

## Originales

# Cáncer de paratiroides: resultados de una encuesta

M. Echenique Elizondo

Profesor titular de Cirugía. Unidad Docente de Medicina. Universidad del País Vasco. San Sebastián.

### Resumen

**Introducción.** Encuesta de carcinomas de paratiroides intervenidos en servicios quirúrgicos de hospitales del Estado.

**Material y métodos.** Se presentan los resultados de una encuesta retrospectiva en 193 servicios quirúrgicos (de 340 consultados).

**Resultados.** Se han registrado 2.657 intervenciones paratiroides. De ellas, 112 (4,2%) resultaron ser carcinomas paratiroides.

**Conclusiones.** Se han analizado el proceso diagnóstico, las complicaciones evolutivas y el tratamiento empleado. La rareza y ocasionalidad del proceso hacen difícil el establecimiento de protocolos homogéneos de tratamiento.

**Palabras clave:** Paratiroides. Cáncer.

(Cir Esp 2001; 69: 108-114)

### Introducción

El cáncer de paratiroides es un proceso raro e infrecuente. Una revisión del Colegio Americano de Cirujanos<sup>1</sup> realizada entre 1985 y 1995 encuentra 286 casos tratados en los EE.UU. Su incidencia se cifra entre el 0,2 y el 5,1% de los cuadros de hiperparatiroidismos primarios (HPP) intervenidos, estimándose su frecuencia en un 1,5%<sup>2</sup> de los casos de HPP como valor promedio. La distribución por sexos es similar. Son más frecuentes en la cuarta década de la vida. La mayoría son esporádicos, si bien se han descrito algunas formas familiares.

Hemos realizado una encuesta en los centros hospitalarios de todo el Estado con el fin de poder orientar la prevalencia real en nuestro medio del cáncer de paratiroides y poder disponer de una casuística de conocimiento de las actitudes diagnósticas y terapéuticas con el fin de extraer datos orientativos válidos a la hora de abordar esta enfermedad.

Correspondencia: Dr. M. Echenique Elizondo.  
Unidad Docente de Medicina. Universidad del País Vasco.  
P.º Dr. Beguiristain, 105. 20014 San Sebastián.  
Correo electrónico: gepecelm@sc.ehu.es

Aceptado para su publicación en julio del 2000.

### PARATHYROID CARCINOMA. RESULTS OF A SURVEY

**Introduction.** Survey of the surgical interventions for parathyroid carcinoma in the surgery departments of state hospitals.

**Materials and methods.** The results of a retrospective survey carried out in 193 surgery departments (of 340 consulted) are presented.

**Results.** We registered 2,657 interventions on the parathyroid gland. Of these 112 (4.2%) were for parathyroid carcinoma.

**Conclusions.** We analyzed the diagnostic process, complications during evolution and the treatment given. Homogeneous treatment protocols are difficult to establish due to the rarity of the process.

**Key words:** Parathyroid. Cancer.

### Material y métodos

La hipótesis de trabajo planteada en nuestro estudio fue la siguiente:

1. Conocimiento de la prevalencia del cáncer de paratiroides.

2. Determinación de la prevalencia del cáncer de paratiroides en las series de pacientes estudiados por hipercalcemia debida a hiperparatiroidismo primario.

3. Análisis retrospectivo de la casuística valorable, con el fin de determinar:

- Táctica y técnica quirúrgicas empleadas.
- Resultados de las mismas.

4. Establecimiento de criterios orientativos diagnósticos, terapéuticos, pronósticos y de control.

Hemos realizado una encuesta sobre el formato adjunto (tabla 1) en el ámbito de todos los centros hospitalarios del Estado y de los servicios quirúrgicos que intervienen en este tipo de enfermedad. El objetivo principal es conocer el número total de cánceres de paratiroides. Asimismo, hemos pretendido recoger el número de casos de hiperparatiroidismo primario intervenidos con el fin de orientar sobre la prevalencia real de la enfermedad neoplásica en los mismos. Del mismo modo, hemos

TABLA 1. Formulario de la encuesta sobre el cáncer de paratiroides

N.º de casos .....										
Sexo (n): V .....	M .....									
Edades (años). Caso 1 .....	2 .....	3 .....	4 .....	5 .....	6 .....	7 .....	8 .....	9 .....	10 .....	
Intervención realizada (señale cuál):										
Caso 1										
Caso 2										
Caso 3										
Caso 4										
Valoración preoperatoria Ca .....	P .....	PTH .....	Fosfatasa alcalina .....	Imagen .....	Otras .....					
Caso 1										
Caso 2										
Caso 3										
Caso 4										
Diagnóstico:										
Preoperatorio .....	Criterios diagnósticos .....									
Postoperatorio .....	1 .....	2 .....	3 .....	4 .....	5 .....					
Seguimiento. Tratamiento complementario										
No .....										
Sí .....										
Caso 1 .....										
Caso 2 .....										
Caso 3 .....										
Caso 4 .....										
Información adicional										
Caso 1 .....										
Caso 2 .....										
Caso 3 .....										
Caso 4 .....										
Otra información que considere relevante										
Datos complementarios (orientativos):										
N.º de paratiroidectomías en su hospital .....	Intervalo .....									
Adenoma .....	Hiperplasia .....	Carcinoma .....	Otras .....							

recogido el número de paratiroidectomías realizadas en intervalos considerados para, asimismo, determinar la relación patología paratiroidea-cáncer de paratiroides. La encuesta ha sido realizada por vía postal. Los datos fueron recogidos y analizados para un análisis porcentual de los mismos.

