

Il carcinoma delle paratiroidi: clinica e terapia

P. DEL RIO, P. DELL'ABATE, M.F. ARCURI, S. ZIEGLER, M. SIANESI

RIASSUNTO: Il carcinoma delle paratiroidi: clinica e terapia.

P. DEL RIO, P. DELL'ABATE, M.F. ARCURI,
S. ZIEGLER, M. SIANESI

Il carcinoma della paratiroidi è una patologia di raro riscontro clinico con una incidenza pari allo 0,5-1% dei casi di iperparatiroidismo primitivo (IPP) come riportato dai dati presenti in letteratura. I valori elevati di calcio, di paratormone (PTH) e la sintomatologia clinica legata all'ipercalcemia sono caratteristici di questi pazienti.

Presentiamo la nostra esperienza condotta sulla gestione di 6 pazienti affetti da carcinoma della paratiroidi su 153 casi operati per IPP (3,9%). Il sospetto clinico e diagnostico è frequentemente intraoperatorio e la strategia chirurgica da scegliere non è sempre facile per il chirurgo (paratiroidectomia con o senza emitiroidectomia, linfoadenectomia, resezione chirurgica di altri tessuti?). La mortalità è ancora molto elevata; abbiamo registrato 3 decessi a 8, 14 e 64 mesi dall'intervento chirurgico.

SUMMARY: Parathyroid carcinoma: clinical aspects and therapy.

P. DEL RIO, P. DELL'ABATE, M.F. ARCURI,
S. ZIEGLER, M. SIANESI

Parathyroid carcinoma is a rare entity with an 0,5-1% of incidence on primary hyperparathyroidism (HPP) in literature. The very high values of calcium and parathormone (PTH) and the clinical aspects of hypercalcemia are the characteristics findings in these patients.

We present our experience on 6 pts on 153 cases with HPP treated (3,9%). The clinical and diagnostic suspects are frequently intraoperative findings and the decision making for the surgeon is not always easy (parathyroidectomy with or without emithyroidectomy, lymphoadenectomy, surgical resection of other tissues). The mortality rate is high and we have registered three deaths at 8,14 and 64 months.

KEY WORDS: Carcinoma paratiroidi - Iperparatiroidismo - Ipercalcemia.
Parathyroid carcinoma - Hyperparathyroidism - Hypercalcemia.

Premessa

Il carcinoma delle paratiroidi costituisce un problema clinico infrequente, presentandosi con una incidenza pari allo 0,5 - 1% dei casi di iperparatiroidismo primitivo (IPP) (1-5). Il riscontro crescente di valori di calcemia al di sopra dei limiti di norma (> 10,5 mg/dl) ha determinato un aumento dell'individuazione dei pazienti portatori di IPP in fase latente.

Il carcinoma paratiroidi nell'ambito dell'IPP si presenta, però, con valori calcemici generalmente molto superiori alla norma e paratormone (PTH) fino

a 5-10 volte la norma, con segni e sintomi caratteristici dell'aumento critico del calcio.

Gli Autori presentano la loro esperienza nel trattamento di 6 casi di carcinoma delle paratiroidi su di un totale di 153 pazienti operati per IPP negli ultimi 22 anni.

Pazienti e metodi

Dal gennaio 1980 al giugno 2003 abbiamo operato 6 pazienti per carcinoma delle paratiroidi pari al 3,9% dei pazienti operati per IPP, di cui 5 femmine e 1 maschio, con età media di 69,2 anni (range 55-81).

I valori preoperatori di PTH e calcemia sono risultati rispettivamente pari a 88 ± 123 pg/ml e $14,1 \pm 1,9$ mg/dl con valori medi di fosforemia di 2,1 mg/dl.

In 4 pazienti la sintomatologia preoperatoria dominante era riconducibile alla sindrome ipercalcemica; in 2 pazienti era presen-

TABELLA 1 - CARCINOMA PARATIROIDI (1/1/1980-30/6/2003).

