

Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum  
Wydział Lekarski

Aleksandra Papier

**Ocena wartości klinicznej  
śródoperacyjnego monitoringu stężenia parathormonu  
w chirurgii pierwotnej nadczynności przytarczyc**

*Praca doktorska*

Promotor: dr hab. Marcin Barczyński

Promotor pomocniczy: dr Jakub Kenig

Praca zrealizowana w III Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej UJ CM

Kierownik: Prof. dr hab. Wojciech Nowak

Kraków, 2014r

## **Podziękowania**

*Panu Doktorowi habilitowanemu Marcinowi Barczyńskiemu*

*dziękuję za pomoc w trakcie prowadzenia badań*

*oraz pisania niniejszej pracy.*

*Panu Doktorowi Jakubowi Kenigowi*

*dziękuję za pomoc w opracowaniu wyników.*

*Panu Profesorowi Wojciechowi Nowakowi dziękuję za życzliwość*

*i stworzenie warunków do wykonania badań.*

<b>SPIS TREŚCI</b>	<b>Strona</b>
<b>I. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską.....</b>	4
<b>II. Wstęp.....</b>	5
<b>III. Uzasadnienie i cel pracy .....</b>	10
<b>IV. Publikacje.....</b>	12
<i>Ocena trafności różnych kryteriów prognostycznych śródoperacyjnego monitoringu stężenia parathormonu w małoinwazyjnej chirurgii pierwotnej nadczynności przytarczyc .....</i>	12
<i>A retrospective case-controlled study of video-assisted versus open minimally invasive parathyroidectomy .....</i>	17
<i>Obustronna eksploracja szyi ze śródoperacyjnym monitoringiem stężenia parathormonu u chorych niekwalifikujących się do małoinwazyjnej paratyreoidektomii .....</i>	28
<b>V. Podsumowanie.....</b>	34
<b>VI. Wnioski.....</b>	36
<b>VII. Piśmiennictwo.....</b>	38
<b>VIII. Streszczenie.....</b>	44
<b>IX. Summary.....</b>	48
<b>X. Opinia Komisji Bioetycznej UJ CM.....</b>	52
<b>XI. Oświadczenia współautorów.....</b>	53

## I. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

1. **Papier A**, Kenig J, Barczyński M. Ocena trafności różnych kryteriów prognostycznych śródoperacyjnego monitoringu stężenia parathormonu w małoinwazyjnej chirurgii pierwotnej nadczynności przytarczyc. *Przeegl Lek 2014; 71: 14-18.*
2. Barczyński M, **Papier A**, Kenig J, Nawrot I. A retrospective case-controlled study of video-assisted versus open minimally invasive parathyroidectomy. *Videosurgery Miniinv 2014; e-pub Sept 5, DOI: 10.5114/wiitm.2014.45087*
3. **Papier A**, Kenig J, Barczyński M. Obustronna eksploracja szyi ze śródoperacyjnym monitoringiem stężenia parathormonu u chorych niekwalifikujących się do małoinwazyjnej paratyreoidektomii. *Przeegl Lek 2014; 71: 66-71.*

## II. Wstęp

Pierwotna nadczynność przytarczyc jest spowodowana przez zwiększoną produkcję parathormonu przez jeden lub więcej gruczołów przytarczycznych. U większości chorych pierwotna nadczynność przytarczyc ma charakter sporadyczny i jest spowodowana przez pojedynczego gruczolaka przytarczycy (75-90%), bądź chorobę wielogruczową (10-25%), za którą odpowiadają mnogie gruczolaki, lub rozrost komórek głównych wszystkich przytarczyc. W mniej niż 1% przypadków pierwotna nadczynność przytarczyc jest spowodowana przez raka przytarczyc. Paratyreoidektomia prowadzi do wyleczenia ponad 95% chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc, a ryzyko utrwalonych powikłań jest minimalne i nie przekracza 1-2%, przy zerowej śmiertelności [1-5].

Od czasów pierwszej paratyreoidektomii wykonanej w 1925 r. przez Felixa Mandla zabieg obustronnej eksploracji szyi wykonywany przez doświadczonego chirurga, stał się na wiele lat „złotym standardem” w chirurgii przytarczyc [1, 4]. Jednak w ostatnich latach koncepcja leczenia operacyjnego pierwotnej nadczynności przytarczyc uległa zasadniczej zmianie. Większość chorych z pojedynczym gruczolakiem przytarczycy, który został zlokalizowany w przedoperacyjnych badaniach obrazowych, może być kwalifikowana do zabiegu małoinwazyjnej paratyreoidektomii [6-10]. Jednym z kamieni milowych w rozwoju koncepcji małoinwazyjnej paratyreoidektomii było wprowadzenie metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia cząsteczki intact parathormonu (iPTH) w oparciu o szybką metodę immunoenzymatyczną ELISA, z którą wiąże się duże nadzieje na poprawę wyników leczenia operacyjnego pierwotnej nadczynności przytarczyc [9, 11]. Metoda ta bazuje na krótkim okresie półtrwania iPTH, który wynosi od 3 do 5 min. W założeniu, stężenie iPTH po

wycięciu chorobowo zmienionej i wydzielniczo autonomicznej przytarczyc szybko obniża się, co pozwala na prognozowanie skuteczności interwencji chirurgicznej jeszcze w trakcie zabiegu (bowiem czas od pobrania próbki krwi do uzyskania wyniku wynosi jedynie 8 - 10 min). Przydatność metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w chirurgii przytarczyc jest obecnie przedmiotem wielu badań [5-9, 12-21]. Dotychczasowe doniesienia zwracają uwagę na przydatność metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w czasie zabiegów małoinwazyjnej paratyreoidektomii [2, 8, 12]. Jednak nadal kontrowersyjnym zagadnieniem pozostaje wpływ jej zastosowania na zmianę taktyki leczenia operacyjnego i ewentualną poprawę wczesnych i odległych wyników leczenia operacyjnego [5, 8, 12, 20]. Zwłaszcza istotną kwestią jest ocena wartości prognostycznej metody, co warunkuje jej kliniczną przydatność w optymalizacji zakresu niezbędnej eksploracji szyi u chorych z przedoperacyjnie nierozpoznaną chorobą wielogruczołową przytarczyc [2, 13, 18, 20-24].

Zabieg małoinwazyjnej paratyreoidektomii wiąże się z mniejszymi dolegliwościami bólowymi, lepszymi efektami kosmetycznymi po zabiegu, a także niższym odsetkiem pooperacyjnej hipokalcemii (5% - 10%), niż po zabiegu obustronnej eksploracji szyi (20% - 25%), oraz eliminacją ryzyka wystąpienia po zabiegu utrwalonej niedoczynności przytarczyc. Wynika to przede wszystkim z zachowania prawidłowego ukrwienia nieodślanianych w toku małoinwazyjnej paratyreoidektomii przytarczyc, co wiąże się z mniejszym odsetkiem pooperacyjnej hipokalcemii i mniejszym zapotrzebowaniem chorych na leczenie substytucyjne preparatami wapnia i witaminy D3, krótszym okresem pooperacyjnej hospitalizacji, przy zachowaniu wysokiej skuteczności w przywracaniu prawidłowego stężenia wapnia we krwi (98%), pod warunkiem że

zabieg wykonywany jest przez chirurga z dużym doświadczeniem w chirurgii przytarczyc [25, 26]. Spośród obecnie stosowanych metod małoinwazyjnej paratyreoidektomii najczęściej wykorzystywane są: zabiegi wideoskopowe (MIVAP) wg Miccoli'ego [27, 28], zabiegi techniką otwartą (OMIP) wg Udelsmanna [5, 29], endoskopowe paratyreoidektomie z dostępu centralnego wg Gagner'a [30, 31], techniki endoskopowe z dostępu bocznego wg Henry [32], bądź paratyreoidektomie wspomagane gamma-kamerą [33]. Która z tych technik chirurgicznych jest najlepsza pozostaje wciąż pytaniem otwartym [26, 34]. Wielu chirurgów endokrynologów uważa, że zabiegiem z wyboru w leczeniu pojedynczego gruczolaka przytarczycy jest OMIP, z uwagi na krótki czas operacji, krótką krzywą uczenia, oraz niskie koszty i wysoką skuteczność takiego zabiegu [26]. Niestety dotychczas opublikowane badania z losowym przydziałem chorych porównujące różne techniki małoinwazyjnej paratyreoidektomii w leczeniu pojedynczego gruczolaka przytarczycy miały charakter badań eksploracyjnych, a nie pragmatycznych z uwagi na niewielką liczbę chorych poddanych analizie [24, 35]. Dlatego też z klinicznego punktu widzenia ważna jest walidacja wyników tych badań eksploracyjnych w dużych badaniach kohortowych.

Pomimo tego, że obecnie większość chorych ze sporadyczną postacią pierwotnej nadczynności przytarczycy jest kwalifikowana w ośrodkach chirurgii endokrynologicznej do zabiegu małoinwazyjnej paratyreoidektomii [24, 28, 29, 36], to jednak u części chorych (20% - 40%), zwłaszcza tych z chorobą wielogruczową przytarczycy, bądź negatywnymi wynikami przedoperacyjnych badań obrazowych, aby uzyskać trwałą normokalcemię konieczne jest wykonanie zabiegu obustronnej eksploracji szyi [25, 37, 38]. Stąd tak ważne jest doświadczenie chirurga zajmującego się leczeniem chorych z pierwotną

nadczynnością przytarczyc i przestrzeganie właściwego algorytmu kwalifikacji chorych do zabiegów małoinwazyjnych, bądź klasycznych [2, 3].

Zwraca uwagę fakt, że u chorych poddawanych małoinwazyjnej paratyreoidektomii, u których dwa badania obrazowe są komplementarne (ultrasonografia i scyntygrafia), metoda śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH pozwala na śródoperacyjną identyfikację dodatkowych chorobowo zmienionych przytarczyc w odsetku nieprzekraczającym 1-2%, co może rodzić pytanie o jej rzeczywistą przydatność. Z drugiej jednak strony odsetek chorych z w pełni komplementarnymi badaniami obrazowymi waha się w różnych populacjach w szerokim zakresie, od 9 do 50%, i jest szczególnie niski tam, gdzie występuje wole guzkowe, często współistniejące z pierwotną nadczynnością przytarczyc, co ogranicza możliwość kwalifikacji do małoinwazyjnej paratyreoidektomii. Stąd też u chorych z brakiem zgodności przedoperacyjnych badań obrazowych metoda śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH jest przez wielu chirurgów endokrynologów uważana za nieodłączną składową małoinwazyjnej paratyreoidektomii, a jej przydatność w wyborze adekwatnego zakresu resekcji chorobowo zmienionych przytarczyc została udowodniona. W populacji polskiej okazało się, że zastosowanie metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia PTH w surowicy zmienia zakres niezbędnej eksploracji szyi aż u 18,9% chorych z brakiem pełnej komplementarności dwóch przedoperacyjnych badań obrazowych (scyntygrafii i ultrasonografii) i jedynie u 3,8% chorych z pełną zgodnością tych badań [12]. W ten sposób potwierdzono, że metoda śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w surowicy jest nieodłączną składową zabiegu małoinwazyjnej paratyreoidektomii w ośrodku, w którym stosuje się liberalne zasady kwalifikacji chorych do zabiegu (a więc nie tylko tych pacjentów, u



których istnieje pełna zgodność badań obrazowych). Do podobnych wniosków doszli także ostatnio inni autorzy, co znalazło odzwierciedlenie w stanowisku European Society of Endocrine Surgeons [2]. Wykazano także poprawę wczesnych (do 6 miesięcy) i odległych (>24 miesięcy) wyników leczenia operacyjnego u chorych poddawanych małoinwazyjnej paratyreoidektomii z zastosowaniem metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w surowicy w porównaniu z wynikami uzyskanymi metodą jednostronnej eksploracji szyi, a bez śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH (gdzie odsetek przetrwałej nadczynności po zabiegu wynosił odpowiednio 0,9% vs 8,1%). Zastosowanie więc metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH pozwoliło na poprawę wyników leczenia operacyjnego metodą małoinwazyjnej paratyreoidektomii średnio o 7% [12, 14].

### **III. Uzasadnienie i cel pracy**

Wraz z rozwojem nowoczesnych technik obrazowania chorobowo zmienionych przysadczyc, pojawieniem się możliwości śródoperacyjnej kontroli jakości leczenia chirurgicznego na podstawie śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH oraz rozwojem nowoczesnych małoinwazyjnych technik chirurgicznych doszło do narodzin koncepcji małoinwazyjnej paratyreoidektomii [6-11]. Zabieg ten zastąpił w większości przypadków klasyczną operację obustronnej eksploracji szyi. Małoinwazyjna paratyreoidektomia jest obecnie najczęściej wykonywaną operacją przysadczyc u chorych z pojedynczym gruczolakiem przysadczycy. Do jej zalet zalicza się minimalizację ryzyka wystąpienia niedoczynności przysadczyc oraz wysoką skuteczność w przywracaniu normokalcemii [2, 3]. Jednak mnogość technik operacyjnych, a także różnorodność kryteriów prognostycznych wykorzystywanych w interpretacji wyników śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH uzasadniają, aby w celu zachowania najwyższej jakości leczenia operacyjnego dokonywać okresowej walidacji wyników w materiale własnym i porównywać je do wyników uzyskiwanych w innych ośrodkach. Stąd też badania prowadzone nad oceną przydatności metody małoinwazyjnej paratyreoidektomii ze śródoperacyjnym monitoringiem stężenia iPTH w leczeniu operacyjnym pierwotnej nadczynności przysadczyc mają olbrzymie znaczenie naukowe i bezpośrednie przełożenie na praktykę kliniczną. W niniejszej pracy przedstawiono trzy publikacje, których wspólnym tematem są badania mające na celu kompleksową ocenę przydatności metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w zabiegach małoinwazyjnej paratyreoidektomii (techniką wideoskopową lub otwartą) oraz klasycznej obustronnej eksploracji szyi u chorych z pierwotną nadczynnością przysadczyc, z wykorzystaniem

nowoczesnej diagnostyki lokalizacyjnej, małoinwazyjnej techniki chirurgicznej i śródoperacyjnej kontroli jakości leczenia metodą monitoringu stężenia iPTH.

Cele pracy:

1. Ocena trafności diagnostycznej metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w czasie zabiegów małoinwazyjnej paratyreoidektomii, ze szczególnym uwzględnieniem oceny różnych kryteriów prognostycznych.
2. Porównanie wyników wczesnych dwóch technik małoinwazyjnej paratyreoidektomii: wideoskopowej oraz otwartej.
3. Ocena wskazań do zabiegu obustronnej eksploracji szyi w erze małoinwazyjnej paratyreoidektomii oraz wczesnych wyników leczenia tą metodą z uwzględnieniem wartości dodanej metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w materiale naszego ośrodka.

Aleksandra PAPIER  
Jakub KENIG  
Marcin BARCZYŃSKI

## Ocena trafności różnych kryteriów prognostycznych śródoperacyjnego monitoringu stężenia parathormonu w małoinwazyjnej chirurgii pierwotnej nadczynności przytarczyc

Evaluation of different intraoperative iPTH assay criteria in monitoring of minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism

III Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej  
UJ CM w Krakowie  
Kierownik Katedry:  
Prof. dr hab. med. *Wojciech Nowak*

**Dodatkowe słowa kluczowe:**  
pierwotna nadczynność przytarczyc  
małoinwazyjna paratyreoidektomia  
śródoperacyjny monitoring stężenia iPTH  
kryterium Miami

**Additional key words:**  
primary hyperparathyroidism  
minimally invasive parathyroidectomy  
intraoperative iPTH assay  
Miami criterion

**Wstęp:** Śródoperacyjny monitoring stężenia iPTH (IOPTH) jest stosowany w zabiegach małoinwazyjnej paratyreoidektomii (MIP) do prognozowania ich skuteczności. Celem pracy jest ocena trafności diagnostycznej metody IOPTH w czasie zabiegów MIP, z uwzględnieniem wartości najczęściej używanych kryteriów prognostycznych.

**Metody:** Badanie retrospektywne 455 chorych ze sporadyczną pierwotną nadczynnością przytarczyc poddanych zabiegowi MIP w naszej instytucji w latach 2003 - 2012. Ocenie poddano trafność diagnostyczną najczęściej stosowanych kryteriów prognostycznych IOPTH: Halle, Miami, Rzymskiego oraz Wiedeńskiego. Wyniki IOPTH skonfrontowano z wynikami zabiegów MIP w obserwacji do 6 miesięcy po zabiegu (stężenie wapnia całkowitego i iPTH w surowicy). Do oszacowania wartości diagnostycznej ocenianych kryteriów IOPTH przeprowadzono analizę krzywej ROC (Receiver Operating Characteristics) oraz zastosowano metodę analizy macierzy pomyłek. Na tej podstawie wyliczono czułość, swoistość, wartość predykcyjną wyniku dodatniego (PPV), wartość predykcyjną wyniku ujemnego (NPV) oraz dokładność dla każdego z kryteriów prognostycznych IOPTH.

**Wyniki:** Stwierdzono następujące wskaźniki trafności diagnostycznej IOPTH odpowiednio dla poszczególnych kryteriów (czułość, swoistość, PPV, NPV, dokładność): dla kryterium Halle 63,2%, 100,0%, 100,0%, 12,6%, 65,1%; dla kryterium Miami 97,7%, 96,4%, 99,8%, 73,0%, 97,6%; dla kryterium Rzymskiego 84,4%, 100,0%, 100,0%, 27,2%, 85,3%; dla kryterium Wiedeńskiego 93,7%, 92,3%, 99,5%, 47,1%, 93,6%.

**Wnioski:** Kryterium Miami IOPTH ma największą trafność diagnostyczną w prognozowaniu pooperacyjnego stężenia wapnia całkowitego po zabiegu MIP. Zastosowanie pozostałych kryte-

**Introduction:** Intraoperative iPTH assay (IOPTH) is often used during minimally invasive parathyroidectomy (MIP) to predict operative success. The aim of this study was to evaluate diagnostic accuracy of IOPTH during MIP with respect to few prognostic criteria most commonly used.

**Methods:** A retrospective study of 455 patients with sporadic primary hyperparathyroidism undergoing MIP with IOPTH at our institution between 2003 and 2012 was undertaken. Diagnostic accuracy of few prognostic criteria most commonly used was done including Halle, Miami, Rome and Vienna criteria. Results of IOPTH were compared to outcomes of MIP in 6-months follow-up after surgery (serum calcium and iPTH levels). Both ROC (Receiver Operating Characteristics) curve and error matrix analysis were used for accuracy assessment of IOPTH prognostic criteria. Based on this method the following accuracy parameters were calculated for each IOPTH criterion separately: sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and overall accuracy.

**Results:** The following diagnostic accuracy parameters of IOPTH were found for each of the tested criteria (sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy), respectively: for Halle criterion 63.2%, 100.0%, 100.0%, 12.6%, 65.1%; for Miami criterion 97.7%, 96.4%, 99.8%, 73.0%, 97.6%; for Rome criterion 84.4%, 100.0%, 100.0%, 27.2%, 85.3%; for Vienna criterion 93.7%, 92.3%, 99.5%, 47.1%, 93.6%.

**Conclusions:** Miami criterion of IOPTH is the most accurate in prognostication of postoperative serum calcium levels after MIP. Use of other criteria may involve a higher risk of false negative results and unnecessary conversion to more extensive neck dissection in search for non-existent hyperfunctioning parathyroid tissue.

Adres do korespondencji:  
Dr hab. med. Marcin Barczyński  
III Katedra Chirurgii Ogólnej UJ CM  
ul. Prądnicka 37, 31-202 Kraków  
Tel: 12-633-19-95;  
fax: 12-633-31-05;  
E-mail: marbar@mp.pl

riów może wiązać się ze zwiększeniem odsetka wyników fałszywie ujemnych i niepotrzebną konwersją do bardziej rozległej eksploracji szyi w poszukiwaniu nieistniejących nadczynnych przytarczyc.

#### Wstęp

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) jest spowodowana przez zwiększoną produkcję parathormonu przez jeden lub więcej gruczołów przytarczycznych. U większości chorych PNP ma charakter sporadyczny i jest spowodowana przez pojedynczego gruczołaka przytarczycy (75-90%), bądź chorobę wielogruzołową (10-25%), za którą odpowiadają mnogie gruczołaki, lub rozrost komórek głównych wszystkich przytarczyc. W mniej niż 1% przypadków PNP jest spowodowana przez raka przytarczyc. Paratyreoidektomia prowadzi do wyleczenia ponad 95% chorych z PNP, a ryzyko utrwalonych powikłań jest minimalne i nie przekracza 1-2%, przy zerowej śmiertelności [1-5].

Od czasów pierwszej paratyreoidektomii wykonanej w 1925 r. przez Felixa Mandla zabieg obustronnej eksploracji szyi wykonywany przez doświadczanego chirurga, stał się na wiele lat „złotym standardem” w chirurgii przytarczyc [1,4]. Jednak w ostatnich latach koncepcja leczenia operacyjnego PNP uległa zasadniczej zmianie. Większość chorych z pojedynczym gruczołakiem przytarczycy, który został zlokalizowany w przedoperacyjnych badaniach obrazowych może być kwalifikowana do zabiegu minimalnie inwazyjnej paratyreoidektomii (MIP) [6-10]. Jednym z kamieni milowych w rozwoju koncepcji MIP było wprowadzenie metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia cząsteczki intact parathormonu (iPTH) w oparciu o szybką metodę immunoenzymatyczną ELISA, z którą wiąże się duże nadzieje na poprawę wyników leczenia operacyjnego PNP [9,11]. Metoda ta bazuje na krótkim okresie półtrwania iPTH, który wynosi od 3 do 5 min. W założeniu, stężenie iPTH po wycięciu chorobowo zmienionej i wydzielniczo autonomicznej przytarczycy szybko obniża się, co pozwala na prognozowanie skuteczności interwencji chirurgicznej jeszcze w trakcie zabiegu (bowiem czas od pobrania próbki krwi do uzyskania wyniku wynosi jedynie 8 min). Przydatność metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w chirurgii przytarczyc jest obecnie przedmiotem wielu badań [5-9,12-21]. Dotychczasowe doniesienia zwracają uwagę na przydatność metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w czasie zabiegów MIP [2,8,12]. Jednak nadal kontrowersyjnym zagadnieniem pozostaje wpływ jej zastosowania na zmianę taktyki leczenia operacyjnego i ewentualną poprawę wczesnych i odległych wyników leczenia operacyjnego [5,8,12,20]. Zwłaszcza istotną kwestią jest ocena wartości prognostycznej metody, co warunkuje jej kliniczną przydatność w optymalizacji zakresu niezbędnej eksploracji szyi u chorych z przedoperacyjnie nierozpoznaną chorobą wielogruzołową przytarczyc [2,13,18,20-24]. Celem tej pracy jest ocena trafności diagnostycznej metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w czasie zabiegów MIP, ze szczególnym uwzględnieniem oceny różnych kryteriów prognostycznych.