Los resultados que se obtengan van a estar determinados por el nivel de respuesta y la experiencia de quienes contestan positivamente. Hemos considerado que los datos no van a ser absolutamente exactos para determinar la realidad numérica real, sino orientativa numéricamente y definitiva de las tendencias referidas en la hipótesis de trabajo. Pensamos que este tipo de enfermedad, poco frecuente pero real, necesita unos criterios de actuación consensuados para poder establecer unas pautas diagnóstico-terapéuticas correctas en el futuro.

## Resultados

Considerando la limitación de los resultados derivados por la información obtenida, y a pesar de ello, se ha recogido una muestra importante de patología neoplásica paratiroidea. Los resultados se ven, además, influidos por variables geográficas, temporales, de criterio terapéutico y de controles de seguimiento, de forma que no son adecuados para un estudio epidemiológico científicamente válido. A pesar de ello, la serie recogida es lo suficientemente importante dentro de la rareza de esta enfer-

medad como para poder extraer algunas conclusiones orientativas válidas.

Han contestado 193 de los 340 servicios consultados (tabla 2).

Se han recogido 2.657 intervenciones por enfermedad paratiroidea. De ellas, 112 (4,2%) fueron carcinomas (tablas 3 y 4).

El diagnóstico se realizó mayoritariamente en 97 pacientes (86,6%), de forma postoperatoria (tabla 5).

Se pudo observar recidiva local de la enfermedad en 29 ocasiones (25,8%) y en 13 casos (11,6%) se pudieron apreciar metástasis a distancia (tabla 6).

Las diferentes intervenciones efectuadas aparecen reflejadas en la tabla 7.

Fue posible el seguimiento a 10 años en 39 casos (tabla 8).

## Discusión

Actualmente, los puntos de controversia que se refieren al carcinoma paratiroideo podemos centrarlos en:

1. La estimación de su frecuencia real. La incidencia actual se estima sobre el 1 y el 5% de todos los casos de HPP. ¿Cuál es la aproximación definitiva? ¿Estamos asistiendo a un aumento de incidencia de cáncer de paratiroides o, por el contrario, se van diagnosticando mejor los casos existentes?

TABLA 2. Servicios consultados

Servicios	Consultados	Respondieron
Cirugía	256	154
ORL	58	21
Otros	26	13
Totales	340	193

TABLA 3. Casos recogidos

	Número	Porcentaje
Hiperparatiroidismo primario	2.657	
Paratiroidectomía		
Cáncer de paratiroides	112	4,2

TABLA 4. Hallazgos patológicos

Hiperparatiroidismo primario. Paratiroidectomías	Número	Porcentaje
Adenoma	2.157	81,18
Hiperplasia	381	14,33
Cáncer	112	4,2
No especificado	7	0,34

TABLA 5. Casos diagnósticos

Momento diagnóstico	Número	Porcentaje
Preoperatorio	3	2,67
Intraoperatorio	12	10,71
Postoperatorio	97	86,6

TABLA 6. Complicaciones evolutivas

Recidivas	Número (%)
Locales	29 (25,89)
Metastásicas	13 (11,6)
Pulmonares	6
Hepáticas	4
Óseas	2

2. Su diferenciación histopatológica del adenoma. ¿Son los criterios de Castleman y Schanz suficientes para diferenciar el adenoma del carcinoma? ¿Existen mejores técnicas de tratamiento para diferenciar el uno del otro?

3. La existencia de evidencia acumulada de transición metaplásica adenoma-cáncer. ¿Es esto cierto? ¿Es el adenoma un estadio inicial en el desarrollo del cáncer? ¿Es el cáncer, en su lento crecimiento, elemento de confusión con el adenoma?

4. Las bases genéticas y reactivas que determinan dichos cambios de naturaleza. ¿Qué adenomas operados deben ser se-

TABLA 8. Control a largo plazo

Seguimiento	Número (%)
Sí	39
5 años	22 (56,4)
10 años	17 (43,6)
No	73

guidos con mayor atención, para descartar el desarrollo de un carcinoma? ¿Ayudan los estudios genéticos en este sentido? ¿Qué estímulos externos favorecen el cambio adenomatoso-metaplásico y su eventual degeneración neoplásica?

5. El conocimiento de la evolutividad del carcinoma, en cada caso. ¿Es tan lento en su evolución natural como indican los casos publicados? ¿Es este potencial de crecimiento homogéneo en todos los casos o, por el contrario, individualizable? ¿Existen factores que aceleren-desaceleren dicho crecimiento?

