

## Persistent primary hyperparathyroidism

Persistent primary hyperparathyroidism (perPHPT) นิยามคือหลังผ่าตัดรักษา primary hyperparathyroidism ภายในหกเดือน ยังมีระดับแคลเซียมในเลือดสูง ร่วมกับระดับPTHที่สูง แตกต่างจากคำว่า Recurrent primary hyperparathyroidism คือหลังผ่าตัดรักษา primary hyperparathyroidism มีช่วงที่ระดับแคลเซียมในเลือด และ PTH อยู่ในเกณฑ์ปกติติดต่อกันอย่างน้อยหกเดือน แล้วเกิด primary hyperparathyroidism ขึ้นมาใหม่ โดยต้องแยกสาเหตุอื่นที่ทำให้มีผลเลือดเหมือน primary hyperparathyroidism ออกไปก่อนเช่น tertiary hyperparathyroidism, lithium use, Familial hypocalciuric hypercalcemia

สาเหตุของ persistent และ recurrent disease นั้นคล้ายคลึงกัน พบ persistent ได้บ่อยกว่า recurrent และมักพบในกลุ่ม multigland disease เช่นกลุ่มที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ในบทความนี้จะขอล่าเฉพาะ persistent primary hyperparathyroidism พบประมาณ 2-10% ของผู้ป่วย primary hyperparathyroidism หลังผ่าตัดครั้งแรก

### ปัจจัยเสี่ยงต่อ Persistent primary hyperparathyroidism

โดยทั่วไป 85% ของ primary hyperparathyroidism เป็นลักษณะ parathyroid adenoma คือเป็นก้อนของ parathyroid ที่ใหญ่ขึ้นและทำงานแบบ autonomous มักเป็นก้อนเดี่ยวและอยู่ตำแหน่งตามกายวิภาคปกติจึงไม่ยากต่อการผ่าตัด อีก 15% เป็นลักษณะ hyperplasia และมีรอยโรคมากกว่าหนึ่งต่อม แต่ละต่อมโตแบบไม่สมมาตรได้ ทำให้ยากแก่การผ่าตัดเพราะอาจผ่าตัดไม่หมด และด้วยตัวโรคที่มักเป็น germ line mutation ทำให้ต่อมที่เหลืออาจเกิดรอยโรคขึ้นมาใหม่ ความเสี่ยงที่จะเกิด persistent primary hyperparathyroidism มีทั้งปัจจัยจากตัวโรคเอง และปัจจัยจากศัลยแพทย์และวิธีการผ่าตัด ดังนี้

1. Multigland disease คือมีรอยโรคที่เป็น hyperplasia มากกว่าหนึ่งต่อมขึ้นไป สาเหตุมีได้ทั้ง familial form และ sporadic form ในส่วนของ familial form เช่น MEN 1 มีความผิดปกติของ MEN1 gene ซึ่งเป็น tumor suppressor gene ทำให้เกิดเนื้องอกที่อวัยวะได้หลายตำแหน่งรวมถึง parathyroid gland familial form อื่นๆที่พบเช่น MEN 2A, HPT-JT, FHH โดยผู้ป่วย persistent primary hyperparathyroidism พบว่ามีสาเหตุจาก multigland disease มากกว่า 50% และผู้ป่วยที่ต้องผ่าตัดครั้งที่สองเป็น MEN 1 ถึง 8.5-10.3%

2. Ectopic gland ปกติตำแหน่งของ parathyroid gland อยู่ติดกับ nodular capsule ของต่อม thyroid แต่สามารถพบที่ตำแหน่งอื่นเรียกว่า ectopic site เช่น mediastinum, anterior trachea,

intrathyroidal, carotid sheath, retroesophageal ทำให้บางครั้งไม่สามารถระบุต่อม parathyroid ระหว่าง ผ่าตัดได้

