

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA



Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E  
CHIRURGIA

Tesi di Laurea

Ruolo del dosaggio intraoperatorio del PTH nella strategia  
chirurgica dell'iperparatiroidismo primitivo

Relatore: Chiar.mo Prof. Michele MINUTO

Correlatore: Dott. Luca NANNI

Candidata: Martina Poggio

Anno Accademico 2022/2023

# SOMMARIO

ABSTRACT .....	3
1. LE PARATIROIDI.....	4
1.1 ANATOMIA.....	4
1.2 PARATORMONE .....	5
2. IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO.....	6
2.1 EZIOLOGIA .....	6
2.2 PATOGENESI.....	7
2.3 SINTOMATOLOGIA E MANIFESTAZIONI CLINICHE.....	7
2.4 DIAGNOSI .....	7
3. PARATIROIDECTOMIA.....	12
3.1 INDICAZIONI CHIRURGICHE .....	12
3.2. TECNICHE CHIRURGICHE.....	13
3.2.1. ESPLORAZIONE BILATERALE .....	13
3.2.2. ESPLORAZIONE UNILATERALE .....	15
3.2.3. PARATIROIDECTOMIA MINIMAMENTE INVASIVA.....	16
4. BACKGROUND DELLO STUDIO .....	21
4.1 DOSAGGIO PTH INTROPERATORIO (PTH <sub>io</sub> ) .....	22
4.2 ANALISI ISTOLOGICA ESTEMPORANEA.....	23
4.3 DOSAGGIO INTRAOPERATORIO DEL PTH SU LIQUIDO DI LAVAGGIO DA ASPIRATO DELLA NEOFORMAZIONE (FNA-PTH) .....	24
5. STUDIO SPERIMENTALE.....	25
5.1. OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	25
5.2. MATERIALI E METODI.....	25
5.3 RISULTATI .....	27
5.4 DISCUSSIONE.....	33
5.5 CONCLUSIONE .....	38
Bibliografia.....	41
Ringraziamenti.....	44

## ABSTRACT

**Background:** Il dosaggio del PTH su lavaggio ottenuto da agoaspirato di una sospetta paratiroide ex-vivo (PTH-FNA) potrebbe offrire un'alternativa affidabile ed economica all'esame istologico estemporaneo, risultando utile nella pianificazione della strategia intraoperatoria durante la chirurgia dei pazienti affetti da iperparatiroidismo.

**Obiettivi:** Validare l'accuratezza e l'applicabilità della tecnica FNA-PTH nel confermare l'identità del tessuto paratiroideo patologico e valutarne l'utilità strategica quando utilizzata in associazione al dosaggio intraoperatorio del PTH (PTHi.o.).

**Materiali e metodi:** Lo studio prospettico ha incluso 20 pazienti consecutivi con diagnosi di iperparatiroidismo sottoposti a paratiroidectomia causata da adenoma o iperplasia. Tutti i pazienti sono stati sottoposti al dosaggio del PTHi.o., all'FNA-PTH e all'esame istologico estemporaneo.

**Risultati:** In 20 pazienti sono state asportate 27 paratiroidi. All'esame istologico definitivo è stata posta diagnosi di: adenoma (n=15), iperplasia (10), metaplasia adiposa (2). La sensibilità del PTHi.o., se consideriamo come cutoff una riduzione di almeno il 50% all'ultimo prelievo rispetto al PTH basale, risulta del 95%, mentre, se prendiamo come cutoff una riduzione del 70%, scende al 55%. Il FNA-PTH ha ottenuto una sensibilità del 96%, una specificità del 75% e un'accuratezza del 93%.

**Conclusioni:** L'FNA-PTH eseguito durante il dosaggio del PTHi.o. può essere utilizzato come modalità complementare per aumentare l'accuratezza nel riconoscimento della ghiandola patologica, senza aumentare i tempi e i costi complessivi dell'intervento, anzi, permettendo di risparmiare un esame particolarmente costoso in termini di tempo e personale utilizzato. I risultati di questo studio permettono di concludere che queste due tecniche combinate rendono non necessario l'esame istologico estemporaneo.

# 1. LE PARATIROIDI

## 1.1 ANATOMIA

Le paratiroidi sono quattro piccole ghiandole situate normalmente sulla faccia dorsale della tiroide, due superiori e due inferiori, adese alla capsula connettivale, all'interno della guaina paratiroidea, nello spazio pericoloso. Ciascuna paratiroide ha forma sferoidale di piccole dimensioni (circa 1mm di diametro e 0.2-0.5 g di peso), ha colorito rosso-bruno virante al giallastro con l'avanzare dell'età. Le ghiandole superiori sono situate all'unione del terzo craniale con il terzo intermedio del lobo tiroideo, mentre quelle inferiori si trovano vicine al polo inferiore dello stesso, tuttavia non è raro trovare paratiroidi soprannumerarie localizzate in posizione ectopica verso l'apertura superiore del torace o nel mediastino anteriore, in vicinanza con il timo. Più raro è il riscontro di una paratiroide all'interno del parenchima tiroideo.

Costante è il rapporto delle paratiroidi inferiori con le diramazioni dell'arteria tiroidea inferiore e con il nervo laringeo inferiore.

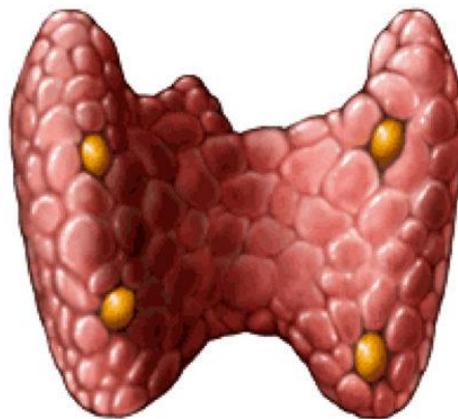


FIGURA 1: PARATIROIDI

La fonte arteriosa principale è costituita dall'arteria tiroidea inferiore.

Da un punto di vista strutturale ciascuna ghiandola ha un rivestimento connettivale da cui si dipartono tralci fibrosi che si approfondano all'interno costituendo uno stroma reticolare, lungo cui decorrono i capillari sanguigni. Con l'avanzare dell'età lo stroma viene progressivamente infiltrato da tessuto adiposo, conferendo al parenchima un aspetto meno compatto.

Il parenchima è costituito da due tipi di cellule differenti: le principali e le ossifile<sup>1</sup>.

## 1.2 PARATORMONE

Il paratormone (PTH) è un polipeptide lineare di 84 amminoacidi prodotto esclusivamente dalle ghiandole paratiroidi. Ha un'azione ipercalcemizzante in quanto determina un aumento della concentrazione degli ioni calcio nel sangue entro i limiti fisiologici, agendo direttamente a livello dell'osso e del rene, e indirettamente a livello intestinale tramite l'1,25(OH)<sub>2</sub>-D, di cui regola la sintesi.

Dall'osso il PTH richiama Calcio (Ca) e Fosforo (P) agendo direttamente sugli osteoblasti, che a loro volta influenzano gli osteoclasti stimolando il riassorbimento osseo. A livello renale il PTH stimola il riassorbimento di Ca e Mg (magnesio), mentre inibisce il riassorbimento dei fosfati e dei bicarbonati; a livello intestinale favorisce indirettamente l'assorbimento del calcio dagli alimenti tramite una sua azione a livello renale sul metabolismo della vitamina D.

La secrezione del PTH è controllata dalla concentrazione extracellulare di ione Ca mediante il legame con specifici recettori di membrana, o recettori sensori del calcio (CaSR). Una riduzione acuta della calcemia stimola la liberazione di PTH preformato mentre una sua riduzione cronica aumenta la biosintesi dell'ormone e può indurre ipertrofia e iperplasia delle paratiroidi. Un aumento della calcemia invece ne inibisce la secrezione. Anche il Mg può influenzare la secrezione di PTH in maniera meno importante, tuttavia una severa ipomagnesiemia può bloccare la secrezione dell'ormone stesso. Infine, l'1,25(OH)<sub>2</sub>-D inibisce direttamente la sintesi e la secrezione di PTH, interferendo con la sua trascrizione<sup>2</sup>.

## 2. IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

L'iperparatiroidismo è una condizione caratterizzata da un eccesso di ormone paratiroideo nel sangue dovuto ad una sua aumentata produzione da parte delle ghiandole paratiroidi. Può essere classificato in:

- PRIMARIO, causato da una neoplasia (85%), iperplasia (15%) o carcinoma (<1%) di una o più paratiroidi e caratterizzato da ipersecrezione di PTH in presenza di valori elevati o normali di calcemia;
- SECONDARIO, causato da condizioni quali deficit di vitamina D, insufficienza renale, sindrome da malassorbimento e caratterizzato da un incremento dei livelli di PTH associati a livelli normali o ridotti di calcemia;
- TERZIARIO, si osserva un'iperplasia delle paratiroidi secondaria alla perdita di capacità di autoregolazione della secrezione di PTH basata sulla calcemia; costituisce solitamente un'evoluzione dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti con insufficienza renale cronica di lunga durata.

### 2.1 EZIOLOGIA

L'iperparatiroidismo primario, con una prevalenza che oscilla tra il 0.1 e 1%, è uno dei più comuni disordini endocrinologici, dopo diabete e distiroidismi, nonché una delle cause più frequenti di ipercalcemia. L'alterazione biochimica caratteristica è l'ipercalcemia, associata ad ipofosfatemia, ipercalciuria e iperfosfaturia. Colpisce più frequentemente il sesso femminile e l'incidenza aumenta all'aumentare dell'età.<sup>3</sup>

L'eziologia è sconosciuta, tra i fattori di rischio si riconoscono l'esposizione a terapia ionizzante, a radiazioni solari, la predisposizione familiare e i fattori dietetici. Anche se nella maggioranza dei casi ha un'insorgenza sporadica, talvolta può essere ereditaria e associarsi a sindromi geneticamente determinate quali MEN1 e MEN2A, iperparatiroidismo familiare isolato, Sindrome iperparatiroidismo-tumori mandibolari.<sup>4</sup>

Nell'85% dei casi la causa è da imputare ad un adenoma solitario mentre in un 15% la causa è determinata da un'iperplasia interessante tutte le ghiandole, che può anche essere marcatamente asimmetrica quindi di difficile identificazione. In casi molto rari possiamo riscontrare più di un adenoma o un carcinoma, riconoscibile per l'invasività locale e per l'eventuale presenza di metastasi a distanza (fegato, polmoni, ossa). In ognuno di questi casi la terapia consiste nella resezione delle ghiandole interessate.

## 2.2 PATOGENESI

L'inappropriata secrezione di PTH richiama Ca in circolo dall'osso, dal tubulo renale e dall'intestino. Questo porterà ad una demineralizzazione ossea a causa della prevalenza dei processi di riassorbimento su quelli di neoformazione che determinerà, nei casi meno gravi, una diminuita densità dell'osso corticale, mentre nell'iperparatiroidismo severo può essere causa di osteoporosi. Nonostante il richiamo di P dall'osso, in genere vi è ipofosforemia per la concomitante iperfosfaturia; è inoltre aumentata l'escrezione urinaria di bicarbonati con conseguente tendenza all'acidosi. L'ipofosforemia e l'acidosi a loro volta aggravano l'ipercalcemia perché riducono il Ca complessato e quello legato all'albumina. Nonostante l'aumentato riassorbimento di Ca a livello renale indotto dall'iperparatiroidismo, caratteristica di questa patologia è l'iper calciuria, causata dalla saturazione della capacità di riassorbimento tubulare. Quest'ultima difende in parte l'organismo dagli effetti dell'ipercalcemia, ma contribuisce alla formazione di calcoli renali.<sup>2</sup>

## 2.3 SINTOMATOLOGIA E MANIFESTAZIONI CLINICHE

La maggior parte dei pazienti è asintomatico al momento della diagnosi, tuttavia, meno del 10% di loro presenta forme nefrolitiasiche o fratture ossee. Molti pazienti presentano poi sintomi aspecifici quali malessere, astenia, poliuria, polidipsia, nicturia, dolore osseo e articolare, costipazione, nausea, pirosi, depressione, perdita di memoria, alterazioni della personalità. Possono anche comparire letargia, stupor, confusione e, se l'ipercalcemia è particolarmente severa, coma. A livello cardiaco l'ipercalcemia può determinare un accorciamento dell'intervallo QT, bradicardia ed ipertensione arteriosa. Tutte queste manifestazioni si presentano spesso in modo molto graduale, ma talvolta possono comparire in modo brusco, improvviso, pericoloso; in quest'ultimo caso si parla della cosiddetta crisi paratireotossica, il cui quadro clinico è caratterizzato da astenia ingravescente, nausea, vomito, disidratazione, poliuria, insufficienza renale e deterioramento delle funzioni cognitive fino al coma. Se non trattata tempestivamente può essere fatale.

## 2.4 DIAGNOSI

La presenza di una calcemia elevata ed un PTH normale o aumentato, in assenza di ipocalciuria, ci permette di fare diagnosi di iperparatiroidismo con una certa sicurezza. Esistono però anche forme di iperparatiroidismo normocalcemico, come nel caso di un'ipovitaminosi D o di un grave malassorbimento intestinale.

