

Il trattamento chirurgico dell'iperparatiroidismo nel paziente uremico

Ruolo attuale della paratiroidectomia: aspetti epidemiologici e nuove acquisizioni

F. Malberti

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Istituti Ospitalieri, Cremona



Indicazioni alla paratiroidectomia

Nei testi "classici" i criteri che facevano porre indicazione alla paratiroidectomia (PTx), erano la presenza di livelli di paratormone (PTH) elevati associati a uno dei seguenti criteri (1, 2):

a) Ipercalcemia persistente
b) Prurito intrattabile
c) Calcificazioni extrascheletriche progressive
d) Osteopatia evolutiva (sintomatologia dolorosa, fratture)
e) Calcificassi.

Le Linee Guida K/DOQI del 2003 raccomandano la PTx in pazienti con iperparatiroidismo (IP) severo (PTH intatto >800 pg/mL) associato a iperfosforemia e/o ipercalcemia refrattari alla terapia medica (3). Le Linee Guida italiane del 2003 (4) pongono l'indicazione alla PTx in caso di fallimento del trattamento medico e comunque in presenza di PTH elevato (>1000 pg/mL) associato a ipercalcemia/ipерfosforemia e/o a sintomi clinici (prurito, dolori ossei, calcifilassi).

Le raccomandazioni delle Linee Guida italiane e delle K/DOQI si basano su "opinioni" e non sono supportate da evidenza scientifica. In genere, quando i pazienti con IP secondario presentano sintomi clinici hanno un iper-

paratiroidismo (IP) avanzato e di lunga durata che, spesso, ha già determinato lesioni irreversibili (calcificazioni vascolari, deformazioni ossee). Per questo motivo alcuni Autori, già negli anni Novanta, avevano sostenuto l'opportunità di ricorrere alla PTx in una fase più precoce (5).

La recente introduzione in commercio del cinacalcet ha migliorato le possibilità di trattamento medico dell'IP, riducendo la necessità di PTx (6). Il cinacalcet, infatti, rispetto alla terapia tradizionale con metaboliti della vitamina D, riduce significativamente il PTH senza dare ipercalcemia. Nello studio di Block GA, et al (7) il trattamento con cinacalcet riduceva il PTH del 38% (in media da 643 a 374 pg/mL) con una contemporanea riduzione della calcemia del 6.8% (in media da 9.9 a 9.2 mg/dL). Il 43% dei pazienti raggiungeva un PTH <250 pg/mL. In un altro studio, il 40-68% dei pazienti trattati con cinacalcet raggiungeva i singoli target K/DOQI per PTH, calcemia, fosforemia e prodotto calcio-fosforo (CaxP) rispetto a una percentuale modesta nel gruppo di controllo (8). Il target combinato per PTH e CaxP veniva ottenuto nel 40% dei trattati rispetto a circa il 6% del gruppo di controllo (8).

Anche se con l'utilizzo del cinacalcet le possibilità di controllo dell'IP con la sola terapia medica sono nettamente aumentate, le indicazioni all'intervento chirurgico rimangono valide nel caso in cui i pazienti non siano responsivi alla terapia medica. Personalmente ritengo che l'intervento sia opportuno nei pazienti affetti da IP severo

che non rispondono alla terapia con cinacalcet associato a metaboliti attivi della vitamina D. Se, dopo 8-12 mesi di terapia, il PTH non si riduce entro i target K/DOQI e persiste un prodotto CaxP elevato (>55 mg/dL), è auspicabile ricorrere alla PTx piuttosto che esporre il paziente per lungo tempo ai rischi derivanti dalla persistenza di tali alterazioni del metabolismo calcio-fosforico. È stato infatti documentato da parecchi studi che l'iperfosforemia, l'ipercalcemia, l'elevazione del prodotto CaxP e gli elevati livelli di PTH sono importanti fattori di rischio di mortalità nei pazienti in dialisi (9-14). Nello studio di Melamed et al (13) su 1007 pazienti incidenti in dialisi (inizio del trattamento dialitico tra il 1995 e il 1998, follow-up mediano di 2.5 anni), la persistenza nel tempo di un PTH nel quartile più elevato (>308 pg/mL) si associava a un rischio di mortalità significativamente maggiore (RR 1.68) rispetto ai pazienti con PTH nel range considerato ottimale (quartile 160-308 pg/mL). I pazienti con PTH nel quartile inferiore (PTH <76 pg/mL) avevano, invece, un rischio di mortalità inferiore del 35% rispetto ai pazienti con PTH nel range delle K/DOQI.

