

Billeddiagnostik ved primær hyperparatyroidisme

Overlæge Finn N. Bennedbæk & overlæge Laszlo Hegedüs

Amtssygehuset i Herlev, Medicinsk endokrinologisk Afdeling J, og Odense Universitetshospital, Medicinsk endokrinologisk Afdeling M

Der er hverken national eller international konsensus om nødvendigheden af præoperativ billeddiagnostik ved biochemisk primær hyperparatyroidisme (PHPT). Dog er der enighed om at anvende lokaliseringsprocedurer i udredning af patienter, der er henvist til reoperation pga. persisterende eller recidiverende PHPT, samt hos patienter, som tidligere har fået foretaget indgreb på gl. thyreoidea. Da PHPT er forårsaget af et solitært adenom hos 85-90%, er der de seneste år øget fokus på minimalt invasive indgreb som forudsætter sikker præoperativ lokalisation.

Sestamibiskintigrafi og ultralyd (UL) er de mest anvendte metoder og anses for at have størst diagnostisk værdi. I lyset af en åbenlys manglende »bedste test« for præoperativ lokalisation er flere ikkeinvasive teknikker introduceret, herunder computertomografi (CT), magnetisk resonans (MR)-skanning, positronemissionstomografi (PET) samtidig med en stadig videreudvikling af en række nuklearmedicinske teknikker.

Sestamibiskintigrafi kan give information om lokalisation af abnormt parathyroideavæv (hals vs. mediastinum og højre vs. venstre), men ikke om anatomiske detaljer. Teknikken baseres på brug af en perfusionsmarkør hvis optagelse er afhængig af flow og mitokondriehold i parathyroideavævet og påvisning tillige afhængig af vævets størrelse, hvorfor normale kirtler ikke kan erkendes visuelt.^{99m}Tc sestamibi foretrækkes i dag af de fleste enten ved en kombineret subtraktionsprocedure med ^{99m}Tc-pertechnetat, ¹²³I eller alene. Sestamibiskintigrafi kombineret med nyere teknik *single photon emission tomography* (SPECT) med 1-, 2- eller 3-hovedet gammakamera giver mulighed for bedre topografisk lokalisation af selv små parathyroideaadenomer. Denne metode har højere sensitivitet end den konventionelle planare teknik [1]. Den diagnostiske sensitivitet falder med størrelsen af parathyroideakirtlen og kirtler mindre end 500 mg kan kun vanskeligt erkendes visuelt. Dette er væsentligt, da den kliniske præsentationsform af PHPT har ændret sig meget over de seneste 30 år med udvikling af sensitive assays til måling af ioniseret calcium og hyppigere screening og deraf følgende tidlig diagnostik af mild PHPT, dvs. mindre parathyroideaadenomer på diagnosetidspunktet. Den mest almindelige årsag til falsk positive skintigrafier er nodøs struma. I et dansk studie fra 1996 omfattende 29 patienter med PHPT fandtes en diagnostisk specificitet på 88% [2] sammenlignet med tal på 90-100% i nyere studier.

UL kan give præcis information om morfologi og lokalisation af abnormt parathyroideavæv, men metoden er operatørafhængig, og adenomer i mediastinum eller retrosofagealt kan ikke erkendes visuelt. Endoskopisk transsofageal UL kan i disse tilfælde være af værdi, men har ikke vundet indpas som rutineundersøgelse. Den mest almindelige årsag til falsk positive sonografiske fund er koeksisterende nodøse forandringer i gl. thyreoidea hvor supplerende UL-vejledt finnåls cytologi kan give diagnostisk afklaring. Også andre strukturer som lymfeknuder, øsofagus, kar etc. kan fejltolkes som en forstørret parathyroideakirtel. Den rapporterede diagnostiske specificitet varierer betydeligt (40-100%), men er dog i nyere studier generelt større end 90%, men på den anden side generelt lavere end for sestamibiskintigrafi og kan yderligere forbedres ved kombination med sestamibiskintigrafi. Hvis UL suppleres med farve-Doppler kan den diagnostiske sikkerhed øges. Ved manglende typiske flowkarakteristika kan undersøgelsen suppleres med injektion af galaktosebaseret kontraststof (*micro-bubbles*), men værdien af sidstnævnte er fortsat uafklaret [3]. Nyere studier viser endvidere, at intraoperativ brug af UL kan facilitere minimalt invasiv parathyroidektomi og overflødig gøre intraoperativ brug af sestamibiskintigrafi [4].

