

## Il ruolo attuale della esplorazione bilaterale del collo nel trattamento dell'iperparatiroidismo primario

C. BELLOTTI, M. GIULII CAPPONI, G. CANCRINI, G. MEZZETTI, F. SCICCHITANO, N. TALAMO, A. CANCRINI

**RIASSUNTO:** Il ruolo attuale della esplorazione bilaterale del collo nel trattamento dell'iperparatiroidismo primario.

C. BELLOTTI, M. GIULII CAPPONI, G. CANCRINI, G. MEZZETTI, F. SCICCHITANO, N. TALAMO, A. CANCRINI

*La chirurgia è l'unico trattamento realmente curativo per l'iperparatiroidismo primario (pHPT). Per tutti i pazienti con pHPT biochimicamente documentato c'è indicazione all'intervento, poiché anche coloro apparentemente asintomatici hanno dei disturbi lievi e progressivi che beneficiano del trattamento chirurgico. Da quando Felix Mandl nel 1925 realizzò con successo la prima esplorazione bilaterale del collo (BNE) per l'identificazione di tutte e quattro le paratiroidi, essa è rimasta per anni il tempo obbligato nella chirurgia del pHPT. Poiché più dell'80% dei casi di pHPT è dovuto ad un adenoma paratiroideo singolo, a partire dagli anni Novanta molti si sono interrogati sulla utilità della BNE e hanno proposto, in alternativa, approcci diretti unilaterali, definiti come "paratiroidectomie mini-invasive" (MIP).*

*In questo lavoro si intende pertanto chiarire quale sia attualmente il ruolo della chirurgia tradizionale (BNE) nel trattamento dell'iperparatiroidismo primitivo.*

**SUMMARY:** The actual role of bilateral neck exploration in the treatment of primary hyperparathyroidism.

C. BELLOTTI, M. GIULII CAPPONI, G. CANCRINI, G. MEZZETTI, F. SCICCHITANO, N. TALAMO, A. CANCRINI

*Surgery is the only curative treatment for primary hyperparathyroidism (pHPT). Surgical exploration is recommended for all patients with biochemically documented pHPT and signs or symptoms of the disease. Some patients are asymptomatic, others have subtle symptoms that disappear after parathyroid surgery. Felix Mandl successfully performed the first parathyroidectomy in 1925, using a bilateral neck exploration (BNE) with examination of all four glands and this remained the procedure of choice for pHPT into the 1990s. As over 80% of pHPT cases are due to a single parathyroid adenoma, many authors have questioned the need of BNE and have proposed directed unilateral approaches, termed "mini-invasive parathyroidectomies".*

*The aim of this report is to define which is the actual role of the conventional surgical approach to pHPT.*

**KEY WORDS:** Iperparatiroidismo primario - Esplorazione bilaterale del collo - Chirurgia mini-invasiva.  
Primary hyperparathyroidism - Bilateral neck exploration - Mini-invasive surgery.

### Introduzione

La chirurgia è l'unico trattamento realmente curativo per l'iperparatiroidismo primario (pHPT). Per tutti i pazienti con pHPT biochimicamente documentato c'è indicazione all'intervento, poiché anche quelli apparentemente asintomatici presentano lievi disturbi che beneficiano del trattamento chirurgico (15).

Da quando Felix Mandl nel 1925 realizzò con successo la prima paratiroidectomia previa esplorazione bilaterale del collo (BNE) e identificazione di tutte e

quattro le paratiroidi (11), questa è rimasta per anni la procedura di scelta per il pHPT, con percentuali di guarigione superiori al 95% (8) e una morbilità pari all'1% in mani esperte (7). Nel 1990 la validità della BNE viene definitivamente affermata nel *National Institutes of Health Consensus Statement*, che stabilisce anche che la localizzazione preoperatoria della lesione paratiroidea in paziente senza precedente chirurgia del collo è solo raramente indispensabile e non presenta un rapporto costo-beneficio vantaggioso (3). Tuttavia, poiché più dell'80% dei casi di pHPT è dovuto ad un adenoma paratiroideo singolo, proprio a partire dagli anni Novanta molti si sono interrogati sulla necessità della BNE e hanno considerato, in alternativa, approcci diretti unilaterali, definiti come "paratiroidectomie mini-invasive" (MIP) (1). Sebbene queste ultime possano differire nei dettagli tecnici, tutte