L'ipercalcemia non è patognomonica di iperparatiroidismo ma può essere presente in numerose altre condizioni morbose, per cui è importante effettuare un'accurata diagnosi differenziale al fine di escludere altre possibili cause: una concomitante terapia con litio, un incremento dell'intake di calcio o una sua diminuita eliminazione, un eccesso di vitamina D, un'immobilizzazione prolungata, un mieloma multiplo ed eventuali metastasi ossee. La determinazione dei livelli circolanti di PTH costituisce il parametro fondamentale per la diagnosi differenziale delle ipercalcemie. Le uniche condizioni che possono manifestarsi con un PTH normale o aumentato, invece che ridotto, sono l'ipercalcemia ipocalciurica familiare e la rarissima evenienza di un tumore con produzione ectopica dell'ormone. Infine, deve sempre essere valutato il quadro radiologico dello scheletro alla ricerca di una eventuale osteite fibroso-cistica, anche se di rara osservazione, e la ricerca di un'eventuale presenza di nefrolitiasi mediante ecografia addominale.<sup>2</sup>

La diagnosi è prettamente clinica e laboratoristica per cui i test di imaging non devono essere utilizzati per confermare la diagnosi ma solo per guidare l'approccio chirurgico.<sup>5</sup>

Attualmente non esiste un algoritmo universalmente accettato per le procedure di localizzazione poiché il confronto tra queste è reso complesso da una serie di fattori: la significativa eterogeneità dei protocolli di imaging (ad esempio, tomografia computerizzata planare con tecnezio sestamibi [<sup>99m</sup>Tc-sestamibi] rispetto a tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone [SPECT]), l'esperienza del radiologo locale e l'endpoint di accuratezza (ad esempio, lateralizzazione rispetto alla localizzazione del quadrante).<sup>6</sup>

Le indagini più utilizzate sono: l'esame "morfologico" per eccellenza quando si parla della regione cervicale, ovvero l'ecografia ed un esame "funzionale", la scintigrafia <sup>99m</sup>Tc-sestamibi o per sottrazione di immagine con <sup>99m</sup>Tc-201Tl, le quali possono essere anche combinate per aumentare la sensibilità e a specificità fino ad oltre il 90%.<sup>7</sup>

Una delle tecniche di imaging più promettenti nell'identificazione delle paratiroidi patologiche è la PET / CT con traccianti a base di colina, essa infatti mostra risultati favorevoli nella rilevazione del tessuto paratiroideo iperfunzionante e può sostituire la scintigrafia convenzionale con tecnezio-<sup>99m</sup>-sestamibi, la SPECT o la SPECT/CT nella pianificazione preoperatoria della chirurgia paratiroidea; tuttavia, la qualità delle prove attuali è moderata e sono necessari ulteriori studi di alta qualità per confermare questi numeri<sup>8</sup>.

La scelta dell'approccio chirurgico è, nei centri di riferimento per questo tipo di chirurgia, determinata dall'esito della o delle metodiche di identificazione della ghiandola utilizzate.

Quando entrambe le metodiche (morfologica e funzionale) risultano positive e concordanti su una sede precisa, l'indicazione chirurgica propende verso una paratiroidectomia "focalizzata" sulla ghiandola identificata preoperatoriamente ("Focused parathyroidectomy"). Al giorno d'oggi, una paratiroidectomia focalizzata su una singola ghiandola è generalmente eseguita con tecnica mini-invasiva ("Minimally Invasive Parathyroidectomy, MIP), che può essere anche video-assistita (MIVAP). Nei casi in cui le indagini preoperatorie risultino negative o comunque discordanti (intendendo per discordanti la positività in due sedi diverse o un esame positivo e l'altro negativo) l'intervento dovrebbe consistere in un'esplorazione bilaterale delle 4 paratiroidi, dal momento che il rischio di una malattia multighiandolare diventa significativo. È anche noto che i casi di scintigrafia falsamente negativa, nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo, sono piuttosto rari e, di solito, corrispondono a lesioni oltre il limite di risoluzione dell'apparecchiatura.<sup>3</sup>

È importante notare che tutte le procedure di localizzazione sono meno sensibili nel rilevare adenomi più piccoli, situati posteriormente o multipli rispetto agli adenomi solitari più grandi.<sup>9</sup>

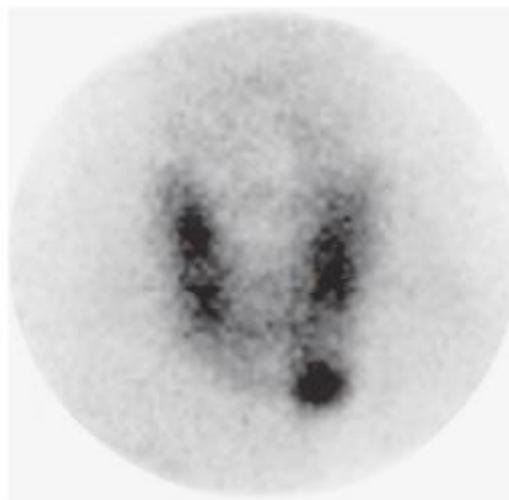


FIGURA 2: 99MTC-SESTAMIBI IN PAZIENTE CON IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

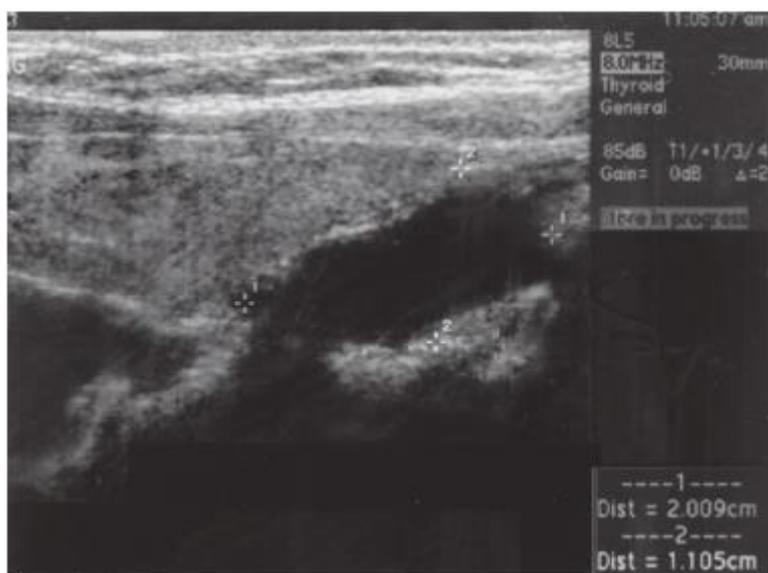


FIGURA 3: ECOGRAFIA IN PAZIENTE CON IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO CAUSATO DA UN ADENOMA PARATIROIIDEO

La TC e la RMN possono essere d'aiuto in caso di sospetto di lesione mediastinica di una paratiroide, in caso di reintervento chirurgico per recidiva/persistenza di iperparatiroidismo e, se ritenuto utile dal chirurgo, in casi di sospetto carcinoma paratiroideo. Studi recenti hanno infatti dimostrato che le caratteristiche TC di elevato rapporto assi orizzontali/verticali, forma irregolare, presenza di infiltrazione peritumorale e calcificazione possono essere indicatori importanti di carcinoma paratiroideo<sup>10</sup>.

Se tutti questi esami risultassero inconcludenti o in caso fosse necessario un secondo intervento chirurgico, possono essere utilizzate tecniche più invasive quali l'arteriografia selettiva, l'aspirazione con ago sottile (FNAB) o il cateterismo venoso selettivo del plesso venoso tiroideo o delle zone adiacenti, ottenendo campioni per il PTH. Tutti i metodi invasivi ovviamente comportano un rischio maggiore di complicanze.<sup>3</sup>

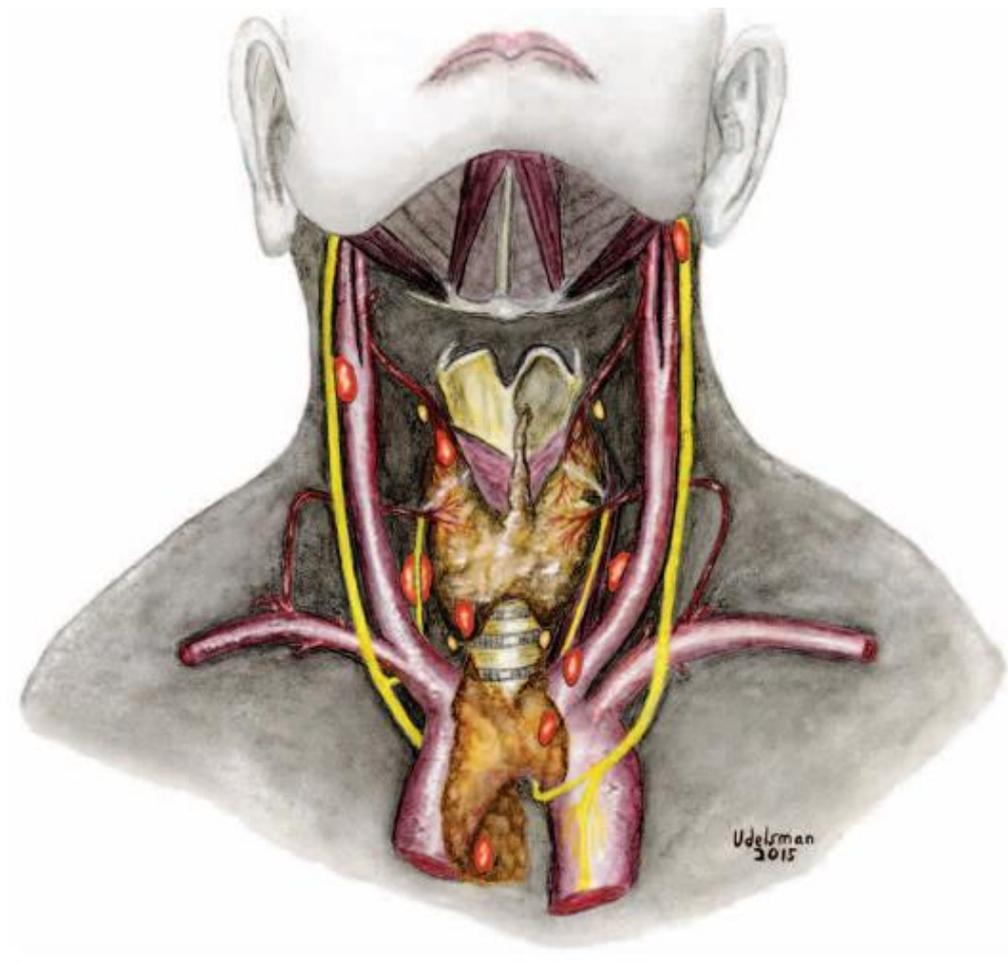


FIGURA 4: POSSIBILI LOCALIZZAZIONI DI PARATIROIDI

## 3.PARATIROIDECTOMIA

### 3.1 INDICAZIONI CHIRURGICHE

Da un punto di vista terapeutico il trattamento chirurgico è l'unico trattamento risolutivo dell'iperparatiroidismo al quale possono essere sottoposti sia i pazienti sintomatici che quelli asintomatici.<sup>3</sup>

Le ultime linee guida internazionali sulla valutazione e la gestione dell'iperparatiroidismo primario (PHPT) sono state pubblicate nel 2014, ma le prossime Linee Guida Italiane, radicalmente modificate, usciranno probabilmente già nel 2023, dal momento che la ricerca ha portato a nuove conoscenze in epidemiologia, fisiopatologia, diagnosi, misurazioni, genetica, risultati, tecniche di imaging, target e altri sistemi di valutazione e gestione nell'ambito dell'iperparatiroidismo primitivo.

Le linee guida del 2014 sono state redatte da un gruppo internazionale di 50 esperti e per quanto concerne le indicazioni per la paratiroidectomia sostengono che:

1. sebbene la paratiroidectomia sia un'opzione per tutti i pazienti, con il concorso del paziente e del medico e se non vi sono controindicazioni, l'intervento chirurgico è raccomandato in tutti coloro in cui è presente uno o più dei seguenti:
  - 1.1. Calcio sierico  $>1$  mg/dL (0,25 mmol/L) al di sopra del limite superiore della norma o
  - 1.2. Coinvolgimento scheletrico:
    - 1.2.1. Una frattura mediante VFA o radiografia vertebrale o
    - 1.2.2. La densità minerale ossea (BMD) per T-score  $\leq 2,5$  in qualsiasi sito o
  - 1.3. Coinvolgimento renale:
    - 1.3.1. eGFR o clearance della creatinina  $<60$  ml/min
    - 1.3.2. Nefrocalcosi o nefrolitiasi mediante raggi X, ultrasuoni o altre modalità di imaging
    - 1.3.3. Ipercalciuria (ad esempio,  $>250$  mg / die nelle donne;  $>300$  mg / die negli uomini) .
  - 1.4. Età  $<50$  anni (non sono necessarie altre indicazioni; l'età  $<50$  anni è un'indicazione sufficiente)

2. L'intervento chirurgico deve essere eseguito da un chirurgo paratiroideo esperto
3. La chirurgia non può essere raccomandata per migliorare la funzione neurocognitiva, la qualità della vita e / o gli indici cardiovascolari perché le prove sono inconcludenti.<sup>11</sup>

La consulenza chirurgica può comunque essere offerta a coloro che non soddisfano le linee guida per la chirurgia.

