

Sestamibiskintigrafi vid primär hyperparatyreoidism

En inte helt till- förlitlig metod – bör förbehållas vissa patienter



FREDRIK TAMSEN, med kand
EVA REIHNÉR, docent, kirurgiska
kliniken, Karolinska Universitets-
sjukhuset Solna
RIMMA DANIELSSON, docent,
röntgenavdelningen, Karolinska
Universitetssjukhuset Huddinge
JÖRGEN NORDENSTRÖM, profes-
sor, kirurgiska kliniken,

Karolinska Universi-
tetssjukhuset Solna
jorgen.nordenstrom@ki.se
vid tiden för studien tjänstgjorde
samtliga på Karolinska Universi-
tetssjukhuset Huddinge

Primär hyperparatyreoidism förekommer hos omkring 1 procent av Sveriges vuxna befolkning. Prevalensen stiger med åldern och uppgår till >2 procent hos postmenopausala kvinnor [1].

Det är vanligt att primär hyperparatyreoidism upptäcks vid rutinmässig blodprovstagning i samband med hälsokontroll.

Diagnosen ställs på basis av hyperkalcemi kombinerad med ett paratyreoideahormonvärde som är onormalt högt i förhållande till graden av hyperkalcemi.

Flertalet patienter har lindriga och ofta okarakteristiska symtom, t ex muskulär trötthet och lättare psykiska besvär, men ibland föreligger allvarigare sjukdomsyttningar som osteoporos eller njursten.

Behandlingen vid primär hyperparatyreoidism är kirurgisk. Traditionellt har operationen inneburit bilateral halsexploration och identifiering av samtliga fyra bisköldkörtlar, varvid makroskopiskt patologiska körtlar avlägsnas. För att kunna utföra ett säkrare och mer fokuserat ingrepp har det under senare år blivit allt vanligare att preoperativt försöka lokalisera patologisk bisköldkörtelvävnad med hjälp av sestamibiskintigrafi.

Majoriteten av patienterna (85–90 procent) har ett singeladenom, dvs endast en körtel är patologisk. I dessa fall kan operationen efter preoperativ lokalisering begränsas till en liten incision ovan den aktuella körteln. Detta mindre ingrepp innebär kortare operationstid och kan möjliggöra dagkirurgi, vilket sammantaget skulle kunna minska den totala vårdkostnaden.

Den preoperativa lokaliseringen kan också vara värdefull i de fall bisköldkörtlarna har en ovanlig placering, eftersom de då kan vara svåra att finna vid den kirurgiska explorationen.

Användningen av sestamibiskintigrafi har således ökat de senaste åren, men uppgifterna om dess sensitivitet och specificitet är mycket varierande [2]. Orsaken till denna variation är

Patienter som definitivt är aktuella för preoperativ skintigrafi är t ex de som tidigare opererats på halsen och de som bedöms vara tekniskt svåra att operera.

inte klar, varför vi ansåg det angeläget att utvärdera teknikens effektivitet i vår egen kliniska verksamhet.

METOD

Föreliggande studie är en retrospektiv granskning av de patienter som under en femårsperiod (2000 till och med 2004) genomgick preoperativ sestamibiskintigrafi och därefter opererades för primär hyperparatyreoidism på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

Samtliga patienter hade laboratoriemässigt fastställt primär hyperparatyreoidism, och endast de som botades ingick i studien. Vi definierade patienterna som botade om de var normokalcemiska vid den sista postoperativa kontrollen. Denna ägde rum tidigast två månader och senast fem år efter operationen, med en mediantid omkring sex månader. Sestamibiskintigrafi utfördes selektivt på de patienter som operatören uppfattade som svårare operationsfall, exempelvis tidigare halsopererade patienter eller patienter med svåråtkomlig anatomi, endast måttligt höga kalciumvärden etc.

Den skintigrafimetod som användes var en dubbelfas- och dubbelisotopteknik med teknitium-99m (^{99m}Tc)-sestamibi och ^{99m}Tc-perteknetat. Registrering skedde dels med plana bilder, dels med enfotonstomografi (SPECT, single photon emission computed tomography) [3].

