

MANEJO QUIRÚRGICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO CON PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN PREQUIRÚRGICAS NEGATIVAS

Surgical management of primary hyperparathyroidism with negative preoperative imaging workup

Ignacio TORIBIO-RUANO ; Mikel GARCÍA-MARTÍN ; Belén SÁNCHEZ-MORA .

Pablo de Jesús TORRICO-ROMÁN .

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Servicio Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Badajoz. España.

Correspondencia: ignacioribio.orl@hotmail.com

Fecha de recepción: 14 de noviembre de 2021

Fecha de aceptación: 28 de noviembre de 2021

Fecha de publicación: 12 de diciembre de 2021

Fecha de publicación del fascículo: 22 de junio de 2022

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción y objetivo: Una vez realizado el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (HPTp), el único tratamiento curativo posible es la paratiroidectomía. Puede llevarse a cabo mediante una exploración cervical bilateral o por medio de una paratiroidectomía mínimamente invasiva (MIP), en la que exclusivamente se explora el compartimento cervical en el que se encuentra la glándula paratiroides sospechosa de causar el HPTp. Los resultados de ambas técnicas son comparables, existiendo una mayor tendencia a realizar MIP cuando en las pruebas de localización de imagen se localiza correctamente la glándula afecta. En el caso de que las pruebas de localización resulten negativas o discordantes el tipo de abordaje quirúrgico es controvertido. Método: Se realizó una revisión sistemática de artículos originales, guías, y documentos de sociedades científicas dedicadas al manejo del hiperparatiroidismo primario que incluían casos con pruebas de localización contradictorias o negativas. Se localizaron 211 estudios y finalmente se seleccionaron 2 revisiones sistemáticas, 20 estudios originales y 4 guías de recomendaciones

de sociedades profesionales. Discusión: La recomendación formal de las guías es realizar una BNE en los casos de pruebas de localización negativa. En el resto de la literatura revisada se observó una tendencia creciente de los cirujanos a solicitar pruebas de localización complementarias para intentar una MIP, aunque la mayoría seguían la recomendación de las guías. Algunos autores han reportado tasas de éxito de MIP con medición intraoperatoria de PTH similares a los obtenidos con BNE. Técnicas como el PET-TC con 18F-fluorocolina o 11C-colina, la cirugía radioguiada con gammacámara y la medición intraoperatoria de PTH, son de especial utilidad en el estudio prequirúrgico y como apoyo durante la cirugía de casos con pruebas de localización negativas.

PALABRAS CLAVE: hiperparatiroidismo primario; paratiroidectomía; diagnóstico por imagen

SUMMARY: Introduction and objective: Once the diagnosis of primary hyperparathyroidism (pHPT) is made, the only curative treatment available is parathyroidectomy. This can be achieved by a bilateral neck exploration or through a minimally invasive parathyroidectomy, in which the only neck compartment explored is the one suspected of having the parathyroid gland causing the pHPT. The results of both techniques are equivalent. However, there is a growing tendency to choose MIP when imaging studies correctly localize the affected gland. When imaging studies are negative or discordant, surgical management causes some controversies. Method: We performed a systematic review of original articles, guidelines and scientific societies documents related to the management of primary hyperparathyroidism with contradictory or negative preoperative localization. We found 211 studies, and selected 2 systematic reviews, 20 original articles and 4 guidelines. Discussion: Guidelines recommend performing a BNE when preoperative localization fails. In the reviewed literature we observed a growing tendency of requesting further imaging studies to perform a MIP, although the majority of surgeons follow the guidelines. MIP + intraoperative PTH monitoring has been reported to have similar success rates as BNE. Some techniques like 18F-Fluorocoline or 11C-coline PET-TC, radioguided surgery with intraoperative gamma camera and intraoperative PTH monitoring, are especially useful in the preoperative workup and as support during surgery when localizing imaging tests result negative.

KEYWORDS: hyperparathyroidism primary; parathyroidectomy; diagnostic imaging

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario (HPTp) es causado en un 80-89% de los casos por un adenoma solitario, existiendo otras causas etiológicas minoritarias como hiperplasia, adenomas dobles o carcinomas de paratiroides [1,2].

