adenom», «Falsk preoperativ lokalisering av solitært adenom» eller «Negativ/usikker preoperativ undersøkelse». Klassifiseringen ble gjort postoperativt. Disse tallene ble brukt til å beregne sensitivitet og positiv prediktiv verdi.

For choline-PET ble i tillegg alle undersøkte pasienter kategorisert med enten «sikkert positivt funn», «usikkert funn» eller «negativ undersøkelse» før pasienten ble operert, og dermed uten hensyn til faktisk lokalisasjon av adenom peroperativt. Disse tallene ble brukt for å beregne deteksjonsrate til choline-PET av adenom blant alle de undersøkte pasientene. Usikre funn ble behandlet på samme måte som negativ undersøkelse, og deteksjonsraten ble beregnet ved å dividere antall pasienter med sikkert positivt funn med det totale antall undersøkte pasienter.

4.1.3.3 Suksessrate operasjon: Postoperativ kalsiumverdi

Suksessrate for operasjon ble definert som normokalsemi (S-kalsium ionisert mellom 1,16-1,31 eller S-kalsium total mellom 2,15 og 2,51 mmol/L) målt i blodprøver minimum seks uker etter operasjonen. To variabler beskrev postoperativ kalsiumverdi; ionisert kalsiumverdi i serum og total kalsiumverdi i serum. Der ionisert kalsiumverdi forelå, ble denne brukt for å vurdere om pasienten hadde normokalsemi eller hyperkalsemi. I tilfeller hvor man ikke hadde ionisert kalsiumverdi, ble total kalsiumverdi i serum brukt.

4.1.3.4 Type eksplorasjon

Under variabelen «Hvilket inngrep ble utført?» var det i fritekst beskrevet om operasjonen var målrettet (mot ett, preoperativt identifisert adenom), om det ble gjort unilateral halseksplorasjon, eller om man gjorde bilateral halseksplorasjon. Basert på denne variabelen ble hver pasient kategorisert med enten «Fokusert operasjon», «Unilateral eksplorasjon» eller «Bilateral eksplorasjon».

4.2 Resultater Del 2

Datsett 2

4.2.1 Demografi

Av 57 pasienter i datasettet var 42 pasienter (74 %) henvist til choline-PET fra enten UNN eller Nordlandssykehuset (NLSH) (pasienter tilhørende Helse Nord). Femten pasienter (26 %) var henvist til choline-PET undersøkelse på UNN fra OUS eller annet sykehus tilknyttet Helse Sør-Øst. Det som karakteriserte pasientene som ble henvist til choline-PET undersøkelse, var at de hadde negativ eller inkonklusiv standardutredning, mislykket primæroperasjon, residiv av sykdom, sekundær/tertiær hyperparatyreoidisme, eller av annen årsak hadde økt risiko for komplisert/mislykket operasjon. Gjennomsnittsalderen var 60 år, og 77 % var kvinner. Symptomer preoperativt var registrert hos 51 pasienter, og hos seks pasienter manglet informasjon om symptomer preoperativt. Av symptomer var de hyppigste rapporterte tretthet (57 %) og osteoporose/osteopeni (57 %). Gjennomsnittlig preoperativ ionisert kalsiumverdi i serum blant pasientene var 1,42 mmol/L (Tabell 14).

Tjuefem pasienter (44 %) var tidligere operert for pHPT, og hadde enten persisterende sykdom eller residiv av sykdommen. Førtiseks pasienter (81 %) hadde primær hyperparatyreoidisme, og seks pasienter (11 %) hadde sekundær/tertiær hyperparatyreoidisme. Én pasient hadde litiumindusert hyperparatyreoidisme, og hos fire pasienter var diagnosen usikker (Tabell 14).

4.2.2 Preoperativ lokalisering

Blant de 57 pasientene som fikk gjennomført choline-PET undersøkelse, viste undersøkelsene sikre funn hos 45 pasienter (79 %), og usikre funn hos 6 pasienter (11 %). Undersøkelsen var

negativ hos seks pasienter (11 %). Deteksjonsraten for choline-PET ble altså beregnet til 79 % (45/57) blant alle pasientene i datasettet, uavhengig av gullstandard (Tabell 15).

Blant de opererte pasientene i datasettet, som utgjorde 34 pasienter, var choline-PET undersøkelsen sann positiv hos 30 pasienter (88 %), falsk positiv hos én pasient (3 %) og negativ/usikker hos tre pasienter (9 %). Hos to av pasientene med negativ/usikker preoperativ undersøkelse fant man under operasjon ett eller flere adenomer, mens hos én av dem var også preoperativ eksplorasjon negativ. Hos totalt 33 pasienter ble det fjernet ett eller flere adenomer under operasjon (Tabell 15). Choline-PET ble beregnet til å ha en sensitivitet på 91 % (30/33) og positiv prediktiv verdi på 97 % (30/31).

Alle pasientene hadde også fått gjennomført ultralydundersøkelse i tillegg til choline-PET. Av de 34 opererte pasientene kunne man konkludere med sann preoperativ lokalisering av adenom med ultralyd hos 23 av pasientene (68 %). Hos to pasienter (6 %) viste ultralyd falsk preoperativ lokalisering av adenom, og hos ni pasienter (26 %) var preoperativ ultralydundersøkelse negativ. Trettitre av de opererte pasientene fikk også gjennomført scintigrafi i tillegg til choline-PET. Hos 12 (36%) av disse viste scintigrafi sann preoperativ lokalisering (Tabell 15).

4.2.3 Suksessrate operasjon/behandling

Trettifire av pasientene var opererte, mens én pasient fikk etanolbehandling målrettet mot én paratyreoideakjertel lokalisert med choline-PET i forkant. Postoperative langtidsprøver var tilgjengelig hos 30 av disse 35 pasientene. Hos 16 pasienter forelå informasjon om ionisert kalsiumverdi, og hos 14 pasienter hadde man total kalsiumverdi. Hos disse 30 pasientene viste kontrollblodprøver normokalsemi hos 26 pasienter (87 %) og hyperkalsemi hos fire pasienter (13 %) (Tabell 16). Det var stor variasjon i intervallet mellom operasjon og tilgjengelige langtidsprøver, gjennomsnittet var 156 dager, standardavvik 120.

