

## La paratiroidectomia radioguidata

L. CALBO, S. GORGONE, R. PALMERI, S. LAZZARA, P. SCIGLITANO, A. CATALFAMO,  
E. CALBO, A. CAMPENNI<sup>1</sup>, M. RUGGERI<sup>1</sup>, F. VERMIGLIO<sup>2</sup>, S. BALDARI<sup>1</sup>

RIASSUNTO: La paratiroidectomia radioguidata.

L. CALBO, S. GORGONE, R. PALMERI, S. LAZZARA, P. SCIGLITANO, A. CATALFAMO, E. CALBO, A. CAMPENNI, M. RUGGERI, F. VERMIGLIO, S. BALDARI

*Gli Autori, dopo un'attenta analisi della letteratura scientifica sulle metodiche di diagnostica strumentale (con particolare attenzione a quelle medico-nucleari) e di terapia chirurgica delle patologie paratiroidiche, riferiscono la loro esperienza sull'impiego della chirurgia mininvasiva radioguidata con MIBI e gamma-probe per l'individuazione intraoperatoria delle ghiandole patologiche.*

*Dopo aver presentato la loro casistica, gli Autori concludono affermando che tale metodica è rapida, poco invasiva, poco costosa e sicuramente utile nell'individuare ghiandole patologiche o ectopiche. Essa può essere universalmente impiegata in quanto, a fronte di numerosi vantaggi, quali riduzione dei tempi operatori e di degenza, maggiore radicalità, utilizzo di tecniche mininvasive, non presenta significative limitazioni tecniche e/o problemi di natura radio-protezionistica.*

SUMMARY: Radio-guided parathyroidectomy.

L. CALBO, S. GORGONE, R. PALMERI, S. LAZZARA, P. SCIGLITANO, A. CATALFAMO, E. CALBO, A. CAMPENNI, M. RUGGERI, F. VERMIGLIO, S. BALDARI

*The Authors, after a careful review of literature about the instrumental diagnostic techniques (with particular attention to the nuclear-medical ones) and the surgical therapy of parathyroid diseases, report their experience on the use of the radio-guided mininvasive surgery with MIBI and gamma-probe for intraoperative localization of pathological glands.*

*Once exposed their experience, the Authors conclude asserting that this technique is fast, slightly invasive and expensive, and certainly useful for the detection of pathological or ectopic glands. It can be widely employed because, in comparison to its numerous advantages, such as the reduction of the operating time and of the hospital-stay, the greater radicality and the possibility to use mininvasive techniques, it does not present significant technical limitations and/or radio-protectionistic problems.*

KEY WORDS: Iperparatiroidismo - Chirurgia mininvasiva - Chirurgia radioguidata - MIBI - Gamma-probe.  
Hyperparathyroidism - Mininvasive surgery - Radio-guided surgery - MIBI - Gamma-probe.

Fino a qualche tempo fa la chirurgia delle paratiroidi era affidata esclusivamente all'esplorazione chirurgica intraoperatoria. Il chirurgo, eseguita una cervicotomia, procedeva alla ricerca delle paratiroidi morfologicamente alterate per la presenza di lesione adenomatosa iperplastica o più raramente carcinomatosa (6, 12). Frequenti erano gli insuccessi, per mancata identificazione della lesione, "chirurgie blanches", o persistenza dell'iperparatiroidismo (1, 2, 14).

La scintigrafia delle paratiroidi viene eseguita con lo scopo di confermare il sospetto diagnostico (clinico-laboratoristico) di iperparatiroidismo e di localizzare le paratiroidi iperfunzionanti al fine di una loro asportazione chirurgica sia con tecnica tradizionale che, ancora meglio, radioguidata (3, 7, 8).

La metodica non è invasiva, espone il paziente a basse dosi radianti, è rapida, non costosa e può essere realizzata anche in regime ambulatoriale.

Il radio-farmaco utilizzato è il <sup>99m</sup>Tc-metossiisobutil-isonitrile (MIBI), inizialmente impiegato per lo studio della funzione miocardica e, successivamente, per la valutazione "metabolica" delle lesioni mammarie (scintimammografia) (5). Il <sup>99m</sup>Tc-MIBI è un catione lipofilo la cui caratteristica principale è quella di concentrarsi elettivamente, per mezzo di un meccanismo di trasporto attivo, nel tessuto le cui cellule esprimono un'abnorme attività mitocondriale. Tale caratteristica lo rende classificabile come un radioindicatore positivo (9).

