

Preoperativ bilddiagnostik vid primär hyperparathyroidism i Region Kronoberg

– SPECT/CT jämfört med planar scintigrafi

Viktoria Håkansson, ST-läkare Röntgenenheten, CLV Växjö

viktoria.hakansson@kronoberg.se

Vetenskaplig handledare: Birger Pålsson,
kirurg, docent,

Klinisk handledare: Agnieszka Athley
överläkare, radiologi samt nuklearmedicin

Sammanfattning

Primär hyperparathyroidism är en sjukdom som påverkar kalknivåerna i blodet och som oftast orsakas av en (eller sällsynt flera) överaktiva parathyroideakörtlar. Om man lyckas operera bort den överaktiva körteln botas oftast sjukdomstillståndet. I samband med införande av ny gammakamera i Region Kronoberg januari 2019 infördes ny metod för preoperativ bilddiagnostik för lokalisation inför parathyroideaoperation. För båda metoderna genomförs en kombination av ultraljud och en nuklearmedicinsk metod; med den äldre metoden planar scintigrafi av både parathyroidea och thyroidea och med ny metod SPECT/CT. Syftet med denna studie är att jämföra resultaten mellan respektive metod – på hur många patienter vi lyckades hitta rätt körtel och som botades efter operation samt hur säkra vi var i svaret.

Sextio konsekutiva patienter identifierades som mellan 2017-2019 genomgått preoperativ undersökning i Region Kronoberg, varav cirka hälften med vardera metoden. Deras journaler granskades avseende parathyroideasjukdom. Svaren sammanvägs i radiologiska utlåtanden och ett protokoll för konklusivitetsgrad konstruerades baserat på utlåtandet. Sju av patienterna genomgick båda undersökningsmetoderna men dessa registrerades som separata händelser för äldre och ny metod. Det fanns ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna baserat på kön eller ålder. I 78,8 procent respektive 94,1 procent av fallen hittades en misstänkt körtel i den äldre och nya gruppen men ingen statistisk signifikant skillnad påvisades mellan grupperna baserat på antal hittade körtlar eller botade patienter efter operation. Det fanns dock en statistisk skillnad till förmån för högre konklusivitet med den nya metoden. Det framkom även att nästan hälften av patienterna i båda grupper inte opererats vid studiens slut (trots att mer än två år gått sedan sista undersökning). Det finns även exempel på enkelfall där fördelar med den nya metodens anatomiska detaljrikedom sannolikt har bidragit till bättre preoperativ lokalisation. Således pekar studien på att den nya metoden har en bättre grad av bedömarkonklusivitet än den gamla och att sensitiviteten är minst lika god.

Innehåll

Introduktion	3
Syfte	6
Finansiering.....	7
Material och metod	8
Studiepopulation/urval	8
Metoder	8
Etik.....	10
Resultat.....	11
Diskussion	15
Sammanfattning	17
Referenser.....	19
Bilagor	20

Introduktion

Parathyroidea (PT), eller bisköldkörtlarna, är som oftast fyra stycken ca 5 mm stora körtlar belägna i eller kring thyroideakörteln, även kallad sköldkörteln. PT hjälper till att reglera nivåerna av kalcium och fosfor i blodet. Förhöjd PT-aktivitet kan ge ökat joniserat kalcium i blodet samt symptom som osteoporos, nedstämdhet, krampkänningar, njursten mm. Klinisk misstanke om någon av dessa symptom eller incidentellt upptäckta förhöjda blodkalciumvärden föranleder en klinisk utredning för att hitta orsak. Om det samtidigt föreligger förhöjda värden av parathyroideahormon, PTH, samt att annan orsak till besvären utesluts kan diagnosen primär hyperparathyroidism (PHPT) ställas. Prevalensen för PHPT beräknas vara knappt 1 procent, men både incidensen och antalet opererade fall har ökat kraftigt i Europa de senaste decennierna (1, 2).

Den vanligaste orsaken till primär hyperparathyroidism är ett adenom, en hormonproducerande godartad tumör i en av PT-körtlarna. Mycket mer sällsynt är hyperplasi av flera körtlar eller malign tumör i PT-körtlarna (3). Avlägsnas den engagerade körteln som överproducerar PTH vid ett PT-adenom kan tillståndet botas (4). Enligt Region Kronobergs interna riktlinjer bör de flesta patienter med nytillkommen hyperkalcemi beroende på PHPT (efter uteslutande av annan genes) erbjudas parathyroidektomi som botande behandling, se utklipp av riktlinjer (i Bilaga 1).

Det är vanligt med variationer i PT-körtlarnas läge och det är inte ovanligt med ektopi, alltså att körtlarna befinner sig på en atypisk lokalisation. Mer sällsynt finns även variationer i antalet körtlar. Kirurgi sker antingen som en fyrkörtelexploration (bilateral exploration) eller riktad exploration (unilateral eller fokal). Om man med hjälp av bilddiagnostik preoperativt kan hjälpa kirurgen att hitta ”rätt” körtel (eller i sällsynta fall flera körtlar) och körtelns lokalisation minskas operationsområdet, operationstiden, rekonvalescenstiden och risken för komplikationer (3).