6. El tratamiento correcto de un carcinoma de paratiroides. ¿Cuál es el tratamiento correcto e ideal del "primer acto quirúrgico" en el tratamiento del cáncer de paratiroides? ¿Cuáles son las normas de seguimiento recomendables?

7. La mejora de la supervivencia y la calidad de vida en la enfermedad metastásica. ¿Cuál es la orientación general actual de este problema? ¿Está la cirugía iterativa de las metástasis justificada en la actualidad? ¿Cuál es el papel de la radioterapia y la quimioterapia en el tratamiento y control de la enfermedad? ¿Qué tratamiento complementario está indicado de acuerdo con nuestro conocimiento actual?

Existe riesgo de hiper o hipovaloración de la frecuencia real del carcinoma paratiroideo, sobre todo en estadios iniciales, por la dificultad existente en ocasiones en diferenciarlo de un adenoma<sup>3</sup>. Probablemente, su incidencia real sea mayor de la estimada<sup>4</sup>, siendo algunos de los adenomas descritos como tales carcinomas de bajo grado de diferenciación, o que exista realmente una metaplasia carcinomatosa sobre un adenoma previo<sup>5</sup>. Se ha descrito la aparición de un carcinoma, años después de la intervención de un adenoma, y en la misma localización<sup>6</sup>. También ha sido descrito en pacientes en hemodiálisis por insuficiencia renal crónica<sup>7,8</sup> y asociada a enfermedad celíaca<sup>9</sup>. Ha sido, asimismo, observado en la infancia<sup>10</sup>.

Cada vez se tienen más conocimientos del comportamiento biológico del tumor<sup>2,11,12</sup>, dentro de la variabilidad existente<sup>13</sup>. En general, es de lenta evolución<sup>14</sup>, con invasión local y ganglionar regional, así como con capacidad de producir metástasis a distancia, en fases avanzadas, fundamentalmente pulmonares, hepáticas y óseas<sup>15,16</sup>.

Son habitualmente funcionales con valores elevados de paratohormona y signos de hipercalcemia<sup>17,18</sup> con manifestaciones óseas y renales frecuentemente. Existen formas no funcionantes<sup>19</sup>.

TABLA 7. Número de intervenciones registradas

Intervención realizada	Asociada a HT	Vaciamiento ganglionar			Otras
		Unilateral	Bilateral	Central	
PTX	112	8			
PTX iterativa	7	7	5		
> 1	3			1	Resección traqueal 2
MTX pulmonar	2				

PTX: paratiroidectomía; HT: hemitiroidectomía; MTX: metastasectomía.

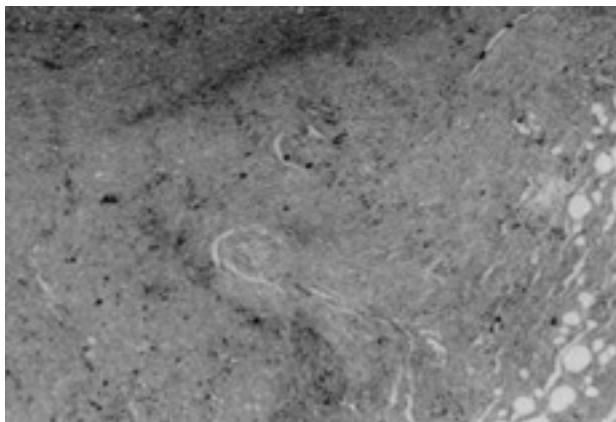


Fig. 1. Criterio de Schatz y Castleman. Invasión capsular.

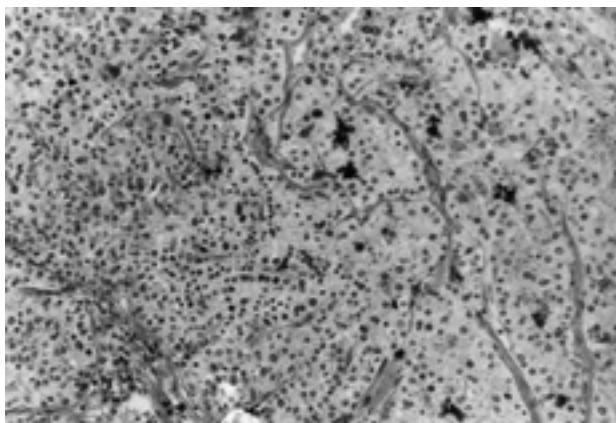


Fig. 2. Criterio de Schatz y Castleman. Trabeculación fibrosa.

