




Uspješnost kirurškog liječenja primarnog hiperparatireoidizma uz intraoperativno mjerenje PTH – iskustvo jednog centra

Efficacy of surgical treatment of primary hyperparathyroidism using intraoperative PTH monitoring – one center experience

Marija Pastorčić Grgić¹ , Pavao Perše², Boris Stubljar², Ljiljana Mayer³, Vesna Ramljak⁴, Mihaela Gaće³, Zvezdana Špacir Prskalo³, Sanja Langer³

¹Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“

²Odjel kirurgije glave i vrata, Zavod za kiruršku onkologiju, Klinika za tumore, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“

³Odjel za medicinsku biokemiju, Klinika za tumore, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“

⁴Odjel za onkološku patologiju i kliničku citologiju Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“

Deskriptori

PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM – kirurgija;
PARATIREIDEKTOMIJA;
PARATIREOIDNI HORMON – u krvi;
INTRAOPERACIJSKO PRAĆENJE;
KALCIJ – u krvi; ISHOD LIJEČENJA

Descriptors

HYPERPARATHYROIDISM, PRIMARY – surgery;
PARATHYROIDECTOMY;
PARATHYROID HORMONE – blood;
MONITORING, INTRAOPERATIVE;
CALCIUM – blood; TREATMENT OUTCOME

SAŽETAK. *Uvod:* Primarni hiperparatireoidizam liječi se kirurški. Opseg i uspješnost operacije ovise o točnosti prepoznavanja lokalizacije patološki promijenjene žlijezde dijagnostičkim pretragama prije operacije te o intraoperativnoj potvrdi uklanjanja izvora povišene koncentracije PTH. *Materijali i metode:* Učinjena je retrospektivna analiza bolesnika s dijagnozom primarnog hiperparatireoidizma liječenih u Klinici za tumore u periodu od 2012. do 2019. Godine. Uključena su 54 bolesnika s dijagnozom primarnog hiperparatireoidizma, jedna bolesnica operirana je dva puta. Raspon normalnih koncentracija intaktnog PTH je 15 – 65 pg/mL, a ukupnog kalcija 2,14 – 2,53 mmol/L. Preoperativna koncentracija PTH mjerena je nakon uvoda u opću anesteziju. Intraoperativna koncentracija PTH mjerena je 15 minuta nakon vađenja žlijezde koju smo smatrali zahvaćenom. Kriterij uspješno učinjene operacije bio je pad koncentracije PTH veći od 50% u odnosu na početnu vrijednost. U slučaju izostanka pada koncentracije PTH, prema odluci kirurga, a ovisno o intraoperativnoj situaciji, operacija je produžena traženjem zahvaćene žlijezde, te ponavljanjem mjerenjem. *Rezultati:* Prosječna koncentracija PTH prije operacije bila je 117,4 (39,6 – 305,4) pg/mL, a ukupnog kalcija 2,75 (2,45 – 3,15) mmol/L. Prosječna koncentracija intraoperativnog PTH bila je 35,6 (8,1 – 198,6) pg/mL. Intraoperativne vrijednosti bile su 67,6% manje u odnosu na preoperativne. Kod 44 bolesnika bilo je dovoljno jedno intraoperativno mjerenje koncentracije PTH, dok je kod 11 bolesnika bilo potrebno više mjerenja. Prosječna koncentracija ukupnog kalcija šest mjeseci nakon operacije bila je 2,39 (1,96 – 2,7) mmol/L. Primjenom intraoperativnog određivanja PTH postignuta je uspješnost operacije kod 53 bolesnika (98,14%). Određivanje intraoperativnog pada koncentracije PTH ima visoku osjetljivost 88,7% i pozitivnu prediktivnu vrijednost 97,9%. *Zaključak:* Intraoperativna potvrda pada koncentracije PTH povećava uspjeh kirurškog liječenja primarnog hiperparatireoidizma, posebno u skupini bolesnika s multiglandularnom bolesti. Zaključak je temeljen na skupini bolesnika kod kojih je bilo potrebno više od jednog određivanja intraoperativnog PTH.

SUMMARY. *Introduction:* Primary hyperparathyroidism is treated surgically. The extent and efficacy of surgery depend on the precision of preoperative diagnostic localization and intraoperative confirmation of high PTH source removal. *Materials and methods:* Retrospective analysis was performed. We included patients treated in the University Hospital for Tumors between 2012 and 2019. Fifty-four patients with primary hyperparathyroidism were included, of whom one patient had two surgeries. Normal range for intact PTH is 15–65 pg/mL, and for calcium 2.14–2.53 mmol/L. Preoperative PTH was measured after general anesthesia induction. Intraoperative PTH was measured 15 minutes after the suspected gland removal. PTH decrease more than 50% of the initial value was considered a proof of sufficient surgery. In cases of persistent PTH levels, according to surgeons' decision, based on the intraoperative finding, surgery was extended to find the altered gland and to repeat intact PTH level measuring. *Results:* Average preoperative PTH value was 117.4 (39.6–305.4) pg/mL and calcium 2.75 (2.45–3.15) mmol/L. Average intraoperative PTH value was 35.6 (8.1–198.6) pg/mL. Intraoperative value was 67.6% lower than preoperative. In 44 patients one intraoperative PTH measurement was sufficient, and in 11 patients more than one measurement was needed. Average calcium value six months after surgery was 2.39 (1.96–2.7) mmol/L. Surgery with intraoperative PTH monitoring was successful in 53 patients (98.14%). Intraoperative PTH decrease has high sensitivity (88.7%) and positive predictive value (97.9%). *Conclusion:* Intraoperative PTH monitoring increases the efficacy of surgical treatment of primary hyperparathyroidism, especially in the group of patients with multiglandular disease. The conclusion is based on the group of patients with more than one intraoperative PTH measurement.

Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Marija Pastorčić Grgić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-3405-3675>

Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, e-pošta: marija_pastgrgic@yahoo.com

Primljeno 2. svibnja 2023., prihvaćeno 27. studenoga 2023.

Primarni hiperparatireoidizam je autonomno pojačano stvaranje i izlučivanje paratireoidnog hormona (PTH) u patološki promijenjenoj doštitnoj žlijezdi. Radi se o bolesti koja je česta, ali je zbog nespecifične kliničke manifestacije nedovoljno prepoznata i liječena. Incidencija u Europi je 20 na 100.000 stanovnika godišnje, a prevalencija 21/1.000 kod žena u dobi između 55 i 75 godina.¹

Jedini konačni način liječenja jest operativno odstranjenje patološki promijenjene doštitne žlijezde. Brojni su čimbenici o kojima ovisi uspješnost operacije: varijabilnost u broju i poziciji žlijezda, stanja koja imaju slične laboratorijske nalaze, interpretacija lokalizacijskih dijagnostičkih metoda, različite kirurške tehnike, rizik postojanja multiglandularne bolesti, sličnost različitih promjena u patohistološkoj slici te interpretacija postoperativnih nalaza.

Osnovna je osobina bolesti hiperkalcemija uz povišenu koncentraciju PTH.^{2,3} Dijagnoza se postavlja temeljem laboratorijskih nalaza. U obradu je važno uključiti denzitometriju kostiju i pretrage mokraćnog sustava, kako bismo prepoznali bolesnike sa sistemskim posljedicama bolesti.^{2,3}

Operacija je indicirana kod svih simptomatskih bolesnika. Kod asimptomatskih bolesnika indicirana je za mlađe od 50 godina, s vrijednostima ukupnog Ca > 2,85 mmol/L te utvrđenim posljedicama u koštanom i mokraćnom sustavu.⁴

Kontinuirano praćenje povišenih vrijednosti PTH i ukupnog kalcija (Ca) i nakon operacije znači neuspjeh, što je posljedica ili neprepoznavanja zahvaćene žlijezde intraoperativno ili neprepoznate multiglandularne bolesti. Komplikacijom, ali i neuspjehom smatra se i postoperativni hipoparatireoidizam, što je posljedica odstranjivanja svih žlijezda ili disfunkcije jedine žlijezde ostavljene kod multiglandularne bolesti.

U kirurškom pristupu danas prevladava ciljano ili minimalno invazivna operacija u odnosu na bilateralnu eksploraciju vrata, sukladno većoj učestalosti bolesti jedne žlijezde u odnosu na multiglandularnu zahvaćenost.⁵

Za planiranje minimalno invazivne operacije neophodne su lokalizacijske pretrage. Osnovne su ultrazvuk vrata i scintigrafija sestamibijem. Podudarnost nalaza ultrazvuka i scintigrafije ima pozitivnu prediktivnu vrijednost od 97% u određivanju strane zahvaćene žlijezde.⁶ Ultrazvučni pregled može se nadopuniti punkcijom s citološkom analizom i/ili mjerenjem koncentracije PTH u punktatu. Punkciji pod kontrolom ultrazvuka dostupne su samo povećane, odnosno patološki promijenjene žlijezde. U standardno obojenom citološkom preparatu važno je razlikovati stanice doštitne žlijezde od stanica štitne žlijezde. Poseban problem predstavljaju doštitne žlijezde smještene unutar režnja štitnjače. Za prepoznavanje stanica doštitne žli-

jezde koriste se tehnike identifikacije neurosekretornih granula. Stanice doštitne žlijezde pokazuju pozitivnu imunocitokemijsku reakciju na PTH ili kromogranin A, a negativnu na tireoglobulin i kalcitonin. Morfološke karakteristike lezije doštitne žlijezde jesu gusti nuklearni kromatin i gubitak uobičajene arhitekture u staničnim grupama te odsutnost karakterističnih odlika tkiva štitnjače kao što su koloid, makrofagi i folikularne strukture.⁷ Prema literaturi samo ponekad je moguće razlikovati adenome, kod kojih se u razmazu nalaze stanice s izraženim polimorfizmom, anizocitozom i poikilocitozom stanica i jezgara od hiperplazije, gdje prevladava monomorfna slika.⁷

Multiglandularnu bolest teško je prepoznati prije operacije. Prediktori postojanja multiglandularne bolesti indirektni su, a uključuju negativan nalaz scintigrafije sestamibijem, prisutnost dijabetesa te povišene vrijednosti osteokalcina.⁸