dipendono dalla possibilità di ottenere una precisa localizzazione pre- ed intra-operatoria del tessuto paratiroideo patologico: la scintigrafia con  $Tc^{99m}$ -sestamibi, il test per il dosaggio rapido del PTH (IOPTH) e le procedure intraoperatorie radioguidate (IORG) sono a tale scopo tre strumenti ormai indispensabili. Il grande interesse attualmente concentrato sulle MIP è legato ai sorprendenti risultati in termini di percentuali di guarigione, minori complicanze, minore degenza ospedaliera, migliore risultato estetico.

In questo lavoro si intende pertanto chiarire quale sia attualmente il ruolo della chirurgia tradizionale con BNE nel trattamento dell'iperparatiroidismo primitivo.

## Pazienti e metodi

Dal gennaio 1970 ad oggi sono giunti alla nostra osservazione 234 pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo. Fino al giugno 1997 tutti i pazienti sono stati sottoposti di routine a studio ecografico preoperatorio di localizzazione; 11 pazienti sono stati sottoposti anche a dosaggio venoso selettivo di PTH.

Dal 1997 abbiamo introdotto nello studio preoperatorio di routine la scintigrafia con  $Tc^{99m}$ -sestamibi in aggiunta alla valutazione ecografica (109 pazienti). Dal gennaio 2000 utilizziamo il dosaggio intraoperatorio del PTH (50 pazienti), considerando come asportazione completa di tessuto paratiroideo patologico un decremento del PTH >50%.

Fino al gennaio 1999 tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esplorazione bilaterale del collo. Dalla introduzione della determinazione intraoperatoria del PTH, 13 pazienti non consecutivi sono stati sottoposti ad approccio chirurgico mini-invasivo.

## Risultati

Dei 234 pazienti esaminati, 194 (82,9%) sono risultati affetti da adenoma singolo; in 32 (13,7%) pazienti è stata fatta diagnosi di iperplasia paratiroidea mentre nel 3,4% dei casi (8 pazienti) è stato identificato un doppio adenoma paratiroideo.

Dopo trattamento chirurgico, in 30/234 pazienti (12,8%) si è verificato ipoparatiroidismo postoperatorio transitorio; in 3 pazienti (1,3%) si è verificata recidiva; 4 pazienti (1,7%) hanno avuto ipoparatiroidismo persistente. Infine, in 3 pazienti (1,3%) la resezione di un adenoma paratiroideo e la biopsia di tutte le paratiroidi sono esitate in un ipoparatiroidismo permanente che ha richiesto la somministrazione orale di vitamina D e calcio a lungo termine.

All'intervento chirurgico la valutazione scintigrafica è stata confermata in 105/109 pazienti (96,3%) rispetto ai 107/109 casi (98,1%) diagnosticati con la ecografia. La localizzazione della ghiandola patologica si è rivelata corretta in 89/109 casi (76,1%) con la scintigrafia ed in 77/109 casi (70,6%) con l'ecotomografia. Dalla introduzione del dosaggio intraoperatorio del PTH abbiamo ottenuto il 100% dei successi in termini di assenza di persistenze o recidive.

## Discussione

La chirurgia delle paratiroidi sembra essere in aumento casistico. Rimane ancora non chiarito se tale incremento sia legato alla crescente incidenza del pHPT oppure al sempre più frequente dosaggio della calcemia sierica e oppure in non pochi casi, del paratormone.

Sotto la spinta degli enormi progressi della diagnostica per immagini, anche la chirurgia delle paratiroidi si è rinnovata, intraprendendo la strada delle paratiroidectomie mini-invasive. Il primo passo in questa direzione è stato compiuto da Tibblin che, nel 1982, ha realizzato una esplorazione unilaterale del collo (UNE), senza ricerca di tutte le paratiroidi, nel trattamento di adenoma paratiroideo (14).