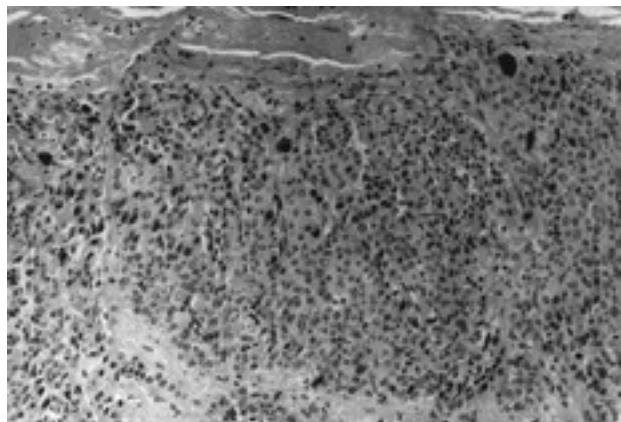


Fig. 3. Criterio de Schatz y Castleman. Estructura trabecular.

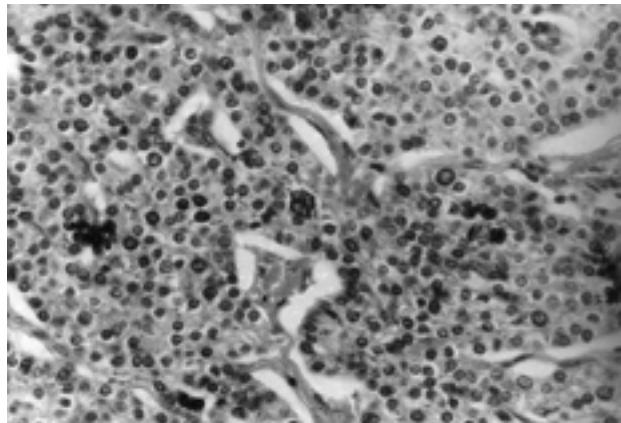


Fig. 4. Criterio de Schatz y Castleman. Atipia celular y mitosis.

De acuerdo con Schatz y Castleman<sup>20</sup>, los criterios histopatológicos clásicos que definen la existencia de un carcinoma paratiroides son: *a)* invasión capsular; *b)* trabeculación fibrosa; *c)* invasión vascular; *d)* mitosis visible, y *e)* disposición trabecular (figs. 1-4). En ocasiones son necesarios estudios inmunohistoquímicos para poder establecer un diagnóstico de certeza<sup>21</sup>.

Histológicamente pueden ser de células principales, células claras o mixtas<sup>22</sup>. El tipo histológico no parece tener importancia pronóstica. Los criterios histológicos de malignidad están bien establecidos, pero la diferenciación con el adenoma puede resultar extremadamente difícil en estadios iniciales de la enfermedad o en carcinomas de bajo grado de malignidad histológica.

Se ha descrito el diagnóstico citológico por PAF de forma ocasional<sup>23</sup> con establecimiento de criterios diagnósticos, aunque su utilización no se encuentra incluida habitualmente en los protocolos de evaluación de la hipercalcemia por hiperparatiroidismo primario.

El diagnóstico se efectúa en general de forma retrospectiva y ocasionalmente de forma intraoperatoria y con un curso clínico de malignidad. Sólo en casos avanzados es posible sospechar que nos encontramos ante un carcinoma paratiroides.

Los estudios de localización paratiroidea no son específicos del carcinoma paratiroides<sup>24-28</sup>, a pesar de que son funcionalmente activos y la captación isotópica puede ser empleada en

estudios de extensión en caso de recidiva local y/o enfermedad metastásica.

Son signos de sospecha de malignidad preoperatoria los siguientes:

1. Hipercalcemia grave ( $> 14$  mg/dl).
2. Masa cervical palpable en un paciente con hipercalcemia.
3. Hipercalcemia con parálisis unilateral de una cuerda vocal.

Por ello, muchos casos considerados primeramente adenomas el paso del tiempo demostró que se trataba de carcinomas por recidiva local o aparición de enfermedad metastásica<sup>13,29</sup>.

La muerte es rara vez producida por el propio tumor, sino por crisis cardíacas debidas a la hipercalcemia y a efectos metabólicos del hiperparatiroidismo<sup>30,31</sup>.

Ha sido documentada la aparición de un carcinoma paratiroides, sobre la zona de intervención anterior para adenoma, con una latencia de varios años<sup>6,32</sup>.

Como hemos señalado, es conocida la dificultad diagnóstica, sobre todo en diagnóstico histopatológico, entre un adenoma, una hiperplasia y un carcinoma paratiroides de bajo grado de malignidad<sup>22</sup>, si bien recientes técnicas inmunohistoquímicas facilitan el mismo<sup>21</sup>. Para algunos el diagnóstico de carcinoma resulta excesivo por las dificultades existentes en los criterios histológicos aplicados y apreciación personal de los mismos<sup>5</sup>. La controversia persiste sobre la posible metaplasia maligna de

un adenoma previo, como origen de carcinoma, o si efectivamente se trata de un carcinoma desde su origen<sup>3</sup>. Asimismo, la aparición de un carcinoma en enfermos sometidos a hemodiálisis ha sido descrita sobre una enfermedad hiperplásica diferente como es el hiperparatiroidismo secundario.