Kako bi se povećala uspješnost minimalno invazivnih operacija razvijene su metode za potvrđivanje odstranjenja patološki promijenjene žlijezde. Jedna je od takvih metoda intraoperativno mjerenje intaktnog PTH. Poluživot PTH u cirkulaciji je oko četiri minute, što ga čini idealnim mjerljivim pokazateljem uspješnosti operacije. Koncentracija PTH mjeri se na početku operacije te 15 minuta nakon vađenja zahvaćene žlijezde. Ako se koncentracija PTH smanji za više od 50% u odnosu na prvo mjerenje smatramo da je uklonjen izvor povišenog PTH, a ako ne dođe očekivanog smanjenja vrijednosti PTH sumnja se na ostatnu bolest.⁹

Dugoročni rizik perzistentnoga ili recidivnoga primarnog hiperparatireoidizma jest oko 5%.¹⁰ Ako hiperkalcemija postoji šest mjeseci nakon operacije radi se o perzistentnom primarnom hiperparatireoidizmu. Recidivni primarni hiperparatireoidizam ponovna je pojava povišenih vrijednosti PTH i Ca više od šest mjeseci nakon operacije. Uvođenje preciznih prijeoperacijskih lokalizacijskih pretraga i intraoperativne potvrde učinkovitog odstranjenja zahvaćene žlijezde omogućilo je smanjenje opsega operacije, bez povećanja rizika perzistentnog i recidivnog hiperparatireoidizma.¹¹

U centrima s velikim brojem operacija uspješnost ciljanih operacija je 95 – 98% uz stopu komplikacija 1 – 3%.¹²

Materijali i metode

Proveli smo retrospektivno istraživanje. Uključeni su bolesnici operirani zbog primarnog hiperparatireoidizma kod kojih smo koristili metodu intraoperativnog određivanja intaktnog PTH. Svi bolesnici operirani su u Klinici za tumore u periodu od 2012. do 2019. godine. Uvjeti za uključivanje bili su dijagnoza primarnog hiperparatireoidizma, dostupnost podata-

ka o učinjenim lokalizacijskim pretragama, dostupnost nalaza PTH i Ca prije operacije, intraoperativnog PTH te Ca šest mjeseci nakon operacije.

Učinjene lokalizacijske pretrage bile su UZV, punkcija pod kontrolom UZV-a (citološka analiza i analiza PTH u punktatu) i scintigrafija sestamibijem. Za svakog bolesnika evidentiran je broj učinjenih lokalizacijskih pretraga s jednoznačnim nalazom (0 – 4).

Početna (preoperativna) koncentracija PTH mjerenja je neposredno po uvodu u opću anesteziju. Intraoperativni PTH određivan je 15 minuta nakon vađenja žlijezde koju smo smatrali zahvaćenom. Za oba mjerenja korištena je ista metoda. Pad PTH veći od 50% u odnosu na početnu vrijednost smatran je potvrdom učinkovito učinjene operacije. Prema odluci kirurga, a ovisno o intraoperativnoj situaciji, u slučaju izostanka pada vrijednosti PTH operacija je produljena traženjem zahvaćene žlijezde te ponavljanjem vađenjem krvi i određivanjem koncentracije PTH.

Uzorak za mjerenje intaktnog PTH jest puna periferna venska krv izvađena u epruvete koje kao protuzgrušavajući aditiv sadrže K2 EDTA. Predanalitičko vrijeme je reducirano centrifugiranjem na 10.000 okretaja u minuti u trajanju od svega dvije minute. Nakon toga se izuzima supernatant plazme u kojoj se mjeri koncentracija PTH na imunokemijskom analizatoru. Intaktni PTH određen je metodom elektrochemoluminescencije na imunokemijskom analizatoru *Cobase411* tvrtke *Roche* koristeći reagense, kalibratore i kontrolne uzorke proizvođača. Pritom se koriste streptavidinom obložene mikropartikle i monoklonsko protutijelo (s biotinom) na koje se veže kompleks s rutenijem u sekundarnoj indikatorskoj reakciji. Intenzitet elektrokemiluminiscencije stvorenog kompleksa izravno je proporcionalan koncentraciji PTH u uzorku. Ukupni kalcij mjeren je standardnom preporučenom metodom na automatskom analizatoru. Laboratorij kontinuirano koristi dva neovisna sustava kontrole kvalitete: *CroQalm* (Hrvatsko društvo medicinske biokemije i laboratorijske medicine) i *Labquality* (Helsinki, Finska). Raspon normalnih koncentracija našeg laboratorija za PTH je 15 – 65 pg/mL, a za Ca 2,14 – 2,53 mmol/L.

Ukupno vrijeme od vađenja zahvaćene žlijezde do nalaza intraoperativnog PTH jest oko trideset minuta. Prvih petnaest minuta je čekanje do trenutka vađenja krvi, pet minuta za transport uzorka do laboratorija i deset minuta za izradu nalaza. Svako ponavljanje intraoperativnog PTH produljuje operaciju za trideset minuta.

