

## CÁNCER DE PARATIROIDES: REVISIÓN DE LITERATURA

Á.A. HERRERA<sup>a</sup>, P. ARANDA<sup>b</sup> Y J.A. DÍAZ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>CIRUJANO DE CABEZA Y CUELLO. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER. PROFESOR DE CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO DE LA UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER. DIRECTOR DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES GRICES-UIS. BUCARAMANGA. COLOMBIA.

<sup>b</sup>UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER UIS. BUCARAMANGA. COLOMBIA.

**Justificación.** El cáncer de paratiroides es una entidad inusual; a pesar de lo anterior debe considerarse en el diagnóstico diferencial del hiperparatiroidismo primario.

**Objetivo.** Se realizó una revisión de la epidemiología, patogénesis, diagnóstico y terapéutica del cáncer de paratiroides.

**Materiales y métodos.** Se realizó una búsqueda en MedLine, según la metodología Cochrane, de artículos publicados desde enero de 1980 a enero de 2006 usando los términos «Parathyroid Carcinoma»; de esta búsqueda se seleccionaron los manuscritos considerados relevantes por parte de los autores.

**Conclusiones.** El cáncer de paratiroides debe tenerse en cuenta dentro del diagnóstico diferencial en casos de hiperparatiroidismo primario, pues un diagnóstico temprano permite mejores desenlaces en este tipo de pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** cáncer de paratiroides, hiperparatiroidismo primario, neoplasia endocrina múltiple tipo 1, cirugía, revisión de la literatura.

**Justification.** Parathyroid cancer is uncommon; however, it should be considered in the differential diagnosis of primary hyperparathyroidism.

**Objective.** We review the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of parathyroid cancer.

**Materials and methods.** A MedLine search was carried out using the Cochrane methodology on articles published between January 1980 and January 2006 and the keywords «Parathyroid Carcinoma»; the articles found that were considered important were selected.

**Conclusions.** Parathyroid cancer should be taken into account in the differential diagnosis of cases of primary hyperparathyroidism, as an early diagnosis enables better outcomes in these patients.

**KEY WORDS:** parathyroid cancer, primary hyperparathyroidism, multiple endocrinal neoplasia type 1, surgery, literature review.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de paratiroides es una enfermedad poco frecuente<sup>1</sup>. El primer reporte fue hecho por De Quervain en 1909 (fig. 1), quien describió un paciente con una masa en el cuello que parecía paratiroides en la evaluación histopatológica<sup>2</sup>; posteriormente Amstrong, en 1938, describió la asociación de la hipercalcemia severa con este diagnóstico<sup>3</sup>. La etiología no se encuentra definida, aunque se ha asociado con ciertos síndromes endocrinos, y al parecer con irradiaciones previas en el cuello. El diagnóstico de esta entidad es difícil, no existen criterios definidos para establecer el diagnóstico previo al procedimiento quirúrgico y se han descrito ubicaciones muy raras de esta neoplasia<sup>4-6</sup>. El tratamiento es primordialmente quirúrgico, aunque se han hecho avances en la quimioterapia y radioterapia como terapias adyuvantes.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LA LITERATURA

Se realizó una búsqueda en MedLine (1964-2006) usando los términos «carcinoma», «parathyroid», y «cancer»; la búsqueda inicial fue limitada al idioma inglés; se seleccionaron sólo artículos originales, omitiendo revisiones y otro tipo de literatura secundaria.

## EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma de paratiroides es una neoplasia endocrina extremadamente rara<sup>1,4-7</sup>. En general el carcinoma del paratiroides se distribuye en forma similar por sexo<sup>8-11</sup>, a diferencia de la lesiones benignas de paratiroides que son más frecuentes en mujeres<sup>8,12</sup>; la edad de diagnóstico se encuentra entre los 15 y 81 años<sup>9</sup>, y son más frecuentes alrededor de la quinta década de la vida<sup>13</sup>; se han descrito pocos casos en personas jóvenes<sup>9</sup>. Por tanto, en algunos casos las consideraciones de género y edad son de poca ayuda en la evaluación individual del paciente. No existen diferen-

cias en cuanto a la raza o grupos geográficos<sup>8,9,12</sup>.

