

ภาวะฮอร์โมนต่อมพาราไทรอยด์สูงที่ยังคงอยู่ และที่กลับเป็นซ้ำ (Persistent and recurrent hyperparathyroidism)

ผศ.นพ.รังชัย ศุภโรยอิน

สาขาวิชาศัลยศาสตร์เต้านมและต่อมไร้ท่อ

ภาวะฮอร์โมนต่อมพาราไทรอยด์สูงที่ยังคงอยู่ (persistent primary hyperparathyroidism(P-PHPT)) มีคำจำกัดความ คือ ภาวะแคลเซียมสูงในเลือด (hypercalcemia) ในระยะเวลา 6 เดือนหลังการผ่าตัดสำหรับ PHPT ในขณะที่ภาวะฮอร์โมนต่อมพาราไทรอยด์สูงที่กลับเป็นซ้ำ (recurrent primary hyperparathyroidism (R-PHPT)) มีคำจำกัดความคือ ภาวะแคลเซียมสูงในเลือดที่กลับเป็นซ้ำ ภายหลังจากที่แคลเซียมในเลือดเคยปกติจากการผ่าตัด PHPT อย่างน้อย 6 เดือน¹ โดยปกติแล้วผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะ P-PHPT ในไม่ช้าหลังจากการผ่าตัด แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีภาวะ R-PHPT มักได้รับการวินิจฉัยภายหลังจาก 6 เดือนไปแล้ว อัตราการเกิดของภาวะ P-PHPT หรือ R-PHPT ในช่วง ค.ศ. 1990 พบได้ประมาณร้อยละ 30 แม้ว่าในปัจจุบันจะมีความก้าวหน้าในการศัลยกรรมทางรังสีวินิจฉัยของต่อมพาราไทรอยด์ก่อนผ่าตัด และเทคนิคของการผ่าตัด แต่ภาวะ P-PHPT และ R-PHPT ยังคงเกิดขึ้นร้อยละ 2.5-5 ของภาวะ PHPT ที่ไม่ได้มีสาเหตุจากความบกพร่องทางกรรมพันธุ์ (sporadic PHPT)^{2,3} ก่อนที่จะพิจารณาการผ่าตัดอีกครั้ง ศัลยแพทย์จะต้องยืนยันการวินิจฉัยภาวะ PHPT ให้ได้ก่อน จากนั้นจึงวางแผนการจัดการที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเกี่ยวกับผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้ และความเสี่ยงในการผ่าตัดซ้ำ ซึ่งได้แก่ ภาวะแคลเซียมต่ำในเลือดถาวร (permanent hypocalcemia) และการบาดเจ็บต่อเส้นประสาทรีเคอร์เรนต์ ลาริงเจียล (recurrent laryngeal nerve (RLN) palsy) เนื้องอกต่อมเดียว(adenoma) พบได้ประมาณร้อยละ 68 ส่วนกรณีที่ต้องพาราไทรอยด์มีความผิดปกติหลายต่อม พบได้ประมาณร้อยละ 28 และมะเร็งต่อมพาราไทรอยด์พบได้ประมาณร้อยละ 3 สาเหตุอื่นๆ ซึ่งพบน้อยกว่าร้อยละ 1 ได้แก่ การที่มีปุ่มเล็กๆ (nodules) ของเนื้อเยื่อพาราไทรอยด์ที่ทำหน้าที่เกิน กระจายอยู่ในเนื้อเยื่ออ่อนของคอหรือในบริเวณทรวงอก (parathyromatosis) และการกลับเป็นซ้ำของเนื้อเยื่อต่อมพาราไทรอยด์ที่ปลูกถ่ายไว้ (graft recurrence)⁴ สำหรับอัตราการหายจากภาวะ P-PHPT หรือ R-PHPT ในสถาบันที่มีความชำนาญนั้นสูงถึงร้อยละ 93-97^{5,6}

การวินิจฉัยภาวะฮอร์โมนต่อมพาราไทรอยด์สูงที่ยังคงอยู่ และที่กลับเป็นซ้ำ

PHPT มีลักษณะคือ มีการเพิ่มขึ้นของระดับแคลเซียมทั้งหมด รวมกับระดับที่เพิ่มขึ้นของฮอร์โมนต่อมพาราไทรอยด์ (parathormone (PTH)) โดยที่ไม่มีภาวะขาดวิตามินดี และไม่มีภาวะแคลเซียมต่ำในปัสสาวะ(hypocalciuria) ก่อนที่จะมีการผ่าตัดซ้ำสำหรับภาวะ P-PHPT หรือ R-PHPT ศัลยแพทย์จะต้องยืนยันการวินิจฉัยภาวะ PHPT ให้ได้ก่อน เนื่องจากมีรายงานว่าร้อยละ 2-10 ของความล้มเหลวในการผ่าตัดอาจเกิดจากการวินิจฉัยที่ไม่ถูกต้อง⁷ การวินิจฉัยแยกโรคหลักๆของ PHPT คือภาวะฮอร์โมนต่อมพาราไทรอยด์สูงที่เกี่ยวข้องกับการขาดวิตามินดี ความผิดปกติของไต และโรคทางกรรมพันธุ์ที่ทำให้มีการขับแคลเซียมออกจากปัสสาวะลดลง (benign familial hypocalciuric hypercalcemia (BFHH)) ซึ่งจะไม่ขอกกล่าวในที่นี้