## 3.2. TECNICHE CHIRURGICHE

### 3.2.1. ESPLORAZIONE BILATERALE

Esplorazione delle quattro ghiandole con resezione della ghiandola o delle ghiandole ingrandite macroscopicamente. Indicata nei seguenti casi:

- Malattia multighiandolare (adenomi multipli o iperplasia nota o sospetta: iperparatiroidismo primitivo geneticamente determinato, iperparatiroidismo in pazienti in terapia con litio;
- quando i test di localizzazione preoperatori sono negativi, discordanti tra loro, o non possono essere effettuati (gravidenza);
- quando la paratiroide patologica ha una localizzazione ectopica non accessibile con un approccio mininvasivo;<sup>12</sup>
- quando è controindicato l'approccio mininvasivo.

Sebbene la maggior parte dei pazienti con localizzazione negativa abbia una malattia a ghiandola singola, la probabilità di iperplasia aumenta in questo contesto.<sup>6</sup>

La procedura è generalmente effettuata in anestesia generale. Il paziente è posizionato supino sul tavolo operatorio con il collo esteso.<sup>4</sup> Il chirurgo esegue un'incisione trasversale da 3 a 5 cm a circa 2 cm sopra la clavicola. Il grasso sottocutaneo e il platisma sono divisi e i fasci muscolari, separati tramite incisione della linea mediana, sono retratti per un'esposizione ottimale della tiroide. A questo punto viene scelto un lato da cui iniziare l'esplorazione. Utilizzando la retrazione digitale verso l'alto e medialmente della ghiandola tiroidea, il chirurgo entra nello spazio "paratiroideo". Una volta che le strutture importanti sono in vista (arteria tiroidea inferiore e nervo laringeo ricorrente), il chirurgo continua con l'identificazione delle ghiandole paratiroidi, procedendo alla rimozione di quelle patologiche. In caso di rimozione accidentale di tessuto paratiroideo sano può essere preso

in considerazione il reimpianto del tessuto (di solito nel muscolo brachioradiale dell'avambraccio). Dopo aver rimosso con successo le ghiandole patologiche e aver effettuato una corretta emostasi, il chirurgo richiude avvicinando e suturando i fasci muscolari precedentemente incisi e chiude la ferita con una sutura intradermica continua.<sup>12</sup>

Per un paziente con iperplasia nota o sospetta, iperparatiroidismo secondario o terziario, l'esplorazione bilaterale del collo è assolutamente indicato; l'estensione dell'intervento è quindi da valutarsi, sulla base del reperto intraoperatorio:

- **PARATIROIDECTOMIA SUBTOTALE.** Attualmente, il gold standard per il PHPT ereditario e, possibilmente, per l'iperplasia paratiroidea associata al litio. Consiste nell'escissione di tre ghiandole e, se necessario, di parte della quarta, lasciando una ghiandola normale o un residuo di 40-50 mg di tessuto vitale contrassegnato con una sutura non assorbibile o una clip radiopaca per facilitare l'identificazione nel caso in cui fosse necessario un reintervento. Si raccomanda una timectomia transcervicale concomitante per resecare le ghiandole sovranumerarie o ulteriori nidi intratimici di tessuto paratiroideo.<sup>6</sup>
- **PARATIROIDECTOMIA TOTALE CON AUTOTRAPIANTO IMMEDIATO.** Attualmente raramente eseguito a causa del suo alto tasso di ipoparatiroidismo permanente, può avere un ruolo selezionato in coloro che si sottopongono ad un reintervento.<sup>6</sup> Consiste nella rimozione di tutte quante le paratiroidi con seguente trapianto di una di esse a livello dei muscoli dell'avambraccio o allo sternocleidomastoideo.
- **PARATIROIDECTOMIA TOTALE CON AUTOTRAPIANTO RITARDATO DI TESSUTO CRIOCONSERVATO.** Inizialmente suggerita come approccio alternativo alla paratiroidectomia subtotale per la gestione di PHPT-MEN 1, questa procedura è stata abbandonata a causa di scarsi risultati a lungo termine.<sup>6</sup>
- **TIMECTOMIA TRANSCERVICALE.** Eseguita mediante dissezione smussata e pull-up dei legamenti tireotimici con l'obiettivo di:
  - resecare un adenoma paratiroideo la cui localizzazione è fallita;
  - esplorare una posizione ectopica quando l'esplorazione convenzionale del collo è negativa;
  - asportare tutto il tessuto paratiroideo residuo dopo paratiroidectomia subtotale per ridurre i tassi di recidiva in PHPT-MEN1.

Teoricamente riduce anche il rischio di sviluppo di tumori neuroendocrini del timo, specialmente negli uomini MEN1. <sup>6</sup>

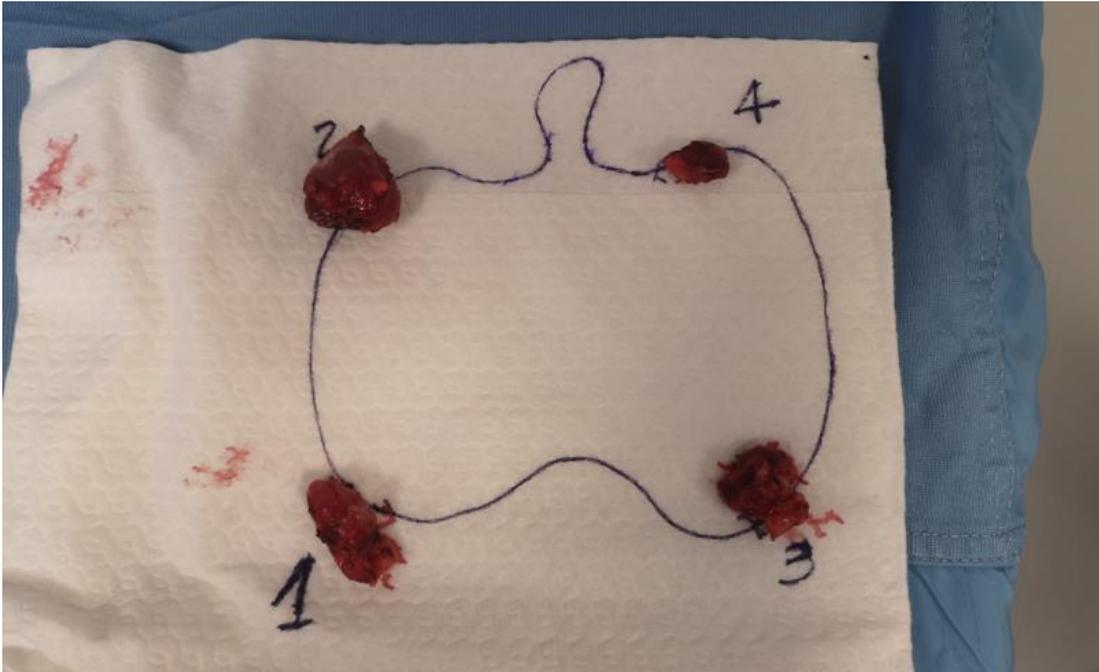


Figura 5: paratiroidectomia totale

### 3.2.2. ESPLORAZIONE UNILATERALE

Esplorazione guidata da immagini di un lato del collo con escissione dell'adenoma e identificazione della ghiandola normale omolaterale per escludere l'iperplasia delle quattro ghiandole. Questo approccio viene eseguito meno frequentemente rispetto alle esplorazioni bilaterali o agli approcci focalizzati su una singola ghiandola.<sup>6</sup> Alcuni pazienti affetti da MEN1 che hanno studi di localizzazione concordanti, secondo alcuni autori, possono essere selezionati per l'esplorazione unilaterale come alternativa alla paratiroidectomia subtotale.<sup>13</sup> Tuttavia si è visto che in questi casi la paratiroidectomia subtotale ha un tasso di persistenza/recidiva minore.<sup>14</sup>

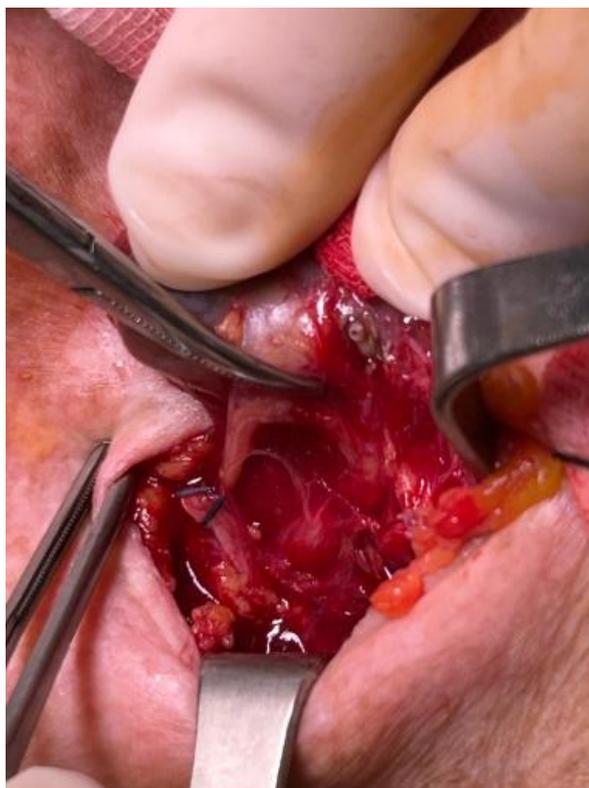


FIGURA 6: PARATIROIDECTOMIA PER SOSPETTO CARCINOMA

### 3.2.3. PARATIROIDECTOMIA MINIMAMENTE INVASIVA

Non esiste una definizione esatta del termine, ma alcuni esperti la definiscono come una procedura con dissezione minima (escissione dell'adenoma senza la rimozione delle ghiandole paratiroidi non patologiche) e una ferita più piccola di 3 cm<sup>15</sup>, possibilmente eseguita con l'ausilio di un endoscopio.<sup>16</sup> In tutto il mondo, il termine include attualmente le seguenti procedure: paratiroidectomia mini-invasiva (MIP), paratiroidectomia endoscopica (paratiroidectomia endoscopica totale, videoassistita e robotica) e paratiroidectomia guidata da isotopi.<sup>12</sup>

- PARATIROIDECTOMIA MINI-INVASIVA (MINIMALLY INVASIVE PARATHYROIDECTOMY, MIP)

Questo tipo di approccio è raccomandato ai pazienti con un adenoma adenoma singolo, sospettato sulla base dell'imaging preoperatorio. Per questa procedura, è necessaria una identificazione precisa della sospetta neoformazione paratiroidea e, di conseguenza, un attento posizionamento della minicervicotomia, fondamentale per un'escissione corretta dell'adenoma. L'operazione è generalmente eseguita in anestesia generale o locale. A seconda della posizione dell'adenoma, viene praticata un'incisione centrale o laterale lunga da 2 a 3 cm sul collo. Il chirurgo identifica e

rimuove solo la ghiandola paratiroidea patologica identificata precedentemente tramite gli studi di localizzazione. Altre ghiandole paratiroidee non sono esposte. Questo tipo di approccio riduce l'invasività della chirurgia diminuendo i tempi operatori e l'ospedalizzazione del paziente.

#### - PARATIROIDECTOMIA ENDOSCOPICA

Comprende le procedure che implicano l'utilizzo di un endoscopio: la paratiroidectomia endoscopica totale e la paratiroidectomia video-assistita, che è una combinazione tra intervento endoscopico e approccio chirurgico aperto. La chirurgia eseguita con l'ausilio dell'endoscopio ha il vantaggio di un approccio mirato e dell'ingrandimento endoscopico, che consente l'esecuzione di accessi minimi associato ad un'ottimale visualizzazione delle strutture del collo.<sup>17</sup> Per questi interventi è sempre necessaria l'anestesia generale. L'intervento endoscopico è indicato nei pazienti con PHPT sporadico e adenoma solitario, che deve essere confermato dall'imaging preoperatorio. La procedura non è appropriata in caso di adenoma paratiroideo intratiroideo, coinvolgimento multiplo delle paratiroidee, precedente chirurgia del collo, sospetto cancro paratiroideo, iperparatiroidismo familiare, iperparatiroidismo secondario e terziario, e in caso di concomitante gozzo e nei pazienti obesi.<sup>12</sup>

**PARATIROIDECTOMIA ENDOSCOPICA TOTALE:** Viene per lo più effettuata con un approccio laterale, utilizzando un endoscopio da 5 mm introdotto attraverso un trocar centrale e due o tre trocar aggiuntivi per strumenti endoscopici (l'approccio centrale viene utilizzato solo per gli adenomi localizzati anteriormente). L'anidride carbonica viene insufflata per aiutare il chirurgo ad esporre l'area di lavoro e mostrare le strutture principali (bordo laterale della ghiandola tiroidea, nervo laringeo ricorrente ed entrambe le ghiandole paratiroidee omolaterali).<sup>12</sup> Queste procedure garantiscono risultati estetici ottimali a causa di cicatrici quasi invisibili, ma sono difficili da riprodurre in contesti diversi, specialmente da chirurghi endoscopici non qualificati, poiché sono tecnicamente impegnativi.<sup>17</sup>

Secondo uno studio, tuttavia, i tassi di conversione sono piuttosto alti (28%), il più delle volte a causa di dissezione difficile, sanguinamento o persistenza di PTH elevato dopo la rimozione del sospetto adenoma solitario. Questi dati possono spiegare il basso tasso di accettazione di questa tecnica e il suo abbandono quasi universale.<sup>18</sup>

