

Hiperparatiroidismo primario en situaciones especiales: síndromes de neoplasia endocrina múltiple y cáncer de paratiroides

PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN SPECIAL SITUATIONS: MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA SYNDROMES AND PARATHYROID CANCER

MIGUEL QUESADA CHARNECO

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínico San Cecilio. Granada. España.*

Primary hyperparathyroidism (PHP) is a known endocrine disorder. Many years ago, the most frequent forms of clinical presentation were symptomatic renal or skeletal disease with moderate or severe hypercalcemia; however, currently, most patients have few symptoms and mild hypercalcemia. The last NIH Workshop on Asymptomatic PHP developed criteria for the management of this disease. Multiple endocrine neoplasia (MEN) types 1 and 2 are two genetic syndromes caused by different types of molecular abnormalities. PHP is the most common manifestation of MEN-1 and is the last feature to appear in MEN 2A. Parathyroid carcinoma (PC) is a rare neoplasm and an uncommon cause of parathyroid hormone (PTH)-dependent hypercalcemia. In this report, the treatment of PHP in MEN syndrome and PC are reviewed. Special attention is paid to a new class of drugs called "calcimimetics", which are powerful compounds that may be highly useful in the treatment of both conditions.

Key words: Primary hyperparathyroidism. Multiple endocrine neoplasia. Parathyroid carcinoma. Calcimimetics.

El hiperparatiroidismo primario (HP) es una conocida endocrinopatía. Hace unos años la hipercalcemia moderada o grave junto con la afectación renal u ósea eran su forma más frecuente de presentación; sin embargo, actualmente la mayoría de los pacientes son asintomáticos y la hipercalcemia, discreta. La última conferencia NIH de consenso sobre el manejo del HP estableció algunos criterios sobre su manejo. Las neoplasias endocrinas múltiples (MEN) tipo 1 y 2 son síndrome genéticos causados por diversas alteraciones moleculares. El HP es la manifestación más frecuente de la MEN1 y la última en aparecer en la MEN2A. El carcinoma de paratiroides (CP) es un tumor infrecuente causante de hipercalcemia vía secreción de PTH. El presente artículo revisa el tratamiento del HP dentro de las MEN así como del CP. Además, se valora un nuevo tipo de agentes denominados "calcimiméticos" que pueden ser muy útiles en el tratamiento de ambas entidades.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo Primario. Neoplasia endocrina múltiple. Carcinoma de paratiroides. Calcimiméticos.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO Y SÍNDROMES DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE

El tratamiento de la forma esporádica del hiperparatiroidismo primario (HP) suele ser quirúrgico. No obstante, en los últimos años se ha producido un debate interesante sobre el tratamiento óptimo de los cada vez más numerosos pacientes afectados de su forma "asintomática"^{1,2}. En consecuencia, los sucesivos consensos publicados hasta la fecha han tratado con una mayor o menor aceptación de discernir qué pacientes deben ser tratados de forma conservadora o quirúrgica³.

Los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) son trastornos autosómicos dominantes, afortunadamente poco frecuentes, en los que se han producido considerables avances en su comprensión y tratamiento (tabla 1)⁴. En concreto, el tratamiento correcto del HP en estas entidades obliga a un conocimiento de la genética, de las diversas entidades asociadas y de la secuencia temporal de su presentación.

Correspondencia: Dr. M. Quesada Charneco.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Cecilio.
Avda. Fuerzas Armadas, 2. 18014 Granada. España.
Correo electrónico: charneco@saludalia.com

TABLA 1. Clasificación de las neoplasias endocrinas múltiples

Tipo 1 Hiperparatiroidismo primario (> 90%) Tumores hipofisarios (10-20%) Prolactinoma Secretor de hormona del crecimiento Secretor de hormona adrenocorticotropa No funcionantes Tumores enteropancreáticos (60-70%) Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison) Insulinoma Vipoma Glucagonoma Secretor de polipéptido pancreático No secretor Otros Tipo 2A Carcinoma medular de tiroides (> 90%) Feocromocitoma (40-50%) Hiperplasia paratiroidea (10-20%) Amiloidosis liquen cutánea Tipo 2B Carcinoma medular de tiroides Feocromocitoma Otros Neuromas mucosos Ganglioneuromas intestinales Hábito marfanoide Carcinoma medular de tiroides familiar (variante 2A) Carcinoma medular de tiroides

Hiperparatiroidismo primario y neoplasia endocrina múltiple tipo 1

Generalidades

El MEN1 es una afección hereditaria autosómica dominante infrecuente (incidencia del 2 por 100.000). El HP es el primer y más frecuente componente en desarrollarse, de modo que hacia los 40-50 años de edad su penetrancia se aproxima al 100%⁵. Aproximadamente, el 2% de los casos de HP están causados por un MEN1⁶. A diferencia de la variante esporádica, el HP del MEN1 suele presentarse antes, entre la segunda a cuarta décadas de la vida, y con una incidencia porcentual similar en varones y mujeres.