เมื่อวินิจฉัย PHPT ได้แล้ว ต้องทำการแยก P-PHPT ออกจากการที่มีระดับฮอร์โมนต่อมพาราไทรอยด์ในเลือดสูง (hyperparathormonemia) แต่มีระดับแคลเซียมในเลือดปกติหรือต่ำ Wang และคณะรายงานว่า ร้อยละ 15 ของผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด PHPT ยังคงมีระดับฮอร์โมนต่อมพาราไทรอยด์ในเลือดสูงหลังผ่าตัด ซึ่งร้อยละ 66 มีระดับแคลเซียมในเลือดปกติ⁸ ระดับที่เพิ่มขึ้นในเลือดของฮอร์โมนต่อมพาราไทรอยด์นี้ อาจจะเป็นสัญญาณแรกของ P-PHPT แต่ก็อาจจะเป็นกระบวนการปรับตัวเนื่องจากภาวะขาดวิตามินดีหรือภาวะไตวายก็เป็นได้ ภาวะขาดวิตามินดีพบได้ร้อยละ 4.7 ของผู้ป่วยที่มี R-PHPT หรือ P-PHPT ซึ่งผู้ป่วยควรได้รับการตรวจหาอย่างละเอียด ภาวะไตวายก็มีการศึกษาที่ยืนยันว่า สามารถทำให้ผู้ป่วยหลังผ่าตัดยังมีระดับฮอร์โมนต่อมพาราไทรอยด์ในเลือดสูง⁹ ระดับที่เพิ่มขึ้นในเลือดของฮอร์โมนต่อมพาราไทรอยด์ ยังอาจเป็นผลมาจากกระบวนการคืนแร่ธาตุกลับสู่กระดูก (bone remineralization) เนื่องจากกลุ่มอาการกระดูกหิว (hungry bone syndrome) ซึ่งสามารถนำไปสู่การกระตุ้นอย่างมากของเนื้อเยื่อพาราไทรอยด์ที่เหลืออยู่ก็เป็นได้ และแม้ว่าการที่มีระดับฮอร์โมนต่อมพาราไทรอยด์ในเลือดสูง อาจจะเป็นสัญญาณแรกของ P-PHPT และ R-PHPT แต่ก็เป็นการยากที่จะประเมินว่า จะมีผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนต่อมพาราไทรอยด์ในเลือดสูงสักกี่คน ที่จะพัฒนาต่อไปจนเกิดเป็น P-PHPT หรือ R-PHPT และจะต้องติดตามระดับฮอร์โมนต่อมพาราไทรอยด์ในเลือดไปนานเท่าไร ดังนั้นหากผู้ป่วยไม่มีภาวะขาดวิตามินดีหรือภาวะไตวาย

จะต้องติดตามผู้ป่วยด้วยการตรวจเลือดหาระดับของแคลเซียม ฮอโมนต่อมพาราไทรอยด์ วิตามินดี ครีเอตินิน และระดับของแคลเซียมในปัสสาวะอยู่เป็นระยะ ไม่มีแนวปฏิบัติเกี่ยวกับวิธีการติดตามผู้ป่วยเหล่านี้ แต่ควรมีการตรวจสอบระดับของแคลเซียม และฮอโมนต่อมพาราไทรอยด์ในเลือดเป็นประจำทุกปี^{9,10}

ปัจจัยทำนายภาวะฮอโมนต่อมพาราไทรอยด์สูงที่ยังคงอยู่ และที่กลับเป็นซ้ำ

Yeh และคณะ วิเคราะห์ผลของข้อมูลทางประชากร ลักษณะทางคลินิก และขนาดของโรงพยาบาลที่มีต่อ P-PHPT และ R-PHPT ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์สำหรับ PHPT โดยไม่คำนึงถึงเทคนิคการผ่าตัด พบว่าอายุที่มากกว่า 70 ปี โรงพยาบาลที่มีจำนวนผู้ป่วยน้อย (ต่ำกว่า 50 รายต่อปี) หรือศัลยแพทย์ที่มีประสบการณ์น้อย และผลการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ของต่อมพาราไทรอยด์ (sestamibi scan) ที่กำกวม มีความสัมพันธ์กับการเกิด P-PHPT หรือ R-PHPT อย่างมีนัยสำคัญ² ภาวะอ้วนและ ASA class 3 ก็มีรายงานว่าปัจจัยในการทำนายของ P-PHPT และ R-PHPT¹¹ ปัจจัยทำนายเหล่านี้ได้รับการยืนยันจากการศึกษาอื่นๆด้วย^{12,13} ผลการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่า การผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ควรทำในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ที่มีผู้ป่วยปริมาณมาก โดยศัลยแพทย์ที่มีประสบการณ์ และมีเครื่องมือการตรวจทางรังสีที่ดี

R-PHPT เกิดขึ้นบ่อยในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกสองต่อม เมื่อเทียบกับเนื้องอกต่อมเดียว (ร้อยละ 7.3 และ 1.7 ตามลำดับ) แต่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติหลายต่อม¹⁴ แสดงให้เห็นว่า พยาธิสภาพเบื้องต้นของต่อมพาราไทรอยด์ เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำ

ปัจจุบันมีการผ่าตัดพาราไทรอยด์แบบรุณแรงน้อย (minimally invasive parathyroidectomy) จึงมีการศึกษาเพื่อประเมินวิธีการผ่าตัดชนิดนี้กับอัตราการหายจาก PHPT เมื่อเทียบกับวิธีการผ่าตัดพาราไทรอยด์แบบสำรวจทั้งสองฝั่งของลำคอ (bilateral neck exploration) ซึ่งทั้งสองวิธีก็มีอัตราการหายค่อนข้างสูง OSpina และคณะ ได้ทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) และพบว่าอัตราการหายจาก PHPT เมื่อใช้วิธีการผ่าตัดพาราไทรอยด์แบบสำรวจทั้งสองฝั่งของลำคอเท่ากับร้อยละ 98 และร้อยละ 97 เมื่อใช้วิธีการผ่าตัดพาราไทรอยด์แบบรุณแรงน้อย แต่ภาวะแทรกซ้อนของวิธีการผ่าตัดพาราไทรอยด์แบบรุณแรงน้อยจะต่ำกว่า¹⁵ Lee และคณะ รายงานว่า สาเหตุสำคัญของความล้มเหลวในการผ่าตัดคือ การที่ศัลยแพทย์ไม่สามารถหาต่อมพาราไทรอยด์ที่ผิดปกติได้ และไม่พยายามที่จะสำรวจทั้งสองฝั่งของลำคอ ในกรณีที่การตรวจระดับฮอโมนต่อมพาราไทรอยด์ในเลือดขณะผ่าตัด (intra-operation PTH levels (IOPTH)) ไม่ลดลงอย่างเพียงพอ¹⁶ การใช้ IOPTH ช่วยเพิ่มอัตราความสำเร็จของวิธีการผ่าตัดพาราไทรอยด์แบบรุณแรงน้อยได้ถึงร้อยละ 99 หากยึดตามเกณฑ์ไมเอมี (MIAMI criteria) และหากศัลยแพทย์ทำการสำรวจทั้งสองฝั่งของลำคอ เมื่อ IOPTH ไม่ลดลง แม้ว่าจะมีอัตราการเพิ่มขึ้นของ P-PHPT ในกรณีที่มีการเปลี่ยนจากวิธีการผ่าตัดพาราไทรอยด์แบบรุณแรงน้อย เป็นวิธีการผ่าตัดพาราไทรอยด์แบบสำรวจทั้งสองฝั่งของลำคอ^{17,18} ดังนั้นหากพิจารณาเลือกใช้วิธีการผ่าตัดที่เหมาะสม (อัลตราซาวด์และผลการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ของต่อมพาราไทรอยด์พบว่า เป็นเนื้องอกต่อมเดียว การใช้ IOPTH ระหว่างการผ่าตัดพาราไทรอยด์แบบรุณแรงน้อย การเปลี่ยนจากวิธีการผ่าตัดพาราไทรอยด์แบบรุณแรงน้อย ไปเป็นวิธีการผ่าตัดพาราไทรอยด์แบบสำรวจทั้งสองฝั่งของลำคอหาก IOPTH ไม่ลดลง) วิธีการผ่าตัดก็ดูเหมือนจะไม่ส่งผลต่ออัตราการเกิดของ R-PHPT หรือ P-PHPT ข้อมูลของปัจจัยทำนายต่างๆ สรุปดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปัจจัยทำนายภาวะฮอโมนต่อมพาราไทรอยด์สูงที่ยังคงอยู่ และที่กลับเป็นซ้ำ
• อายุ > 70 ปี • ภาวะอ้วน • ASA class 3 • โรงพยาบาลที่มีจำนวนผู้ป่วยน้อย (ต่ำกว่า 50 รายต่อปี) • ศัลยแพทย์มีประสบการณ์น้อย • ผลการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ของต่อมพาราไทรอยด์ที่กำกวม • พยาธิสภาพเบื้องต้นของต่อมพาราไทรอยด์ (เนื้องอกต่อมเดียว < เนื้องอกสองต่อม < ความผิดปกติหลายต่อม) • กระบวนการผ่าตัด (ศัลยแพทย์ไม่สามารถหาต่อมพาราไทรอยด์ที่ผิดปกติได้ ไม่พยายามที่จะสำรวจทั้งสองฝั่งของลำคอ ในกรณีที่การตรวจระดับฮอโมนต่อมพาราไทรอยด์ในเลือดขณะผ่าตัดไม่ลดลงอย่างเพียงพอ)

สาเหตุของความล้มเหลวในการผ่าตัด PHPT

สาเหตุหลักของ P-PHPT คือการที่ศิัลแพทย์ไม่สามารถค้นหาต่อมพาราไทรอยด์ที่ผิดปกติได้ ทั้งในตำแหน่งปกติ และตำแหน่งที่ผิดปกติ (ectopic) ในปี 1996 มีรายงานของ Clark และคณะ พบว่า สาเหตุของความล้มเหลวในการผ่าตัดพาราไทรอยด์เกิดจากการหาเนื้องอกต่อมเดียวไม่พบ ร้อยละ 53 เกิดจากอยู่ในตำแหน่งผิดปกติ และร้อยละ 7 อยู่ในตำแหน่งปกติ ในการศึกษาย้อนหลังเมื่อไม่นานมานี้ของ Nawrot และคณะ รายงานว่าต่อมพาราไทรอยด์ที่หาไม่เจอจากการผ่าตัดครั้งแรก สามารถหาเจอได้ในการผ่าตัดซ้ำ โดยร้อยละ 55.5 พบในตำแหน่งปกติ และร้อยละ 44.3 พบในตำแหน่งที่ผิดปกติ สำหรับในตำแหน่งที่ผิดปกติ ประมาณร้อยละ 50 ยังอยู่ที่บริเวณลำคอ และอีกร้อยละ 50 อยู่ในทรวงอก (รวมที่อยู่ในต่อมไทมัส)^{4,19} ต่อมพาราไทรอยด์มีต้นกำเนิดมาจากสันนูนด้านข้างระหว่างศีรษะและคอ (branchial arch) คู่ที่สามและสี่เมื่อมนุษย์ยังเป็นตัวอ่อน และตำแหน่งของต่อมพาราไทรอยด์ไม่ว่าจะตำแหน่งปกติหรือตำแหน่งที่ผิดปกติ ก็สอดคล้องกับการย้ายตำแหน่งจากสมัยที่ยังเป็นตัวอ่อนนั่นเอง ความชุกของต่อมพาราไทรอยด์ที่อยู่ในตำแหน่งที่ผิดปกติ พบได้ประมาณร้อยละ 2-43 ในการศึกษาเกี่ยวกับกายวิภาค และพบได้ถึงร้อยละ 16 ในผู้ป่วย PHPT²⁰ ศัลยแพทย์ต่อมไร้ท่อจะต้องมีความรู้เกี่ยวกับกายวิภาคของต่อมพาราไทรอยด์ และวิทยาเอ็มบริโอ เพื่อให้รู้ว่าการหาเนื้องอกต่อมเดียวของพาราไทรอยด์ได้ที่ไหนตั้งแต่การผ่าตัดครั้งแรก เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด P-PHPT อีกสาเหตุหนึ่งของ P-PHPT คือการผ่าตัดเอาต่อมผิดปกติออกไม่หมด ในกรณีที่มีความผิดปกติหลายต่อม ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ประมาณร้อยละ 37¹⁹ ต่อมพาราไทรอยด์ที่มีจำนวนมากกว่ปกติ (supernumerary parathyroid glands) พบได้น้อยในการศึกษาเกี่ยวกับกายวิภาคพบได้ร้อยละ 5-13²¹ และมักจะอยู่ในตำแหน่งที่ผิดปกติ ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิด P-PHPT