Aspetti epidemiologici

Pochi studi hanno valutato la frequenza della PTx nella popolazione uremica. Gli studi più recenti e con casistica ampia sono quelli del Registro Lombardo (15) e del Registro Americano USRDS (United States Renal Database System) (16). La prevalenza di PTx in Lombardia al 31 dicembre 1996, in 7371 pazienti con trapianto renale funzionante o in trattamento dialitico, era del 5.5% e aumentava con l'età dialitica (9.2% nei pazienti con 10-15 anni di dialisi, 20.8% in quelli con 16-20 anni di dialisi) (15). L'incidenza di PTx (nuovi casi) in 10 591 pazienti che avevano iniziato il trattamento dialitico tra il 1983 e il 1996 era di 5.2 per 1000 pazienti per anno e aumentava con la durata dell'uremia (da 3 casi/1000 pazienti per anno, nei pazienti con età dialitica inferiore a 5 anni, a 30 casi/1000 pazienti per anno, nei pazienti con 10-14 anni di dialisi) (15). In base ai dati del Registro Lombardo non si documentava una riduzione nella frequenza di PTx nei pazienti che avevano iniziato la dialisi tra il 1990 e il 1992, rispetto ai pazienti che avevano iniziato la dialisi tra il 1983 e il 1985 (15). Kestenbaum et al (16) hanno valutato la prevalenza di PTx in 779 724 pazienti in trattamento dialitico negli Stati Uniti tra il 1990 e il 1999. La frequenza media di PTx era del 7.1 per 1000 pazienti per anno (superiore a quella Lombardia che era del 5.5) e si riduceva del 30% tra il 1995 e il 1999. Gli Autori ipotizzavano che la riduzione della necessità di PTx alla fine degli anni Novanta era l'effetto dell'efficacia della terapia medica nel controllo dell'IP. Sia nello studio del Registro Lombardo che in quello del Re-

gistro Americano i fattori di rischio per la PTx erano l'età giovane, il sesso femminile, l'assenza di diabete, e il trattamento dialitico peritoneale (15, 16). Non vi sono dati epidemiologici relativi agli anni seguenti l'introduzione in commercio del cinacalcet. Lo studio di Cunningham J. et al (6) documenta una minor necessità di PTx nei pazienti trattati con cinacalcet rispetto a quelli trattati con terapia tradizionale, ma la casistica studiata era relativamente poco numerosa e aveva un breve follow-up.

Sopravvivenza dopo paratiroidectomia

Diversi studi hanno valutato la mortalità immediata post-operatoria della PTx e la sopravvivenza a lungo termine. Si tratta, tuttavia, di studi monocentrici su casistiche relativamente piccole. Lo studio più importante è quello di Kestenbaum et al (17) relativo a 4558 pazienti dializzati sottoposti al primo intervento di PTx negli Stati Uniti tra il 1988 e il 1999. L'età media dei pazienti era 47 ± 15 anni. Per ogni singolo paziente in dialisi sottoposto a PTx veniva selezionato un paziente "controllo" con caratteristiche simili (età anagrafica e dialitica, sesso, razza, nefropatia, modalità dialitica), utilizzando come fonte l'USRDS. Il follow-up durava fino al 31 dicembre 2001. La durata mediana del ricovero per PTx era 7 giorni. La mortalità nei primi 30 giorni post-PTx era del 3.1% (vs 1.2% dei controlli, $p < 0.001$) e rimaneva più elevata fino a 90 giorni. A partire dal primo anno post-PTx il rischio relativo di mortalità era del 15% inferiore nei pazienti sottoposti a PTx. La sopravvivenza mediana era di 53.4 mesi nel gruppo con PTx vs 46.8 mesi nei controlli. Lo studio ha il pregio di valutare una grossa casistica che coinvolge tutti i Centri Medicare americani, ma ha il limite di non aver esaminato i dati del metabolismo calcio-fosforo, i livelli di PTH nel tempo e di non aver corretto i risultati per la presenza di altre comorbilità oltre al diabete.