Genética

La base genética del MEN1 consiste en una mutación de pérdida de función en la línea germinal del gen *MEN1*, que se encuentra en la banda cromosómica 11q13⁷. *MEN1* codifica una proteína denominada *meninina*, que actúa como supresor tumoral.

Histopatología

La afectación más frecuente es la multiglandular y la lesión inicial sería la hiperplasia de células principales⁸. No todas las glándulas se encuentran afectadas de forma homogénea, dato importante que el cirujano debe tener en cuenta, ya que podría interpretar errónea-

mente el cuadro como de un adenoma simple o múltiple, con el riesgo de extirpación incompleta y de recurrencia posterior. Sin embargo, a pesar de una aparentemente exitosa paratiroidectomía subtotal, la recurrencia del HP en el MEN1 tiende a ser mayor del 50% a los 12 años⁹, a diferencia del MEN2A.

La alta recurrencia del HP en el MEN1 se explica por un crecimiento sostenido del tejido paratiroideo, contrariamente a lo sucedido en el HP esporádico, expresión de la existencia de un factor mitogénico circulante y/o de la selección de nuevos clones de células paratiroideas¹⁰. Además, y al igual que en el HP esporádico, se produce un cambio en la sensibilidad al calcio circulante, de modo que se precisan concentraciones más elevadas de calcio para inhibir la secreción de parathormona¹¹.

Aspectos clínicos y diagnósticos

Desde un punto de vista clínico, no hay diferencias en la presentación del HP esporádico respecto al de las variantes familiares (predominio de formas asintomáticas, de clínica inespecífica, litiásica u ósea) en el marco de un individuo con hipercalcemia acompañada de concentraciones de PTH (determinada mediante una técnica adecuada) inapropiadamente elevadas, excepto quizá la mayor frecuencia de úlceras pépticas cuando el gastrinoma se encuentra asociado.

El calcio actúa como estimulante en la secreción de gastrina y, por tanto, ante la presencia de un síndrome de Zollinger-Ellison debe asegurarse la curación del HP¹². Además, parece que la hipercalcemia favorecería la hipersecreción de prolactina, entre otras hormonas hipofisarias¹³.

Tratamiento quirúrgico

Una vez establecido el diagnóstico, la indicación quirúrgica es la habitual para los pacientes con HP esporádico (hipercalcemia sintomática, nefrolitiasis y reducción de masa ósea)⁴. Como se mencionó con anterioridad, la hipergastrinemia (síndrome de Zollinger-Ellison) sería una indicación adicional. Merece la pena tener en cuenta ciertos aspectos particulares:

a) Cuándo intervenir

Si bien la paratiroidectomía temprana preservaría la masa ósea, el aplazamiento razonable de la intervención, siempre que el seguimiento del paciente se encuentre garantizado, sería una opción a considerar, pues permitiría identificar a la mayoría de las glándulas implicadas y, por tanto, reducir el riesgo de recurrencias, reintervenciones y complicaciones⁵.

b) Técnicas de localización prequirúrgicas

No suelen ser recomendables dada la multiplicidad de afectación glandular y la incapacidad de los métodos de imagen disponibles de poder localizar todas las glándulas implicadas. Es por ello fundamental que un

cirujano experimentado realice una exploración cervical detallada, en la que localice todo el tejido paratiroideo existente. Algunos grupos quirúrgicos tienen experiencia publicada con la ayuda de la ecografía preoperatoria o intraoperatoria en la localización de glándulas intratiroides o en otros lechos cervicales^{14,15}.

Por el contrario, las técnicas de localización preoperatorios estarían claramente indicadas en caso de persistencia o recurrencia de la enfermedad.

c) Técnica quirúrgica

La disección en pacientes con un MEN1 debe ser siempre bilateral y la exploración cervical más extensa que la empleada en la extirpación de un simple adenoma. Es esencial tener en cuenta que un 15% de la población tiene 5 o más glándulas paratiroides y que se deben conocer las localizaciones ectópicas más frecuentes de estas glándulas¹⁶. La medida intraoperatoria de PTH puede ser útil en casos de localización difícil⁹.