Recientes estudios cromosómicos señalan inversiones pericentroméricas del cromosoma 11 en casos de adenomas así como relocación del gen *PTH/PRAD1*, con sobreexpresión del mismo y disregulación del ciclo celular, lo que podría suponer un estadio inicial en la génesis tumoral y su posterior malignización. Se están valorando determinados procedimientos diagnósticos complementarios: aneuploidía del ADN<sup>33</sup>, contenido de ADN nuclear<sup>34,35</sup> y estudio citofluorométrico con doble tinción HP (hematoporfirina)/DAPI (cloruro de 4,6-diamidino-2-fenilindol dihidroporfirina)<sup>36</sup>, y se están utilizando actualmente con el fin de determinar un posible valor pronóstico en el futuro. La inactivación del gen supresor del retinoblastoma ha sido descrita en el cáncer paratiroides, pero no en los adenomas. Lo mismo ha sido descrito con el *BRCA2* en el 13q y *PRAD1* en el 11p. Pérdidas alélicas de la p53<sup>37</sup> y expresión anormal en la misma se han relacionado en la génesis tumoral de este tumor. La expresión Ki67 ha sido observada de forma significativamente elevada en los carcinomas, en relación con los adenomas y con hiperplasia<sup>38</sup>. Lo contrario sucede mediante inmunohistoquímica en la expresión de la proteína p27. Se han encontrado similares resultados con estudios de hibridación genómica<sup>39</sup>.

Se ha relacionado el grado de crecimiento invasivo tumoral con la acción de algunas enzimas proteolíticas, como la gelatina A<sup>40</sup>. Su uso parece ser indicador de malignidad. Su empleo pronóstico está pendiente de confirmación.

La determinación de la TRAP (*telomerase repeat amplification protocol*)<sup>41</sup> es un procedimiento de fácil realización que puede ser incluido entre las posibles técnicas diagnósticas del cáncer de paratiroides.

Estos hallazgos pueden fijar las pautas en el futuro para poder determinar de forma precoz el diagnóstico de carcinoma paratiroides y antes que la evolución clínica nos lo indique<sup>42</sup>.

El índice de recidiva local del carcinoma paratiroides se encuentra entre el 30 y el 65%<sup>43</sup> y es sobre este hecho que se llega a establecer el diagnóstico definitivo. Para ello, son necesarios seguimientos prolongados dada la habitual lenta evolución del proceso<sup>44</sup>.

El tratamiento quirúrgico radical en estadios locorregionales proporciona supervivencias que han llegado a los 120 y 180 meses. En uno de nuestros casos existe una supervivencia actual de 110 meses<sup>6</sup>, sin evidencia de recidiva tras la intervención definitiva. Debe ser la actitud inicial única y correcta y, en cuanto sea posible, se debe asociar una disección ganglionar funcional solamente en casos de afectación macroscópica evidente<sup>45,46</sup>.

La resección en bloque representa la mejor oportunidad terapéutica y los casos de recidiva y fracaso son los que inicialmente no fueron tratados de esta manera.

Al ser el diagnóstico generalmente intra o postoperatorio hace que influya actualmente en la evolución final y en los resultados a largo plazo.

Por ello, y por todo lo señalado, los criterios a la hora de tratar un adenoma paratiroides deben ser estrictos y bien establecidos. Debe sospecharse la presencia de un carcinoma en el caso de hallazgos quirúrgicos singulares como dureza del adenoma, irregularidad de su morfología, adherencia a estructuras vecinas o dificultad de liberación<sup>47,48</sup>.

La elevación del calcio plasmático en el seguimiento de estos pacientes sugiere recidiva y/o enfermedad metastásica<sup>49</sup>. Las metástasis se sitúan habitualmente en hueso, pulmón e hígado.

Un elemento importante a considerar es el adecuado empleo de las denominaciones para poder tener unas referencias homogéneas. Entendemos por carcinoma paratiroides simple o en estadio local evolutivo aquel que está circunscrito a la glándula con o sin invasión de estructuras adyacentes. Entendemos por carcinoma metastásico el que afecta a ganglios linfáticos y estructuras distantes.

Al no existir series largas es difícil establecer pautas comunes o un tratamiento de referencia en el cáncer de paratiroides.

El prolongado tiempo de doblaje celular de este tumor hace de la cirugía radical una opción terapéutica incluso en presencia de enfermedad metastásica<sup>50</sup>.

El control de la hipercalcemia debe ser la primera medida a adoptar antes de cualquier maniobra quirúrgica. Los biofosfatos cumplen actualmente de forma adecuada esta función.

En el cáncer localizado, la paratiroidectomía con o sin hemitiroidelectomía ipsilateral permite una resección con márgenes libres de tumor, teniendo en cuenta que las recidivas son habitualmente locales. El tejido muscular adyacente y las estructuras paratraqueales deben ser eliminadas si se encuentran afectadas. El objetivo es la exéresis en bloque evitando la rotura de los límites tumorales<sup>33</sup>.