Paratiroidectomia versus cinacalcet: analisi dei costi e dell'efficacia

Recentemente è stata fatta un'analisi di confronto sui costi/efficacia della PTx rispetto alla terapia con cinacalcet (18). Lo studio ha preso in considerazione i pazienti in trattamento dialitico sottoposti a PTx nel 2001 negli USA ($n=2692$, età media 43 anni, età dialitica 7.2 anni) e un gruppo di pazienti trattato con cinacalcet nello stesso periodo con caratteristiche anagrafiche e cliniche simili, estratti dall'USRDS. Il follow-up durava fino al 1° dicembre 2003. Nell'analisi sono state fatte diverse assunzioni relativamente ai costi della terapia chirurgica e medica e delle complicanze da esse derivanti. Per i costi della terapia con cinacalcet venivano considerati quelli sostenuti dalla far-

macchia ospedaliera nel novembre 2005 (318 \$ al mese per un dosaggio di 30 mg/die). I costi della PTx erano in media di 4386 \$ (range 2000-10 000) ed erano ricavati dai rimborsi ottenuti dal Medicare per gli interventi di PTx effettuati nel novembre 2005. Per l'incidenza delle complicanze della PTx gli Autori si sono basati sui dati della letteratura (17, 19) e l'intervento è stato considerato efficace nel 88% dei casi (20). Per i costi conseguenti alle complicanze sono stati considerati i dati del Medicare. L'efficacia dei trattamenti è stata valutata come QALY (= aspettativa di vita x indice di utilità). L'indice di utilità era un valore tra 0 e 1, in cui 1 corrispondeva a un soggetto sano, mentre a un paziente in dialisi veniva assegnato in media un valore pari a 0.5 (range 0.45-0.79 in relazione ad età ed altri fattori). L'indice di utilità variava in relazione al beneficio o al danno conseguente alle terapie. Anche l'aspettativa di vita variava (aumentava del 15%) nel caso in cui la terapia medica o chirurgica riusciva a controllare l'IP. In caso di PTx efficace l'aspettativa di vita del singolo paziente aumentava del 15% (dato ricavato dalla letteratura) (17) e aumentava anche l'indice di utilità e, di conseguenza, il QALY. I risultati dello studio documentavano che la PTx è meno costosa e ha un minor costo/efficacia rispetto alla terapia con cinacalcet nel lungo termine. Il cinacalcet ha un rapporto costo/efficacia migliore rispetto alla PTx se il paziente rimane in trattamento dialitico per meno di 7-8 mesi. Se, invece di considerare i costi medi dei due trattamenti, si fa un'analisi dei costi in cui viene computato il costo massimo osservato per la PTx e il costo minimo avuto con la terapia con cinacalcet, il "break-even time" si sposta a 15-16 mesi. Secondo gli Autori, quindi, il cinacalcet è vantaggioso, rispetto alla PTx, nei pazienti con rischio operatorio molto elevato e nei pazienti con possibilità di trapianto renale entro l'anno. Limiti dello studio sono alcune assunzioni prese dalla letteratura (quali la percentuale di successo della PTx o l'incidenza di complicanze) che possono in realtà variare da un Centro all'altro, il non aver considerato i costi di alcuni farmaci (chelanti del fosforo, derivati della vitamina D) e la mancanza di dati sugli effetti della terapia a lungo termine con cinacalcet (non è noto se possa dare una minor mortalità e morbilità).

