



# Primary hyperparathyroidism due to parathyroid cancer — a diagnostic and management challenge

Pierwotna nadczynność przytarczyc w przebiegu raka przytarczyc  
— wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne

Anna Dąbrowska<sup>1</sup>, Jerzy Tarach<sup>1</sup>, Agnieszka Zwolak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Medical University in Lublin, Poland

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Department of Internal Medicine in Nursing, Medical University in Lublin, Poland

## Abstract

Parathyroid carcinoma (PC) is a rare endocrine malignancy and the cause of primary hyperparathyroidism. It is usually associated with a high rate of local and distant recurrence. Laboratory findings and clinical symptoms may be similar to those in parathyroid adenoma. The histological features of PC may also be non-specific and the affected gland is often indistinguishable from a benign lesion. The proper diagnosis is commonly made months to years later when the disease recurs or metastases are present. Therefore, parathyroid carcinoma still remains a diagnostic and management challenge for many physicians. However, there are some features that, in combination, may help in diagnosis. Surgery still remains the only curative treatment, even in metastatic disease. In advanced, non-operable subjects, managing hypercalcaemia and controlling a tumour are the main goals. Morbidity is caused by hypercalcaemia rather than metastases. A multidisciplinary approach with experienced endocrinologists, pathologists, radiologists, nuclear medicine doctors, oncologists, and surgeons is needed to optimize patient outcome. (*Endokryinol Pol* 2015; 66 (2): 150–167)

**Key words:** parathyroid cancer; hypercalcaemia; primary hyperparathyroidism

## Streszczenie

Rak przytarczyc (PC) jest rzadkim nowotworem złośliwym układu wewnątrzwydzielniczego, a także rzadką przyczyną pierwotnej nadczynności przytarczyc. Zazwyczaj wiąże się z wysokim odsetkiem miejscowych i odległych przerzutów. Wyniki badań laboratoryjnych i objawy kliniczne mogą przypominać te spotykane w przebiegu gruczolaków przytarczyc. Równie niespecyficzny jest obraz histopatologiczny raka przytarczyc, co powoduje trudności w diagnostyce różnicowej ze zmianami łagodnymi, będącymi gruczolakami. Właściwe rozpoznanie często jest stawiane z kilkumiesięcznym lub kilkuletnim opóźnieniem, w oparciu o nawrót choroby lub pojawiające się przerzuty. Mając na uwadze ten fakt, rak przytarczyc ciągle pozostaje wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym dla wielu specjalistów. Jakkolwiek, wyróżnia się jednak pewne objawy, których obecność może pomóc w postawieniu właściwej diagnozy. Leczenie chirurgiczne pozostaje nadal jedyną skuteczną opcją terapeutyczną, nawet w sytuacji pojawienia się zmian przerzutowych. W zaawansowanych, nieoperacyjnych przypadkach głównym celem leczenia pozostaje obniżanie stężenia wapnia we krwi i kontrola wielkości guza. Śmiertelność związana z rakiem przytarczyc wynika raczej z hiperkalcemii, niż obecności przerzutów. W celu poprawy wyników leczenia, niezbędne jest podejście wielodyscyplinarne oraz współdziałanie wielu doświadczonych specjalistów: endokrynologów, patologów, radiologów, medyków nuklearnych, onkologów i chirurgów. (*Endokryinol Pol* 2015; 66 (2): 150–167)

**Słowa kluczowe:** rak przytarczyc; hiperkalcemia; pierwotna nadczynność przytarczyc

## Introduction

Parathyroid carcinoma (PC) was first described by De Quervain in 1904 [1, 2]. It is a rare endocrine malignancy [3–6], which originates in the parenchymatous cells of the parathyroid glands [1]. Most parathyroid cancers secrete PTH and cause hypercalcaemia in the course of primary hyperparathyroidism [7, 8]. Only a small fraction of PCs (up to 10%) are non-functional, and this group of neoplasms is associated with poorer prognosis due to local invasion and distant metastases, usually present at the time of diagnosis [8–10].