#### Material i metody

Retrospektywnej analizie poddano dane z klinicznego rejestru operacji przytarczyc wśród chorych operowanych w III Katedrze Chirurgii Ogólnej UJ CM w latach 2003 – 2012, z uwzględnieniem danych zawartych w historii choroby (a szczególnie w indywidualnym protokole śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH, w protokole operacyjnym, w wyniku badania histopatologicznego, oraz karcie kontroli ambulatoryjnej chorego do 6 miesięcy po zabiegu). Zidentyfikowano łącznie 610 chorych, których poddano pierwszorzazowo zabiegowi paratyreoidektomii ze śródoperacyjnym monitoringiem stężenia iPTH. Spośród tej grupy 460 chorych spełniało kryteria kwalifikacji do zabiegu MIP. Kryteria kwalifikacji do zabiegu MIP stanowiły: biochemiczne potwierdzenie PNP (stężenie wapnia całkowitego w surowicy > 2,6 mmol/l i stężenie iPTH > 65 ng/l), podejrzenie pojedynczego gruczołaka przytarczycy (zgodna lokalizacja w badaniu scyntygraficznym przytarczyc i ultrasonograficznym szyi), gruczołak w największym wymiarze nie przekraczający 30 mm, brak wcześniejszych operacji na szyi, brak patologii tarczycy wymagającej jednoczasowej interwencji chirurgicznej.

Scyntygrafia subtrakcyjna przytarczyc była wykonywana u wszystkich chorych z użyciem 60 MBq 99mTc and 250 MBq 99mTc-MIBI (Orbiter; Siemens, Erlangen, Niemcy) przed skierowaniem do leczenia operacyjnego. Badanie ultrasonograficzne szyi w opcji wysokiej rozdzielczości z wykorzystaniem techniki Dopplerowskiej było wykonywane przy pomocy głowicy liniowej 12 MHz (Logiq 7; GE, Solingen, Niemcy) w trybie ambulatoryjnym przez chirurga endokrynologa z dużym doświadczeniem w obrazowaniu chorobowo zmienionych przytarczyc (M.B.), który nie znał wyniku badania scyntygraficznego przytarczyc.

Kryteria dyskwalifikacji z MIP stanowiły: rodzinna postać PNP (MEN 1, MEN 2, dziedziczna PNP), ujemne, bądź rozbieżne wyniki badań lokalizacyjnych, podejrzenie choroby wielogruzołowej, lokalizacja ekotopowa gruczołaka przytarczycy, podejrzenie raka przytarczycy, współistniejące wole o

Tabela I

Dane demograficzne i biochemiczne chorych.

Demographic and biochemical characteristics of patients.

Dane	MIP (n = 455)
Kobiety : Mężczyźni, liczba	398 : 57
Wiek, lata	57,4 ± 12,3 (18 – 82)
BMI, kg	27,2 ± 4,3 (19,1 – 35,4)
Stężenie wapnia całkowitego, mmol/l	2,97 ± 0,14 (2.69 – 3.65)
Stężenie iPTH, ng/l	271,2 ± 119,5 (101 – 860)
Stężenie kreatyniny, μmol/l	86,9 ± 15,7 (62 – 118)
Stężenie całkowite fosfatazy zasadowej, IU/l	131,7 ± 27,1 (34 – 239)

Dane przedstawiono jako wartości średnie ± OS (zakres); BMI – body mass indeks (wskaźnik masy ciała); PTH – parathormon; Zakresy referencyjne: wapń całkowity (2,2 – 2,6 mmol/l), PTH (12 – 65 ng/l), kreatynina (60 – 120 μmol/l), całkowita fosfataza zasadowa (30 – 260 IU/l)

objętości > 25 ml, ciąży, okres laktacji, wiek poniżej 18 lat, chorzy bardzo wysokiego ryzyka anestezjologicznego ASA 4 (American Society of Anesthesiology), zabieg doraźny z powodu przełomu hiperkalcemicznego, brak możliwości pozostawania przez chorego przez okres 6 miesięcy w ambulatoryjnej kontroli pozabiegowej.

Pięciu chorych nie wyraziło zgody na proponowany zabieg MIP i wybrało zabieg klasyczny obustronnej eksploracji szyi. Stąd też w dalszej analizie uwzględniono dane 455 chorych (398 kobiet i 57 mężczyzn), którzy wyrazili świadomą zgodę na zabieg MIP ze śródoperacyjnym monitoringiem stężenia iPTH. Dane demograficzne i biochemiczne chorych przed zabiegiem przedstawiono w tabeli I. Protokół badania uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej UJ.

Wszystkie zabiegi były wykonywane w znieczuleniu ogólnym. Zabiegi MIP wykonywano techniką MIVAP (Minimally Invasive Video-Assisted Parathyroidectomy) wg techniki Miccoliego [22-24] (n = 151), bądź techniką OMIP (Open Minimally Invasive Parathyroidectomy) wg techniki Irvina w modyfikacji Udelsmanna [5,8,24] (n = 304).

Do śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w latach 2003 -2012 stosowano zestaw STAT-Intraoperative-iPTH-Assay (Future Diagnostics, Wijchen, Holandia). Pobierano i oznaczano iPTH w następujących próbkach obwodowej krwi żyłnej: przed intubacją dotchawiczą (T0A), po uwidocznieniu ale przed wycięciem gruczołaka przytarczycy (T0B), w 10 min po wycięciu gruczołaka (T1 - 10min), w 15 min po wycięciu gruczołaka (T2 - 15min) oraz w 20 min po wycięciu gruczołaka (T3 - 20min). Do śródoperacyjnego prognozowania skuteczności zabiegu stosowano zmodyfikowane kryterium Miami [13]. W przypadkach, w których obserwowano nieadekwatne obniżenie stężenia iPTH w 10 min po resekcji gruczołaka wykonywano dodatkowe oznaczenia po 15 min oraz 20 min przed podjęciem decyzji o ewentualnej konwersji do jedno, bądź obustronnej eksploracji szyi. Śródoperacyjne badanie histopatologiczne wykonywano w latach 2003 – 2008 celem potwierdzenia, że usuwana tkanka jest przytarczycą, a

od roku 2009 odstąpiono od wykonywania badania doraźnego. Dodatkowo przeanalizowano także lokalizację i wagę usuniętego gruczolaka przytarczycy, a także odsetek stwierdzonej choroby wielogruczolowej przytarczyc oraz odsetek konwersji.

Dane zgromadzone w indywidualnych protokołach śródoperacyjnego monitoringu iPTH zostały retrospektywnie przeanalizowane z uwzględnieniem w interpretacji różnych kryteriów prognostycznych (jak poniżej) i skonfrontowane z wczesnym wynikiem leczenia operacyjnego w obserwacji do 6 miesięcy po zabiegu (stężenie wapnia całkowitego oraz iPTH w surowicy). Taki sam protokół badawczy został wcześniej zastosowany w mniejszych grupach chorych w pracach Rissa i wsp. [18] oraz Barczyńskiego i wsp. [13].

Kryterium Halle – zostało zdefiniowane przez Dralle i wsp.; obniżenie stężenia iPTH do niskich wartości z zakresu referencyjnego ( $\leq 35$  ng/L) po 15 min (T2 – 15 min) od wycięcia nadczynnej przytarczycy prognozuje wyleczenie z PNP. Kryterium to co prawda nie zostało nigdy opublikowane przez Dralle i wsp. ale zostało zacytowane w pracy Rissa i wsp. w efekcie osobistej komunikacji pomiędzy naukowcami [18].

Kryterium Miami – zostało zdefiniowane przez Irvin i wsp.; obniżenie stężenia iPTH o 50% lub więcej w 10 min (T1 – 10 min) po wycięciu nadczynnej przytarczycy w porównaniu do najwyższej wartości wyjściowej (T0A lub T0B) prognozuje pooperacyjną normokalcemię [7].

Kryterium Rzymskie – zdefiniowane przez Lombardi i wsp.; obniżenie stężenia iPTH o ponad 50% w porównaniu do najwyższej wartości wyjściowej (T0A lub T0B), oraz/ lub stężenie iPTH w zakresie referencyjnym w 20 min (T3 – 20 min) po wycięciu nadczynnej przytarczycy, oraz/ lub wartość stężenia iPTH w 20 min (T2 – 20 min) o nie wyższa niż 7,5 ng/l w porównaniu do wartości w 10 min (T1 – 10 min) po wycięciu gruczolaka prognozują wyleczenie z PNP [16].

Kryterium Wiedeńskie – zdefiniowane przez Riss i wsp.; obniżenie stężenia iPTH o 50% lub więcej w porównaniu do wartości wyjściowej (T0A) w 10 min (T1 – 10 min) po wycięciu nadczynnej przytarczycy prognozuje uzyskanie wyleczenia z PNP [18].

W ocenie trafności metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH zastosowano następujące definicje: wynik prawdziwie dodatni (TP – true positive) to wynik właściwie prognozujący pooperacyjną normokalcemię przez okres co najmniej 6 miesięcy po zabiegu; wynik prawdziwie ujemny (TN – true negative) to wynik właściwie prognozujący niewystarczający zakres resekcji przytarczyc; wynik fałszywie dodatni (FP – false positive) to wynik niewłaściwie prognozujący normokalcemię w przypadku przetrwałej pooperacyjnej hiperkalcemii z podwyższonym stężeniem iPTH; wynik fałszywie ujemny (FN – false negative) to wynik niewłaściwie prognozujący niewystarczający zakres resekcji przytarczycy w przypadku, kiedy po zabiegu występuje normokalcemia.

W ocenie przedoperacyjnej i pooperacyjnej kontroli do 6 miesięcy po zabiegu stosowano u wszystkich chorych operowanych w latach 2003 – 2012 te same metody

analityczne oznaczeń, które wykonywano na tym samym sprzęcie diagnostycznym. Do oceny osoczowego stężenia wapnia całkowitego (metodą kalorymetryczną), stężenia całkowitego fosfatazy alkalicznej (metodą kinetyczną pNPP) oraz kreatyniny (metodą kinetyczną Jaffe) stosowano analizator Hitachi 912 (Roche Diagnostics, Mannheim, Niemcy). Do oceny osoczowego stężenia iPTH stosowano metodę elektrochemiluminescencyjną (ECLIA), a pomiary wykonywano aparatem Elecsys Module (Roche Diagnostics, Mannheim, Niemcy).

Uzyskane dane zostały opracowane statystycznie przy użyciu programu do analiz statystycznych MedCalc (wersja 13, MedCalc Software, Belgia). Ocena zmienności badanych cech została przedstawiona poprzez średnie arytmetyczne, odchylenie standardowe (OS), 95% przedział ufności (95% CI), minimalne i maksymalne wartości (min-max), oraz odsetki częstości występowania. Porównanie poszczególnych cech pomiędzy grupami zostało dokonane za pomocą testu  $\chi^2$  (zmiennie nieparametryczne) oraz za pomocą testu t-Studenta (zmiennie parametryczne). Do oszacowania wartości diagnostycznej ocenianych kryteriów metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH przeprowadzono analizę krzywych ROC (Receiver Operating Characteristics) oraz porównano wartości AUC (Area Under Curve) w oparciu o metodę nieparametryczną DeLonga i wsp. [25]. Dodatkowo zastosowano metodę analizy macierzy pomyłek, gdzie czułość =  $TP/(TP+FN)$ , swoistość =  $TN/(FP+TN)$ , wartość predykcyjna wyniku dodatniego =  $TP/(TP+FP)$ , wartość predykcyjna wyniku ujemnego =  $TN/(FN+TN)$ , dokładność =  $(TP+TN)/(TP+TN+FP+FN)$ . Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Spośród 455 chorych z PNP i komplementarnym wynikiem lokalizacyjnym badania scyntygraficznego przytarczyc i

ultrasonograficznego szyi sugerującym pojedynczego gruczolaka przytarczycy, których zakwalifikowano do MIP chorobę wielogruczolową przytarczyc stwierdzono u 14 (3,1%) chorych (12 przypadków drugiego gruczolaka przytarczycy i 2 przypadki uogólnionej hiperplazji przytarczyc). Stosując zmodyfikowane kryterium Miami do interpretacji wyników śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH uzyskano normokalcemię po zabiegu paratyreoidektomii u 453 spośród 455 (99,6%) operowanych chorych, a choroba wielogruczolową przytarczyc rozpoznano śródoperacyjnie u 12 spośród 14 (85,7%) chorych. U 2 (0,4%) chorych stwierdzono pooperacyjnie przetrwałą nadczynność przytarczyc (1 chora z pozagraciszą ektopią śródpiersiową i 1 chora z uogólnioną, asymetryczną hiperplazją przytarczyc). Zastosowanie śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w trakcie zabiegu MIP u chorych z komplementarnym wynikiem badania scyntygraficznego przytarczycy i ultrasonografii szyi poprawiło odsetek chorych, u których uzyskano normokalcemię po zabiegu z 96,9% (taki wynik uzyskano by bez śródoperacyjnego monitoringu PTH) do 99,6% (taki wynik uzyskano z zastosowaniem śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH), zatem o 2,7% ( $p = 0,002$ ). Dane śródoperacyjne i z kontroli pozabiegowej przedstawiono w tabeli II.

Kryterium Miami właściwie prognozowało pooperacyjnie stężenie wapnia w surowicy u 444 (97,6%) chorych, a niewłaściwie prognozowało wynik zabiegu MIP u 11 (2,4%) chorych. Spośród 444 chorych z właściwą prognozą było 417 wyników prawdziwie dodatnich (TP) oraz 27 wyników prawdziwie ujemnych (TN). Wszystkich 417 chorych z prawdziwie dodatnim wynikiem (TP) miało prawidłowe stężenie wapnia całkowitego w surowicy przez 6 miesięcy po zabiegu. Natomiast spośród 27 chorych z wynikiem prawdziwie ujemnym (TN) niewystarczające obniżenie się stężenia iPTH w surowicy było wynikiem obecności choroby wielo-

Tabela II  
Dane śródoperacyjne i z kontroli pooperacyjnej.  
Intraoperative and follow-up data.

Dane	MIP (n = 455)
MIVAP : OMIP	151 : 304
Czas zabiegu, min $\pm$ OS (zakres)	41,5 $\pm$ 25,6 (25 – 115)
Normokalcemia do 6 m-cy po zabiegu, n (%)	453 (99,6%)
Przetrwała PNP w okresie do 6 m-cy po zabiegu, n (%)	2 (0,4%)
Pojedynczy gruczolak przytarczycy, n (%)	441 (96,9%)
Podwójny gruczolak przytarczycy, n (%)	12 (2,6%)
Hiperplazja wszystkich przytarczyc, n (%)	2 (0,4%)
Waga gruczolaka przytarczycy, g $\pm$ OS (zakres)	1,98 $\pm$ 1,49 (0,5 – 5,7)
Eutopowa : Ektopowa lokalizacja przytarczyc, n	315 : 140
Wapń całkowity w 6 miesięcy po zabiegu, mmol/L $\pm$ OS (zakres)	2,32 $\pm$ 0,13 (2,17 – 2,7)†
iPTH w 6 miesięcy po zabiegu, ng/L $\pm$ OS (zakres)	34,5 $\pm$ 12,7 (21,7 – 82,6)†

MIP – małoinwazyjna paratyreoidektomia; MIVAP – małoinwazyjna wideoskopowa paratyreoidektomia; OMIP – otwarta małoinwazyjna paratyreoidektomia; PNP – pierwotna nadczynność przytarczyc;

† podwyższone stężenie wapnia całkowitego oraz iPTH w surowicy występowało jedynie u 2 chorych z przetrwałą PNP po zabiegu

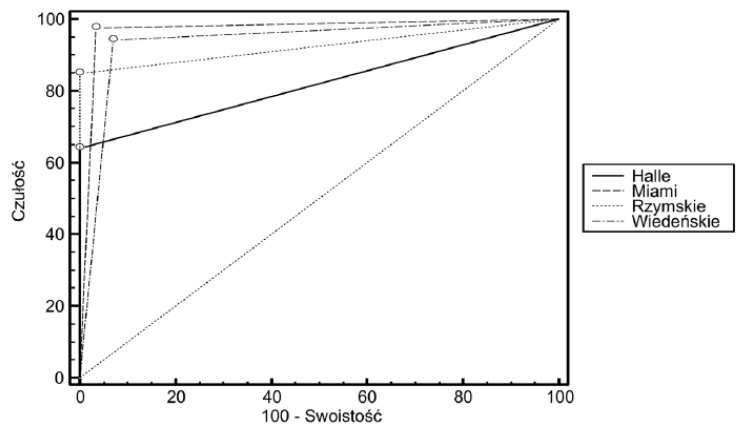
gruczolowej przytarczycy u 14 chorych, oraz początkowo resekcji innej niż chorobowo zmieniony gruczoł przytarczyczny u 13 chorych, u których dalsza eksploracja szyi podjęta po niewystarczającym obniżeniu stężenia iPTH doprowadziła do odnalezienia i usunięcia nadczynnej przytarczycy, po której uzyskano normokalcemię.

Kryterium Miami niewłaściwie prognozowało wynik zabiegu MIP u 11 (2,4%) chorych. U 1 (0,2%) chorego wynik był fałszywie dodatni (FP), u którego stwierdzono spadek stężenia iPTH o 77% w 10 min po wycięciu gruczolaka przytarczycy w stosunku do wartości wyjściowej, a w dniu następnym stwierdzono hiperkalcemię z towarzyszącym podwyższeniem stężenia iPTH. Chory ten był z powodzeniem reoperowany po uzyskaniu pozytywnego wyniku drugiej scyntygrafii subtrakcyjnej, w której uwidocznił drugi gruczolak przytarczycy po przeciwnej stronie szyi (waga 0,35 g; lokalizacja w więzadło tarczowo-grasicznym). Natomiast u 10 (2,2%) chorych wynik był fałszywie ujemny (FN), co oznacza, że po usunięciu uwidocznionego w przedoperacyjnych badaniach obrazowych gruczolaka przytarczycy, nie uzyskano oczekiwanego spadku stężenia iPTH zgodnego z kryterium Miami. Jednak u tych chorych nie poszerzono zakresu eksploracji szyi w poszukiwaniu przetrwałej nadczynnej przytarczycy, bowiem uzyskano u nich wystarczający spadek stężenia iPTH (> 50 % w stosunku do wartości wyjściowej) w 15 min lub 20 min po resekcji (tzw. zmodyfikowane kryterium Miami), a stężenie wapnia całkowitego w surowicy było u nich w normie do 6 miesięcy po zabiegu bez dodatkowej resekcji przytarczycy.

Zastosowanie do interpretacji śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH którejkolwiek z pozostałych kryteriów prognostycznych nie wpłynęłoby na zmniejszenie odsetka wyników fałszywie ujemnych (FN), a liczba wyników fałszywie dodatnich (FP) byłaby mniejsza jedynie o 1 w przypadku kryteriów Halle i Rzymskiego, a większa o 1 w przypadku kryterium Wiedeńskiego. Szczegółowe dane dotyczące poszczególnych kryteriów prognostycznych przedstawiono w tabelach III i IV. Różnica pomiędzy odsetkiem wyników prawdziwie dodatnich (TP), bądź fałszywie ujemnych (FN) dla wszystkich ocenianych w tym badaniu kryteriów versus kryterium Miami jest statystycznie istotna. Natomiast różnica w odsetku wyników fałszywie dodatnich (FP) pomiędzy kryterium Miami, a innymi ocenianymi kryteriami jest statystycznie nieistotna. Porównanie krzywych ROC przedstawiono na rycinie 1, natomiast różnice wielkości pola pod krzywymi ROC (AUC) dla poszczególnych kryteriów śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH przedstawiono w tabeli V.

#### Omówienie

Omawiana praca jest poszerzeniem analizy opublikowanej przez nasz ośrodek w 2009 roku, w której porównaliśmy trafność diagnostyczną różnych kryteriów śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w prognozowaniu pooperacyjnej normokalcemii w grupie 260 chorych ze sporadyczną postacią PNP poddanych preselekcji do zabiegu MIP w oparciu o komplementarny wynik dwóch



Rycina 1

Porównanie krzywych ROC (Receiver Operating Characteristics) kryteriów prognostycznych poddanych ocenie w tym badaniu.

Comparison of ROC curves for prognostic criteria evaluated in this study.

Tabela III

Porównanie częstości występowania wyników prawdziwych i fałszywych metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia PTH przy zastosowaniu do interpretacji wyników różnych kryteriów.

Comparison of incidence of true and false results of intraoperative PTH assay when using different interpretation criteria.

Kryterium	TP†‡		TN		FP		FN†‡	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Halle	273	60,0	23	5,1	0	0	159	34,9
Miami	417	91,6	27	5,9	1	0,2	10	2,2
Rzymskie	363	79,8	25	5,5	0	0	67	14,7
Wiedeńskie	402	88,4	24	5,3	2	0,4	27	5,9

TP – wynik prawdziwie dodatni; TN – wynik prawdziwie ujemny; FP – wynik fałszywie dodatni; FN – wynik fałszywie ujemny; † p<0,004 dla TP i FN dla kryterium Miami vs. kryterium Wiedeńskie; ‡ p<0,001 dla TP i FN dla kryterium Miami vs. kryterium Rzymskie lub Halle

Tabela IV.

Trafność diagnostyczna metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia PTH w prognozowaniu pooperacyjnego stężenia wapnia całkowitego w surowicy przy użyciu różnych kryteriów.

Intraoperative PTH accuracy rates in predicting postoperative serum calcium values when using different criteria.

Kryterium	Czułość (%)	Swoistość (%)	PPV (%)	NPV (%)	Dokładność (%)
Halle	63,2	100,0	100,0	12,6	65,1
Miami	97,7	96,4	99,8	73,0	97,6
Rzymskie	84,4	100,0	100,0	27,2	85,3
Wiedeńskie	93,7	92,3	99,5	47,1	93,6

PPV – wartość predykcyjna wyniku dodatniego; NPV – wartość predykcyjna wyniku ujemnego

Tabela V

Porównanie krzywych ROC z uwzględnieniem różnic w AUC dla poszczególnych kryteriów śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH.

Comparison of ROC curves with regard to differences in AUC for selected intraoperative iPTH assay criteria.

Kryterium	AUC	OS	95% CI	Porównanie parami kryteriów	P
Halle	0,820	0,0116	0,797 – 0,842	Halle vs. Miami	< 0,001
				Halle vs. Rzymskie	< 0,001
				Halle vs. Wiedeńskie	< 0,001
Miami	0,970	0,0182	0,935 – 1,000	Miami vs. Rzymskie	0,020
				Miami vs. Wiedeńskie	0,263
Rzymskie	0,925	0,00865	0,908 – 0,942	Rzymskie vs. Wiedeńskie	0,699
Wiedeńskie	0,935	0,0254	0,885 – 0,985		

ROC – Receiver Operating Characteristics; AUC – pole pod krzywą ROC; OS – odchylenie standardowe; 95% CI – 95% przedział ufności

badania obrazowych: scyntygrafii subtrakcyjnej oraz badania ultrasonograficznego przytarczyc w latach 2003 – 2008 [13]. Obecna analiza została przeprowadzona na znacznie większej grupie chorych (n = 455) operowanych techniką MIP w latach 2003 – 2012, a powodem jej podjęcia była prowadzona cyklicznie weryfikacja wyników leczenia operacyjnego chorych z PNP, co jest przedmiotem szerszego opracowania badawczego prowadzonego w naszym ośrodku. Nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach obecnej pracy i poprzedniej analizy, co potwierdza zasadność utrzymania dotychczas stosowanego kryterium Miami w ocenie śródoperacyjnej jakości leczenia operacyjnego chorych z PNP poddawanych zabiegowi MIP w naszym ośrodku.