Se trata de una patología cuyo tratamiento habitual es la cirugía, debiendo estar indicada siempre en pacientes asintomáticos con mínimo riesgo quirúrgico y adecuadas expectativas de vida, independientemente de la edad [2,3].

Tradicionalmente las paratiroidectomías se llevaban a cabo regladamente mediante una exploración cervical bilateral (BNE por sus siglas en

inglés) que permitía evaluar el estado de las cuatro glándulas.

Las guías actuales para el manejo del hiperparatiroidismo primario (tanto europeas como americanas [4,5] recomiendan un abordaje diagnóstico de localización prequirúrgico bimodal con ecografía cervical y gammagrafía paratiroidea con 99mTc-sestaMIBI (2-methoxyisobutylisonitrilo), pudiendo añadir otras técnicas (tomografía computarizada-TC, tomografía computarizada por emisión de fotón único o SPECT-TC, resonancia magnética-RM, etc.) según disponibilidad en cada centro o si los resultados no son concluyentes [4,5]. Dentro del proceso diagnóstico, también pueden ser empleadas pruebas de laboratorio como calcio sérico, PTH y vitamina D [6].

El avance en estas técnicas de localización, la demanda general de procedimientos menos agresivos y el hecho de que la mayoría de los casos de HPTp se deben a un adenoma único, han impulsado la realización de paratiroidectomías mínimamente invasivas (MIP por sus siglas en inglés) que evitan la necesidad de disección de otros compartimentos cervicales [7]. Tienen menor riesgo de hipocalcemia y daño del nervio recurrente que la exploración cervical bilateral, además de disminuir el tiempo quirúrgico [1]. Es por ello, que el proceder terapéutico de elección actual es la paratiroidectomía dirigida mediante técnicas de localización.

La enfermedad multiglandular, las localizaciones ectópicas, las lesiones de regiones retro o intratiroides, la patología tiroidea concomitante, los niveles bajos de calcio sérico, PTH y vitamina D disminuyen la sensibilidad de las pruebas de imagen de localización tradicionales (ecografía y gammagrafía), pudiendo ser causas comunes de fracaso quirúrgico [2,3,8,9,10]. En estos casos en los que las pruebas de localización son discordantes o incluso negativas, el abordaje quirúrgico genera cierta controversia [11]. A pesar de ello, las pruebas de localización negativas no se correlacionan con la existencia de enfermedad leve o asintomática y no serían una contraindicación para la cirugía [3].

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática de artículos originales, guías, y documentos de sociedades científicas dedicadas al manejo del hiperparatiroidismo primario que incluían casos con pruebas de localización contradictorias o negativas.

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda en Google Scholar (inglés y castellano) de guías de práctica clínica publicadas sobre el manejo del hiperparatiroidismo primario. Posteriormente, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas y de estudios a través de la base de datos Pubmed, siguiendo la siguiente ecuación de búsqueda: «Primary hyperparathyroidism» [Mesh] AND surgical management AND preoperative

localization. Se revisaron además las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluíbles para la revisión.

El principal criterio de exclusión fue que los artículos no incluyeran información sobre la cirugía del hiperparatiroidismo primario con pruebas de localización negativas o discordantes.

Tras la búsqueda inicial se localizaron 211 estudios, aunque se excluyeron 185 que no fueron relevantes para el objetivo de esta revisión. Finalmente se seleccionaron 2 revisiones sistemáticas, 20 estudios originales y 4 guías de recomendaciones de sociedades profesionales.

La información analizada se estructuró en 3 apartados: uno sobre pruebas de localización negativas, otro sobre estrategias a seguir con pruebas de localización preoperatorias negativas o contradictorias, y otro sobre el manejo quirúrgico del hiperparatiroidismo primario en casos de pruebas negativas o contradictorias.

Del total de estudios analizados se extrajo información de diferentes variables. En los documentos sobre recomendaciones estas variables fueron: organización y país, recomendaciones y colectivo profesional que recomendaba los distintos manejos del hiperparatiroidismo primario y grado de recomendación. De las revisiones sistemáticas se extrajo información sobre autoría, año, finalidad, fuentes de información, y conclusiones. De los artículos originales se extrajo información sobre autoría, revista en la que estaba publicado y año de publicación, país donde se realizó el estudio, tipo de estudio, sujetos y origen, medida de resultado, y conclusiones.