3. Supernumerary gland คือมีจำนวนต่อม parathyroid มากกว่า 4 ต่อม ทำให้ไม่สามารถระบุรอยโรค หรือผ่าตัดได้ไม่หมด

4. Parathyroid carcinoma

5. Parathyromatosis

6. Regrowth of a partially resected gland

สาเหตุข้อ 4,5, 6 พบได้น้อยประมาณ <3% ของคนไข้ที่ต้องมาผ่าตัดรอบที่สอง

7. Low experience surgeon ไม่สามารถระบุตำแหน่งก้อนได้ หรือผ่าตัดไม่หมดทำให้ retain parathyroid tissue

### ข้อบ่งชี้ Reoperation ในผู้ป่วย persistent primary hyperparathyroidism

ยังไม่มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนในการผ่าตัดรอบที่สอง แนะนำให้ข้อบ่งชี้เหมือนตอนผ่าตัดครั้งแรกคือ มีระดับ แคลเซียมในเลือดสูงกว่าค่าปกติมากกว่า 1 mg/dL หรือ มี skeletal involvement หรือ มี renal involvement อย่างไรก็ตามต้องเทียบผลดีและผลเสียจากการผ่าตัด เนื่องจากการผ่าตัดซ้ำมีความยุ่งยากและโอกาสเกิดข้อแทรกซ้อนเยอะกว่าครั้งแรกมาก เนื่องด้วยกายวิภาคที่เปลี่ยนแปลงจากการผ่าตัดครั้งแรก เกิดพังผืดที่โครงสร้างต่างๆ เพิ่มความเสี่ยง vocal cord paralysis จาก recurrent laryngeal nerve injury ถึง 6 เท่าเมื่อเทียบกับการผ่าตัดครั้งแรก (เพิ่มจาก 0.8% เป็น 5.0%) เพิ่มความเสี่ยงเลือดออกถึง 2 เท่าเมื่อเทียบกับผ่าตัดครั้งแรก (เพิ่มจาก 0.5% เป็น 1.25%) เพิ่มความเสี่ยงเกิด permanent hypoparathyroidism และความสำเร็จจากการผ่าตัดครั้งที่สอง ลดลงจาก 95% เป็น 84% เมื่อเทียบกับผ่าตัดครั้งแรก

ผลแทรกซ้อนและความยากในการผ่าตัดครั้งที่สองเป็นเหตุให้มีคำแนะนำการผ่าตัด bilateral neck resection with subtotal parathyroidectomy ในกลุ่มคนไข้ MEN 1 ที่เป็น primary hyperparathyroidism เพราะเมื่อเทียบกับการทำ less than subtotal parathyroidectomy แล้วโอกาสเกิด persistent หรือ recurrent disease น้อยกว่านั่นเอง

หากเกิด persistent primary hyperparathyroidism แต่ผู้ป่วยมีโรคร่วมอื่นๆที่เป็นข้อจำกัดในการผ่าตัด สามารถใช้วิธีตรวจติดตามและให้ยารักษา และไม่จำเป็นต้องทำ localize imaging หรือกล่าวอีกนัยคือ จะทำ imaging เพื่อหาตำแหน่งของตัวโรคเมื่อจะผ่าตัดเท่านั้น เพราะ imaging ช่วยในการหาตำแหน่งและวางแผนการผ่าตัด ไม่ได้ใช้ในการวินิจฉัย persistent primary hyperparathyroidism (เป็น biochemical diagnosis ดัง terminology ที่กล่าวไปตอนต้น)

## วางแผนก่อนผ่าตัด persistent primary hyperparathyroidism

ขั้นตอนที่แนะนำเมื่อพิจารณาจะผ่าตัดซ้ำ คือ

### 1. รวบรวมข้อมูลทั้งหมดจากการรักษาครั้งแรก

1.1 ข้อมูลก่อนผ่าตัด: สามารถระบุตำแหน่งที่เป็นก้อนได้หรือไม่ มีรอยโรคที่ตำแหน่งจาก imaging