Många olika modaliteter kan användas för att lokalisera misstänkt adenom i PT inför operation. I Sverige används bland annat ultraljud, planar scintigrafi (en radioaktiv isotop med brennbärarämne injiceras i blodbanan och sönderfall fångas upp av gammakamera), SPECT/CT (Single Photon Emission Computed Tomography fusionerat med datortomografi), 4D-CT (datortomografi med nativ-, artär- och urskölningsfas). Nyare metoder som använder två isotoper och två

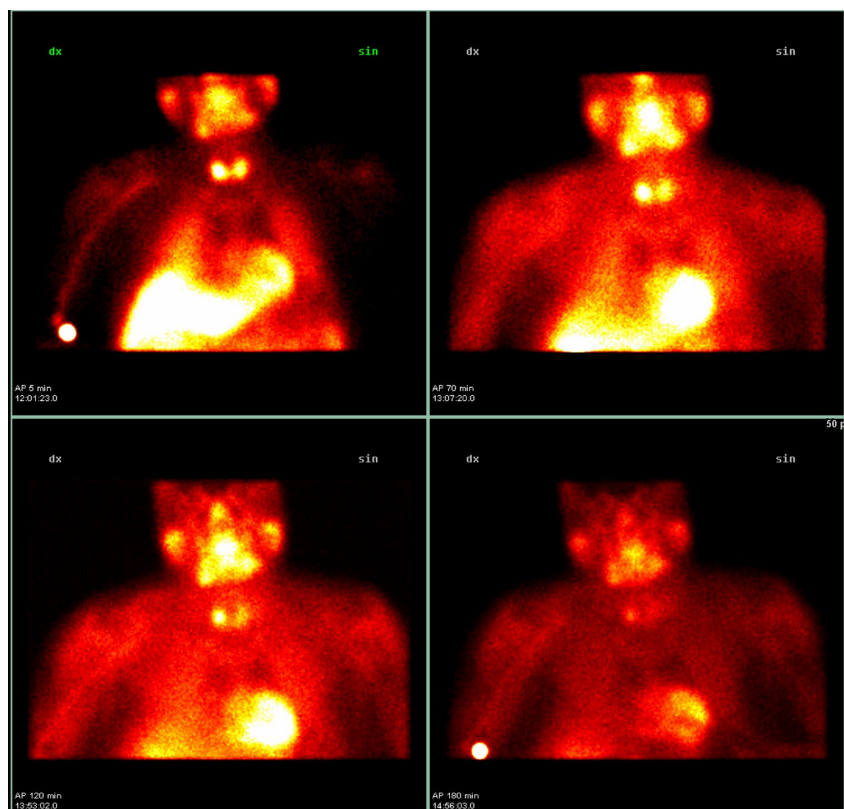
insamlingsfaser med SPECT/CT samt PET/CT (positron emission tomografi fusionerat med datortomografi) används också inom forskningen.

Vid metaanalys visas att undersökning med endast ultraljud ger en estimerad sensitivitet på drygt 70 procent, planar scintigrafi isolerat 88 procent detektion (dock med vissa falskt positiva resultat från thyroidea) och SPECT/CT mellan 79-98 procent (5) men resultaten skiljer sig markant mellan olika studier. Nyare studier visar även att 4D-CT kan ha en ännu högre sensitivitet (6). Gemensamt för samtliga metoder är att det är svårt att med säkerhet diagnosticera flerkörtelsjukdom, alltså när det finns mer än 1 överaktiv körtel. Ektopiska körtlar är mer utmanande för de metoder som inte är nuklearmedicinska då PT-körtlarna i vissa fall kan förväxlas med lymfkörtlar eller andra strukturer t.ex. i mediastinum (7).

I Region Kronoberg har vi under många år använt en kombination av ultraljud och nuklearmedicinsk undersökning för preoperativ utredning för patienter med PHPT. I januari 2019 togs en ny gammakamera i bruk och i samband med detta uppdaterades metoden för PT-diagnostik i Region Kronoberg. Nu görs SPECT/CT kombinerat med ultraljud inför operation. Innan detta användes planar scintigrafi av både PT och thyroidea kombinerat med ultraljud. Inom södra sjukvårdsregionen används i vissa fall även 4D-CT vilket i nuläget inte utförs i Växjö. I vissa tve tydiga fall kompletteras i nuläget med magnetkameraundersökning av halsen.

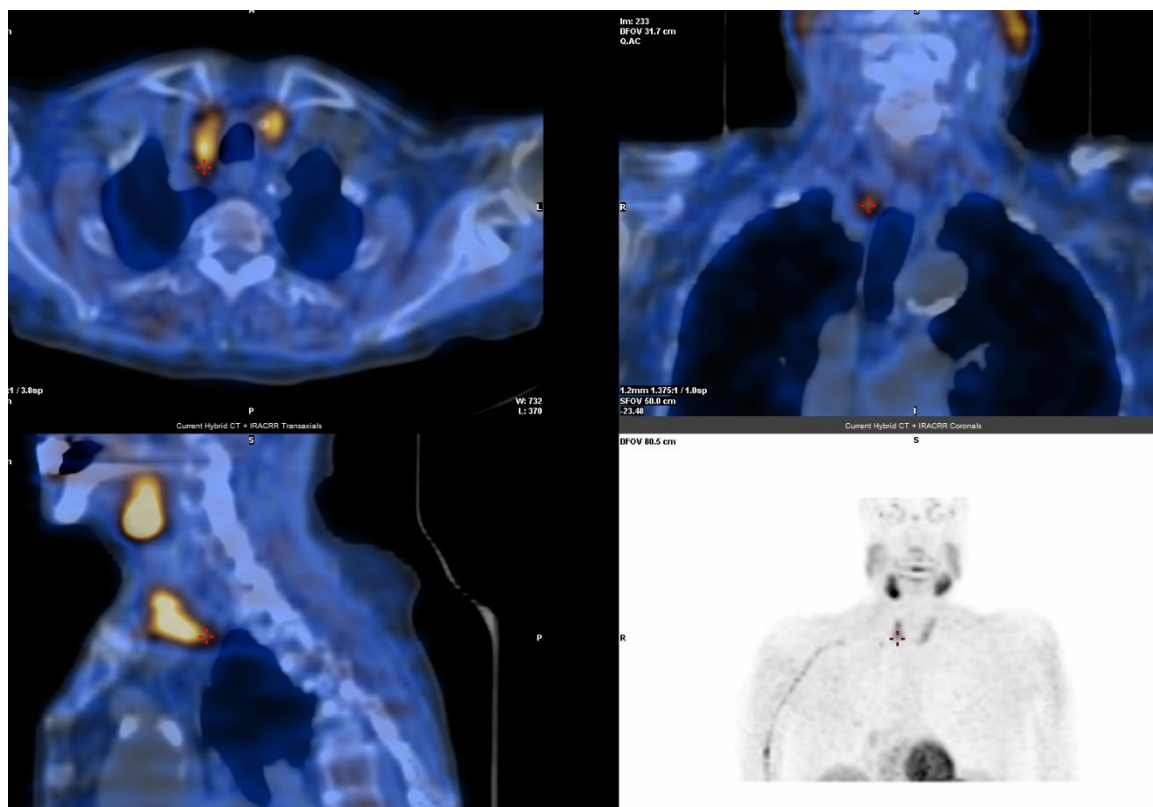
Vid både den äldre och den nya nuklearmedicinska undersökningen injiceras den radioaktiva isotopen ^{99m}Tc -MIBI (Metoxy-Iso-Butyl-Isonitril) i patientens blodbana. Isotopen söker sig sedan till körtelvävnaden i både thyroideakörteln samt PT-körtlarna och emitterar därifrån energi från sina sönderfall som detekteras av gammakameran. Isotopen ansamlas längre i hyperaktiv PT-vävnad/adenom jämfört med normalvävnad varför mätningarna från gammakameran görs vid flera tillfällen. Under den första fasen, direkt efter injektion, koncentreras isotopen i thyroidea och PT. Därefter minskar aktiviteten i thyroidea och normal PT medan aktiviteten fortfarande finns kvar i PT-adenomet beroende på den förhöjda metabolismen i dessa. Den stora skillnaden på metoderna är att vid SPECT/CT fusioneras även scintigrafibilden med en datortomografiundersökning så att isotopupptagen lättare kan avgränsas anatomiskt. Detta gör att ingen ytterligare separat undersökning av thyroidea krävs. Vid både undersökningarna kompletteras med ultraljundsundersökning av halsen.