4.2.4 Eksplorasjonsfrekvens

Blant de 34 opererte pasientene var det 19 (56 %) fokuserte operasjoner, fire (12 %) unilaterale eksplorasjoner og 11 (32 %) bilaterale eksplorasjoner. Det var ikke for noen av pasientene oppgitt hvilket inngrep som var planlagt preoperativt (Tabell 17).

4.2.5 Antall adenomer lokalisert preoperativt

Hos 34 pasienter (60 %) viste bildeundersøkelsene ett, solitært adenom. Hos fire av disse befant adenomet seg intratyroidalt. Hos ni pasienter (16 %) ble to adenomer lokalisert, og hos åtte pasienter (14 %) lokaliserte man tre adenomer eller fire-kjertelsykdom. Hos seks pasienter (11 %) var preoperative bildediagnostiske undersøkelser negative (Tabell 18).

5 Diskusjon

5.1 Del 1

5.1.1 Oppsummering av viktigste funn

Ultralyd hadde en sensitivitet på 85 % og en positiv prediktiv verdi på 99 % for preoperativ lokalisering av adenom i denne studien. For scintigrafi ble sensitivitet beregnet til 77 % og positiv prediktiv verdi 98 %. Suksessraten ved operasjon var 91 % blant alle pasientene i studien. Pasientene som hadde negativ/inkonklusiv preoperativ ultralydundersøkelse hadde fire ganger økt risiko for mislykket eller inadekvat operasjon sammenlignet med pasientene som hadde positiv preoperativ ultralydundersøkelse. For scintigrafi var risikoen for mislykket operasjon gitt negativ/inkonklusiv bildeundersøkelse 15 ganger så høy sammenlignet med pasientene som hadde positiv preoperativ bildeundersøkelse. Pasientene som hadde negativ/inkonklusiv preoperativ lokalisering med ultralyd, hadde en median operasjonstid som var 83 minutter lenger sammenlignet med pasientene som hadde positiv ultralydundersøkelse preoperativt, og for scintigrafi var operasjonstiden 49 minutter lenger blant pasientene som hadde negativ/inkonklusiv preoperativ lokalisering sammenlignet med pasientene som hadde positiv preoperativ lokalisering.

5.1.2 Testegenskapene til ultralyd og scintigrafi

Noen retrospektive og prospektive studier har funnet, som denne studien, at ultralyd har bedre sensitivitet og positiv prediktiv verdi enn scintigrafi (26, 27), mens andre har kommet til motsatt konklusjon (28). En metaanalyse fra 2012 fant sensitivitet for ultralyd og scintigrafi på henholdsvis 76,1 % og 78,9 %, (8). En annen metaanalyse, fra 2017, fant sensitivitet på 80 % og 83 % for henholdsvis ultralyd og scintigrafi (29). En årsak til at sensitiviteten og den positive prediktive verdien til ultralyd spriker i litteraturen, er at de alltid vil være veldig

avhengige av undersøkeren. Det er i hovedsak én, svært kompetent og erfaren radiolog som har gjennomført ultralydundersøkelsene av alle pasientene i denne studien, og det kan forklare de relativt gode resultatene i vårt materiale. I tillegg har den teknologiske utviklingen innen ultralyddiagnostikk medført betydelige forbedringer i bildekvalitet de siste ti årene, noe som har økt mulighetene for deteksjon av små strukturer.

Sensitiviteten til de ulike diagnostiske verktøyene avhenger også av pasientpopulasjonen. En høyere prevalens av multiglandulær sykdom blant pasientene som undersøkes vil gi lavere sensitivitet av alle bildediagnostiske verktøy, mens en høyere prevalens av enkle solitære adenomer vil påvirke sensitiviteten i motsatt retning (11). Fra litteraturen finner man at omtrent 80 – 90 % av tilfeller av pHPT skyldes ett, enkelt adenom, mens 10 – 20 % skyldes multiple adenomer eller hyperplasi (2, 30, 31). I denne pasientgruppen fikk 93 % av pasientene fjernet ett enkelt adenom, og 6 % fikk fjernet to eller flere. Histologisk diagnose viste at 87 % av preparatene var paratyroide adenomer, mens 10 % viste hyperplasi. Denne fordelingen mellom enkle solitære adenomer og multiglandulær sykdom skulle i teorien gi en høy deteksjonsrate, og i alle fall ikke føre til underestimering av deteksjonsraten til de bildediagnostiske verktøyene.

Når man sammenholder den preoperative lokaliseringen til ultralyd og scintigrafi for hver enkelt pasient, finner man at scintigrafi kun oppdager adenom hos én ekstra pasient blant de 86 pasientene (Tabell 5). Disse resultatene gjør at man kan stille seg spørsmålet om hvor stor nytten av scintigrafi er, og i hvor stor grad den supplementerer ultralyd. Det gjør at man kan spekulere i om man kan klare seg uten scintigrafi, og kun bruke ultralyd som standard preoperativ bildeundersøkelse. Dette er spørsmål som også andre har stilt (26). Et alternativ til dagens rutiner er å gå over til å bare bruke ultralyd som førstelinjediagnostikk preoperativt, og bruke choline-PET på de pasientene der initial ultralydundersøkelse gir negativt eller inkonklusivt resultat.

5.1.3 Sammenhengen mellom positiv preoperativ lokalisering og suksess av operasjon

I denne studien av 86 pasienter var suksessraten av operasjon 91 %. Når pasientene som fikk utført choline-PET preoperativt ble ekskludert, ble suksessraten av operasjon beregnet til 94 %. Dette kan reflektere det at pasientene som preoperativt fikk gjennomført choline-PET i utgangspunktet var «utfordrende» pasienter. En retrospektiv kohortstudie publisert i 2020 fant

en suksessrate på 94,1 % (27). Flere studier rapporterer suksessrater over 95 % (20, 23, 32). Suksessraten i denne studien er altså noe dårligere enn det flere andre studier har funnet. Callender & Udelsman foreslår at grunnen til at det fra skandinaviske studier rapporteres om lavere suksessrater sammenlignet med amerikanske studier, kan være at en større andel av operasjonene i Skandinavia gjennomføres på mindre sentra der volumet av operasjoner per senter og per kirurg er lavere enn i USA (33). I mange andre studier, med større pasientpopulasjoner, har pasienter som er reoperert for pHPT, tidligere har gjennomgått tyreoidakirurgi, eller har arvelig pHPT blitt ekskludert (20, 27). I denne studien er alle pasienter operert for pHPT i løpet av tidsperioden inkludert, også pasienter som tidligere har gjennomgått tyreoidakirurgi, og som er reoperert for pHPT. Tretten prosent av operasjonene i denne populasjonen er reoperasjoner for pHPT, og det er kjent fra litteraturen at reoperasjoner har en lavere kurasjonsrate enn primæroperasjoner for pHPT (34).