Zachowanie wysokiej trafności diagnostycznej metody śródoperacyjnego monitoringu iPTH jest zależna od dwóch zasadniczych czynników: bezbłędnej techniki wykonania badania oraz przyjęcia do interpretacji wyników najbardziej dokładnego kryterium diagnostycznego. W analizowanym materiale 455 chorych z PNP i zgodnym wynikiem badań lokalizacyjnych sugerujących pojedynczego gruczolaka przytarczycy najbardziej dokładne okazało się kryterium Miami, a wartość predykcyjna wyniku dodatniego wyniosła dla tego kryterium 99,8%, podczas gdy wartość predykcyjna wyniku ujemnego wyniosła 73,0%. Zastosowanie kryterium Miami umożliwiło śródoperacyjne rozpoznanie choroby wielogruzołowej przytarczyc u 12 spośród 14 (85,7%) chorych, co umożliwiło poszerzenie zakresu resekcji przytarczyc i co przyczyniło się do poprawy odsetka wyleczonych chorych po zabiegu MIP z 96,9% (taki wynik uzyskano by bez śródoperacyjnego monitoringu iPTH) do 99,6% (taki wynik uzyskano z zastosowaniem śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH), zatem o 2,7% (p = 0.002). Różnica ta jest istotna statystycznie, choć wyraźnie mniejsza, niż pomiędzy historyczną grupą kontrolną chorych poddawanych w naszym ośrodku jednostronnej eksploracji szyi bez śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH, a zabiegami MIP ze śródoperacyjnym monitoringiem stężenia iPTH, gdzie wynosiła aż 7% (odsetek przetrwałej nadczynności przytarczyc po zabiegu wynosił w tych grupach odpowiednio 0,9% vs. 8,1%; p < 0,01) [12].

W naszym badaniu odsetek wyników fałszywie dodatnich (FP) był niewielki niezależnie od przyjętego kryterium diagnostycznego (tabela III), co wynika prawdopodobnie z homogenności charakteru grupy chorych poddanych preselekcji do zabiegu MIP w oparciu o zgodny wynik dwóch przedoperacyjnych badań obrazowych. Natomiast każde z pozostałych kryteriów ocenianych w tym badaniu miało istotnie statystycznie wyższy odsetek wyników fałszywie ujemnych (FN) niż kryterium Miami i przez to niższą wartość predykcyjną wyniku ujemnego (tabela IV). W praktyce oznacza to, że te kryteria istotnie częściej mogą wprowadzić chirurga w błąd, skłaniając go do wycięcia pojedynczego gruczolaka przytarczycy do podjęcia dalszej eksploracji szyi w poszukiwaniu rezydualnej nadczynnej tkanki przytarczyc, która nie istnieje, tym samym

potencjalnie wydłużając czas zabiegu, jego koszty, a przede wszystkim zwiększając ryzyko jatrogennych powikłań (np. uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego, lub niedoczynności przytarczyc w przypadkach zbyt rozległej resekcji przytarczyc). Do podobnych wniosków doszli także niezależnie inni autorzy [7, 13, 14, 19, 20].

Należy także zwrócić uwagę na fakt, że odsetek chorych z w pełni komplementarnymi wynikami przedoperacyjnych badań obrazowych waha się w różnych populacjach w szerokim zakresie od 9% do 75% i jest szczególnie niski tam, gdzie występuje wole guzkowe, często współistniejące z PNP, co ogranicza możliwość kwalifikacji do MIP [2, 9, 13, 16]. Stąd też u chorych z brakiem zgodności przedoperacyjnych badań obrazowych metoda śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH jest przez wielu chirurgów uważana za nieodłączną składową MIP, a jej przydatność w wyborze adekwatnego zakresu resekcji chorobowo zmienionych przytarczyc jest bezsporna [2]. Nasze wcześniejsze doświadczenia w tym względzie pokazały, że zastosowanie metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w surowicy zmienia zakres niezbędnej eksploracji szyi aż u 18,9% chorych z brakiem pełnej komplementarności dwóch przedoperacyjnych badań obrazowych (scyntygrafii i ultrasonografii) i jedynie 3,8% chorych z pełną zgodnością tych badań [12]. Dane te są zgodne z wynikami uzyskanymi w obecnie opisywanym badaniu.

#### Wnioski

Kryterium Miami śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH ma największą trafność diagnostyczną w prognozowaniu operacyjnego stężenia wapnia całkowitego po zabiegu MIP. Zastosowanie pozostałych kryteriów może wiązać się z zwiększeniem odsetka wyników fałszywie ujemnych i niepotrzebną konwersją do bardziej rozległej eksploracji szyi w poszukiwaniu nieistniejących nadczynnych przytarczyc.

#### Pismienictwo:

1. Low RA, Katz AD: Parathyroidectomy via bilateral cervical exploration: a retrospective review of 866 cases. *Head Neck*. 1998; 20: 583-597.
2. Mihai R, Barczyński M, Iacobone M, Sitges-Serra A: Surgical strategy for sporadic primary hyperparathyroidism: an evidence-based approach to surgical strategy, patient selection, surgical access, and reoperations. *Langenbecks Arch Surg*. 2009; 394: 785-798.
3. Sitges-Serra A, Bergenzel A: Clinical update: sporadic primary hyperparathyroidism. *Lancet* 2007; 370: 468-470.
4. Tołłoczko T, Chudziński W, Nawrot I: Surgery for primary hyperparathyroidism. *Przegl Lek*. 2000; 57 (Suppl 5): 101-103.
5. Udelsman R, Lin Z, Donovan P: The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2011; 253: 585-591.
6. Barczyński M, Gólkowski F, Konturek A, Buziak-Bereza M, Cichoń S. et al: Technetium-99m-sestamibi subtraction scintigraphy vs. ultrasonography combined with a rapid parathyroid hormone assay in parathyroid aspirates in preoperative localization of parathyroid adenomas and in directing surgical approach. *Clin Endocrinol*. 2006; 65: 106-113.
7. Carneiro DM, Solorzano CC, Nader MC, Ramirez M, Irvin GL 3rd: Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: which criterion is the most accurate? *Surgery* 2003; 134: 973-979.

8. Irvin GL 3rd, Carneiro DM, Solorzano CC: Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism over 34 years. *Ann Surg*. 2004; 239: 704-708.
9. Ozimek A, Gallwas J, Stocker U, Mussack T, Hallfeldt KK: Validity and limits of intraoperative parathyroid hormone monitoring during minimally invasive parathyroidectomy: a 10-year experience. *Surg Endosc*. 2010; 24: 3156-3160.
10. Slepavicius, Beisa V, Janusonis V, Strupas K: Focused versus open parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized, blinded trial. *Langenbecks Arch Surg*. 2008; 393: 659-666.
11. Irvin GL 3rd, Deriso GT 3rd: A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. *Am J Surg*. 1994; 168: 466-468.
12. Barczyński M, Konturek A, Cichoń S, Hubalewska-Dydejczyk A, Gólkowski F, Huszno B: Intraoperative parathyroid hormone assay improves outcomes of minimally invasive parathyroidectomy mainly in patients with a presumed solitary parathyroid adenoma and missing concordance of preoperative imaging. *Clin Endocrinol*. 2007; 66: 878-885.
13. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichoń S, Nowak W: Evaluation of Halle, Miami, Rome and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg*. 2009; 394: 843-849.
14. Barczyński M: Minimally invasive parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone monitoring: when and why? *J Postgrad Med*. 2009; 55: 239-240.
15. Barczyński M, Konturek A, Stopa M, Gólkowski F, Hubalewska-Dydejczyk A. et al: Obustronna eksploracja szyi ze śródoperacyjnym monitoringiem stężenia iPTH w erze małoinwazyjnej chirurgii pierwotnej nadczynności przytarczyc. *Pol Przegl Chir*. 2010; 82: 49-57.
16. Lombardi CP, Raffaelli M, Traini E, Di Stasio E, Carrozza C. et al: Intraoperative PTH monitoring during parathyroidectomy: the need for stricter criteria to detect multiglandular disease. *Langenbecks Arch Surg*. 2008; 393: 639-645.
17. Nawrot I, Woźniwicz B, Tołłoczko T, Sawicki A, Górski A. et al: Allotransplantation of cultured parathyroid progenitor cells without immunosuppression: clinical results. *Transplantation* 2007; 83: 734-740.
18. Riss P, Kaczirek K, Heinz G, Bieglmayer C, Niederle B. et al: A "defined baseline" in PTH monitoring increases surgical success in patients with multiple gland disease. *Surgery* 2007; 142: 398-404.
19. Smith N, Magnuson JS, Vidrine DM, Kulbersh B, Peters GE: Minimally invasive parathyroidectomy: use of intraoperative parathyroid hormone assays after 2 preoperative localization studies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 135: 1108-1111.
20. Stalberg P, Sidhu S, Sywak M, Robinson B, Wilkinson M, Delbridge L. et al: Intraoperative parathyroid hormone measurement during minimally invasive parathyroidectomy: Does it "Value-Add" to decision-making? *J Am Coll Surg*. 2006; 203: 1-6.
21. Sugg SL, Krzywdka EA, Demeure MJ, Wilson SD: Detection of multiple gland primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery* 2004; 136: 1303-1309.
22. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Massi M, Picone A, Minuto MN: Results of video-assisted parathyroidectomy: single institution's six-year experience. *World J Surg*. 2004; 28: 1216-1218.
23. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A, Cichoń W: Pierwsze doświadczenia z minimalnie inwazyjną wideoskopową paratyroidektomią (MIVAP) monitorowaną śródoperacyjnym oznaczeniem poziomu parathormonu (iPTH). *Pol Przegl Chir*. 2004; 76: 701-716.
24. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A, Cichoń W: Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy vs. open minimally invasive parathyroidectomy for a solitary parathyroid adenoma: a prospective, randomized, blinded trial. *World J Surg*. 2006; 30: 721-731.
25. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL: Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837-845.



# A retrospective case-controlled study of video-assisted versus open minimally invasive parathyroidectomy

Marcin Barczyński<sup>1</sup>, Aleksandra Papier<sup>1</sup>, Jakub Kenig<sup>1</sup>, Ireneusz Nawrot<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Third Department of General Surgery, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

<sup>2</sup>Department of General, Vascular, and Transplantation Surgery, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Videosurgery Miniinv (e-pub, ahead of print)

DOI: 10.5114/wiitm.2014.45087

## Abstract

**Introduction:** Minimally invasive parathyroidectomy (MIP) with intraoperative parathyroid hormone assay (IOPTH) has successfully replaced conventional neck exploration in most patients with primary hyperparathyroidism (pHPT) and preoperatively localized parathyroid adenoma.

**Aim:** To compare outcomes of video-assisted MIP (MIVAP) to open MIP (OMIP).

**Material and methods:** A retrospective case-controlled study of 455 patients with sporadic pHPT undergoing MIP with IOPTH at our institution in 2003–2012 was undertaken. The primary outcome measure was postoperative pain. Secondary outcome measures were: duration of surgery, recurrent laryngeal nerve (RLN) identification rate, conversion rate, length of hospital stay, cure rate, patients' satisfaction with cosmetic outcome, morbidity, costs, and diagnostic accuracy of IOPTH.

**Results:** Of 455 patients with pHPT and a solitary parathyroid adenoma on preoperative imaging, 151 underwent MIVAP and 304 had OMIP. The following outcomes were favourable for MIVAP vs. OMIP: lower pain intensity during 24 h postoperatively ( $p < 0.001$ ), lower analgesia request rate ( $p < 0.001$ ), lower analgesics consumption ( $p < 0.001$ ), higher recurrent laryngeal nerve identification rate ( $p < 0.001$ ), shorter scar length ( $p < 0.001$ ), and better cosmetic satisfaction at 1 month ( $p = 0.013$ ) and at 6 months ( $p = 0.024$ ) after surgery. However, MIVAP vs. OMIP had longer duration of surgery ( $p < 0.001$ ), and was more expensive ( $p < 0.001$ ). No differences were noted in the conversion rate, length of hospital stay, and morbidity.

**Conclusions:** Both MIVAP and OMIP approaches were equally safe and effective. However, the outcomes of MIVAP operations were superior to OMIP in terms of lesser postoperative pain, lower analgesics consumption, and better cosmetic satisfaction resulting from a smaller scar.

**Key words:** minimally invasive parathyroidectomy, minimally invasive video-assisted parathyroidectomy, open minimally invasive parathyroidectomy, intraoperative parathyroid hormone assay.

## Introduction

Minimally invasive parathyroidectomy (MIP) has recently replaced the gold standard of bilateral neck exploration (BNE) in the surgical treatment of most patients with sporadic primary hyperparathyroidism (pHPT) [1–6]. Minimally in-

vasive parathyroidectomy focuses on resecting an image-indexed solitary parathyroid adenoma through a short skin incision, without a need for intraoperative identification and assessment of the remaining glands; intraoperative intact parathyroid hormone (IOPTH) assay is often used instead to confirm cure of the hyperparathyroid

### Address for correspondence

Marcin Barczyński MD, PhD, Third Department of General Surgery, Jagiellonian University Medical College, 37 Prądnicka St, 31-202 Krakow, Poland, phone: +48 12 6331995, e-mail: marbar@mp.pl

state. Among fundamental advantages of MIP – besides better cosmetic effects and less pain – is a significant decrease in the percentage of post-operative transient hypoparathyroidism, which drops to approximately 5–10% as compared to some 20–25% following BNE, as well as complete elimination of the risk of permanent hypoparathyroidism. This results from preserving intact the blood supply of the remaining, normal parathyroid glands, which are not exposed during MIP. In turn, a lower transient hypocalcaemia percentage after MIP is associated with a significantly lower demand for calcium and vitamin D<sub>3</sub> preparations and shorter hospitalisation, whereas the success rate of this technique in restoring normal calcium levels in expert hands of endocrine surgeons exceeds 98% [2, 5]. Among the presently employed methods of MIP, the most commonly selected techniques include minimally invasive video assisted parathyroidectomy (MIVAP) developed by Miccoli [7, 8], Udelsmann's open minimally invasive parathyroidectomy (OMIP) [9, 10], Gagner's endoscopic parathyroidectomy using the central approach [11, 12], the same procedure, but performed from the lateral approach, as described by Henry [1, 13], or else parathyroidectomy guided by a gamma-probe [14]. Which of these approaches is superior remains an open question [6, 15]. Many endocrine surgeons recommend that the treatment of choice for solitary parathyroid adenoma should be OMIP, due to advantages in operative duration, a shorter learning curve and improved cost-effectiveness [6]. Unfortunately, the few hitherto published randomized controlled trials comparing different minimally invasive surgical approaches for removal of a solitary parathyroid adenoma were explanatory rather than pragmatic trials due to the small number of patients involved [16, 17]. Thus, from the clinical viewpoint, it is important to validate outcomes of these explanatory trials in large cohort studies. To address this issue, we performed a retrospective case-controlled analysis comparing outcomes of the two MIP techniques most commonly utilized at our institution, MIVAP and OMIP, among a large series of patients operated on within the last decade.

## Aim

The aim of this study was to compare outcomes of MIVAP to OMIP.

## Material and methods

### Study design and patient selection

This was a retrospective cohort study of patients who underwent MIP for sporadic pHPT at the Third Department of General Surgery, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland. The prospectively collected database of parathyroid surgery was searched for eligible patients (treated in 2003–2012). All the patients provided written informed consent for the storage and use of their data. Of 610 patients meeting the inclusion criteria who were identified in the register, 460 patients were eligible for MIP. The inclusion criteria for MIP were: biochemically confirmed sporadic primary hyperparathyroidism, suspicion of a single parathyroid adenoma localized by at least one imaging examination (ultrasound of the neck and/or <sup>99m</sup>Tc-MIBI subtraction scintigraphy), adenoma size as confirmed by ultrasonography not exceeding 30 mm in the largest diameter and absence of any concomitant thyroid pathology that would require surgical treatment. The exclusion criteria from MIP were: past surgery involving the neck, history of cervical irradiation, including <sup>131</sup>I therapy, multinodular goitre or suspected thyroid carcinoma, suspected multiglandular parathyroid disease, familial hyperparathyroidism and suspected MEN syndrome, as well as incomplete clinical data or follow-up information. Five of 460 eligible patients refused to undergo MIP and underwent conventional BNE. Finally, 455 patients (398 females and 57 males) underwent MIP and were included in the study. The study group comprised patients who underwent MIVAP. They were compared to patients who had OMIP. The type of initial parathyroid exploration (MIVAP vs. OMIP) was based in the majority of cases on a patient's choice (395/455 = 86.8%), following a detailed discussion with all patients undergoing initial parathyroid exploration for apparent sporadic pHPT. However, the initial series of patients (60/455 = 13.2%) reported in this cohort was randomly assigned to MIVAP or OMIP intervention at a 1 : 1 ratio [16]. All the patients had preoperatively biochemically confirmed pHPT and laryngoscopy. Table I presents clinical and pathological characteristics of the study patients. All the patients qualified for MIP had parathyroid imaging with at least two modalities: neck ultrasound and subtraction parathyroid scintigraphy, or SPECT-CT with <sup>99m</sup>Tc-MIBI involving the neck and superior

**Table I.** Clinical and pathological characteristics of patients in the study

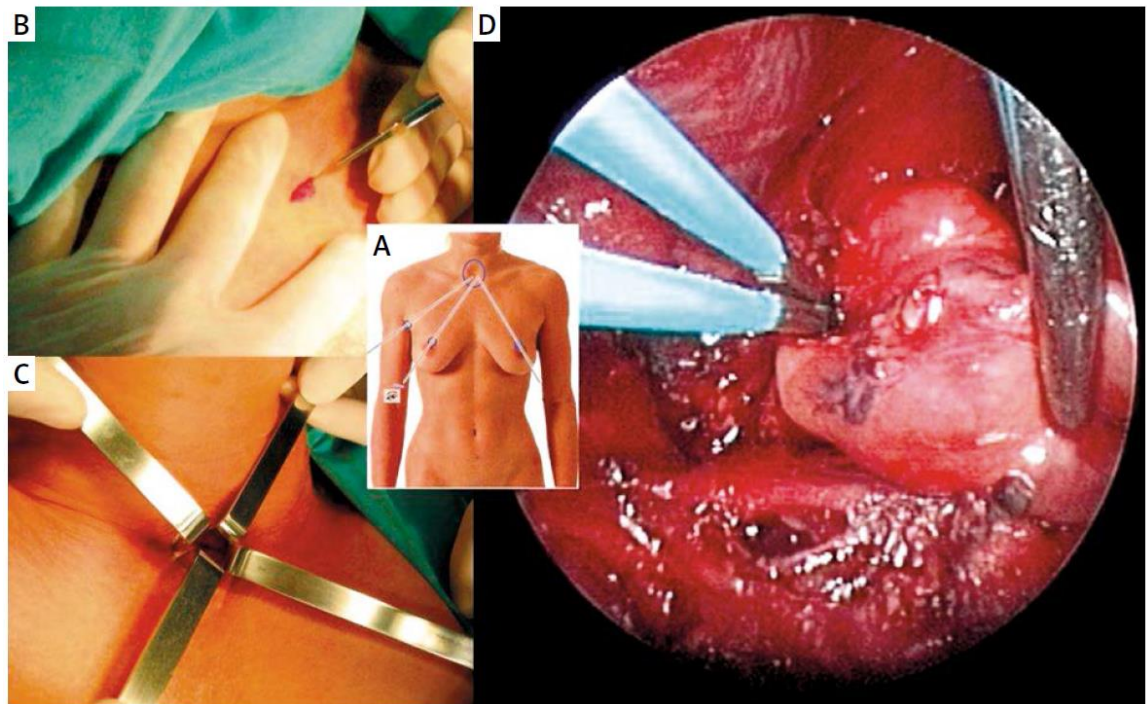
Parameter	MIVAP (n = 151)	OMIP (n = 304)	Value of p
Gender, n (%):			0.075
Female	138 (91.4)	260 (85.5)	
Male	13 (8.6)	44 (14.5)	
Age, mean ± SD (range) [years]	51.7 ±14.9 (18–75)	57.7 ±16.3 (18–82)	< 0.001
BMI, mean ± SD (range) [kg/m <sup>2</sup> ]	27.2 ±4.5 (19.2–35.0)	27.3 ±4.8 (19.4–35.7)	0.838
Total serum calcium level, mean ± SD (range) [mmol/l]	2.95 ±0.16 (2.69–3.21)	3.02 ±0.19 (2.69–3.65)	< 0.001
iPTH serum level, mean ± SD (range) [ng/l]	257.5 ±97.2 (101.1–421.5)	280.0 ±105.7 (110.2–860.4)	0.028
Creatinine, mean ± SD (range) [μmol/l]	86.1 ±15.7 (65–116)	87.9 ±15.0 (63–117)	0.238
Alkaline phosphatase, mean ± SD (range) [IU/l]	130.5 ±27.0 (37–230)	140.3 ±36.7 (39–239)	0.231
Pathology, n (%):			0.709
Single parathyroid adenoma	147 (97.3)	294 (96.7)	
Double parathyroid adenoma	3 (2.0)	9 (3.0)	
Four-gland parathyroid hyperplasia	1 (0.7)	1 (0.3)	
Parathyroid cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	
Adenoma weight, mean ± SD (range) [g]	1.97 ±1.46 (0.25–4.68)	2.30 ±1.65 (0.48–5.69)	< 0.001
Localization of the parathyroid adenoma, n (%):			0.737
Right superior	35 (23.3)	74 (24.4)	
Right inferior	40 (26.7)	82 (27.1)	
Left superior	37 (24.7)	74 (24.4)	
Left inferior	41 (27.3)	82 (27.1)	
Disease, n (%):			0.089
Symptomatic	104 (68.9)	232 (76.3)	
Asymptomatic	47 (31.1)	72 (23.7)	

BMI – body mass index, iPTH – intact parathyroid hormone. Reference ranges: total calcium (2.2–2.6 mmol/l), iPTH (12–65 ng/l), creatinine (60–120 μmol/l), total alkaline phosphatase (30–260 IU/l)

mediastinal region (Orbiter, Siemens, Erlangen, Germany), evaluated by a nuclear medicine specialist experienced in parathyroid imaging. Neck ultrasonography was performed using a 7.5–15 MHz linear-array transducer by a surgeon experienced in parathyroid imaging. The primary outcome measure was postoperative pain. Secondary outcome measures were: duration of surgery, recurrent laryngeal nerve identification rate, conversion rate, length of hospitalisation, cure rate, patients' satisfaction with cosmetic outcome, morbidity and costs. In addition, diagnostic accuracy of IOPTH in prognostication of cure of hyperparathyroidism was evaluated in the entire cohort of patients. The protocol of this study was approved by the Institutional Review Board.