El hecho de contar con un equipo quirúrgico experimentado es esencial en estas situaciones. Debe realizarse una paratiroidectomía glandular subtotal (3,5 glándulas) junto a una timectomía transcervical casi total. Suelen dejarse unos 50 mg de tejido paratiroideo in situ marcados con un clip metálico o bien autotrasplantar el resto al antebrazo¹⁴. El autotrasplante suele preferirse por su baja frecuencia de hiperparatiroidismo (< 1%)¹⁷. El músculo elegido para el autotrasplante puede ser, en casos de riesgo bajo de recurrencias, el esternocleidomastoideo o, en los de riesgo alto, el antebrazo, dado su mejor abordaje posquirúrgico.

La timectomía pretende curar carcinoides tímicos incipientes o prevenir su desarrollo. Además, en pacientes con MEN1, el timo suele ser localización frecuente de glándulas paratiroides ectópicas¹⁸.

Hiperparatiroidismo primario y neoplasia endocrina múltiple tipo 2A

El MEN2 consta de 3 síndromes clínicos: MEN2A, MEN2B y carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF). El MEN2A es la más frecuente (75% del grupo de MEN) y el único que presenta HP^{6,14}.

Generalidades

A diferencia del MEN1, el HP en el MEN2A es la última entidad en aparecer, de forma tardía y habitualmente hacia la tercera década, mostrando una penetrancia desde casi nula hasta el 25%¹⁹. Diversas causas pueden explicar esta amplia variabilidad, así, la tiroidectomía total temprana reduce la incidencia de enfermedad paratiroidea, ya sea con la disminución del número de glándulas susceptibles de afectación, y/o a través de la extirpación de las células C que actuarían como un estímulo de crecimiento para las células paratiroides²⁰. Se ha implicado a la *calcitonin gene related*

peptide secretado por las células C como factor estimulante del crecimiento de las células paratiroides al presentar receptores²⁰ para este péptido en su superficie.

Histopatología

La lesión inicial parece ser una hiperplasia asimétrica, ya detectable durante la tiroidectomía por carcinoma medular de tiroides y/o por la falta de supresión de la PTH a la infusión de calcio. No obstante, estas lesiones iniciales, a diferencia del MEN1, no suelen producir inicialmente hipercalcemia.

Genética

Se sabe que el MEN2A se hereda como parte de un patrón autosómico dominante, que afecta por igual a ambos sexos y cuyo defecto genético es la mutación en la línea germinal del protooncogén RET, situado en el cromosoma 10⁶. La mutación del RET en el codón 634 parece estar muy implicada con la expresión del HP en el MEN2A.

Sintomatología y diagnóstico

El HP suele ser frecuentemente asintomático (HP bioquímico) y con indicaciones quirúrgicas idénticas a las recomendadas en el HP esporádico.

Tratamiento

En caso de ser necesario el tratamiento quirúrgico, debe previamente asegurarse la curación del feocromocitoma. La técnica quirúrgica es idéntica a la descrita en el MEN1, con la ventaja de una tasa de recurrencia posquirúrgica menor.

Carcinoma de paratiroides

Generalidades

El carcinoma de paratiroides (CP) es una forma de presentación afortunadamente poco frecuente del HP (< 1% de los casos)²¹, algo más frecuente en ciertas áreas geográficas, según algunas publicaciones²².

Afecta de forma parecida a varones y a mujeres y suele hacer su presentación una media de 10 años antes que el HP esporádico.

Etiopatogenia

En la mayoría de las ocasiones, no hay factor conocido causal²³, aunque se describen casos desarrollados sobre un adenoma o hiperplasia de paratiroides²⁴, relacionados con irradiación cervical previa²⁵ o en pacientes con enfermedad renal terminal²⁶. En éstos en concreto, el curso clínico tendía a ser más benigno por la atenuación de la hipercalcemia secundaria a la insuficiencia renal. Por último, también los síndromes de

hiperparatiroidismo familiar (no incluidos en los MEN) y el síndrome de hiperparatiroidismo-tumor de mandíbula²⁷ se han implicado igualmente.

Oncogenia

El desarrollo de CP se ha relacionado con diversas alteraciones: deleciones del cromosoma 13, en concreto las regiones que contienen los genes del retinoblastoma y de la forma hereditaria del carcinoma de mama (*BRCA2*)^{28,29}, mutaciones somáticas del gen *HRPT2* (asociado al síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular)³⁰ y que actúa como un gen supresor tumoral y la sobreexpresión del oncogén *PRAD1*³¹.