I denne studien var risikoen for mislykket operasjon signifikant økt ved negativ/inkonklusiv preoperativ ultralydundersøkelse og scintigrafiundersøkelse sammenlignet med positiv preoperativ undersøkelse. Når pasientene som preoperativt fikk gjennomført choline-PET ble ekskludert fra analysene, var ikke sammenhengen mellom suksessrate av operasjon og resultat av ultralydundersøkelse signifikant. Årsaken til dette kan være at analysene da inkluderte et færre antall pasienter, som krever større forskjeller for å nå signifikant nivå. Broome *et al.* har konkludert med at positiv preoperativ scintigrafiundersøkelse gir signifikant økt suksessrate av operasjon, mens ultralyd ikke gjør det (27). Chander *et al.*'s studie fant at forskjellen i suksessrate mellom pasienter som hadde positiv preoperativ lokalisering og pasienter som hadde negativ preoperativ lokalisering ikke var signifikant, og at pasienter med pHPT derfor bør henvises til kirurgi selv om preoperativ bildediagnostikk er negativ (35). I studien min har jeg også funnet at negativ/inkonklusiv preoperativ lokalisering av adenom gir signifikant lenger operasjonstid. Dette gjaldt både for ultralyd alene, scintigrafi alene og for dobbeltlokalisasjon. Funnene i denne studien illustrerer viktigheten av god preoperativ diagnostikk, i alle fall ved vårt sykehus.

På grunn av den relativt lille populasjonen i denne studien er tallene på registrerte bivirkninger og komplikasjoner etter kirurgi små, og det ble derfor ikke gjort avanserte statistiske analyser av disse variablene. Fra litteraturen finner man sammenlignbare tall når det kommer til ratene av komplikasjoner og bivirkninger etter paratyreoidektomi (25).

5.2 Del 2

5.2.1 Oppsummering av viktigste funn

I denne populasjonen lokaliserte choline-PET adenom hos 79 % av alle de undersøkte pasientene. Sensitivitet og positiv prediktiv verdi blant de opererte pasientene ble beregnet til å være henholdsvis 91 % og 97 %.

5.2.2 Choline-PET som preoperativ lokaliseringsundersøkelse ved pHPT

Flere studier har også studert og beregnet sensitiviteten til choline-PET blant pasienter som utelukkende har hatt negativ eller inkonklusiv undersøkelse med annen preoperativ bildediagnostikk i forkant, og funnet sensitivitet fra 86,8 % (36) til 95,5 % (37). Metaanalyser har funnet deteksjonsrater fra 91 til 97 %, og beregnet sensitivitet rundt 95 % og positiv prediktiv verdi til 97 % (16, 38).

Denne pasientpopulasjonen er ganske ulik populasjonen i Del 1. Det er en svært selektert gruppe med pasienter, som har som fellesnevner at de er «utfordrende» eller «vanskelige» tilfeller, og som av den grunn er henvist til choline-PET undersøkelse. Nesten halvparten av pasientene (44 %) var tidligere operert for pHPT, og hadde persisterende eller tilbakevendende sykdom. Elleve prosent av pasientene hadde sekundær/tertiær hyperparatyreoidisme. Choline-PET gjøres ikke rutinemessig preoperativt for pHPT-pasienter som er kandidater for kirurgi. På UNN Tromsø har man de siste tre årene begynt å gjøre choline-PET på utvalgte pasienter, med den hensikt å bedre sjansene for vellykket operasjon. Det finnes studier som har vurdert nytten av choline-PET når det kommer til å lokalisere paratyreoideaadenomer, men det er ennå ikke etablert konsensus om dette.

Man må se sensitiviteten og den positive prediktive verdien beregnet for choline-PET i denne populasjonen i lys av resultatene av ultralyd og scintigrafi blant de samme pasientene. Ultralyd og scintigrafi viste sann preoperativ lokalisering blant de opererte pasientene hos henholdsvis 68 % og 36 %. Dette er betydelig lavere rater enn det som ble funnet i den andre pasientgruppen (i Del 1), og ellers i eksisterende litteratur – og det illustrerer hvor selektert denne pasientgruppen er.

Fordeler med å gå over til bruk av choline-PET til fordel for scintigrafi, utover bedre sensitivitet, er at førstnevnte har lavere stråledose sammenlignet med sistnevnte, med en effektiv dose på henholdsvis 6 millisievert (mSv) sammenlignet med 8 mSv. I tillegg er

skanning-tiden kortere ved choline-PET sammenlignet med scintigrafi (11). Andre studier har også foreslått choline-PET som et lovende verktøy for lokalisering av paratyreoidea-adenomer i de tilfeller ultralyd og scintigrafi gir negative eller inkonklusive resultater (37).

Choline-PET er en klart mer kostbar undersøkelse sammenlignet med andre konvensjonelle preoperative bildediagnostiske undersøkelser, som ultralyd og scintigrafi (11). Besparelser i operasjonstid og reoperasjoner kan dog rettferdiggjøre kostbare preoperative undersøkelser. Det gjenstår imidlertid å avklare om det ligger noen besparelser og/eller helsegevinster, og evt. hvor mye, i å gjøre preoperativ lokalisering hos alle pasienter med pHPT som er kandidater for operasjon. Datamaterialet i denne oppgaven er for lite til å kunne konkludere sikkert, og det ligger også utenfor oppgavens formål å kartlegge dette.

5.3 Styrker og svakheter

Jeg har forsøkt i så stor grad som mulig å ekskludere færrest mulig pasienter. Av alle 86 pasientene som i løpet av de siste tre årene har blitt operert for pHPT på UNN Tromsø, ble alle inkludert i analysene – også pasienter som var reoperert for pHPT eller tidligere hadde gjennomgått tyreoroideakirurgi. Dette gjør at analysene speiler virkeligheten godt, og gjør resultatene overførbare til den praktiske, kliniske hverdagen.