Vid den äldre metoden, se bildexempel i Figur 1, injiceras isotopen och statiska bilder tas efter 5, 60, 120 och 180 minuter. Tomografi (där gammakameran rör sig 180° i båge runt patienten) tas efter 60 min. Efter ca 195 minuter från den första injektionen injiceras patienten på nytt med ytterligare en isotop för att komplettera med en thyroideascintigrafi där bilder tas efter 15 minuter.



Figur 1. Sammanfattande bild från planar scintigrafi. Kvarvarande ökat upptag i PT-körteln inferiort på höger sida, misstänkt PT-adenom

Med den nyare metoden, se bildexempel i Figur 2, injiceras isotopen och bilder tas efter 10 minuter samt efter 90 minuter. Vid 10 minuter görs även en datortomografi (DT) med låg stråldos och vid 90 minuter görs en DT med ordinär stråldos. Bilderna fusioneras sedan med DT med ordinär stråldos och skickas till nuklearmedicinsk granskningstation (Xeleris) för bedömning. Ytterligare en skillnad är den totala undersökningstiden för patienten som för den nya metoden är betydligt kortare än för den äldre. Stråldosen till patienten för den nya tekniken är något högre (8) varför bättre preoperativ träffsäkerhet är ett argument för att berättiga en högre stråldos.



Figur 2. Sammanfattande bild från SPECT/CT. Kvarvarande upptag i PT-körteln inferiort på höger sida, misstänkt PT-adenom

För att kunna differentiera bättre mellan potentiella skillnader/fördelar hos metoder med generellt relativt hög träffsäkerhet registreras även en konstruerad skala för tilltänkt konklusivitetsgrad, alltså hur tydligt/säkert fyndet anses av granskande radiolog, närmre beskrivet nedan.

Syfte

Intentionen med denna studie är i första hand en kvalitetskontroll för att undersöka om byte till ny metod med modernare maskiner för SPECT/CT har förbättrat den preoperativa diagnostiken. För det andra är det intressant att jämföra resultaten från den nya metoden i Region Kronoberg jämfört med resultat i litteraturen från andra metoder både i Sverige och internationellt. För det tredje är även av värde att få inblick i både hur många parathyroideakörtlar vi inte lyckas lokalisera med våra metoder och hur detta påverkar patienthandläggningen. Om man avstår från operation i de fall där ingen konklusiv bilddiagnostik föreligger kan det berättiga en högre stråldos till patienten om träffsäkerheten ökar. Det fjärde syftet siktar till att undersöka om de parathyroideakörtlar vi inte hittar kan lokaliseras med annan metod inom eller utanför regionen. För ytterligare fördjupning i bilddiagnostiska förhållanden för dessa svårbedömda fall inhämtas data om i ytterligare undersökningar med t.ex. magnetkameraundersökning eller 4D-CT i Växjö eller på annan ort som har

genomförts och om dessa kunnat påvisa någon PT-sjukdom. För det femte är det värdefullt för regionens resurser att kontrollera att metoden endast används preoperativt och att patienterna som genomför undersökningen faktiskt planeras för operation.

Bedömning av thyroidea görs alltid vid ultraljudet och beskrivs också i utlåtandet. Thyroidea-förändringar såsom struma, noduli och cystor kan försvåra diagnostiken av parathyroidea med samtliga metoder. Eventuell thyroideasjukdom registreras också för att kunna se om detta var en konfunderande faktor för falskt positiva eller negativa körtlar.

Finansiering

Undersökningen finansieras av Region Kronoberg/FoU som ett medicinsk vetenskapligt arbete under delmålet a5 enligt SOSFS 2015:8 Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om läkarnas specialiseringstjänstgöring.