DISCUSIÓN

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN EN HPTp

El rango de pruebas diagnósticas solicitadas previas a la paratiroidectomía va desde una a cinco. Esta variabilidad provoca un aumento de

la heterogeneidad y de los costes en el manejo del HPTp [12].

Varios autores defienden la ecografía cervical con técnica doppler y la gammagrafía paratiroidea con ^{99m}Tc-sestaMIBI (2-methoxyisobutylisonitrilo) como las pruebas diagnósticas de imagen iniciales con mayor sensibilidad para el diagnóstico de localización del hiperparatiroidismo primario, aumentando la tasa de éxito cuando se emplean ambas técnicas [13,14]. Se ha comprobado que con el abordaje bimodal recomendado en las guías (ecografía y gammagrafía), existe un mayor porcentaje de alta hospitalaria a las 24 horas de la intervención (67% vs 37%) [4,5]. Otros autores postulan que la combinación de SPECT o SPECT-TC con la ecografía realizada por un radiólogo experimentado es la mejor opción para definir la localización antes de la cirugía [8] y que, aunque no afecta directamente al tipo de técnica quirúrgica (MIP vs BNE), el uso de este abordaje bimodal parece ir a favor de la realización de paratiroidectomía mínimamente invasiva [12].

En encuestas a cirujanos españoles y portugueses, se observó que las técnicas de imagen más utilizadas fueron la gammagrafía, la ecografía cervical y la TC [6]. Sin embargo, a pesar de su aparente utilidad, sólo el 18% de los hospitales ibéricos utilizan imágenes fusionadas como el SPECT-TC [6].

Se ha señalado por algunos autores la utilidad del PET-TC con ¹⁸F-fluorocolina o ¹¹C-colina para el diagnóstico de localización, incluidos los casos de hiperplasia y adenomas paratiroides subcentimétricos, y como segunda línea cuando las pruebas de imagen tradicionales fallan a la hora de localizar el adenoma [1,15,16].

En general parece haber una buena adherencia a las guías [12], aunque ciertas recomendaciones, como el estudio de órganos diana mediante densitometrías y ecografías renales a todos los pacientes con HPTp o el estudio protocolario de la vitamina D, aún no están del todo extendidas [6].

PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN NEGATIVAS / CONTRADICTORIAS. CAUSAS

Los bocios de gran tamaño, la enfermedad multiglandular, la obesidad, los adenomas de pequeño tamaño, ectópicos o intratiroides aumentan los falsos negativos y disminuyen la sensibilidad de la ecografía. Walsh et al. sólo identificaron el 29,6% de enfermedad multiglandular en las pruebas de imagen preoperatorias [17].

En el caso de la gammagrafía, los nódulos tiroideos sólidos múltiples, la tiroiditis y los ganglios de gran tamaño, aumentan falsos positivos [3,8,9,10].

Se ha advertido también, que las pruebas de localización discordantes implican una mayor probabilidad de que se deba a un doble adenoma [11]. Ebner et al. en su estudio con 169 pacientes sometidos a ecografía y gammagrafía encontraron 6 pacientes (3,6%) con doble negativo en las pruebas de localización, y todos ellos presentaban glándulas ectópicas [18]. Del mismo modo, Scott-Coombes et al. en su estudio presentan 111 pacientes doble negativos, y en ellos el calcio y la PTH preoperatoria, y el peso de la glándula eran significativamente menores. Además, la presencia de enfermedad multiglandular era significativamente mayor [19].

¿QUÉ HACER CUANDO LAS PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN NO SON CONCLUYENTES?

Dado que estas limitaciones de las pruebas de localización pueden llegar a comprometer el tratamiento quirúrgico adecuado, existen estrategias alternativas que pueden ser utilizadas en caso de pruebas de localización prequirúrgicas contradictorias o negativas. Hasta 2/3 de los cirujanos utilizan la PTH intraoperatoria (ioPTH). Puede resultar de utilidad especialmente en lesiones no localizadas, en pacientes con riesgo de enfermedad multiglandular, para asegurar la correcta disección del adenoma o en cirugías de revisión [2,20]. En los casos en los que se opte por una cervicotomía unilateral, la ioPTH permite detectar adenomas

múltiples, ya que son la principal causa persistencia de PTH elevada tras exploración unilateral [11,12].