I Del 1 av oppgaven har man kombinert to metoder for innhenting av data – både fra register og manuelt fra pasientjournaler. Manuelt innhentede data gir rom for menneskelige feil. På den andre siden kan denne måten å gjøre det på ha gitt et mer riktig bilde av virkeligheten enn om man hadde brukt registerdataene helt «blindt». Det retrospektive studiedesignet gjør det helt uunngåelig at noen variabler mangler for noen av pasientene – dette er også en svakhet. Sammen med at datagrunnlaget er relativt lite, gjør det at det blir vanskelig å konkludere sikkert gjennom statistiske analyser.

Konfidensintervallene til RR for mislykket operasjon gitt negativ/inkonklusiv preoperativ lokalisasjonsundersøkelse er store, noe som betyr at estimatet på effektstørrelsen er usikkert. For å beregne den sanne effektstørrelsen, trengs et større antall pasienter.

Store deler av beregningene/analysene i oppgaven er basert på forhåndsbestemte variabler i Eurocrine-registeret. Under variablene for preoperativ lokalisering ved ultralyd og scintigrafi har den kirurgen som har registrert måttet velge mellom “Sann preoperativ lokalisering av solitært adenom”, “Falsk preoperativ lokalisering av solitært adenom”, “Negativ/inkonklusiv

preoperativ undersøkelse” eller “Korrekt lokalisering av én patologisk kjertel, men multiglandulær sykdom ikke forutsett”. Dette valget er en mulig feilkilde, da kirurgens tolkning og kategorisering av preoperative ultralydundersøkelser utført og beskrevet i fritekst av radiologen i mange tilfeller vil være utfordrende og til en viss grad bære preg av skjønn.

Pasientene i Del 1 av oppgaven er til en viss grad en selektert gruppe fordi de alle er opererte for pHPT – noe som kan ha overestimert effekten til ultralyd og scintigrafi som preoperative lokalisasjonsverktøy, da negativt resultat ved preoperativ bildediagnostisk undersøkelse kan føre til at pasienten ikke blir operert (11). Vel og merke stilles behandlingsindikasjon i de aller fleste tilfeller uavhengig av funn på preoperative bildediagnostiske undersøkelser, slik at effekten av denne seleksjonen mest sannsynlig ikke er veldig stor – om den i det hele tatt er til stede. I tvilstilfeller, der den biokjemiske diagnosen er usikker, *kan* funn på bildediagnostiske undersøkelser være med å avgjøre om pasienten blir satt opp til operasjon eller ikke.

Resultatene mine er ikke direkte sammenlignbare med studiene jeg referer til, da både pasientseleksjonen og testegenskapene og definisjonen av de varierer.

6 Konklusjon

Blant pasienter som har blitt operert for pHPT på UNN i perioden 01.01.2019 – 31.12.2021 ble sensitivitet for ultralyd og scintigrafi for å påvise adenom beregnet til henholdsvis 85 % og 77 %, mens den positive prediktive verdien var henholdsvis 99 % og 98 %. Tallene er gode sammenlignet med øvrig litteratur. Negativ/inkonklusiv preoperativ lokalisering av adenom med både ultralyd, scintigrafi og dobbeltlokalisasjon var signifikant assosiert med både lavere suksessrate og lenger operasjonstid. Pasienter som hadde negativ/inkonklusiv preoperativ ultralydundersøkelse hadde fire ganger så stor risiko for mislykket operasjon sammenlignet med pasienter med positiv preoperativ undersøkelse, og for scintigrafi var risikoen 15 ganger så stor. Disse funnene illustrerer viktigheten av god preoperativ diagnostikk.

I den selekterte gruppen av pasienter som fikk gjennomført choline-PET preoperativt ble deteksjonsraten til choline-PET blant alle pasientene beregnet til 79 %, mens sensitiviteten og den positive prediktive verdien blant de opererte pasientene ble beregnet til henholdsvis 91 % og 97 %. Studien viser at choline-PET kan være et nyttig verktøy i de tilfeller der primær

preoperativ bildediagnostikk har vist negative/inkonklusive resultater. Flere studier og nytte-kostnadsanalyser trengs for å få et bedre bilde av hva rollen til choline-PET i behandlingen av pHPT bør være i fremtiden.

Referanseliste

1. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018;391(10116):168-78.
2. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):3993-4004.
3. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374(9684):145-58.
4. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):1-19.
5. Yu N, Leese GP, Donnan PT. What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(1):27-34.
6. Lindekleiv HM, Due J, Svartberg J, Varhaug JE. [Treatment practice in primary hyperparathyroidism]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2009;129(4):300-2.
7. Bunch PM, Kelly HR. Preoperative Imaging Techniques in Primary Hyperparathyroidism: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(10):929-37.
8. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):577-83.
9. Liu Y, Dang Y, Huo L, Hu Y, Wang O, Liu H, et al. Preoperative Localization of Adenomas in Primary Hyperparathyroidism: The Value of (11)C-Choline PET/CT in Patients with Negative or Discordant Findings on Ultrasonography and (99m)Tc-Sestamibi SPECT/CT. *J Nucl Med*. 2020;61(4):584-9.
10. Alexandrides TK, Kouloubi K, Vagenakis AG, Yarmenitis S, Spyridonidis T, Vassilakos P, et al. The value of scintigraphy and ultrasonography in the preoperative localization of parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism and concomitant thyroid disease. *Hormones (Athens)*. 2006;5(1):42-51.
11. Tay D, Das JP, Yeh R. Preoperative Localization for Primary Hyperparathyroidism: A Clinical Review. *Biomedicines*. 2021;9(4):390.
12. Kiat H, Maddahi J, Roy LT, Van Train K, Friedman J, Resser K, et al. Comparison of technetium 99m methoxy isobutyl isonitrile and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic methods. *Am Heart J*. 1989;117(1):1-11.
13. Geatti O, Shapiro B, Orsolon PG, Proto G, Guerra UP, Antonucci F, et al. Localization of parathyroid enlargement: experience with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile and thallium-201 scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. *Eur J Nucl Med*. 1994;21(1):17-22.
14. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC, Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(3):359-72.
15. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, Scarsbrook AF. Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol*. 2010;65(4):278-87.
16. Broos WAM, van der Zant FM, Knol RJJ, Wondergem M. Choline PET/CT in parathyroid imaging: a systematic review. *Nucl Med Commun*. 2019;40(2):96-105.
17. Jadvar H. Prostate cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-acetate, and 18F- or 11C-choline. *J Nucl Med*. 2011;52(1):81-9.
18. Mapelli P, Busnardo E, Magnani P, Freschi M, Picchio M, Gianolli L, et al. Incidental finding of parathyroid adenoma with 11C-choline PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2012;37(6):593-5.