Procedure chirurgiche

Due sono le procedure chirurgiche più utilizzate: la PTx subtotale e la totale con autotrapianto. Nella PTx subtotale una piccola porzione (40 g circa) di una paratiroide (generalmente la paratiroide più piccola o quella con minor aspetti macroscopici di nodularità) viene lasciata *in situ* evitando di danneggiare il polo vascolare. In genere viene posizionata una clip metallica in modo da facilitare il reperimento della ghiandola residua in caso di

recidiva. La PTx totale con autotrapianto prevede l'impianto di piccole fettine di una delle ghiandole in tasche create nel muscolo flessore dell'avambraccio. Con entrambe le metodiche vi è un rischio di recidiva dell'IP. Per tale motivo, in alcuni pazienti, in caso di riscontro di 4 paratiroidi voluminose e con aspetto macroscopico suggestivo di iperplasia nodulare, si ricorre alla PTx totale (senza autotrapianto). Alcuni Centri eseguono di routine anche la timectomia per via cervicale già nel primo intervento di PTx allo scopo di ridurre sia il rischio di insuccesso sia il rischio di recidiva.

Risultati della PTx

Tra le casistiche più grosse segnaliamo quelle giapponesi (21, 22), in cui la procedura di routine prevede la PTx totale con rimozione del timo per via cervicale e autotrapianto di 30 fettine (di 1 x 1 x 3 mm) di una paratiroide in tasche poste nei muscoli dell'avambraccio. L'autotrapianto viene considerato funzionante se vi è un gradiente >1.5 tra le vene dei due avambracci 2-4 settimane post-PTx. Nella casistica di Tominaga et al (22) su 1053 PTx venivano riscontrate ghiandole soprannumerarie nel 12.2% dei pazienti. Il 46% delle ghiandole soprannumerarie erano situate in sede timica di cui 2/3 riconoscibili solo microscopicamente. L'incidenza di IP persistente (PTH > 60 pg/mL nei giorni immediatamente successivi alla PTx) era del 4.3% e 1/3 di questi pazienti richiedeva un secondo intervento di PTx per controllare l'IP. Nel 70% dei casi sottoposti al secondo intervento la causa dell'IP era una paratiroide soprannumeraria mediastinica. Nella Figura 1 è riportata l'incidenza di com-

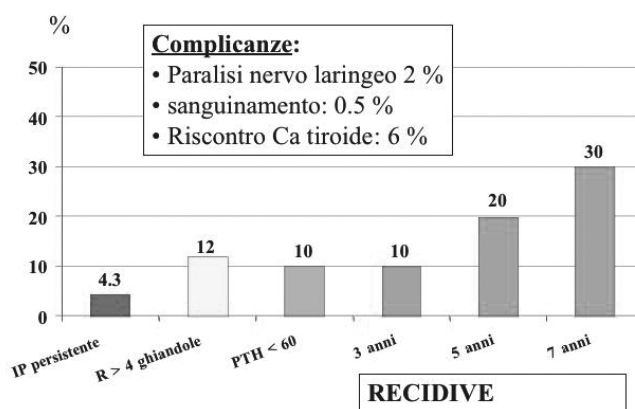


Fig. 1 - Complicanze operatorie, persistenza di IP (PTH >60 pg/mL post-PTx), percentuale di casi con rimozione di più di 4 ghiandole, incidenza di ipoparatiroidismo (PTH <60 pg/mL a 10 anni) e incidenza di recidive nel tempo nella casistica (1053 PTx totali con autotrapianto) di Tominaga Y et al (22).

plicanze e di recidiva di IP nella casistica di Tominaga et al (22). La recidiva di IP era del 10% a 3 anni e del 20 % a 5 anni dalla PTx, e la causa era, nella maggior parte dei casi, l'iperfunzione dell'autotrapianto. Nella casistica di Jofrè et al (23), su 129 PTx totali con autotrapianto, dopo 3 anni si aveva un'incidenza di recidiva del 16% dovuta a iperfunzione dell'autotrapianto. Nel 60% di questi pazienti era necessario un intervento di rimozione dell'autoinnesto per controllare l'IP.