Svi prikupljeni podatci obrađeni su deskriptivnim statističkim metodama. Testirana je razlika u broju učinjenih određivanja intraoperativnog PTH između skupine bolesnika bez nedvosmislene lokalizacijske pretrage ili samo s jednom i skupine bolesnika s jedno-

značnim nalazima dviju i više lokalizacijskih pretraga, X² testom, te je ispitana osjetljivost i specifičnost testa.

Rezultati

Uključena su 54 bolesnika s dijagnozom primarnog hiperparatiroidizma. Jedna bolesnica operirana je dva puta. Svi bolesnici operirani su uz korištenje metode intraoperativnog određivanja PTH.

Prosječna dob bolesnika bila je 55 godina, raspon od 34 do 88 godina. Bilo je 48 (87,3%) žena i 7 (12,7%) muškaraca.

Kod svih bolesnika prije operacije određivane su koncentracije PTH i Ca. Prosječna koncentracija PTH prije operacije bila je 117,4 (39,6 – 305,4) pg/mL, a Ca 2,75 (2,45 – 3,15) mmol/L.

Za svakog bolesnika određen je broj učinjenih lokalizacijskih pretraga prije operacije.

Kod šestero bolesnika nije bila poznata lokalizacija zahvaćene žlijezde prije operacije. Kod petero bolesnika bila je indicirana operacija štitnjače, preoperativno je laboratorijski postavljena dijagnoza primarnog hiperparatiroidizma, a ultrazvučno nije bila jasna lokalizacija zahvaćene žlijezde. Kod jedne bolesnice učinjeni su i UZV i scintigrafija sestamibijem, ali nije bilo moguće lokalizirati zahvaćenu žlijezdu, te je učinjena obostrana eksploracija.

Kod dvadeset bolesnika, kod kojih je dijagnoza bila potvrđena povišenim vrijednostima PTH i Ca, imali smo jednoznačan nalaz ili ultrazvučno ili na scintigrafiji sestamibijem.

Kod 21 bolesnika imali smo dva nedvosmislena nalaza pretrage ili UZV s punkcijom (ili citološka analiza ili PTH u punktatu) ili UZV (bez punkcije) i scintigrafiju sestamibijem.

Sedmero bolesnika imalo je jasnu lokalizaciju s trima pretragama: UZV s punkcijom (ili citološka analiza ili PTH u punktatu) i scintigrafija sestamibijem.

Samo jedna bolesnica imala je lokalizaciju zahvaćene žlijezde točno opisanu svim dostupnim pretragama: UZV-om s punkcijom (citološka analiza i PTH u punktatu) i scintigrafijom sestamibijem.

Kod 22 bolesnika bila je prisutna i bolest štitnjače, te je u istoj operaciji učinjena i potrebna operacija štitnjače.

Prosječna koncentracija intraoperativnoga intaktnog PTH bila je 35,6 (8,1 – 198,6) pg/mL. Intraoperativne vrijednosti bile su 67,6% manje u odnosu na preoperativne. Kod 44 bolesnika PTH je intraoperativno određen samo jednom, kod desetero bolesnika bila su potrebna dva određivanja, a kod jednog tri. Visoku intraoperativnu koncentraciju PTH (198,6 pg/mL) zabilježili smo kod bolesnice s adenomom veličine 40 mm, smještenim iza jednjaka. Prvog postoperativnog dana koncentracija PTH bila je 10,24 pg/mL.

U ovoj skupini bolesnika nije zabilježen slučaj jatrogenog hipoparatiroidizma.

Prosječna koncentracija PTH 24 – 48 sati nakon operacije bila je 30,8 (3,7 – 98,9) pg/mL. Postoperativne vrijednosti bile su 68,6% manje u odnosu na preoperativne. Perzistentno visoku koncentraciju PTH prvoga postoperativnog dana (98,9 pg/mL) zabilježili smo kod bolesnice koja je imala dva adenoma. Nakon vađenja prvog adenoma došlo je do pada PTH za

TABLICA 1. PRIKAZ KONCENTRACIJA (ARITMETIČKA SREDINA I RASPON VRIJEDNOSTI) PTH I Ca PRIJE, TIJEKOM I NAKON OPERACIJE KOD 54 BOLESNIKA (55 SLUČAJA, JEDNA BOLESNICA OPERIRANA DVA PUTA)

TABLE 1. PTH AND Ca VALUES (AVERAGE AND RANGE) BEFORE, DURING AND AFTER SURGERY IN 54 PATIENTS (55 CASES, 1 PATIENT HAD 2 SURGERIES)

	PTH, pg/mL	Ca, mmol/L
Prije operacije / Preoperative	117,4 (39,6 – 305,4)	2,75 (2,45 – 3,15)
Intraoperativno / Intraoperative	35,6 (8,1 – 198,6)	/
24–48 h nakon operacije / 24–48 hrs after surgery	30,8 (3,7 – 98,9)	2,40 (2,08 – 2,76)
6 mjeseci nakon operacije / 6 months after surgery	/	2,39 (1,96 – 2,7)

52,1%, te je operacija završena. Patohistološki je potvrđena dijagnoza adenoma doštitne žlijezde. Bolesnica je ponovno operirana tri godine kasnije, jedina je u ovoj skupini operirana dva puta. U drugoj operaciji odstranjen je i drugi adenom doštitne žlijezde te su postignute uredne vrijednosti PTH i Ca.