Actualmente existe la tendencia, en algunos centros, a la realización de paratiroidectomía de adenomas mediante técnicas endoscópicas y mínimamente invasivas. Puede ser una opción válida siempre y cuando se tengan en cuenta los criterios indicados de sospecha de malignidad señalados y que deben modificarse el abordaje quirúrgico ante la mínima sospecha<sup>51-54</sup>.

La cirugía seguida de radioterapia y la radioterapia aplicada sola ocasionalmente no ofrecen resultados valorables, si bien se encuentra en fases de nueva evaluación clínica.

El carcinoma metastásico puede estar presente en el momento de la intervención o aparecer hasta 30 años más tarde<sup>55</sup>. Los antecedentes quirúrgicos de intervención paratiroides por hipercalcemia son el dato orientativo fundamental. Se estima que la mitad de los pacientes con recidiva local presentan metástasis a distancia<sup>56</sup>. El asiento más frecuente de las mismas es el pulmón. Estudios retrospectivos han demostrado largas supervivencias incluso en presencia de metástasis. El tratamiento quirúrgico agresivo se ha seguido de un 30% de supervivencia a largo plazo en estudios retrospectivos. El tratamiento ha de pretender eliminar todo o la mayor parte del tejido tumoral dentro de un adecuado criterio quirúrgico. La radioterapia puede ser empleada de forma complementaria, sin resultados concluyentes. La quimioterapia parece haber ofrecido alguna mejora de la supervivencia de manera anecdótica.

Es conocido que el riesgo de recidiva de la hipercalcemia es mayor en la adenomatosis endocrina múltiple tipo I<sup>57</sup> o en el hiperparatiroidismo familiar<sup>58</sup>. Debido a la dificultad de establecer el diagnóstico de carcinoma en el momento de la intervención ante la recidiva de hipercalcemia conviene pensar en ella. Su incidencia se estima en el 50% de los pacientes tratados. Pueden producirse hasta 34 años después de la primera intervención. Debido a su lento crecimiento, la exéresis iterativa puede encontrar su indicación, con los riesgos asumidos que ello conlleva a nivel cervical. En caso de irresecabilidad, el control de la hipercalcemia es el objetivo fundamental<sup>59</sup>. La cíclamicina, el pamidroato o el nitrato de galio pueden ser de

interés en estas circunstancias, si bien su utilidad puede ser temporal<sup>43</sup>. Se han descrito, asimismo, casos con remisiones cortas con quimioterapia.

Se han descrito recientemente remisiones mediante el empleo de la inmunoterapia mediante la técnica de fusión eléctrica de células dendríticas con células tumorales, tanto en el cáncer localizado como metastásico, con resultados prometedores<sup>60,61</sup>.

La supervivencia a los 5 años es del 85,5% y a los 10 años del 49,1%. No parecen tener valor pronóstico ni el tamaño tumoral, ni la afectación ganglionar cervical<sup>56</sup>.

Es improbable que puedan establecerse protocolos amplios con las actuales orientaciones que comparan efectivamente diferentes tratamientos para poder determinar con validez científica la actitud correcta ante este problema<sup>62</sup>. El grado de evidencia científica suficiente y mínima podría obtenerse de la valoración adecuada retrospectiva de series amplias para poder obtener pautas de tratamiento correctas. El empleo de las modernas técnicas de comunicación pueden ayudar a establecer registros y diseñar estudios prospectivos adecuados como sucede en otros tipos de enfermedad más frecuente. Desde aquí nos ofrecemos a estructurar dicha base de datos a la que comunicar los nuevos casos y diseñar protocolos prospectivos y aleatorizados. Actualmente, existe un proyecto al respecto con esta dirección electrónica: <http://www.sc.ehu.es/scrwwsr/medicina.html>.