Nella casistica di Pattou et al (24) viene riportato il follow-up di 260 PTx di cui 226 subtotali, 32 totali con autotrapianto e 2 totali. In 230 casi veniva anche eseguita la timestomia per via cervicale (facendo risalire il timo con una trazione sul legamento tiroideo). L'incidenza di IP persistente era del 4.4% nella PTx subtotale e del 3.1% in quella totale con autotrapianto. L'IP persistente post PTx era controllato con la terapia medica nel 30% di questi casi, mentre il rimanente 70% richiedeva un secondo intervento di PTx. Nel secondo intervento la causa di IP era una ghiandola soprannumeraria (non trovata nel primo intervento) nel 50% dei casi, l'iperfunzione dell'autotrapianto o della ghiandola lasciata in sede (intervento subtotale) nel 25% dei casi e la mancata rimozione di una ghiandola (PTx parziale nel primo intervento) nel rimanente 25% dei casi. Nella Figura 2 sono riassunti i dati relativi alla persistenza di IP e all'incidenza di recidive nella casistica di Pattou et al (24). In un follow-up medio di 5 anni la recidiva di IP era complessivamente del 13%, ma era molto maggiore nei pazienti con PTx totale con autotrapianto (il 43.7% vs 8.8% nei pazienti con PTx subtotale). Nei pazienti con PTx totale con autotrapianto la recidiva di IP era dovuta nel 70% dei casi a iperfunzione dell'autotrapianto. Le recidive erano inoltre più

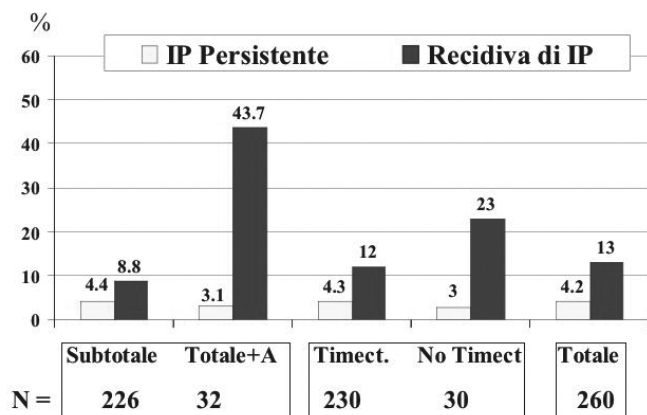


Fig. 2 - Persistenza di IP e frequenza di recidive nella casistica di Pattou FN et al (24) in relazione al tipo di PTx e all'esecuzione o meno della timestomia per via cervicale in occasione della PTx.

frequenti nei pazienti in cui non era stata effettuata la timestomia (25% vs 12%). Complessivamente il 32% dei casi di IP persistente o di recidiva era dovuto a una ghiandola soprannumeraria. Per tale motivo gli Autori (24) raccomandano la rimozione del timo già nel primo intervento.

In una recente metanalisi Richards et al (19) hanno esaminato 53 casistiche relative a 501 pazienti sottoposti a un secondo intervento di PTx per IP persistente o recidivante. La recidiva era più frequente nella PTx con autotrapianto che nella PTx subtotale. Nei 365 pazienti con PTx con autotrapianto che erano stati sottoposti a un secondo intervento, la causa di recidiva era dovuta nel 66% dei casi a iperfunzione dell'autotrapianto, nel 19% dei casi a una ghiandola soprannumeraria e nel 8% dei casi a una rimozione incompleta nel primo intervento. I riscontri operatori al secondo intervento sono riassunti nella Figura 3. Bisogna sottolineare che, anche se la recidiva di IP da iperfunzione dell'autotrapianto richiede un intervento chirurgico teoricamente meno invasivo e relativamente semplice (rimozione del tessuto paratiroideo nel muscolo dell'avambraccio), non è infrequente l'insuccesso chirurgico per disseminazione del tessuto paratiroideo nei muscoli dell'avambraccio (24-27).