Prosječna koncentracija Ca 24 – 48 sati nakon operacije bila je 2,40 (2,08 – 2,76) mmol/L. Prosječna koncentracija Ca šest mjeseci nakon operacije bila je 2,39 (1,96 – 2,7) mmol/L. Normalne vrijednosti Ca nađene su kod 51 (92,7%) bolesnika. Vrijednosti Ca bile su 13% manje u odnosu na preoperativne, i 24 – 48 sati nakon operacije i nakon šest mjeseci. Perzistentnu hiperkalcemiju, uzrokovanu adenomom paratiroidne žlijezde, riješena je drugom operacijom kod bolesnice s dva adenoma. Kod dva bolesnika radi se o slučajnim nalazima povišenih vrijednosti Ca, bolesnici u dugotrajnijem praćenju imaju uredne vrijednosti PTH i Ca. Jedna bolesnica s perzistentnom hiperkalcemijom imala je i porast PTH u dugotrajnom praćenju, patohistološki je potvrđena hiperplazija doštitnih žlijezda, te se vjerojatno radilo o recidivu bolesti. Uzimajući u obzir navedeno uspješno je izliječeno 53 bolesnika, a kod jedne bolesnice bile su potrebne dvije operacije.

Rezultati mjerenja PTH i Ca zbirno su prikazani u tablici 1.

Ispitali smo ovisi li broj intraoperativnih određivanja PTH o broju preoperativnih lokalizacijskih pre-

TABLICA 2. USPOREDBA SKUPINA BOLESNIKA OVISNO O BROJU JEDNOZNAČNIH LOKALIZACIJSKIH PRETRAGA I BROJU INTRAOPERATIVNOG MJERENJA PTH. JEDNA BOLESNICA JE OPERIRANA DVA PUTA. ZA USPOREDBU JE KORIŠTEN HI KVADRAT TEST.

TABLE 2. GROUP COMPARISON ACCORDING TO LOCALIZATION DIAGNOSTIC METHODS AND NUMBER OF INTRAOPERATIVE PTH MEASUREMENTS. ONE PATIENT WAS OPERATED TWICE. CHI SQUARE TEST WAS USED FOR COMPARISON.

	Broj bolesnika / Number of patients	Broj lokalizacijskih pretraga / Number of localisation diagnostic methods	Dovoljno jedno intraoperativno mjerenje PTH / One intraoperative PTH measurement sufficient	Potrebno više intraoperativnih mjerenja PTH / More intraoperative PTH measurements needed
Skupina I / Group I	26	0 – 1	18	8
Skupina II / Group II	29	2 – 4	26	3
Ukupno / Total	55		44	11
Hi kvadrat test / Chi square test		$X^2=3,5743$, $df=1$, $p=0,059$		

TABLICA 3. INTRAOPERATIVNO SNIŽAVANJE KONCENTRACIJE PTH U ODNOSU NA NORMOKALCEMIJU ŠEST MJESECI NAKON OPERACIJE. BROJEVI PREDSTAVLJAJU BROJ BOLESNIKA. JEDNA BOLESNICA JE OPERIRANA DVA PUTA.

TABLE 3. INTRAOPERATIVE PTH DECREASE AND EUCALCEMIA ŠEST MONTHS AFTER SURGERY. NUMBERS REPRESENT NUMBER OF PATIENTS. ONE PATIENT WAS OPERATED TWICE.

	Normokalcemija / Eucalcemia	Hiperkalcemija / Hypercalcemia	Ukupno / Total	Osjetljivost / Sensitivity 88,7% Specifičnost / Specificity 25% Pozitivna prediktivna vrijednost / Positive predictive value 97,9% Negativna prediktivna vrijednost / Negative predictive value 14,3%.
Intraoperativni pad PTH >50% / Intraoperative PTH decrease >50%	47	1	48	
Intraoperativni pad PTH <50% / Intraoperative PTH decrease <50%	6	1	7	
Ukupno / Total	53	2	55	

traga s jednoznačnim nalazom. Bolesnici su podijeljeni u skupine ovisno o broju lokalizacijskih pretraga (tablica 2). Bolesnika bez lokalizacijske pretrage ili samo s jednom bilo je 26 (47,3%). Kod 18/26 (69,3%) bolesnika bilo je dovoljno jedno intraoperativno mjerenje PTH, dok je kod 8/26 (30,7%) PTH bilo potrebno odrediti više puta. Prosječni broj intraoperativnih određivanja PTH u ovoj skupini bio je 1,35. U drugoj skupini bilo je 29 bolesnika (52,7%) s učinjene 2 – 4 lokalizacijske pretrage. Kod 26/29 (89,6%) bolesnika bilo je dovoljno jedno intraoperativno mjerenje PTH, dok je kod 3/29 (10,3%) PTH bilo potrebno odrediti više puta. Prosječni broj intraoperativnih određivanja PTH u ovoj skupini bio je 1,1. U skupini s većim brojem lokalizacijskih pretraga bilo je potrebno manje intraoperativnih određivanja PTH, razlika između skupina nije dosegla statističku značajnost ($X^2=3,5743$, $df=1$, $p=0,059$).

