

Cartas al Director

Carcinoma de paratiroides

Sr. Director:

En el número de octubre de la revista ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN Simó et al¹ describen un caso de carcinoma de paratiroides de larga evolución en el que el diagnóstico se hizo de forma tardía, ante la evidencia de metástasis pulmonares.

En la discusión los autores hacen hincapié en la dificultad del diagnóstico histológico diferencial entre adenomas y carcinomas, y sostienen que las técnicas inmunohistoquímicas no aportan resultados concluyentes para el diagnóstico¹. Discrepamos de esta aseveración, pues, desde nuestro punto de vista las técnicas de inmunohistoquímica para parafibromina se han convertido en la pieza fundamental para el diagnóstico histológico del carcinoma de paratiroides. Esta proteína, codificada por el gen *HRPT2*, regula la expresión de ciclina D1 y detiene el ciclo celular en la fase G1^{2,3}. Se ha observado una ausencia de inmunoreactividad para parafibromina en prácticamente todos los casos de carcinoma de paratiroides, mientras que ésta se encuentra conservada en los adenomas^{4,5}. En la serie más grande estudiada hasta la fecha la sensibilidad fue del 96% y la especificidad del 99%⁴. En general se considera que los únicos falsos positivos de la prueba pueden aparecer en adenomas de pacientes con el síndrome HPT-JT (hiperparatiroidismo y tumores mandibulares), generalmente quísticos, en algunos adenomas quísticos esporádicos y en algunos adenomas de células oxifílicas^{5,6}.

Asimismo, los autores afirman que la radioterapia y la quimioterapia no son eficaces¹. Una afirmación que compartimos en términos de respuesta tumoral para la mayoría de los regímenes de quimioterapia ensayados hasta la fecha, pero no en lo que respecta al tratamiento con radioterapia. Si bien el carcinoma de paratiroides ha sido considerado clásicamente un tumor radioresistente, los resultados de series recientes obligan a replantearse esta consideración hasta tal punto que algunos grupos preconizan el uso de radioterapia adyuvante de forma sistemática⁷⁻⁹. Únicamente 1 de los 16 pacientes tratados con radioterapia adyuvante en las principales series presentó recidiva local⁷⁻⁹ frente a 10 de 20 no irradiados en una de las series⁹. El escaso número de pacientes, la lenta evolución que habitualmente presentan estos tumores y su impredecible comportamiento no permiten extraer aún conclusiones definitivas. Por ello, por el momento nosotros somos partidarios de reservar el uso de radioterapia adyuvante para los casos con un alto riesgo de siembra tumoral por la imposibilidad de realizar una resección "en bloque", o en tumores con criterios anatomopatológicos de mal pronóstico en los que se evidencia enfermedad a menos de 2 mm del margen de resección. Por

otra parte, la radioterapia a dosis altas (65-70 Gy) sobre restos macroscópicos locales irreseccables ha mostrado efectividad en el control locorregional de la enfermedad en casos puntuales, durante un período mayor de 24 meses⁸, por lo que la consideramos una opción terapéutica útil en este contexto.

Los autores atribuyen a la cirugía un papel clave en el manejo de la enfermedad metastásica, aunque sólo sea con fines paliativos en un intento de controlar la hipersecreción de PTH¹. Si bien estamos de acuerdo en que en el pasado la cirugía ha desempeñado un papel fundamental en este aspecto, no estamos seguros sobre su lugar óptimo en el manejo de la enfermedad diseminada en la actualidad, desde que disponemos de potentes bisfosfonatos y fármacos calcimiméticos para el control de la hipercalcemia¹⁰ y habida cuenta de los pobres resultados de la reintervención quirúrgica en términos de curación de la enfermedad^{11,12}.

Estamos de acuerdo con la oportunidad del estudio del gen *HRPT2* en este paciente, no tanto por la sospecha clínica del síndrome HPT-JT, sino porque hasta el 21% de los tumores papilares renales esporádicos presentan mutaciones somáticas en dicho gen¹³ y hasta el 20% de los carcinomas de paratiroides esporádicos presentan mutaciones en línea germinal¹⁴.

Por último, dado que sólo existen casos anecdóticos de curación de la enfermedad en pacientes reintervenidos quirúrgicamente por carcinoma de paratiroides¹¹, nos gustaría conocer si el paciente se encuentra libre de enfermedad en el momento actual o si bien ha sufrido recidiva de la enfermedad tras la lobectomía superior derecha realizada en noviembre de 2002, y en este último caso, qué tratamientos se han ensayado para el control tumoral y de la hipercalcemia.

JAVIER ALLER, NURIA PALACIOS Y TOMÁS LUCAS
 Unidad de Oncología Endocrinológica.
 Servicio de Endocrinología.
 Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simó O, Yetano V, Castells I, Recasens A, Franch G, Campos JM, et al. Dificultad en el diagnóstico y el tratamiento del carcinoma de paratiroides. *Endocrinol Nutr.* 2007;54:443-7.
2. Woodard GE, Lin L, Zhang JH, Agarwal SK, Marx SJ, Simmonds WF. Parafibromin, product of the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome gene *HRPT2*, regulates cyclin D1/*PRAD1* expression. *Oncogene.* 2005;24:1272-6.
3. Zhang C, Kong D, Tan MH, Pappas DL Jr, Wang PF, Chen J, et al. Parafibromin inhibits cancer cell growth and causes G1 phase arrest. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;350:17-24.
4. Tan MH, Morrison C, Wang P, Yang X, Haven CJ, Zhang C, et al. Loss of parafibromin immunoreactivity is a distinguishing feature of parathyroid carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6629-37.
5. Gill AJ, Clarkson A, Gimm O, Keil J, Dralle H, Howell VM, et al. Loss of nuclear expression of parafibromin distinguishes parathyroid carcinomas and hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome-related adenomas from sporadic parathy-