สำหรับ R-PHPT นั้นแสดงว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาให้หายในช่วง 6 เดือนหลังการผ่าตัดครั้งแรกแล้ว สาเหตุหลักของ R-PHPT คือต่อมพาราไทรอยด์มีความผิดปกติหลายต่อมในกรณีที่มีประวัติครอบครัวของ PHPT เนื่องจากต่อมพาราไทรอยด์ที่ตัดออกไปโตขึ้นมาใหม่ หรือการกลับเป็นซ้ำของเนื้อเยื่อพาราไทรอยด์ที่ปลูกถ่ายไว้ การเกิดเนื้องอกต่อมพาราไทรอยด์ต่อมที่สองในต่อมที่เคยปกติก่อนหน้านี้พบได้ยาก และมักจะพบในผู้ป่วยที่มีประวัติการฉายรังสีบริเวณคอ⁷ R-PHPT ยังพบได้ร้อยละ 20-50 ของการผ่าตัดมะเร็งต่อมพาราไทรอยด์ เนื่องจากการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (local recurrence) หรือการแพร่กระจาย (distant metastasis) หลังจากที่ได้ประสบความสำเร็จจากการผ่าตัดครั้งแรก²² สาเหตุอีกอันที่พบได้น้อยมากคือ การที่มีปุ่มเล็กๆของเนื้อเยื่อพาราไทรอยด์ที่ทำหน้าที่เกิน กระจายอยู่ในเนื้อเยื่ออ่อนของคอหรือในบริเวณทรวงอก ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผลมาจากการตกหล่นของเนื้อเยื่อต่อมพาราไทรอยด์ ภายในการผ่าตัดครั้งแรก มีรายงานถึงภาวะนี้อยู่เพียงไม่กี่ราย^{23,24}

การตรวจเพื่อบอกตำแหน่ง

เมื่อได้รับการวินิจฉัยเรียบร้อยแล้ว ศัลยแพทย์จะต้องวางแผนสำหรับการผ่าตัดซ้ำ มีการศึกษายืนยันว่า การตรวจเพื่อบอกตำแหน่งก่อนการผ่าตัดซ้ำ ช่วยให้อัตราการหายของ P-PHPT หรือ R-PHPT เพิ่มขึ้น⁵ แม้ว่าอัตราการหายจากการผ่าตัดซ้ำโดยศัลยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (เมื่อผ่าตัดครั้งแรกโดยศัลยแพทย์ที่ไม่เชี่ยวชาญ) สูงถึงร้อยละ 95 โดยไม่ต้องมีการตรวจเพื่อบอกตำแหน่ง²⁵ อัลตราซาวด์และการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ของต่อมพาราไทรอยด์ เป็นวิธีการตรวจทางรังสีเบื้องต้น โดยมีความไว (sensitivity) ร้อยละ 73-90 และร้อยละ 78-90 ตามลำดับ ค่าพยากรณ์ผลบวก (positive predictive value) ร้อยละ 86-93 และร้อยละ 83-94 ตามลำดับ^{5,26} Shin และคณะ รายงานผลการศึกษาพบว่าการใช้ภาพถ่ายทางรังสีร่วมกับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย (ศัลยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตรวจแล้วคิดว่าน่าจะเป็นเนื้องอกต่อมเดียว หรือต่อมพาราไทรอยด์มีความผิดปกติหลายต่อม) จะเป็นวิธีที่อัตราการหายจากการผ่าตัดซ้ำสูงที่สุด โดยมีค่าพยากรณ์ผลบวกร้อยละ 95 สำหรับเนื้องอกต่อมเดียว และร้อยละ 100 ในกรณีที่ต่อมพาราไทรอยด์มีความผิดปกติหลายต่อม⁶ หากภาพถ่ายทางรังสีสองชนิดออกมาสอดคล้องกัน ก็ถือว่าเพียงพอสำหรับการพิจารณาผ่าตัดซ้ำ ถ้าการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ของต่อมพาราไทรอยด์ พบว่าต่อมพาราไทรอยด์ อยู่ในตำแหน่งที่ผิดปกติ โดยเข้าไปอยู่ในทรวงอก จะต้องมีการตรวจเพิ่มเติมโดยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์(CT) หรือการถ่ายภาพด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) เพื่อยืนยันผลจากการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ของต่อมพาราไทรอยด์ ซึ่งช่วยให้ศัลยแพทย์วางแผนการผ่าตัดที่เหมาะสม (ผ่าจากลำคอหรือทรวงอก)

เมื่อไหร่ที่ควรทำการผ่าตัดซ้ำ

เมื่อได้รับการวินิจฉัยยืนยัน ศัลยแพทย์จะต้องประเมินถึงประโยชน์และความเสี่ยงของการผ่าตัดซ้ำ ไม่ใช่ผู้ป่วยทุกคนที่ควรจะต้องได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด เพราะบางครั้งการที่มีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ แต่ไม่มากและไม่มีอาการ ก็อาจจะดีกว่าความเสี่ยงที่จะมีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำแบบรุนแรง หรือมีการบาดเจ็บต่อเส้นประสาททรีคอร์เรนทาลริงเจียล ศัลยแพทย์สามารถทำการผ่าตัดซ้ำได้ภายใน 24-72 ชั่วโมง ในกรณีที่หาเนื้องอกต่อมเดียวไม่พบ และควรที่จะมีการตรวจภาพถ่ายทางรังสีก่อน เพื่อให้รู้ตำแหน่งที่แน่ชัด แต่ผู้ป่วย P-PHPT ส่วนใหญ่มักไม่จำเป็นต้องรับผ่าตัดซ้ำ ศัลยแพทย์ควรจะต้องใช้เวลาในการประเมินประวัติผู้ป่วย ยืนยันการวินิจฉัย และทำการตรวจเพิ่มเติมเพื่อบอกตำแหน่ง นอกจากนี้ การผ่าตัดซ้ำในสัปดาห์แรกหลังจากการผ่าตัด อาจมีภาวะแทรกซ้อนที่สูงขึ้นเนื่องจากการอักเสบและผังผืดจากการผ่าตัดก่อนหน้านี้ ดังนั้นการผ่าตัดซ้ำสำหรับ P-PHPT โดยทั่วไปจะดำเนินการหลังจากผ่าตัดครั้งแรกประมาณ 4-6 เดือน⁷

ภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัดซ้ำ

ก่อนที่จะมีการผ่าตัดพาราไทรอยด์แบบรุนแรงน้อย การผ่าตัดซ้ำสำหรับ P-PHPT หรือ R-PHPT มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะฮอริโมนต่อมพาราไทรอยด์ต่ำแบบถาวรมากกว่าร้อยละ 10 และมีความเสี่ยงของการบาดเจ็บต่อเส้นประสาททรีคอร์เรนทาลริงเจียลแบบถาวร 5 เท่าของความเสี่ยงจากการผ่าตัดครั้งแรก²⁷ แม้ว่าภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดซ้ำลดลงมากในปัจจุบัน แต่ก็ยังเป็นสิ่งที่ต้องให้ความสำคัญ การบาดเจ็บต่อเส้นประสาททรีคอร์เรนทาลริงเจียลแบบชั่วคราวเกิดขึ้นได้ร้อยละ 11 ส่วนการบาดเจ็บต่อเส้นประสาททรีคอร์เรนทาลริงเจียลแบบถาวรเกิดขึ้นได้ร้อยละ 6-9 ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการบาดเจ็บต่อเส้นประสาททรีคอร์เรนทาลริงเจียลเมื่อเทียบกับการผ่าตัดครั้งแรก ทำให้มีความจำเป็นที่จะต้องมีการประเมินเส้นเสียง (vocal cords) ก่อนการผ่าตัดซ้ำเสมอ การเกิดภาวะแคลเซียมต่ำในเลือดภายหลังการผ่าตัดพบได้ร้อยละ 81 ในขณะที่ภาวะแคลเซียมต่ำในเลือดถาวรเกิดขึ้นประมาณร้อยละ 3-13^{4,28} ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น การติดเชื้อที่แผลผ่าตัด หรือมีเลือดออกหลังผ่าตัด พบได้ไม่บ่อย ไม่ว่าจะเป็นการทำผ่าตัดครั้งแรก หรือการผ่าตัดซ้ำ

วิธีการผ่าตัดและการใช้ IOPTH

วิธีการผ่าตัดจะขึ้นอยู่กับภาพถ่ายทางรังสี และพยาธิสภาพของต่อมพาราไทรอยด์ที่สงสัย หากสงสัยว่าต่อมพาราไทรอยด์มีความผิดปกติหลายต่อม ควรลงแผลผ่าตัดเดิมที่ลำคอ แล้วทำการสำรวจทั้งสองฝั่งของลำคอ แต่ถ้าสงสัยว่าเป็นเนื้องอกต่อมเดียว สามารถที่จะเลือกลงแผลในตำแหน่งที่สงสัยเลยก็ได้ (focused approach) ส่วนการผ่าตัดแบบยกออกทั้งหมด (En bloc resection) จะใช้ในกรณีที่พบก้อนเล็กๆของเนื้อเยื่อพาราไทรอยด์ที่ทำหน้าที่เกิน กระเจายอยู่ในเนื้อเยื่ออ่อนของคอหรือในบริเวณทรวงอก การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งต่อมพาราไทรอยด์ เนื้องอกต่อมเดียวที่อยู่ในต่อมไทรอยด์ (intrathyroid adenoma) และการกลับเป็นซ้ำของเนื้อเยื่อพาราไทรอยด์ที่ปลูกถ่ายไว้ในกรณีที่ภาพถ่ายทางรังสีไม่พบต่อมพาราไทรอยด์ ศัลยแพทย์จะต้องประเมินว่าการผ่าตัดซ้ำจะมีประโยชน์หรือไม่ การสำรวจหาต่อมพาราไทรอยด์ในทรวงอก แม้จะทำโดยการส่องกล้อง ก็ยังอาจจะไม่เหมาะสม ส่วนการผ่าตัดซ้ำที่ลำคอนั้นควรพิจารณาจากพยาธิสภาพที่สงสัย หากสงสัยว่าต่อมพาราไทรอยด์มีความผิดปกติหลายต่อม ควรพิจารณาเลือกการผ่าตัดซ้ำเพื่อทำการสำรวจทั้งสองฝั่งของลำคอ เนื่องจากภาพถ่ายทางรังสีมักจะไม่นับพบต่อมพาราไทรอยด์ แต่หากสงสัยว่าเป็นเนื้องอกต่อมเดียว และภาพถ่ายทางรังสีไม่พบต่อมพาราไทรอยด์ การผ่าตัดซ้ำอาจจะไม่ประสบความสำเร็จ ในกรณีนี้ศัลยแพทย์ส่วนใหญ่อาจพิจารณารอบและสังเกตอาการก่อน⁷ จากการศึกษาพบว่า IOPTH สามารถคาดการณ์โอกาสหายจากการผ่าตัดซ้ำได้อย่างแม่นยำร้อยละ 97-100 ของจำนวนผู้ป่วย และโอกาสล้มเหลวจากการผ่าตัดร้อยละ 78 สำหรับภาวะ P-PHPT หรือ R-PHPT^{29,30} ดังนั้นจึงควรที่จะใช้ IOPTH ทุกครั้ง เมื่อต้องทำการผ่าตัดซ้ำสำหรับภาวะ R-PHPT หรือ P-PHPT

การผ่าตัดซ้ำเพื่อทำการสำรวจทั้งสองฝั่งของลำคอ

การผ่าตัดซ้ำเพื่อทำการสำรวจทั้งสองฝั่งของลำคอเป็นการผ่าตัดที่ยากและเสียเวลา ดังนั้นจึงควรทำโดยศัลยแพทย์ที่มีความชำนาญ มีความรู้ด้านกายวิภาคศาสตร์และวิทยาเอ็มบริโอของต่อมพาราไทรอยด์ วิธีนี้เป็นวิธีการผ่าตัดซ้ำที่เป็นมาตรฐานในกรณีที่สงสัยว่าต่อมพาราไทรอยด์มีความผิดปกติหลายต่อม ศัลยแพทย์จะต้องดูรายงานการผ่าตัดและผลพยาธิวิทยาของการผ่าตัดก่อนหน้านี้ เพื่อหาว่าต่อมพาราไทรอยด์ต่อมใดที่ถูกผ่าตัดออกไปแล้วบ้าง การตรวจเพื่อบอกตำแหน่งจะมีประโยชน์มาก แต่ก็มักจะตรวจไม่พบในกรณีที่สงสัยว่าต่อมพาราไทรอยด์มีความผิดปกติหลายต่อม ในการผ่าตัดซ้ำ ศัลยแพทย์ควรมองหาทุกบริเวณที่อาจจะมีต่อมพาราไทรอยด์ รวมทั้งหาต่อมพาราไทรอยด์ที่อยู่ในต่อมไทมัสด้วย การผ่าตัดซ้ำส่วนใหญ่จะทำให้แผลเดิม แต่อาจจะทำลำบาก เนื่องจากหลังผ่าตัดครั้งแรก มักจะมีพังผืดที่ทำให้