Material och metod

Studiepopulation/urval

Vuxna patienter >18 år från Region Kronoberg med genomförd kombination av nuklearmedicinsk undersökning samt ultraljudsbedömning på begäran av endokrinavdelningen, medicinavdelningen eller kirurgkliniken inför operativt ingrepp för att avlägsna en eller flera PT-körtlar vid PHPT inkluderas. Remisser från övriga enheter i utredningssyfte utförs i regel inte utan skickas i retur i enlighet med regionens riktlinjer (Bilaga 1). Patienterna som inkluderades i studien undersöktes i Växjö mellan december 2017 och december 2019 och har sedermera planerats/värderats för operation. I de fall där patienterna har genomgått upprepade utredningar anmärkes detta och registreras i statistiska beräkningar som separata händelser. I ett av fallen har patienten genomgått tidigare utredning 2009 (som dock uppfyller alla kriterier för att inkluderas), övriga händelser är registrerade mellan maj 2017 och december 2021.

Endast patienter som inte har genomgått tidigare parathyroidektomi/thyroidektomi inkluderas. Om patienten själv väljer att avstå operation eller uppföljning och uteblir från återbesök inkluderas patienten men kommentar om detta kommer att finnas med i resultaten. Om patienten utvandrat, avlidit eller drabbats av annan allvarlig sjukdom eller komorbiditet som förhindrar planerad operation kommer även detta att kommenteras. Patienter som tillhör Region Kronoberg men har genomfört bilddiagnostisk utredning på annan ort exkluderas. Patienter som genomfört bild-diagnostisk undersökning i Växjö, men opererats utanför regionen kommer dock att inkluderas och operationsberättelse/epikris granskas.

Om annan förklaring till sjukdom (exempelvis spridd malignitet med metastaser som misstas för PT-körtlar på halsen) upptäcks och diagnosen av primär parathyroidism därav utgår exkluderas patienten.

Metoder

Undersökningen är en retrospektiv kohortstudie som endast inkluderar röntgenavdelningen på Centrallasarettet i Växjö då ingen nuklearmedicinsk undersökning genomförs i Ljungby. I den

aktuella tidsramen för studien utfördes ultraljud och bedömning av ultraljudsundersökning och nuklearmedicinsk undersökning endast av 2 överläkare med specialistkompetens inom både radiologi och nuklearmedicin. Båda överläkarna hade >10 års erfarenhet inom fältet.

Både den äldre och den nya nuklearmedicinska metoden kombinerades med ultraljud. Undersökningarna utfördes så nära varandra som möjligt, oftast med enstaka veckors mellanrum. I regel gjordes ultraljudet efter den nuklearmedicinska undersökningen. Det skrevs separata utlåtanden för respektive undersökning men det gavs en sammanfattning om man kunde peka på en (eller sällsynt flera) misstänkt överaktiva körtlar. Om det inte säkert gick att urskilja någon körtel framkom detta tydligt i röntgensvaret. I röntgensvaret uttrycktes misstankegraden i ord och inte i någon skala, dock har vid insamling av data gjorts försök att stratifiera svarets tydlighet från 0= ingen påvisad körtel, 1= mycket tveksamt/tvetydlig, 2= fynd där adenom inte kan uteslutas, 3= sannolikt adenom och 4= mycket stark misstanke om adenom.

Genom sökning på undersökningskod för parathyroideascintigrafi i det radiologiska informations-systemet GE Centricity RIS söktes patienter som genomfört undersökningen mellan 2017-01-01 och 2020-12-31 upp. Listan med patienter printades ut i 2 versioner (1 säkerhetskopia) och varje patient som inkluderades tilldelades ett avidentifierat nummer. Den utprintade nyckeln användes sedan för att inhämta patientuppgifter i journalsystemet Cambio Cosmic (CC). Uppgifterna som inhämtas inkluderar röntgensvar, operationsberättelser, patologisvar samt det preoperativa och postoperativa värdet av joniserat kalk, PTH och fosfat i blodprover. Patientuppgifterna registrerades sedan avidentifierat i Microsoft Excel i ett särskilt protokoll. För att begränsa studiens omfattning och balansera grupperna valdes 60 patienter som undersöktes konsekutivt centrerade kring datumet för bytet av metod, således de sista som undersöktes med den äldre metoden och de första som undersöktes med den nya. Detta innebar att de inkluderade patienterna undersöktes mellan december 2017 – december 2019.

Vid jämförelse mellan antalet ”optimala förlopp” – se de gröna rutorna i Bilaga 2 – i den äldre respektive den nya metoden definieras detta som att man bilddiagnostiskt kunde peka ut en körtel/sida, att kirurgen opererade ut aktuell körtel, patologen verifierade ett adenom i körteln och att patientens calcium och PTH sjönk till värden inom referensområden. I de fall där patologbedömning inte fanns tillgänglig men patientens blodvärden normaliserades efter operation räknades patienten ändå i denna grupp. Om mer än en körtel opererades ut (från samma sida) men endast en av dessa visade sig patologisk klassades detta ändå som ett s.k. optimalt förlopp.

Data redovisas deskriptivt. Jämförelser kom att ske mellan grupper med användande av icke-parametriska statistiska metoder. Signifikansvärdet sattes till $p < 0,05$.

Etik

Denna retrospektiva kvalitetsgranskning gjordes inom ramen för lagstadgat kvalitetsarbete hos vårdgivaren med godkännande av verksamhetschefen på röntgenavdelningen i Region Kronoberg och krävde inget etikgodkännande. Tillstånd för journalgranskning i Cambio Cosmic (journal-systemet som används inom Region Kronoberg) samt GE Centricity RIS (radiologiskt informationssystem) från verksamhetschefer på röntgenavdelningen samt kirurgkliniken har inhämtats. Vid journalgranskning görs anteckning med studiens diarienummer i journalen vilken hänvisar till en populärvetenskaplig sammanfattning. Då ett register upprättats har anmälan via Draftit till regionens GDPR-ansvarige gjorts och godkänts.