CT og MR giver ligesom UL morfologiske informationer, men kan modsat UL også give mulighed for visuelt at erkende mediastinum superior og ektopiske parathyroidealokalisationer (8-13%). Sensitiviteten ved CT afhænger dog af vaskulariseringen af parathyroideavævet og kontrastenhancement sammenlignet med det omgivende vævs, hvilket er en mulig fejlkilde ved differentiering mellem et parathyroideaadenom og andre anatomiske strukturer med samme densitet. I et nyere studie [5] blev CT anvendt komplementært ved inkonklusive resultater af UL-undersøgelser og/eller sestamibiskintigrafi, hvorved man ved CT korrekt kunne identificere 86% af adenomerne. MR synes bedre egnet med baggrund i muligheden for at karakterisere patologisk væv i intensitet på T1- og T2-vægtede billeder og med mulighed for tredimensionel rekonstruktion. Sensitiviteten for MR er 50-90%, altså tæt på den, der kan opnås med sestamibiskintigrafi, men specificiteten for MR er lavere. MR har også i flere studier vist sig at være ligeværdig med sestamibiskintigrafi som præoperativ lokalisationsprocedure ved recidiv af eller persisterende PHPT. Imidlertid baserer de overbevisende tal for sensitivitet og positiv prædiktiv værdi sig ofte på retrospektive opgørelser. Der er dog flere begrænsninger ved MR bl.a. manglende signalintensitetskarakteristika i op til 30-40% af parathyroideaadenomerne, og endnu foreligger kun få data på værdien af supplerende kontrast indgift i disse tilfælde. Endvidere, som for CT, kan thyroideanoduli og lymfeknuder udgøre fejlkilder, og derudover kan vejtrækning og synkning medføre bevægel-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

sesartefakter. 3-D MR-angiografi har en begrænset værdi pga. den veludtalte vaskularisering i regionen. CT eller MR kan således overvejes som komplementære billeddiagnostiske modaliteter ved ikkediagnostisk UL og/eller sestamibiskintigrافي, men har overvejende en plads ved recidiv eller persisterende PHPT efter tidligere operation.

Nogle forfattere argumenterer for brug af to præoperative billeddiagnostiske lokaliseringsprocedurer for at reducere morbiditet ikke mindst i lyset af, at mediastinotomi er påkrævet hos ca. 20% eller flere ved behandlingssvigt efter primæroperation. Et svensk studie, om end retrospektivt, peger på det omkostningseffektive ved at bruge sestamibiskintigrافي sammen med venøs sampling til »quick-måling« af serum-parathyroideahormon (PTH) før reoperation hos patienter med recidiv eller persisterende PHPT [6]. Det er endvidere vist, at et fald i serum-PTH på mere end 50% (i forhold til udgangsværdien) 10 min efter fjernelse af et adenom er en indikator for komplet fjernelse af det hyperfungerende parathyroidea-væv med en positiv prædiktiv værdi tæt på 100%. Imidlertid mangler nyere omkostningsanalyser baseret på prospektive studier for de forskellige protokoller, som inkluderer præoperative lokaliseringsmetoder og succesrate, og mortaliteten synes ikke adskille sig væsentligt fra den, man finder ved konventionel bilateral halseksploration uden forudgående ekstensiv præoperativ billeddiagnostik [7]. I en metaanalyse fra 1998 peges der dog på en væsentlig omkostningsreduktion ved konsekvent brug af parathyroideaskintigrافي, forudsat det resulterer i konsekvent minimalt invasiv kirurgi i de egnede tilfælde [8].

Præliminære studier med anvendelse af PET til vurdering af den regionale optagelse af fluorodeoxyglukose (FDG) i hyperfungerende parathyroidea-væv har vist lovende resultater. I et studie identificeredes korrekt 79% af parathyroideaadenomerne, men kun 29% af de hyperplastiske kirtler hos 20 patienter med recidiverende eller persisterende PHPT efter tidligere halseksploration [9]. Et andet og nyere PET-studie, der omfattede højt selekterede patienter, med anvendelse af ¹¹C-metionin har vist en diagnostisk sensitivitet på 90% ved inkonklusiv sestamibiskintigrافي hos patienter med efterfølgende verificeret adenom eller karcinom [10].