Clínica

Una masa cervical palpable puede acompañar al diagnóstico entre el 30 y el 76% de pacientes con CP. La parálisis recurrencial en un paciente con HP debe levantar fuertes sospechas de un CP³². Sin embargo, es la hipercalcemia habitualmente moderada-grave (expresión de una elevada e incontrolada secreción de PTH) la causa de la alta morbimortalidad de esta entidad. Es relativamente frecuente una calcemia 3-4 mg/dl sobre los límites de la normalidad, junto con elevaciones de PTH de 3-10 veces sobre los valores de referencia del ensayo. Por tanto, los pacientes suelen mostrar de forma casi constatale fatiga, debilidad, pérdida de peso, anorexia, náuseas, vómitos, poliuria y polidipsia.

La afectación renal (nefrolitiasis, nefrocalcinosis e insuficiencia renal) y ósea clínica (dolor, fracturas patológicas) o radiológica (osteítis fibrosa quística, cráneo en sal y pimienta, osteopenia, entre otros) son mucho más frecuentes en el CP que en el HP³³, al igual que las crisis de pancreatitis, el úlcus y la anemia.

Diagnóstico diferencial

La hipercalcemia aguda (crisis paratiroidea) puede ser también manifestación ocasional del HP, incluso con afectación ósea y renal. En estas situaciones, el diagnóstico prequirúrgico suele ser difícil. De igual forma, la agudización de la hipercalcemia tumoral no paratiroidea y el amplio abanico de sus causas deben tenerse en cuenta³⁴.

Histopatología

La sospecha de un CP suele comenzar intraoperatoriamente en el tratamiento de un paciente con un supuesto HP. Como datos de sospecha está encontrar una masa habitualmente > 3 cm, indurada, lobulada con una cápsula fibrosa y que infiltra las estructuras adyacentes (tiroides, tráquea, esófago, recurrentes). Sin embargo, la afectación ganglionar es excepcional.

Shantz y Castelman³⁵ han descrito los rasgos histológicos como: *a*) nidos celulares uniformes conformando

lóbulos separados por trabéculas fibrosas; *b*) fenómenos de invasión capsular y/o vascular, y *c*) la presencia de figuras mitóticas, aunque algunos de estos rasgos se encuentran también en adenomas de paratiroides.

Evolución

La enfermedad tiene una clara tendencia a la recurrencia local. Las metástasis ocurren habitualmente de forma tardía hacia los ganglios cervicales (30%), pulmón (40%) e hígado (10%), entre otras posibles localizaciones³⁶.

Tratamiento

La morbimortalidad del CP se debe principalmente a la hipercalcemia incontrolada. Por tanto, su tratamiento mediante las medidas convencionales (hidratación, diuréticos, bisfosfonatos)³⁷ serán de primera línea. Los calcimiméticos son una novedad terapéutica (véase más adelante), aunque se han comunicado otras formas interesantes de tratamiento, como la inmunización frente a la PTH³⁸ bovina y humana, que en algunos casos consigue incluso la regresión metastásica³⁹.

Controlada la hipercalcemia, el tratamiento quirúrgico es esencial y la resección extensa debe incluir lobectomía tiroidea, musculatura con sospecha de infiltración, compartimiento fibrolinfático paratraqueal y todos los tejidos blandos adyacentes o sospechosos de infiltración. La disección linfática de los niveles I, II o V rara vez suele estar indicada en estos pacientes⁴⁰.

La radioterapia sistemática posquirúrgica la han utilizado algunos grupos que refieren una menor incidencia de recurrencias⁴¹, en general el CP es un tumor no radiosensible. De igual forma, no hay pautas definidas ni ampliamente experimentadas de quimioterapia en este tipo de tumor⁴².

Pronóstico

Es variable entre las diferentes publicaciones. Es esencial un diagnóstico correcto y un tratamiento quirúrgico inicial agresivo. El tiempo medio entre la cirugía y la primera recurrencia es de unos 3 años. Después de ella, la supervivencia a 10 años es del 49%⁴³.

CALCIMIMÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO Y EN EL CARCINOMA DE PARATIROIDES

Desde hace años, se sospechaba que la secreción de PTH por las células paratiroides debía estar mediada por un receptor sensible al calcio iónico extracelular. En 1993, Brown et al⁴⁴ lograron clonar el denominado sensor sensible al calcio, consistente en una proteína de 121-kDa con un dominio N-terminal extracelular, una porción transmembrana y una zona C-terminal del grupo de los receptores acoplados a las proteínas G.