## PARATIROIDECTOMIA VIDEOASSISTITA (MINIMALLY INVASIVE VIDEOASSISTED PARATHYROIDECTOMY (MIVAP):

La paratiroidectomia video-assistita è una combinazione di chirurgia endoscopica e tradizionale. I vantaggi obiettivati della tecnica comprendono: un miglior risultato postoperatorio in termini di dolore e risultato estetico, ma al costo di una durata dell'intervento più lunga nella fase iniziale della curva di apprendimento. I candidati ideali per MIVAP sono pazienti con iperparatiroidismo sporadico in cui si sospetta un singolo adenoma sulla base degli studi pre-operatori. Gli adenomi paratiroidi più grandi di 3 cm nel loro diametro massimo non devono essere selezionati per MIVAP, a causa della difficile dissezione che può determinare una pericolosa rottura capsulare e conseguente paratiromatosi. I criteri di esclusione includono precedenti interventi chirurgici convenzionali al collo, iperparatiroidismo persistente o ricorrente, adenomi mediastinici o gozzo grande concomitante.<sup>17</sup>

La procedura viene eseguita tramite una piccola incisione cutanea (1,5-2,0 cm) tra la cartilagine cricoide e l'incisura sternale, mediana, sulla linea dell'incisione tradizionale di Kocher. L'endoscopio di 5 mm di diametro con ottica a 30° viene introdotto (senza trocar) attraverso la mini-incisione, solo dopo aver aperto la linea mediana per via tradizionale. Non viene utilizzata l'insufflazione di CO<sup>2</sup>, poiché la tecnica si basa sulla retrazione esterna convenzionale con retrattori di Farabeuf. La gestione dell'endoscopio richiede un assistente aggiuntivo, oltre al chirurgo ed all'assistente ai retrattori. La necessità di almeno tre chirurghi "dedicati" è stata considerata uno dei principali limiti di questo approccio, soprattutto nei paesi anglosassoni. Una volta introdotto l'endoscopio, l'identificazione e la dissezione della ghiandola vengono eseguite con gli stessi principi della paratiroidectomia convenzionale, ma con l'ausilio di strumenti dedicati e sotto visione endoscopica.<sup>12</sup>

Sia MIVAP che MIP offrono un valido approccio per l'adenoma paratiroidico singolo, con un eccellente tasso di successo, simile a quello della chirurgia tradizionale (esplorazione bilaterale) e un tasso di morbilità minimo. L'uso di routine del test intraoperatorio del PTH (PTHi.o.) è essenziale in entrambi gli approcci per evitare fallimenti chirurgici. I vantaggi di MIVAP includono un più facile riconoscimento del nervo laringeo ricorrente (RLN), una minore intensità del dolore entro 24 ore dall'intervento chirurgico, un tasso di richiesta di analgesia inferiore, un

minore consumo di analgesici, una minore lunghezza della cicatrice, un recupero più precoce con tutti i vantaggi ad esso correlati.<sup>19</sup>



FIGURA 7 SUTURA INTRADERMICA CONTINUA IN CORSO DI MIVAP

- PARTIROIDECTOMIA RADIOGUIDATA (minimally invasive radio-guided parathyroidectomy MIRP)

La paratiroidectomia radioguidata è un tipo di chirurgia mini-invasiva, durante la quale la sonda gamma viene utilizzata per guidare il chirurgo verso la posizione della ghiandola paratiroidea patologica.<sup>17</sup> Come per tutte le procedure minimamente invasive, un buon imaging preoperatorio svolge un ruolo importante. Una buona interazione tra l'intero team chirurgico e gli esperti di medicina nucleare è un prerequisito per questo tipo di intervento chirurgico. Al paziente viene somministrata una dose endovenosa di  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi circa 2-4 ore prima dell'intervento.<sup>17</sup> L'assorbimento di sestamibi nelle cellule di adenoma paratiroideo dipende dalla loro attività. Intraoperatoriamente, una sonda gamma viene quindi utilizzata per tracciare la posizione con la più alta radioattività (che deve essere almeno il 20% superiore all'attività del collo di fondo). Il chirurgo determina così il miglior sito di incisione. Tuttavia, l'uso della radioattività per determinare la posizione ha i suoi limiti, per esempio la patologia tiroidea, che può avere un aumento dell'assorbimento di sestamibi, può essere scambiata per una ghiandola paratiroidea anormale. Quando si cercano paratiroidi ectopiche radioattive nel torace, è possibile rilevare erroneamente

un'alta concentrazione dell'isotopo nel miocardio. Se il tessuto resecato è radioattivo e il collo mostra uguale radioattività dopo l'escissione, il paziente può essere considerato guarito. Tuttavia, il test PTHi.o. viene comunque utilizzato per determinare l'escissione completa di tutto il tessuto iperfunzionante.<sup>12</sup> Sebbene questa tecnica sia stata perfezionata e convalidata, è stata adottata solo da una minoranza di chirurghi endocrini in tutto il mondo, principalmente a causa delle esigenze logistiche.<sup>17</sup>

- PARATIROIDECTOMIA ROBOTICA (RAS)

La paratiroidectomia robotica è una tecnica moderna e rappresenta la nuova generazione nell'evoluzione delle tecniche di paratiroidectomia minimamente invasiva. Come per ogni altro approccio chirurgico minimamente invasivo, gli studi di imaging preoperatorio che aiutano nella localizzazione delle lesioni sono essenziali per la corretta esecuzione di questo tipo di approccio. Ci sono solo pochi studi noti sulla RAS nella paratiroidectomia, ma tutti i dati noti supportano la paratiroidectomia robotica assistita come un approccio altrettanto efficace e sicuro per il trattamento del PHPT come la convenzionale paratiroidectomia aperta o endoscopica assistita (evidenza diagnostica di livello 2 e 3)<sup>20</sup>. Tuttavia, nonostante un eccellente risultato estetico dovuto alla piccola incisione e ad un approccio sicuro alla chirurgia, spese elevate, attrezzature limitate, lunga durata della procedura e difficoltà tecniche rappresentano limiti nella scelta dei candidati ideali per RAS, per questo motivo al giorno d'oggi rimane una tecnica utilizzata solo in alcuni centri selezionati negli Stati Uniti e in Gran Bretagna.<sup>12</sup>

## 4.BACKGROUND DELLO STUDIO

Dalla prima paratiroidectomia eseguita nel 1925 dal Dr. Felix Mandl di Vienna, l'esplorazione bilaterale del collo da parte di un chirurgo esperto è stata il gold standard con tassi di successo operativo del >95% nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo. Essa, tuttavia, non era carente di problematiche, infatti la decisione sul tipo di ghiandola da rimuovere si basava sì sugli esami eseguiti preoperatoriamente, con tecnologie meno avanzate di quelle attuali, ma soprattutto sul giudizio e sull'esperienza del chirurgo. L'escissione veniva eseguita basandosi su parametri qualitativi quali dimensione, peso, colore o istopatologia identificata tramite l'esame istologico estemporaneo, le ghiandole che apparivano normali invece venivano lasciate in situ.<sup>21</sup> Questo tipo di approccio chirurgico può essere problematico poiché queste valutazioni qualitative non sempre sono direttamente correlate alla funzione secretoria della ghiandola paratiroidea. Se una qualsiasi ghiandola ipersecernente viene lasciata indietro, l'ipercalcemia persisterà, con conseguente fallimento dell'operazione. Al contrario, se tutte le ghiandole paratiroidi normalmente funzionanti vengono asportate o il loro apporto di sangue compromesso durante un'estesa dissezione del collo, possono verificarsi ipocalcemia postoperatoria e tetania. Era inoltre noto che nell'80-90% dei pazienti l'iperparatiroidismo fosse determinato da un adenoma paratiroideo singolo. In questi pazienti, solo una ghiandola richiedeva l'escissione per la cura. Da questi presupposti si è sviluppata la paratiroidectomia unilaterale, sostenuta da Tibblin et al.<sup>22</sup> e successivamente, grazie all'introduzione di migliori tecniche di localizzazione come l'ecografia ad alta risoluzione e la scintigrafia Tc-99m-sestamibi, alle tecniche mininvasive. Nel passaggio da un approccio esclusivamente bilaterale ad un approccio unilaterale, mininvasivo, videoassistito si è reso necessario l'introduzione di nuove tecniche, che ci permettessero di usufruire dei vantaggi di un approccio più limitato ma con gli stessi risultati di un approccio bilaterale.

L'introduzione di metodiche di imaging più avanzate ha sicuramente contribuito ad aumentare il successo di questi interventi, tuttavia, non sempre queste tecniche ci permettono di individuare la ghiandola patologica con esattezza, a causa della difficoltà nel riconoscere la ghiandola paratiroidea durante l'intervento chirurgico e distinguerla dai tessuti adiacenti.

La gran parte degli insuccessi della chirurgia dell'iperparatiroidismo sono dovuti proprio ad asportazioni incomplete, inadeguate o insufficienti con conseguente iperparatiroidismo persistente e/o recidivo. È questa una evenienza rara (meno del 5%) nelle casistiche dei centri di riferimento, ma supera il 30% se l'intervento è stato eseguito in centri privi di esperienza specifica.<sup>23</sup>

La rapida misurazione intraoperatoria del PTH nel plasma (PTHi.o.) e nei tessuti (FNA-PTH) ha cambiato la comprensione e la gestione chirurgica dell'iperparatiroidismo primitivo, che è il risultato dell'ipersecrezione autonoma di PTH da parte di una o più ghiandole paratiroidi.

Quando la ghiandola paratiroidea anomala è stata identificata e asportata, il test PTHi.o. è stato utilizzato per confermare che non rimane ulteriore tessuto paratiroideo ipersecernente. Quando i livelli intraoperatori di PTH diminuiscono del >50%, l'operazione è considerata completata.

Il PTHi.o. consente il riconoscimento quantitativo dell'iperfunzione della ghiandola paratiroidea basata sulla secrezione di PTH durante la paratiroidectomia. Grazie ad essa il chirurgo è meglio attrezzato per trattare tali pazienti con informazioni quantitative anziché qualitative per un successo operativo ottimale a lungo termine. Questo cambiamento di paradigma del trattamento chirurgico dalla paratiroidectomia bilaterale tradizionale alla paratiroidectomia unilaterale/mininvasiva utilizzando il test PTH intraoperatorio ha un successo operatorio riportato comparabile che va dal 97% al 99%.<sup>24</sup>

#### 4.1 DOSAGGIO PTH INTROPERATORIO (PTHio)

La determinazione del PTHi.o. è stata proposta per rilevare un calo dei livelli di PTH durante la paratiroidectomia selettiva che garantisce una cura a lungo termine. Il PTH, infatti, ha breve emivita: ciò significa che se la paratiroide iperfunzionante viene asportata con successo, i livelli dell'ormone circolante si abbasseranno nel giro di pochi minuti. Se i livelli di PTH diminuiscono in modo appropriato dopo la rimozione, l'operazione si conclude; in caso contrario il chirurgo continua a esaminare le restanti ghiandole paratiroidee.<sup>25</sup> L'entità di questa diminuzione e la tempistica del prelievo di sangue prima e dopo la resezione del singolo adenoma variano a seconda dei vari criteri pubblicati.<sup>6</sup> Tipicamente il prelievo viene effettuato all'inizio dell'intervento, a 5 e a 10 minuti dalla rimozione della ghiandola sospetta; questo tempo potrebbe essere prolungato nei pazienti con insufficienza renale o in

caso di risultati non concordanti o sospetti aggiungendo un dosaggio anche a 20 minuti dalla rimozione.

Tuttavia, PTHi.o. aggiunge valore al processo decisionale chirurgico durante la paratiroidectomia selettiva solo in una piccola percentuale di casi ( $\leq 6\%$ ), a scapito di costi aggiuntivi, tempi operatori più lunghi e esplorazioni controlaterali non necessarie. Il ruolo di un buon giudizio chirurgico non può essere sottovalutato e, sebbene PTHi.o. possa essere un valido coadiuvante in pazienti con localizzazione preoperatoria non concordante e in casi reoperatori selezionati, il suo uso di routine in pazienti con due studi di imaging concordanti di alta qualità non è essenziale.<sup>6</sup> Le operazioni mirate guidate esclusivamente da studi di imaging possono non riconoscere l'iperplasia, con tassi di fallimento che possono essere superiori agli standard accettati. Per la chirurgia iniziale guidata da immagini, l'imaging positivo indica da dove iniziare l'esplorazione e i risultati del monitoraggio intraoperatorio del PTH aiutano a terminarlo.<sup>5</sup>

## 4.2 ANALISI ISTOLOGICA ESTEMPORANEA

Un'alternativa al test del PTHio per guidare l'estensione della resezione chirurgica è l'analisi istologica estemporanea del tessuto rimosso chirurgicamente. Questa tecnica può essere utile per:

- l'identificazione del tessuto come paratiroideo,
- riconoscere se il tessuto paratiroideo è patologico

Può risultare spesso impossibile invece utilizzare una sezione congelata per diagnosticare se una ghiandola è un adenoma o un'iperplasia. L'identificazione errata è rara, ma può verificarsi se il tessuto è schiacciato e difficile da interpretare.<sup>6</sup>

L'analisi istologica estemporanea rimane una procedura altamente efficace per distinguere il tessuto paratiroideo da quello non paratiroideo, con tassi di accuratezza superiori al 99%. Tuttavia, anche se raramente, può causare dei falsi negativi, per lo più dovuti ad artefatti, errori di campionamento e risultati patologici imprecisi nei casi di ghiandole paratiroidi intratiroidi, ghiandole paratiroidi con un pattern microfollicolare, o quando la ghiandola paratiroidea contiene tessuto adiposo in eccesso.<sup>26</sup> Altri svantaggi che portano ad un ridotto utilizzo di questa tecnica sono i costi e il tempo necessario per eseguirla, maggiori rispetto ad altre metodiche di pari efficacia.<sup>27</sup>

### 4.3 DOSAGGIO INTRAOPERATORIO DEL PTH SU LIQUIDO DI LAVAGGIO DA ASPIRATO DELLA NEOFORMAZIONE (FNA-PTH)

Tecnica meno utilizzata, consiste nell'aspirazione tramite ago sottile del tessuto paratiroideo sospetto, in vivo o ex-vivo, il materiale aspirato viene quindi lavato con 1 mL di soluzione salina con conseguente dosaggio del PTH in esso contenuto. Tipicamente, il PTH aspirato da una paratiroide patologica produce una concentrazione >1500 pmol /L. I risultati del campione permettono quindi di riconoscere la paratiroide e distinguerla dagli altri tessuti non paratiroidi. Numerosi studi hanno dimostrato che questa tecnica, la cui appropriatezza è paragonabile a quelle precedentemente citate, risulta più veloce e a costi contenuti, offrendo quindi una alternativa affidabile ai test attualmente utilizzati che vengono considerati i gold standard.<sup>28 27</sup>

## 5. STUDIO SPERIMENTALE

### 5.1. OBIETTIVO DELLO STUDIO

Obiettivo dello studio è di dimostrare l'accuratezza e l'applicabilità della tecnica FNA-PTH nel confermare l'identità del tessuto paratiroideo differenziandolo dai tessuti adiacenti. Ulteriore obiettivo è quello di dimostrare l'accuratezza della tecnica sopracitata in associazione al dosaggio intraoperatorio del PTH come validi strumenti di supporto nella strategia chirurgica dell'iperparatiroidismo primitivo nel riconoscimento del tessuto paratiroideo patologico, consentendo un uso più selettivo dell'esame istologico estemporaneo.