The affected gland is often indistinguishable from a benign atypical adenoma and the proper diagnosis is made months to years later when the disease recurs or metastases are present [8]. What is more, PC may be present in patients with parathyroid adenomas or hyperplasia [11]. Double (multi-glandular) parathyroid carcinoma is rare [12]. The histological features of PC may initially be also non-specific [3, 4]. Moreover, parathyroid gland could be located in ectopic sites such as the mediastinum, the base of the skull, and within the thyroid gland, and when it occurs the diagnostic difficulty increases significantly [2, 13]. It is known



that a delay in diagnosis deteriorates the prognosis, and morbidity is caused by hypercalcaemia rather than metastases [11, 14]. Due to a rarity of PC, there is still a lack of understanding of the natural course and prognostic implications of the disease. Therefore the consensus regarding its management and follow-up is not clear [10].

## Epidemiology of parathyroid carcinoma

According to the National Cancer Database, parathyroid carcinoma is the least common endocrine malignancy and constitutes 0.005% of all cancers [8, 15]. The prevalence of PC is estimated to be less than 1% of cases of primary hyperparathyroidism, and incidence from 3.5 to 5.73 per 10 million has been reported [3–6]. However, in Japan and in Italy this cancer is more prevalent compared to other Western countries, concerning about 5% of subjects with hyperparathyroidism [9, 16, 17]. It is unclear whether the discrepancy of incidence rate reflects ethnic differences or varying diagnostic criteria [17].

The sex ratio of PC is close to 1 and the mean age of onset is 45–55 years, which differentiates it from parathyroid adenoma occurring predominantly in postmenopausal women [18–21].

## Aetiology of parathyroid cancer

The aetiology of parathyroid cancer is not clear but the role of genetic and environmental factors, e.g. irradiation has been proposed [7, 8, 14–16]. The genes, which may be involved in the pathogenesis of PC, are suppressor genes and their products act in the function of cell cycle regulators. This group of genes include: retinoblastoma gene (*Rb*), *p53* gene, breast carcinoma susceptibility (*BRCA2*), and cyclin D1/parathyroid adenomatosis gene 1 (*CD1/PRAD1*) [9, 14, 18]. In cases of PC, somatic loss of DNA at *Rb* locus with decreased immunohistochemical staining of RB protein and allelic loss of *p53* with abnormal *p53* protein expression have been found. Overexpression of CD1 occurs at least in 18% of cases with PCs [9]. It is also known that somatic and germinal mutations of the *HRPT2/CDC73* tumour suppressor gene (hyperparathyroidism 2 gene), encoding parafibromin (*CDC73*), are associated with inherited primitive hyperparathyroidism with mandible and maxilla tumours (HPT-JT, Hyperparathyroidism-Jaw Tumour Syndrome), and these mutations are demonstrated in a high percentage of PC cases [8, 19, 22]. Parafibromin is a member of the polymerase-associated factor 1 (PAF1) complex connected with RNA polymerase II, which regulates transcription, elongation, and histone modification [23]. On the one hand, some studies indicate that 10–15% of parathyroid adenomas

in patients with HPT-JT progress to cancer. On the other hand, somatic gene mutations of *HRPT2/CDC73* are present in 66–100% of sporadic parathyroid carcinomas and occur sparsely in adenomas [17, 23–25]. Moreover, Svedlund et al. [26] reported that *EZH2* gene amplification (an oncogene, the histone 3 lysine 27 methyltransferase) is a genetic aberration common to parathyroid tumours.

Besides the genes that are overexpressed in parathyroid carcinoma (compared to normal parathyroid tissue), many genes are downregulated, such as: *PTH* (parathyroid hormone gene), *VDR* (vitamin D receptor gene), *CHG A* (chromogranin A gene), *OGN* (osteo-glycin gene), and *ESRRG* (oestrogen-receptor related gamma gene) [17].

Parathyroid cancer may be an isolated disease or integral part of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) or type 2A (MEN 2A) [7,8]. MEN 1 syndrome is associated with germline *MEN1* tumour suppressor gene mutation and includes the combination of neoplasms located most commonly in the parathyroid glands, the anterior pituitary gland, and the pancreas [24, 27]. In the classic forms of MEN 1, hyperparathyroidism is usually the earliest clinical presentation [28]. MEN 2A syndrome is caused by germline *RET* proto-oncogene mutation and is composed of medullary thyroid cancer, pheochromocytoma, and parathyroid tumour [29].