กล้ามเนื้อใต้ต่อกระดูกไฮอยด์ยึดติดกับต่อมไทรอยด์และหลอดลม บางครั้งศัลยแพทย์จึงอาจต้องทำการผ่าตัดซ้ำโดยลงแผลด้านข้างต่อแผลเดิม (Lateral approach) โดยทำการเลาะลงไประหว่างด้านข้างของกล้ามเนื้อใต้ต่อกระดูกไฮอยด์ และด้านในของกล้ามเนื้อสเตอร์โนโคลิโดมาสโตอยด์¹ การผ่าตัดซ้ำเพื่อทำการสำรวจทั้งสองฝั่งของลำคอมีความเสี่ยงสูงมากที่จะเกิดภาวะฮอโมนต่อมพาราไทรอยด์ต่ำ ศัลยแพทย์ควรต้องคุยกับผู้ป่วยถึงโอกาสที่จะต้องทำการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อต่อมพาราไทรอยด์ (autotransplantation) ตั้งแต่อ่อนผ่าตัด Richards และคณะ แนะนำให้ใช้ IOPTH ที่ลดลงร้อยละ 84 ในการตัดสินใจว่าควรทำการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อต่อมพาราไทรอยด์²⁸ แต่ก็ยังไม่มีการศึกษาที่ยืนยันความเห็นอันนี้ การปลูกถ่ายเนื้อเยื่อที่ทำหน้าที่เกิน อาจทำให้เกิดการเป็นซ้ำของโรคไธรอยด์ 7-17 และการปลูกถ่ายอาจไม่ประสบความสำเร็จได้ประมาณร้อยละ 6-50

การผ่าตัดซ้ำในตำแหน่งที่สงสัย

การหลงเหลือของต่อมเดี่ยวของต่อมพาราไทรอยด์ไว้ เป็นสาเหตุหลักของความล้มเหลวในการผ่าตัดครั้งแรก³¹ ด้วยเทคโนโลยีใหม่ๆ และความแม่นยำของการตรวจทางรังสี การผ่าตัดซ้ำในปัจจุบันสามารถเลือกที่จะทำเพียงข้างใดข้างหนึ่งของลำคอหรือเลือกทำในตำแหน่งที่สงสัยได้เลย ซึ่งช่วยลดความเสี่ยงของการบาดเจ็บต่อเส้นประสาทรีเคอร์เรนท์ลาริงเจียล และการเกิดภาวะฮอโมนต่อมพาราไทรอยด์ต่ำแบบถาวร³¹ มีการศึกษาถึงประโยชน์ของการผ่าตัดพาราไทรอยด์แบบรุนแรงน้อยเมื่อเทียบกับการผ่าตัดซ้ำเพื่อทำการสำรวจทั้งสองฝั่งของลำคอ โดยการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ของ Nawrot และคณะ ได้ทำการผ่าตัดพาราไทรอยด์แบบรุนแรงน้อยร้อยละ 66.3 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด พบว่าโอกาสหายจากโรคสูงถึงร้อยละ 94⁴ สิ่งสำคัญสำหรับการผ่าตัดซ้ำในตำแหน่งที่สงสัยคือ ต้องมีผลการตรวจทางรังสีที่สอดคล้องกันอย่างน้อยสองวิธี จึงจะทำผ่าตัดได้อย่างมั่นใจ การผ่าตัดซ้ำในตำแหน่งที่สงสัยโดยลงแผลที่คอ มักจะใช้ในกรณีที่สงสัยว่าเป็นเนื้องอกต่อมเดี่ยวที่หลงเหลือจากการผ่าตัดครั้งแรก (P-PHPT) หรือสงสัยว่ามีเนื้องอกต่อมเดี่ยวเกิดขึ้นมาใหม่ หรือสงสัยว่ามีอาการกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งเดิมในกรณีที่ต่อมพาราไทรอยด์มีความผิดปกติหลายต่อมในครั้งแรก แต่ส่วนใหญ่ศัลยแพทย์มักจะทำการผ่าตัดซ้ำในตำแหน่งที่สงสัยโดยลงแผลด้านข้างต่อแผลเดิม การผ่าตัดผ่านทางทรวงอก (mediastinal approach) มีที่ใช้ประมาณร้อยละ 1-2 ของเนื้องอกต่อมเดี่ยวของต่อมพาราไทรอยด์ที่อยู่ในทรวงอกโดยมักใช้การใช้กล้องและวิดีโอช่วยการผ่าตัด (video-assisted thoracoscopy) และมักพบเนื้องอกต่อมเดี่ยวที่บริเวณเอออร์ตาพัลโมนารีวินโดว์ (aorta-pulmonary window) การใช้ IOPTH และอุปกรณ์ตรวจสอบการทำงานของเส้นประสาท (nerve monitoring) มีความจำเป็นอย่างมากสำหรับวิธีการผ่าตัดซ้ำในตำแหน่งที่สงสัย

การผ่าตัดแบบยกออกทั้งหมด

สำหรับภาวะที่มีปมเล็กๆของเนื้อเยื่อพาราไทรอยด์ที่ทำหน้าที่เกิน กระจายอยู่ในเนื้อเยื่ออ่อนของคอหรือในบริเวณทรวงอกนั้น ต้องผ่าตัดเอาเนื้อเยื่อพาราไทรอยด์ที่เหลือทั้งหมดออก การใช้ IOPTH ก็ยังมีประโยชน์ แต่ผู้ป่วยภาวะนี้นั้นยากที่จะรักษาให้หายขาดได้ แล้วยังมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการบาดเจ็บต่อเส้นประสาทรีเคอร์เรนท์ลาริงเจียล เนื่องจากความยากในการแยกเส้นประสาทรีเคอร์เรนท์ลาริงเจียลออกจากเนื้อเยื่อพาราไทรอยด์³²

การรักษาที่เหมาะสมสำหรับมะเร็งต่อมพาราไทรอยด์คือการผ่าตัดแบบยกออกทั้งหมด (ผ่าตัดต่อมไทรอยด์ข้างนั้นร่วมกับต่อมน้ำเหลืองบริเวณลำคอกลุ่มที่ 6) แต่มักจะวินิจฉัยได้หลังจากการผ่าตัดครั้งแรกไปแล้ว ส่วนใหญ่จึงต้องมาผ่าตัดต่อมไทรอยด์ภายหลังเพื่อลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำ³³ ซึ่งการกลับเป็นซ้ำในมะเร็งต่อมพาราไทรอยด์นั้นพบได้ประมาณร้อยละ 50 แม้ว่าจะมีการศึกษาของ Young และคณะ ที่บอกว่า การผ่าตัดแบบยกออกทั้งหมดนั้นอาจจะไม่มีประโยชน์³⁴ แต่อย่างไรก็ตาม ศัลยแพทย์ส่วนใหญ่ก็ยังแนะนำให้ทำการผ่าตัดแบบยกออกทั้งหมด รวมทั้งตัดอวัยวะใกล้เคียงที่ถูกมะเร็งลุกลามถ้าจำเป็น⁷