En esta línea, Quinn et al. en su estudio hablan de una tasa de curación del 98% en pacientes con MIP + ioPTH frente al 94,8% de solo MIP, disminuyendo el riesgo de reintervención, sin aumentar la morbilidad [21]. Nehs et al. en un estudio con pacientes con pruebas discordantes, el 78% de ellos fueron sometidos a exploración cervical bilateral (BNE), y 18% a exploración cervical unilateral (UE) con ioPTH. Esta predijo la correcta exéresis del adenoma único en 71% de los casos, llevando a hacer BNE en el 39% (4 pacientes) restante. De estos 4 pacientes, la ioPTH predijo la localización de adenoma contralateral en 50% (2 pacientes) [11]. Calo et al. por su parte, obtuvieron una sensibilidad del 93,2% y una especificidad del 92,3% con la ioPTH [22]. Walsh et al. indican que la ioPTH es importante a la hora de obtener una buena tasa de éxito (98,6% en general, 65,3% en pruebas discordantes) [17].

Por lo tanto, la ioPTH puede resultar de utilidad si se quiere realizar MIP en pacientes con solo una prueba positiva, pruebas discordantes, o pruebas negativas [20]. Sin embargo, su utilidad es puesta en duda por algunos autores si existen dos pruebas distintas concordantes y defienden que la ioPTH no es necesaria en estos casos [21].

Se pueden emplear también métodos invasivos como punción-aspiración de aguja fina (PAAF), medición de parathormona en sangre venosa yugular bilateral, analítica venosa selectiva mediante angiografía, o arteriografía paratiroidea [3] pero son más complejos en su uso.

Los defensores de la cirugía radioguiada afirman que es una técnica segura y útil durante la paratiroidectomía, reduciendo el tiempo quirúrgico en la mitad aproximadamente, incluso en los casos de MIP, al confirmar la glándula patológica tras la resección [23]. Sin embargo, otros refieren que no se han podido reproducir en la realidad los supuestos beneficios obtenidos mediante cirugía radioguiada, y que por lo tanto no está clara su verdadera utilidad [17].

CIRUGÍA DEL HPTp CON PRUEBAS NO CONCLUYENTES

En cuanto a la técnica quirúrgica de elección, antiguamente la BNE era el *standard* de la cirugía sin necesidad de pruebas de localización y con un 95% de éxito en manos de un cirujano experimentado [20]. La BNE también se ha demostrado como una excelente técnica de elección cuando existen pruebas de localización discordantes [11]. La paratiroidectomía mínimamente invasiva es equiparable a la BNE si existe concordancia entre la ecografía cervical y la gammagrafía [24].

En relación con el seguimiento de los protocolos de actuación, en un estudio de encuestas realizado a cirujanos españoles y portugueses, en los casos de enfermedad no localizable (ecografía y gammagrafía negativas), el 56% optaba por BNE, mientras que el 44% ampliaba el estudio, generalmente con una RM o una TC [6]. Esto contrasta con las recomendaciones de la ESES (*European Society of Endocrine Surgeons*), que ante esa situación recomiendan una BNE sin más pruebas [6].

En la Tabla 1 están reflejados diferentes estudios y las técnicas quirúrgicas elegidas en casos con pruebas localizadoras no concluyentes y las distintas estrategias adoptadas.