### Surgical technique

All operations were performed under general anaesthesia by one of two endocrine surgeons involved, with each performing a similar number of respective interventions ( $p = 0.678$ ). The MIVAP procedures were performed employing the Miccoli technique (Photo 1) [7, 8]. The patients were placed in the same position as required in classic thyroid surgery, but hyperextension of the neck was avoided in order not to decrease the working space beneath the short muscles of the platysma. A 1.5 cm-long horizontal section was made approximately 2 cm above the sternal notch. The short muscles of the platysma were longitudinally dissected into layers in the midline and the working space was bluntly

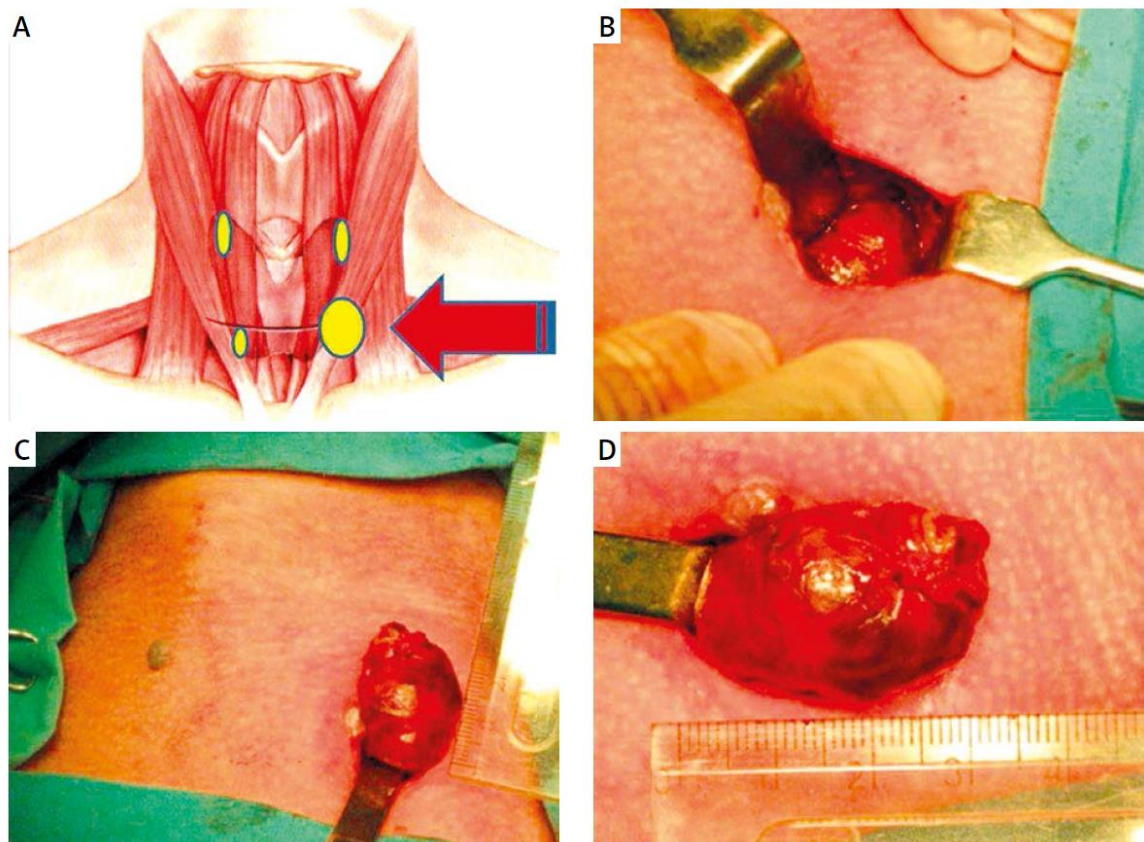


**Photo 1.** MIVAP. **A, B** – A 5 mm rigid endoscope and all working instruments are inserted into the neck through one small incision above the sternal notch. **C** – Working space is created by blunt dissection and maintained by retractors without gas insufflation. **D** – Intraoperative view of the superior left parathyroid adenoma, the vascular pedicle of which is ensured with bipolar coagulation

dissected manually between the thyroid gland and the muscles, avoiding pneumoperitoneum. A 5 mm 30-degree endoscope was introduced into the incision, and the working space was maintained using 2–4 conventional retractors to retract the thyroid lobe medially towards the trachea and the muscles laterally towards the cervical vessels, thus exposing the thyroid sulcus. The tissues were dissected using microsurgical instruments, mostly a suction spatula and a dissector. Videoscopic magnification significantly facilitated identification of the cervical anatomical structures, including the recurrent laryngeal nerve. Having exposed the adenoma of the parathyroid, the surgeon performed a blunt resection, exercising caution not to damage the capsule and thus risking implantation of disseminated parathyroid cells. Following the exposure of the vascular pedicle of the parathyroid gland, it was electrocauterized by bipolar coagulation. The adenoma was delivered through the main surgical incision, which was subsequently closed with loose single stitches, followed by closing the skin with intracutaneous absorbable

sutures. No wound drainage was employed. The material was sent for histopathology. At the same time, the surgeon waited for the result of IOPTH determination.

In the OMIP procedures, the surgical technique relied on the method developed by Irvin and modified by Udelsmann (Photo 2) [9, 10, 18]. A 2–3 cm-long skin incision (a short Kocher incision) was made in the majority of patients above the jugular notch. In adenomas of the superior parathyroids or situated outside the oesophagus, the skin incision was made somewhat more superiorly, along the anterior margin of the sternocleidomastoid muscle. Having dissected laterally into layers the short muscles of the platysma, the thyroid lobe was mobilized; the adenoma was identified, resected and sent for histopathology, with the surgeon waiting for the result of IOPTH determination. Routinely, the exposure of the other parathyroid gland situated on the ipsilateral (operated on) side of the neck was avoided. The wound was closed loosely and no wound drainage was employed.



**Photo 2.** OMIP. **A** – Conventional approach for parathyroid adenoma during bilateral neck exploration through the Kocher incision. **B, C** – In the OMIP approach, a small skin incision is made directly over the preoperatively image-indexed parathyroid lesion. **D** – Intraoperative view of the superior left parathyroid adenoma delivered over the skin incision

#### Intraoperative iPTH assay

IOPHT determinations were routinely performed in all MIP operations using the STAT-Intraoperative-iPTH-Assay (Future Diagnostics, Wijchen, The Netherlands). Blood samples were collected from a Venflon catheter inserted into the basilic vein. Three ml of blood were collected in an EDTA vacuum test tube. The specimens were collected according to the following protocol: 1) preoperatively, after anaesthesia induction but before incising the skin; 2) after exposing and dissecting free the parathyroid adenoma, immediately before its resection; 3) 10 min following the adenoma resection. To assess the effectiveness of the procedure and to predict postoperative normocalcaemia, the modified Miami criterion was employed (a decrease in serum parathyroid hormone concentration by more than

50% at 10 min) following adenoma resection as compared to the higher of the two values describing the parathyroid hormone level prior to surgery or prior to adenoma resection [19]. In cases not meeting the Miami criterion, an additional determination was made 20 min following adenoma resection, and if no decrease in parathyroid hormone concentration was observed, the procedure was extended to unilateral and bilateral neck exploration [20]. All IOPHT determinations were performed within the operating suite complex. A single determination required 8 min. Intraoperative histopathology was used in selected patients.

#### Postoperative follow-up

Pain intensity was assessed by an independent clinical investigator using the visual analogue scale

(VAS) at 4, 8, 12, and 24 h postoperatively. The patients were aware that the scale analysed the intensity of pain alone and was not a representation of their generalized postoperative discomfort. Nurse-controlled analgesia rate (NCA) on the patient's request, as well as analgesics consumption, was recorded for 24 h postoperatively. Ketoprofen (Sandoz, Poland) was used as a painkiller, the dose being 50 mg administered on demand (not more frequently than every 6 h). Duration of surgery was calculated from skin incision to skin closure. Conversion from MIP to unilateral neck exploration was used in cases not meeting the modified Miami criterion of IOPTH [19, 20]. In cases of intraoperative demonstration of a normally appearing second parathyroid gland on the operated side or of unsuccessful unilateral neck exploration in converted patients, BNE was performed. Total serum calcium concentration values at 24 and 48 h postoperatively were routinely measured. If serum calcium levels dropped below 2 mmol/l, oral supplementation with calcium preparations was administered, along with vitamin D metabolites. Cure of hyperparathyroidism was defined as postoperative normocalcaemia lasting for at least 6 months after surgery. Hypercalcaemia within 6 months postoperatively signified persistent disease, whereas hypercalcaemia after more than 6 months following surgery denoted recurrent disease. Hypocalcaemia was defined as total serum calcium level below 2.0 mmol/l irrespectively of iPTH level. A serum calcium level below 2.0 mmol/l with a subnormal serum iPTH level ( $< 10$  ng/l) was defined as transient hypoparathyroidism if restored to normal within 12 months following withdrawal of oral calcium or calcium plus calcitriol therapy. Persistent hypocalcaemia with serum iPTH level below 10 ng/l for more than 12 months postoperatively, requiring substitution with calcium with or without calcitriol, was considered permanent hypoparathyroidism. Indirect laryngoscopy was used to identify and follow RLN injury (on postoperative day 1, and in cases of vocal fold paresis, every two months within one year after surgery, or until the vocal folds recovery). The nerve events incidence was calculated based on the number of nerves at risk. Patients' satisfaction with the cosmetic result of the procedure (based on the Verbal Rating Scale (VRS); 0 – poor, 1 – weak, 2 – satisfactory, 3 – good, 4 – very good, 5 – excellent) including scar length and healing was assessed at

1, 6 and 12 months postoperatively during outpatient follow-up visits. Cost analysis was performed using an official in-hospital price list for medical procedures. The costs included (in EUR): 20 EUR for ultrasonography, 200 EUR for sestamibi scintigraphy, 100 EUR for IOPTH, 5 EUR/minute for anaesthesia, 5 EUR/minute for operating theatre use, 5 EUR/minute for videoscopic equipment, and 80 EUR/day of hospitalisation.

### Statistical analysis

For sample size calculation, an assumption was made that MIVAP should result in pain intensity lower by 30% as compared to OMIP. To detect this, it was calculated that 124 patients would be required in each treatment arm to give the study a power of 95%. Anticipating a 15% loss to follow-up, 150 patients per arm were required in the study.

Data are presented as mean with standard deviation (SD) or range, unless stated otherwise. The statistical significance of categorical variables was evaluated by the  $\chi^2$  test, whereas Student's *t* test was used for analysis of continuous variables. Receiver operating characteristics (ROC) were used to evaluate the diagnostic accuracy of IOPTH in prognostication of cure of the hyperparathyroid state. All the data were collected prospectively and stored in a computer-based institutional register of parathyroid surgery and analysed retrospectively by a statistician. Statistical analyses were performed with MedCalc (version 13, MedCalc Software, Belgium). Value of  $p < 0.05$  was considered to indicate a significant difference.

### Results

Of 1107 patients referred for parathyroid surgery during the study interval, 690 had pHPT and were potential candidates for the study. Two-hundred and twenty-seven patients did not meet the inclusion criteria (negative or discordant preoperative imaging 65; concomitant goitre necessitating surgical removal 51; persistent pHPT 50; recurrent pHPT 22; MEN 1 syndrome 17; lithium treatment 12; lacking consent for MIP 5; MEN 2A syndrome 5), and 8 had incomplete histopathology or follow-up data, leaving 455 patients who were finally included in this study.

One-hundred and fifty-one patients underwent MIVAP, whereas 304 patients underwent OMIP.

There were 398 women and 57 men with a mean age at operation of 55.7 ±16.1 years (range: 18–82). Analysis of baseline characteristics identified that MIVAP patients were significantly younger (51.7 ±14.9 years vs. 57.7 ±16.3 years, respectively;  $p < 0.001$ ), had lower total serum calcium levels (2.95 ±0.16 mmol/l vs. 3.02 ±0.19 mmol/l, respectively;  $p < 0.001$ ), lower preoperative serum iPTH levels (257.5

±97.2 ng/l vs. 280.0 ±105.7 ng/l, respectively;  $p = 0.028$ ) and smaller adenomas (1.97 ±1.46 g vs. 2.30 ±1.65 g, respectively;  $p < 0.001$ ) than OMIP patients. Despite concordant results of preoperative imaging in all the patients in this cohort, a solitary parathyroid adenoma was found in 441 (96.9%) patients, whereas 14 (3.1%) patients had multiglandular disease (double adenoma 12, four-gland hyperplasia 2).

**Table II.** Primary and secondary outcomes

Parameter	MIVAP (n = 151)	OMIP (n = 304)	Value of p
Postoperative pain (VAS), mean ± SD (range) [pts]			
At 4 h	22.3 ±4.6 (15–30)	28.8 ±5.8 (19–38)	< 0.001
At 8 h	25.3 ±5.0 (17–34)	27.3 ±5.7 (18–37)	< 0.001
At 12 h	16.6 ±4.1 (10–25)	22.2 ±4.9 (14–30)	< 0.001
At 24 h	10.9 ±3.7 (5–18)	16.2 ±3.8 (10–22)	< 0.001
Analgesia request, n (%)	99 (65.6)	278 (91.4)	< 0.001
Analgesics consumption, mean ± SD (range) [mg]	48.0 ±41.6 (0–150)	89.1 ±48.9 (0–200)	< 0.001
Duration of surgery, mean ± SD (range) [min]	42.5 ±10.1 (25–60)	37.4 ±10.9 (20–55)	< 0.001
RLN identification, n (%)	140 (92.7)	221 (72.7)	< 0.001
Conversion, n (%):	4 (2.7)	10 (3.3)	0.709
UNE	1 (0.7)	4 (1.3)	
BNE	3 (2.0)	6 (2.0)	
Length of hospital stay, mean ± SD (range) [days]:			
1 day, n (%)	138 (91.4)	258 (84.9)	
2 days, n (%)	5 (3.3)	31 (10.2)	
3 days, n (%)	8 (5.3)	15 (4.9)	
Cure of hyperparathyroidism, n (%)	150 (99.3)	303 (99.7)	0.613
Length of scar, mean ± SD (range) [mm]	17.8 ±1.9 (15–21)	31.4 ±4.2 (25–38)	< 0.001
Patients' satisfaction with cosmetic outcome (VRS), mean ± SD (range) [pts]:			
At 1 month	3.77 ±0.62 (2–5)	3.60 ±0.75 (1–5)	0.013
At 6 months	4.10 ±0.71 (2–5)	3.95 ±0.70 (2–5)	0.024
Morbidity, n (%):			
Transient hypocalcaemia	7 (4.6)	16 (5.3)	
Permanent hypoparathyroidism	0 (0.0)	0 (0.0)	
Transient RLN injury	2 (1.3)	5 (1.6)	
Permanent RLN injury	1 (0.7)	3 (1.0)	
Costs, mean (range) [EUR]	1048.7 (775.0–1460.0)	841.0 (600.0–1110.0)	< 0.001

VRS – verbal rating scale (0 – poor, 1 – weak, 2 – acceptable, 3 – good, 4 – very good, 5 – excellent), SD – standard deviation, RLN – recurrent laryngeal nerve, UNE – unilateral neck exploration, BNE – bilateral neck exploration

Table I shows clinical and pathological characteristics of patients analysed in this study.

### Primary outcome

Pain assessed by VAS was significantly lower at 4, 8, 12, and 24 h postoperatively in MIVAP versus OMIP patients, respectively ( $p < 0.001$ ). The difference in pain intensity varied between the groups, being 22.6% at 4 h, 7.3% at 8 h, 25.2% at 12 h, and 32.7% at 24 h after surgery. The analgesia request rate was significantly lower in MIVAP versus OMIP patients (65.6% vs. 91.4%, respectively;  $p < 0.001$ ). Mean analgesics consumption was also lower among MIVAP compared with OMIP patients (48.0  $\pm$  41.6 mg vs. 89.1  $\pm$  48.9 mg of ketoprofen, respectively;  $p < 0.001$ ). Detailed data are shown in Table II.

### Secondary outcomes

Mean operative time was significantly longer for MIVAP vs. OMIP operations (42.5  $\pm$  10.1 min vs. 37.4  $\pm$  10.9 min, respectively;  $p < 0.001$ ). The RLN identification rate was significantly higher in the MIVAP vs. OMIP group (92.7% vs. 72.7%, respectively,  $p < 0.001$ ). Scar length was significantly shorter in the MIVAP vs. OMIP group (17.8  $\pm$  1.9 mm vs. 31.4  $\pm$  4.2 mm, respectively;  $p < 0.001$ ). Patients' satisfaction with cosmetic outcome assessed by VRS was significantly higher after MIVAP vs. OMIP, both at 1 month (3.77  $\pm$  0.62 vs. 3.60  $\pm$  0.75 points, respectively;  $p = 0.013$ ) and at 6 months (4.10  $\pm$  0.71 vs. 3.95  $\pm$  0.70 points, respectively;  $p = 0.024$ ) postoperatively. Mean hospitalisation costs were higher in the MIVAP group compared with the OMIP group for total hospital charges, but the difference was related to the higher costs of endoscopic tools involvement and longer operating time, both being independently charged 5 EUR each per minute of operation, with the mean difference being 207.7 EUR. Thus, MIVAP was on average 25% more expensive than OMIP.

Non-significant differences were observed between both groups in cure rate, length of hospitalisation and morbidity. Details are shown in Table II. ROC analysis identified the following diagnostic accuracy of the modified Miami criterion employed for IOPTH interpretation in prognostication of cure of hyperparathyroidism: sensitivity 97.7%, specificity 96.4%, positive predictive value 99.8%, negative predictive value 73.0%, and overall accuracy 97.6%.

## Discussion

This retrospective case-controlled study compared outcomes of video-assisted vs. open MIP and suggested a similar cure rate of the hyperparathyroid state, but lower pain intensity within 24 postoperative hours, lower analgesia request rate, lower analgesics consumption, improved RLN identification rate, shorter scar length and higher cosmetic satisfaction rate after video-assisted parathyroidectomy. However, all these benefits were achieved in the MIVAP group at higher costs than in the OMIP group, mainly due to the need for use of endoscopic tools. Similar outcomes were initially reported by our group in a small ( $n = 60$ ) randomized study, and now have been confirmed in a large cohort ( $n = 455$ ) of patients with sporadic pHPT treated in 2003–2012. However, somewhat conflicting outcomes were reported by Hessman *et al.*, with 143 patients randomized to undergo video-assisted vs. open MIP. In this study, surgery duration was significantly shorter for open compared to video-assisted MIP (60  $\pm$  35 min vs. 84  $\pm$  47 min, respectively;  $p = 0.001$ ), but both groups of patients had similar conversion rates and the same outcome, with comparable incision lengths, low scores for postoperative neck discomfort, high cosmetic satisfaction and low complication rates [17]. A possible explanation of the differing outcomes found in these two studies is the mixed type of intervention in the video-assisted arm in the Hessman *et al.* study, as patients underwent either MIVAP according to the Miccoli technique or video-assisted parathyroidectomy using a lateral approach (VAPLA) according to the Henry technique [17].

Minimally invasive parathyroidectomy has gained worldwide acceptance in the surgical treatment of sporadic pHPT, replacing the gold standard of BNE in patients with a presumed solitary parathyroid adenoma [1–6]. Recent advances in parathyroid imaging allow for highly accurate pre-selection of patients with pHPT for MIP, whereas IOPTH can be used to monitor intraoperatively the quality of surgery, minimizing the risk of overlooking multiglandular disease [21–23]. As expressed in a survey distributed among members of the International Association of Endocrine Surgeons (IAES), MIP is currently offered to patients by almost two-thirds of endocrine surgeons worldwide [24]. There are many different MIP techniques (open, video-assisted or endoscopic), but regardless of the technique, all these minimal-



ly invasive operations share the same philosophy of the image-guided selective removal of a single parathyroid adenoma [23]. Thus, it is not surprising that all these techniques have a similar success rate in correcting the hyperparathyroid state. On the other hand, many soft endpoints can be different and influence postoperative recovery.

The primary outcome of this study was postoperative pain assessed by VAS and it was found to be significantly lower in MIVAP versus OMIP patients at all evaluated time points within the initial 24 postoperative hours. The reason for this could not have been entirely related to the shorter skin incision in MIVAP versus OMIP patients ( $17.8 \pm 1.9$  mm vs.  $31.4 \pm 4.2$  mm, respectively;  $p < 0.001$ ) and less tissue damage. In fact, postoperative pain is also caused by neck hyperextension, which is avoided in the video-assisted technique [7, 8]. Mean differences in pain intensity varied from 22.6% at 4 h to 32.7% at 24 h postoperatively ( $p < 0.001$ ). The benefit of lower postoperative pain in the MIVAP group was also confirmed by a lower analgesia request rate ( $p < 0.001$ ) and reduced analgesics consumption ( $p < 0.001$ ).

Both the MIVAP and OMIP techniques were safe, as the prevalence of RLN injury was not significantly different between the groups. However, in MIVAP patients, the RLN identification rate was significantly higher than in OMIP patients (92.7% vs. 72.7%, respectively;  $p < 0.001$ ).

Theoretically, during OMIP, the tissues are subjected to a higher degree of traction, which may increase the risk of transient RLN injury. It can also be hypothesized that the video-assisted technique provides magnification of the dissected structures (up to 10 times), allowing for easier recognition of the nerve. But even in the most experienced hands, nerve events still occur in about 1% of patients, irrespectively of the intraoperative neural monitoring use.

In addition, MIVAP patients experienced significantly higher cosmetic satisfaction with their scars (the scars being significantly shorter than in OMIP patients). This was true for 1 and 6 months after surgery, and cosmetic satisfaction tended to increase with time in both groups. Similar observations were made among 240 patients undergoing minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT) at our institution [25, 26]. No differences were observed in the mean length of hospitalisation. Although overnight hospitalisation was mandatory due to the reimbursement-associated insurer's regulations, both

procedures could have been successfully performed in the majority of non-complicated cases as outpatient operations under local anaesthesia [10, 27]. Mean hospital stay costs were significantly higher in the MIVAP compared with the OMIP group, and the difference was related mostly to the charges for endoscopic tool involvement, and marginally to somewhat longer surgery duration, whereas all other components, including localization studies, were similar.

A clearly identifiable bias in this study is that type of initial parathyroid exploration (MIVAP vs. OMIP) was based in the majority of individuals on a patient's choice, following a detailed discussion of potential advantages and disadvantages of each technique. Surprisingly, only one-third of patients preferred MIVAP, whereas the remaining two-thirds were in favour of OMIP. Patients who gave their consent for MIVAP were younger ( $p < 0.001$ ), had lower serum calcium levels ( $p < 0.001$ ), lower serum iPTH levels ( $p = 0.028$ ), and lower adenoma weight ( $p < 0.001$ ) than their OMIP counterparts (details are shown in Table I). Despite these statistically significant differences in baseline characteristics of both groups, they can be considered marginal from a clinical viewpoint, allowing for a fair comparison of both techniques evaluated in this study. Melck *et al.* found similar differences when comparing 125 video-assisted MIP cases with 95 open MIP control subjects. In this study, patients undergoing OMIP had higher mean preoperative levels of calcium ( $p = 0.007$ ) and parathyroid hormone ( $p = 0.008$ ), greater mean adenoma weight ( $p < 0.001$ ), and increased long-term mortality (4% OMIP vs. 0% MIVAP;  $p = 0.03$ ) [28].