การกลับเป็นซ้ำของเนื้อเยื่อต่อมพาราไทรอยด์ที่ปลูกถ่ายไว้ สามารถพบได้ในภาวะฮอโมนต่อมพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) ก่อนที่จะพิจารณาผ่าตัดซ้ำในตำแหน่งที่ปลูกถ่ายเนื้อเยื่อต่อมพาราไทรอยด์ไว้ ศัลยแพทย์ต้องมั่นใจก่อนว่า ไม่ได้มีการกลับเป็นซ้ำเกิดขึ้นที่ลำคอหรือทรวงอก การใช้วัสดุกัมมันตรังสีช่วยในการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ (Radio-guided parathyroidectomy) ก็สามารถนำมาใช้ได้และมีประโยชน์³⁵ การผ่าตัดซ้ำในตำแหน่งที่ปลูกถ่ายเนื้อเยื่อต่อมพาราไทรอยด์ไว้เป็นเรื่องยากมาก เพราะเนื้อเยื่อต่อมพาราไทรอยด์มักจะถูกฝังอยู่ในกล้ามเนื้อ และเป็นการยากที่จะประเมินปริมาณของเนื้อเยื่อที่ต้องถูกเอาออกหรือทิ้งไว้ ดังนั้นจึงมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแคลเซียมต่ำในเลือดถาวร เนื่องจากศัลยแพทย์ส่วนใหญ่มักจะผ่าตัดเอาเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายออกมากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

เนื้องอกต่อมเดียวที่อยู่ในต่อมไทรอยด์พบน้อย(ร้อยละ 0.5-3.5) และอาจจำเป็นต้องทำการผ่าตัดแบบยกออกทั้งหมด รวมทั้งต่อมไทรอยด์ข้างนั้น³⁶ แต่ส่วนใหญ่เนื้องอกต่อมเดียวมักจะอยู่ใต้แคปซูลของต่อมไทรอยด์ และสามารถผ่าตัดได้โดยไม่ต้องผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกไปด้วย ในกรณีที่พบเนื้องอกต่อมเดียวที่อยู่ในต่อมไทรอยด์ ศัลยแพทย์ไม่ควรลังเลที่จะผ่าตัดต่อมไทรอยด์ เพื่อไม่ให้เกิดภาวะ P-PHPT การใช้ อัลตราซาวด์ในห้องผ่าตัดจะช่วยยืนยันการวินิจฉัยนี้ได้ แต่ในทางตรงกันข้าม ศัลยแพทย์ไม่ควรที่จะผ่าตัดต่อมไทรอยด์ เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ P-PHPT หรือ R-PHPT เพียงเพราะหาเนื้องอกต่อมเดียวของต่อมพาราไทรอยด์ไม่เจอ

สรุป

P-PHPT และ R-PHPT พบได้ร้อยละ 2.5-5 ของภาวะฮอร์โมนต่อมพาราไทรอยด์สูงที่ไม่ได้มีสาเหตุจากความบกพร่องทางกรรมพันธุ์ เมื่อได้รับการวินิจฉัยยืนยันแล้ว ผู้ป่วยจะต้องถูกประเมินด้วยการตรวจทางรังสีที่เหมาะสม และศัลยแพทย์จะต้องประเมินถึงประโยชน์และความเสี่ยงของการผ่าตัดซ้ำ ถ้าการผ่าตัดซ้ำมีความจำเป็น อาจพิจารณาการผ่าตัดซ้ำในตำแหน่งที่สงสัย ถ้าสามารถบอกตำแหน่งได้ชัดเจนจากการตรวจทางรังสี (ผลการตรวจทางรังสีที่สอดคล้องกันอย่างน้อยสองวิธี) แต่ในกรณีที่สงสัยว่าต่อมพาราไทรอยด์มีความผิดปกติหลายต่อม อาจจำเป็นต้องทำการผ่าตัดซ้ำเพื่อทำการสำรวจทั้งสองฝั่งของลำคอ ผู้ป่วยจะต้องทราบถึงภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การบาดเจ็บต่อเส้นประสาทรีเคอร์เรนทาลริงเจียล และการเกิดภาวะฮอร์โมนต่อมพาราไทรอยด์ต่ำแบบถาวร ผู้ป่วย P-PHPT และ R-PHPT ทุกคนควรได้รับการดูแลรักษาในโรงพยาบาลหรือศูนย์การแพทย์ที่เชี่ยวชาญ และโดยศัลยแพทย์ที่มีประสบการณ์การผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์