	Età (aa.)	Sede	Intervento	Follow up
♀	81	inferiore destra	emitiroidectomia	14 mesi decesso
♀	55	inferiore sinistra	tiroidectomia totale	viva a 20 mesi
♀	76,3	inferiore sinistra	tiroidectomia totale	8 mesi decesso
♀	78,8	inferiore destra	emitiroidectomia	viva a 63 mesi
♀	69,2	inferiore sinistra	emitiroidectomia	64 mesi decesso
♂	64,9	superiore destra	emitiroidectomia	vivo a 14 mesi

te anche disфонia per interessamento del nervo laringeo inferiore omolaterale; in altri due pazienti era riscontrabile la presenza di sindrome depressiva come elemento caratterizzante.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad indagine ecotomografica della regione cervicale e negli ultimi 8 anni ad indagine scintigrafica con sesta-mibi mentre l'uso della TC è stato utilizzato solo in due casi per completamento diagnostico mirato.

I pazienti sono stati operati con accesso cervicotomico. In 4 casi sono state asportate entrambe le ghiandole paratiroidee omolaterali ed in 2 casi 3 ghiandole paratiroidee su 4. Abbiamo associato 4 interventi di emitiroidectomia omolaterale ed in altri 2 pazienti si è eseguita tiroidectomia totale per la contemporanea presenza di gozzo multinodulare con segni di iperfunzione ghiandolare. In 2 casi su 6 è stata eseguita una linfoadenectomia omolaterale radicale sincrona per la presenza di linfoadenomegalie latero-cervicali risultate negative per metastasi.

Risultati

Il diametro medio delle lesioni è risultato di 4,1 cm con una prevalenza di localizzazione a carico della ghiandola paratiroidea inferiore sinistra (4 casi su 6).

Il decorso postoperatorio è stato in tutti i pazienti regolare con dimissione entro le 24-48 ore dall'intervento chirurgico.

Abbiamo sottoposto i pazienti ad un follow up con cadenza semestrale, comprensivo di valutazione sierologica del calcio e del PTH, di ecotomografia cervicale, scintigrafia con sesta-mibi ed in alcuni casi selezionati TC.

In 3 pazienti si era verificata l'insorgenza di una sindrome ipercalcemica postoperatoria difficilmente controllabile con la terapia medica. Un paziente ha richiesto, a distanza di 6 mesi dall'intervento chirurgico, reintervento di tiroidectomia totale.

Da segnalare in un caso la rara presenza di multiple metastasi sottocutanee.

Abbiamo registrato 3 decessi a distanza di 8, 14 e 64 mesi dall'intervento chirurgico per metastatizzazione ossea e linfatica diffusa: gli altri 3 pazienti a 14, 20 e 63 mesi dall'intervento sono attualmente vivi ma in un caso sono comparse localizzazione secondarie scheletriche (Tab.1).

Discussione

Le manifestazioni cliniche da crisi ipercalcemica in caso di carcinoma delle paratiroidee sono riconducibili all'azione del PTH sull'apparato scheletrico, sull'apparato renale ed all'azione del PTH a livello intestinale (5-8). La diagnostica nello studio e nella valutazione di sede e dimensioni delle ghiandole paratiroidee si avvale oggi soprattutto dell'ecotomografia cervicale ad alta risoluzione come metodica di prima linea e successivamente della scintigrafia con sesta-mibi, che ha dimostrato una sensibilità pari al 90% anche nella nostra casistica (9,10).

La chirurgia radio-immunoguidata con utilizzo di ^{99m}Tc -MIBI riveste oggi uno spazio chirurgico importante nel trattamento dell'IPP nelle sue forme benigne e maligne, permettendo un accesso mininvasivo e sfruttando la sensibilità delle ghiandole paratiroidee nel captare il tracciante scintigrafico (11).