Università degli Studi di Messina  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Cattedra di Chirurgia Generale  
(Direttore: Prof. L. Calbo)  
Cattedra di Chirurgia Generale  
(Titolare: Prof. S. Gorgone)  
<sup>1</sup> U.O.C. di Medicina Nucleare  
(Direttore: Prof. S. Baldari)  
<sup>2</sup> Cattedra di Endocrinochirurgia  
(Titolare: Prof. F. Vermiglio)

L'esame scintigrafico delle paratiroidi si esegue con tecnica bifasica mediante l'acquisizione di immagini statiche planari mirate sulle regioni anteriori del collo e torace. Nelle rilevazioni "precoci" (+10') si apprezza l'immagine della tiroide; in quelle tardive, grazie ad un più lento wash-out del radio farmaco dalla lesione iperfunzionante, si visualizza la paratiroide patologica che appare come una area di iperaccumulo del tracciante (16). A completamento diagnostico, dopo qualche giorno, viene effettuata la scintigrafia della tiroide dopo somministrazione di tracciante ad esclusiva fissazione tiroidea ( $^{99m}\text{Tc}$ -pertecnato) (10).

La scintigrafia delle paratiroidi ha una sensibilità molto elevata (superiore al 90%) nella identificazione dell'adenoma paratiroideo mentre ha una sensibilità "solo" dell'80% nell'iperparatiroidismo secondario (questo perché le ghiandole iperplastiche hanno un incremento volumetrico spesso non particolarmente significativo). In questi casi è utile ricorrere all'ecografia e/o alla TC.

L'esame scintigrafico è particolarmente utile nella localizzazione dell'adenoma paratiroideo ectopico (11), soprattutto di quello a localizzazione mediastinica difficilmente identificabile con le metodiche di imaging morfologico.

L'affinamento della diagnostica strumentale preoperatoria mediante l'utilizzo dell'ultrasonografia e della scintigrafia con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI ha contribuito in maniera significativa alla realizzazione di una procedura chirurgica mirata, più rapida, meno invasiva e che dà maggiori garanzie di successo.

L'approccio scintigrafico integrato consente di scegliere il tipo di intervento chirurgico: paratiroidectomia vs paratiroidectomia/tiroidectomia.

Pur tuttavia ancora oggi, nel 5,8% dei casi secondo i dati della letteratura, la lesione resta misconosciuta al primo approccio chirurgico. Questo dato è da mettere in relazione all'estrema variabilità di sede e numero delle paratiroidi che embriologicamente originano dalla terza e quarta tasca, ma che, durante la migrazione, possono spingersi profondamente nel mediastino anteriore (P3), e nel mediastino posteriore (P4) rendendo altamente difficoltoso il loro reperimento.

Ma quando pensiamo di aver trovato e tecnicamente ben asportato la/le paratiroidi patologiche, siamo sicuri di aver risolto il caso e di aver ottenuto la guarigione? Nell'iperparatiroidismo da adenoma singolo la guarigione è conseguita nel 100 % dei casi, mentre in presenza di lesioni multiple l'atto chirurgico risulta spesso inadeguato tanto che nel 3,2% dei casi i valori del PTH permangono elevati.

Appare evidente quanto importante sia sapere se la lesione asportata era l'unica o, in caso di iperplasia, se la estensione della paratiroidectomia sia stata congrua.

Già durante l'intervento l'efficacia della paratiroidectomia può essere valutata sulla base dell'osservazione di alcuni parametri bioumorali: il rapido decremento del paratormone (PTH) circolante e dell'escrezione urinaria del cAMP. La riduzione dei valori di PTH è osservabile dopo 10 minuti dall'asportazione dell'adenoma (15) o delle paratiroidi iperplastiche, mentre in un tempo compreso fra 30 e 90 minuti si verifica la riduzione fino al 50% dell'escrezione del cAMP. Il dosaggio del PTH dopo l'exeresi della/e paratiroidi può essere pertanto estremamente utile per valutare tempestivamente l'efficacia della paratiroidectomia. Per tale motivo è stato messo a punto un metodo di dosaggio del PTH circolante che utilizza un periodo di incubazione estremamente breve e permette la determinazione intraoperatoria del PTH.

La mancata riduzione del paratormone suggerisce la necessità di estendere l'esplorazione chirurgica del collo e, se necessario, anche del mediastino, da parte dell'operatore, allo scopo di individuare la presenza di altro tessuto patologico.

## Casistica

Da circa 8 anni eseguiamo la chirurgia radioguidata delle paratiroidi mediante l'utilizzo intraoperatorio del gamma-probe. L'impiego di questa tecnica riduce i tempi dell'intervento perché favorisce l'impiego di tecniche mininvasive, offre maggiori garanzie di successo in termini di radicalità e abbassa sensibilmente i costi.