En suma, algunos autores defienden que en pacientes no operados con doble negativo se debe realizar BNE ante el riesgo de enfermedad multiglandular, y que esta técnica sigue siendo el *standard* [10,18]. Además, defienden que la BNE sin ioPTH, no es solo igualmente efectiva (tasa de curación equivalente), sino que sería más coste-efectiva, porque disminuye el tiempo quirúrgico frente a MIP y el coste económico de la ioPTH [11,19]. Otros concluyen que se puede realizar MIP en pacientes con pruebas discordantes o negativas con similares tasas de curación y menor tiempo quirúrgico, pero con necesidad de emplear ioPTH, y precisando mayor seguimiento por el riesgo de enfermedad multiglandular y el riesgo de recurrencia [19,22]. Existen también autores que reconocen

MANEJO QUIRÚRGICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO CON PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN PREQUIRÚRGICAS NEGATIVAS
TORIBIO-RUANO I; GARCÍA-MARTÍN M; SÁNCHEZ-MORA B ET AL.

Tabla 1. Técnicas quirúrgicas elegidas en los casos de pruebas no localizadoras.

Autor	Kim et al (2021) [2]	Alves-Coelho et al (2016) [10]	Nehs et al (2013) [11]	Scott-Coombes et al (2017) [19]	Ebner et al (2015) [18]	Cato et al (2016) [22]	Walsh et al (2018) [17]
Tamaño de muestra	191	61	324	552	169	212	282
Técnicas de localización	ECO + GG	45 (73,8%) ECO + GG	253 (78,1%) ECO + GG	ECO + GG	ECO + GG	ECO + GG	197 ECO + GG
Casos discordantes	7 (3,7%) DN 41 (21,5%) SN 6(3,1%)PD 137 (71,7%) PC	4/45(8,9%) DN 36/45 (80%) PC	38 (12%) DN 79 (24%) PD 136 (42%) PC	111 (20,1%) DN 441 (79,9%) SN o PC	6 (3,6%) DN 32 (19%) SN: -14 (8,3%) ECO -18 (10,7%) GG 3(1,8%) PD 128 (76%) PC	72/212 DN o PD -6/72 (8,3%) DN -66/72 (91,97%) PD	148/197 (75,1%) PC 49/197(24,9%) PD
Técnica quirúrgica elegida	► BNE: 100% DN 83,3% PD 26,8% SN 5,1% PC. ► MIP: 16,7% PD 73,2% SN 94,9% PC	BNE: 100%	PD: 78% BNE sin ioPTH 18% MIP con ioPTH 4% MIP sin ioPTH (excluidos del estudio)	BNE con ioPTH: 72% DN 23% PC o SN MIP con ioPTH: 28% DN 77% PC o SN	BNE: 80% DN 66% PD 11% SN GG 57% SN ECO 13% PC MIP 20% DN 66% PD 89% SN GG 57% SN ECO 87%PC	BNE inicial:40/72 (55,6) MIP con ioPTH: 32/72 (44,4%)	MIP 75,2% Tasa curación MIP: 98,6% Tasa curación PC (MIP): 98,4% Tasa curación PD (MIP): 65,3%

que puede que no haya diferencias en las tasas de curación entre BNE y MIP [2].

En cuanto al uso de cirugía endoscópica y videoasistida, por el momento se encuentran muy poco extendidas, realizándose sólo en centros muy especializados en la técnica. Requiere un diagnóstico topográfico muy exacto, por lo que no sería la mejor opción en los casos no localizables o con pruebas discordantes [6,25].

Otro aspecto que se discute en la literatura consultada es el tipo de centro en el que se debe realizar este tipo de intervenciones. Se han observado resultados superiores (menos riesgo de operación fallida, mayor tasa de curación, menor morbilidad y tasa de reintervención) cuando se realizan en centros con alto volumen de pacientes al año [26]. El umbral para considerar un centro de alto o bajo volumen es variable según la publicación, pero hay cierto consenso en considerar centros de bajo volumen a los que hacen menos de 15 para tiroidectomías al año y de alto volumen a los

que hacen más de 40 [26]. Al comparar centros de alto volumen (CAV) con centros de bajo volumen (CVB) se observaron mejores resultados en cuanto a tasa de curación (90-99% CAV vs 70-97% CBV), HPTp persistente (4.2-6% vs 9.6-15%), reintervención por cirugía fallida (1.4% vs 6.5%), reintervención por HPTp persistente (13-22% vs 78-89%) y tiempo de hospitalización. Así mismo, se comprobó que en los CVB había una morbilidad mayor en relación con lesiones del nervio recurrente, hematomas cervicales postquirúrgicos, hipoparatiroidismo postquirúrgico definitivo (2-4% CBV vs 1-3,5% CAV). En esta línea, según la ESES (*European Society of Endocrine Surgeons*), los casos complejos (hiperparatiroidismo primario sin localización preoperatoria inequívoca, variantes hereditarias, casos pediátricos, reintervenciones) deben derivarse a centros de alto volumen para su tratamiento [26]. Por otro lado, casi todos los estudios también sugieren que la carga anual específica del cirujano es tanto o más relevante que la del centro en cuanto al