Da una recente inchiesta condotta da Sackett et al. fra i membri della *International Association of Endocrine Surgeons*, è risultato che attualmente nel 59% dei centri americani si realizzano paratiroidectomie mini-invasive (13). In Australia tale percentuale è pari al 56%, mentre in Europa e Medio Oriente al 50%. I chirurghi che praticano MIP, scelgono tale approccio nel 44% dei casi di pHPT (13); i casi restanti presentano controindicazioni alle MIP, quali la presenza di tireopatia plurinodulare concomitante, storia di iperparatiroidismo familiare o di neoplasie endocrine multiple (MEN), quadro strumentale non compatibile con una diagnosi di adenoma, studio di localizzazione preoperatoria non inequivocabilmente interpretabile.

La principale preoccupazione quando si usa un approccio chirurgico unilaterale diretto è la presenza di una malattia multighiandolare misconosciuta. Il rischio di interessamento multighiandolare è infatti del 20% nelle serie nelle quali è stata realizzata una esplorazione bilaterale e soltanto del 5% nelle serie di esplorazioni unilaterali dirette (9). Questa differenza è significativa e può essere spiegata in tre modi. La prima possibilità è che l'approccio focalizzato è riservato a quei pazienti il cui studio di localizzazione preoperatorio depone per adenoma singolo, mentre per i pazienti con diagnosi preoperatoria di iperplasia si pone indicazione alla BNE. La seconda possibilità è che l'approccio bilaterale falsamente identifica come anormali paratiroidi in realtà sane, cioè normalmente funzionanti: ciò spiegherebbe come i risultati a distanza dell'approccio unilaterale siano sovrapponibili a quelli dell'approccio bilaterale. La terza ipotesi, caldeggiata da Lee e Norton (9), è che l'approccio "direzionato" fallisca nell'identificare i casi di iperplasia paratiroidea. Tuttavia, se così fosse, il numero di recidive dovrebbe essere molto maggiore nelle serie di pazienti sottoposti ad approccio unilaterale, ma ciò non è riportato in letteratura. Bisogna tuttavia aggiungere che la ipercalcemia recidiva si manifesta

talora dopo molti mesi o anni, mentre i follow up attuali sono ancora brevi.

La diagnosi di iperparatiroidismo primario è biochimica, ma la causa della malattia è determinata al momento dell'intervento chirurgico. All'esame estemporaneo i patologi possono confermare che si tratti di tessuto paratiroideo attivato ma non sono in grado di discriminare un adenoma da una iperplasia (7). Il ruolo del chirurgo endocrino diventa pertanto cruciale in questo processo diagnostico. Anche nelle MIP il chirurgo dovrebbe tentare di eseguire almeno una biopsia di una ghiandola normale in aggiunta all'adenoma per escludere indiscutibilmente l'iperplasia. Inoltre, la concentrazione sierica di calcio dovrebbe essere determinata con regolarità per lungo tempo per determinare se quelli che appaiono come successi siano realmente tali. Se così fosse, l'approccio mirato diventerebbe inequivocabilmente la procedura di scelta per il pHPT sostenuto da un adenoma singolo. In caso contrario si dovrebbe tornare a prediligere l'approccio bilaterale.

Allo stato attuale non è ancora completamente chiarito se le strategie di localizzazione di cui le MIP si avvalgono conferisca un reale vantaggio economico, considerando non solo il costo dell'intervento iniziale (incluso il costo delle procedure di localizzazione) ma anche quello dei controlli ed interventi successivi, qualora il primo non abbia avuto successo. Alcuni lavori recenti hanno dimostrato come gli approcci mini-invasivi abbiano dei costi inferiori a quelli del BNE (2, 4, 5). Al contrario, Greene (6) ha riportato che il costo della BNE è inferiore del 17% rispetto al costo della MIP radioguidata con TC<sup>99m</sup>-sestamibi, riportato nel modello di Norman e Denham. Non si deve dimenticare, inoltre, che esiste una curva di apprendimento anche per l'uso delle procedure di localizzazione e che non è possibile prevedere quanto

prontamente i risultati ottenuti dagli specialisti in queste tecniche possano essere replicati da un chirurgo medio non esperto.