The main concerns voiced by adversaries of MIP address the risk of recurrent hyperparathyroidism becoming evident in the late postoperative period [29, 30]. For many years, the incidence of multiglandular disease in patients subjected to BNE was estimated at approximately 15–22% (chiefly on the basis of the macroscopic criterion, i.e. the size of the parathyroid glands), whereas after MIP, the corresponding rate is only 4–5% [31]. On the one hand, this phenomenon results from pre-selection of patients qualified for MIP based on imaging studies, but on the other, it is a consequence of the parathyroid size not always correlating with the function of the gland. The concern about a higher risk of recurrent hyperparathyroidism after MIP seems unwarranted, since in the most extensive investigations, the follow-up period is longer than 10 years. West-

erdahl *et al.* observed only sporadic cases of hyperparathyroidism recurrence in patients operated on in their young age, who were later diagnosed with type I MEN syndrome [32]. Among our patients with the mean follow-up of  $42.7 \pm 15.8$  months (range: 12–112 months), we noted one case of recurrent hyperparathyroidism (the *menin* gene mutation) diagnosed 36 months postoperatively. Moreover, Schneider *et al.* retrospectively reviewed a series of 1368 parathyroid operations for primary hyperparathyroidism performed within the last decade. A total of 1006 were MIP whereas 380 were OP. There were no differences in recurrence between the MIP and OP groups (2.5% vs. 2.1%;  $p = 0.68$ ), and the operative approach (MIP vs. OP) did not independently predict recurrent disease in the multivariable analysis [30].

Finally, it should be noted that the MIP procedure, in spite of its simplicity, might not be recommended as the method of choice performed in each and every surgical ward in view of the possible lack of one or several key elements of this operation. The most important component of MIP is the surgeon experienced in parathyroid surgery. The surgeon should not attempt employing the MIP method while operating on the parathyroids until he gains expertise in classic BNE procedures. Secondly, availability of high-level imaging techniques, such as subtraction scintigraphy or high-resolution ultrasonography, is necessary to properly preselect patients qualified for MIP. Thirdly, availability of IOPTH is needed to minimize the risk of missing multiglandular disease in patients with false positive results of imaging examinations [33–35].

Whether the differences in pain intensity, analgesics consumption and improved cosmetic satisfaction are sufficient to compensate for the additional costs of endoscopic tool involvement will depend on local circumstances – the healthcare system and the acceptance of improved cosmetic outcomes as the leading benefits of the video-assisted MIP approach [16]. However, in most healthcare centres, the treatment of choice can be OMIP, due to advantages in operative duration, a short learning curve and improved cost-effectiveness [6].

## Conclusions

Both MIVAP and OMIP approaches were equally safe and effective in surgical treatment of patients with sporadic primary hyperparathyroidism. However, outcomes of MIVAP operations were superior

to OMIP in terms of lesser postoperative pain, lower analgesics consumption, and better cosmetic satisfaction resulting from a smaller scar. Nevertheless, a video-assisted procedure is more expensive and requires experience not only in parathyroid surgery, but also in endoscopic surgery, as well as availability of appropriate endoscopic instruments.

## Acknowledgments

The authors wish to express their gratitude to Aleksander Konturek, M.D., Ph.D., and Małgorzata Stopa, M.D., who assisted at many of the operations through the duration of this study.

## References

1. Henry JF, Raffaelli M, Iacobone M, Volot F. Video-assisted parathyroidectomy via the lateral approach vs conventional surgery in the treatment of sporadic primary hyperparathyroidism: results of a case-control study. *Surg Endosc* 2001; 15: 1116-9.
2. Bergenfelz A, Kamigiesser V, Zielke A, et al. Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2005; 92: 190-7.
3. Miccoli P, Materazzi G, Bonari G, et al. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy. *Operative Techniques in Otolaryngology Head and Neck* 2008; 19: 22-5.
4. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, et al. Endoscopic bilateral neck exploration versus quick intraoperative parathormone assay (qPTHa) during endoscopic parathyroidectomy: a prospective randomized trial. *Surg Endosc* 2008; 22: 398-400.
5. Slepavicius A, Beisa V, Janusonis V, Strupas K. Focused versus conventional parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized, blinded trial. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 659-66.
6. Gracie D, Hussain SS. Use of minimally invasive parathyroidectomy techniques in sporadic primary hyperparathyroidism: systematic review. *J Laryngol Otol* 2012; 126: 221-7.
7. Miccoli P, Pinchera A, Cecchini G, et al. Minimally invasive, video-assisted parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 429-30.
8. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, et al. Results of video-assisted parathyroidectomy: single institution's six-year experience. *World J Surg* 2004; 28: 1216-8.
9. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002; 235: 665-70.
10. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2011; 253: 585-91.
11. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1996; 83: 875.
12. Naitoh T, Gagner M, Garcia-Ruiz A, Heniford BT. Endoscopic endocrine surgery in the neck. An initial report of endoscopic subtotal parathyroidectomy. *Surg Endosc* 1998; 12: 202-5.

13. Henry JF, Iacobone M, Mirallie E, et al. Indications and results of video-assisted parathyroidectomy by a lateral approach in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2001; 130: 999-1004.
14. Rubello D, Piotto A, Casara D, et al. Role of gamma probes in performing minimally invasive parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: optimization of preoperative and intraoperative procedures. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 7-15.
15. Chen H. Surgery for primary hyperparathyroidism: what is the best approach? *Ann Surg* 2002; 236: 552-3.
16. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A, Cichoń W. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy versus open minimally invasive parathyroidectomy for a solitary parathyroid adenoma: a prospective, randomized, blinded trial. *World J Surg* 2006; 30: 721-31.
17. Hessman O, Westerdahl J, Al-Suliman N, et al. Randomized clinical trial comparing open with video-assisted minimally invasive parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2010; 97: 177-84.
18. Irvin GL 3rd, Carneiro DM, Solorzano CC. Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism over 34 years. *Ann Surg* 2004; 239: 704-11.
19. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 843-9.
20. Barczyński M, Konturek A, Cichoń S, et al. Intraoperative parathyroid hormone assay improves outcomes of minimally invasive parathyroidectomy mainly in patients with a presumed solitary parathyroid adenoma and missing concordance of preoperative imaging. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 878-85.
21. Westerdahl J, Bergenfelz A. Sestamibi scan-directed parathyroid surgery: potentially high failure rate without measurement of intraoperative parathyroid hormone. *World J Surg* 2004; 28: 1132-8.
22. Sugg SL, Krzywda EA, Demeure MJ, Wilson SD. Detection of multiple gland primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery* 2004; 136: 1303-9.
23. Mihai R, Barczyński M, Iacobone M, Sitges-Serra A. Surgical strategy for sporadic primary hyperparathyroidism an evidence-based approach to surgical strategy, patient selection, surgical access, and reoperations. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 785-98.
24. 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: 1055-9.
25. Barczyński M, Konturek A, Stopa M, et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: seven-year experience with 240 cases. *Videosurgery Miniinv* 2012; 7: 175-80.
26. Konturek A, Barczyński M, Stopa M, Nowak W. Total thyroidectomy for non-toxic multinodular goiter with versus without the use of harmonic FOCUS dissecting shears – a prospective randomized study. *Videosurgery Miniinv* 2012; 7: 268-74.
27. Kunstman JW, Udelsman R. Superiority of minimally invasive parathyroidectomy. *Adv Surg* 2012; 46: 171-89.
28. Melck AL, Armstrong MJ, Yip L, Carty SE. Case-controlled comparison of video-assisted and conventional minimally invasive parathyroidectomy. *Am Surg* 2012; 78: 125-32.
29. Schneider DF, Mazeh H, Sippel RS, Chen H. Is minimally invasive parathyroidectomy associated with greater recurrence compared to bilateral exploration? Analysis of more than 1,000 cases. *Surgery* 2012; 152: 1008-15.
30. Schneider DF, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Predictors of recurrence in primary hyperparathyroidism: an analysis of 1386 cases. *Ann Surg* 2014; 259: 563-8.
31. Genc H, Morita E, Perrier E, et al. Differing histologic findings after bilateral and focused parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 535-40.
32. Westerdahl J, Bergenfelz A. Parathyroid surgical failures with sufficient decline of intraoperative parathyroid hormone levels. Unobserved multiple endocrine neoplasia as an explanation. *Arch Surg* 2006; 141: 589-94.
33. Stalberg P, Sidhu S, Sywak M, et al. Intraoperative parathyroid hormone measurement during minimally invasive parathyroidectomy: does it 'value-add' to decision-making? *J Am Coll Surg* 2006; 203: 1-6.
34. Kandil E, Malazai AJ, Alrasheedi S, Tufano RP. Minimally invasive/focused parathyroidectomy in patients with negative sestamibi scan results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 138: 223-5.
35. Wharry LJ, Yip L, Armstrong MJ, et al. The final intraoperative parathyroid hormone level: how low should it go? *World J Surg* 2014; 38: 558-63.

Received: 5.08.2014, accepted: 14.08.2014.

Aleksandra PAPIER  
Jakub KENIG  
Marcin BARCZYŃSKI

## Obustronna eksploracja szyi ze śródooperacyjnym monitoringiem stężenia parathormonu u chorych niekwalifikujących się do małoinwazyjnej paratyreoidektomii

Bilateral neck exploration with intraoperative iPTH assay in patients not eligible for minimally invasive parathyroidectomy

III Katedra Chirurgii Ogólnej UJ CM  
w Krakowie  
Kierownik Katedry:  
Prof. dr hab. med. *Wojciech Nowak*

**Dodatkowe słowa kluczowe:**  
pierwotna nadczynność przytarczyc  
choroba wielogruzołowa przytarczyc  
małoinwazyjna paratyreoidektomia  
obustronna eksploracja szyi  
śródooperacyjny monitoring stężenia PTH

**Additional key words:**  
primary hyperparathyroidism  
multiglandular parathyroid disease  
minimally invasive parathyroidectomy  
bilateral neck exploration  
intraoperative PTH monitoring

**Wstęp:** U chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc (PNP) niekwalifikujących się do małoinwazyjnej paratyreoidektomii (MIP) wykonywana jest obustronna eksploracja szyi (BNE). Celem pracy była ocena wskazań do zabiegu BNE w erze MIP oraz wczesnych wyników leczenia tą metodą z uwzględnieniem wartości dodanej metody śródooperacyjnego monitoringu stężenia parathormonu (iPTH).

**Metody:** Retrospektywną analizą objęto 155 chorych z PNP zakwalifikowanych do zabiegu BNE ze śródooperacyjnym monitoringiem stężenia iPTH w latach 2003–2012. Wszyscy chorzy przed zabiegiem przebyli przedoperacyjną diagnostykę biochemiczną oraz obrazową. Ocenie poddano wskazania do zabiegu BNE i wczesne wyniki leczenia z uwzględnieniem wartości dodanej metody śródooperacyjnego monitoringu stężenia iPTH.

**Wyniki:** Wskazaniami do zabiegu BNE były: negatywne wyniki badań obrazowych u 65 (41,9%) chorych, współistniejące wole wymagające leczenia operacyjnego u 51 (32,9%) chorych, zespół MEN 1 u 17 (11,0%) chorych, przewlekła terapia litem u 12 (7,7%) chorych, brak zgody na zabieg MIP u 5 (3,2%) chorych, oraz zespół MEN 2A u 5 (3,2%) chorych. Zakres resekcji przytarczyc obejmował: wycięcie pojedynczego gruczolaka przytarczycy u 97 (62,6%) chorych, subtotalną paratyreoidektomię u 41 (26,4%) chorych, oraz resekcję dwóch gruczolaków przytarczyc u 17 (11,0%) chorych. Zastosowanie śródooperacyjnego monitoringu stężenia iPTH wpłynęło na zmianę zakresu resekcji przytarczyc u 16 (10,3%) chorych. Normalizację stężenia wapnia całkowitego w surowicy w okresie 6-miesięcznej obserwacji po zabiegu stwierdzono u 154 (99,4%) operowanych chorych.

**Wnioski:** Zabieg BNE u chorych z PNP jest metodą z wyboru w następujących przypadkach: podejrzenia choroby wielogruzołowej przytarczyc

**Background and aims:** Bilateral neck exploration (BNE) is the preferred surgical technique in patients with primary hyperparathyroidism (pHPT) not eligible for minimally invasive parathyroidectomy (MIP). The aim of this study was to assess indications for BNE in the era of MIP, including short-term outcomes of surgery with intraoperative intact parathyroid hormone (iPTH) monitoring added-value.

**Methods:** Data of 155 patients with pHPT qualified for BNE with intraoperative iPTH monitoring and treated in 2003–2012 were retrospectively analysed. All patients underwent biochemical and imaging testing in the preoperative work-up. The following endpoints were analysed in this study: indications for BNE, short-term outcomes of surgery, and intraoperative iPTH monitoring added-value.

**Results:** Indications for BNE were: negative preoperative imaging in 65 (41.9%) patients, concomitant goitre necessitating surgical removal in 51 (32.9%) patients, MEN 1 syndrome in 17 (11.0%) patients, lithium treatment in 12 (7.7%) patients, lacking consent for MIP in 5 (3.2%) patients, and MEN 2A syndrome in 5 (3.2%) patients. The extent of parathyroidectomy was a solitary parathyroid adenoma removal in 97 (62.6%) patients, subtotal parathyroidectomy in 41 (26.4%) patients, and double-parathyroid adenoma removal in 17 (11.0%) patients. Use of intraoperative iPTH monitoring influenced on the extent of parathyroid tissue resection in 16 (10.3%) patients. Normalised total serum calcium values were observed in 154 (99.4%) patients during a 6-month follow-up.

**Conclusions:** BNE in patients with pHPT is the preferred surgical technique in the following circumstances: a suspicion of multiglandular parathyroid disease (MEN 1 or 2A syndrome, familial hyperparathyroidism, lithium therapy), a negative preoperative imaging, in patients not consenting for MIP, and in cases with concomitant goitre

Adres do korespondencji:  
Dr hab. med. Marcin Barczyński  
III Katedra Chirurgii Ogólnej UJ CM  
ul. Prądnicka 37, 31-202 Kraków  
Tel: 12-633-19-95  
fax: 12-633-31-05  
e-mail: marbar@mp.pl

(zespół MEN 1 i 2A, rodzinna postać PNP, przewlekła terapia litem), negatywnych wyników przedoperacyjnych badań obrazowych, u chorych nie wyrażających zgody na zabieg MIP, a także współistnienia wola wymagającego leczenia operacyjnego. Zastosowanie metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH wpływa na zmianę zakresu resekcji przytarczyc u co dziesiątego chorego, przez co umożliwia zachowanie najwyższej jakości leczenia chirurgicznego.

#### Wstęp

Od czasów pierwszej paratyreoidektomii wykonanej w 1925 r. przez Felixa Mandla zabieg obustronnej eksploracji szyi (BNE, ang. *Bilateral Neck Exploration*) wykonywany przez doświadczonego chirurga, stał się na wiele lat „złotym standardem” w chirurgii przytarczyc, zapewniając wyleczenie ponad 95% chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc (PNP) [1-3]. Jednak w ostatnich kilkunastu latach koncepcja leczenia chirurgicznego PNP uległa zasadniczej zmianie. Ponieważ większość przypadków PNP ma charakter sporadyczny i jest spowodowana przez pojedynczego gruczolaka przytarczycy (75% – 90%) do uzyskania wyleczenia wystarczy jedynie usunięcie chorobowo zmienionej przytarczycy. [1-3]. Zabieg taki określany jest mianem mało-inwazyjnej paratyreoidektomii (MIP) i nie wiąże się z koniecznością śródoperacyjnej identyfikacji i oceny wszystkich przytarczyc, a jest jedynie zogniskowany na usunięciu uwidocznionego w przedoperacyjnych badaniach lokalizacyjnych pojedynczego gruczolaka przytarczycy [1-5]. Rozwój tej techniki operacyjnej stał się możliwy dzięki postępowi w obrazowaniu chorobowo zmienionych przytarczyc (takich jak scyntygrafia przytarczyc, czy ultrasonografia wysokiej rozdzielczości), na podstawie których dokonuje się preselekcji chorych do zabiegu MIP, a także dzięki opracowaniu metody śródoperacyjnej kontroli jakości leczenia chirurgicznego w oparciu o śródoperacyjny monitoring stężenia iPTH, co pozwala na minimalizację ryzyka przeoczenia choroby wielogruzołowej przytarczyc, która występuje u 10% – 25% chorych z PNP [4,5].

Pomimo tego, że obecnie większość chorych ze sporadyczną postacią PNP jest kwalifikowana w ośrodkach chirurgii endokrynologicznej do zabiegu MIP [6-9], to jednak u części chorych (20% - 40%), zwłaszcza tych z chorobą wielogruzołową przytarczyc, bądź negatywnymi wynikami przedoperacyjnych badań obrazowych, aby uzyskać trwałą normokalcemię konieczne jest wykonanie zabiegu BNE [10-12]. Celem pracy była ocena wskazań do zabiegu BNE w erze MIP oraz wczesnych wyników leczenia tą metodą z uwzględnieniem wartości dodanej metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w materiale naszego ośrodka.

#### Materiał i metody

Retrospektywnej analizie poddano dane z klinicznego rejestru operacji przytarczyc wśród chorych operowanych w III Katedrze Chirurgii Ogólnej UJ CM w latach 2003 – 2012. Zidentyfikowano łącznie 610 chorych, których poddano pierwszorazowo zabiegowi paratyreoidektomii ze śródoperacyjnym mo-

necessitating surgical treatment. Use of intraoperative iPTH monitoring influences on the extent of parathyroid tissue resection in one of ten patients, hence assuring the highest quality of surgical treatment.

onitoringiem stężenia iPTH. Spośród tej grupy 460 (75,4%) chorych spełniało kryteria kwalifikacji do zabiegu MIP, a 150 (24,6%) chorych nie kwalifikowało się do operacji tą techniką. Dodatkowo 5 chorych nie wyraziło zgody na operację techniką MIP, stąd też 155 chorych poddanych zabiegowi BNE ze śródoperacyjnym monitoringiem stężenia iPTH uwzględniono w dalszej analizie w tym badaniu. Punkty końcowe tego badania to: wskazania do zabiegu BNE, wartość predykcja i wartość dodana metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH, oraz wyniki wczesne leczenia operacyjnego w obserwacji do 6 miesięcy po zabiegu. Szczegółowo przeanalizowano dane zawarte w historii choroby każdego chorego (wywiad, przebytą diagnostykę biochemiczną i lokalizacyjną, a także badania genetyczne przed zabiegiem, opis protokołu operacyjnego, zapiski w indywidualnym protokole śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH, wynik badania histopatologicznego, oraz kartę kontroli ambulatoryjnej chorego do 6 miesięcy po zabiegu). Dane demograficzne i biochemiczne chorych przed zabiegiem przedstawiono w tabeli 1. Protokół badania uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej UJ.

Kryteria kwalifikacji do zabiegu MIP stanowiły: biochemiczne potwierdzenie PNP (stężenie wapnia całkowitego w surowicy > 2,6 mmol/l i stężenie iPTH > 65 ng/ml), podejrzenie pojedynczego gruczolaka przytarczycy (zgodna lokalizacja w badaniu scyntygraficznym przytarczyc i ultrasonograficznym szyi), gruczolak w największym wymiarze nie przekraczający 30 mm, brak wcześniejszych operacji na szyi, brak patologii tarczycy wymagającej jednoczesnej interwencji chirurgicznej. Kryteria dyskwalifikacji z MIP stanowiły: rodzinna postać PNP (MEN 1, MEN 2, dziedziczna PNP), ujemne, bądź rozbieżne

wyniki badań lokalizacyjnych, podejrzenie choroby wielogruzołowej, lokalizacja ektopowa gruczolaka przytarczycy, podejrzenie raka przytarczycy, współistniejące wole o objętości > 25 ml, ciąża, okres laktacji, wiek poniżej 18 lat, chorzy bardzo wysokiego ryzyka anestezjologicznego ASA 4 (American Society of Anesthesiology), zabieg doraźny z powodu przełomu hiperkalcemicznego, brak możliwości pozostawania przez chorego przez okres 6 miesięcy w ambulatoryjnej kontroli pozabiegowej.

#### Przedoperacyjna diagnostyka lokalizacyjna:

Wszyscy chorzy w omawianej grupie mieli wykonane przed operacją badania obrazowe przytarczyc: scyntygrafię subtrakcyjną oraz badanie ultrasonograficzne szyi. Scyntygrafię subtrakcyjną przytarczyc wykonywano z użyciem 60 MBq 99mTc and 250 MBq 99mTc-MIBI (Orbiter; Siemens, Erlangen, Niemcy) poza naszym ośrodkiem przed skierowaniem do leczenia operacyjnego. Obrazy te były oceniane przez specjalistę medycyny nuklearnej, który na ich podstawie wskazywał w opisie badania na lokalizację zmienionej chorobowo przytarczycy. W przypadkach wątpliwych wykonywano badanie SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) okolicy szyi i górnej części klatki piersiowej. Badanie wykonywano z użyciem dwugłowicową gamma-kamery E.CAM (Siemens, Erlangen, Niemcy). Przy podejrzeniu gruczolaka przytarczycy zlokalizowanego ektopowo w śródpiersiu wykonywano dodatkowo badanie 6 rzędowej spiralnej tomografii komputerowej klatki piersiowej z kontrastem i cyfrową obróbką sygnału (Somatom Emotion 6; Siemens, Erlangen, Niemcy). Badanie ultrasonograficzne szyi w opcji wysokiej rozdzielczości z wykorzystaniem techniki Dopplerowskiej było wykonywane przy pomocy głowicy linio-

Tabela 1

Wybrane dane demograficzne 155 chorych pierwotnie zakwalifikowanych do zabiegu obustronnej eksploracji szyi.

Demographic characteristics of 155 patients qualified for bilateral neck exploration.