Ett avidentifierat dataregister över patienterna som inkluderats i varje grupp sparas inom regionens brandväggar enligt vedertagna sekretessregler. Nyckeln samt rådata sparas i 10 år i enlighet med vedertagna forskningsregler.

Resultat

Medelvärde för antal dagar innan operation efter nuklearmedicinsk undersökning (efter sista undersökning ifall fler undersökningar är utförda) är 529 dagar, median 466 dagar.

Fördelningen av patienter i grupperna enligt nedan.

Totalt 60 patienter (42 kvinnor, 18 män)

Endast undersökt med ny metod: 26 patienter (16 kvinnor, 10 män)

Endast undersökt med gammal metod: 27 patienter (20 kvinnor, 7 män)

Undersökt med båda metoder: 7 patienter (6 kvinnor, 1 man)

Av statistiska skäl valdes för de patienter som genomgått båda undersökningsmetoder att registrera dessa som separata händelser i ny och gammal grupp. Ingen statistisk skillnad i kön eller ålder finns mellan grupperna. I båda grupperna är majoriteten av patienterna kvinnor. I båda grupper är medianåldern >60 år.

Tabell 1. Jämförelse mellan grupper baserat på kön och ålder

		Ny	Gammal	p-värde
Urvalsstorlek		34	33	
Kön (kvinna)	% (n)	67,6 % (34)	75,8 % (33)	0,59*
Ålder	Median (IQR)	62 (18,25)	66 (21,5)	0,93**

*Fischers exakta test

** Mann-Whitney U-test

I båda grupper påvisades i en tydlig majoritet av fallen åtminstone en misstänkt körtel hos patienterna, men ingen statistisk signifikant skillnad förelåg mellan grupperna i antal påvisade fall, se Tabell 2. Dock ses med den nyare metoden en ökad konklusivitetsgrad, se Tabell 3.

Tabell 2. Antalet påvisade körtlar med respektive metod

Påvisad	Ja	Nej
Gammal metod, % (n)	78,8 % (26)	21,2 % (7)
Ny metod, % (n)	94,1 % (32)	5,9 % (9)
Totalt, % (n)	86,6 % (58)	13,4 % (9)

Tabell 3. Ingen signifikant skillnad i antal påvisade körtlar. Det finns dock en skillnad i konklusivitetsgraden mellan grupperna där den nya metoden har en högre konklusivitetsgrad och mindre kvartilsavstånd

		Ny	Gammal	p-värde
Urvalsstorlek		34	33	
Påvisad (Ja)	% (n)	94,1 % (34)	78,8 % (33)	0,083*
Konklusionsgrad	median (IQR)	3 (1,25 IQR)	2 (1,5 IQR)	0,007**

*Fischers exakta test

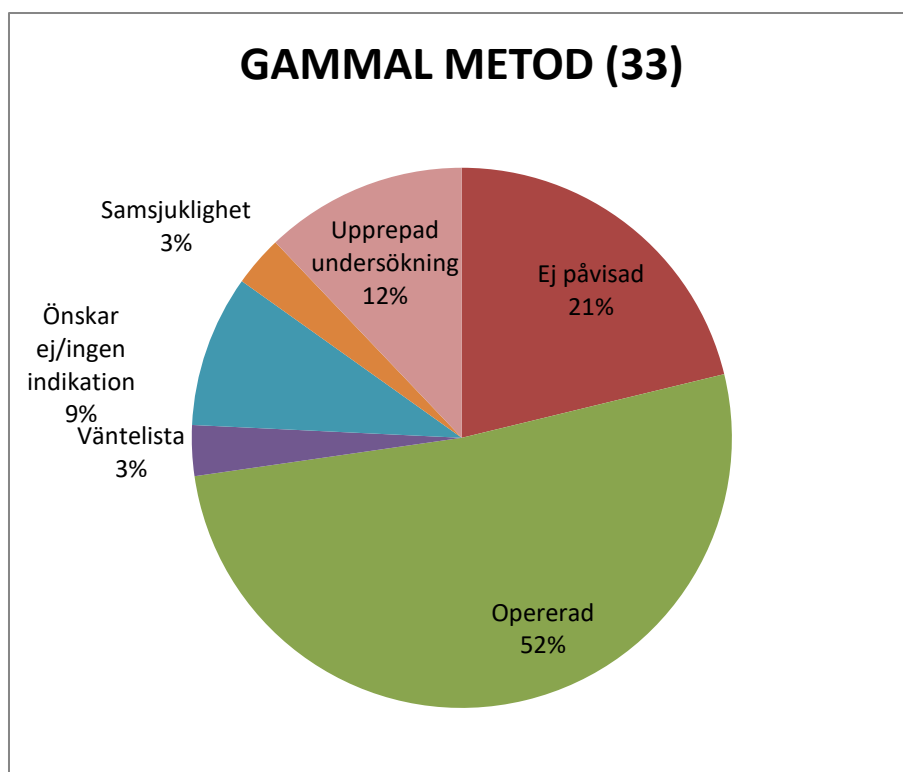
** Mann-Whitney U-test

Förloppet för samtliga inkluderade patienter i vardera gruppen illustreras i Bilaga 2.