Dato che la persistenza o la recidiva di IP è spesso dovuta a ghiandole soprannumerarie (21, 22, 24, 25) è im-

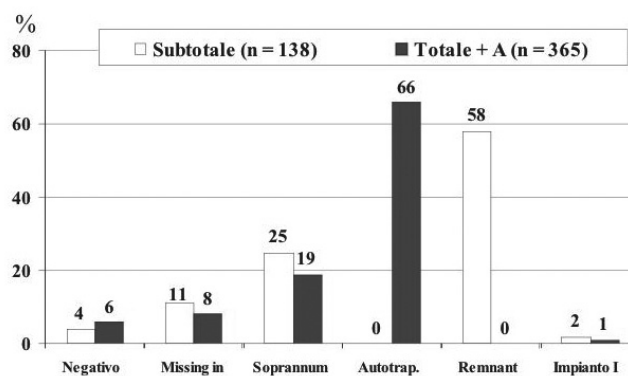


Fig. 3 - Riscontri operatori in occasione del secondo intervento di PTx per IP persistente o recidivante (25). Negativo = esplorazione negativa; Missing in situ = ghiandola non reperita nel primo intervento (che quindi era stato parziale); Soprannum = riscontro di una o più ghiandole soprannumerarie; Autotrap = iperfunzione dell'autotrapianto; Remnant = iperfunzione della ghiandola lasciata in sede durante la PTx subtotale; Impianto I = iperfunzione di isole di cellule paratiroidee lasciate inavvertitamente nel collo in occasione del primo intervento.

portante già nel primo intervento individuare tutte le ghiandole paratiroidee. Idealmente la conferma di una rimozione efficace delle paratiroidi può essere ottenuta utilizzando il **dosaggio intraoperatorio del PTH**. In caso di intervento efficace il PTH dovrebbe ridursi del 75-85% rispetto ai valori pre-intervento (28-30). Il dosaggio va effettuato dopo almeno 10 minuti dalla rimozione dell'ultima paratiroide.

Casistica personale

Tra il 1990 e il 2000 sono state effettuate, in collaborazione con la Divisione di Otorinolaringoiatria dell'A.O. di Lodi, 87 PTx in pazienti con IP secondario. Il primo intervento è risultato efficace (PTH <100 pg/mL nei giorni successivi alla PTx) nel 87% dei casi. Su 11 pazienti con IP persistente post-PTx, 6 pazienti sono stati con successo sottoposti a un secondo intervento. Abbiamo valutato nel tempo la funzione paratiroidea degli 82 pazienti sottoposti a una PTx efficace. Il follow-up mediano era di 39 mesi (range 8-143 mesi). La PTx era stata subtotala in 18 pazienti (22% dei casi), totale con autotrapianto in 22 (27%) e totale in 42 (51%). Nella Figura 4 è riassunta la funzione paratiroidea dei pazienti alla fine del follow-up in relazione al tipo di intervento chirurgico. Complessivamente vi è stata una recidiva (PTH >200 pg/mL) nel 8.5% dei casi (7 pazienti). Tuttavia, in tutti i casi l'IP è stato