Dane demograficzne	
Wiek, lata	48,1 ± 12,3 (18 - 77)
Płeć, K:M	137:18
Stężenie iPTH, ng/L	297,5 ± 174,3 (95,8 – 874,9)
Stężenie wapnia całkowitego, mmol/l	3,27 ± 0,16 (2,75 – 3,48)
Stężenie fosforanów, mmol/l	0,82 ± 0,08 (0,71 – 0,95)
Stężenie kreatyniny, µmol/l	86,4 ± 10,3 (56,2 – 109,5)
Współistniejąca patologia tarczycy, nr (%)	51 (32,9%)

Wartości przedstawiają średnie arytmetyczne ± OS (zakres), chyba że zaznaczono inaczej; iPTH – parathormon; zakres wartości referencyjnych - wapń całkowity: 2,2 – 2,6 mmol/l; iPTH: 12 – 65 ng/l; fosforany: 0,8 – 1,5 mmol/l; kreatynina: 62 – 106 µmol/l

wej 12 MHz (Logiq 7; GE, Solingen, Niemcy) w trybie ambulatoryjnym przez chirurga endokrynologa z dużym doświadczeniem w obrazowaniu chorobowo zmienionych przytarczyc (M.B.), który nie znał wyniku badania scyntygraficznego przytarczyc. Dodatkowo oceniano echostrukturę tarczycy, jej wielkość i w przypadkach obecności zmian ogniskowych o średnicy 10 mm lub większych wykonywano biopsję aspiracyjną cienkoigłową. Następnie korelowano obraz USG z wynikami badania izotopowego celem oceny ich komplementarności.

#### Technika operacyjna:

Zabiegi BNE przeprowadzał ten sam zespół chirurgów. Stosowano dostęp z cięcia koltnerowego niskiego na szyi, mięśnie podgnykowe rozwarstwiano i zaopatrywano naczynia bieguna górnego obu płatów tarczycy celem ich mobilizacji. Następnie uwidacziano nerwy kraniowe wsteczne, po czym identyfikowano 4 przytarczycy i dokonywano makroskopowej oceny ich wielkości. Starannie eksplorowano także miejsca najczęstszej ektopii przytarczyc [13]. Zakres zabiegu operacyjnego uzależniony był od wskazań do operacji. W przypadkach zespołu MEN 1, a także u chorych leczonych przewlekle litem obejmował on subtotalną paratyroidectomię (usuwanie 3 i ¼ przytarczycy pozostawiając remnant najmniejszej z nich o wadze około 60 – 90 mg). W przypadkach chorych z zespołem MEN 2A zabieg obejmował całkowite pozatarczycowe wycięcie tarczycy z obustronną limfadenektomią kompartmentu centralnego węzłów chłonnych (poziom VI wg ATA, *American Thyroid Association*) oraz wycięciem pojedynczego gruczolaka lub mnogich gruczolaków przytarczycy (elektywnie wykonywano autotransplantację tkanki przytarczycy). U pozostałych chorych ze sporadyczną postacią PNP poddawanych BNE zakres zabiegu uzależniony był zidentyfikowanej śródoperacyjnie patologii przytarczyc (wycięcie mnogich gruczolaków przytarczyc, lub subtotalną paratyroidectomię w przypadkach uogólnionego rozrostu przytarczyc). U wszystkich chorych z patologią tarczycy wykonywano jednocześnie lobektomię (w przypadkach zmian jednostronnych), bądź całkowite wycięcie tarczycy (w przypadkach zmian obustronnych). Ponadto u wszystkich chorych poddawanych BNE wykonywano rutynowe wycięcie grasicy z dostępu szyjnego. Śródoperacyjne badanie histopatologiczne wykonywano w latach 2003 – 2008 celem potwierdzenia, że usuwana tkanka jest przytarczą, a od roku 2009 odstąpiono od wykonywania badania doraźnego. Materiał operacyjny przesyłano rutynowo do parafinowego badania histopatologicznego.

#### Śródoperacyjny monitoring stężenia iPTH:

Skuteczność zabiegu monitorowano śródoperacyjnie (STAT-IntraOperative-Intact-PTH Immunoassay; Future Diagnostics, Wijchen, Holandia) oceniając stężenie iPTH w próbkach krwi obwodowej przed zabiegiem, bezpośrednio przed paratyroidectomią i w 10 min oraz 20 min po wycięciu gruczolaka przytarczycy, mnogich gruczolaków lub wykonaniu subtotalnej

paratyroidectomii. Jako wskaźnika prognozy skuteczności zabiegu stosowano zmodyfikowane kryterium Miami [14]. Kryterium Miami zostało zdefiniowane przez Irvin i wsp. jako obniżenie stężenia iPTH o 50% lub więcej w 10 min po wycięciu nadczynnej przytarczycy, w porównaniu do najwyższej wartości wyjściowej (przed zabiegiem lub przed resekcją), co prognozuje pooperacyjną normokalcemię [15].

W ocenie trafności metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH zastosowano następujące definicje: wynik prawdziwie dodatni (TP – true positive) to wynik właściwie prognozujący pooperacyjną normokalcemię przez okres co najmniej 6 miesięcy po zabiegu; wynik prawdziwie ujemny (TN – true negative) to wynik właściwie prognozujący niewystarczający zakres resekcji przytarczycy; wynik fałszywie dodatni (FP – false positive) to wynik niewłaściwie prognozujący normokalcemię w przypadku przetrwałej pooperacyjnej hiperkalcemii z podwyższonym stężeniem iPTH; wynik fałszywie ujemny (FN – false negative) to wynik niewłaściwie prognozujący niewystarczający zakres resekcji przytarczycy w przypadku, kiedy po zabiegu występuje normokalcemia [14,15].

Wartość dodaną metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH zdefiniowano jako odsetek chorych, u których wynik śródoperacyjnego oznaczenia iPTH wpłynął na zmianę zakresu resekcji przytarczyc [16]. Za przetrwałą PNP uznawano przypadki utrzymującej się hiperkalcemii po zabiegu, bądź wystąpienia hiperkalcemii w okresie do 6 miesięcy po zabiegu pomimo obserwowanej normokalcemii bezpośrednio po operacji.

#### Analiza statystyczna:

Uzyskane dane zostały opracowane statystycznie przy użyciu programu do analiz statystycznych STATISTICA (wersja 10, StatSoft Polska). Ocena zmienności badanych cech została przedstawiona

Tabela II

Wskazanie do obustronnej eksploracji szyi z powodu PNP w materiale własnym. Spośród 610 chorych z PNP 155 (25,4%) pierwotnie zakwalifikowano do zabiegu obustronnej eksploracji szyi (pozycje 1 – 7).

Indications for bilateral neck exploration for pHPT in our own patients. One hundred fifty-five (25.4%) of 610 pHPT patients were initially qualified for bilateral neck exploration (points 1 – 7).

Wskazania do obustronnej eksploracji szyi z powodu PNP	Liczba chorych
<b>Bezwzględne – znane przed zabiegiem:</b>	
1. Zespół MEN 1,	17
2. Zespół MEN 2A,	5
3. Rodzinna postać PNP,	0
4. Przewlekła terapia litem w wywiadzie,	12
5. Negatywne wyniki badań obrazowych, lateralizacyjnych lub regionalizacyjnych,	65
6. Współistniejące wole wymagające leczenia operacyjnego,	51
7. Brak uświadomionej zgody chorego na zabieg małoinwazyjny,	5
<b>Bezwzględne – ujawnione w toku zabiegu małoinwazyjnego (konieczna konwersja):</b>	
8. Nieodnalezienie uwidocznionego w badaniach przedoperacyjnych gruczolaka przytarczycy,	0
9. Brak adekwatnego śródoperacyjnego spadku stężenia iPTH,	0
<b>Względne – znane przed zabiegiem:</b>	
10. Rozbieżne wyniki badań obrazowych, lateralizacyjnych lub regionalizacyjnych,	0
11. Napromienianie okolicy szyi w wywiadzie,	0
<b>Względne – ujawnione w toku zabiegu małoinwazyjnego (wskazane rozważenie konwersji):</b>	
12. Uwidocznienie dwóch powiększonych przytarczyc po tej samej stronie szyi.	0
<b>RAZEM</b>	<b>155</b>

PNP – pierwotna nadczynność przytarczyc; iPTH – parathormon

poprzez średnie arytmetyczne, odchylenie standardowe (OS), minimalne i maksymalne wartości (min-max), oraz odsetki częstości występowania. Porównanie poszczególnych cech pomiędzy grupami zostało dokonane za pomocą testu  $\chi^2$  (zmienne nieparametryczne) oraz za pomocą testu t-Studenta (zmienne parametryczne). Do oceny trafności oraz wartości predykcyjnej metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH zastosowano metodę analizy macierzy pomyłek, gdzie czułość =  $TP/(TP+FN)$ , swoistość =  $TN/(FP+TN)$ , wartość predykcyjna wyniku dodatniego =  $TP/(TP+FP)$ , wartość predykcyjna wyniku ujemnego =  $TN/(FN+TN)$ , dokładność =  $(TP+TN)/(TP+TN+FP+FN)$ . Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

#### Wyniki

Spośród 155 z PNP pierwotnie zakwalifikowanych do zabiegu BNE najczęstszymi wskazaniami były: negatywne wyniki badań obrazowych u 65 (41,9%) chorych, współistniejące wole wymagające leczenia operacyjnego u 51 (32,9%) chorych, zespół MEN 1 u 17 (11,0%) chorych, przewlekła terapia litem u 12 (7,7%) chorych, brak zgody na zabieg MIP u 5 (3,2%) chorych, oraz zespół MEN 2A u 5 (3,2%) chorych (tabela II). Zakres resekcji przytarczyc obejmował: wycięcie pojedynczego gruczolaka przytarczycy u 97 (62,6%) chorych, subtotalną paratyroidectomię u 41 (26,4%) chorych, oraz resekcję dwóch gruczolaków przytarczycy u 17 (11,0%) chorych (dane na podstawie parafinowego badania histopatologicznego). U wszystkich w/w chorych wycięto grasicę z dostępu szyjnego stwierdzając w jej obrębie przytarczycę u 25 (16,1%) chorych, z czego u 8 (5,2%) z nich była to dodatkowa pąta przytarczycy. Dane śródoperacyjne i z kontroli pooperacyjnej przedstawiono w tabeli III.

Śródoperacyjny monitoring stężenia iPTH potwierdził ostatecznie skuteczność przeprowadzonego zabiegu u 154 (99,4%)

chorych. Kryterium Miami właściwie prognozowało pooperacyjne stężenia wapnia w surowicy u 152 (98,1%) chorych, a niewłaściwie prognozowało wynik zabiegu BNE u 3 (1,9%) chorych. Spośród 152 chorych z właściwą prognozą były 143 wyniki prawdziwie dodatnie (TP) oraz 9 wyników prawdziwie ujemnych (TN). Wszystkich 143 chorych z prawdziwie dodatnim wynikiem (TP) miało prawidłowe stężenie wapnia całkowitego w surowicy przez 6 miesięcy po zabiegu. Natomiast spośród 9 chorych z wynikiem prawdziwie ujemnym (TN) niewystarczające obniżenie się stężenia iPTH w surowicy było wynikiem obecności choroby wielogruzołowej przytarczyc w postaci drugiego mniejszego gruczolaka przytarczycy, u których dalsza eksploracja szyi podjęta po niewystarczającym obniżeniu stężenia iPTH doprowadziła do odnalezienia i usunięcia nadczynnej przytarczycy u 8 chorych. Stwierdzono jedynie 2 przypadki wyników fałszywie ujemnych (FN), oraz 1 przypadek wyniku fałszywie dodatniego (FP), które zidentyfikowano wykonując dodatkowe oznaczenie iPTH po 20 min od resekcji (zmodyfikowane kryterium Miami) [14]. Normalizację stężenia wapnia całkowitego w surowicy w okresie 6-miesięcznej obserwacji po zabiegu stwierdzono u 154 (99,4%) operowanych chorych. U 1 (0,6%) chorego po usunięciu pojedynczego gruczolaka przytarczycy, całkowitym wycięciu tarczycy i wycięciu grasicy z dostępu szyjnego stwierdzono przetrwałą hiperkalcemię. Zastosowanie metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH wpłynęło na zmianę zakresu resekcji przytarczyc u 16 (10,3%) chorych (odstąpienie od resekcji makroskopowo „powiększonej”, ale nie nadczynnej przytarczycy w 8 przypadkach, oraz wycięcie drugiego „małego” gruczolaka przytarczycy w 8 przypadkach). Stwierdzono następujące wyniki trafności metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w prognozowaniu pooperacyjnej normokalcemii: czułość 98,6%, swoistość 90,0%, wartość predykcyjna wyniku dodatniego 99,3%, wartość predykcyjna wyniku ujemnego 81,8% oraz dokładność 98,1%.

Pooperacyjną przejściową hipokalcemię stwierdzono u 29 (18,7%) operowanych chorych, natomiast przejściowy niedowład nerwu kraniowego wstecznego stwierdzono w 6 (1,9%) przypadkach (kalkulacja dla 310 nerwów narażonych na ryzyko). U żadnego z operowanych chorych nie stwierdzono trwałej niedoczynności przytarczyc lub utrwałonego porażenia nerwu kraniowego wstecznego.

### Omówienie

W ostatnich kilkunastu latach zaszła na świecie zasadnicza zmiana co do metod leczenia operacyjnego PNP, głównie za sprawą rozwoju nowoczesnych metod obrazowania chorobowo zmienionych przytarczyc [4,5,17-19], a także pojawienia się możliwości śródoperacyjnej kontroli skuteczności leczenia chirurgicznego w oparciu o śródoperacyjny monitoring stężenia iPTH [5,15,19]. W audycie przeprowadzonym wśród członków IAES (*International Association of Endocrine Surgeons*) zabieg BNE, stanowiący jeszcze do niedawna złoty

Tabela III

Dane śródoperacyjne i z kontroli pooperacyjnej. Intraoperative and follow-up data.

Dane	BNE (n = 155)
Zakres resekcji przytarczyc, n (%)	
- wycięcie pojedynczego gruczolaka przytarczycy	97 (62,6%)†
- wycięcie dwóch gruczolaków przytarczycy	17 (11,0%)†
- subtotałna paratyreoidektomia	41 (26,4%)
Lokalizacja przytarczyc, n	
Eutopowa	130 (83,9%)
Ektopowa	25 (16,1%)
Waga przytarczyc, g ± OS (zakres)	
- pojedynczy gruczolak	0,62 ± 0,54 (0,25 – 2,31) ‡
- dwa gruczolaki	0,81 ± 0,63 (0,31 – 2,52) ‡
- rozrost wszystkich przytarczyc	0,97 ± 0,85 (0,49 – 3,65) ‡
Czas zabiegu, min ± OS (zakres)	111,4 ± 20,2 (45 – 185)
Wynik parafinowego badania histopatologicznego, n (%)	
- pojedynczy gruczolak przytarczycy	97 (62,6%)
- podwójny gruczolak przytarczycy	17 (11,0%)
- rozrost wszystkich przytarczyc	41 (26,4%)
Normokalcemia do 6 m-cy po zabiegu, n (%)	154 (99,4%)
Przetrwała PNP w okresie do 6 m-cy po zabiegu, n (%)	1 (0,6%)
Wapń całkowity w 6 miesięcy po zabiegu, mmol/L ± OS (zakres)	2,25 ± 0,11 (2,15 – 2,82)*
iPTH w 6 miesięcy po zabiegu, ng/L ± OS (zakres)	29,4 ± 10,2 (16,4 – 98,7)*

† dwa gruczolaki przytarczyc występowały istotnie częściej po 65 r.ż. niż przed 65 r.ż., odpowiednio 10/40 (25%) vs. 7/115 (6,1%), p<0,001 (test-χ<sup>2</sup>); ‡p<0,001 (test-t); \* podwyższone stężenie wapnia całkowitego oraz iPTH w surowicy występowało jedynie u 1 chorego z przetrwałą PNP po zabiegu; BNE – obustronna eksploracja szyi; OS – odchylenie standardowe

standard w chirurgii przytarczyc, obecnie wykonywany jest głównie w najtrudniejszych przypadkach, bądź w ośrodkach nie dysponujących niezbędnymi składowymi do zabiegu MIP: chirurgiem z dużym doświadczeniem w klasycznej chirurgii przytarczyc, dostępem do nowoczesnych metod obrazowania przytarczyc, możliwością śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH z wykorzystaniem szybkiej metody [11]. W erze MIP do zabiegu BNE w ośrodkach chirurgii endokrynologicznej kwalifikuje się głównie chorych z podejrzeniem choroby wielogruzołowej przytarczyc, z negatywnymi, bądź rozbieżnymi wynikami badań obrazowych, a także chorych u których współistnieje patologia tarczycy wymagająca jednoczesowego leczenia operacyjnego [11,12,20]. Wszyscy pozostali chorych ze zlokalizowanym w przedoperacyjnych badaniach obrazowych pojedynczym gruczolakiem przytarczycy (około 75-90% chorych ze sporadyczną postacią PNP) są potencjalnymi kandydatami do zabiegu MIP, który jest oferowany pacjentom przez blisko 80% chirurgów pracujących w ośrodkach chirurgii endokrynologicznej na świecie [18,21].

W systematycznym przeglądzie piśmiennictwa z lat 1996 – 2008 Moalem i wsp. poddali ocenie wg zasad EBM (*Evidence Based Medicine*) dostępne dane celem identyfikacji sytuacji klinicznych kiedy należy wybierać BNE u chorych PNP [11]. Klasykcznym wskazaniem do BNE jest PNP w przebiegu zespołu MEN 1. Chociaż u niektórych chorych stwierdza się asymetryczną hiperplazję przytarczyc, która może mieć różnie długi okres latencji, to jednak w długoterminowej obserwacji wszyscy

chorzy rozwijają chorobę systemową przytarczyc. Stąd aby zminimalizować ryzyko wystąpienia przetrwałej, bądź nawrotowej nadczynności przytarczyc, wymagają oni subtotałnej, bądź całkowitej paratyreoidektomii z jednoczesową autotransplantacją tkanki przytarczyc. Norton i wsp. wykazali w grupie 84 chorych z zespołem MEN 1, że subtotałna paratyreoidektomia ma przewagę nad całkowitą paratyreoidektomią z autotransplantacją, bowiem wiąże się z niższym odsetkiem niedoczynności przytarczyc, a ponadto pozwala na uzyskanie dłuższego okresu wolnego od nawrotu hiperkalcemii [22]. W zespole MEN 1 pozostawiany in situ remnant przytarczycy powinien pochodzić z przytarczycy dolnej, która jest położona bardziej powierzchownie, niż przytarczycza górna i z reguły do przodu od nerwu kraniowego wstecznego, co w przypadkach konieczności reoperacji z powodu nawrotowej nadczynności przytarczyc minimalizuje ryzyko jatrogennego uszkodzenia nerwu kraniowego wstecznego. Wskazane jest również uzupełnienie zabiegu u chorych z zespołem MEN 1 o wycięcie grasicy z dostępu szyjnego, co zapobiega rozwojowi rakowiaków grasicy, a także minimalizuje ryzyko ujawnienia się przetrwałej PNP w przypadkach obecności dodatkowej przytarczycy w lokalizacji pierwotnie ektopowej w obrębie grasicy [23].

W grupie chorych z rodzinną postacią PNP, ale bez zespołu MEN, częściej stwierdza się ciężką hiperkalcemię, odsetek choroby wielogruzołowej sięgający 45%, a także wyższe ryzyko występowania raka przytarczyc. Stąd wskazany w tych przypadkach jest zabieg BNE, oraz często

subtotalna paratyreoidektomia [24].

PNP stwierdza się także u około 20% - 30% chorych z zespołem MEN 2A, u których przed zabiegiem operacyjnym w obrębie szyi należy wykluczyć obecność guza chromochłonnego (zwłaszcza w przypadku mutacji w obrębie kodonu 634 protoonkogenu RET). Jednak schorzeniem, które z reguły determinuje losy chorych z mutacją terminalną protoonkogenu RET jest rak rdzeniasty tarczycy, stąd większość chorych przechodzi profilaktyczne, bądź terapeutyczne wycięcia tarczycy, zazwyczaj z obustronną limfadenektomią w zakresie kompartmentu centralnego szyjnych węzłów chłonnych, co zwiększa ryzyko wystąpienia niedoczynności przytarczyc. W tej grupie chorych choroba wielogruzołową przytarczyc występuje częściej, niż w sporadycznej postaci PNP, ale rzadziej niż w zespole MEN 1. Stąd w toku BNE konieczna jest rozważa w podejmowaniu decyzji o wielogruzołowej resekcji przytarczyc. Z reguły usuwa się pojedynczego gruczolaka przytarczycy, a pozostałe gruczolaki znakuje tytanowymi klipsami. Adekwatny spadek śródoperacyjnego stężenia iPTH w surowicy potwierdza w tych przypadkach rozpoznanie choroby jednogruzołowej. Alternatywą dla chorych z chorobą wielogruzołową przytarczyc w przebiegu zespołu MEN 2A jest subtotalna paratyreoidektomia z autotransplantacją tkanki przytarczyc. Pozostawiany in situ remnant powinien pochodzić z przytarczycy górnej, bowiem u chorych tych często zachodzi konieczność reoperacji z powodu wznowy węzłowej raka rdzeniastego tarczycy, co narażałoby remnant z przytarczycy dolnej na niezamierzone usunięcie w toku reoperacji uzupełniającej imfadenektomii w kompartmentie centralnym szyi w obrębie bliznowato zmienionych tkanek, stwarzając zagrożenie utrwalonej niedoczynności przytarczyc. Jednoczasowa autotransplantacja tkanki przytarczyc w toku pierwszego zabiegu minimalizuje ryzyko wystąpienia tego powikłania w przyszłości [25].

Kolejną grupą chorych kwalifikowanych do zabiegu BNE są chorzy zażywający przewlekle lit, stosowany w terapii depresji, bowiem stwierdzono u nich częstsze występowanie choroby wielogruzołowej przytarczyc sięgające 25% [26]. Stąd też subtotalna paratyreoidektomia jest najczęściej wybieranym zabiegiem w tej grupie chorych, choć nowsze doniesienia wskazują na skuteczność jednostronnej eksploracji szyi ze śródoperacyjnym monitoringiem stężenia iPTH u wyselekcjonowanych chorych [27].

Także przebieg napromieniania regionu głowy i szyi podwyższa ryzyko wystąpienia raka tarczycy i PNP. Stephen i wsp. stwierdzili współwystępowanie chorób tarczycy i przytarczyc u 45% chorych narażonych w przeszłości na napromienianie okolicy głowy i szyi, jednak częstość występowania choroby wielogruzołowej przytarczyc była podobna jak w populacji generalnej [28]. Stąd BNE jest wskazana w tej grupie chorych z uwagi na częstą konieczność całkowitego wycięcia tarczycy. Brak jednak danych co do ryzyka wystąpienia nawrotu nadczynności przytarczyc u tych chorych po usunięciu pojedynczego gruczolaka

przytarczycy.

W opisywanym badaniu najczęstszą przyczyną niezakwalifikowania chorych z PNP do MIP był brak przedoperacyjnej lokalizacji gruczolaka przytarczycy – sytuacja taka wystąpiła u 65 chorych (10,7% spośród 610 chorych z PNP kierowanych do operacji), co stanowiło 41,9% wskazań do zabiegu BNE w naszym ośrodku. W grupie 78 chorych z PNP i negatywnym wynikiem skandyngrafii przytarczyc stwierdziliśmy w materiale własnym chorobę wielogruzołową przytarczyc aż u 36% chorych, a u pozostałych chorych powodem negatywnego wyniku badania były małe rozmiary pojedynczego gruczolaka przytarczycy (poniżej 500 mg) [29]. Drugim co do częstości wskazaniem do BNE była w opisywanym materiale chorych z PNP współistniejąca patologia tarczycy wymagająca jednoczasowego z paratyreoidektomią wycięcia tarczycy (8,4% spośród 610 chorych z PNP kierowanych do operacji), co stanowiło 32,9% chorych poddawanych BNE. Inni autorzy także zwracają uwagę na ten problem [17,30]. Dopiero na trzecim miejscu pod względem częstości wśród wskazań do BNE stwierdziliśmy podejrzenie choroby wielogruzołowej przytarczyc (zespół MEN 1 lub 2A, lub leczenie litem).