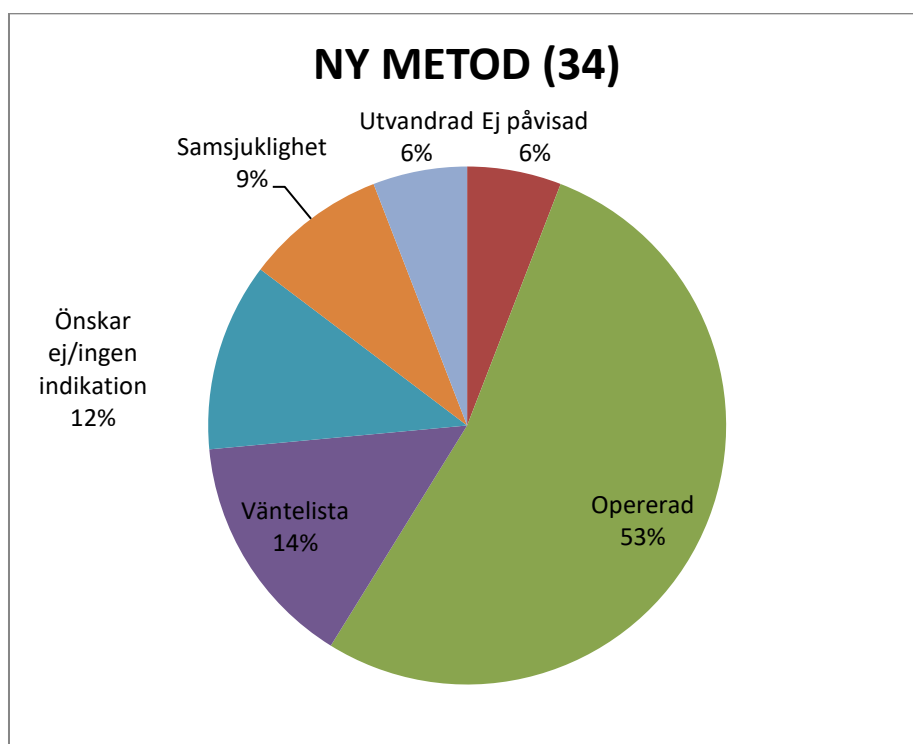
Endast två patienter opererades trots att ingen körtel hade påvisats, båda dessa hade undersökts med den äldre metoden (båda hade även gjort ytterligare diagnostik utomläns). I dessa fall hittades heller ingen tydligt patologisk körtel med annan radiologisk metod eller av kirurg. Ingen ytterligare radiologisk metod utfördes i region Kronoberg.

Inte hos någon av de patienter som genomgick ytterligare bilddiagnostik utomläns hittades en misstänkt körtel med annan metod om sådan inte misstänkts med våra metoder. Lätt ektopiska körtlar påvisades i båda grupper, men samtliga körtlar fanns på halsen i eller kring thyroidea. Inga ektopiska körtlar påvisades på lokal som innebar markant ändrad operationsmetod.

En stor andel av patienterna i båda grupperna hade inte opererats vid datainsamlingens slut; 48 procent i den gamla gruppen (varav 12 % senare gjort ny undersökning) och 47 procent i den nya gruppen, se Figur 4 och 5. I den nya gruppen står 14 procent av patienterna fortsatt på väntelista trots att det vid datainsamlingens avslutande är ca 850 dagar sedan den senast genomförda undersökningen inom denna grupp. 24 procent av patienterna i den gamla gruppen önskade/lämpade sig inte för operation trots påvisade körtel (12 % genomgick ny undersökning). I den nya gruppen fanns samsjuklighet, avsaknad av indikation eller patientönskan om operation i 21 procent av fallen.



Figur 4. Fördelningen av patienternas status vid studiens slutförande hos patienter undersökta med den äldre modellen



Figur 5. Fördelningen av patienternas status vid studiens slutförande hos patienter undersökta med den nya metoden

I den grupp vi inte lyckades identifiera någon körtel sågs ingen tydlig korrelation med thyroideasjukdom, dock uppgavs i en del fall thyroideasjukdomen som en konfunderande faktor i svaret vilket således påverkade konklusivitetsgraden. Det registrerades inga fall med falskt positivt lokaliserade körtlar till följd av thyroideasjukdom.

Diskussion

Könsfördelningen och medianåldern inom båda grupper stämmer väl överens med de generella epidemiologiska uppgifterna som finns om sjukdomen (1) och uppfattas således som representativ. Resultaten av studien tyder på att den nya metoden åtminstone inte är sämre än den äldre på att hitta och preoperativt utreda primär hyperparathyroidism. Då både planar scintigrafi och SPECT/CT i kombination med ultraljud har generellt god detektionsgrad, dvs. sensitivitet, blir skillnaden i stället mer framträdande beträffande den konstruerade konklusivitetsgraden där värdena är signifikant högre för den nyare metoden.

Trots att det är svårt att kvantifiera indikerar journalgranskningen att den nya metoden torde ge bättre anatomisk detaljrikedom och kartläggning. I ett av fallen där bilateral sjukdom misstänktes bildmässigt och bilateral exploration planerades var den första körtel som opererades ut frisk. Vid noggrann granskning av utlåtande och operationsberättelse kan antas att man skulle kunnat förbereda operationen på ett mer optimalt sätt vid användning av bildmaterial och den anatomiska kartläggning som den nya metoden kan ge. Ett möjligt förbättringsområde kan vara att vägleda kirurgerna till att aktivt använda bildmaterialet och säkra deras kännedom om den nya metodens finesser och överlägsna anatomiska kartläggning.

En patient hade en ektopiskt belägen körtel som låg djupare än förväntat, paravertebralt. Med den nya metoden kunde man ange den djupa lokaliseringen och således ge kirurgen möjlighet att förbereda sig inför en potentiellt svårare operation.

I endast ett tillfälle fick patienten bestående biverkningar i form av stämbandspares. Denna patient tillhörde den grupp som undersökts med både den äldre och den nyare metoden. Det går därmed inte att dra några slutsatser om metoden i sig påverkar förekomsten av komplikationer. Det är dock sedan tidigare känt att unilateral exploration ger färre komplikationer än bilateral (2).