## ETIOLOGÍA

La etiología del carcinoma de paratiroides es hasta ahora incierta; ha sido asociada a formas esporádicas o familiares<sup>14</sup>, tales como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1), el síndrome de hiperparatiroidismo hereditario y el tumor de mandíbula (HPT-JT). Existe un riesgo incrementado en pacientes con hiperparatiroidismo familiar y antecedentes de irradiaciones<sup>15</sup>.

## PATOGÉNESIS MOLECULAR

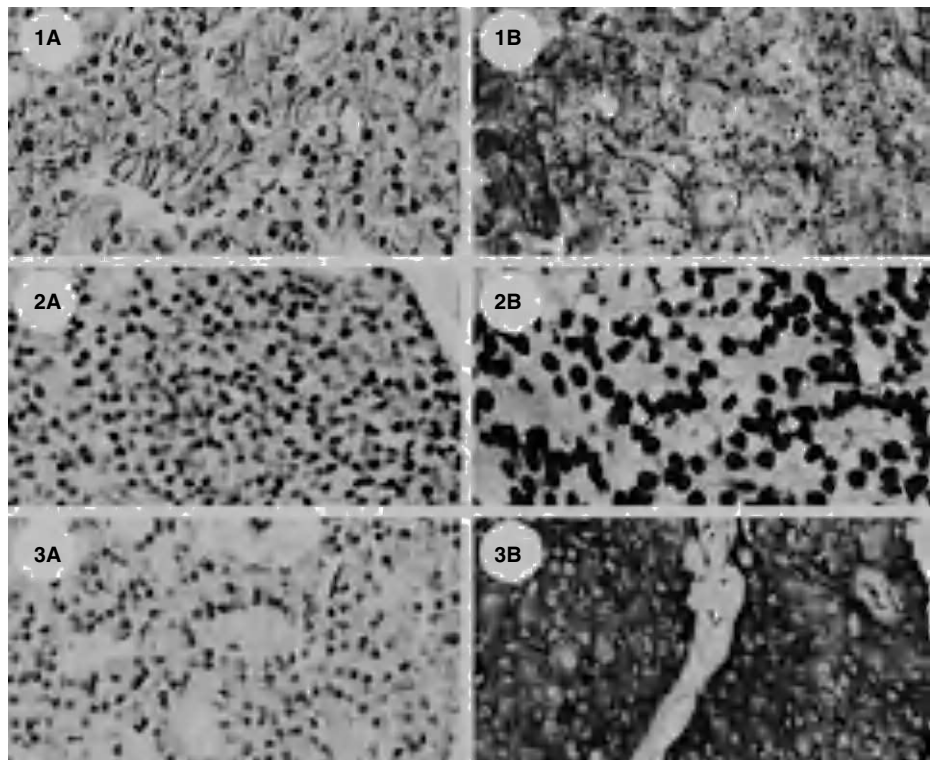
En la última década han aparecido nuevos conocimientos sobre las bases moleculares para el desarrollo de los tumores de las glándulas paratiroides. El primer gen en ser implicado fue el oncogén ciclina D1, cuyo papel es claro en el desarrollo de hiperplasias, adenomas y carcinomas de paratiroides<sup>14,16</sup>. Su expresión esta aumenta-

Correspondencia: Á. Herrera.  
Palmeras de Cacique Etapa II casa 81.  
Bucaramanga. Colombia.  
Correo electrónico: gricesuis@yahoo.com



**Fig. 1.** Fritz de Quervain (1868-1940) cirujano suizo, gran autoridad en la enfermedad tiroidea, trabajó en Basel, Bern y Neuchâtel durante su carrera. Publicó numerosos artículos sobre enfermedad tiroidea, combinó en estos estudios conocimientos de epidemiología y técnica quirúrgica de la tiroidectomía. Su libro *Special Surgical Diagnosis* es un gran legado para la cirugía.