Różni autorzy zwracają uwagę na duże różnice w częstości rozpoznawanej choroby wielogruzołowej przytarczyc w niewyselekcjonowanej grupie chorych z PNP poddawanych zabiegowi BNE i grupie chorych poddanych preselekcji do zabiegu MIP w oparciu o dodatni wynik badania skandyngraficznego (odpowiednio, 15% - 22% vs. 3% - 7%;  $p < 0,001$ ) [10,12,31,32]. Różnica ta wynika z różnych kryteriów oceny (odpowiednio, ocena makroskopowa wielkości przytarczyc vs. ocena czynnościowa na podstawie śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH). Nadrozpozniwalność choroby wielogruzołowej przytarczyc u chorych ze sporadyczną postacią choroby, w oparciu jedynie o kryteria oceny makroskopowej ma groźne konsekwencje, bowiem prowadzi do znaczącego podwyższenia odsetka chorych, u których w przebiegu pooperacyjnym wystąpi hipokalcemia, a ponadto stwarza realne zagrożenie wystąpienia utrwalonej niedoczynności przytarczyc u części chorych [10]. Stąd uważamy na podstawie własnych doświadczeń, oraz obserwacji innych autorów [12,19], że zastosowanie metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH jest celowe także w trakcie zabiegów BNE, pozwala bowiem na zmianę zakresu planowanej resekcji przytarczyc u co dziesiątego chorego (wartość dodana metody równa 10,3%). Zastosowanie do interpretacji wyniku śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH zmodyfikowanego kryterium Miami wiąże się w naszym ośrodku z wysoką wartością predykcyjną wyniku dodatniego równą 99,3% przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej wartości predykcyjnej wyniku ujemnego równej 81,8%. Jednak nie wszyscy autorzy są zgodni w tej materii, a część z nich uważa że śródoperacyjny monitoring stężenia iPTH jest nieuzasadniony ze względu na dodatkowe koszty przy relatywnie niewielkim zysku terapeutycznym [31-38].

Wczesne wyniki leczenia operacyjnego w opisywanej grupie chorych należy uznać za bardzo dobre, bowiem jedynie u 1 (0,6%) chorego po usunięciu pojedynczego gruczolaka przytarczycy, całkowitym wycięciu tarczycy i wycięciu grasicy z dostępu szyjnego stwierdzono przetrwała hiperkalcemię. W toku poszerzonej diagnostyki po pierwotnym zabiegu uwidoczniono u tego chorego drugiego gruczolaka w ektopowej lokalizacji pozagracicznej w śródpiersiu. Chorego poddano reeksploracji ze sternotomią, która doprowadziła do odnalezienia drugiego gruczolaka i ustąpienia przetrwałej po pierwszym zabiegu hiperkalcemii. W opisywanym materiale nie poddaliśmy analizie wyników odległych z obserwacji dłuższej niż 6 miesięcy po zabiegu. Należy pamiętać o tym, że metoda śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH, tak przydatny w prognozowaniu wczesnej pooperacyjnej normokalcemii, nie może służyć prognozie odległych wyników leczenia. Zwłaszcza chorzy z zespołem MEN 1 są narażeni na ryzyko nawrotu hiperkalcemii, w różnie odległym czasie po paratyreoidektomii, stąd konieczność ścisłego dożywotniego monitorowania stężenia wapnia i iPTH w tej grupie chorych [22,23].

## Wnioski

1. Zabieg BNE u chorych z PNP jest metodą z wyboru w następujących przypadkach: podejrzenia choroby wielogruzołowej przytarczyc (zespół MEN 1 i 2A, rodzinna postać PNP, przewlekła terapia litem), negatywnych wyników przedoperacyjnych badań obrazowych, u chorych nie wyrażających zgody na zabieg MIP, a także współistnienia wola wymagającego leczenia operacyjnego.

2. Zastosowanie metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH wpływa na zmianę zakresu resekcji przytarczyc u co dziesiątego chorego, przez co umożliwia zachowanie najwyższej jakości leczenia chirurgicznego.

## Piśmiennictwo

1. Low RA, Katz AD: Parathyroidectomy via bilateral cervical exploration: a retrospective review of 866 cases. *Head Neck* 1998; 20: 583-587.
2. Tołłoczko T, Chudziński W, Nawrot I: Leczenie operacyjne pierwotnej nadczynności przytarczyc. *Przegl Lek*. 2000; 57(Supl. 5): 101-103.
3. Allendorf J, DiGorgi M, Spanknebel K, Inabnet W, Chabot J, Logerfo P: 1112 consecutive bilateral neck explorations for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2007; 31: 2075-2080.
4. Norman J, Chheda H: Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997; 122: 998-1003.
5. Chen H, Mack E, Starling JR: A comprehensive evaluation of perioperative adjuncts during minimally invasive parathyroidectomy: which is most reliable? *Ann Surg* 2005; 242: 375-380.
6. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Massi M, Picone A, Minuto MN: Results of video-assisted parathyroidectomy: single institution's six-year experience. *World J Surg*. 2004; 28: 1216-1218.
7. Udelsman R: Six hundred fifty-six consecutive explorations from primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2002; 235: 665-670.
8. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A, Cichoń W: Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy vs. open minimally invasive parathyroidectomy for a solitary parathyroid adenoma: a prospective, randomized, blinded trial. *World J Surg*. 2006; 30: 721-731.
9. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A, Cichoń W,



- Wierzchowski W: Porównanie dwóch technik minimalnie inwazyjnej paratyroidektomii: wideoskopowej (MIVAP) i otwartej (OMIP). *Pol Przegl Chir.* 2007; 79: 1264-1280.
10. **Bergenfelz A, Kanngiesser V, Zielke A, Nies C, Rothmund M:** Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2005; 92: 190-197.
  11. **Moalem J, Guerrero M, Kebebew E:** Bilateral neck exploration in primary hyperparathyroidism - When is it selected and how is it performed? *World J Surg.* 2009; 33: 2282-2291.
  12. **Nehs MA, Ruan DT, Gawande AA, Moore FD Jr, Cho NL:** Bilateral neck exploration decreases operative time compared to minimally invasive parathyroidectomy in patients with discordant imaging. *World J Surg.* 2013; 37: 1614-1617.
  13. **Akerström G, Malmaeus J, Bergstrom R:** Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984; 95: 14-21.
  14. **Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichoń S, Nowak W:** Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394: 843-849.
  15. **Cameiro DM, Solorzano CC, Nader MC, Ramirez M, Irvin GL 3rd:** Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: which criterion is the most accurate? *Surgery.* 2003; 134: 973-979.
  16. **Barczyński M, Konturek A, Cichoń S, Hubalewska-Dydejczyk A, Golkowski F, Huszno B:** Intraoperative parathyroid hormone assay improves outcomes of minimally invasive parathyroidectomy mainly in patients with a presumed solitary parathyroid adenoma and missing concordance of preoperative imaging. *Clin Endocrinol.* 2007; 66: 878-885.
  17. **Barczyński M, Golkowski F, Konturek A, Buziak-Bereza M, Cichoń S. et al:** Technetium-99m-sestamibi subtraction scintigraphy vs. ultrasonography combined with a rapid parathyroid hormone assay in parathyroid aspirates in preoperative localization of parathyroid adenomas and in directing surgical approach. *Clin Endocrinol.* 2006; 65: 106-113.
  18. **Sitges-Serra A, Rosa P, Valero M, Membrilla E, Sancho JJ:** Surgery for sporadic primary hyperparathyroidism: controversies and evidence-based approach. *Langenbecks Arch Surg.* 2008; 393: 239-244.
  19. **Mihai R, Barczyński M, Iacobone M, Sitges-Serra A:** Surgical strategy for sporadic primary hyperparathyroidism an evidence-based approach to surgical strategy, patient selection, surgical access, and reoperations. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394: 785-798.
  20. **Dy BM, Richards ML, Vazquez BJ, Thompson GB, Farley DR, Grant CS:** Primary hyperparathyroidism and negative Tc99 sestamibi imaging: to operate or not? *Ann Surg Oncol.* 2012; 19: 2272-2278.
  21. **Nagar S, Reid D, Czako P, Long G, Shanley C:** Outcomes analysis of intraoperative adjuncts during minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2012; 203: 177-181.
  22. **Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, Alexander HR, Fraker DL. et al:** Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surg.* 2008; 247: 501-510.
  23. **Lambert LA, Shapiro SE, Lee JE, Perrier ND, Truong M. et al:** Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg.* 2005; 140: 374-382.
  24. **Evans DB, Rich TA, Cote GJ:** Surgical management of familial hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: 1525-1527.
  25. **Scholten A, Schreinemakers JM, Pieterman CR, Valk GD, Vriens MR, Borel Rinkes IH:** Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocr Pract.* 2011; 17: 7-15.
  26. **Abdullah H, Bliss R, Guinea AI, Delbridge L:** Pathology and outcome of surgical treatment for lithium-associated hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1999; 86: 91-93.
  27. **Carchman E, Ogilvie J, Holst J, Yim J, Carty S:** Appropriate surgical treatment of lithium-associated hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2008; 32: 2195-2199.
  28. **Stephen AE, Chen KT, Milas M, Siperstein AE:** The coming of age of radiation-induced hyperparathyroidism: evolving patterns of thyroid and parathyroid disease after head and neck irradiation. *Surgery* 2004; 136: 1143-1153.
  29. **Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W:** Utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing in guiding patients with a negative sestamibi scan for minimally invasive parathyroidectomy - a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394: 827-835.
  30. **Prager G, Czerny C, Kurtaran A, Passler C, Scheuba C. et al:** Minimally invasive open parathyroidectomy in an endemic goiter area: a prospective study. *Arch Surg.* 2001; 136: 810-806.
  31. **Siperstein A, Berber E, Barbosa GF, Tsinberg M, Greene AB. et al:** Predicting the success of limited exploration for primary hyperparathyroidism using ultrasound, sestamibi, and intraoperative parathyroid hormone: analysis of 1158 cases. *Ann Surg.* 2008; 248: 420-428.
  32. **Hughes DT, Miller BS, Doherty GM, Gauger PG:** Intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with recognized multiglandular primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2011; 35: 336-341.
  33. **Morris LF, Zanolico K, Ituarte PH, Ro K, Duh QY. et al:** The value of intraoperative parathyroid hormone monitoring in localized primary hyperparathyroidism: a cost analysis. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 679-685.
  34. **Leiker AJ, Yen TW, Eastwood DC, Doffek KM, Szabo A. et al:** Factors that influence parathyroid hormone half-life: determining if new intraoperative criteria are needed. *JAMA Surg.* 2013; 148: 602-606.
  35. **Cook MR, Pitt SC, Schaefer S, Sippel R, Chen H:** A rising ioPTH level immediately after parathyroid resection: are additional hyperfunctioning glands always present? An application of the Wisconsin Criteria. *Ann Surg.* 2010; 251: 1127-1130.
  36. **Wharry LI, Yip L, Armstrong MJ, Virji MA, Stang MT. et al:** The final intraoperative parathyroid hormone level: how low should it go? *World J Surg.* 2013; Nov 20. DOI: 10.1007/s00268-013-2329-6.
  37. **Riss P, Krall C, Scheuba C, Bieglmayer C, Niederle B:** Risk factors for „PTH spikes“ during surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2013; 398: 881-886.
  38. **Richards ML, Thompson GB, Farley DR, Grant CS:** An optimal algorithm for intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Arch Surg.* 2011; 146: 280-285.

## V. Podsumowanie

Wybór metody operacyjnej u chorego z pierwotną nadczynnością przytarczyc zależy od wyniku badań lokalizacyjnych, obecności lub braku zmian guzkowych w tarczycy, wywiadu rodzinnego i preferencji chirurga. Chociaż obustronna eksploracja szyi stanowi metodę o udowodnionej skuteczności w leczeniu pierwotnej nadczynności przytarczyc, to jednak małoinwazyjna paratyreoidektomia jest obecnie zabiegiem preferowanym w leczeniu chorych z dodatnim wynikiem badań obrazowych, którzy zostali zakwalifikowani do zabiegu paratyreoidektomii po raz pierwszy i nie mają obciążającego wywiadu rodzinnego w kierunku pierwotnej nadczynności przytarczyc, wola wymagającego jednoczesowego leczenia operacyjnego i nie byli leczeni litem. Selektywne wycięcie pojedynczego gruczolaka przytarczycy zarówno techniką wideoskopową, jak i otwartą są równie bezpieczne i równie skuteczne w leczeniu chirurgicznym chorych ze sporadyczną postacią pierwotnej nadczynności przytarczyc. Jednakże w przebiegu pooperacyjnym po zabiegach wideoskopowych w porównaniu do zabiegów otwartej małoinwazyjnej paratyreoidektomii występują mniejsze dolegliwości bólowe, mniejsze zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe, oraz lepsze efekty kosmetyczne. Tym niemniej zabiegi wideoskopowe są droższe, wymagają doświadczenia nie tylko w chirurgii przytarczyc, ale także w chirurgii endoskopowej, oraz dostępu do sprzętu endoskopowego.

Zastosowanie metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH umożliwia śródoperacyjną kontrolę jakości leczenia chirurgicznego. Wykorzystanie kryterium Miami do interpretacji wyników śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH, cechującego się najwyższą wartością predykcyjną, wpływa na zmianę zakresu resekcji przytarczyc u co dziesiątego chorego.

W chwili obecnej zabieg obustronnej eksploracji szyi u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc jest metodą z wyboru jedynie w przypadkach podejrzenia choroby wieloguczołowej przytarczyc (zespół MEN 1 i 2A, rodzinna postać PNP, przewlekła terapia litem), negatywnych wyników przedoperacyjnych badań obrazowych, u chorych nie wyrażających zgody na zabieg małoinwazyjnej paratyreoidektomii, a także w przypadkach współistnienia wola wymagającego leczenia operacyjnego.

## VI. Wnioski

1. Kryterium Miami śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH ma największą trafność diagnostyczną w prognozowaniu pooperacyjnej normokalcemii po zabiegu małoinwazyjnej paratyreoidektomii. Zastosowanie pozostałych kryteriów może wiązać się ze zwiększeniem odsetka wyników fałszywie ujemnych i niepotrzebną konwersją do bardziej rozległej eksploracji szyi w poszukiwaniu nieistniejących nadczynnych przytarczyc.
2. Zarówno wideoskopowa jak i otwarta małoinwazyjna paratyreoidektomia okazały się zabiegami bezpiecznymi i skutecznymi w leczeniu chirurgicznym chorych ze sporadyczną postacią pierwotnej nadczynności przytarczyc. Jednakże w przebiegu pooperacyjnym po zabiegach wideoskopowych w porównaniu do zabiegów otwartej małoinwazyjnej paratyreoidektomii stwierdzono mniejsze dolegliwości bólowe, mniejsze zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe, oraz lepsze efekty kosmetyczne wynikające z mniejszej blizny. Tym niemniej zabiegi wideoskopowe są droższe, wymagają doświadczenia nie tylko w chirurgii przytarczyc, ale także w chirurgii endoskopowej, oraz dostępu do sprzętu endoskopowego.
3. Zabieg obustronnej eksploracji szyi u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc jest metodą z wyboru w następujących przypadkach: podejrzenia choroby wieloguczołowej przytarczyc (zespół MEN 1 i 2A, rodzinna postać PNP, przewlekła terapia litem), negatywnych wyników przedoperacyjnych badań obrazowych, u chorych nie wyrażających zgody na zabieg MIP, a także współistnienia wola wymagającego leczenia operacyjnego.

4. Zastosowanie metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH wpływa na zmianę zakresu resekcji przytarczyc u co dziesiątego chorego, przez co umożliwia zachowanie najwyższej jakości leczenia chirurgicznego.

## VII. Piśmiennictwo

1. Low RA, Katz AD. Parathyroidectomy via bilateral cervical exploration: a retrospective review of 866 cases. *Head Neck* 1998; 20: 583-597.
2. Mihai R, Barczyński M, Iacobone M, Sitges-Serra A: Surgical strategy for sporadic primary hyperparathyroidism: an evidence-based approach to surgical strategy, patient selection, surgical access, and reoperations. *Langenbecks. Arch Surg* 2009; 394: 785-798.
3. Sitges-Serra A, Bergenfelz A: Clinical update: sporadic primary hyperparathyroidism. *Lancet* 2007; 370: 468-470.
4. Tołoczko T, Chudziński W, Nawrot I: Surgery for primary hyperparathyroidism. *Przegl Lek* 2000; 57 (Suppl 5): 101-103.
5. Udelsman R, Lin Z, Donovan P: The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2011; 253: 585-591.
6. Barczyński M, Gołkowski F, Konturek A, Buziak-Bereza M, Cichoń S, Hubalewska-Dydejczyk A, Huszno B, Szybiński Z. Technetium-99m-sestamibi subtraction scintigraphy vs. ultrasonography combined with a rapid parathyroid hormone assay in parathyroid aspirates in preoperative localization of parathyroid adenomas and in directing surgical approach. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 106-113.
7. Caneiro DM, Solorzano CC, Nader MC, Ramirez M, Irvin GL 3<sup>rd</sup>: Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: which criterion is the most accurate? *Surgery* 2003; 134: 973-979.

8. Irvin GL 3<sup>rd</sup>, Carneiro DM, Solorzano CC: Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism over 34 years. *Ann Surg* 2004; 239: 704-708.
9. Ozimek A, Gallwas J, Stocker U, Mussack T, Hallfeldt KK: Validity and limits of intraoperative parathyroid hormone monitoring during minimally invasive parathyroidectomy: a 10-year experience. *Surg Endosc* 2010; 24: 3156-3160.
10. Slepavicius , Beisa V., Janusonis V, Strupas K: Focused versus conventional parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized, blinded trial. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 659-666.
11. Irvin GL 3<sup>rd</sup>, Deriso GT 3<sup>rd</sup>: A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. *Am J Surg* 1994; 168: 466-468.
12. Barczyński M, Konturek A, Cichoń S, Hubalewska-Dydejczyk A, Gołkowski F, Huszno B: Intraoperative parathyroid hormone assay improves outcomes of minimally invasive parathyroidectomy mainly in patients with a presumed solitary parathyroid adenoma and missing concordance of preoperative imaging. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 878-885.
13. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichoń S, Nowak W: Evaluation of Halle, Miami, Rome and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 843-849.
14. Barczyński M: Minimally invasive parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone monitoring: when and why? *J Postgrad Med* 2009; 55: 239-240.

15. Barczyński M, Konturek A, Stopa M, Gołkowski F, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichoń S, Nowak W. Obustronna eksploracja szyi ze śródoperacyjnym monitoringiem stężenia iPTH w erze małoinwazyjnej chirurgii pierwotnej nadczynności przytarczyc. *Pol Przegl Chir* 2010; 82: 49-57.
16. Lombardi CP, Raffaelli M, Traini E, Di Stasio E, Carrozza C, De Crea C, Zuppi C, Bellantone R. Intraoperative PTH monitoring during parathyroidectomy: the need for stricter criteria to detect multiglandular disease. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 639-645.
17. Nawrot I, Woźniewicz B, Tołoczko T, Sawicki A, Górski A, Chudziński W, Wojtaszek M, Grzesiuk W, Sładowski D, Karwacki J, Zawitkowska T, Szmidt J. Allotransplantation of cultured parathyroid progenitor cells without immunosuppression: clinical results. *Transplantation* 2007; 83: 734-740.
18. Riss P, Kaczirek K, Heinz G, Bieglmayer C, Niederle B. A "defined baseline" in PTH monitoring increases surgical success in patients with multiple gland disease. *Surgery* 2007; 142: 398-404.
19. Smith N, Magnuson JS, Vidrine DM, Kulbersh B, Peters GE. Minimally invasive parathyroidectomy: use of intraoperative parathyroid hormone assays after 2 preoperative localization studies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 1108-1111.
20. Stalberg P, Sidhu S, Sywak M, Robinson B, Wilkinson M, Delbridge L. Intraoperative parathyroid hormone measurement during minimally invasive parathyroidectomy: Does it "Value-Add" to decision-making? *J Am Coll Surg* 2006; 203: 1-6.



21. Sugg SL, Krzywda EA, Demeure MJ, Wilson SD: Detection of multiple gland primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery* 2004; 136: 1303-1309.
22. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Massi M, Picone A, Minuto MN: Results of video-assisted parathyroidectomy: single institution's six-year experience. *World J Surg* 2004; 28: 1216-1218.
23. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A, Cichoń W: Pierwsze doświadczenia z minimalnie inwazyjną wideoskopową paratyreoidektomią (MIVAP) monitorowaną śródoperacyjnym oznaczaniem poziomu parathormonu (IOPTH). *Pol Przegl Chir* 2004; 76: 701-716.
24. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A, Cichoń W: Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy vs. open minimally invasive parathyroidectomy for a solitary parathyroid adenoma: a prospective, randomized, blinded trial. *World J Surg* 2006; 30: 721-731.
25. Bergenfelz A, Kamigiesser V, Zielke A, Nies C, Rothmund M. Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2005; 92:190–197.
26. Gracie D, Hussain SS. Use of minimally invasive parathyroidectomy techniques in sporadic primary hyperparathyroidism: systematic review. *J Laryngol Otol* 2012; 126:221-227.
27. Miccoli P, Pinchera A, Cecchini G, Conte M, Bendinelli C, Vignali E, Picone A, Marcocci C. Minimally invasive, video-assisted parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 1997; 20:429-430.

28. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Massi M, Picone A, Minuto MN. Results of video-assisted parathyroidectomy: single institution's six-year experience. *World J Surg* 2004; 28:1216-1218.
29. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002; 235:665-670.
30. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1996; 83:875.
31. Naitoh T, Gagner M, Garcia-Ruiz A, Heniford BT. Endoscopic endocrine surgery in the neck. An initial report of endoscopic subtotal parathyroidectomy. *Surg Endosc* 1998; 12:202-205.
32. Henry JF, Iacobone M, Mirallie E, Deveze A, Pili S. Indications and results of video-assisted parathyroidectomy by a lateral approach in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2001; 130:999-1004.
33. Rubello D, Piotto A, Casara D, Muzzio PC, Shapiro B, Pelizzo MR. Role of gamma probes in performing minimally invasive parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: optimization of preoperative and intraoperative procedures. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:7-15.
34. Chen H. Surgery for primary hyperparathyroidism: What is the best approach? *Ann Surg* 2002; 236:552-553.
35. Hessman O, Westerdahl J, Al-Suliman N, Christiansen P, Hellman P, Bergenfelz A. Randomized clinical trial comparing open with video-assisted minimally invasive parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2010; 97:177-184.
36. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A, Cichoń W, Wierzchowski W. Porównanie dwóch technik minimalnie inwazyjnej paratyreoidektomii: wideoskopowej (MIVAP) i otwartej (OMIP). *Pol Przegl Chir.* 2007; 79:

1264-1280.