La importancia fisiológica de este receptor se ha establecido mediante la identificación de una serie de mutaciones que hoy día permiten explicar las diversas afecciones, como la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, el hiperparatiroidismo grave neonatal y la hipercalcemia hipercalcúrica familiar⁴⁵.

Asimismo, ha permitido el desarrollo de compuestos con la capacidad de modular la función de este receptor con el interés de ofrecer una nueva forma de tratamiento del HP y del secundario. Los primeros compuestos sintetizados se denominaron "calcimiméticos de tipo 1", ya que realmente mimetizaban las acciones del calcio. Entre ellos encontramos cationes inorgánicos, poliaminas, etc. Actualmente, disponemos de los "calcimiméticos de tipo 2", que actúan como moduladores alostéricos del receptor sensor del calcio, e incrementan su sensibilidad al calcio extracelular, de forma que disminuye la secreción de PTH en presencia de una concentración constante de calcio.

Desde entonces, diversos trabajos han demostrado la utilidad de estos compuestos⁴⁶ en el tratamiento del hiperparatiroidismo, pero en concreto el AMG 073 o clorhidrato de cinacalcet es el que ha experimentado un desarrollo mayor y del que se dispone de un número importante de estudios que demuestran su eficacia y seguridad.

Así, cinacalcet ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la hipercalcemia del HP, del hiperparatiroidismo persistente y del hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal⁴⁷⁻⁴⁹. Además, ha mostrado utilidad en el control de la hipercalcemia del CP y en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes⁵⁰.

Por ello, en la actualidad se ha aprobado la utilización de cinacalcet como tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, en el CP y en el HP, para los que según sus valores de calcio sérico estaría indicada la paratiroidectomía, pero en los que, no obstante, ésta no es clínicamente adecuada o está contraindicada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a medical perspective. *Surg Clin North Am.* 2004;84:787-801.
2. Mack LA, Pasiaka JL. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a surgical perspective. *Surg Clin North Am.* 2004;84:803-16.
3. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel-H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5353-61.
4. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5658-71.
5. Rizzoli R, Green III J, Marx SJ. Primary Hyperparathyroidism in familiar multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Med.* 1985;78:467-74.
6. Gagel RF, Marx SI. Multiple endocrine neoplasia. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K, editores. *Williams Textbook of Endocrinology.* 10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 1717-62.
7. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science.* 1997;276:404-7.
8. Friedman E, Sakaguchi K, Bale AE, Falchetti A, Streeten E, Zimering MB, et al. Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type 1. *N Eng J Med.* 1989;321:213-8.
9. Marx SJ, Simonds WF, Agarwal SK, Burns AL, Weinstein LD, Cochran C, et al. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: Special expressions and special managements. *J Bone Miner Res.* 2002;17:N37-N43.
10. Brandi ML, Aurbach GD, Fitzpatrick LA, Quarto R, Spiegel AM, Blizotes MM, et al. Parathyroid mitogenic activity in plasma from patients with familial multiple endocrine neoplasia type 1. *N Eng J Med.* 1986;314:1287-93.
11. Benson L, Rastad J, Ljunghall S, Rudberg C, Akerström G. Parathyroid hormone release in vitro in hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1987;114:12-7.
12. Norton JA, Cornelius MJ, Doppman JL, Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Effect of parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism, Zollinger-Ellison syndrome, and multiple endocrine neoplasia type 1: A prospective study. *Surgery.* 1987;102:958-66.
13. Raymond JP, Isaac R, Merceron RE, Wahbe F. Comparison between the plasma concentrations of prolactin and parathyroid hormone in normal subjects and in patients with hyperparathyroidism or hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55:1222-5.
14. Mallette LE, Malini S. The role of parathyroid ultrasonography in the management of primary hyperparathyroidism. *Am J Med Sci.* 1989;298:51-8.
15. Sawady J, Mendelsohn G, Sirota RL, Taxy JB. The intrathyroidal hyperfunctioning parathyroid gland. *Mod Pathol.* 1989;2:652-7.
16. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984;95:14-21.
17. Mallette LE, Eisenberg K, Wilson H, Noon GP. Generalized primary parathyroid hyperplasia: Studies of the evolution of autogenous parathyroid graft function. *Surgery.* 1983;33:254-9.
18. Kristiansen JH, Rodbro P, Christiansen C, Johansen J, Jensen JT. Familial hypocalciuric hypercalcemia III: Bone mineral metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26:713-6.
19. Gagel RF, Tashjian AH Jr, Cummings T, Papanthanasopoulos N, Kaplan MM, DeLellis RA, et al. The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2A: An 18-year experience. *N Eng J Med.* 1988;318:478-84.
20. Zabel M, Biela-Jacek I, Surdyk JM. Dietel. Studies on localization of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the thyroid-parathyroid complex. *Virchows Arc.* 1987;411:569-73.
21. Shane E. Parathyroid carcinoma. En: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, editors. *The Parathyroids.* 2nd ed. New York: Raven Press; 2001. p 515-26.
22. Obara T, Fujimoto Y. Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review. *World J Surg.* 1991;15:738-44.
23. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Cancer.* 1973;31:600-5.
24. Desch C, Arsenis G, May A, Amatruda J. Parathyroid hyperplasia and carcinoma within one gland. *Am J Med.* 1984;77:131-4.
25. Christmas TJ, Chapple CR, Noble JG, Milroy EJ, Cowie AG. Hyperparathyroidism after neck irradiation. *Br J Surg.* 1988;75:873-4.
26. Miki H, Sumitomo M, Inoue H, Kita S, Monden Y. Parathyroid carcinoma in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Surgery.* 1996;120:897-901.