Samtliga skintigrafisvar som angav ett lokaliserat ökat sestamibiupptag talande för adenom tolkades i den statistiska sammanställningen som positiva. Skintigrafisvaren jämfördes sedan med operationsfynd och PAD. Operationen genomfördes med något undantag i form av en bilateral halsexploration.

Bedömning av metodens effektivitet gjordes enligt två modeller, en körtelbaserad och en patientbaserad. I den körtelbaserade modellen tittade vi på varje enskild körtel och bedömde patientens alla (vanliga) körtellokalisationer var för sig. Om skintigrafien hade lokaliserat en patologisk paratyreoideakörtel till rätt kvadrant av halsen (höger/vänster respektive övre/nedre) bedömdes undersökningen som sant positiv. Varje person med normalt antal körtlar blev alltså bedömd på fyra positioner. Om inte annat framkommit under operationen förutsatte vi att varje patient hade fyra körtlar. I flera fall identifierades inte alla fyra körtlar under operationen, men om patienten blev normokalcemisk efteråt förutsattes att de icke-identifierade körtlarna var normala.

I den patientbaserade modellen bedömdes undersökningen av patientens paratyreoideakörtlar tillsammans, med målsätt-

SAMMANFATTAT

Sestamibiskintigrafi är idag en vanlig metod för att preoperativt lokalisera patologiska körtlar vid primär hyperparatyreoidism.

Metodens effektivitet är dock omtvistad i litteraturen, och föreliggande studie redovisar dess effektivitet på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

Vår slutsats är att sestamibiskintigrafi är av stort värde för vissa patientgrupper men att metoden också har begränsningar som gör att rutinmässig användning kan ifrågasättas.

Indikationerna för metoden bör klarläggas i randomiserade, prospektiva studier.

TABELL I. Skintigrafins tillförlitlighet utifrån två modeller: körtelbaserad respektive patientbaserad. I den körtelbaserade bedöms varje körtel för sig, och vid en sant positiv undersökning ger körteln utslag på skintigrafen samtidigt som den visar sig vara patologisk. Det körtelbaserade antalet skiljer sig från fyra gånger antalet patienter (528), eftersom åtta patienter var opererade för hyperparatyreoidism och hade 3 kvarvarande körtelstationer, och hos tio patienter identifierades 5 körtlar. I den patientbaserade modellen ses patienten som en enhet, och här räknas en undersökning som sant positiv om det föreligger ett enda utslag på skintigrafen hos en patient och detta utslag svarar mot ett singeladenom.

	Körtelbaserad, procent (n=528)	Patientbaserad, procent (n=132)
Sensitivitet	56	71
Specifitet	91	21
Positivt prediktivt värde	72	73
Negativt prediktivt värde	84	19

ningen att finna ett singeladenom. En sant positiv undersökning markerade då en enda position, där man också fann ett singeladenom. En falskt positiv undersökning markerade en enda position, där man inte fann ett singeladenom. En sant negativ undersökning gav antingen inget eller fler än ett utslag, samtidigt som minst två körtlar visade sig vara patologiska (det förelåg alltså inget singeladenom). En falskt negativ undersökning gav antingen inget eller fler än ett utslag, samtidigt som det förelåg ett singeladenom.

Observera att eftersom vi endast var intresserade av singeladenom i den patientbaserade modellen, räknades en skintigrafi som negativ både om den inte påvisade någon körtel och om den påvisade fler än en körtel.

RESULTAT

Totalt inkluderades 132 patienter (83 procent kvinnor) med en medelålder av 64 år (± 16 SD). Av dessa hade 8 patienter tidigare opererats för hyperparatyreoidism och 6 för tyreoidesjukdom. Singeladenom förekom hos 85 procent av patienterna. Totalt 3 patienter exkluderades på grund av persisterande eller recidiverande hyperkalcemi. Skintigrafen för dessa påvisade i 2 fall en körtel som bortopererades och histologiskt verifierades vara patologisk. I det tredje fallet visade skintigrafen en misstänkt patologisk körtel, men man fann ingen sådan vid operation. Patienten avled utan att ha reopererats, varför det inte har gått att bedöma om skintigrafen var korrekt eller inte.