da en el 40% de los adenomas y en un porcentaje mayor en los carcinomas<sup>17</sup>. El descubrimiento del gen del síndrome de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1) localizado en el cromosoma 11q13<sup>10</sup> vino a confirmar una importante participación de este gen supresor tumoral en el desarrollo de tumores de paratiroides. Otro gen supresor tumoral envuelto en la carcinogénesis de la paratiroides es el gen del retinoblastoma o Rb 1, el cual se ha reportado en más casos de carcinoma que de adenoma<sup>14,18</sup>. A pesar de lo anterior el empleo de este marcador en la inmunohistoquímica para demostrar la presencia de cáncer no es seguro<sup>19</sup>. Recientemente se ha implicado también el gen HRPT2, previamente asociado con el síndrome de hiperparatiroidismo y tumores de la mandíbula y maxilares<sup>20,21</sup>. Este síndrome es conocido por presentarse en personas jóvenes con hiperparatiroidismo, tumores mandibulares y maxilares de carácter fibroso (no relacionados con el osteoide) y quistes renales<sup>22</sup>. Últimamente fue descrito el gen que codifica la proteína parafibromina, que sería un supresor tumoral<sup>23</sup>. Una descripción de las mutaciones del gen HRPT2 está asociada con malignidad en tumores de paratiroides; en muchos casos, las mutaciones son encontra-



**Fig. 2.** Diferencia inmunohistoquímica entre (A) adenomas y (B) carcinomas paratiroides; caracterizada por la sobreexpresión de E-cadherina (1), histona H1 (2), y proteína precursora de amiloide  $\beta$ A4 (3). Tomada de Haven CJ, Howell VM, Eilers PH, Dumne R, Takahashi M, van Puijenbroek M, et al. Gene expression of parathyroid tumors: molecular subclassification and identification of the potential malignant phenotype. *Cancer Res.* 2004;64:7405-11.

das no sólo en forma somática, sino también sexual; esto abre nuevas perspectivas en la comprensión del carcinoma de paratiroides<sup>24,25</sup>. La descripción de que la parafibrina es una proteína controlada por la expresión de la ciclina D1 corrobora la hipótesis de la relación entre la mutación y el desarrollo de este tipo de neoplasias<sup>26</sup>; otra observación interesante es que las mutaciones de HRPT2 no están relacionadas con el desarrollo del hiperparatiroidismo familiar, sino con el hiperparatiroidismo, tumores de mandíbula y maxilares y carcinomas de paratiroides<sup>27</sup>. Esta entidad es extremadamente rara en pacientes con hiperparatiroidismo secundario o terciario<sup>28</sup>, lo que corrobora la hipótesis de que esta enfermedad se desarrolla en individuos predispuestos, lo que parece estar relacionado con mutaciones en HRPT2. Este hecho ayuda a dilucidar la definición anatomopatológica, ya que la inmunohistoquímica, empleando marcadores nucleares tales como E-cadherina, histona H1 y proteína precursora de amiloide  $\beta$ A4 podría definir el diagnóstico de cáncer<sup>29</sup> (fig. 2), lo cual trae implicaciones en la conducta que se toma con los pacientes. En este senti-

do, cada caso de carcinoma de paratiroides deberá ser abordado como potencialmente representante de una condición hereditaria o familiar, y el estudio genético deberá ser importante y fundamental en estos casos.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La mayoría de los carcinomas de paratiroides son funcionantes<sup>1,8</sup>, sin embargo existen algunos casos raros que no lo son<sup>30</sup>. Las manifestaciones clínicas se deben al hiperparatiroidismo primario e hipercalcemia más que a la infiltración a órganos vecinos<sup>11,31</sup> (fig. 3). La mayoría de los pacientes están sintomáticos en el momento del diagnóstico (> 95%), al contrario de lo que sucede con las causas benignas de hiperparatiroidismo primario, en las cuales más del 80% se consideran asintomáticos<sup>1</sup>. Los órganos que con mayor frecuencia están seriamente comprometidos son el riñón y el hueso<sup>8</sup>. Según Wynne et al en una serie de casos<sup>1</sup> la prevalencia de nefrolitiasis fue de 56%, y la de insuficiencia renal fue del 84%, a diferencia de