37. Moalem J, Guerrero M, Kebebew E. Bilateral neck exploration in primary hyperparathyroidism - When is it selected and how is it performed? World J Surg. 2009; 33: 2282-2291.
38. Nehs MA, Ruan DT, Gawande AA, Moore FD Jr, Cho NL. Bilateral neck exploration decreases operative time compared to minimally invasive parathyroidectomy in patients with discordant imaging. World J Surg. 2013; 37: 1614-1617.

## VIII. Streszczenie

**Tytuł:** Ocena wartości klinicznej śródoperacyjnego monitoringu stężenia parathormonu w chirurgii pierwotnej nadczynności przytarczyc.

**Wstęp:** Małoinwazyjna paratyreoidektomia (wykonywana techniką wideoskopową lub otwartą) zastąpiła klasyczną obustronną eksplorację szyi u większości chorych ze sporadyczną postacią pierwotnej nadczynności przytarczyc i zlokalizowanym w przedoperacyjnych badaniach obrazowych pojedynczym gruczolakiem przytarczycy. W prognozowaniu skuteczności paratyreoidektomii stosowana jest metoda śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH celem minimalizacji ryzyka przeoczenia choroby wieloguczołowej. U chorych niekwalifikujących się do małoinwazyjnej paratyreoidektomii wciąż wykonywana jest obustronna eksploracja szyi.

**Cel pracy:** 1). Ocena trafności diagnostycznej metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w trakcie małoinwazyjnej paratyreoidektomii, z uwzględnieniem wartości najczęściej używanych kryteriów prognostycznych. 2). Porównanie wyników wideoskopowej i otwartej małoinwazyjnej paratyreoidektomii. 3). Ocena wskazań do zabiegu obustronnej eksploracji szyi w erze małoinwazyjnej paratyreoidektomii oraz wczesnych wyników leczenia tą metodą z uwzględnieniem wartości dodanej metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH.

**Materiał i metody:** Ad.1). Badanie retrospektywne 455 chorych ze sporadyczną pierwotną nadczynnością przytarczyc poddanych zabiegowi małoinwazyjnej paratyreoidektomii w naszej instytucji w latach 2003 - 2012. Ocenie poddano trafność diagnostyczną najczęściej stosowanych kryteriów prognostycznych śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH: Halle, Miami, Rzymskiego oraz Wiedeńskiego. Wyniki śródoperacyjnego monitoringu

stężenia iPTH skonfrontowano z wynikami zabiegów małoinwazyjnej paratyreoidektomii w obserwacji do 6 miesięcy po zabiegu (stężenie wapnia całkowitego i iPTH w surowicy). Do oszacowania wartości diagnostycznej ocenianych kryteriów IOPTH przeprowadzono analizę krzywej ROC (Receiver Operating Characteristics) oraz zastosowano metodę analizy macierzy pomyłek. Na tej podstawie wyliczono czułość, swoistość, wartość predykcyjną wyniku dodatniego (PPV), wartość predykcyjną wyniku ujemnego (NPV) oraz dokładność dla każdego z kryteriów prognostycznych IOPTH. Ad.2).

Retrospektywną analizą objęto grupę 455 chorych ze sporadyczną pierwotną nadczynnością przytarczyc poddanych zabiegowi małoinwazyjnej paratyreoidektomii w naszej instytucji w latach 2003 – 2012, w tym 151 chorych którzy przebyli zabieg techniką wideoskopową i 304 chorych, którzy przebyli zabieg techniką otwartą. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był ból pooperacyjny. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły: czas zabiegu, odsetek zidentyfikowanych nerwów krtaniowych wstecznych, odsetek konwersji, czas hospitalizacji, odsetek wyleczeń, satysfakcja z wyniku kosmetycznego zabiegu, powikłania, koszty i trafność diagnostyczna metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH. Ad.3). Retrospektywną analizą objęto 155 chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc zakwalifikowanych do zabiegu obustronnej eksploracji szyi ze śródoperacyjnym monitoringiem stężenia iPTH w latach 2003 – 2012. Wszyscy chorzy przed zabiegiem przebyli przedoperacyjną diagnostykę biochemiczną oraz obrazową. Ocenie poddano wskazania do zabiegu obustronnej eksploracji szyi i wczesne wyniki leczenia z uwzględnieniem wartości dodanej metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH.

**Wyniki:** Ad.1). Stwierdzono następujące wskaźniki trafności diagnostycznej metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH odpowiednio dla poszczególnych kryteriów (czułość, swoistość, PPV, NPV, dokładność): dla kryterium Halle 63,2%, 100,0%, 100,0%, 12,6%, 65,1%; dla kryterium Miami 97,7%, 96,4%, 99,8%, 73,0%, 97,6%; dla kryterium Rzymskiego 84,4%, 100,0%, 100,0%, 27,2%, 85,3%; dla kryterium Wiedeńskiego 93,7%, 92,3%, 99,5%, 47,1%, 93,6%. Ad.2). Spośród 455 chorych ze zdiagnozowanym pojedynczym gruczolakiem przytarczycy w przedoperacyjnych badaniach obrazowych 151 chorych przeszło zabieg techniką wideoskopową i 304 techniką otwartą. Stwierdzono następujące korzystniejsze wyniki zabiegów wideoskopowych w porównaniu do zabiegów otwartych: mniejsze dolegliwości bólowe w pierwszych 24 godzinach po zabiegu ( $p<0,001$ ), mniejszy odsetek chorych wymagających leczenia przeciwbólowego ( $p<0,001$ ), mniejsze zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe ( $p<0,001$ ), wyższy odsetek zidentyfikowanych nerwów krtaniowych wstecznych ( $p<0,001$ ), krótszą długość blizny ( $p<0,001$ ), lepsze efekty kosmetyczne w miesiąc ( $p=0,013$ ) i w 6 miesięcy po operacji ( $p=0,024$ ). Jakkolwiek zabiegi wideoskopowe były dłuższe ( $p<0,001$ ) i droższe ( $p<0,001$ ) niż zabiegi techniką otwartą. Nie stwierdzono istotnych różnic w odsetkach konwersji, długości hospitalizacji, bądź odsetku powikłań. Ad.3). Wskazaniami do zabiegu obustronnej eksploracji szyi były: negatywne wyniki badań obrazowych u 65 (41,9%) chorych, współistniejące wole wymagające leczenia operacyjnego u 51 (32,9%) chorych, zespół MEN 1 u 17 (11,0%) chorych, przewlekła terapia litem u 12 (7,7%) chorych, brak zgody na zabieg MIP u 5 (3,2%) chorych, oraz zespół MEN 2A u 5 (3,2%) chorych. Zakres resekcji przytarczyc obejmował: wycięcie pojedynczego gruczolaka przytarczycy u 97 (62,6%) chorych, subtotalną paratyreoidektomię u 41 (26,4%)

chorych, oraz resekcję dwóch gruczołaków przytarczyc u 17 (11,0%) chorych. Zastosowanie śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH wpłynęło na zmianę zakresu resekcji przytarczyc u 16 (10,3%) chorych. Normalizację stężenia wapnia całkowitego w surowicy w okresie 6-miesięcznej obserwacji po zabiegu stwierdzono u 154 (99,4%) operowanych chorych.

**Wnioski:** Ad.1). Kryterium Miami metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH ma największą trafność diagnostyczną w prognozowaniu pooperacyjnej normokalcemii po zabiegu małoinwazyjnej paratyreoidektomii. Zastosowanie pozostałych kryteriów może wiązać się ze zwiększeniem odsetka wyników fałszywie ujemnych i niepotrzebną konwersją do bardziej rozległej eksploracji szyi w poszukiwaniu nieistniejących nadczynnych przytarczyc.

Ad.2). Zarówno wideoskopowa jak i otwarta małoinwazyjna paratyreoidektomia okazały się równie bezpieczne i skuteczne. Jednak wyniki operacji techniką wideoskopową były lepsze niż techniką otwartą w aspekcie mniejszych dolegliwości bólowych, mniejszego zapotrzebowania na leki przeciwbólowe, oraz większej satysfakcji pacjentów z efektów kosmetycznych i mniejszej blizny.

Ad.3). Zabieg obustronnej eksploracji szyi u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc jest metodą z wyboru w następujących przypadkach: podejrzenia choroby wielogruzołowej przytarczyc (zespół MEN 1 i 2A, rodzinna postać PNP, przewlekła terapia litem), negatywnych wyników przedoperacyjnych badań obrazowych, u chorych nie wyrażających zgody na zabieg małoinwazyjnej paratyreoidektomii, a także współistnienia wola wymagającego leczenia operacyjnego. Zastosowanie metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH wpływa na zmianę zakresu resekcji przytarczyc u co dziesiątego chorego, przez co umożliwia zachowanie najwyższej jakości leczenia chirurgicznego.

**Słowa kluczowe:** pierwotna nadczynność przytarczyc, małoinwazyjna paratyreoidektomia, obustronna eksploracja szyi, śródoperacyjny monitoring stężenia iPTH, kryterium Miami.

## **XI. Summary**

**Title:** Evaluation of clinical value of intraoperative parathyroid hormone assay for surgical treatment of primary hyperparathyroidism.

**Background:** Minimally invasive parathyroidectomy (video-assisted or open) has replaced the classical bilateral neck exploration in most patients with a sporadic form of primary hyperparathyroidism and a solitary parathyroid adenoma localized on preoperative imaging. In order to predict cure and minimize the risk of overlooking the multiple parathyroid glands disease the intraoperative intact parathyroid hormone (iPTH) assay is commonly used. However, bilateral neck exploration still has its role in patients not eligible for minimally invasive parathyroidectomy.

**Aims:** 1). To evaluate diagnostic accuracy of intraoperative iPTH assay during minimally invasive parathyroidectomy with respect to few prognostic criteria most commonly used. 2). To compare outcomes of video-assisted minimally invasive parathyroidectomy (MIVAP) to open minimally invasive parathyroidectomy (OMIP). 3). To assess indications for bilateral neck exploration in the era of minimally invasive parathyroidectomy, including short-term outcomes of surgery with intraoperative iPTH monitoring added-value.

**Material and methods:** Ad.1). A retrospective study of 455 patients with sporadic primary hyperparathyroidism undergoing minimally invasive parathyroidectomy with intraoperative iPTH assay at our institution between 2003 and 2012 was undertaken. Diagnostic accuracy of few prognostic criteria



most commonly used was done including Halle, Miami, Rome and Vienna criteria. Results of intraoperative iPTH assay were compared to outcomes of minimally invasive parathyroidectomy in 6-months follow-up after surgery (serum calcium and iPTH levels). Both ROC (Receiver Operating Characteristics) curve and error matrix analysis were used for accuracy assessment of intraoperative iPTH assay prognostic criteria. Based on this method the following accuracy parameters were calculated for each intraoperative iPTH assay criterion separately: sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and overall accuracy.

Ad.2). A retrospective case-controlled study of 455 patients with sporadic pHPT undergoing minimally invasive parathyroidectomy with intraoperative iPTH assay at our institution in 2003-2012 was undertaken. The primary outcome measure was postoperative pain. Secondary outcome measures were: duration of surgery, recurrent laryngeal nerve identification rate, conversion rate, length of hospital stay, cure rate, patients' satisfaction with cosmetic outcome, morbidity, costs, and diagnostic accuracy of intraoperative iPTH assay. Ad.3).

Data of 155 patients with pHPT qualified for bilateral neck exploration with intraoperative iPTH monitoring and treated in 2003 – 2012 were retrospectively analysed. All patients underwent biochemical and imaging testing in the preoperative work-up. The following endpoints were analysed in this study: indications for bilateral neck exploration, short-term outcomes of surgery, and intraoperative iPTH monitoring added-value.

**Results:** Ad.1). The following diagnostic accuracy parameters of intraoperative iPTH assay were found for each of the tested criteria (sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy), respectively: for Halle criterion 63.2%, 100.0%, 100.0%, 12.6%, 65.1%; for Miami criterion 97.7%, 96.4%, 99.8%, 73.0%, 97.6%; for

Rome criterion 84.4%, 100.0%, 100.0%, 27.2%, 85.3%; for Vienna criterion 93.7%, 92.3%, 99.5%, 47.1%, 93.6%. Ad.2). Of 455 patients with primary hyperparathyroidism and a solitary parathyroid adenoma on preoperative imaging, 151 underwent MIVAP and 304 had OMIP. The following outcomes were favourable for MIVAP vs. OMIP: lower pain intensity during 24 hours postoperatively ( $p < 0.001$ ), lower analgesia request rate ( $p < 0.001$ ), lower analgesics consumption ( $p < 0.001$ ), higher recurrent laryngeal nerve identification rate ( $p < 0.001$ ), shorter scar length ( $p < 0.001$ ), better cosmetic satisfaction at 1 month ( $p = 0.013$ ) and at 6 months ( $p = 0.024$ ) after surgery. However, MIVAP vs. OMIP had longer duration of surgery ( $p < 0.001$ ), and was more expensive ( $p < 0.001$ ). No differences were noted in the conversion rate, length of hospital stay, and morbidity. Ad.3). Indications for bilateral neck exploration were: negative preoperative imaging in 65 (41.9%) patients, concomitant goitre necessitating surgical removal in 51 (32.9%) patients, MEN 1 syndrome in 17 (11.0%) patients, lithium treatment in 12 (7.7%) patients, lacking consent for minimally invasive parathyroidectomy in 5 (3.2%) patients, and MEN 2A syndrome in 5 (3.2%) patients. The extent of parathyroidectomy was a solitary parathyroid adenoma removal in 97 (62.6%) patients, subtotal parathyroidectomy in 41 (26.4%) patients, and double-parathyroid adenoma removal in 17 (11.0%) patients. Use of intraoperative iPTH monitoring influenced on the extent of parathyroid tissue resection in 16 (10.3%) patients. Normalized total serum calcium values were observed in 154 (99.4%) patients during a 6-month follow-up.

**Conclusions:** Ad.1). Miami criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prognostication of postoperative serum calcium levels after minimally invasive parathyroidectomy. Use of other criteria may involve a higher

risk of false negative results and unnecessary conversion to more extensive neck dissection in search for non-existent hyperfunctioning parathyroid tissue. Ad.2). Both MIVAP and OMIP approaches were equally safe and effective. However, the outcomes of MIVAP operations were superior to OMIP in terms of lesser postoperative pain, lower analgesics consumption, and better cosmetic satisfaction resulting from a smaller scar. Ad.3). Bilateral neck exploration in patients with primary hyperparathyroidism is the preferred surgical technique in the following circumstances: a suspicion of multiglandular parathyroid disease (MEN 1 or 2A syndrome, familial hyperparathyroidism, lithium therapy), a negative preoperative imaging, in patients not consenting for minimally invasive parathyroidectomy, and in cases with concomitant goitre necessitating surgical treatment. Use of intraoperative iPTH monitoring influences on the extent of parathyroid tissue resection in one of ten patients, hence assuring the highest quality of surgical treatment.

**Key words:** primary hyperparathyroidism, minimally invasive parathyroidectomy, bilateral neck exploration, intraoperative iPTH assay, Miami criterion.

## X. Opinia Komisji Bioetycznej UJ CM



UNIwersYTET  
JAGIELLOŃSKI  
W KRAKOWIE

### AKCEPTACJA

dot. opinii nr: **KBET/17/B/2013 z dnia 28 lutego 2013 r.**

#### TYTUŁ BADANIA:

„Ocena wartości klinicznej śródoperacyjnego monitoringu stężenia parathormonu w chirurgii pierwotnej nadczynności przysadczycy”.

#### WNIOSKODAWCA:

Dr hab. Marcin Barczyński  
Klinika Chirurgii Endokrynologicznej  
III Katedra Chirurgii Ogólnej UJ CM  
31-202 Kraków, ul. Prądnicza 37

Komisja Bioetyczna  
Uniwersytetu  
Jagiellońskiego

#### PRZEDSTAWIONE DOKUMENTY:

Wniosek z dnia 19 lutego 2014 r. dotyczący wyrażenia zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego na przedłużenie badania do dnia 28 lutego 2015 r.

Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Jagiellońskiego na posiedzeniu w dniu 27 lutego 2014 r., po zapoznaniu się z wyżej wymienionym dokumentem, pozytywnie zaopiniowała zgłoszoną poprawkę.

Lista członków Komisji Bioetycznej biorących udział w posiedzeniu:


Przewodniczący: Prof. dr hab. med. Piotr Thor (urologia) - Katedra Patofizjologii UJ CM,  
Zastępca Przewodniczącego: Mgr Alicja Widera (psycholog kliniczny) - Szpital Uniwersytecki w Krakowie;

Członkowie:

Mgr Leszek Kądziela (radca prawny),  
Dr med. Stefan Bednarz (internista/przedstawiciel Okręgowej Rady Lekarskiej) - Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii UJ CM,  
Dr hab. med. Grażyna Bochenek, prof. UJ (internista/alergolog/pulmonolog) - II Katedra Chorób Wewnętrznych UJ CM,  
Dr hab. med. Roman Pfitzner (chirurg ogólny/kardiochirurg) - Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii UJ CM,  
Barbara Kwinta (pielęgniarka) Poradnia Urologiczna Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej „Grzegórzecki” w Krakowie,  
Prof. dr hab. med. Ryszard Lauterbach (neonatolog/pediatra) Klinika Neonatologii UJ CM,  
Dr med. Teresa Pawlik (internista/lekarz rodzinny) - Przychodnia Podstawowej Opieki Zdrowotnej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie,  
Dr n. med. Bartosz Grabski (psychiatra/seksuolog) - Katedra Psychiatrii UJ CM

Kraków, 27 lutego 2014 r.

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ UJ  
DO WYŁĄCZNEGO WYKORZYSTANIA  
DLA CELÓW STATUTOWYCH  
UNIwersYTETU JAGIELLOŃSKIEGO

Przewodniczący  
Komisji Bioetycznej UJ  
  
Prof. dr hab. n. med. Piotr Thor

ul. Grzegórzecka 20  
PL 31-531 Kraków  
tel. +48 (12) 433 27 39  
fax. +48 (12) 433 27 40  
kbet@cm-uj.krakow.pl  
www.kbet.cm-uj.krakow.pl

## XI. Oświadczenia współautorów

Kraków, dnia 31 października 2014r

**Dr hab. Marcin Barczyński**

.....  
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Ocena trafności różnych kryteriów prognostycznych śródoperacyjnego monitoringu stężenia parathormonu w małoinwazyjnej chirurgii pierwotnej nadczynności przytarczyc**” opublikowanej w *Przeglądzie Lekarskim* 2014; 71: 14-18 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: **udział w opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, interpretacji wyników tej pracy, a także przygotowaniu tekstu manuskryptu do publikacji.**

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. med. Aleksandrę Papier** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. med. Aleksandry Papier** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

*Marcin Barczyński*

.....

(podpis współautora)

Kraków, dnia 30 października 2014r

**Dr hab. Marcin Barczyński**

.....  
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**A retrospective case-controlled study of video-assisted versus open minimally invasive parathyroidectomy**” opublikowanej w *Videosurgery Miniinv 2014; e-pub Sept 5, DOI: 10.5114/wiitm.2014.45087* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: **udział w opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, interpretacji wyników tej pracy, a także przygotowaniu tekstu manuskryptu do publikacji.**

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. med. Aleksandrę Papier** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek med. Aleksandry Papier** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

*Marcin Barczyński*

.....  
(podpis współautora)

Kraków, dnia 30 października 2014r

**Dr hab. Marcin Barczyński**

.....  
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Obustronna eksploracja szyi ze śródoperacyjnym monitoringiem stężenia parathormonu u chorych niekwalifikujących się do małoinwazyjnej paratyreoidektomii**” opublikowanej w *Przeglądzie Lekarskim* 2014; 71: 66-71 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: **udział w opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, interpretacji wyników tej pracy, a także przygotowaniu tekstu manuskryptu do publikacji.**

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. med. Aleksandrę Papier** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek med. Aleksandry Papier** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

*Marcin Barczyński*

.....  
(podpis współautora)

Kraków, dnia 30 października 2014r

**Dr n. med. Jakub Kenig**

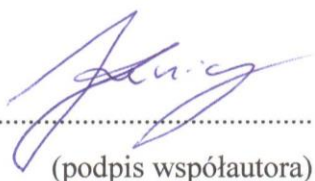
.....  
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Ocena trafności różnych kryteriów prognostycznych śródoperacyjnego monitoringu stężenia parathormonu w małoinwazyjnej chirurgii pierwotnej nadczynności przynarzęcy**” opublikowanej w *Przełądzie Lekarskim* 2014; 71: 14-18 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: **udział w opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy i przygotowaniu tekstu manuskryptu do publikacji.**

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. med. Aleksandrę Papier** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek med. Aleksandry Papier** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....  
  
(podpis współautora)



Kraków, dnia 30 października 2014r

**Dr n. med. Jakub Kenig**

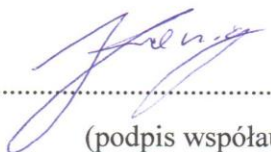
.....  
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**A retrospective case-controlled study of video-assisted versus open minimally invasive parathyroidectomy**” opublikowanej w *Videosurgery Miniinv* 2014; e-pub Sept 5, DOI: 10.5114/wiitm.2014.45087 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: **udział w opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy i przygotowaniu tekstu manuskryptu do publikacji.**

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. med. Aleksandrę Papier** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek med. Aleksandry Papier** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

  
.....  
(podpis współautora)

Kraków, dnia 30 października 2014r

**Dr n. med. Jakub Kenig**

.....  
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Obustronna eksploracja szyi ze śródoperacyjnym monitoringiem stężenia parathormonu u chorych niekwalifikujących się do małoinwazyjnej paratyreoidektomii**” opublikowanej w *Przeglądzie Lekarskim* 2014; 71: 66-71 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: **udział w opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy i przygotowaniu tekstu manuskryptu do publikacji.**

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. med. Aleksandrę Papier** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek med. Aleksandry Papier** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....  
  
(podpis współautora)

Warszawa, dnia 29 października 2014r

**Dr hab. Ireneusz Nawrot**

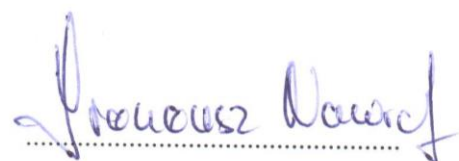
.....  
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**A retrospective case-controlled study of video-assisted versus open minimally invasive parathyroidectomy**” opublikowanej w *Videosurgery Miniinv* 2014; e-pub Sept 5, DOI: 10.5114/wiitm.2014.45087 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: **udział w interpretacji wyników tej pracy i przygotowaniu tekstu manuskryptu do publikacji.**

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. med. Aleksandrę Papier** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. med. Aleksandry Papier** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



.....  
(podpis współautora)