resultado de la cirugía [26], y que, aunque un centro sea de alto volumen de tiroides, la magnitud del efecto cirujano-volumen es paratiroides-específica.

CONCLUSIONES

Aunque el tratamiento del hiperparatiroidismo primario está bien establecido mediante la realización de paratiroidectomía, no existe un consenso sobre el manejo quirúrgico cuando se trata de un hiperparatiroidismo primario con pruebas de localización negativas o discordantes. Según la revisión bibliográfica realizada, el empleo como segunda línea de otras pruebas de localización como el PET-TC con 18F-fluorocolina o 11C-colina, podría ser útil en los estudios de localización tras dos pruebas de localización negativas (ecografía y gammagrafía). Del mismo modo, se pueden emplear herramientas alternativas como la determinación de ioPTH o la cirugía guiada con gammacámara, que ayudan al cirujano en la orientación y toma de decisiones durante la cirugía. En cuanto a la técnica quirúrgica se recomienda la realización de BNE en los casos en los que las pruebas de localización siguen siendo negativas, si bien algunos autores han obtenido resultados similares con la realización de MIP + ioPTH.

Estas recomendaciones se basan en la experiencia de los cirujanos, las guías de expertos, y en series de casos, y dependen de otros factores como el centro, la experiencia del cirujano, la disponibilidad de otras pruebas de localización o herramientas alternativas, y la posibilidad de disponer de un servicio de medicina nuclear con capacidad de colaborar durante la cirugía.

Se necesitan realizar estudios más amplios multicéntricos y metaanálisis para determinar el manejo quirúrgico óptimo en estos casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Noltes ME, Kruijff S, Jansen L, Westerlaan HE, Zandee WT, Dierckx RAJO et al. A retrospective analysis of the diagnostic performance of 11C-choline PET/CT for detection of hyperfunctioning parathyroid glands after prior negative or discordant imaging in primary hyperparathyroidism. *EJNMMI Res.* 2021;11(32). <https://doi.org/10.1186/s13550-021-00778-7>
2. Kim WW, Lee YM, Sung TY, Chung KW, Hong SJ. Selection of parathyroidectomy methods for primary hyperparathyroidism according to concordance between ultrasonography and MIBI scan results. *Gland Surg.* 2021;10(1):298-306. <https://doi.org/10.21037/gs-20-611>
3. Uludag M. Preoperative Localization Studies in Primary Hyperparathyroidism. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 2019;53(1):7-15. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2019.78476>
4. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surgery.* 2016;151(10):959-68. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310>
5. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2009;94(2):335-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1763>
6. Villar-del-Moral J, Capela-Costa J, Jiménez-García A, Sitges-Serra A, Casanova-Rituerto D, Rocha J et al. Compliance with recommendations on surgery for primary hyperparathyroidism—from guidelines to real practice: results from an Iberian survey. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401:953-63. <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1362-3>
7. Aygün N, İşgör A, Uludağ M. The Effectiveness of Preoperative Ultrasonography and Scintigraphy in the Pathological Gland Localization in Primary Hyperparathyroidism Patients. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 2019;53(4):379-84. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2019.37097>
8. Minisola S, Cipriani C, Pepe J. Parathyroid imaging and successful Parathyroidectomy. *Clinical Endocrinology.* 2015;83:616-7. <https://doi.org/10.1111/cen.12880>