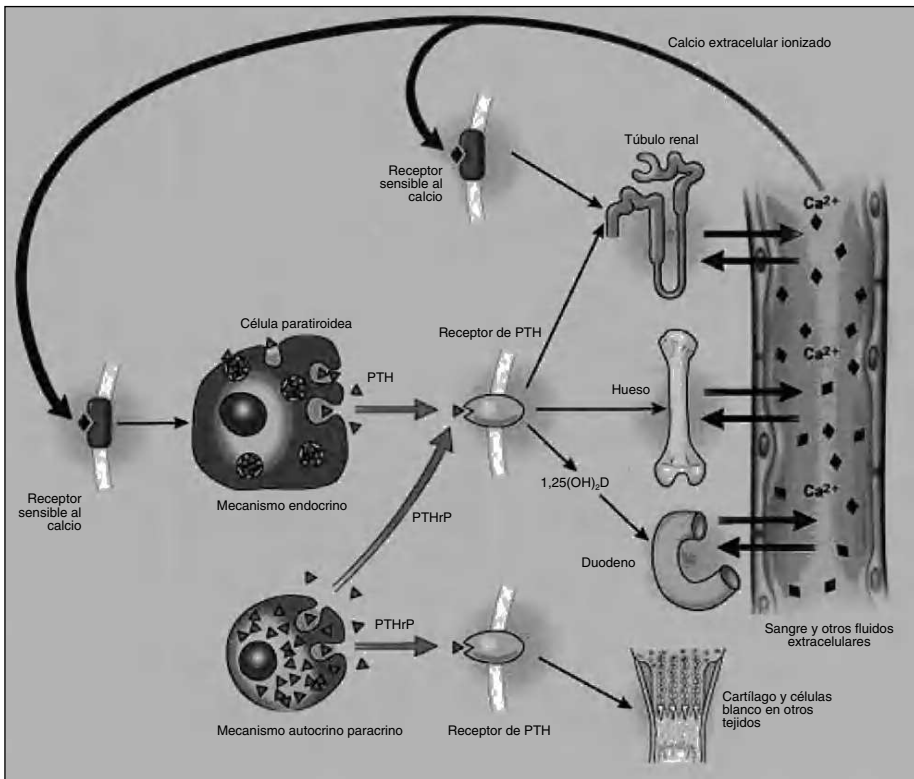


Fig. 3. El eje paratiroideo. La síntesis de hormona paratiroidea (PTH) y el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) se muestran a la izquierda y sus sitios blanco de acción son mostrados a la derecha. Ellos actúan por medio del mismo receptor (que es llamado receptor PTH tipo 1). La retroalimentación negativa de la 1,25 dihidroxivitamina D no es mostrada. Un exceso o deficiencia de PTH puede traer las consecuencias nombradas en el texto.

los casos del hiperparatiroidismo (HPT) benigno en los cuales sólo del 4 al 18% manifiestan enfermedades renales<sup>9</sup>. Del 44 al 91% de los pacientes con carcinomas presentan manifestaciones óseas, tales como dolor, fracturas, osteítis fibrosa, resorción subperióstica y osteopenia difusa; contrario a esto menos del 5% de los pacientes con HPT benigno presentan alteraciones óseas y signos radiológicos específicos<sup>9,10</sup>. El 15% presentan pancreatitis, mientras que en el hiperparatiroidismo benigno ocurre en el 1,5%<sup>32</sup>.

El examen cuidadoso del cuello puede revelar la presencia de una masa firme entre el 30 y el 76% de los pacientes con carcinoma<sup>8</sup>. Este hallazgo es extremadamente raro en las otras causas de HPT primario<sup>32</sup>. En el 10% de los casos presentan disfonía por la compresión o invasión del nervio laríngeo recurrente<sup>31</sup>. Otros síntomas que están presentes en la mayoría de casos de carcinomas incluyen: fatiga, debilidad, polidipsia, poliuria, mialgias, artralgias, depresión, alteraciones del sueño, pobre memoria y manifestaciones gastrointestinales como anorexia, náuseas, vómitos, estreñi-

miento, dolor abdominal y úlcera péptica<sup>1</sup>. Aunque usualmente el crecimiento tumoral es lento, el curso clínico puede variar en cada paciente; esto depende de la agresividad del tumor y el grado de hipercalcemia<sup>8</sup>. Otros pacientes tienen poca o ninguna invasión local del tumor en el momento de presentación y experimentan una progresión más lenta, con escasa sintomatología<sup>9</sup>. Del 17 al 32% de los pacientes en el momento del diagnóstico presentan metástasis a nódulos linfáticos<sup>9</sup>.

## ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los niveles de calcio sérico están significativamente elevados en prácticamente todos los casos de carcinoma de paratiroides, con un valor promedio de entre 15 y 16 mg/dl ó 3-4 mg/dl por encima del límite superior normal, comparado con valores de 11 a 12 mg/dl de calcio sérico reportados en adenomas de paratiroides<sup>1</sup>. Igualmente, los niveles de hormona paratiroidea están muy elevados en comparación con las enfermedades benignas de la glándu-

la; más del 70% de los pacientes tiene niveles 5 veces por encima del límite superior normal para la PTH<sup>8</sup>.

## ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

En el año de 1973 Schantz y Castleman definieron criterios histológicos para su diagnóstico; éstos son: patrón trabecular, figuras mitóticas, bandas fibrosas gruesas e invasión vascular y sanguínea<sup>33</sup>. Bodenson en 1993 redefinió los criterios histológicos para el diagnóstico, los cuales fueron presencia de crecimiento invasivo, macronucleolos y actividad mitótica<sup>34</sup>.

## ESTADIFICACIÓN

La estadificación del cáncer de paratiroides es compleja; la AJCC TNM (del inglés *American Joint Committee in Cancer-Tumor Node Metastases*), no es aceptada para el estadiaje de esta enfermedad. En la actualidad la enfermedad es clasificada en: localizada, metastásica o recurrente. Es localizada cuando el cáncer compromete a la glándula paratiroides con o sin invasión de tejidos adyacentes; metastásica si se presenta una invasión a los ganglios linfáticos regionales (la más frecuente), o si se encuentra en otros sitios más distantes como el pulmón, hueso, páncreas e hígado, y recurrente cuando reaparece con posterioridad a un control inicial de la enfermedad. Esto último se presenta en el 50% de los pacientes, y puede ocurrir hasta 34 años después del diagnóstico inicial. La clasificación se muestra en la tabla 1.

## TRATAMIENTO

### TRATAMIENTO MÉDICO

Debido a la presentación inusual del carcinoma de paratiroides, la eficacia de la quimioterapia y la radioterapia ha sido difícil de demostrar.

El uso de quimioterapia con dacarbazine (DTIC), sólo o en combinación con 5-fluorouracil (5-FU) y ciclofosfamida ha dado pocos resultados. Al igual que el uso de otros fármacos, como la doxorubicina y vincristina, ha dado poca o ninguna respuesta<sup>35</sup>.

Tabla 1  
Clasificación del cáncer de paratiroides

Tipo de cáncer	Tratamiento estándar	Opciones de tratamiento según evaluación clínica
Cáncer de paratiroides localizado	Paratiroidectomía y tiroidectomía ipsilateral con márgenes libres de tumor (la recurrencia local es común). Los músculos cervicales adyacentes y los tejidos paratraqueales son resecaados si están comprometidos. La operación inicial incluye la resección en bloque del tumor sin romper la cápsula. Los bifosfonatos pueden bajar los niveles elevados de calcio preoperatorios	1. Cirugía seguida de radioterapia 2. Radioterapia
Cáncer de paratiroides metastático	1. Cirugía: a) Si el cáncer de paratiroides es de crecimiento lento, la resección de las metástasis a distancia puede ser efectiva para la paliación y ocasionalmente la curación b) En los cánceres funcionales reduce la producción de paratohormona 2. Manejo médico de la hipercalcemia	1. Cirugía más radioterapia 2. Radioterapia 3. Quimioterapia. Reportes anecdóticos muestran remisión a corto plazo sólo con quimioterapia
Cáncer de paratiroides recurrente	1. Cirugía: a) La excisión quirúrgica de la recurrencia local con la resección de las metástasis puede ser posible. Si el cáncer de paratiroides es de crecimiento lento, la resección de las metástasis a distancia puede ser efectiva para la paliación y la cura ocasional b) En los cánceres funcionales reduce la producción de paratohormona 2. Manejo médico de la hipercalcemia	1. Cirugía más radioterapia 2. Radioterapia 3. Quimioterapia. Reportes anecdóticos muestran remisión a corto tiempo sólo con quimioterapia

La radioterapia como tratamiento primario no ha mostrado utilidad, aunque su uso en el cuello después de la cirugía puede ayudar a prevenir la recurrencia local y mejorar la supervivencia<sup>36</sup>.