19. Quak E, Lheureux S, Reznik Y, Bardet S, Aide N. F18-choline, a novel PET tracer for parathyroid adenoma? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3111-2.
20. Bergenfelz A, van Slycke S, Makay Ö, Brunaud L. European multicentre study on outcome of surgery for sporadic primary hyperparathyroidism. *BJS (British Journal of Surgery).* 2020;n/a(n/a).
21. Thier M, Nordenström E, Bergenfelz A, Westerdahl J. Surgery for patients with primary hyperparathyroidism and negative sestamibi scintigraphy--a feasibility study. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394(5):881-4.
22. Bergenfelz AO, Wallin G, Jansson S, Eriksson H, Mårtensson H, Christiansen P, et al. Results of surgery for sporadic primary hyperparathyroidism in patients with preoperatively negative sestamibi scintigraphy and ultrasound. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(1):83-90.
23. Ishii H, Mihai R, Watkinson JC, Kim DS. Systematic review of cure and recurrence rates following minimally invasive parathyroidectomy. *BJS Open.* 2018;2(6):364-70.
24. Joliat GR, Guarnero V, Demartines N, Schweizer V, Matter M. Recurrent laryngeal nerve injury after thyroid and parathyroid surgery: Incidence and postoperative evolution assessment. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(17):e6674.
25. Bergenfelz AO, Jansson SK, Wallin GK, Mårtensson HG, Rasmussen L, Eriksson HL, et al. Impact of modern techniques on short-term outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: a multicenter study comprising 2,708 patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394(5):851-60.
26. Cakal E, Cakir E, Dilli A, Colak N, Unsal I, Aslan MS, et al. Parathyroid adenoma screening efficacies of different imaging tools and factors affecting the success rates. *Clinical Imaging.* 2012;36(6):688-94.
27. Broome DT, Naples R, Bailey R, Tekin Z, Hamidi M, Bena JF, et al. Use of Preoperative Imaging in Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020;106(1):e328-e37.
28. Lo CY, Lang BH, Chan WF, Kung AW, Lam KS. A prospective evaluation of preoperative localization by technetium-99m sestamibi scintigraphy and ultrasonography in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2007;193(2):155-9.
29. Nafisi Moghadam R, Amlshahbaz AP, Namiranian N, Sobhan-Ardekani M, Emami-Meybodi M, Dehghan A, et al. Comparative Diagnostic Performance of Ultrasonography and 99mTc-Sestamibi Scintigraphy for Parathyroid Adenoma in Primary Hyperparathyroidism; Systematic Review and Meta- Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(12):3195-200.
30. Zarei A, Karthik S, Chowdhury FU, Patel CN, Scarsbrook AF, Vaidyanathan S. Multimodality imaging in primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol.* 2022;77(6):e401-e16.
31. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959-68.
32. Joseau SO, Arias A, Garzón A, Peretti E, Guzmán L, Ruggieri M. Risk factors for surgical failure in patients undergoing surgery for primary hyperparathyroidism. *Cir Esp (Engl Ed).* 2022.
33. Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. *American Cancer Society Journals.* 2014;120(23):3602-16.
34. Bergenfelz A, Jansson S, Mårtensson H, Reihner E, Wallin G, Kristoffersson A, et al. Scandinavian quality register for thyroid and parathyroid surgery: audit of surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Archives of Surgery.* 2007;392(4):445-51.
35. Chander NR, Chidambaram S, Van Den Heede K, DiMarco AN, Tolley NS, Palazzo FF. Correlation of Preoperative Imaging Findings and Parathyroidectomy Outcomes Support NICE 2019 Guidance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2021;107(3):e1242-e8.

36. Benjamin J, Maillard L, Morelec I, Got P, Borson-Chazot F, Lifante J-C. Diagnostic Performance of 18F-Choline Positron Emission Tomography/Contrast-Enhanced Computed Tomography in Adenoma Detection in Primary Hyperparathyroidism after Inconclusive Imaging: A Retrospective Study of 215 Patients. *Cancers*. 2022;14(8):2029.
37. Fischli S, Suter-Widmer I, Nguyen BT, Müller W, Metzger J, Strobel K, et al. The Significance of 18F-Fluorocholine-PET/CT as Localizing Imaging Technique in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Negative Conventional Imaging. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;8.
38. Treglia G, Piccardo A, Imperiale A, Strobel K, Kaufmann PA, Prior JO, et al. Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2019;46(3):751-65.

Tabeller

Tabell 1 – Demografi og preoperative diagnostiske data på alle pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=86).

Alder (år), gjennomsnittsverdi og standardfeil		63 ± 1,38
Kjønn, antall (prosent)	Kvinne	67 (78)
	Mann	19 (22)
Symptomer, antall (prosent)	Tretthet	48 (56)
	Osteoporose/osteopeni	36 (42)
	Nyrestein/nefrokalsinose	19 (22)
	Nevropsykiatriske symptomer	6 (7)
	Ingen	8 (9)
Preoperativ S-Ca ionisert (mmol/L), gjennomsnittsverdi og standardfeil		1,48 ± 0,019

¹UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge

Tabell 2 – Type kirurgi, operasjonstid og liggetid for alle pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=86).

Operasjonstid (minutter), gjennomsnittsverdi og standardfeil		61 ± 4,45
Type operasjon, antall (prosent)	Primæroperasjon	75 (87)
	Reoperasjon	11 (13)
Type eksplorasjon, antall (prosent)	Fokusert operasjon	30 (35)
	Unilateral eksplorasjon	48 (56)
	Bilateral eksplorasjon	8 (9)
Lengde sykehusopphold (dager), gjennomsnittsverdi og standardfeil		1 ± 0,38

¹UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge

Tabell 3 – Klassifisering av ultralyd- og scintigrafifunn for alle pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=86), som grunnlag for beregning av testegenskaper.