9. Alves-Coelho MC, Oliveira NA, Morais S, Beuren AC, Bertolino-Lopes C, Vicente-Santos C et al. Role of imaging tests for preoperative location of pathologic parathyroid tissue in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine Practice*. 2016;22(9):1062-7. <https://doi.org/10.4158/EP151137.OR>
10. Nehs MA, Ruan DT, Gawande AA, Moore FD Jr, Cho NL. Bilateral neck exploration decreases operative time compared to minimally invasive parathyroidectomy in patients with discordant imaging. *World J Surg*. 2013;37(7):1614-7. <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2007-8>
11. Noureldine SI, Gooi Z, Tufano RP. Minimally invasive parathyroid surgery. *Gland Surg* 2015;4(5):410-9. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2015.03.07>
12. Barczynski M, Konturek A, Cicho 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. *Clinical Endocrinology*. 2007;66:878-85. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02827.x>
13. Sagan D, Rejda K, Sak J, Drop A. Nuclear Mapping in Parathyroidectomy: the Impact on Operative Time. *Acta Chirurgica Belgica*. 2011;111(3):155-60. <https://doi.org/10.1080/0015458.2011.11680727>
14. Iacobone M, Scerrino G, Palazzo FF. Parathyroid surgery: an evidence-based volume-outcomes analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404:919-27. <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01823-9>
15. Noltes ME, Brands S, Dierckx RAJO, Jager PL, Kelder W, Brouwers AH et al. Non-adherence to consensus guidelines on preoperative imaging in surgery for primary hyperparathyroidism. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2020;5:1247-53. <https://doi.org/10.1002/lio2.464>
16. Grimaldi S, Young J, Kamenicky P, Hartl D, Terroir M, Leboulleux S et al. Challenging pre-surgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: the added value of 18F-Fluorocholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1772-80. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4018-z>
17. Scattergood S, Marsden M, Kyrimi E, Ishii H, Doddi S, Sinha P. Combined ultrasound and Sestamibi scintigraphy provides accurate preoperative localisation for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl*. 2019;101(2):97-102. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0158>
18. Michaud L, Balogova S, Burgess A, Ohnona J, Huchet V, Kerrou K et al. A Pilot Comparison of 18F-fluorocholine PET/CT, Ultrasonography and 123I/99mTc-sestaMIBI Dual-Phase Dual-Isotope Scintigraphy in the Preoperative Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands in Primary or Secondary Hyperparathyroidism. *Medicine*. 2015;94(41):1701 <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001701>
19. Khafif A, Masalha M, Landsberg R, Domanchevsky L, Bernstine H, Groshar D et al. The role of F18-fluorocholine positron emission tomography/magnetic resonance imaging in localizing parathyroid adenomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276:1509-16. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05301-2>
20. Ebner Y, Garti-Gross Y, Margulis A, Levy Y, Nabrisky D, Ophir D et al. Parathyroid surgery: correlation between pre-operative localization studies and surgical outcomes. *Clinical Endocrinology*. 2015;83(5):733-8. <https://doi.org/10.1111/cen.12835>
21. Walsh NJ, Sullivan BT, Duke WS, Terris DJ. Routine bilateral neck exploration and four-gland dissection remains unnecessary in modern parathyroid surgery. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2018;4(1):188-92. <https://doi.org/10.1002/lio2.223>
22. Scott-Coombes DM, Rees J, Jones G, Stechman MJ. Is Unilateral Neck Surgery Feasible in Patients with Sporadic Primary Hyperparathyroidism and Double Negative Localisation? *World J Surg*. 2017;41(6):1494-9. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3891-0>

23. Quinn AJ, Ryan ÉJ, Garry S, James DL, Boland MR, Young O et al. Use of Intraoperative Parathyroid Hormone in Minimally Invasive Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;147(2):135-43. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.4021>
24. Calò PG, Medas F, Loi G, Erdas E, Pisano G, Nicolosi A. Feasibility of unilateral parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism and negative or discordant localization studies. *Updates Surg.* 2016;68(2):155-61. <https://doi.org/10.1007/s13304-015-0342-z>
25. Dralle H, Hein J. Parathyreoidektomie bei unklarer Lokalisation. *Chirurg.* 2013;84:598. <https://doi.org/10.1007/s00104-013-2545-5>
26. Ryan S, Courtney D, Moriariu J, Timon C. Surgical management of primary hyperparathyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(12):4225-32. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4776-4>