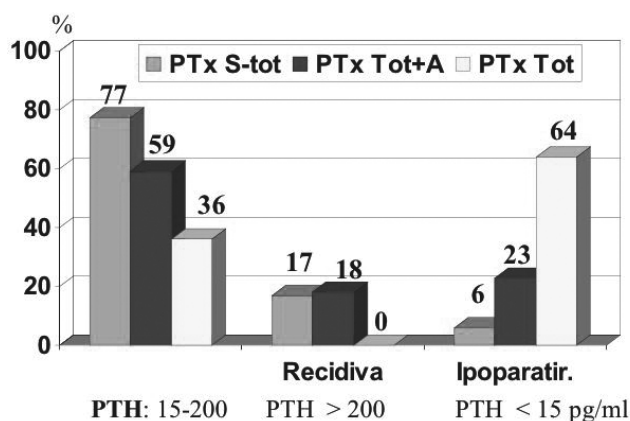


Fig. 4 - Funzione paratiroidea a fine follow-up (mediana 39 mesi, range 8-143 mesi) nella casistica personale relativa a 82 pazienti sottoposti a una PTx efficace tra il gennaio 1990 e l'agosto 2000 presso la Divisione di Otorinolaringoiatria dell'A.O. di Lodi. È stata definita recidiva il riscontro di PTH >200 pg/mL. Tutti i casi di recidiva sono stati controllati dalla terapia medica e non hanno richiesto un secondo intervento di PTx. Si è definito ipoparatiroidismo la persistenza di PTH <15 pg/mL nel tempo.

controllato dalla terapia medica. Da notare che nel 36% dei casi di PTx totale (rimozione di 4 ghiandole documentata istologicamente) si è comunque sviluppata una certa funzione paratiroidea nel tempo (PTH >15 pg/mL), verosimilmente dovuta a ghiandole soprannumerarie o a residui di tessuto paratiroideo non rimossi durante la PTx.

Raccomandazioni pre-PTx

Prima della PTx è importante escludere la presenza d'accumulo osseo di alluminio, che favorisce lo sviluppo di osteomalacia, specie quando, dopo PTx, si ha riduzione del turn-over osseo. Nei pazienti esposti all'alluminio, prima della PTx, va dosata l'alluminemia, eseguito il test alla desferriossamiana, ed eventualmente anche la biopsia ossea. Nel caso in cui venga accertato un accumulo osseo d'alluminio, la PTx va fatta precedere da alcuni mesi di terapia con desferriossamiana (3, 4).

Come ridurre il rischio di insuccesso chirurgico

Adeguate indagini diagnostiche pre-operatorie. Dato che il 30% circa dei casi di recidiva o persistenza di PTx dopo il primo intervento è causato dall'iperfunzione di una ghiandola soprannumeraria (22, 24), prima della PTx è importante, oltre all'ecografia del collo, eseguire anche la scintigrafia con tecnezio sestamibi. Una scintigrafia correttamente eseguita è in grado di evidenziare circa l'80% delle ghiandole soprannumerarie (31), la cui sede più frequente è il timo (in sede spesso aggregevoli per via cervicale) e, in secondo luogo, il mediastino (21, 22, 24).

Utilizzo del dosaggio del PTH intraoperatorio. Consente di valutare se la rimozione della massa paratiroidea iperfunzionante è stata adeguata (27-30). Nel caso in cui, dopo 10 minuti dalla rimozione della quarta paratiroide, i livelli di PTH rimanessero elevati (caduta rispetto a pre-PTx <70%) è consigliabile ricorrere alla timectomia per via cervicale ed esplorare le guaine carotidee (22, 24).

Attenta valutazione della porzione di paratiroide da autoimpiantare nei muscoli dell'avambraccio (PTx totale) o lasciare in sede (in caso di PTx subtotala). L'impianto (o la mancata rimozione) di tessuto paratiroideo con iperplasia nodulare espone ad alto rischio di recidiva di IP nel tempo. Nella PTx totale con autotrapianto è stata segnalata la disseminazione nei muscoli con impossibilità di ottenere il controllo dell'IP anche con un intervento in sede di autoinnesto (24-26).