Udviklingen af integrerede PET/CT-skannere giver mulighed for fusion af anatomiske og funktionelle billedmodaliteter og har vist sin styrke inden for onkologien og kan i fremtiden vise sig værdifuld og supplere eller muligvis erstatte eksisterende teknikker i identifikationen af parathyroideaadenomer. På samme måde har hybridssystemer med SPECT/CT med fusion af funktionelle og strukturelle billeddannende oplysninger undergået en stadig højteknologisk udvikling, som sammenlignet med teknikkerne hver for sig øger den diagnostiske anvendelighed inden for cancerdiagnostik. Den endelige placering af disse hybridteknikker inden for præoperativ lokaliseringsdiagnostik ved PHPT må afvente komparative studier. Foreløbig begrænses brugen af CT, MR og i sær-

deleshed PET, PET/CT og SPECT/CT dog i væsentlig grad af pris og tilgængelighed.

Med udviklingen af minimalt invasive operationsteknikker samt interventionelle UL-teknikker (ethanol og laserablation) bliver korrekt lokaliseringsdiagnostik af stigende betydning. Med baggrund i pris og tilgængelighed er kombinationen af ^{99m}Tc-sestamibiskintigrافي med subtraktionsteknik og SPECT samt supplerende ultralyd det optimale for rutineidentifikation mhp. efterfølgende minimalt invasiv halseksploration ved konkordante fund og almindelig halseksploration mhp. operativ identifikation af fire gll. parathyroidea ved diskordante resultater af de to billeddiagnostiske modaliteter. Den diagnostiske sikkerhed for UL eller Doppler-UL som eneste præoperative lokaliseringsprocedure er ikke tilstrækkelig høj og anbefales derfor kombineret med nuklearmedicinsk funktionstest. Ved minimalt invasiv adgang og manglende peroperativ identifikation af forventet parathyroideaadenom kan intraoperativ UL og/eller peroperativ måling af serum-PTH inkluderes alternativt fortsættes med bilateral halseksploration. CT og specielt MR kan give værdifuld og ofte komplementær information ved recidiv eller persisterende hyperkalcæmi efter primæroperation og specielt ved ektopisk parathyroidea-væv [2]. Introduktion af nyere teknikker som bl.a. PET/CT bør forudgås af komparative studier, og forudsætningerne i Danmark er til stede med baggrund i et allerede etableret tæt samarbejde mellem kirurger, nuklearmedicinere og endokrinologer.

Korrespondance: Finn Noe Bennedbak, Medicinsk endokrinologisk Afdeling J, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev. E-mail: finobe01@herlevhosp.kbhamt.dk

Antaget: 3. december 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Schachter PP, Issa N, Shimonov M et al. Early, postinjection MIBI-SPECT as the only preoperative localizing study for minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* 2004;139:433-7.
- Zimmermann-Belsing T, Møllerup CL, Rabøl A et al. Præoperativ scintigrafisk lokalisation af hyperfungerende parathyroideakirtler *Ugeskr Læger* 1996; 158:1827-31.
- Mazzeo S, Caramella D, Marcocci C et al. Contrast-enhanced Doppler ultrasonography in suspected parathyroid lesions. *Acta Radiol* 2000;41:412-6.
- Kell MR, Sweeney KJ, Moran CJ et al. Minimally invasive parathyroidectomy with operative ultrasound localization of the adenoma. *Surg Endosc* 2004;18:1097-8.
- Gross ND, Weissman JL, Veenker E et al. The diagnostic utility of computed tomography for preoperative localization in surgery for hyperparathyroidism. *Laryngoscope* 2004;114:227-31.
- Nilsson B, Fjalling M, Klingenstein H et al. Effects of preoperative parathyroid localisation studies on the cost of operations for persistent hyperparathyroidism. *Eur J Surg* 2001;167:587-91.
- Allendorf J, Kim L, Chabot J et al. The impact of sestamibi scanning on the outcome of parathyroid surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3011-4.
- Denham DW, Norman J. Cost-effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of operative procedure. *J Am Coll Surg* 1998;186:293-304.
- Neumann DR, Esselstyn CB Jr, MacIntyre WJ et al. Regional body FDG-PET in postoperative recurrent hyperparathyroidism. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:25-8.
- Otto D, Boerner AR, Hofmann M et al. Pre-operative localisation of hyperfunctional parathyroid tissue with ¹¹C-methionine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1405-12 (Epub online 29. July 2004).