La cervicotomia esplorativa rimane a tutt'oggi la metodica che riveste il più alto indice di successo nella localizzazione delle ghiandole paratiroidee (12). Rimane assolutamente controindicata l'esecuzione di una biopsia chirurgica in caso di sospetto carcinoma delle ghiandole paratiroidee per l'elevato rischio di reimpianto del tessuto ghiandolare così come, per la stessa motivazione, si deve prestare particolare attenzione a non rompere la capsula della ghiandola paratiroidea durante la sua asportazione chirurgica.

Le dimensioni delle ghiandole paratiroidee variano in caso di carcinoma paratiroideo da 1 a 6 cm. Nella nostra casistica si deve segnalare una dimensione media di 4,1 cm. Il carcinoma paratiroideo intraoperatoriamente si presenta come una formazione nodulare, adesa al parenchima ghiandolare tiroideo. Spesso si può presentare con importante flogosi peritumorale che può dare una maggiore quota di rischio operatorio per il possibile coinvolgimento del nervo laringeo inferiore.

La collaborazione tra il chirurgo e l'anatomopatologo nella diagnosi occasionale di carcinoma paratiroideo è fondamentale. L'esame istologico al congelatore deve essere infatti supportato da informazioni riguardanti l'eventuale infiltrazione dei tessuti circostanti, così come sull'eventuale presenza di linfonodi interessati.

Alcuni Autori avevano proposto come criteri di sospetta malignità la disposizione trabecolare e a rosetta delle cellule, le frequenti mitosi e l'infiltrazione della capsula, tutti segni non certi ma fortemente suggestivi di malignità, come la presenza di aneuploidia e di valori di Ki 67 elevati (13-15).

Il trattamento chirurgico è a tutt'oggi la terapia di scelta e deve contemplare la resezione in blocco delle strutture adiacenti, compresi il lobo tiroideo omolaterale, i muscoli e anche il nervo laringeo inferiore, quando interessato dall'infiltrazione neoplastica.

Le terapie complementari radioterapiche e chemioterapiche rivestono poca utilità nel controllo della malattia.

Sono stati individuati più geni soppressori implicati nella crescita patologica delle ghiandole paratiroidi. La perdita del braccio corto del cromosoma 1,1p35-31 è la mutazione riscontrata più frequentemente in associazione alla mutazione sul cromosoma 17, 19 e 22 (16-17).

Di importanza fondamentale nel controllo clinico della malattia è la gestione dell'ipercalcemia. L'utilizzo di bisfosfonati di terza generazione ha dato buoni risultati negli ultimi anni, anche se una nuova categoria di farmaci, i calciomimetici, viene oggi utilizzata nel controllo della sindrome ipercalcemica. L'esperienza condotta con l'utilizzo della prima generazione di calciomimetici (R-568), è risultata positiva anche se tale farmaco ha dimostrato una elevata variabilità farmacocinetica. Per questo motivo è stato sviluppato l'AMG 073, la seconda generazione di calciomimetici, che sembra dare in studi-controllo buoni risultati nel man-

tenimento del calcio sierico in limiti adeguati, con maggiore stabilità farmacocinetica (18-20).

Questi farmaci sembrano essere indicati nel controllo della calcemia sia nell'IPP (anche nel carcinoma paratiroideo) sia nell'iperparatiroidismo secondario.

Conclusioni

Il carcinoma delle paratiroidi è ancora oggi una malattia che causa a 5 anni il decesso di più del 50% dei pazienti che ne risultano affetti. Un ruolo terapeutico primario è quello della chirurgia, che deve essere radicale, contemplando una quota aggiuntiva di rischio con l'asportazione del lobo tiroideo omolaterale e delle strutture coinvolte dal processo neoplastico.

La recidiva si caratterizza clinicamente per la grave crisi ipercalcemica che si instaura in questi pazienti. Per tali motivi molti autori consigliano comunque il reintervento, anche se nuovi farmaci sembrano dare buoni risultati nel controllo della crisi.