På två av de patienter där vi inte kunde påvisa någon förstora parathyroideakörtel remitterades patienterna till Lund för att genomföra datortomografi. En av patienterna gjorde dessutom riktad PET-CT med försök till lokalisering. På dessa patienter påvisades ingen parathyroideakörtel vid

ytterligare bilddiagnostik heller. Patienten som även gjort PET-CT genomgick även bilateral exploration utan att någon patologisk körtel kunde påvisas (samtliga körtlar lämnades kvar).

Förutom patienten som genomgick undersökning i Växjö samt DT och PET-CT i Skåne opererades ingen patient där vi inte kunde påvisa någon körtel. Detta talar för att det är berättigat att utföra en strålningsbelastande undersökning för bättre diagnostik inför operation. Då endast två patienter opererades vid avsaknad av radiologiskt påvisad körtel finns för få fall för att kunna peka ut någon karakteristika hos de körtlar vi inte hittat.

Enligt nya råd och riktlinjer från European Association of Nuclear Medicine (EANM) 2021 är den metod som infördes i Region Kronoberg i januari 2019, alltså vår nuvarande metod, den som rekommenderas (9). Sveriges strålsäkerhetsmyndighet ålägger ett ansvar för kontinuerligt optimeringsarbete för strålningsbelastande undersökningar även på regional- och institutionsnivå. Detta arbete kan bli en del av analys- och optimeringsarbetet i Region Kronoberg då det framhäver värdet av den strålningsbelastade undersökningen.

En av studiens styrkor är att den enda variabel som ändrats är den nuklearmedicinska metoden. De två överläkare som utför diagnostiken är konstant mellan metoderna, vilket inte alltid är fallet i andra jämförande studier. Alla nuklearmedicinska och radiologiska tolkningar är såklart granskare-/operatörsberoende, men till exempel ultraljudsdiagnostiken anses vara operatörsberoende i högre grad. Möjligheten att följa de flesta patienter i relativt lång tid postoperativt har också varit en styrka.

Om större patientgrupper för båda metoderna hade inkluderats kunde eventuellt även skillnad mellan grupperna i antal påvisade körtlar ses. Även mer detaljerad kunnskap kring övriga frågeställningar om vilka vi inte hittar, ektopi, komplikationer etc. hade sannolikt visats tydligare vid en större studie. Om undersökningen hade utförts prospektivt kunde information ha samlats från kirurger och patologer enligt ett mer standardiserat protokoll där till exempel operationstid, uppfattning om överrensstämmelse och eventuellt patientnöjdhet skulle kunna ingå. Även ett mer standardiserat protokoll för utlåtanden skulle då kunna utarbetas. Tillfrågning av patienterna avseende hur mödosam undersökningen uppfattades kunde också vara en intressant punkt att ha med i utvärderingen av metoderna. En hypotes är att undersökningens möda för patienterna uppfattats som lättare med den nya metoden som är betydligt mindre tidskrävande och med endast en isotopinjektion.

Parathyroideadiagnostiken skall enligt regionens riktlinjer endast utföras preoperativt, *efter beslut om operation* (Bilaga 1), för bättre kirurgisk planering. Ingen operationsanmälan görs i 13 av fallen i den gamla gruppen (varav 7 undersöks igen senare) och 8 av fallen i den nya gruppen. När så stor andel av patienterna inte önskar genomgå operation, saknar operationsindikation eller har samsjuklighet som förhindrar operation kan frågan ställas om metoden används enligt riktlinjerna. Åtminstone fem av patienterna önskar inte opereras vid studiens slut, en av dessa har undersökts med båda metoder. Flera av patienterna har inte önskat operation efter den första undersökningen men har efter ett flertal år kunnat tänka sig operation och således utfört ytterligare en undersökning (i fyra fall trots påvisad körtel på den första undersökningen). Två av patienterna som genomgått undersökning med båda metoderna har inte opererats då patient eller kirurg varit tveksamma till operation. Ett förbättringsförslag till de remitterande enheterna kan vara att försäkra sig om att patienten önskar operation samt är i skick för detta innan remissen skrivs och att undersökningen således verkligen görs *efter beslut om operation* (Bilaga 1). Detta är viktigt för att kunna berättiga användande av allmänna medel och vårdresurser samt att kunna berättiga den relativt höga tillförda stråldos som undersökningen ger.

Den globala coronapandemin 2020-2022 och medföljande vårdskuld har kraftigt försenat operationer för icke-akuta och icke-maligna tillstånd varför färdigställandet av studien har skjutits fram så att fler har blivit opererade och således få en större grupp med högre statistisk signifikans. Tyvärr har väntetiderna för operationer blivit väldigt långa varför en del patienter fortfarande inte opererats vid studiens slut. Den långa väntetiden på operation för de undersökta patienterna är anmärkningsvärt lång. Av de totalt 38 opererade patienterna har 20 patienter opererats i Växjö och 18 åberopat vårdgarantin och opererats utomläns. Mediantiden mellan undersökning och operation för patienter som opererats i Växjö är 453 dagar jämfört 565 dagar utomläns. Hos patienter som tidigare avstått från operation och ändrat uppfattning senare har ny undersökning ofta utförts, se avsnittet ovan. Om det kommer att krävas ny undersökning av de patienter som stått på väntelista i över 850 dagar vid studiens avslutande är oklart. Möjligtvis kan endast ultraljud eller kartläggande datortomografi vara ett alternativ för att bedöma eventuell storlekstillväxt av tidigare bekräftat adenom.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis talar studien för att vår nyinförda metod håller hög standard med hög sensitivitet och säkerhet i fynden. Metoden rekommenderas av styrande internationellt organ och

ger en god anatomisk kartläggning inför operation. I de fall där ytterligare/sekundära radiologiska metoder använts till följd av icke-påvisade körtlar har dessa heller inte kunnat påvisa körtlar vi missat, vare sig om patienten undersöktes med gammal eller ny metod.