Los pacientes con hipercalcemia no controlada, y quienes no recibieron tratamiento quirúrgico, deben recibir medicamentos que disminuyan los niveles de calcio sérico; dentro de las opciones se cuenta con los calcimiméticos, bifosfonatos, calcitonina y corticoides<sup>36</sup>. Los bifosfonatos disminuyen los niveles de calcio al actuar a nivel de la matriz ósea inhibiendo la resorción ósea mediada por osteoclastos. El uso de octreotide puede inhibir la secreción de PTH. En el 2004 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la cinacalcet (sensipar) para el tratamiento de la hipercalcemia asociada con carcinoma de paratiroides; éste es un agente calcimimético que actúa uniéndose a un sitio en los receptores de calcio extracelular, aumentando la afinidad del receptor por el calcio, disminuyendo la secreción de PTH, y posteriormente, descendiendo los niveles de cal-

cia<sup>36</sup>. Otros estudios con agentes calcimiméticos han demostrado que son capaces de disminuir el calcio sérico en pacientes con carcinoma de paratiroides metastático en un período de dos años<sup>36</sup>. La inmunoterapia también ha hecho su aporte; el uso de péptidos sintéticos de hormona paratiroidea humana o bovina ha demostrado que mediante una reacción mediada por células induce la producción de autoanticuerpos contra la PTH; este efecto normaliza los niveles de PTH, mejora la sintomatología y logra la remisión tumoral<sup>37</sup>.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Cuando se tiene un cuadro clínico que sugiera la presencia de un carcinoma de paratiroides, asociado a hipercalcemia y/o a una masa en el cuello, el único tratamiento que ha mostrado real beneficio es el manejo quirúrgico<sup>38</sup>. Provoca controversia el uso del BACAF para el diagnóstico, debido al riesgo de diseminación iatrogénica

ca<sup>39</sup>. El manejo quirúrgico indicado es la resección en bloque de la lesión<sup>40</sup>, teniendo cuidado de preservar la cápsula del tumor, asociado a lobectomía de tiroides ipsilateral, escisión de tejido paratraqueal y los nódulos linfáticos (aunque el compromiso metastático a los nódulos linfáticos cervicales es menor al 20%). Se recomienda la escisión del grupo ganglionar linfático traqueo-esofágico, incluso la resección del nervio laríngeo recurrente se debe llevar a cabo si se observa compromiso de éste, evaluando las consecuencias de esta decisión<sup>40</sup>.

Se ha determinado que con la resección en bloque la supervivencia a 5 años es del 89%<sup>41</sup>, con una tasa de recurrencia del 8%; si se utiliza una paratiroidectomía simple la tasa de supervivencia disminuye a un 53% y la recurrencia se presenta en un 51% de los casos<sup>41</sup>. Se recomienda la toma de biopsia por congelación intraoperatoria para comprobar la presencia de tejido paratiroideo, no para evaluar las características neoplásicas<sup>42</sup>. Si el procedimiento quirúrgico se lleva a cabo

y el diagnóstico se obtiene en el postoperatorio por histopatología, la reexploración del cuello está indicada con resección en bloque<sup>38</sup>.

Posterior al procedimiento quirúrgico se debe hacer seguimiento de los niveles de calcio y fósforo, debido a que una de las principales consecuencias de la resección del tumor es una hipocalcemia sintomática, denominada «síndrome del hueso hambriento», que debe ser manejada con suplementos de calcio y vitamina D; a su vez este síndrome es el mejor indicador de una resección completa de la masa y un procedimiento exitoso<sup>43,44</sup>.

El seguimiento de los pacientes a largo plazo se lleva a cabo controlando los niveles de calcio y de PTH<sup>43</sup>; los valores de calcio aumentados pueden deberse con más frecuencia a la presencia de recurrencia local y con menos frecuencia a las metástasis, las cuales se presentan en pulmón, hígado y hueso con mayor frecuencia<sup>30</sup>; cuando se sospeche recurrencia o metástasis deben realizarse pruebas de imagen como tomografía computarizada, resonancia magnética nuclear y gammagrafía con sestamibi; cuando éstas son identificadas, la resección quirúrgica constituye el manejo indicado, como medida de control de la hipercalcemia.

## PRONÓSTICO

Los pacientes que son sometidos a cirugía de HPT primario y se les hace diagnóstico postquirúrgico de carcinoma de paratiroides tienen un peor pronóstico<sup>8</sup>.