Noi riteniamo che l'era della paratiroidectomia "diretta" sia ancora nella sua adolescenza. L'applicazione di queste tecniche deve essere giudiziosa tenendo sempre a mente che non c'è alcun test che possa sostituire una buona tecnica chirurgica ed il giudizio clinico. Le MIP non sono ancora eseguibili in tutte le istituzioni per la mancanza di una o più componenti critiche per l'intervento. La componente più importante è senza dubbio il chirurgo con esperienza specifica. I meno esperti non dovrebbero lanciarsi in procedure minimamente invasive senza sapere come realizzare la BNE standard. La BNE rimane, comunque, la procedura di scelta in caso di MEN o iperparatiroidismo familiare, in caso di iperplasia paratiroidea e di adenoma multiplo. La BNE è il gold standard anche in caso di recidive e persistenze di pHPT, dal momento che un precedente intervento sul collo produce un processo cicatriziale che altera i normali piani tissutali. Si configurano inoltre due nuove indicazioni alla BNE: i casi in cui sia necessario convertire una MIP ed i rari casi di paratiromatosi ovvero di focolai multipli di tessuto paratiroideo iperfunzionante nel collo e/o nel mediastino, derivanti da insembramento iatrogenico di cellule nel campo chirurgico, oppure da una localizzazione impropria di cellule durante lo sviluppo ontogenetico (10).

In conclusione, l'esplorazione bilaterale del collo rimane una procedura chirurgica ancora attuale per il trattamento dell'iperparatiroidismo primitivo nonostante l'incalzare delle tecniche mini-invasive e anch'essa si giova delle metodiche sempre più precise di localizzazione preoperatoria delle paratiroidi patologiche e soprattutto della determinazione intraoperatoria del paratormone intatto.

## Bibliografia

1. Chen H. Surgery for primary hyperparathyroidism: what is the best approach? *Ann Surg* 2002; 236:552-553.
2. Chen H, Sokoll LJ, Udelsman R. Outpatient minimally invasive parathyroidectomy: a combination of sestamibi-SPECT localization, cervical block anesthesia, and intraoperative parathyroid hormone assay. *Surgery* 1999; 126:1016-1021.
3. Consensus Development Conference Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med* 1991; 114:593-597.
4. Fahy BN, Bold RJ, Beckett L, Schneider PD. Modern parathyroid surgery: a cost-benefit analysis of localizing strategies. *Arch Surg* 2002; 137:917-922; discussion 922-923.
5. Goldstein RE, Blevins L, Delbeke D. Effect of minimally invasive radioguided parathyroidectomy on efficacy, length of stay, and costs in the management of primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2000; 231:732-742.
6. Greene AK, Mowshenson P, Hodin RA. Is sestamibi-guided parathyroidectomy really cost-effective? *Surgery* 1999; 126:1036-1040.
7. Hasse C, Sitter H, Brune M. Quality of life and patient satisfaction after reoperation for primary hyperparathyroidism: analysis of long-term results. *World J Surg* 2002; 26:1029-1036.
8. Kaplan EL, Yashiro T, Salti G. Primary hyperparathyroidism in the 1990's: choice of surgical procedures for this disease. *Ann Surg* 1992; 215:300-317.
9. Lee NC, Norton JA. Multiple-gland disease in primary hyperparathyroidism: a function of operative approach? *Arch Surg* 2002; 137:896-899; discussion 899-900.

10. Lentsch EJ, Withrow KP, Ackermann D. Parathyromatosis and recurrent hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129:894-896.
  11. Mandl F. Therapeutischer versuch beim falls von ostitis fibrosa generalisata mittles. Extirpation eines epithelkorperchen tumors. *Wien Klin Wocheshr Zentral* 1926; 143:245-284.
  12. Norman J, Denham D. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy in the reoperative neck. *Surgery* 1998; 124:1088-1093.
  13. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS, Delbridge LW. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* 2002; 137:1055-1059.
  14. Tibblin S, Bonderson AG, Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Ann Surg* 1982; 195:245-252.
  15. Utiger RD. Treatment of primary hyperparathyroidism. *New Engl J Med* 1999; 341:1301-1302.
-