Den körtelbaserade sensitiviteten var 56 procent och specifiteten 91 procent (Tabell I).

För att lättare relatera till den kliniska nyttan har vi beräknat testets positivt prediktiva värde (PPV), dvs sannolikheten att en körtel som ger utslag på skintigrafen visar sig vara patologisk. Vi har också tagit fram det negativt prediktiva värdet (NPV), dvs sannolikheten att en körtel som inte ger utslag inte heller är patologisk.

Körtelbaserad PPV var 72 procent och NPV 84 procent.

Den patientbaserade sensitiviteten var 71 procent, specifiteten 21 procent, PPV 73 procent och NPV 19 procent. Här står PPV för sannolikheten att en patient verkligen har ett singeladenom på utpekad plats när skintigrafen påvisar ett sådant (alltså att man kan lita på en positiv undersökning). NPV är sannolikheten att en patient inte har ett singeladenom när skintigrafen inte heller har påvisat något sådant (alltså att man kan lita på en negativ undersökning).

Bland de patienter som vid operation visade sig ha singel-

adenom jämförde vi vikterna på adenomen mellan dem som var sant positiva i den patientbaserade modellen och dem som inte var det. Bland de sant positiva varierade vikterna mellan 110 och 15 300 mg, med en median på 785 mg. Bland dem som inte var sant positiva men som visade sig ha ett singeladenom vid operation varierade vikterna mellan 100 och 1 830 mg, med en median på 435 mg. Tre av singeladenomen vägdes aldrig och exkluderades ur beräkningarna.

DISKUSSION

De två metoderna att analysera skintigrafins tillförlitlighet, den körtelbaserade och den patientbaserade, är relevanta i olika sammanhang. För den kirurg som planerar att göra en traditionell, bilateral exploration men som ändå vill ha hjälp med lokaliseringen är de körtelbaserade siffrorna viktiga. När en körtel visar ökat isotopupptagsutslag är chansen att finna en patologisk bisköldkörtel där stor (PPV 72 procent). Om någon körtel inte återfinns vid operationen och den inte heller ger utslag i skintigrafien kan den med 84 procents sannolikhet antas vara normal (NPV).

De patientbaserade siffrorna är relevanta för att bedöma värdet av skintigrafi inför en fokuserad operation. Ett högt PPV innebär hög överensstämmelse mellan isotopupptag och operationsfynd och ger förutsättningar för ett lyckat utfall med en fokuserad operation. Vårt PPV på 73 procent innebar att vi ofta kunde räkna med att bota patienten med en fokuserad operation när skintigrafien väl gav utslag för singeladenom. Hos resterande 27 procent med skintigrafiskt utpekade singeladenom tvingades man i stället utföra utvidgad halsexploration. I vårt material var NPV lågt, vilket innebar att många av dem som inte såg ut att ha singeladenom på skintigrafien i själva verket hade det. Dessa patienter måste genomgå bilateral exploration trots att de med bättre preoperativ lokaliseringsteknik skulle kunna ha botats med ett fokuserat ingrepp.

Vi har i vårt material kunnat påvisa en positiv korrelation mellan körtelvikt och framgångsrik skintigrafi. Detta stämmer överens med det sedan tidigare kända förhållandet mellan hög körtelvikt och hög sensitivitet, vilket studerats noggrant av andra [2].

I litteraturen anges ofta en sensitivitet för sestamibiskintigrafi vid primär hyperparatyroidism på cirka 90 procent [4]; en siffra som väsentligt skiljer sig från de 56 procent (körtelbaserad) respektive 71 procent (patientbaserad) vi fann i vår studie. I en metaanalys av Gotthardt och medarbetare, vilken omfattade 28 studier av patienter med primär hyperparatyroidism, noterades en liknande diskrepans mellan det egna centrets resultat och den i litteraturen ofta angivna tillförlitligheten [2]. Sensitiviteten som rapporterades i de studier som ingick i metaanalysen varierade mellan 45 procent och 100 procent.