Sono stati arruolati 42 pazienti con IP (M 17 - F 25), di età compresa tra 39 e 71 anni (età media 53 anni), afferiti presso la nostra UOC dal 2000 al 2008. Tutti i pazienti presentavano sintomatologia correlabile all'iperparatiroidismo: disturbi renali (nefrolitiasi) nel 71,7%; ossei (fratture, sindrome neuromuscolare, osteoporosi) nel 68,6%; neurologici nel 28,2%; meno frequenti erano i disturbi gastroenterici (10,1%) e il prurito (9%). In tutti i pazienti vi era l'evidenza scintigrafica della lesione paratiroidea (*Hot Area*) che, viceversa, all'esame ecografico era apprezzata solo in 16/42 (38%).

Il giorno dell'intervento, circa due ore prima dell'atto operatorio, sono state somministrate al paziente basse attività (37-74 MBq) di  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. L'intervento è stato condotto con tecnica mini-invasiva mediante incisione di 2cm alla base del collo.

L'utilizzo intraoperatorio del gamma-probe ha consentito di identificare la lesione paratiroidea (P) in quanto la stessa presentava una "densità fononica emergente" (colpi per unità di tempo) significativamente maggiore rispetto all'attività di fondo (B), registrato in corrispondenza dell'apice polmonare contro laterale alla lesione, al tessuto tiroideo sano (T) e a quello nodulare (N).

Al termine dell'atto operatorio sono stati effettuati ulteriori "conteggi" della radioattività emergente in corrispondenza della loggia paratiroidea «vuota» e sulla paratiroide asportata.

## Risultati

Il rapporto dei tre parametri principali, T/B, P/B e P/T è risultato essere rispettivamente di 1,6 (range = 1,5 - 1,8), 2,7 (range = 1,6 - 4,0) e 1,6 (range = 1,1 - 2,8). Il reperto istologico è stato: adenoma paratiroideo sin-

golo in 36 casi, iperplasia in 4 casi, adenoma doppio in 1 caso, carcinoma in 1 caso. In tutti i pazienti il PTH rapido intraoperatorio si è normalizzato.

La significativa differenza di radioattività registrata a livello della paratiroide rispetto alla tiroide sana ed al fondo, rilevata nel 92,4% dei pazienti, indica che la tecnica è di conforto per il chirurgo nella ricerca intraoperatoria delle paratiroidi iperfunzionanti, anche se ovviamente non ne sostituisce l'esperienza.

Dopo l'intervento tutti i pazienti sono stati trattati con vitamina D3 con l'aggiunta di calcio nelle paratiroidectomie totali.

## Conclusioni

La chirurgia radioguidata (17) ha, rispetto alla chirurgia tradizionale, il vantaggio di potere localizzare più velocemente e con maggiore precisione strutture anatomiche di difficile individuazione; ciò induce il chirurgo a praticare incisioni sempre più limitate e che presentino un minor impatto estetico (18).

La Paratiroidectomia mini-invasiva radioguidata è una tecnica proposta da Norman nel 1997 (13), attualmente divenuta alternativa alla procedura chirurgica standard. La localizzazione radioguidata di paratiroidi aumentate di volume ed iperfunzionanti, mediante iniezione endovenosa preoperatoria e scintigrafia con <sup>99m</sup>Tc-MIBI, sfrutta l'affinità del tessuto paratiroideo per questo radio-farmaco utilizzato per la scintigrafia paratiroidea. Il MIBI non è specifico per il tessuto paratiroideo, venendo captato anche dalla tiroide, da cui però viene rilasciato più precocemente. Questa caratteristica farmaco-cinetica determina la formazione del cosiddetto "periodo finestra" (2-3 ore), in cui il radio tracciante è ritenuto nel tessuto paratiroideo patologico pri-

ma di essere completamente eliminato. In questo periodo la rilevazione della radioattività con una sonda collegata ad un gamma-counter portatile è in grado di indirizzare la dissezione verso la sede della paratiroide patologica.