Indirizzo degli Autori:

Dr. Fabio Malberti
Divisione di Nefrologia e Dialisi
Istituti Ospitalieri
Largo Priori 1
26100 Cremona
f.malberti.aioc@e-cremona.it

Bibliografia

1. Coburn JW, Llach F. Renal osteodystrophy and maintenance dialysis. In: Drucker W, Parsons FM, Maher JF, Eds. Replacement of renal function by dialysis. Martinus Nijhoff Publishers, Dordrecht, 1990; 679-711.
2. Llach F, Bover J. Renal osteodystrophies. In: Brenner BM (Ed). The kidney. WB Saunders Company, Philadelphia, 2000; 2103-86.
3. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1-201.
4. Messa P, et al. Linee guida osteodistrofia renale. *Giorn Ital Nefrol* 2003, 24(Suppl): S83-95.
5. Ritz E. Early parathyroidectomy should be considered as the first choice. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1819-21.
6. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005, 68: 1793-1800.
7. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroid in patients receiving hemodialysis. *N. Engl J Med* 2004, 350: 1516-25.
8. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005, 67: 760-771.
9. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis*. 1998; 31: 607-17.
10. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphorus product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-38.
11. Rodriguez-Benot A, Martin-Malo A, Alvarez-Lara A, Rodriguez M, Aljama P. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46: 68-77.
12. Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005, 67: 1179-87.
13. Melamed ML, Eustace Ja, Plantinga L, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: A longitudinal study. *Kidney Int* 2006, 70: 351-7.
14. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone-disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006, 70: 771-80.
15. Malberti F, Marcelli D, Conte F, et al. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1242-8.
16. Kestenbaum B, Seliger SL, Gillen DL, et al. Parathyroidectomy rates among United States dialysis patients: 1990-1999. *Kidney Int* 2004, 65: 282-8.
17. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz M, et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int* 2004, 66: 2010-16.
18. Narayan R, Perkins RM, Berbano EP, et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet hydrochloride-Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki E, et al. Operative treatment medical therapy in the management of hyperparathyroidism in ESRD: A cost utility analysis. *Am J Kidney Dis* 2007, 49: 801-13.
19. Richards ML, Wormuth J, Bingener J, Sirinek K. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: Is there an optimal operative management? *Surgery* 2006; 139: 174-80.
20. Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki E, et al. Operative treatment of renal autonomous hyperparathyroidism: Cause of persistent or recurrent disease. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 387: 348-54.
21. Numano M, Tominaga Y, Uchida K et al. Surgical significance of supernumerary parathyroid glands in renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 1998; 22: 1098-1103.
22. Tominaga Y, Uchida K, Haba T et al. More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001; 38,

- 1(Suppl.): S168-71.
23. Jofrè R, Lopez Gomez JM, Menarguez J et al. Parathyroidectomy: whom and when ? *Kidney Int* 2003, 85(Suppl): 100.
 24. Pattou FN, Pellissier LC, Noel C, Wambergue F, Huglo DG, Proye CA. Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2000, 24: 1330-4.
 25. Punch JD, Thompson NW, Merion RM. Subtotal parathyroidectomy in dialysis-dependent and post-renal transplant patients. A 25-year single-center experience. *Arch Surg* 1995; 130: 538-43.
 26. Ellis HA. Fate of long-term parathyroid autografts in patients with chronic renal failure treated by PTx: A histopathological study of autografts, parathyroid glands and bone. *Histopatol* 1988; 13: 289-309.
 27. Clary BM, Garner SC, Leight GS. Intraoperative parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 1997, 122: 1034-8.
 28. Richards ML, Grant CS. Current application of intraoperative parathyroid hormone assay in parathyroid surgery. *Am Surgery* 2007; 73: 311-7.
 29. Thanasoulis L, Bingener J, Sirinek K, Richards ML. A successful application of the intraoperative parathyroid hormone assay (IOPTH) in tertiary hyperparathyroidism. *Am Surg* 2007; 3: 281-3.
 30. Hausteil SV, Mack E, Starling J, Chen H. The role of intraoperative parathyroid hormone esting in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery* 2005; 138: 1066-77.
 31. Takebayashi S, Hidai H, Chiba T, et al. Hyperfunctional parathyroid glands with 99mTC-MIBI scan: semiquantitative analysis correlated with histologic findings. *J Nucl Med* 1999; 40: 1792-97.