		Antall (prosent)
Ultralyd (n=86)	“Sann preoperativ lokalisering av solitært adenom” (Sanne positive)	72 (84)
	“Falsk preoperativ lokalisering av solitært adenom” (Falske positive)	1 (1)
	«Negativ/inkonklusiv preoperativ undersøkelse» (Falske negative)	13 (15)
	Totalt antall pasienter som har blitt undersøkt med ultralyd preoperativt	86 (100)
	Antall pasienter, blant de pasientene som preoperativt fikk gjennomført ultralydundersøkelse, som under operasjon fikk fjernet ett eller flere adenomer	85 (99)
Scintigrafi (n=79)	“Sann preoperativ lokalisering av solitært adenom” (Sanne positive)	60 (76)
	“Falsk preoperativ lokalisering av solitært adenom” (Falske positive)	1 (1)
	«Negativ/inkonklusiv preoperativ undersøkelse» (Falske negative)	18 (23)
	Totalt antall pasienter som har blitt undersøkt med scintigrafi preoperativt	79 (100)
	Antall pasienter, blant de pasientene som preoperativt fikk gjennomført scintigrafiundersøkelse, som under operasjon fikk fjernet ett eller flere adenomer	78 (99)

¹UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge

Tabell 4 - Dobbellokalisasjon med både ultralyd og scintigrafi ved preoperativ lokalisering blant alle pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=86).

Funn	Antall (prosent) blant alle pasientene i datasettet	Antall (prosent) blant pasientene som ble undersøkt med både ultralyd og scintigrafi
SP2 ²	59 (69)	59 (75)
FP2 ³	1 (1)	1 (1)
N/I2 ⁴	26 (30)	19 (24)
Totalt antall pasienter	86 (100)	79 (100)

¹UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge. ²SP2 = “Sann preoperativ lokalisering av solitært adenom” på begge modaliteter, både ultralyd og scintigrafi. ³FP2 = “Falsk preoperativ lokalisering av solitært adenom” på begge modaliteter, både ultralyd og scintigrafi. ⁴N/I2 = Negativ/inkonklusiv preoperativ undersøkelse på ultralyd og/eller scintigrafi.

Tabell 5 – Visuell framstilling av resultater av ultralyd- og scintigrafiundersøkelser for alle 86 pasienter som er operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021. Tabellen viser at scintigrafi kun oppdager adenom hos én pasient som ultralyd ikke fanger opp (nr. 82), mens ultralyd påviste adenom på korrekt plass hos åtte pasienter (nr. 7, 26, 31, 34, 65, 71, 74 og 86) som scintigrafi ikke påviste.

Pasient nr	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43				
Ultralyd	■	■	■		■	■	■	■	■		■	■	■			■	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■	■		
Scintigrafi	■	■	■	■	■	■		■	■		■	■	■		■	■	■	■			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Pasient nr	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86							
Ultralyd	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■		■	■		■		■	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
Scintigrafi	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■		■	■	■	■		■	■	■	■	■		■	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

¹UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge

Fargede felt: «Positiv preoperativ lokalisering av solitært adenom»

Blanke felt: «Negativ/inkonklusiv preoperativ undersøkelse»

Grå felt: Ikke gjennomført undersøkelse

Tabell 6 - Resultat av operasjon blant alle pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021, som man hadde tilgjengelig oppfølgingsdata på (n=79).

Resultat operasjon	Antall (prosent) blant alle pasientene i datasettet med tilgjengelig oppfølgingsdata (n=79)	Antall (prosent) ekskludert 14 pasienter som hadde fått gjennomført choline-PET (n=65)
Vellykket operasjon ²	72 (91)	61 (94)
Mislykket eller inadekvat operasjon ³	7 (9)	4 (6)
Totalt antall pasienter fulgt opp	79 (100)	65 (100)

¹UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge. ²Vellykket operasjon er definert som normokalsemi ved kontroll seks uker postoperativt eller ved første postoperative oppfølging. ³Mislykket eller inadekvat operasjon er definert som hyperkalsemi ved kontroll seks uker postoperativt eller ved første postoperative oppfølging.

Tabell 7 - Resultat av operasjon gruppert etter resultat av preoperative bildeundersøkelser blant pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021, som man hadde tilgjengelig oppfølgingsdata på (n=79).

		Resultat av operasjon blant alle pasientene som man hadde tilgjengelig oppfølgingsdata på (n=79)		
		Vellykket (n)	Mislykket eller inadekvat (n)	Totalt (n)
Ultralyd	Positiv undersøkelse	63	4	67
	N/I ³	9	3	12
	Totalt			79
Scintigrafi	Positiv undersøkelse	56	1	57
	N/I	11	4	15
	Totalt			72
Dobbeltlokalisasjon²	Ja	55	1	56
	Nei	17	6	23
	Totalt			79
Dobbeltlokalisasjon vs. én positiv preoperativ lokalisasjonsundersøkelse	Dobbeltlokalisasjon	55	1	56
	Én positiv preoperativ lokalisasjonsundersøkelse	9	3	12
	Totalt			68

¹UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge. ²Dobbeltlokalisasjon: Både ultralyd og scintigrafi lokaliserer samme solitære adenom ved preoperativ lokalisering. ³N/I = Negativ/inklusiv preoperativ undersøkelse.

Tabell 8 - Relativ risiko for mislykket operasjon gitt negativ/inkonklusiv preoperativ lokalisering sammenlignet med positiv preoperativ lokalisering blant alle pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 som man hadde tilgjengelig oppfølgingsdata på (n=79).

Preoperativ lokaliseringsmodalitet	RR ² for mislykket operasjon gitt N/I ³ preoperativ lokalisering sammenlignet med positiv preoperativ lokalisering (95 % KI ⁴)	P-verdi
Ultralyd	4,2 (1,07-16,40)	0,040
Scintigrafi	15,2 (1,83-126,16)	0,012
Dobbeltlokalisasjon ⁵	14,6 (1,86-114,69)	0,012
Dobbeltlokalisasjon vs. én positiv preoperativ undersøkelse	14,0 (1,59-123,31)	0,017

¹UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge. ²RR: Relativ risiko. ³N/I: Negativ/inkonklusiv preoperativ undersøkelse. ⁴KI: Konfidensintervall. ⁵Både ultralyd og scintigrafi lokaliserer samme solitære adenom ved preoperativ lokalisering.