### 5.2. MATERIALI E METODI

Questo studio ha preso in considerazione una coorte di pazienti sottoposti a Paratiroidectomia da Ottobre 2022 fino a Giugno 2023. La popolazione studiata comprende 20 pazienti (4 maschi, 16 femmine, di età compresa tra i 32 e gli 85 anni; età media 62, mediana 61), 18 di essi affetti da Iperparatiroidismo Primitivo, uno affetto da Iperparatiroidismo Secondario e uno da Iperparatiroidismo Terziario. I dati demografici e clinici dei pazienti sono riassunti in tabella 1.

Colonna1	SESSO	ETA	DATA INTERVENTO	IPERPARATIROIDISMO
#1	F	70	05/01/2023	Primitivo
#2	F	70	27/10/2022	Primitivo
#3	M	55	04/11/2022	Primitivo
#4	M	57	09/12/2022	Primitivo
#5	F	59	18/11/2022	Primitivo
#6	F	45	17/11/2022	Primitivo
#7	F	64	04/05/2023	Primitivo
#8	F	55	13/04/2023	Primitivo
#9	M	32	27/04/2023	Terziario
#10	F	78	06/04/2023	Primitivo
#11	F	85	30/03/2023	Primitivo
#12	M	54	30/03/2023	Primitivo
#13	F	66	16/03/2023	Primitivo
#14	F	62	19/01/2023	Primitivo
#15	F	69	02/02/2023	Primitivo
#16	F	57	11/05/2023	Primitivo
#17	F	44	11/05/2023	Secondario
#18	F	81	08/06/2023	Primitivo
#19	F	85	11/05/2023	Primitivo
#20	F	56	25/05/2023	Primitivo

TABELLA 1: CARATTERISTICHE DEI 20 PAZIENTI SOTTOPOSTI ALLO STUDIO

Nel corso di tutti gli interventi sono stati effettuati il dosaggio intraoperatorio del PTH (PTHi.o.) ed il dosaggio del PTH su liquido di lavaggio dalla neoformazione asportata ex-vivo (FNA-PTH) e l'esame istologico estemporaneo.

Per quanto riguarda il PTHi.o. i campioni di sangue sono stati raccolti all'induzione e a distanza di 5' e 10' dalla rimozione della paratiroide sospetta. Nei casi in cui i risultati dei precedenti prelievi non erano concordanti o in caso di risultati non convincenti è stato prelevato un ulteriore campione anche a 20'.

Per quanto concerne invece il FNA-PTH, sulle neoformazioni asportate è stato eseguito il dosaggio sul liquido di lavaggio aspirato eseguito ex-vivo, in ambiente sterile, accanto al tavolo operatorio. Un ago di calibro 23 Gauge collegato a una siringa da 2,5 ml è stato inserito nella sospetta ghiandola paratiroidea e spostato avanti e indietro per aspirare il suo contenuto nell'ago, che è stato poi risciacquato con 5 ml di soluzione salina. Il campione è stato inviato al laboratorio di analisi per il test PTH rapido insieme al campione di sangue eseguito a 5', in una sacca di ghiaccio.

Ogni campione di sangue o di soluzione salina è stato centrifugato di modo da separare le emazie dal plasma e dalla salina contenenti il PTH. Questi ultimi sono stati trasferiti all'interno di una micropiastra contenente, sul fondo dei vari pozzetti, un anticorpo anti-PTH 8 che si lega alle molecole di PTH intatte contenute nei diversi campioni. È stato poi aggiunto nel pozzetto un anticorpo anti-PTH 8 marcato con isoluminolo. A seguito di questo processo la micropiastra è stata posta in incubazione per 5 minuti. Successivamente è stata lavata e analizzata dal Luminometro che ci ha fornito i risultati.

Nei casi in cui una o entrambe le tecniche di cui sopra hanno fornito risultati inconcludenti, l'intervento chirurgico è stato continuato alla ricerca di un'altra sospetta ghiandola paratiroidea.

Tutti i tessuti prelevati sono stati inviati al patologo per l'analisi istologica definitiva e/o estemporanea che ha confermato o escluso la presenza di tessuto paratiroideo e, in caso di positività, ne ha descritto il quadro istologico.

### 5.3 RISULTATI

Dal punto di vista chirurgico, 16 pazienti sono stati sottoposti ad un approccio focalizzato su una singola paratiroide (9 con tecnica mininvasiva "open", 6 con tecnica standard ed 1 con tecnica MIVAP) mentre 4 pazienti sono stati sottoposti ad esplorazione bilaterale.

Nella tabella 2 sono riportati i risultati chirurgici dei pazienti inclusi nello studio:

	PARATIROIDECTOMIA	ESPLORAZIONE BILATERALE	MIVAP	MININVASIVA	TEMPO OPERATORIO
#1	IS	NO	SI	SI	45 min
#2	SS	NO	NO	NO	50 min
#3	SD	NO	NO	SI	70 min
#4	SD e ectopica	NO	NO	NO	175min
#5	IS	SI	NO	NO	90min
#6	S.D. e linfonodo	SI	NO	NO	90min
#7	IS	NO	NO	NO	50min
#8	SS	NO	NO	SI	35min
#9	SS,SD, ID e intratiroidea	SI	NO	NO	165min
#10	SS	NO	NO	SI	55min
#11	SS	NO	NO	SI	35min
#12	SS	NO	NO	SI	50min
#13	SD	NO	NO	NO	55min
#14	ID	NO	NO	SI	50min
#15	IS	NO	NO	NO	65min
#16	ID	NO	NO	SI	45min
#17	ID, SD, IS, SS	SI	NO	NO	75min
#18	ID	NO	NO	SI	50min
#19	IS	NO	NO	NO	45min
#20	SD	NO	NO	SI	50min

TABELLA 2: CARATTERISTICHE DELL'INTERVENTO CHIRURGICO DEI 20 PAZIENTI INCLUSI NELLO STUDIO

Dal punto di vista anatomico-patologico, almeno una ghiandola paratiroidea patologica è stata asportata in tutti i pazienti. Sono state asportate in tutto 27 paratiroidi: in 15 casi è stata confermata la diagnosi di adenoma (AD), in 9 pazienti di iperplasia adenomatosa (IP), in 2 di metaplasia adiposa (MA), in un caso è stata dimostrata la presenza contemporanea di iperplasia e metaplasia adiposa. Non ci sono stati casi di carcinoma. I risultati dell'esame istologico estemporaneo hanno confermato il tessuto paratiroideo patologico in 27 dei 28 tessuti analizzati, uno è infatti risultato un linfonodo. Nel paziente numero 19, il dosaggio del PTH-FNA è stato eseguito "in-vivo" su una sospetta paratiroide sana e la paratiroide non è stata, ovviamente, asportata.

In tutti i casi in cui l'esame istologico ha dimostrato un'iperplasia la discesa del PTHi.o. è stata maggiore del 70%.

In tutti i 20 pazienti sono stati eseguiti i dosaggi del PTH intraoperatorio: in 2 casi (pazienti 4 e 9) i risultati dei primi prelievi hanno portato al proseguimento dell'intervento chirurgico, in quanto il primo riscontro aveva prodotto un calo ormonale non soddisfacente. In uno dei

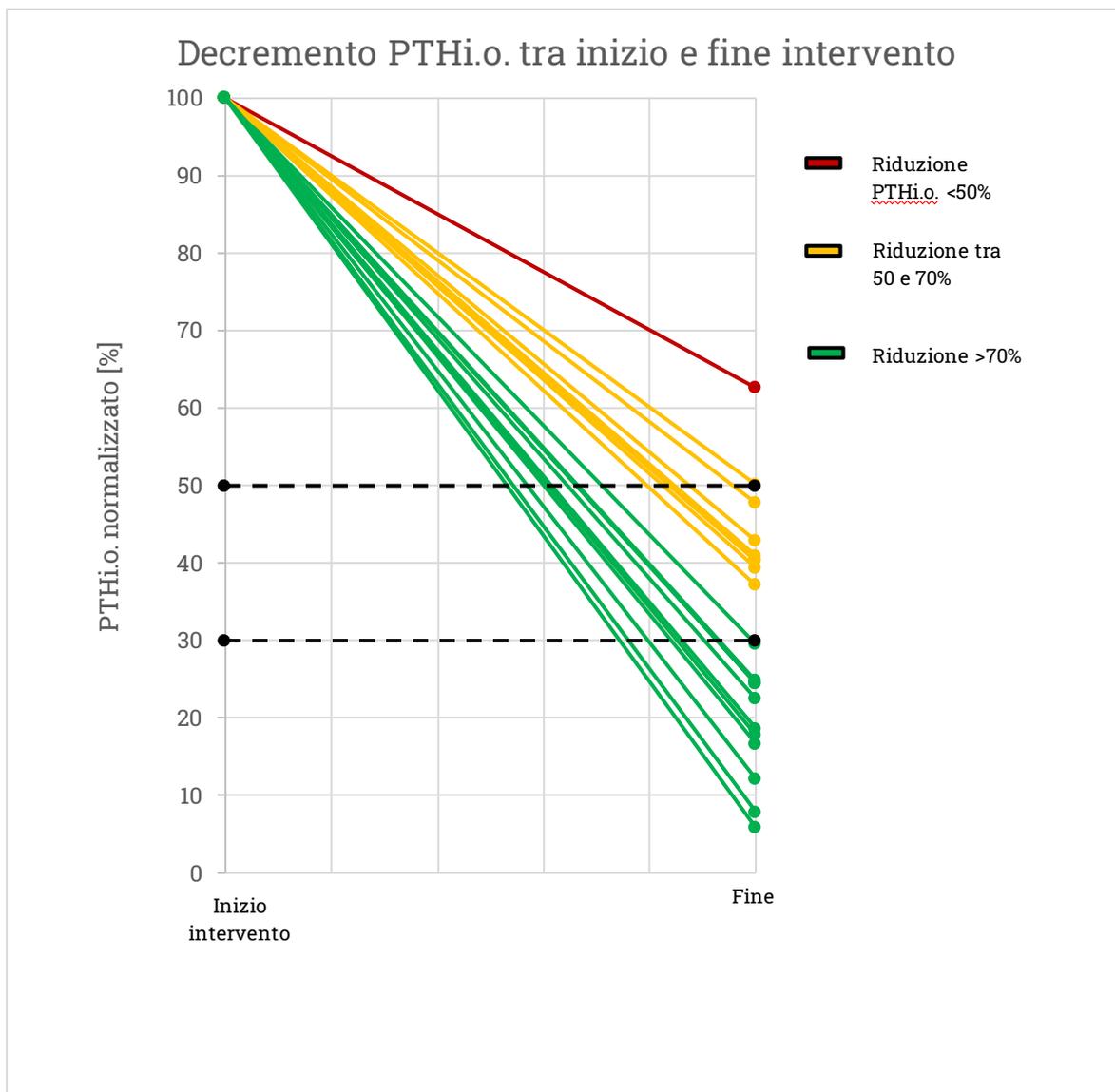
2 casi l'esplorazione ulteriore è stata infruttuosa nell'identificare una seconda paratiroide patologica ed è stata quindi eseguita la lobectomia tiroidea che ha portato ad una soddisfacente caduta del PTH ed il riscontro istologico ha dimostrato la presenza di una paratiroide intratiroidea. Nel secondo caso è stata rimossa una seconda paratiroide ectopica, intratimica, ed il successivo prelievo ha confermato la guarigione dell'iperparatiroidismo.