References

1. Udelsman R. Approach to the patient with persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(10):2950–2958.
2. Yeh MW, Wiseman JE, Chu SD, Ituarte PHG, Liu I-LA, Young KL, et al. Population-level predictors of persistent hyperparathyroidism. Surgery 2011;150(6):1113–1119.
3. Venkat R, Kouniavsky G, Tufano RP, Schneider EB, Dackiw APB, Zeiger MA. Long-term outcome in patients with primary hyperparathyroidism who underwent minimally invasive parathyroidectomy. World J Surg 2012;36(1):55–60.
4. Nawrot I, Chudzinski W, Ciacka T, Barczynski M, Szmids J. Reoperations for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism: results of a retrospective cohort study at a tertiary referral center. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res 2014;20:1604–1612.
5. Hessman O, Stålberg P, Sundin A, Garske U, Rudberg C, Eriksson L-G, et al. High success rate of parathyroid reoperation may be achieved with improved localization diagnosis. World J Surg 2008;32(5):774–781.
6. Shin JJ, Milas M, Mitchell J, Berber E, Ross L, Siperstein A. Impact of localization studies and clinical scenario in patients with hyperparathyroidism being evaluated for reoperative neck surgery. Arch Surg 2011;146(12):1397–1403.
7. Henry J-F. Reoperation for primary hyperparathyroidism: tips and tricks. Langenbecks Arch Surg 2010;395(2):103–109.
8. Wang TS, Ostrower ST, Heller KS. Persistently elevated parathyroid hormone levels after parathyroid surgery. Surgery 2005;138(6):1130–1136.
9. Denizot A, Pucini M, Chagnaud C, Botti G, Henry JF. Normocalcemia with elevated parathyroid hormone levels after surgical treatment of primary hyperparathyroidism. Am J Surg 2001;182(1):15–19.
10. Oltmann SC, Maalouf NM, Holt S. Significance of elevated parathyroid hormone after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol 2011;17(Suppl 1):57–62.
11. Kuo LE, Wachtel H, Fraker D, Kelz R. Reoperative parathyroidectomy: who is at risk and what is the risk? J Surg Res 2014;191(2):256–261.
12. Chen H, Wang TS, Yen TWF, Doffek K, Krzywda E, Schaefer S, et al. Operative failures after parathyroidectomy for hyperparathyroidism: the influence of surgical volume. Ann Surg 2010;252(4):691–695.
13. McIntyre CJ, Allen JLY, Constantinides VA, Jackson JE, Tolley NS, Palazzo FF. Patterns of disease in patients at a tertiary referral centre requiring reoperative parathyroidectomy. Ann R Coll Surg Engl 2015;97(8):598–602.
14. Alhefthi A, Schneider DF, Sippel R, Chen H. Recurrent and persistence primary hyperparathyroidism occurs more frequently in patients with double adenomas. J Surg Res 2014;190(1):198–202.

15. Singh Ospina NM, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Espinosa de Ycaza AE, Jasim S, Castaneda-Guarderas A, et al. Outcomes of parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 2016;40(10):2359–2377.
16. Lee S, Ryu H, Morris LF, Grubbs EG, Lee JE, Harun N, et al. Operative failure in minimally invasive parathyroidectomy utilizing an intraoperative parathyroid hormone assay. *Ann Surg Oncol* 2014;21(6):1878–1883.
17. Barczynski M, Konturek A, Cichon S, Hubalewska-Dydejczyk A, Golkowski F, Huszno B. Intraoperative parathyroid hormone assay improves outcomes of minimally invasive parathyroidectomy mainly in patients with a presumed solitary parathyroid adenoma and missing concordance of preoperative imaging. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;66(6):878–885.
18. Hughes DT, Miller BS, Park PB, Cohen MS, Doherty GM, Gauger PG. Factors in conversion from minimally invasive parathyroidectomy to bilateral parathyroid exploration for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2013;154(6):1428–1435.
19. Shen W, Düren M, Morita E, Higgins C, Duh QY, Siperstein AE, et al. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1996;131(8):861–869.
20. Noussios G, Anagnostis P, Natsis K. Ectopic parathyroid glands and their anatomical, clinical and surgical implications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc* 2012;120(10):604–610.
21. Lappas D, Noussios G, Anagnostis P, Adamidou F, Chatzigeorgiou A, Skandalakis P. Location, number and morphology of parathyroid glands: results from a large anatomical series. *Anat Sci Int* 2012;87(3):160–164.
22. Mehta A, Patel D, Rosenberg A, Boufraqech M, Ellis RJ, Nilubol N, et al. Hyperparathyroidism-Jaw Tumor syndrome: results of surgical management. *Surgery* 2014;156(6):1315–1325.
23. Hage MP, Salti I, Fuleihan GEH. Parathyromatosis: a rare yet problematic etiology of recurrent and persistent hyperparathyroidism. *Metabolism* 2012;61(6):762–775.
24. Lee PC, Mateo RB, Clarke MR, Brown ML, Carty SE. Parathyromatosis: a cause for recurrent hyperparathyroidism. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol* 2001;7(3):189–192.
25. Ippolito G, Palazzo FF, Sebag F, Henry JF. Long-term follow-up after parathyroidectomy for radiation-induced hyperparathyroidism. *Surgery* 2007;142(6):819–822.
26. Feingold DL, Alexander HR, Chen CC, Libutti SK, Shawker TH, Simonds WF, et al. Ultrasound and sestamibi scan as the only preoperative imaging tests in reoperation for parathyroid adenomas. *Surgery* 2000;128(6):1103–1110.
27. Grant CS, Thompson G, Farley D, van Heerden J. Primary hyperparathyroidism surgical management since the introduction of minimally invasive parathyroidectomy: Mayo Clinic experience. *Arch Surg* 2005;140(5):472–479.
28. Richards ML, Thompson GB, Farley DR, Grant CS. Reoperative parathyroidectomy in 228 patients during the era of minimal-access surgery and intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Am J Surg* 2008;196(6):937–943.
29. Yen TWF, Wang TS, Doffek KM, Krzywda EA, Wilson SD. Reoperative parathyroidectomy: an algorithm for imaging and monitoring of intraoperative parathyroid hormone levels that results in a successful focused approach. *Surgery* 2008;144(4):611–621.
30. Cham S, Sepahdari AR, Hall KE, Yeh MW, Harari A. Dynamic Parathyroid Computed Tomography (4DCT) Facilitates Reoperative Parathyroidectomy and Enables Cure of Missed Hyperplasia. *Ann Surg Oncol* 2015;22(11):3537–3542.
31. Jaskowiak N, Norton JA, Alexander HR, Doppman JL, Shawker T, Skarulis M, et al. A prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missed parathyroid adenoma. *Ann Surg* 1996;224(3):308–321.
32. Jain M, Krasne DL, Singer FR, Giuliano AE. Recurrent primary hyperparathyroidism due to Type 1 parathyromatosis. *Endocrine* 2017;55(2):643–650.
33. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2016;39(6):595–606.
34. Young S, Wu JX, Li N, Yeh MW, Livhits MJ. More extensive surgery may not improve survival over parathyroidectomy alone in parathyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23(9):2898–2904.
35. Ardito G, Revelli L, Giustozzi E, Giordano A. Radioguided parathyroidectomy in forearm graft for recurrent hyperparathyroidism. *Br J Radiol* 2012;85(1009):e1–e3.
36. Wheeler MH, Williams ED, Wade JS. The hyperfunctioning intrathyroidal parathyroid gland: a potential pitfall in parathyroid surgery. *World J Surg* 1987;11(1):110–114.