El tiempo promedio entre la cirugía y la primera recurrencia es de 2 a 5 años en el 40-60% de los pacientes<sup>45</sup>. La localización más común de recurrencia se presenta en los tejidos del cuello y los nódulos linfáticos cervicales. En el 25% de los pacientes se produce metástasis a distancia, principalmente al pulmón, aunque también tiene lugar en el hígado y el hueso después de dos años de seguimiento<sup>46</sup>. En 1999 *The National Cancer Data Base*, en una serie de 286 casos, reportó una sobrevida a 5 años en el 85,5% de los mismos y una sobrevida a 10 años en el 49,1%<sup>47</sup>.

Finalmente se concluye que el cáncer de paratiroides debe tenerse en cuenta dentro del diagnóstico diferencial en casos de

hiperparatiroidismo primario, en pacientes con masas palpables en cuello y/o hipercalcemia severa. Un diagnóstico temprano permite mejores desenlaces en este tipo de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Wynne AG, van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71:197-205.
- De Quervain VF. Parastruma maligna aberrata. *Deut Zschr Chir*. 1909;100:334-52.
- Armstrong HG. Primary carcinoma of the parathyroid with report of a case. *Bull Acad Med Toronto*. 1938;11:105-10.
- Kirstein LJ, Ghosh BC. Intrathyroid parathyroid carcinoma. *J Surg Oncol*. 2001;77:136-8.
- Crescenzo DG, Shabahang M, Garvin D, Evans SR. Intrathyroidal parathyroid cancer presenting as a left neck mass. *Thyroid*. 1998;8:597-9.
- Schmidt JL, Perry RC, Philippsen LP, Wu HH. Intrathyroidal parathyroid carcinoma presenting with only hypercalcemia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127:352-3.
- Hussein WI, El-Maghraby TA, Al-Sanea Osama. Hyperfunctioning intrathyroidal parathyroid carcinoma. *Saudi Med J*. 2006;27:447-50.
- Busaidy NL, Jiménez C, Habra MA, Schultz PN, El-Naggar AK, Clayman GL, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck*. 2004;26:716-26.
- Shane E. Clinical review 122: parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:485-93.
- Lemmens I, Van de Ven WJ, Kas K, Zhang CX, Giraud S, Wautot V, et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) gene. The European Consortium on MEN 1. *Hum Mol Genet*. 1997;6:1177-83.
- Giessler GA, Beech DJ. Nonfunctional parathyroid carcinoma. *J Natl Med Assoc*. 2001;93:251-5.
- Beus KS, Stack BC Jr. Parathyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37:845-54.
- Rawat N, Khetan N, Williams DW, Baxter JN. Parathyroid carcinoma. *Br J Surg*. 2005;92:1345-53.
- Cryns VL, Thor A, Xu H, Wierman ME, Vickery EL, Benedict WF, et al. Loss of the retinoblastoma tumor-suppressor gene in parathyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1994;330:757-61.
- Wassif WS, Minoz CF, Friedman E, Wong S, Weber G, Nordenskjold M, et al. Familial isolated hyperparathyroidism: a distinct genetic entity with an increased risk of parathyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1485-9.
- His ED, Zukerberg LR, Yang WI, Arnold A. Cyclin D1/PRAD 1 expression in parathyroid adenomas: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1736-9.