Diciannove pazienti (95%) hanno mostrato all'ultimo dosaggio effettuato una diminuzione superiore al 50% rispetto al livello prima della rimozione della ghiandola patologica e di questi, undici (55% del totale) hanno mostrato una diminuzione di oltre il 70%. In un solo caso la diminuzione è risultata inferiore del 50% (63%) a 5' e non è stato possibile ottenere un dosaggio a 10' per questioni tecniche: in questo caso, la riduzione non significativa del PTH è stata correlata all'imaging preoperatorio (l'eco e la scintigrafia risultavano concordanti) ed al dosaggio del PTH su liquido di lavaggio (>4400) e l'intervento è stato concluso. Il follow-up successivo ha mostrato la guarigione della paziente dall'iperparatiroidismo.

I risultati dei dosaggi del PTHi.o. e del PTH-FNA e dell'esame istologico estemporaneo sono riportati in tabella 3. La tabella 4 mostra la riduzione del PTHi.o. nei 20 casi.

	PARATIROIIDE	PTH BASALE	PTH 5'	PTH 10'	PTH20'	PTH LAVAGGIO	ISTOLOGICO	GUARITO
#1	IS	107	67			>4400	AD	SI
#2	SS	98	125	87	24	>4800	IP	
#3	SD	182		78		>6600	AD	
#4	SD	170	83	100			MA	SI
	ectopica		67			25	MA	
#5	IS	210	502	312	86	>4800	AD	
#6	SD	121	52	30			IP	
	linfonodo					442	linfonodo	
#7	IS	3527	318		279	>5000	AD	SI
#8	SS	194	99	72		>5000	AD	SI
#9	SS	264		255		>5200	IP	
	SD		386			>5200	IP	
	ID			206	168	>5200	IP	
	intratiroidea				78	37	AD	
#10	SS	222	27			>7000	IP	SI
#11	SS	303	181	122		>7000	AD	SI
#12	SS	339	280	217	170	4503	AD	SI
#13	SD	241	53	45		>4700	AD	SI
#14	ID	67		32		33	AD	SI
#15	IS	257	51	43		>4700	IP e MA	SI
#16	ID	258	72	46		1917	AD	
#17	ID	3503				1738	IP	SI
	SD					>5000	AD	
	IS					>5000	IP	
	SS		205			>5000	AD	
#18	ID	126	82	51		>5000	IP	
#19	IS	1241	279			6171	AD atipico	SI
						29	paratiroide sana	
#20	SD	286	147	70		>5000	AD	

TABELLA 3: RISULTATI DOSAGGIO PTHi.o., FNA-PTH E ISTOLOGICO PER OGNI TESSUTO ANALIZZATO  
[SS: SUPERIORE DESTRA. SD: SUPERIORE SINISTRA. IS: INFERIORE SINISTRA. ID: INFERIORE DESTRA]



**TABELLA 4: DECREMENTO PTHi.o. NEI 20 PAZIENTI A FINE INTERVENTO**

Il dosaggio del PTH sul liquido di lavaggio è stato effettuato su 27 campioni, di cui 25 sospette paratiroidi patologiche, una paratiroide sana ed una neoformazione palesemente non paratiroidea (linfonodo).

Il risultato del FNA-PTH è stato superiore a 1500 pg/mL in tutti tranne in 4 aspirati i cui valori sono stati 25, 29, 33 e 37 pmol/L, di questi tuttavia uno (29 pmol/L) corrispondeva ad una paratiroide sana e l'aspirazione è stata effettuata in-vivo: questo risultato è stato interpretato, ai fini dello studio, come un Vero Negativo (VN), perché eseguito su paratiroide evidentemente sana. Altre due misurazioni non sono state eseguite su neoformazioni paratiroidee, rispettivamente 25 pmol/L e 37 pmol/L, ed i risultati sono stati considerati Veri

Negativi (VN). Il valore di 33 pmol/L, ottenuto da aspirazione di una paratiroide adenomatosa, è considerato un Falso Negativo (FN).

Un unico valore è risultato Falso Positivo (FP), dal momento che il dosaggio su una neoformazione linfonodale ha ottenuto un valore di 442 pmol/L (PTH superiore al dosaggio ematico).

Non esiste differenza significativa tra i risultati del PTH ottenuti su paratiroidi iperplastiche e adenomatose.

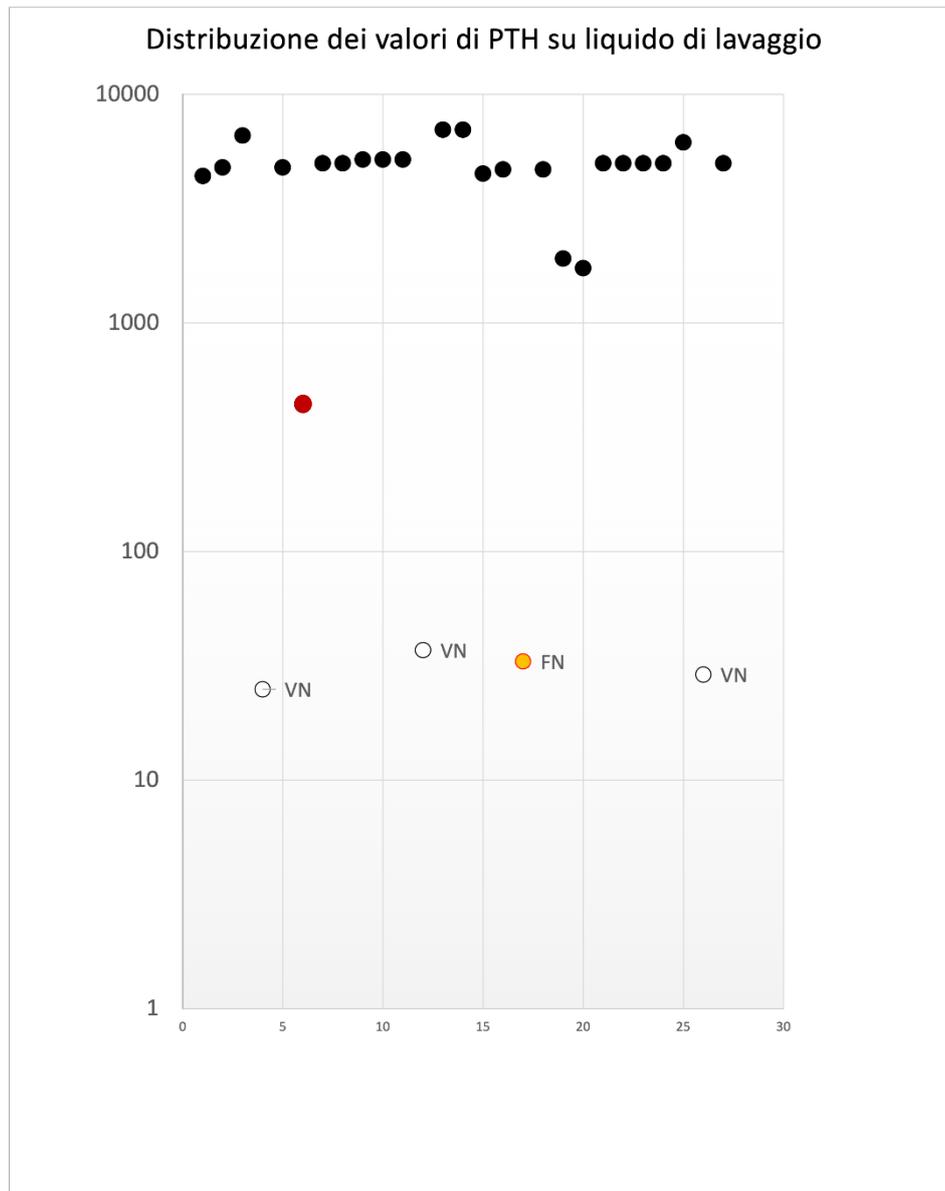


TABELLA 5: DISTRIBUZIONE DEI VALORI DI PTH SU LIQUIDO DI LAVAGGIO

I risultati ottenuti dimostrano che la tecnica ha una sensibilità del 96% e una specificità del 75%, un tasso di falsi negativi pari al 4% e un tasso di falsi positivi invece pari allo 25%. Il valore predittivo positivo è pari al 96%, il valore predittivo negativo è pari al 75% mentre il

valore globale o l'accuratezza, ossia la percentuale di risultati che corrispondono al vero, è pari all'93%.

	n
VP	22
VN	3
FP	1
FN	1
Totale	27

TABELLA 6: RISULTATI OTTENUTI DAL PTH-FNA

Il follow-up è stato completato per 12 pazienti con una distanza dall'intervento di almeno 6 mesi, attualmente tutti guariti da malattia. I restanti pazienti hanno eseguito controlli entro i 6 mesi che non hanno dimostrato alcuna persistenza di malattia, ma il follow-up non è completo.

## 5.4 DISCUSSIONE

Storicamente, l'intervento di esplorazione bilaterale delle paratiroidi eseguita in pazienti con iperparatiroidismo prevedeva l'asportazione della ghiandola morfologicamente patologica e l'eventuale biopsia delle altre ghiandole, eseguita allo scopo di porre diagnosi di natura (non solo per quanto riguardava il tessuto paratiroideo, ma anche per differenziare una ghiandola normale da una patologica) a seconda dei reperti intraoperatori e del giudizio del chirurgo operatore.

Questa pratica veniva eseguita tramite l'asportazione di un frammento di ghiandola, eseguito su una paratiroide per sua natura già di ridotte dimensioni. Questa procedura non era del tutto priva di morbidità, di fatto aggiungendo un rischio non trascurabile di ipoparatiroidismo per il paziente, ed è stata progressivamente abbandonata<sup>29</sup>. Il problema interpretativo della natura delle lesioni riscontrate durante l'intervento chirurgico (paratiroide o altro tessuto) e potenzialmente patologiche, però, restava insoluto a meno che non si decidesse per l'asportazione della neoformazione, manovra comunque definitiva.

Di fatto, il risultato di un intervento chirurgico per iperparatiroidismo in mani esperte risultava eccellente, con tassi di guarigione maggiori del 96%, ma al prezzo di un'incidenza non trascurabile di ipoparatiroidismo, dovuto principalmente al fatto che il chirurgo

operatore, per distinguere una paratiroide patologica da una normale si poteva basare esclusivamente sulla morfologia delle ghiandole e non sulla loro natura o funzionalità e tendeva, per garantire la guarigione, ad asportare più paratiroidi del necessario.

Il dosaggio del PTH su liquido di lavaggio ottenuto dall'aspirazione di una neoformazione sospetta è una manovra relativamente invasiva utilizzata a scopo diagnostico in maniera altamente selettiva ed in pazienti con iperparatiroidismo spesso recidivo o comunque particolarmente complesso ed è in grado di fornire risultati eccellenti, quando eseguita in mani esperte.

Attualmente, nel contesto della sala operatoria, durante l'intervento chirurgico di paratiroidectomia, la presenza del tecnico di laboratorio che esegue il dosaggio rapido del PTH, permette, in effetti, di eseguire questa procedura in maniera diretta e di ottenerne il risultato in maniera rapidissima. Questo protocollo è decisamente poco utilizzato rispetto alle informazioni che è in grado di fornire al chirurgo ed è stato da noi introdotto solo recentemente: il presente studio vuole verificarne l'attendibilità ed il potenziale ruolo nel procedimento decisionale intraoperatorio del paziente sottoposto ad intervento per iperparatiroidismo.

Per prima cosa è essenziale sottolineare che, per il presente studio, non sono stati selezionati in alcun modo i pazienti affetti da iperparatiroidismo (primitivo o secondario): questo è stato deciso per permettere di evidenziare immediatamente eventuali differenze dei dosaggi nell'ambito delle diverse patologie paratiroidi (adenoma/iperplasia) o delle paratiroidi normali. Il risultato preliminare è proprio l'affidabilità del dosaggio nell'identificazione di paratiroidi genericamente "patologiche", indifferentemente dal tipo di patologia sottostante, in quanto tutti i dosaggi eseguiti su tessuto paratiroideo patologico (a parte un Falso Positivo) hanno dimostrato valori di PTH significativamente superiori a quelli ematici.

Esaminando ulteriormente i risultati, si può notare come nell'unico caso in cui è stato eseguito un intervento di esplorazione monolaterale (in cui quindi è stata identificata la seconda paratiroide "normale" del lato esplorato) il dosaggio sulla paratiroide apparentemente sana ha rilevato una concentrazione di PTH dosabile ma significativamente inferiore alla concentrazione ematica.

Questi risultati permettono pertanto di ipotizzare che i valori di PTH dosato su una paratiroide normale e su una patologica siano significativamente diversi, ma questo dato andrà comunque indagato su numeri significativamente più elevati.

I risultati ottenuti in termini sia di Veri Positivi che di Veri Negativi permettono comunque di concludere che la tecnica del dosaggio del PTH su liquido di lavaggio può essere utilizzata non solo in alternativa, ma addirittura in sostituzione della biopsia paratiroidea precedentemente utilizzata ed attualmente controindicata perché aggiuntiva di morbilità per il paziente.<sup>29</sup>

Andando ad esaminare il versante istologico, attualmente l'esame istologico estemporaneo è tutt'ora utilizzato in molti centri per confermare la natura paratiroidea (e non la patologia!) della neoformazione asportata durante l'intervento chirurgico. Questo esame, a seconda del tipo di scenario di sala operatoria, risulta particolarmente costoso in termini di tempo (se l'esame non viene eseguito direttamente in sala operatoria i tempi si allungano considerevolmente) e di personale coinvolto nella procedura (personale addetto al taglio, colorazione e lettura) e, alla fine, fornisce un risultato non dirimente per la diagnosi definitiva, ma solo di natura del tessuto.