Tabell 9 - Mann-Whitney U-test for sammenheng mellom preoperativ lokalisering og operasjonstid blant alle pasienter operert for primær hyperparatyroidisme ved UNN¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.202 med tilgjengelig informasjon om operasjonstid (n=82).

		Analyser gjort med alle 86 pasienter inkludert (n=82)					
		Operasjonstid (minutter)			Mann-Whitney U-test		
		Antall	Mean rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U	Z	p
Scintigrafi	Pos ²	58	32,56	1888,50	177,50	-3,99	<0,001
	N/I ³	17	55,56	961,50			
	Totalt	75					
Ultralyd	Pos	69	35,91	2477,50	62,50	-4,90	<0,001
	N/I	13	71,19	925,50			
	Totalt	82					
Dobbeltlokalisasjon⁴	Ja	57	34,11	1944,00	291,00	-4,25	<0,001
	Nei	25	58,36	1459,00			
	Totalt	82					

¹UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge. ²Pos: Positiv preoperativ lokalisering av solitært adenom ³N/I: Negativ/inkonklusiv preoperativ undersøkelse. ⁴Både ultralyd og scintigrafi lokaliserer samme solitære adenom ved preoperativ lokalisasjon.

Tabell 10 - Type paratyreoidaoperasjon utført blant alle pasienter operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=86).

Type eksplorasjon	Antall (prosent)
Fokuserte halsoperasjoner	30 (35)
Unilaterale halseksplorasjoner	48 (56)
– Planlagte unilaterale halseksplorasjoner	46
– Konverterte fra planlagt fokusert halsoperasjon	2
Bilaterale halseksplorasjoner	8 (9)
– Planlagte bilaterale halseksplorasjoner	6
– Konvertert fra planlagt fokusert halsoperasjon	1
– Konvertert fra planlagt unilateral halseksplorasjon	1
Totalt antall pasienter	86 (100)

¹UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge

Tabell 11 – Kjønn, alder, ionisert kalsiumverdi i serum preoperativt og ved første postoperative oppfølging, operasjonstid, type operasjon, type eksplorasjon og resultat av ultralyd- og scintigrafiundersøkelse blant de syv pasientene som var operert for primær hyperparatyreoidisme ved UNN¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021, og som hadde mislykket eller inadekvat operasjon².

Pasient nr	Kjønn	Alder (år)	Preoperativ ionisert kalsiumverdi i serum (mmol/L)	Ionisert kalsiumverdi i serum (mmol/L) ved første postoperative oppfølging	Operasjonstid (minutter)	Type operasjon	Type eksplorasjon	Resultat ultralydundersøkelse preoperativt	Resultat scintigrafiundersøkelse preoperativt
1	Kvinne	82	1,47	1,43	104	Primær-operasjon	Bilateral eksplorasjon	Identifiserte én patologisk kjertel, men forutså ikke multiglandulær sykdom	Ikke gjennomført
2	Kvinne	60	1,30	1,35	133	Primær-operasjon	Unilateral eksplorasjon	Negativ/inkonklusiv undersøkelse	Negativ/inkonklusiv undersøkelse
3	Kvinne	61	1,38	1,34	259	Reoperasjon	Unilateral eksplorasjon	Negativ/inkonklusiv undersøkelse	Negativ/inkonklusiv undersøkelse
4	Kvinne	57	1,48	1,34	46	Primær-operasjon	Fokusert operasjon	Sann preoperativ lokalisering av solitært adenom	Sann preoperativ lokalisering av solitært adenom
5	Kvinne	60	1,45	1,32	127	Primær-operasjon	Bilateral eksplorasjon	Negativ/inkonklusiv undersøkelse	Negativ/inkonklusiv undersøkelse
6	Kvinne	64	1,47	1,35	40	Primær-operasjon	Fokusert operasjon	Sann preoperativ lokalisering av solitært adenom	Negativ/inkonklusiv undersøkelse
7	Kvinne	30	1,40	1,36	70	Reoperasjon	Fokusert operasjon	Sann preoperativ lokalisering av solitært adenom	Ikke gjennomført

¹UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge. ²Mislykket eller inadekvat operasjon er definert som hyperkalsemi ved kontroll seks uker postoperativt eller ved første postoperative oppfølging.

Tabell 12 - Antall adenomer eksidert under operasjon og histologisk diagnose av eksidert vev blant alle pasienter operert for primær hyperparatyroidisme ved UNN¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=86).

Antall adenomer eksidert	Antall (prosent)
– Ett adenom	80 (93)
– To adenomer	4 (5)
– Tre eller flere (subtotal paratyreoidektomi)	1 (1)
– Ingen adenomer	1 (1)
Totalt antall pasienter	86 (100)
Histologisk diagnose av eksidert vev	Antall (prosent)
– Paratyreoidadenom	75 (87)
– Hyperplasi	9 (10)
– Normal kjertel	1 (1)
– Negativ eksplorasjon	1 (1)
Totalt antall pasienter	86 (100)

¹UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge

Tabell 13 - Bivirkninger og komplikasjoner etter operasjon blant alle pasienter operert for primær hyperparatyroidisme ved UNN¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=86).

Bivirkning/ komplikasjon	Dobbelt- lokalisasjon ²	Én positiv preoperativ lokalisasjonsundersøkelse	Negativ lokalisering ³	Totalt antall (prosent)
Hypokalsemi	5	1	1	7 (8)
Blødning	1		1	2 (2)
Sårinfeksjon			1	1 (1)
Tegn til skade på nervus laryngeus superior	1			1 (1)
Parese av n. recurrens	1			1 (1)
Ingen bivirkninger/komplikasjoner registrert				74 (86)
Totalt antall pasienter				86 (100)

¹UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge. ²Både ultralyd og scintigrafi lokaliserer samme solitære adenom ved preoperativ lokalisering. ³Ingen positive lokalisasjonsdiagnostiske undersøkelser preoperativt.