Ispitali smo kolika je osjetljivost i specifičnost određivanja intraoperativnog PTH prema konačnom ishodu liječenja, odnosno normokalcemije u operiranih bolesnika šest mjeseci nakon operacije (tablica 3). Intraoperativno snižavanje koncentracije PTH veće od 50% zabilježeno je kod 48 bolesnika, od kojih je 47 ostalo normokalcemično kroz prvih šest mjeseci praćenja. Kod sedmero bolesnika nije zabilježeno intraoperativno snižavanje koncentracije PTH veće od 50%. Kod tri bolesnika pad PTH bio je 30 – 50%, odstranjena je promijenjena žlijezda, te donesena odluka o završetku operacije. Kod dva bolesnika radilo se o tranzitornom porastu, te potom padu koji nije zadovoljio kriterij od 50%. Kod dva bolesnika radilo se o hiperplaziji doštitnih žlijezda, odstranjene su dvije žlijezde uz dva određivanja PTH, te završena operacija s padom PTH manjim od 50%. Ukupno je šest bolesnika ostalo normokalcemično kroz prvih šest mjeseci praćenja.

U analiziranoj skupini mjerenje intraoperativne koncentracije PTH ima visoku osjetljivost $47/53 = 88,7\%$, nisku specifičnost $1/2 = 25\%$, visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost $47/48 = 97,9\%$ te nisku negativnu prediktivnu vrijednost $1/7 = 14,3\%$.

U konačnom patohistološkom nalazu kod četiri bolesnika (7,4%) nije pronađena patološki izmijenjena doštitna žlijezda. Kod 33 bolesnika (61,1%) radilo se o adenomu koji je zahvatio samo jednu žlijezdu. Kod 17 bolesnika (31,5%) bolest je bila multiglandularna. Troje bolesnika imalo je multiple adenome, petero bolesnika imalo je adenom jedne žlijezde te hiperplaziju jedne ili više ostalih. Jedan bolesnik imao je adenom jedne i cistu druge doštitne žlijezde. Osmero bolesnika imalo je hiperplaziju koja je zahvaćala više od jedne žlijezde.

Primjenom intraoperativnog određivanja PTH postignuta je uspješnost operacije kod 53 bolesnika (98,14%).

Češće su bile zahvaćene donje žlijezde (60%). Prosječna veličina adenoma bila je 17,2 mm, dok su žlijezde zahvaćene hiperplazijom bile u prosjeku gotovo upola manje: 9,4 mm. Dva adenoma bila su lokalizirana intratiroidno. Kod jednog bolesnika paratiroidne stanice dokazane su imunohistokemijski unutar režnja štitnjače, bez formirane doštitne žlijezde.

Rasprava

Incidencija primarnog hiperparatiroidizma najviša je u zemljama u kojima se rutinski određuje vrijednost Ca, te se bolest češće otkriva u blažem simptomatskom ili asimptomatskom obliku.^{2,3} Očekivana prevalencija u europskim zemljama je oko 21/1.000 žena između 55 i 75 godina života.¹

Prema literaturi omjer oboljelih žena i muškaraca je 3 – 4:1, a u našoj skupini udio žena je gotovo dvostruko veći (6,8 : 1); vjerojatno je ovo odstupanje posljedica male ispitivane skupine bolesnika.^{2,3}

Većina objavljenih studija ima slične udjele različitih uzroka primarnog hiperparatiroidizma: oko 80% oboljelih ima solitarni adenom, 15% hiperplaziju, 4% dvostruke adenome te 1% karcinom.^{2,3} U našoj skupini gotovo trećina bolesnika imala je multiglandularnu bolest.

Većina bolesnika s primarnim hiperparatiroidizmom koji zadovoljavaju kriterije za operativno liječenje ima jasne nalaze lokalizacijskih pretraga. Kod većine bolesnika koje smo uključili u ovo istraživanje imali smo barem jedan jednoznačan lokalizacijski nalaz prije operacije te smo operaciju započinjali ciljano. Manji dio bolesnika zadovoljiti će kriterije za operaciju, a pretrage neće dati informaciju o lokalizaciji te je važno posumnjati na multiglandularnu bolest.⁸

Prema literaturi više od 50% bolesnika ima i bolest štitnjače.¹³ Poseban problem predstavljaju bolesnici s kroničnim tireoiditisom, jer su lokalizacijske pretrage u ovoj skupini bolesnika manje precizne.¹⁴ U našoj skupini udio bolesnika s istovremenom bolesti štitnjače bio je nešto manji od 50%.