## Bibliografía

- Hundahl SA, Flemming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1999; 86: 538-544.
- Rapado A, Renedo G, San Román JM. La historia natural del carcinoma de paratiroides. *Rev Clin Esp* 1998; 83: 407-411.
- Cope O, Nardi GL, Castleman B. Carcinoma of parathyroid gland. 4 cases among 138 patients with hyperparathyroidism. *Ann Surg* 1953; 130: 661-671.
- Bartsch D, Reimund KP, Hasse C, Schwrk W, Rothmund M. Parathyroid gland cancer. Problemas in diagnosis and therapy. *Chirurg* 1993; 64: 111-121.
- Vetto JT, Brennan MF, Woodruff J, Burt M. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical history. *Surgery* 1993; 114: 882-892.
- Echenique M. Carcinoma de paratiroides a los 5 años de intervención sobre un adenoma. *Cir Esp* 1996; 59: 92-93.
- Iwamoto N, Yamazaki S, Fukuoka T, Kondo M, Yamamoto N, No T et al. Two cases of parathyroid carcinoma in patients on long-term hemodialysis. *Nephron* 1990; 55: 429-431.
- Rademaker P, Meijer S, Oosterhuis JW, Vermey A, Zwierstra R, Hem G et al. Successful surgical treatment of parathyroid carcinoma in two haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 545-548.
- Boyle NH, Ogg CS, Hartley RB, Owen WJ. Parathyroid carcinoma secondary to prolonged hyperplasia in chronic renal failure and in coeliac disease. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 1-3.
- Meier DE, Snyder WH III, Dickson BA, Margraf LR, Guzzetta PC Jr. Parathyroid carcinoma in a child. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 606-608.
- Rapado A, Renedo G, San Román JM, Oliva H, Castrillo JM, Sone V et al. Historia natural del carcinoma de paratiroides. *Rev Clin Esp* 1988; 182: 407-411.
- Díaz Miguel M, Larrad A, Turion F, Renedo G, Rapado A, Ramos F et al. Cáncer de paratiroides. *Cir Esp* 1991; 50: 246-249.
- Shane E. Parathyroid carcinoma. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997; 6: 565-568.
- Cordeiro AC, Montenegro FL, Kulcsar MA; Dallanegra LA, Tavares MR, Michaluart P Jr et al. Parathyroid carcinoma. *Am J Surg* 1998; 175: 52-55.
- Zurkirchen M, Furrer M, Huber T, Wust W, Kuhn M. Hypercalcemia and multiple pulmonary nodules. *Respiration* 1998; 65: 331-332.
- Tesng CC, Huang JJ, Wang MC, Lan RE, Sung JM, Cheng FF. Parathyroid carcinoma with multiple lung metastasis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 449-451.
- Mendoza V, Hernández AF, Márquez ML, Delgadillo MA, Pena J, Mercado M. Primary hyperparathyroidism due to parathyroid carcinoma. *Arch Med Res* 1997; 28: 303-306.
- Fyfe ST, Hoover LA, Zuckerbaum L, Goodman MD. Parathyroid carcinoma: clinical presentation and treatment. *Am J Otolaryngol* 1990; 11: 268-273.
- Klink BK, Karuif RE, Maimon WN, Peoples JB. Nonfunctioning parathyroid carcinoma. *Am Surg* 1991; 57: 463-467.
- Schanz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer* 1973; 31: 600-605.
- Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Adachi M, Daa T. Immunohistological study of nonfunctional parathyroid carcinoma. *Acta Pathologica Japonica* 1992; 42: 279-285.
- Smith IF. The pathological diagnosis of carcinoma of parathyroid. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 662.
- Hara H, Oyama T, Kimura M, Ishii E, Chiba S, Takasou K et al. Cytologic characteristics of parathyroid carcinoma: a case report. *Diagn Cytopathol* 1998; 18: 192-198.
- Carpentier A, Jeanotte S, Verreault J, Lefebvre B, Bisson G, Mongeau CJ et al. Preoperative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism: relationship between technetium-99m-MIBI uptake and oxyphil cell content. *J Nucl Med* 1998; 39: 1441-1444.
- Carling T, Rastad J, Akerstrom G, Westin G. Vitamin D receptor (VDR) and parathyroid hormone messenger ribonucleic acid levels correspond to polymorphic VDR alleles in human parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Met* 1998; 83: 2255-2259.
- Khafif A, Halperin D, Marshak G. Ethanol injection to parathyroid tissue: indications and limitations. *Ear Nose Throat* 1998; 77: 538-540.
- Vallejos V, Martín-Comín J, Mora J, González MT, Rafecas A, Muñoz A et al. Use of 99mTc-tetrofosmin scintigraphy in the diagnosis of patients with hyperparathyroidism. *Rev Esp Med Nucl* 1998; 17: 94-101.
- Bhatnagar A, Vezza PR, Bryan JA, Atkins FB, Ziessman HA. Technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy: effect of P-glycoprotein, histology and tumor size on detectability. *J Nucl Med* 1998; 39: 1617-1620.
- Shaha AR, Shah JP. Parathyroid carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cancer* 1999; 86: 378-380.
- Wang CA, Gaz RD. Natural history of parathyroid carcinoma. Diagnosis, treatment and results. *Am J Surg* 1985; 149: 522-527.
- Wynne AG, Van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathological features in 43 patients. *Medicine* 1992; 71: 197-205.
- Ebner S, Emerson CH. Documentation of parathyroid carcinoma fifteen years after resection of a parathyroid adenoma. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 659-661.
- Suzuki S, Ando Y, Ami H, Furukawa H, Tsuchiya A, Abe R. Nuclear DNA content of parathyroid tumor with hyperparathyroidism. *Gan To Kagaku Ryoho* 1998; 25: 486-491.
- Bocsi J, Perner F, Szucs J, Glaz E, Kopper L. DNA contents of parathyroid tumors. *Anticancer Res* 1998; 18: 2901-2904.
- August DA, Flynn SD, Jones MA. Parathyroid carcinoma: the relationship of nuclear DNA content to clinical outcome. *Surgery* 1993; 113: 290-293.
- Kameyama K, Takami H. DNA cytofluorometric analysis using HP/DAPI double staining of parathyroid carcinoma arising in a patient with chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism. *Oncol Rep* 1999; 6: 1345-1347.
- Cryns VL, Rubio MP, Thor AD, Louis DN, Arnold A. p53 abnormalities in human parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1320-1324.
- Erickson LA, Jin L, Wollan P, Thompson GB, Van Heerden JA, Lloyd RV. Parathyroid hyperplasia, adenomas, and carcinomas: differential expression of p27Kip1 protein. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 288-295.
- Agarwal SK, Schrock E, Kester MB, Burns AL, Heffes CS, Ried T et al. Comparative genomic hybridization analysis of human parathyroid tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1998; 106: 30-36.
- Maier GW, Kreis ME, Renn W, Pereira PL, Haring HU, Becker HD. Parathyroid hormone after adenectomy for primary hyperparathyroi-