Bibliografia

1. Guariglia A., Del Canale S., Novarini A., Borghetti A., Gabrielli M., Bocchi P., Arseci F., Botti E.: A case of parathyroid carcinoma: clinical and pathological finding. *It J Surg Sc*, 1982; 12:212-215.
2. Dubost C.: Primam hyperparathyroidism: the surgical problems. *Horm Res*, 1989; 32:101-103.
3. Obara T., Fujimoto Y.: Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review; *World J Surg* 1991; 15:738-744.
4. Spinelli C., Berti P., Miccoli P.: Carcinoma of parathyroids. Surgical experience in 3 cases. *Min Chir* 1994;49(12):1343-1344.
5. Sianesi M., Del Rio P., Borgia GL., Rulli F.: Diagnosi e trattamento chirurgico dell'iperparatiroidismo primitivo. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2000; 71(5):149-154.
6. Joborn C., Hetta J., Agren H., Ackerstrom G., Ljunghall S.: Psychiatric symptoms and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in primary hyperparathyroidism. *Biol Psych* 1988; 23:149-159.
7. Edelson G.W., Kleerekoper M.: Hypercalcemic crisis. *Med Clin North Am* 1995; 79(1):79-92.
8. Lampugnani R., Del Rio P.: L'ipercalcemia acuta. Osservazione di due casi clinici. *Chir Oggi* 1997; 14:59-67.
9. Sianesi M., Del Rio P., Arcuri M.F., Iapichino G., Robuschi G.: Hyperparathyroidism associated with thyroid pathology. *Am J Surg* 2003; 185(1):58-60.
10. Westreich R.W., Brandwein M., Mechanick J.L., Bergman DA.: Preoperative parathyroid localization: correlating false negative technetium 99 m-sestamibi cns with parathyroid disease. *Laryngoscope* 2003;113(3):567-72.
11. Rubello D., Casara D., Saladini G., Piotto A., Pagetta C., Pelizzo MR.: 99 mTc-MIBI radio-guided surgery in primary hyperparathyroidism: a prospective study of 128 patients. *Tumori* 2002; 88(3):S63-5.
12. Zanella E., Sianesi M.: L'iperparatiroidismo primitivo e secondario. *Progressi clinici: chirurgia*. Piccin Ed., Padova, 1998.
13. Schantz A., Castelman B.: Parathyroid carcinoma: a study of cases. *Cancer* 1973; 31:600-605.
14. Schoretsanitis G., Melissas J., Kafousi M., Karkavitsas N., Tsiftsis DD.: Synchronous parathyroid and papillary thyroid carcinoma: case report. *M J Otolaryngol* 2002; 23(6):382-5.
15. Stojadinovic A., Hoos A., Nissan A., Dudas M.E., Cordon Cardo C., Shaha A.R., Brennan M.F., Singh B., Ghossein R.A.: Parathyroid neoplasms: clinical, histopathological and tissue microarray-based molecular analysis. *Hum Pathol* 2003; 34(1):54-64.
16. Cryns VL., Yi Sm., Tahara H., Gaz RD., Arnold A.: Frequent loss of chromosome arm 1p DNA in parathyroid adenomas. *Gen Chrom Cancer* 1995; 13:9-17.
17. Agarwal S.K., Schrock E., Kester M.B., Burns L., Heffess C.S., Ried T., Marx S.J.: Comparative genomic hybridization analysis of human parathyroid tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1998; 106:30-36.
18. Collins M.T., Skarulis M.C., Bilezikian J.P., Silverberg S.J., Spiegel A.M., Marx S.S.: Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J Clin Endocr Metab* 1998; 83:108-3.
19. Kebebw E.: Parathyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2(4):347-54.
20. Urena P., Frazao J.M.: Calcimimetic agents: review and perspectives. *Kidney Int (Suppl)*, 2003; 85:91-6.