Od prvih radova u kojima je opisana metoda intraoperativnog određivanja PTH do danas traje rasprava o optimalnom trenutku vađenja krvi nakon odstranjenja patološki promijenjene žlijezde te o padu koncentracije PTH koji je dovoljan za odluku o dovršetku operacije ili postavljanju sumnje na multiglandularnu bolest.^{15,16} Većina autora smatra da je pad koncentracije PTH veći od 50% dovoljan kako bi dovršili operaciju. Prema radu Foley i suradnika za isključenje multiglandularne bolesti pad bi morao biti veći od 72%.¹⁷ Autori Khan i suradnici predlažu dodatno mjerenje koncentracije PTH dvadeset minuta nakon vađenja žlijezde u slučaju pada manjeg od 50%, kako bi izbjegli nepotrebnu bilateralnu eksploraciju.¹⁸ U našoj skupini

koristili smo mjerenje petnaest minuta nakon vađenja žlijezde, te smo uočili prosječni pad koncentracije PTH za 67,6%. Sve je više radova koji govore u prilog pada koncentracije većeg od 50%, ali s vađenjem krvi deset minuta nakon vađenja žlijezde.¹⁵ Prema Rissu i suradnicima kod više od 70% bolesnika pad PTH veći od 50% događa se već pet minuta nakon vađenja izvora povišenog PTH.¹⁹ Alternativno se može kao kriterij za završetak operacije postaviti i vrijednost PTH <40 pg/mL.²⁰ Problem predstavljaju bolesnici s inicijalno nižim vrijednostima PTH i Ca kod kojih je potrebno više vremena za pad PTH.²¹

Neki autori predlažu odustajanje od intraoperativnog određivanja PTH kod bolesnika s jasnim nalazima lokalizacijskih pretraga.^{22,23} Drugi naglašavaju da i u ovoj skupini bolesnika imamo do 20% neočekivanih lokalizacija patološki promijenjenih doštitnih žlijezda, te je operaciju potrebno nastaviti daljnjom eksploracijom.^{24,25} U našoj skupini dobili smo slične rezultate: kod jedanaest od 54 bolesnika nakon prvoga intraoperativnog određivanja PTH bila je potrebna daljnja eksploracija i ponovno mjerenje PTH. Bez intaroperativnog određivanja PTH kod jedanaest bolesnika bila bi učinjena nepotrebna opsežnija operacija ili bi imali ostatnu bolest.

Visoku intraoperativnu, a prvoga postoperativnog dana nisku koncentraciju PTH zabilježili smo kod bolesnice s velikim adenomom na neuobičajenoj lokalizaciji. Manipulacija žlijezdom može dovesti do tranzitornog porasta koncentracije i PTH.²⁶

Uspjeh operacije definiran je kao normokalcemija šest mjeseci nakon operacije, zbog brojnih čimbenika koji utječu na koncentraciju PTH nakon operacije primarnog hiperparatiroidizma.²⁷

Watchel i suradnici u skupini od 2.185 bolesnika dosegli su osjetljivost intraoperativnog PTH u predikciji normokalcemije šest mjeseci nakon operacije 93,7% uz specifičnost 40%.²⁸ Naše rezultate s obzirom na veličinu skupine možemo smatrati usporedivima.

U našoj skupini bolesnika postigli smo uspješnost operacije usporedivu sa svjetskim centrima, bez zabilježenih komplikacija.¹¹ Prema nedavno objavljenoj analizi baze podataka u Velikoj Britaniji intraoperativno mjerenje PTH značajno doprinosi postoperativnoj normokalcemiji.²⁹

Patohistološku dijagnozu adenoma ili hiperplazije doštitnih žlijezda nije uvijek moguće postaviti temeljem makroskopskih i mikroskopskih osobina odstranjene žlijezde, nego i temeljem podatka o broju zahvaćenih žlijezda.³⁰ Hiperplaziju je diferencijalno dijagnostički potrebno razlikovati od adenoma, a sigurno možemo postaviti dijagnozu adenoma ako pet godina nakon operacije nije došlo do ponovne bolesti doštitnih žlijezda.³¹

Zaključak

Učinjena retrospektivna analiza naših podataka potvrđuje vrijednost intraoperativnog mjerenja PTH u povećanju uspjeha kirurškog liječenja primarnog hiperparatiroidizma. Uz ograničenja koja sve retrospektivne analize imaju loša je strana primjene intraoperativnog mjerenja koncentracije PTH produljenje vremena operacije. Jednoznačni nalazi lokalizacijskih dijagnostičkih metoda povećavaju vjerojatnost pronalazanja patološki promijenjene žlijezde, ali imaju ograničenu vrijednost u skupini bolesnika s multiglandularnom bolesti. Primjenom intraoperativnog mjerenja koncentracije PTH u skupini bolesnika kod kojih je bilo potrebno više od jednog mjerenja postigli smo normalizaciju nalaza i izlječenje primarnog hiperparatiroidizma, što bez primjene ove metode ne bi bilo moguće.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: MPG, PP, BS, LJM, VR

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: MPG, PP, BS, LJM, VR, MG, SŠP, SL

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: MPG

KRITIČKA REVIZIJA: MPG, PP, BS, LJM, VR

LITERATURA

- Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res.* 2002; (17 Suppl 2):N18–23.
- Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2018;391(10116):168–78.
- Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):3993–4004.
- Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C i sur. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561–9.
- Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B i sur. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3595–606.
- Lew JI, Solorzano CC. Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art. *Surg Clin North Am.* 2009;89(5):1205–25.
- Buley ID. Other endocrine organs. U: Gray W, Kocjan G, ur. *Diagnostic Cytopathology.* [s. l.]: Churchill Livingstone; 2020, str. 513–27.