However, changes in expression of some genes are not only characteristic for PCs, but they are also present in 20–40% of adenomas and 50% of hyperplasia [1, 26].

Some authors suggest that prolonged secondary hyperparathyroidism due to celiac disease or accompanying end-renal disease with haemodialysis or hyperplastic parathyroid gland are predisposing factors for PC [10, 17, 30].

## Laboratory findings and clinical symptoms of primary hyperparathyroidism

Diagnosis of primary hyperparathyroidism is based on elevated serum calcium and ionised calcium levels and hypophosphataemia in combination with increased urinary calcium excretion in the presence of normal or more commonly elevated PTH concentration [7, 19, 31]. Systemic symptoms of hypercalcaemia include: fatigue, weakness, weight loss, anorexia, nausea, vomiting, polyuria, polydipsia, and depression. Patients with primary hyperparathyroidism suffer from increased loss of cortical bone, but their trabecular bone is less affected [32]. Bone disease is usually presented as: osteitis fibrosa cystica, subperiosteal bone resorption, “salt and pepper” skull, absence of the lamina dura, diffuse osteopaenia, and osteoporosis, which may lead to pathological fractures and bone pain. Brown

tumours, usually localized in the jaws, the pelvic bones, the sternum, and the plate, are focal lesions found within areas of bone resorption. They are made up of mononuclear stromal cells mixed with multinucleated giant cells with haemorrhagic infiltrates and haemosiderin deposits [33]. Renal complications are manifested by: nephrolithiasis, nephrocalcinosis, renal colic, and in some cases by renal impairment. Moreover, other symptoms such as: anaemia, peptic ulcer disease, and pancreatitis may appear and complicate the picture [8, 9, 31]. The presence of a paralysed recurrent laryngeal nerve is a rare physical finding and indicates advanced and invasive disease [10].

Extremely elevated concentrations of calcium in the serum ( $> 14$  mg/dL) due to excessive production of PTH may cause life-threatening hypercalcaemic parathyroid crisis, which leads to cardiac and renal disturbances, nausea, vomiting, lethargy, confusion, stupor, and coma [5, 7, 34]. It is estimated that hypercalcaemic crisis, termed also as parathyrotoxicosis, acute hyperparathyroidism, parathyroid storm, parathyroid intoxication, or poisoning, occurs in 7–12% of patients with PC [10, 35]. Despite advances in the management of hypercalcaemic crisis, the mortality is high and may reach almost 16% [35].

### The natural course of parathyroid carcinoma

The disease typically follows one of three courses: one third of patients are cured at initial or follow-up surgery, one third experience a recurrence after a prolonged disease-free survival but may be cured with re-operation, and one third have a short and aggressive course [9]. In patients with parathyroid cancer, metastases occur late and spread by both lymphatic and haematogenous routes [12, 16]. Data indicate that about 25% of subjects develop distant metastases but they are rarely present at the time of diagnosis [8]. The most frequent sites of metastases are: regional lymph nodes (30–40%), the lungs (20–40%), the liver (10%), and more rarely the bones and the brain [5,9,18].

Parathyroid malignancy is usually associated with a high rate of local and distant recurrence, despite curative resection, and most of patients require re-operation [3, 4, 25, 36]. Persistent hypercalcaemia and progressive increase in PTH levels are often the first signs of recurrence [1, 18]. The average time to the first recurrence is approximately three years, and if is shorter than two years, it is associated with poorer prognosis, but intervals of up to 20 years have been reported as well [8, 9, 14]. It has also been described that from 40% to as much as 57% of patients with PC had at least one recurrence over a 5- to 10-year period [15]. Initially *en bloc* resection

decreases the percentage of recurrences, and then the recurrence rate is estimated to be about 33% [25, 37].

### Localizing examination of parathyroid cancer

Parathyroid lesions may be localized by non-invasive or invasive methods. Non-invasive examinations include: ultrasound diagnostics (US), computerised tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI). Invasive methods are: fine-needle aspiration biopsy (FNA), arteriography, and selective vein catheterisation [7, 38].