1.2 ข้อมูลระหว่างผ่าตัด: สามารถระบุต่อม parathyroid gland ได้กี่ต่อม ต่อดอกมาที่ต่อม มี capsule break หรือไม่ และ intraop iPTH เป็นอย่างไร

1.3 ข้อมูลหลังผ่าตัด: PTH, calcium เป็นอย่างไร และที่สำคัญผล pathology ของ tissue ที่ตัดมาเป็น parathyroid gland หรือไม่

ข้อมูลทั้งหมดจะช่วยให้ผู้รักษาตั้งสมมติฐาน และคาดคะเนตำแหน่งของ parathyroid ที่เหลืออยู่ เป็นประโยชน์ในการวางแผนผ่าตัดครั้งที่สอง

### 2. ทำ Localization ใหม่เพื่อระบุตำแหน่งของโรค แบ่งเป็น non invasive และ invasive localization

2.1 **Noninvasive localization:** มีหลายวิธี แต่ละวิธีมี sensitivity, positive predictive value (PPV), ข้อดี และข้อเสียที่แตกต่างกัน ดังนี้

a. **Ultrasound neck** มี sensitivity 54-68% PPV 70-93% ในการระบุตำแหน่งของ perPHPT และในกลุ่ม multigland disease sensitivity ลดลงเหลือ 40% ข้อดีของ ultrasound คือราคาถูก ความปลอดภัยสูง ไม่ต้องใช้สารรังสี มีเครื่องมือเกือบทุกสถานที่ ข้อเสียคือเป็น operator dependent และไม่สามารถระบุตำแหน่ง parathyroid ที่อยู่ลึก หรือเป็น ectopic gland นอก thyroid tissue

b. **Sestamibi scintigraphy (MIBI)** สามารถทำได้ทั้ง dual phase หรือ subtraction phase ปัจจุบันมีการทำร่วมกับ SPECT/CT เพื่อให้เห็นภาพได้คมชัดมากขึ้น วิธีนี้มี sensitivity 53-74% (dual phase) sensitivity 81% (subtraction) PPV 86% ส่วนในกลุ่ม multigland disease sensitivity ลดลงเหลือ 23-45% ข้อดีคือสามารถบอก functioning และระบุ ectopic gland ได้ ข้อเสียคือ ใช้เวลานาน มีการโดนรังสี และหากกายวิภาคผิดปกติจะระบุตำแหน่งได้ยาก

c. **4-Dimensional CT (4DCT)** เป็นการตรวจ non contrast phase, arterial phase และ delayed venous phase ใช้หลักการว่า parathyroid adenoma จะมีลักษณะ hypodensity ใน non contrast phase และเห็น peak enhancement ใน arterial phase และ washout ใน delayed venous phase ซึ่งมี sensitivity สูงถึง 93% PPV 100% แต่ sensitivity ลดลงเหลือ 43-69% ในกลุ่ม multigland disease ข้อดีคือสามารถใช้วางแผนการผ่าตัดได้เพราะเห็นกายวิภาคชัด และมีความแม่นยำในการหารอยโรคสูงกว่าสองวิธีแรก สามารถระบุ ectopic gland ได้ ข้อเสียคือการใช้สารทึบแสง และใช้รังสี และหากมีรอยโรคที่ต่อมไทรอยด์จะทำให้ความแม่นยำลดลง

d. **Magnetic resonance imaging (MRI)** มี sensitivity 81% PPV 85% sensitivity ในกลุ่ม multigland disease ไม่มีข้อมูล ข้อดีที่เหนือกว่า 4DCT คือโมโนรังสี และรอยโรคที่ต่อมไทรอยด์ไม่รบกวนการระบุตำแหน่ง ข้อเสียคือ ราคาสูง และใช้ระยะเวลาทำนาน