- dism. A study of peptide hormone elimination kinetics in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3852-3856.
41. Falchetti A, Becherini L, Marineti V, Morelli A, Benvenuti S, Picariello L et al. Telomerase repeat amplification protocol (TRAP): a new molecular marker of parathyroid carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 265: 252-255.
  42. Crescenzo DG, Shabahang M, Garvin D, Evans SR. Intrathyroidal parathyroid cancer presenting as a left neck mass. *Thyroid* 1998; 8: 597-599.
  43. Palmieri-Servier A, Palmieri GM, Baumgartner CJ, Ritt C. Long term remission of parathyroid cancer: possible relation to vitamin D and calcitriol therapy. *Am J Med Sci* 1993; 306: 309-312.
  44. Sandelin K, Tullgren O, Farnebo LO. Clinical course of metastatic parathyroid cancer. *World J Surg* 1994; 18: 594-599.
  45. Obara T, Okamoto T, Kanbe M, Iihara M. Functioning parathyroid carcinoma: clinicopathological features and rational treatment. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 134-141.
  46. Vázquez-Quintana E. Parathyroid carcinoma. Diagnosis and management. *Am Surg* 1997; 63: 954-957.
  47. Khan A. Unilateral vs bilateral parathyroid gland exploration: a continuing controversy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 1055.
  48. Kebebew E, Clark OH. Parathyroid adenoma, hyperplasia, and carcinoma: localization, technical details of primary neck exploration, and treatment of hypercalcemic crisis. *Surg Oncol Clin Nost Am* 1998; 7: 721-748.
  49. Farnebo F, Svensson A, Thompson NW, Backdahl M, Grimelius L, Larsson C et al. Expression of matrix metalloproteinase gelatinase A messenger ribonucleic acid in parathyroid carcinomas. *Surgery* 1999; 126: 1183-1187.
  50. Parfitt AM, Fyhring DP. Gompertzian growth curves in parathyroid tumors: further evidence for the set point hypothesis. *Cell Prolif* 1997; 30: 241-349.
  51. Sofferan RA, Standage J, Tang ME. Minimal-access parathyroid surgery using intraoperative parathyroid hormone assay. *Laryngoscope* 1998; 108: 1497-1503.
  52. Orman JG. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy: an endocrine surgeon's perspective. *J Nucl Med* 1998; 39: 15-24.
  53. Yeng GH, Ngo JW. The technique of endoscopic exploration for parathyroid adenoma of the neck. *Aust N Z J Surg* 1998; 68: 147-150.
  54. Yeng GH. Endoscopic surgery of the neck: a new frontier. *Surg Laparosc Endosc* 1998; 8: 227-232.
  55. Vainas IG, Tsilikas C, Grecu A, Pasaitu K, Stergiou I, Kortsaris AH. Metastatic parathyroid carcinoma: natural history and treatment. *J Exp Clin Cancer Res* 1997; 16: 429-432.
  56. Sandelin K, Thompson NW, Bondeson L. Metastatic parathyroid carcinoma: dilemmas in management. *Surgery* 1991; 110: 978-986.
  57. Carling T, Correa P, Hessman O, Hedberg J, Skogseid B, Lindberg D et al. Parathyroid MEN1 gene mutations in relation to clinical characteristics of nonfamilial hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2960-2963.
  58. Yoshimoto K, Endo H, Tsuyuguchi M, Tanaka C, Kimura T, Iwahana H et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism with parathyroid carcinoma: clinical and molecular features. *J Clin Endocrinol Med* 1998; 8: 67-72.
  59. Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP, Silverberg SJ, Spiegel AM, Marx SJ. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1083-1088.
  60. Schott M, Feldkamp J, Schattenberg D, Seissler J, Scherbaum WA. Dendritic cell immunotherapy in disseminated parathyroid carcinoma. *Lancet* 1999; 353: 1188-1189.
  61. Schott M, Seissler J, Feldkamp J, Von Shilling C, Scherbaum WA. Dendritic cell immunotherapy induces antitumoral response in parathyroid carcinoma and neuroendocrine pancreas carcinoma. *Horm Metab Res* 1999; 31: 662-664.
  62. Favia G, Lumachi F, Polistina F, D'Amico DF. Parathyroid carcinoma.