Ytterligare förbättringar i metod och resursanvändande ligger i att säkra att undersökningen endast används preoperativt efter operationsbeslut och att kirurgerna på bästa sätt kan få användning för den anatomiska karta och detaljrikedom den nya metoden ger.

Referenser

1. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. (2018). Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018;391(10116):168-78.
2. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. (2014). Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3561-9.
3. Adler JT, Sippel RS, Chen H. (2010). New trends in parathyroid surgery. *Curr Probl Surg*. 2010;47(12):958-1017.
4. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. (2008). The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3462-70.
5. Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. (2013). Parathyroid Localization and Implications for Clinical Management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(3):902-12.
6. Malinzak MD, Sosa JA, Hoang J. (2017). 4D-CT for Detection of Parathyroid Adenomas and Hyperplasia: State of the Art Imaging. *Current Radiology Reports*. 2017;5(2):8.
7. Galvin L, Oldan JD, Bahl M, Eastwood JD, Sosa JA, Hoang JK. (2016). Parathyroid 4D CT and Scintigraphy: What Factors Contribute to Missed Parathyroid Lesions? *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2016;154(5):847-53.
8. Bartel T, Stack B, Yarbrough T, Medarametla S, Samant R, Fitzgerald R. (2014). Radiation dose comparison of parathyroid planar scintigraphy, combined SPECT/CT, and multiphase 4DCT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014;55(supplement 1):422-.
9. Petranović Ovčariček P, Giovanella L, Carrió Gasset I, Hindié E, Huellner MW, Luster M, et al. (2021). The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(9):2801-22.

Bilagor

Bilaga 1. Utklipp från Region Kronobergs riktlinjer för utredning vid hyperkalcemi och parathuroidasjukdom (åtkomst inte möjlig utanför regionens brandmur/datorer)

Giltig fr.o.m: 2018-02-22
Giltig t.o.m: 2020-02-22
Identifierare: 33396
Hyperkalcemi och parathyroideasjukdom - riktlinjer för utredning



1 Inledning

1.1 Definition

1.1.1 Hyperkalcemi

Fastställs säkrast om $s\text{-Ca}^{2+} \geq 1.40$ mmol/L i 2/2 prover, utan hänsyn till s-albumin.

$S\text{-Ca}^{2+} < 1.30$ utesluter hyperkalcemi. $S\text{-Ca}^{2+} 1.35\text{-}1.40$ är gränsvärden där hyperkalcemi inte säkert kan uteslutas, och ett tredje prov bör tas.

S-Ca är tillförlitligt endast om s-albumin > 34 g/L. Då indikerar $s\text{-Ca} > 2.75$ mmol/L i 2 prov hyperkalcemi, men skall kompletteras med ett prov för $s\text{-Ca}^{2+}$ för att bekräfta hyperkalcemi.

$S\text{-Ca} < 2.40$ utesluter hyperkalcemi. Vid PHPT ses också fosfat $< 1,0$ mmol/l, till skillnad från hyperparatyroidism vid njursvikt.

$S\text{-Ca} 2.41\text{-}2.75$ är gränsvärden där hyperkalcemi inte säkert kan uteslutas.

1.1.2 Primär hyperparatyroidism, PHPT

Utgör vanligaste orsak (ca 85%) till hyperkalcemi hos patienter funna polikliniskt. Patienter med hyperkalcemi som hittas inlaggande på sjukhus har oftare malignitet.

Hyperkalcemi i kombination med förhöjt eller högnormalt PTH talar för PHPT.

De flesta patienter bör erbjudas operation, och därför bör diagnosen bekräftas och avgränsas mot differentialdiagnoser. Detta innehåller gränsdragningsproblem och endokrinkirurgerna i Kronoberg önskar att ej solklara patienter har bedömts av endokrinolog/invärtesmedicinare innan de remitteras för kirurgi.

Radiologiska metoder vid hyperparatyroidism är lokalisationsmetoder inför kirurgi och ej diagnostiska, varför remisser till radiologi bör utfärdas av kirurg eller invärtesmedicinare efter beslut om operation.

Indikationen för kirurgi har snarast utökats på senare år då nya rön tillkommit om det skadliga för fr a skelett (*osteoporos*) men även hjärtskärlsystemet med att ha konstant för hög kalknivå, förutom redan kända risker för bl a njurarna. De kirurgiska metoderna har också förfinats. Kirurgi är klart kostnadseffektiv, och livskvalitetshöjande, vid förväntad återstående livslängd > 5 år. Bentäthetsmätning bör om möjligt utföras (med sk DEXA, remiss till medicinkliniken Ljungby) på alla inför beslut om op av PHPT.

1.1.3 Cancer i parathyroidea

Är mycket ovanligt. Brukar ha extremt höga värden på S-Ca och S-PTH. Vid misstanke remiss direkt till endokrinkirurg.

Biaga 2: Diagram över den undersökta patientgruppen för vardera nuklearmedicinsk metod. Huvudfokus ligger på de patienter som följer det tänkta optimala vårdförloppet inklusive preoperativ utredning och behandling för primär hyperparathyroidism, de grönmarkerade boxarna. I detta förlopp bidrar bildiagnostiken optimalt. Diagrammet möjliggör jämförelse av patientförlopp mellan grupperna.

"Den bilaterala explorationen utfördes i ett fall där endast en PT misstänktes vara patologisk men där man under operation kunde konstatera bilateral sjukdom, således en radiologiskt "missad" körtel.

**Den radiologiska metoden hade ingivit misstanke om bilaterala adenom. Under operation avlägsnades en frisk körtel innan de två sjuka. Den friska körteln var belägen på annan lokal än den radiologiska kartläggningen visade.

***Endast misstanke om en sjuk PT-körtel, men samtliga körtlar inspekterades under operationen.