e. **Dynamic 4D contrast-enhanced (DCE) MRI** ใช้หลักการคล้าย 4DCT คือการใช้ multiphase เพื่อระบุ parathyroid adenoma มี sensitivity 90% PPV 90% sensitivity ในกลุ่ม multigland disease ไม่มีข้อมูล ข้อดีและข้อเสียเหมือนกับ MRI

f. **18F-fluorocholine (18F-FCH) PET/CT** มี sensitivity 95% PPV 88% sensitivity ในกลุ่ม multigland disease ไม่มีข้อมูล ข้อดีคือมีความแม่นยำสูง แต่ข้อเสียคือราคาแพง และมีไม่ทุกสถาบัน

จะเห็นว่า 4DCT เป็น imaging ที่มีความไวและความแม่นยำสูงสุดในเมื่อเทียบกับวิธีอื่น แต่หากเป็น multigland disease ความไวจะลดลงในทุก modalities ข้อแนะนำยังคงให้ทำ Ultrasound หรือ Sestamibi scintigraphy เป็นวิธีแรก เนื่องจากราคาที่ถูกลง ความปลอดภัยสูง และสามารถเข้าถึงได้ง่าย หากไม่สามารถระบุตำแหน่งได้แนะนำให้ใช้วิธีอื่นถัดไป นอกจากนี้การทำหลาย imaging ร่วมกันจะช่วยเพิ่มความไวและความแม่นยำได้ดียิ่งขึ้น

**2.2 Invasive localization** ทำเมื่อไม่สามารถระบุตำแหน่งจากวิธี non invasive เป็นการทำ selective venous sampling (SVS) คือการสวนหลอดเลือดดำบริเวณคอ และทรวงอก และตรวจระดับ PTH ในแต่ละตำแหน่งหลอดเลือด หากค่า PTH ตำแหน่งใดสูงกว่า peripheral เกินสองเท่า แสดงว่าตำแหน่งรอยโรคน่าจะอยู่บริเวณนั้น การทำ SVS ในคนไข้ reoperation มี sensitivity 75-93% และหาก ร่วมกับ 4DCT ช่วยเพิ่ม sensitivity ในกลุ่ม reoperation ขึ้นเป็น 95% อย่างไรก็ตาม ข้อเสียของวิธีนี้คือเป็นหัตถการที่มีความเสี่ยง และต้องมีรังสีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการทำ ไม่สามารถเข้าถึงได้ในทุกที่

## การผ่าตัด persistent primary hyperparathyroidism

การผ่าตัดในกลุ่ม reoperation แนะนำ ทำโดยศัลยแพทย์ผู้มีประสบการณ์ วางแผนผ่าตัดตามตำแหน่งที่ระบุจากการทำภาพรังสี และควรทำ intraoperative iPTH monitoring ทุกราย และทำ intraoperative nerve monitoring เพื่อป้องกันการเกิดการบาดเจ็บของ recurrent laryngeal nerve หากในรายที่กังวลเรื่อง persistent hypoparathyroidism อาจพิจารณาทำ auto transplantation

มีรายงานผลลัพธ์จากการผ่าตัด reoperation parathyroidectomy ในกลุ่มคนไข้ MEN 1 with perPHPT จำนวน 30 คน ติดตามไประยะเวลาเฉลี่ย 33 เดือน พบว่าไม่ได้ช่วยเรื่องเพิ่มมวลกระดูก แต่ช่วยลดการเกิดนิ่วที่ไตได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือการติดตามระยะเวลายาว และประชากรตัวอย่างที่น้อย จึงยังไม่เห็นผลลัพธ์ด้านกระดูก