Det kan finnas flera förklaringar till de stora skillnaderna mellan olika studier. En möjlig orsak kan vara att man haft olika indikationer för skintigrafi. På vissa håll utförs preoperativ skintigrafi på alla patienter med primär hyperparatyroidism. På andra håll är den förbehållen patienter som uppfattas som problematiska operationsfall, vilket gällde för vårt material. Denna selektion kan ha medfört att skintigrafimetodens resultat blev sämre i vår studie, eftersom det var ett svårare patientmaterial som skintigraferades.

Det kan också finnas en publikationsbias, där sämre resultat tenderar att aldrig publiceras. Gotthardt och medarbetare no-

terar att det finns översiktsartiklar i ämnet som valt bort studier med låg sensitivitet.

Ytterligare en förklaring till de observerade skillnaderna är att olika studier använder olika definitioner på vad som betecknas som sant/falskt positiv respektive negativ undersökning. Två exempel på definitioner är den körtelbaserade och den patientbaserade som vi använt oss av.

Inte minst viktigt är dels erfarenheten hos den som bedömer skintigrafibilderna, dels eventuell avsaknad av dubbelgranskning. (I vår studie saknades dubbelgranskning av vissa patienters bilder.)

Alternativet till att använda preoperativ lokalisering är det traditionella förfarandet med bilateral kirurgisk exploration av halsen. Sensitiviteten för intraoperativ (operatörens) lokalisering av patologiska bisköldskörtlar är vanligen hög. En sammanställning från Karolinska Universitetssjukhuset Solna anger att 97 procent av patienterna blir normokalcemiska efter operation utan preoperativ körtellokalisering [5].

Sammanfattningsvis kan vi konstatera att sestamibiskintigrafins effektivitet som preoperativ lokaliseringsskintigrafimethod vid primär hyperparatyroidism inte är oomtvistad. Trots detta har den på senare år blivit flitigt använd av både kirurger och endokrinologer.

Våra resultat visar att sestamibiskintigrafi har ett måttligt högt PPV. Man kan därför, främst av kostnadsskäl, ifrågasätta värdet av rutinmässig preoperativ lokalisering med sestamibiskintigrafi om man alltid utför bilateral halsexploration vid primär hyperparatyroidism. Om avsikten är att så ofta som möjligt utföra ett fokuserat ingrepp är skintigrafi naturligtvis en förutsättning för detta och kan i tre fall av fyra (PPV = 73 procent) förväntas leda till att patienten botas.

Patienter som definitivt är aktuella för preoperativ skintigrafi är t ex de som tidigare opererats på halsen och de som bedöms vara tekniskt svåra att operera. De exakta indikationerna bör undersökas i en randomiserad, prospektiv studie.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Studien ingick som ett projektarbete för Fredrik Tamsen under läkarutbildningen termin 7 vid Karolinska institutet, Stockholm.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

1. Lundgren E, Rastad J, Thurfjell E, Åkerström G, Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery*. 1997;121:287-94.
2. Gotthardt M, Lohmann B, Behr TM, Bauhofer A, Franzius C, Schipper ML, et al. Clinical value of parathyroid scintigraphy with Technetium-99m Methoxyisobutylisonitrite: discrepancies in clinical data and a systematic metaanalysis of the literature. *World J Surg*. 2004; 28:100-7.
3. Society of Nuclear Medicine. Procedure Guidelines Manual 2004. http://interactive.snm.org/docs/Parathyroid_v3.0.pdf
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(3):293-305.
5. Kjellman M, Sandelin K, Farnebo LO. Primary hyperparathyroidism. Low surgical morbidity supports liberal attitude to operation. *Arch Surg*. 1994;129:237-40.