Considerando che nella quasi totalità dei centri di riferimento per pazienti con iperparatiroidismo (compresa l'U.O. di Chirurgia Endocrina dell'Ospedale Policlinico San Martino) è presente la possibilità del dosaggio intraoperatorio del PTH, i risultati ottenuti da questo studio iniziale permettono di essere molto fiduciosi sulla possibilità che la metodica del PTH-FNA possa sostituire completamente l'esame istologico estemporaneo, esame che ha indubbiamente un'ottima performance, ma particolarmente costoso, specialmente in termini di tempo e quindi di occupazione della sala operatoria. Il risparmio del tempo dell'esame estemporaneo permette di "guadagnare" una significativa quantità di tempo, utile per poter contribuire ad aumentare il turn-over dei pazienti da operare, al costo di un dosaggio in più di PTHi.o., eseguibile già in tempo utile per essere inviato insieme al primo prelievo post asportazione della sospetta ghiandola.

Nella metodica attuale, abbiamo prestato molta attenzione ad eseguire l'aspirazione della neoformazione in ambiente di sala operatoria sterile ma lontano dal campo operatorio, avendo inoltre particolare cura di non riportare sul tavolo operatorio aghi o guanti utilizzati per la procedura, per evitare qualsiasi rischio potenziale di "spilling" di cellule paratiroidee tumorali ("paratiromatosi"), rischio assolutamente teorico ma del tutto evitabile.

Dal punto di vista dei valori assoluti ottenuti nel nostro studio, i valori di QPTH provenienti dall'aspirazione delle ghiandole paratiroidee patologiche variano da 1738 pmol/L a 7000 pmol/L (mediana 5000 pmol/l), numeri relativi comunque alla sensibilità del dosaggio e, nella maggior parte dei casi, oltre i valori misurabili dal kit.

Nell'interpretazione dei valori assoluti del PTH ottenuto da aspirazione, esistono alcuni studi focalizzati sulla valutazione dell'accuratezza della tecnica FNA-PTH nel riconoscimento di tessuto paratiroideo in corso di paratiroidectomia. Peker et al. in uno studio in cui sono stati analizzati 22 pazienti hanno ottenuto valori di PTH intraoperatorio rapido dalla ghiandola paratiroidea tra 1680 a 1.097.986 pmol / L (mediana 26.600 pmol / L), concludendo con un livello di confidenza del 99% che livelli rapidi di PTH intraoperatorio > 1500 pmol / L sono in grado di predire il tessuto paratiroideo con un'affidabilità del 99%, mentre livelli tra 1000 e 1500 pmol/L dimostrano un'affidabilità del 95%.<sup>27</sup> Questo dato è stato confermato dai risultati ottenuti nello studio attuale in cui abbiamo riscontrato una sensibilità del 96% e una specificità del 75% che aumenta al 100% se assumiamo come cut-off valori >1500 pmol/L. Lo et al. in uno studio effettuato su 125 pazienti hanno riscontrato in tutti i pazienti tranne 3 un valore di FNA-PTH superiore a 1500 pg/mL (range, da 625 a 1500 pg/mL) per il tessuto paratiroideo, mentre il valore dell'aspirato del PTH del tessuto non paratiroideo variava da 27 a 229 pg/mL (mediana, 72 pg/mL) in 13 pazienti<sup>28</sup>. Anche in questo caso, i nostri dati risultano abbastanza in linea con questo studio, anche se dobbiamo segnalare un unico Falso Positivo particolarmente "anomalo" (caso #6), in cui il dosaggio del QPTH su aspirato di una neoformazione linfonodale è stato molto superiore (>400pmol/L) rispetto a quello basale (121pmol/L), in maniera attualmente inesplicabile. Data l'unicità del caso e la limitatezza della serie in studio, questo dato andrà analizzato in un contesto più ampio, non potendo escludersi un errore di metodica o di lettura.

La presenza di valori abnormemente elevati su tessuti non paratiroidi (Falsi Positivi) è stata peraltro confermata anche da un altro report che ha confrontato la misurazione dei livelli di PTH nel tessuto paratiroideo con quelli ottenuti da tessuti tiroidei e muscolari limitrofi. In questo contesto è stato dimostrato che il livello più basso misurato nel tessuto paratiroideo era 675 pmol/L, mentre il livello più alto nel tessuto non paratiroideo era 248 pmol/L,<sup>30</sup> comunque al di sopra del valore ematico circolante.

Uno studio ulteriore eseguito su 65 interventi eseguiti per iperparatiroidismo ha dimostrato che mentre i valori di PTH sul tessuto paratiroideo erano sempre superiori a 1500 pmol/L, i valori più alti misurati in tiroide, timo e tessuto adiposo erano rispettivamente: 562 pmol/L (quindi potenzialmente confusivi), 71 pmol/L e 47 pmol/L.<sup>31</sup> Anche Horányi et al. hanno confrontato 223 misurazioni intraoperatorie dei livelli di FNA-PTH nel tessuto paratiroideo con i tessuti tiroidei e linfatici, dimostrando che valori superiori a 84 pmol/L sono sensibili al 100% e specifici per predire la natura paratiroidea della lesione, sia essa sana o patologica<sup>32</sup>. Come già descritto, il nostro studio, limitato all'aspirato eseguito su una singola ghiandola

normale visualizzata durante una procedura di esplorazione monolaterale, ci ha permesso di rilevare che la ghiandola normale aveva una concentrazione di PTH significativamente inferiore a quella patologica (29 vs. 6171). Questo dato è estremamente promettente e verrà verificato in futuro tramite un apposito protocollo.

Dai risultati del nostro studio possiamo notare come, in effetti, valori >1500 pmol/L siano altamente specifici nel riconoscere tessuto paratiroideo patologico, a conferma dei dati ottenuti dagli altri report citati. Resta invece più complesso, per valori inferiori a 1500, distinguere i valori di un falso negativo (tessuto paratiroideo patologico) da quelli di un vero negativo (tessuto non paratiroideo), dal momento che, almeno in linea teorica, il dosaggio del PTH su lavaggio eseguito “in-vivo” potrebbe risentire di valori ematici circolanti molto elevati. Anche questo parametro diventerà oggetto di studio nel prossimo protocollo, su un numero più ampio di casi.

Dal punto di vista assoluto, i valori di PTH riscontrati dall’aspirato nel nostro studio, come negli altri studi citati <sup>27,28,31,33,34</sup> risultano elevati all'interno di un ampio intervallo. Le ragioni di questi risultati non sono del tutto chiare, dal momento che non sembra esserci associazione né con le dimensioni/peso della ghiandola, né con la patologia sottostante (adenoma vs iperplasia). Appare anche abbastanza evidente che livelli più elevati di PTH non corrispondano ad una malattia più aggressiva. Probabilmente, come ipotizza Peker la mancanza di standardizzazione nell'aspirazione del materiale dalla ghiandola paratiroidea e nella quantità di diluizione con liquido nella siringa dopo l'aspirazione sono fattori che potrebbero contribuire a questa varietà nei risultati.<sup>27</sup> Pertanto, questa tecnica è considerata ancora non standardizzata ed operatore dipendente ed è importante sottolineare come anche dimensioni ridotte della ghiandola possono rendere più complessa l’aspirazione, con conseguenti possibili risultati non soddisfacenti.

Con i dati attualmente in nostro possesso, l’FNA-PTH, ha una sensibilità del 96% e una specificità del 75%, un tasso di falsi negativi pari al 4% e un tasso di falsi positivi invece pari al 25%, risultati estremamente promettenti.

L’esame istologico estemporaneo ha indubbiamente risultati eccellenti nel nostro report attuale, ma una tempistica decisamente superiore ed è comunque un esame soggettivo e dipendente quindi dall’esperienza del patologo. Inoltre, sebbene nel nostro studio abbia dimostrato una sensibilità ed una specificità pari al 100% in studi con una coorte più ampia di pazienti la tecnica è risultata meno accurata: Hatami et al. hanno esaminato 306 campioni istologici da vari tessuti (ad esempio, tiroide, ovaio, paratiroide e linfonodi) ed in sei casi

hanno riscontrato una discrepanza tra i risultati dell'esame istologico estemporaneo e la diagnosi finale del tessuto. La sensibilità e la specificità complessive riportate erano rispettivamente del 92,95% e del 99,55%.<sup>35</sup> In altri studi è stato invece dimostrato come l'accuratezza era equivalente a quella dell' FNA-PTH .<sup>27,28</sup>

Infine, è anche utile sottolineare che, per quanto riguarda il dosaggio del PTH rapido intraoperatorio, se consideriamo come cut-off una riduzione di almeno il 50% all'ultimo prelievo rispetto al PTH basale, la metodica ha una sensibilità del 95%, mentre, se prendiamo come cut-off una riduzione del 70%, la sensibilità scende al 55%. Anche questi dati confermano l'estrema utilità del dosaggio intraoperatorio.

È fondamentale sottolineare che, dal punto di vista clinico, è indubbio che i risultati ottenuti dalle singole metodiche (PTHi.o. o FNA-PTH) possano portare a difficoltà diagnostiche e potenziali insidie nell'interpretazione dei risultati (soprattutto per quanto riguarda i risultati che abbiamo definito falsi negativi): per questo motivo, in questi casi, risulta necessario interpretare entrambi i dosaggi in maniera complementare, interpretazione resa ancor più agevole dal fatto che i risultati vengono prodotti praticamente contemporaneamente.

Nella nostra casistica, in particolare il caso #4, in teoria falsamente negativo per quanto riguarda il risultato ottenuto dal FNA-PTH (probabilmente giustificabile dalla natura anomala della patologia paratiroidea, ovvero la metaplasia adiposa) è stato interpretato nel contesto di un QPTH che è calato in misura maggiore del 50%, permettendo così di risolvere l'iperparatiroidismo primitivo con l'asportazione di una ghiandola visivamente patologica, come successivamente dimostrato anche dal follow-up.

## 5.5 CONCLUSIONE

La disponibilità del dosaggio del PTH rapido intraoperatorio ha rivoluzionato le strategie operatorie nel trattamento dell'iperparatiroidismo, specialmente (ma non esclusivamente) in quello primitivo, permettendo, insieme all'affinamento delle tecniche di imaging, di limitare l'accesso cervicale o l'esplorazione ad una paratiroide singola, nella maggior parte dei pazienti.

Il dosaggio rapido del PTH ha aperto la strada ad ulteriori e raffinate applicazioni, tra le quali abbiamo valutato il dosaggio del PTH ottenuto sul liquido di lavaggio della paratiroide asportata "ex-vivo".

Questo dosaggio è rapido, facile, economico e si è dimostrato affidabile per confermare l'origine paratiroidea del tessuto asportato e di fatto può offrire una valida alternativa all'esame istologico estemporaneo, fornendo un vantaggio considerevole per quanto riguarda il risparmio di tempo durante l'intervento chirurgico e riducendo i costi complessivi.

In particolare, i nostri dati permettono di affermare che questo test risulta particolarmente specifico per valori  $>1500$  pmol/L (nessun falso positivo evidenziato).

In conclusione, anche per valori al di sotto di questi valori assoluti, FNA-PTH ed il dosaggio del PTHi.o. possono essere utilizzati come modalità complementari per aumentare l'accuratezza nel riconoscimento della ghiandola patologica senza aumentare i tempi e i costi complessivi dell'intervento; nel loro insieme queste due tecniche rendono, in mani esperte, non necessario l'esame istologico estemporaneo.

Dal punto di vista dei futuri sviluppi del test, sarà interessante andare ad investigare il potenziale del dosaggio su aspirato eseguito "in-vivo" su paratiroidi apparentemente normali, allo scopo di preservarle o reimpiantarle durante interventi di tiroidectomia associata a linfadenectomia del compartimento centrale, in cui le paratiroidi inferiori sono ad altissimo rischio di essere asportate nel contesto della malattia metastatica.

Allo stesso modo, esiste una grande curiosità per andare a verificare quello che possiamo per ora solo ipotizzare sulla base di una serie limitata di pazienti, ovvero che il valore assoluto del dosaggio su agoaspirato possa differenziare una paratiroide normale da una patologica (iperplastica o adenomatosa).

Questi due quesiti rappresenteranno l'obiettivo del prossimo studio prospettico dedicato alla chirurgia dell'iperparatiroidismo presso il nostro centro.