## การรักษาโดยใช้ยาในกลุ่ม persistent primary hyperparathyroidism

ในรายที่ไม่ผ่าตัดซ้ำและใช้ยาในการรักษา ข้อมูลในกลุ่ม reoperation มีน้อย จึงอ้างอิงจากข้อมูลการใช้ยาในกลุ่มคนไข้ที่ยังไม่เคยผ่าตัดมาก่อน ดังนี้ cinacalcet สามารถลดระดับ calcium ได้ แต่ไม่ช่วยเรื่องกระดูก หรือนิวที่ไต ยา bisphosphonate สามารถลดระดับ calcium ได้ และเพิ่มBMDได้ภายใน 1 ปีแรก ยาRaloxifene เป็นยากลุ่ม SERM สามารถลดระดับแคลเซียมได้ แต่ไม่ช่วยเรื่องกระดูกและนิวที่ไต ส่วนยา thiazide ช่วยลดการเกิดนิวที่ไต แต่อาจทำให้ระดับแคลเซียมสูงขึ้น

ตารางเปรียบเทียบคุณสมบัติของ Non invasive localization แต่ละวิธี ในผู้ป่วย persistent primary hyperparathyroidism/recurrent primary hyperparathyroidism

Imaging	Sens.	PPV	Sens. for MGD*	Pros	Cons
Ultrasound	54-68%	70-93%	40%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiation-free</li> <li>Inexpensive</li> <li>Accessible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Operator-dependent</li> <li>Insensitive to MGD</li> </ul>
Sestamibi scintigraphy (dual phase) (subtraction) (sPECT/CT)	53-74% (dual phase) 81% (subtraction)	86%	23-45% (dual phase)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Functional with anatomical image</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiation exposure</li> <li>Long time require</li> <li>Poor to detected in impaired anatomy</li> </ul>
4-Dimensional CT	93%	100%	43-69%	<ul style="list-style-type: none"> <li>High sensitivity than MIBI to localize in case mild hyperCa, small gland wt.</li> <li>Provide anatomic landmarks</li> <li>Localize ectopic adenomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiation exposure</li> <li>Contrast exposure</li> <li>Multiple gland disease, inferiorly located parathyroid glands, or patients with concomitant thyroid pathology</li> </ul>
MRI	81%	85%	N/A*	<ul style="list-style-type: none"> <li>No radiation</li> <li>Concomitant thyroid pathology</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Costly</li> <li>Inaccessible</li> <li>Time-consuming</li> </ul>
Dynamic 4D-MRI	90%	90%	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>No radiation</li> <li>Concomitant thyroid pathology</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Costly</li> <li>Inaccessible</li> <li>Time-consuming</li> </ul>
18F-fluorocholine (18F-FCH)PET/CT	95%	88%	Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>Accurate and informative</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Expensive, not available</li> </ul>

\*N/A=not available, MGD = multiple gland disease, perPHPT = persistent PHPT  
rePHPT = recurrent PHPT

## เอกสารอ้างอิง (References)

1. Parikh, Aaroh M et al. "Localization of Parathyroid Disease in Reoperative Patients with Primary Hyperparathyroidism." *International journal of endocrinology* vol. 2020 9649564. 25 Jan. 2020.
2. Stack, Brendan C Jr et al. "AHNS Series: Do you know your guidelines? Optimizing outcomes in reoperative parathyroid surgery: Definitive multidisciplinary joint consensus guidelines of the American Head and Neck Society and the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons." *Head & neck* vol. 40,8 (2018): 1617-1629.
3. Keutgen, Xavier M et al. "Reoperative Surgery in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Associated Primary Hyperparathyroidism." *Annals of surgical oncology* vol. 23,Suppl 5 (2016): 701-707.
4. Bouriez, Damien et al. "Less Than Subtotal Parathyroidectomy for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis." *World journal of surgery* vol. 46,11 (2022): 2666-2675.
5. Thakker, Rajesh V et al. "Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 97,9 (2012): 2990-3011.
6. Bilezikian, John P et al. "Primary hyperparathyroidism." *Nature reviews. Disease primers* vol. 2 16033. 19 May. 2016.
7. Udelsman, Robert. "Approach to the patient with persistent or recurrent primary hyperparathyroidism." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 96,10 (2011): 2950-8.