Nei pazienti in cui è stata effettuata preoperatoriamente una scintigrafia che ha evidenziato un'area di iperfissazione è possibile iniettare il giorno dell'intervento all'atto dell'induzione anestesiológica una dose notevolmente più bassa di MIBI. In tal caso l'irradiazione del paziente e del personale risulta inferiore e le problematiche logistiche ed organizzative sono minori. Inoltre la chirurgia radioguidata dell'iperparatiroidismo si può giovare del dosaggio intraoperatorio del PTH, in alternativa ad esso o in caso di sua indisponibilità, si può ricorrere alla "regola del 20%", secondo la quale una radioattività della massa asportata superiore del 20% a quella del campo operatorio dopo exeresi dimostra la natura paratiroidea della massa e permette di escludere la presenza nel campo operatorio di ulteriori ghiandole patologiche. Con questo criterio sarebbe possibile predire la radicalità dell'intervento e la guarigione della malattia con un'accuratezza vicina al 100%.

La paratiroidectomia radioguidata presenta il vantaggio di poter essere utilizzata, nel caso di adenomi singoli, anche in anestesia locale, ma soprattutto di essere utilissima nei reinterventi e nelle ectopie, con la sola eccezione negativa della localizzazione mediastinica profonda, a causa dell'interferenza della captazione miocardica. Le uniche limitazioni all'utilizzo di questa tecnica possono essere di tipo logistico - organizzativo.

L'impiego della chirurgia radioguidata delle paratiroidi riduce i tempi dell'intervento e di degenza, dà maggiori garanzie di successo in termini di radicalità, abbassa sensibilmente i costi e favorisce l'utilizzo di tecniche mininvasive microchirurgiche.

## Bibliografia

1. Abugassa S, Nordenstrom J, Eriksson S, Mollerstrom G, Alveryd A: Skeletal remineralization after surgery for primary and secondary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1990; 107:128-133.
2. Al Zahrani A, Levine M: Primary Hyperparathyroidism: *Lancet*. 1997; 349:1233-1238
3. Beki R, Celik P, Uysal B, Koçdor MA, Atila K, Saydam S, Harmancio lu O, Durak H. Exposure of surgical staff in surgical probe applications in radio guided parathyroidectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008.
4. Bumey RE, Jones KR: Assessment of patient outcomes after operation for primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1996; 120:1013-1017.
5. Buscombe JR, Cwikla JB, Thakrar DS, Hilson AJ. Scintigraphic imaging of breast cancer: a review. *Nucl Med Commun*. 1997;18(8):698-709.
6. Chan AK, Dhace NT: Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Ann Surg*. 1989; 105: 72-79.
7. Friedman M, Gurpinar B, Schalch P, Joseph NJ: Guidelines for radio guided parathyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(12):1235-1239.
8. George L Irvin: A new practical intraoperative parathyroid hormone assay. *Am Journ Surg*. 1994; 168: 466-468.
9. Goldstein RE, Blevins L, Delbeke D, Martin WH: Effect of minimally invasive radio guided parathyroidectomy on efficacy, length of stay, and costs in the management of primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2000; 5: 732-742.
10. Grady JA, Bumpous JM, Fleming MM, Flynn MB, Turbiner E, Lentsch EJ, Ziegler CH: Advantages of a targeted approach in minimally invasive radio guided parathyroidectomy surgery

- for primary hyperparathyroidism. *Laryngoscope*. 2006;116(3):431-435.
11. Iaconi P, Nolea N, Verunelli F, Ricci E, Sortino N, Miccoli P: Ectopie maggiori della paratiroide: descrizione di un caso di adenoma della finestra aorto polmonare. *Atti S.I.E.C.* 1994: 33-37.
  12. Lal A, Bianco J, Chen H: Radio guided parathyroidectomy in patients with familial hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):739-743.
  13. Norman J, Chedda H: Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery*. 1997; 122:998-1004.
  14. Proye C, Bizard JP, Camaille B, Quievreux JL: Hyperparathyroidie et parathyroide intrathyroïdienne, 42 observations. *Ann Chir*. 1994; 48: 501-506.
  15. Rubello D, Giannini S, De Carlo E, Mariani G, Muzzio PC, Rampin L, Pelizzo MR: Minimally invasive (99m)Tc-sestamibi radio guided surgery of parathyroid adenomas. *Panminerva Med*. 2005;47(2):99-107.
  16. Rubello D, Mariani G, Al-Nahhas A, Pelizzo MR: Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy: long-term results with the 'low 99mTc-sestamibi protocol'. *Nucl Med Commun*. 2006;27(9):709-713.
  17. Terris DJ, Chen N, Seybt MW, Gourin CG, Chin E: Emerging trends in the performance of parathyroid surgery. *Laryngoscope*. 2007;117(6):1009-1012.
  18. You CJ, Zapas JL: Diminished dose minimally invasive radio guided parathyroidectomy: a case for radio guidance. *Am Surg*. 2007;73(7):669-672.
-