8. Thier M, Daudi S, Bergenfelz A, Almquist M. Predictors of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2018;403(1):103–9.
9. Hathaway TD, Jones G, Stechman M, Scott-Coombes D. The value of intraoperative PTH measurements in patients with mild primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398(5):723–7.
10. Hedbäck G, Odén A. Recurrence of hyperparathyroidism; a long-term follow-up after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(4):413–21.
11. Brasso K, Karstrup S, Lundby CM, Kristensen LO, Holm HH. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Dan Med Bull.* 1994;41(5):585–8.
12. Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):902–12.
13. Beck AC, Kashyap AK, Lal G, Howe JR, Weigel RJ, Graham MM *i sur.* Discordant findings on preoperative imaging for primary hyperparathyroidism and thyroid disease: Choosing the path to follow. *Surgery.* 2019;166(4):678–85.
14. Foster T, Dy B, Rocco R, McKenzie T, Thompson G, Wermers R *i sur.* Routine Use of Preoperative Neck Ultrasound in Primary Hyperparathyroidism Identifies Coexisting Thyroid Disease and Improves Parathyroid Localization. *Am Surg.* 2021;3134821991991.
15. Mak NTJJ, Li J, Vasilyeva E, Hiebert J, Guo M, Lustig D, Holmes D *i sur.* Intraoperative parathyroid hormone measurement during parathyroidectomy for treatment of primary hyperparathyroidism: When should you end the operation? *Am J Surg.* 2020;219(5):785–9.
16. Shawky MS, Sakr ME, Nabawi AS, Abdel-Aziz TE, De Jong MC, García VR *i sur.* Influence of common clinical variables on intraoperative parathyroid hormone monitoring during surgery for primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(9):1205–12.
17. Foley CS, Moore EC, Milas M, Berber E, Shin J, Siperstein AE. Receiver operating characteristic analysis of intraoperative parathyroid hormone monitoring to determine optimum sensitivity and specificity: analysis of 896 cases. *Endocr Pract.* 2019;25(11):1117–26.
18. Khan ZF, Picado O, Marcadis AR, Farrá JC, Lew JI. Additional 20-Minute Intraoperative Parathormone Measurement Can Minimize Unnecessary Bilateral Neck Exploration. *J Surg Res.* 2019;235:264–9.
19. Riss P, Dunkler D, Selberherr A, Brammen L, Heidtmann J, Scheuba C. Evaluating a shortened interpretation criterion for intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with primary hyperparathyroidism: 5-minutes criterion in primary hyperparathyroidism and intraoperative algorithm. *Head Neck.* 2018;40(12):2664–9.
20. Rajaei MH, Bentz AM, Schneider DF, Sippel RS, Chen H, Oltmann SC. Justified follow-up: a final intraoperative parathyroid hormone (ioPTH) Over 40 pg/mL is associated with an increased risk of persistence and recurrence in primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(2):454–9.
21. Bhutiani N, Graffree B, Martin RCG 2nd, Quillo AR. Factors Influencing Time to Decrease in Intraoperative Parathyroid Hormone (ioPTH) Levels in Patients Undergoing Focused Parathyroidectomy (FP). *Am Surg.* 2018;84(6):772–5.
22. Sartori PV, Saibene AM, Leopaldi E, Boniardi M, Beretta E, Colombo S *i sur.* Intraoperative parathyroid hormone testing in primary hyperparathyroidism surgery: time for giving up? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(1):267–72.
23. Thielmann A, Kerr P. Validation of selective use of intraoperative PTH monitoring in parathyroidectomy. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;46(1):10.
24. Bobanga ID, McHenry CR. Is intraoperative parathyroid hormone monitoring necessary for primary hyperparathyroidism with concordant preoperative imaging? *Am J Surg.* 2017;213(3):484–8.
25. Naik AH, Wani MA, Wani KA, Laway BA, Malik AA, Shah ZA. Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring in Guiding Adequate Parathyroidectomy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(3):410–6.
26. Riss P, Asari R, Scheuba C, Bieglmayer C, Niederle B. PTH secretion of “manipulated” parathyroid adenomas. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394(5):891–5.
27. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY *i sur.* The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959–68.
28. Wachtel H, Cerullo I, Bartlett EK, Kelz RR, Karakousis GC, Fraker DL. What Can We Learn from Intraoperative Parathyroid Hormone Levels that Do Not Drop Appropriately? *Ann Surg Oncol.* 2015;22(6):1781–8.
29. Ishii H, Stechman MJ, Watkinson JC, Aspinall S, Kim DS. A Review of Parathyroid Surgery for Primary Hyperparathyroidism from the United Kingdom Registry of Endocrine and Thyroid Surgery (UKRETS). *World J Surg.* 2021;45(3):782–9.
30. Guilmette J, Sadow PM. Parathyroid Pathology. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(4):1007–19.
31. Roychowdhury M. Parathyroid gland hyperplasia. *Pathology-Outlines.com website.* Dostupno na: <https://www.pathology-outlines.com/topic/parathyroidpthhyper.html>. [Pristupljeno 4. ožujka 2021.]