- roid adenomas and hyperplasias. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:1140-9.
6. Juhlin C, Larsson C, Yakoleva T, Leibiger I, Leibiger B, Alimov A, et al. Loss of parafibromin expression in a subset of parathyroid adenomas. *Endocrine Related Cancer.* 2006;13:509-23.
 7. Chow E, Tsang RW, Brierley JD, Filice S. Parathyroid carcinoma—the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41:569-72.
 8. Munson ND, Foote RL, Northcutt RC, Tiegs RD, Fitzpatrick LA, Grant CS, et al. Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer.* 2003;98:2378-84.
 9. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, Schultz PN, El-Naggar AK, Clayman GL, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck.* 2004;26:716-26.
 10. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3803-8.
 11. Iacobone M, Ruffolo C, Lumachi F, Favia G. Results of iterative surgery for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 2005;390:385-90.
 12. Dotzenrath C, Goretzki PE, Sarbia M, Cupisti K, Feldkamp J, Roher HD. Parathyroid carcinoma: problems in diagnosis and the need for radical surgery even in recurrent disease. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27:383-9.
 13. Zhao J, Yart A, Frigerio S, Perren A, Schraml P, Weisstanner C, et al. Sporadic human renal tumors display frequent allelic imbalances and novel mutations of the HRPT2 gene. *Oncogene.* 2007;26:3440-9.
 14. Shattuck TM, Valimaki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 2003;349:1722-9.



Respuesta de los autores

Sr. Director:

Aller et al cuestionan que haya dificultad en el diagnóstico histológico diferencial entre adenoma y carcinoma de paratiroides, como se indicaba en la nota clínica del número de octubre¹, en referencia a un caso de carcinoma de paratiroides. Actualmente, esta dificultad diagnóstica se mantiene como se indica en diferentes revisiones y trabajos recientes²⁻⁶. De hecho, no siempre hay hallazgos histológicos clásicos² de malignidad en los carcinomas de paratiroides y en cambio se puede encontrar, en ocasiones, en lesiones benignas⁷. Discrepamos en que la ausencia de inmunorreactividad para la parafibromina, proteína codificada por el gen *HRPT2*, sea la pieza fundamental para el diagnóstico de los carcinomas, si bien puede ser un buen marcador adicional para la clasificación de los tumores de paratiroides⁸, sobre todo ante histologías dudosas. No obstante, todavía se debe probar su valor

diagnóstico⁹. Además, en las fechas en que se diagnosticó el caso descrito en la nota clínica aún no se disponía de esta técnica novedosa.

Asimismo, hay poca experiencia con la radioterapia en el tratamiento del carcinoma de paratiroides. Clásicamente, se ha considerado un tumor no radiosensible^{2,10}. No es una terapia efectiva como tratamiento curativo primario del tumor^{4,7}. Su uso para el control del crecimiento o secreción de paratirina no ha resultado efectivo en la mayoría de los casos². No obstante, hay algunos trabajos publicados que le atribuyen efectos beneficiosos como tratamiento paliativo en pacientes con clínica local de carcinoma de paratiroides y en los que no se puede llevar a cabo la resección quirúrgica¹¹. En la serie de la clínica MD Anderson⁴, los autores indican que la radioterapia podría ser útil para evitar la recidiva local en tumores primarios localmente invasivos, basándose en los resultados de una serie en que tan sólo 6 de 27 pacientes con carcinoma de paratiroides recibieron radioterapia coadyuvante de la cirugía. En todo caso, son siempre casos clínicos aislados o series muy cortas de pacientes^{3,10,12}, por lo que estamos de acuerdo en que no permiten extraer conclusiones definitivas.

La cirugía sigue ocupando un papel destacado en el tratamiento de la enfermedad metastásica o recurrente, la resección de cuanto tejido tumoral sea accesible es la mejor paliación^{2,4,7}. Pero cuando la enfermedad se encuentra ampliamente diseminada y la resección quirúrgica no es posible, los bisfosfonatos y, sobre todo, más recientemente los calcimiméticos^{2,3,7,13} se han demostrado como agentes útiles para la reducción de la hipercalcemia en la mayoría de los pacientes con carcinomas de paratiroides inoperables¹⁴.

Por último, comentar que no conocemos la evolución del carcinoma de paratiroides del paciente descrito en la nota clínica tras la última cirugía, dado que se trataba de un paciente con un problema social y enojo activo importante y no acudió más a nuestro centro desde entonces, aunque hemos sabido de su posterior fallecimiento cuya causa desconocemos.

OLGA SIMÓ^a, VICTORINA YETANO^a,
IGNASI CASTELLS^a, ASSUMPTA RECASENS^a
Y ÁNGEL SERRANO^b

^aUnidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital General de Granollers. Granollers. Barcelona. España.

^bServicio de Patología. Hospital General de Granollers. Granollers. Barcelona. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simó O, Yetano V, Castells I, Recasens A, Franch G, Campos JM, et al. Dificultad en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de paratiroides. *Endocrinol Nutr.* 2007;54:443-7.
2. Shane E. Parathyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:485-93.
3. Vieira JGH, Ohe MN, Hauache OM, Maia de Oliveira U, Martins Delana J, Gonçaves A, et al. Parathyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49:811-5.