27. Dinnen J, Greenwood R, Jone J, Walker D, Williams E. Parathyroid carcinoma in familial hyperparathyroidism. *J Clin Pathol.* 1977;30:966-75.
28. Cryns VL, Thor A, Xu HJ. Loss of the retinoblastoma tumor-suppressor gene in parathyroid carcinoma. *N Eng J Med.* 1994;330:757-61.
29. Pearce SH, Trump D, Wooding C, Sheppard MN, Clayton RN, Thakker RV. Loss of heterozygosity at the retinoblastoma and breast cancer susceptibility (BRCA2) loci in pituitary, parathyroid, pancreatic and carcinoid tumors. *Clin Endocrinol (Oxford).* 1996;45:195-200.
30. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet.* 2002;32:676-80.
31. Vasef MA, Brynes RK, Sturm M, Bromley C, Robinson RA. Expression of cyclin D1 in parathyroid carcinomas, adenomas, and hyperplasias: a paraffin immunohistochemical study. *Mod Pathol.* 1999;12:412-6.
32. Levin K, Galante M, Clark O. Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia. *Surgery.* 1987;101:647-60.
33. Shane E, Bilezikian J. Parathyroid carcinoma: a review of 62 patients. *Endocr Rev.* 1982;3:218-26.
34. Quesada-Charneco M, Muñoz-Torres M, Jódar E, Navarro-Pelayo F, López JA, Morales M, et al. Hipercalcemia aguda sintomática: utilidad de la determinación de la proteína relacionada con la parathormona (PTHrP). *Endocrinología.* 1995;42:193-6.
35. Shantz A, Castelman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer.* 1973;31:600-95.
36. Shane E. Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:485-93.
37. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patient with osteolytic metastases. *Cancer.* 2001;91:1191-200.
38. Bradwell AR, Harvey T. Control of hypercalcaemia of parathyroid carcinoma by immunisation. *Lancet.* 199;353:370-3.
39. Betea D, Bradwell R, 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.
40. Clyman GL, Gonzalez HE, El-Naggar A, Vassilopoulo-Sellin R. Parathyroid carcinoma: evaluation and interdisciplinary management. *Cancer.* 2004;100:900-5.
41. 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.
42. Chahinian A, Holland J, Nieburgs H, Marinescu A, Geller S, Kirschner P. Metastatic nonfunctioning parathyroid carcinoma: ultrastructural evidence of secretory granules and response to chemotherapy. *Am J Med Sci.* 1981;282:80-4.
43. Hundahl SA, Fleming 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;86:538-44.
44. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombarda M, Butters R, Kifor O, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993;366:575-80.
45. Ureña P, Frazao JM. Calcimimetics agents: review and perspectives. *Kidney Int.* 2003;63:S91-S96.
46. Silverberg SJ, Bone III HG, Marriot TB, Locker FG, Thys-Jacobs S, Dziem G, et al. Short term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Eng J Med.* 1997;337:1506-10.
47. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD, Peacock M. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *L Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5644-9.
48. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:135-41.
49. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, Turner SA, Avram MM, Suranyi, MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2004;350:1516-25.
50. 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.