- Vasef MA, Brynes RK, Sturm M, Bromley C, Robinson RA. Expression of cyclin D1 in parathyroid carcinomas, adenomas, and hyperplasias: a paraffin immunohistochemical study. *Mol Pathol*. 1999;12:412-6.
- Dotzenrath C, The BT, Farnebo F, Cupisti K, Svensson A, Toell A, et al. Allelic loss of retinoblastoma tumoursuppressor gene: a marker for aggressive parathyroid tumours? *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3194-6.
- Farnebo F, Auer G, Farnebo LO, The BT, Twigg S, Aspenblad U, et al. Evaluation of retinoblastoma and Ki-67 immunostaining as diagnostic markers of benign and malignant parathyroid disease. *World J Surg*. 1999;23:68-74.
- Teh BT, Farnebo F, Kristoffersson U, Sundelin B, Cardinal J, Axelson R, et al. Autosomal dominant primary hyperparathyroidism and jaw tumour syndrome associated with renal hamartomas and cystic kidney disease: linkage to 1q21-32 and loss of the wild type allele in renal hamartomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4204-11.
- Szabo J, Heath B, Hill VM, Jackson CE, Zarbo RJ, Mallette LE, et al. Hereditary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: the endocrine tumor gene HRPT2 maps to chromosome 1q21-q31. *Am J Hum Genet*. 1995;56:944-50.
- Jackson CE, Norum RA, Boyd SB, Talpos GB, Wilson SD, Taggart RT, et al. Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: a clinically and genetically distinct syndrome. *Surgery*. 1990;108:1006-12.
- Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciutti S, Baylei-Wilson J, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *Nat Genet*. 2002;32:676-80.
- Shattuck TM, Välimäki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, et al. Somatic and germline mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 2003;349:1722-9.
- Howell VM, Haven CJ, Kahnoski K, Khoo SK, Petillo D, Chen J, et al. HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours. *J Med Genet*. 2003;40:657-63.
- Woodard GE, Lin L, Zhang JH, Agarwal SK, Marx SJ, Simonds WF. Parafibromin, product of the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome gene HRPT2, regulates cyclin D1/PRAD1 expression. *Oncogene*. 2005;24:1272-6.
- Simonds WF, Robbins CM, Agarwal SK, Hendy GN, Carpten, Marx SJ. Familial isolated hyperparathyroidism is rarely caused by germline mutations in HRPT2, the gene for the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:96-102.
- Khan MW, Worcester EM, Straus FH, Khan S, Staszak V, Kaplan EL. Parathyroid carcinoma in secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg*. 2004;199:312-9.
- 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.
30. Lang B, Lo CY. Parathyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2006;15:573-84.
  31. Arnold A, Klim HG, Gaz RD, Eddy RL, Fukushima Y, Byers MG, et al. Molecular cloning and chromosomal mapping of DNA rearranged with the parathyroid hormone gene in a parathyroid adenoma. *J Clin Invest.* 1989;83:2034-40.
  32. Babar-Craig H, Quaglia A, Stearns M. Parathyroid carcinoma: a report of two cases and a concise review and update of the literature. *J Laryngol Otol.* 2005;119:577-80.
  33. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer.* 1973;31:600-5.
  34. Bondeson L, Sandelin K, Grimelius L. Histological variables and DNA cytometry in parathyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1993;17:820-9.
  35. Rodan GA. Bisphosphonates and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:150-3.
  36. Barman Balfour JA, Scott LJ. Cinacalcet hydrochloride. *Drugs.* 2005;65:271-81.
  37. Betea D, Bradwell AR, Harvey TC, Mead GP, Schmidt-Gayk H, Ghaye B, et al. Hormonal and biochemical normalization and tumor shrinkage induced by anti-parathyroid hormone immunotherapy in a patient with metastatic parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3413-20.
  38. Thompson SD, Prichard AJN. The management of parathyroid carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;12:93-7.
  39. Spinelli C, Bonadio AG, Berti P, Materazzi G, Miccoli P. Cutaneous spreading of parathyroid carcinoma after fine needle aspiration cytology. *J Endocrinol Invest.* 2000;23:255-7.
  40. Moley JF, Lairmore TC, Doherty GM, Brunt LM, DeBenedetti MK. Preservation of the recurrent laryngeal nerves in thyroid and parathyroid reoperations. *Surgery.* 1999;126:673-7.
  41. Kebebew E, Arici C, Duh QY, Clark OH. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Arch Surg.* 2001;136:878-85.
  42. Brunt L, Sicard GA. Surgical Therapy of parathyroid tumors. En: Thawley S, Panje W, editors. *Comprehensive management of head and neck tumors.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 1795.
  43. Sandelin K, Auer G, Bondeson L, Grimelius L, Farnebo LO. Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. *World J Surg.* 1992;16:724-31.
  44. Brassier AR, Nussbaum SR. Hungry Bone Syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med.* 1988;84:654-60.
  45. Iacobone M, Lumachi F, Favia G. Up-to-date on parathyroid carcinoma: analysis of an experience of 19 cases. *J Surg Oncol.* 2004;88:223-8.
  46. Shaha AR, Ferlito A, Rinaldo A. Distant metastases from thyroid and parathyroid cancer. *ORL J Otorrhinolaryngol Relat Spec.* 2001;63:243-9.
  47. Hundhal S, Fleming I, Fregmen A, Menck H. Two hundred eighty- six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995. A national cancer data base report. *Cancer.* 1999;86:538-44.