Tabell 14 – Demografi og preoperative diagnostiske data på alle pasienter som har blitt utredet for paratyreoideaadenom med choline-PET/CT eller MR ved UNN¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=57).

Alder (år), gjennomsnittsverdi og standardfeil		60 ± 1,92
Kjønn, antall (prosent)	Kvinne	44 (77)
	Mann	13 (23)
Symptomer, antall (prosent)	Tretthet	29 (57)
	Osteoporose/osteopeni	29 (57)
	Nyrestein/nefrokalsinose	7 (14)
	Nevropsykiatriske symptomer ²	12 (24)
	Mageplager ³	7 (14)
	Muskelverk/-svakhet	12 (24)
	Ingen	5 (10)
Preoperativ S-Ca ionisert (mmol/L) for opererte pasienter (n=33)⁴, gjennomsnittsverdi og standardfeil		1,42 ± 0,016
Henvissende sykehus, antall (prosent)	UNN eller NLSH ⁵	42 (74)
	OUS ⁶ eller sykehus tilknyttet Helse Sør-Øst	15 (26)
Diagnose, antall (prosent)	Primær hyperparatyreoidisme	46 (81)
	Sekundær/tertiær hyperparatyreoidisme	6 (11)
	Litiumindusert hyperparatyreoidisme	1 (2)
	Usikker diagnose	4 (7)
Tidligere operert vs. ikke tidligere operert, antall (prosentandel)	Tidligere operert	25 (44)
	Ikke tidligere operert	30 (52)
	Mangler informasjon om gjennomgått tidligere operasjon eller ikke	2 (4)

¹UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge. ²Innenfor nevropsykiatriske symptomer var depresjon, nedsatt hukommelse, konsentrasjonsvansker og kognitiv svikt oppgitt/registrert. ³Innenfor mageplager var magesmerter og obstipasjon oppgitt/registrert. ⁴Gjennomsnittlig preoperativ ionisert kalsiumverdi i serum

(S-Ca) er beregnet for pasientene som er opererte (n=34). Informasjon om preoperativ ionisert S-Ca manglet for én av de opererte pasientene. ⁵NLSH: Nordlandssykehuset. ⁶OUS: Oslo Universitetssykehus.

Tabell 15 – Klassifisering av funn ved choline-PET, ultralyd og scintigrafi som grunnlag for beregning av testegenskaper blant alle pasienter som har blitt utredet for paratyreoideaadenom med choline-PET/CT eller MR ved UNN¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=57).

		Antall (prosent)
Funn choline-PET undersøkelse blant alle pasientene i datasettet (n=57) – klassifisert preoperativt	Sikkert positivt funn ³	45 (79)
	Usikkert funn	6 (11)
	Negativ undersøkelse	6 (11)
Choline-PET-resultater blant opererte pasienter (n=34) – klassifisert postoperativt	Sann preoperativ lokalisering (Sanne positive)	30 (88)
	Falsk preoperativ lokalisering (Falske positive)	1 (3)
	Negativ preoperativ undersøkelse (Falske negative)	3 (9)
	Antall pasienter som under operasjon fikk fjernet ett eller flere adenomer	33 (97)
Ultralydresultater blant opererte pasienter (n=34) – klassifisert postoperativt	Sann preoperativ lokalisering (Sanne positive)	23 (68)
	Falsk preoperativ lokalisering (Falske positive)	2 (6)
	Negativ preoperativ undersøkelse (Falske negative)	9 (26)
Scintigrafi-resultater blant opererte pasienter (n=33)² – klassifisert postoperativt	Sann preoperativ lokalisering (Sanne positive)	12 (36)
	Falsk preoperativ lokalisering (Falske positive)	2 (6)
	Negativ preoperativ undersøkelse (Falske negative)	19 (58)

¹UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge. ²Blant de opererte/behandlede pasientene var det én pasient som ikke hadde fått gjennomført scintigrafiundersøkelse. ³Deteksjonsraten til choline-PET ble definert som andelen undersøkelser med sikkert positivt funn dividert med antall undersøkte pasienter.

Tabell 16 - Suksessrate av operasjon/behandling blant de opererte/behandlede¹ pasientene blant alle pasienter som har blitt utredet for paratyreoideaadenom med choline-PET/CT eller MR ved UNN² Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021, som man hadde tilgjengelige oppfølgingsblodprøver på (n=30).

Resultat operasjon/behandling	Antall (prosent)
Vellykket operasjon/behandling ³	26 (87)
Mislykket eller inadekvat operasjon/behandling ⁴	4 (13)
Totalt antall pasienter fulgt opp	30 (100)

¹Trettifire av pasientene var opererte, mens én pasient fikk etanolbehandling målrettet mot én paratyreoideaekjertel lokalisert med choline-PET i forkant. Postoperative langtidsprøver var tilgjengelig hos 30 av disse 35 pasientene. ²UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge. ³Vellykket operasjon/behandling er definert som normokalsemi ved kontroll seks uker postoperativt eller ved første postoperative oppfølging. ⁴Mislykket eller inadekvat operasjon er definert som hyperkalsemi ved kontroll seks uker postoperativt eller ved første postoperative oppfølging.

Tabell 17 - Type peroperativ eksplorasjon blant alle pasienter som har blitt utredet for paratyreoideaadenom med choline-PET/CT eller MR ved UNN¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 og som er opererte (n=34).

Type eksplorasjon	Antall (prosent)
Fokusert operasjon	19 (56)
Unilateral eksplorasjon	4 (12)
Bilateral eksplorasjon	11 (32)
Totalt antall opererte pasienter	34 (100)

¹UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge

Tabell 18 - Antall adenomer lokalisert preoperativt blant alle pasienter som har blitt utredet for paratyreoideaadenom med choline-PET/CT eller MR ved UNN¹ Tromsø i perioden 01.01.2019-31.12.2021 (n=57).

Antall adenomer lokalisert preoperativt (n=57)	Antall (prosent)
– Ett solitært adenom	34 (60)
• Intratyroidale adenomer	4
– To adenomer	9 (16)
– Tre adenomer eller firekjertelsykdom	8 (14)
– Ingen adenomer	6 (11)
Antall undersøkte pasienter	57 (100)

¹UNN: Universitetssykehuset Nord-Norge