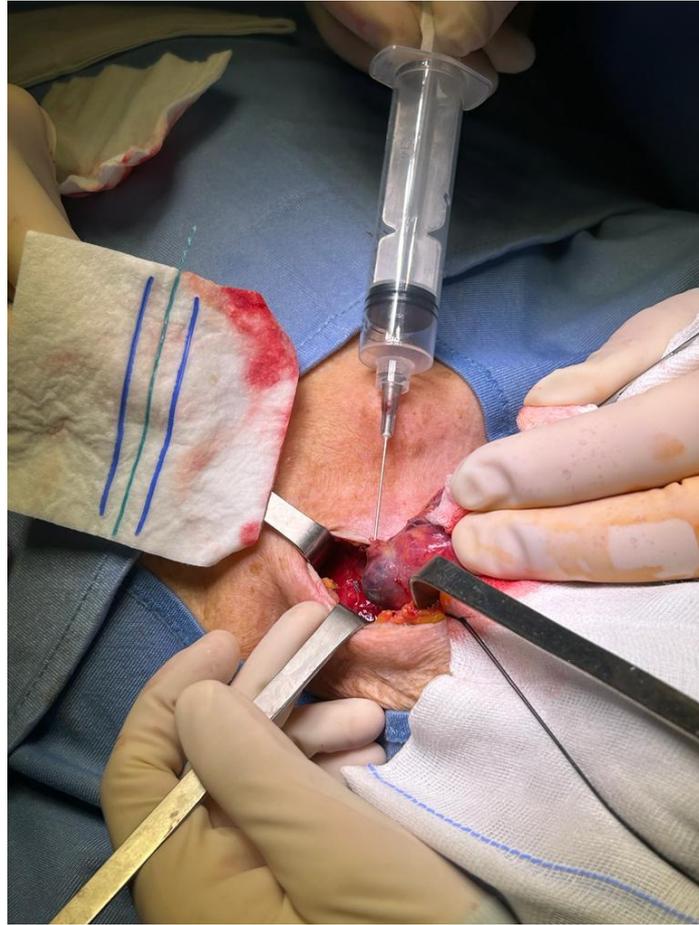


FIGURA 8: FNA-PTH IN VIVO

Possiamo quindi concludere che livelli di PTH nel liquido di lavaggio ottenuto da aspirato di tessuto sospetto maggiori di 1500 pmol/L sono in grado di predire con accuratezza che il tessuto asportato è di natura paratiroidea (nessun FP ottenuto al di sopra di questo livello). Per quanto riguarda valori al di sotto di tale livello, a causa della attuale limitatezza di dati, non possiamo sapere con certezza se il risultato possa discriminare in maniera affidabile il tessuto non paratiroideo o una paratiroide normale. Di norma i tessuti non paratiroidei risultano avere valori nettamente inferiori rispetto a quelli ricavati dal tessuto paratiroideo, tuttavia, almeno in linea teorica, il dosaggio rapido del PTH dall'aspirato di un tessuto non paratiroideo potrebbe essere elevato, soprattutto in presenza di un livello ematico di PTH molto elevato.<sup>28</sup>

## Bibliografia

1. Anastasi G, Capitani S, Carnazza M, et al. *Trattato Di Anatomia Umana*. Vol 2. Ediz. Ermes
2. Faglia G, Beck-Peccoz P, Spada A, Lania A. *Core Curriculum Endocrinologia e Metabolismo*. 2°. McGraw-Hill Education
3. Kowalski GJ, Buła G, Żądło D, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Primary hyperparathyroidism. *Endokrynol Pol*. 2020;71(3):260-270. doi:10.5603/EP.a2020.0028
4. Brunicaudi FC, Andersen Dana, Billiar T, et al. *Schwartz's PRINCIPLES OF SURGERY*. Decima. Mc Graw Hill Education
5. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151(10):959-968. doi:10.1001/jamasurg.2016.2310
6. Perrier N, Lang BH, Farias LCB, et al. Surgical Aspects of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2373-2390. doi:10.1002/jbmr.4689
7. Kushchayeva YS, Tella SH, Kushchayev SV, Van Nostrand D, Kulkarni K. Comparison of hyperparathyroidism types and utility of dual radiopharmaceutical acquisition with Tc99m sestamibi and 123I for localization of rapid washout parathyroid adenomas. *Osteoporos Int*. 2019;30(5):1051-1057. doi:10.1007/s00198-019-04846-6
8. Broos WAM, van der Zant FM, Knol RJJ, Wondergem M. Choline PET/CT in parathyroid imaging: a systematic review. *Nucl Med Commun*. 2019;40(2):96-105. doi:10.1097/MNM.0000000000000952
9. Nichols KJ, Tronco GG, Palestro CJ. Influence of Multigland Parathyroid Disease on 99mTc-Sestamibi SPECT/CT. *Clin Nucl Med*. 2016;41(4):282. doi:10.1097/RLU.0000000000001115
10. Takumi K, Fukukura Y, Hakamada H, et al. CT features of parathyroid carcinomas: comparison with benign parathyroid lesions. *Jpn J Radiol*. 2019;37(5):380-389. doi:10.1007/s11604-019-00825-3
11. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2293-2314. doi:10.1002/jbmr.4677
12. Majcen M, Hocevar M. Surgical Options in Treating Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Radiol Oncol*. 2020;54(1):22-32. doi:10.2478/raon-2020-0010
13. Kluijfhout WP, Beninato T, Drake FT, et al. Unilateral Clearance for Primary Hyperparathyroidism in Selected Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *World J Surg*. 2016;40(12):2964-2969. doi:10.1007/s00268-016-3624-9

14. Fyrsten E, Norlén O, Hessman O, Stålberg P, Hellman P. Long-Term Surveillance of Treated Hyperparathyroidism for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Recurrence or Hypoparathyroidism? *World J Surg.* 2016;40(3):615-621. doi:10.1007/s00268-015-3297-9
15. Lew JI, Solorzano CC. Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism: State of the Art. *Surg Clin North Am.* 2009;89(5):1205-1225. doi:10.1016/j.suc.2009.06.014
16. Henry J. Minimally invasive thyroid and parathyroid surgery is not a question of length of the incision. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393(5):621-626. doi:10.1007/s00423-008-0406-3
17. BELLANTONE R, RAFFAELLI M, DE CREA C, TRAINI E, LOMBARDI CP. Minimally-invasive parathyroid surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2011;31(4):207-215.
18. Fouquet T, Germain A, Zarnegar R, et al. Totally endoscopic lateral parathyroidectomy: prospective evaluation of 200 patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(7):935-940. doi:10.1007/s00423-010-0687-1
19. 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(5):721-731. doi:10.1007/s00268-005-0312-6
20. A A, G G, N T. Robotic Parathyroid Surgery: Current Perspectives and Future Considerations. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec.* 2018;80(3-4). doi:10.1159/000488355
21. Object object. Single and multigland disease in primary hyperparathyroidism: Clinical follow-up, histopathology, and flow cytometric DNA analysis. Accessed June 29, 2023. [https://core.ac.uk/reader/43313146?utm\\_source=linkout](https://core.ac.uk/reader/43313146?utm_source=linkout)
22. Tibblin S, Bondeson AG, Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg.* 1982;195(3):245-252.
23. CHIRURGIA ENDOCRINA - Chirurgia delle paratiroidi. Accessed April 30, 2023. <https://www.chirurgia-endocrina.it/patologie-e-interventi/paratiroidi/chirurgia-delle-paratiroidi/>
24. Khan ZF, Lew JI. Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring in the Surgical Management of Sporadic Primary Hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab.* 2019;34(4):327-339. doi:10.3803/EnM.2019.34.4.327
25. Paratiroidectomia. Humanitas. Accessed May 2, 2023. <https://www.humanitas.it/cure/paratiroidectomia/>
26. Anton RC, Wheeler TM. Frozen Section of Thyroid and Parathyroid Specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129.

27. Paker M, Rn SF, Mazzawi S, Kolodner R, Ashkenazi D. Intraoperative Parathyroid Aspiration and Parathyroid Hormone Assay During Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. Published online 2017.
28. Lo CY, Chan WF, Leung P, Luk JM. Applicability of Tissue Aspirate for Quick Parathyroid Hormone Assay to Confirm Parathyroid Tissue Identity During Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 2005;140(2):146-149. doi:10.1001/archsurg.140.2.146
29. Oertli D, Richter M, Kraenzlin M, et al. Parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: Preoperative localization and routine biopsy of unaltered glands are not necessary. *Surgery*. 1995;117(4):392-396. doi:10.1016/S0039-6060(05)80058-3
30. Lamont JP, McCarty TM, Kuhn JA. Validation study of intraoperative fine-needle aspiration of parathyroid tissue with measurement of parathyroid hormone levels using the rapid intraoperative assay. *Proc Bayl Univ Med Cent*. 2005;18(3):214-216.
31. Perrier ND, Ituarte P, Kikuchi S, et al. Intraoperative Parathyroid Aspiration and Parathyroid Hormone Assay as an Alternative to Frozen Section for Tissue Identification. *World J Surg*. 2000;24(11):1319-1322. doi:10.1007/s002680010218
32. Horányi J, Duffek L, Szlávik R, Takács I, Tóth M, Romics L. Intraoperative Determination of PTH Concentrations in Fine Needle Tissue Aspirates to Identify Parathyroid Tissue During Parathyroidectomy. *World J Surg*. 2010;34(3):538-543. doi:10.1007/s00268-009-0351-5
33. Pelizzo MR, Losi A, Boschini IM, et al. Rapid intraoperative parathyroid hormone assay in fine needle aspiration for differential diagnosis in thyroid and parathyroid surgery. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(9):1313-1317. doi:10.1515/CCLM.2010.247
34. Norman J, Politz D, Browarsky I. Diagnostic Aspiration of Parathyroid Adenomas Causes Severe Fibrosis Complicating Surgery and Final Histologic Diagnosis. *Thyroid®*. 2007;17(12):1251-1255. doi:10.1089/thy.2007.0081
35. Hatami H, Mohsenifar Z, Alavi SN. The Diagnostic Accuracy of Frozen Section Compared to Permanent Section: A Single Center Study in Iran. *Iran J Pathol*. 2015;10(4):295-299.

## *Ringraziamenti*

Innanzitutto, ringrazio il mio Relatore, il Professore Michele Minuto per avermi coinvolta in questo progetto, per la disponibilità e il supporto durante tutto il percorso.

Ringrazio anche il Dottor Luca Nanni, mio correlatore.

Ringrazio i miei genitori, Fabio e Valentina, senza i quali non sarei qui in questo momento. Mi avete sempre sostenuto e supportato, non solo economicamente, in tutte le mie scelte senza mai farmi mancare nulla. Vi ringrazio della libertà che mi avete sempre concesso e per avermi fatto capire da sola quale fosse la mia strada, rimanendo sempre al mio fianco in ogni mia decisione.

Ringrazio mia sorella, Alice, per essermi sempre stata accanto. Sei una delle poche persone su cui so di poter sempre contare, la prima persona che mi viene in mente nei momenti di difficoltà, l'unica con cui so di poter sempre essere me stessa senza paura di essere giudicata.

Ringrazio tutti i miei Zii e i miei nonni, anche quelli che purtroppo non ci sono più, per il supporto e l'affetto mostratomi in questi lunghi anni.

Ringrazio Luca, Monica, Joele che mi hanno accolto nella loro famiglia e grazie ai quali anche la quarantena è risultato un periodo piacevole e divertente di cui conservo bellissimi ricordi. Ringrazio anche Marilena e Attilio che hanno sempre fatto il tifo per me.

Ringrazio le amiche di una vita, le mie Spice Girls, perché anche se purtroppo ci vediamo poco ci sono sempre state per me, a festeggiare ogni successo davanti ad un bicchiere di spritz.

Ringrazio le mie atlete e le mie colleghe allenatrici per avermi donato un posto sicuro, una valvola di sfogo senza la quale non sarei sopravvissuta questi sei anni. Ogni volta che entravo in palestra per quelle due ore tutto quello che succedeva all'esterno veniva dimenticato, eravamo solo io, degli attrezzi e delle ragazze a cui trasmettere qualcosa. Come dico sempre loro “niente è impossibile se ci credi davvero” e penso che tutta la mia vita ne sia la dimostrazione.

Ringrazio gli amici della Spiaggia, quelle persone con cui ho condiviso ogni estate da quando ne ho memoria, che purtroppo vedo ormai poco ma con i quali ho vissuto esperienze che porto nel cuore. Un ringraziamento in particolare va a Corrado che riesce sempre a strapparmi un sorriso anche nei momenti peggiori.

Ringrazio la mia seconda famiglia, Luca, Ele e Marta, con i quali ho condiviso questi sei anni, vi ringrazio per la vostra pazienza nei confronti della mia sbadataggine, per esserci sempre stati nei momenti di felicità e anche in quelli di dolore, per le serate film, le cene insieme, le chiacchierate, le serate in macchina a cantare Mulan diretti verso Genova, e per tutta la felicità che mi avete donato. Non so come avrei fatto senza di voi.

Ringrazio quelle persone con cui ho condiviso tutto questo, persone incontrate per caso il primo giorno e con le quali ho vissuto questi sei anni meravigliosi. A tutti quelli che mi chiedono come ho fatto a sopravvivere questi sei anni, rispondo che probabilmente sono stati gli anni migliori della mia vita e se potessi ricomincerei tutto da capo, tornando a sedermi, quel fatidico primo giorno, negli ultimi posti dell'aula uno del Saiwa.

Ringrazio questi sei anni, che mi hanno fatto crescere non solo professionalmente ma anche come persona, mi hanno insegnato a lottare per quello in cui credo, mi hanno insegnato che i successi non servono a nulla se non hai qualcuno con cui dividerli, che purtroppo le delusioni non possono essere evitate ma possono essere superate se hai accanto le persone giuste. Quindi ringrazio tutte le persone che mi sono state accanto, chi c'era già prima e chi è arrivato dopo, ognuno di voi ha contribuito a rendermi la persona che sono oggi.

Infine, ringrazio Samuel, per essermi stato accanto in cinque di questi sei anni, per avermi ascoltato ripetere ininterrottamente, per avermi sempre incoraggiato a dare il massimo e per aver sempre creduto in me anche quando non ci riuscivo nemmeno io. Grazie per avermi insegnato a vivere la vita con più leggerezza. Quella maledetta formichina alla fine è riuscita a laurearsi.