It is known that PTH concentrations are high in aspirates from the parathyroid gland and they are often greater than 46.31 pg/mL [39]. Measurements of PTH levels in aspirate, obtained during FNA, may be useful to determine whether sonographically detected suspected lesions originate from parathyroid tissue [13]. Kiblut et al. [40] reported that a level of PTH greater than 1000 pg/mL is strongly predictive of a pathological parathyroid gland, with a sensitivity reaching 87%. Abdelghani et al. [41] found that FNA washouts are positive when the result is higher than serum PTH level, but Maser et al. [42] reported that it should be higher than the normal range in an applied assay. However, the reference range has not been established yet. Popowicz et al. [43] emphasise that the limit depends on whether the PTH-FNA concentration is determined in the diluted material or directly. They also found that PTH measurements in aspirates, obtained during FNA, show a significant advantage for establishing the parathyroid origin in relation to classical cytological examination. This method is especially useful when aspirated material is scarce or is contaminated within thyroid follicular cells from the needle tract.

Large size, inhomogeneous appearance, irregular borders, and a depth width (DW) ratio  $\geq 1$  are ultrasonographic but nonspecific features of PC [17]. Local infiltration, calcification, suspicious vascularity, and the presence of a thick capsule may also be predictive factors of malignancy [10].

According to the fact that more than 90% of parathyroid cancers are functional, Tc-99m-MIBI scintigraphy (99mTc-hexakis2-methoxyisobutylisonitrile scintigraphy) may be a useful tool to localize the primary lesion and sites of recurrence or metastases [4, 17, 25]. The radioisotope is taken up by the diseased parathyroid rapidly and retained longer [2]. However, some patients with PC may have negative scans [39]. Moreover,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT ( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography) is a helpful method for detecting the cancer and the presence of metastases [5, 12, 25]. Additionally, SPECT/CT (single-photon emission computed tomography/ computed

tomography) may be a useful technique because allows a direct correlation between anatomic and functional information [5].

If recurrent parathyroid cancer is suspected, neck and chest CT or MRI scans should be performed [6, 20, 21].

## Histopathological examination

It is very difficult to distinguish parathyroid cancer from parathyroid adenoma based on histopathological criteria [4, 44]. Fine needle aspiration biopsy (FNA) is not reliable because of common false-negative results, and if it is performed, it should be used with caution due to the risk of rupturing the capsule and consequent seeding of tumour cells (parathyromatosis) [6, 13, 16]. However, FNA may occasionally be utilised in the setting of suspected metastatic disease or in cases of recurrence, with the purpose of confirming the diagnosis prior to more radical surgical interventions [10].

It has been reported that sensitivity for FNA in diagnosing malignancy is about 50% [2]. In 1973 Schantz and Castleman proposed the criteria that may be helpful to diagnose cancer. They contain: increased mitotic activity, thick fibrous bands, trabecular growth pattern, and capsular and blood vessels invasion (present in over 60% of cases) [15, 18, 45]. Unfortunately, none of these criteria are specific only for parathyroid carcinoma; they can also be observed in benign parathyroid lesions and are not always present in cases of malignancy [5, 6, 18]. In particular, oxyphil adenoma can mimic PC because both are rich in oxyphil cells, contrary to typical adenoma, which is formed from chief cells [6]. Some authors suggested that cellular atypia, including nuclear enlargement, pleomorphism, and macronucleoli are connected with a greater likelihood of malignancy [9, 16]. It is also known that more aggressive clinical behaviour of parathyroid cancer is associated with the presence of the triad of histological features, which includes presence of coagulation necrosis, large nucleoli, and more than five mitotic figures per ten high-power fields [18].

Immunohistochemistry analysis may be a useful technique in diagnosing parathyroid carcinoma. A decreased or absent nuclear expression of parafibromin is a sensitive and specific marker for parathyroid malignancy (67–96% and 99–100%, respectively) [18, 46–48]. By contrast, 98–100% of sporadic adenomas stain completely positive for parafibromin. However, a negative staining is not automatically consistent with parathyroid carcinoma and cannot be used alone as a diagnostic marker [23]. The sensitivity is higher when positive staining of PGP9.5 (encoded by ubiquitin gene UCHL1), combined with loss of parafibromin, is found [18, 19, 46]. What is more, loss of retinoblastoma protein

is an additional reliable factor for making the proper diagnosis [3, 8, 36]. Overexpression of galectin-3 is also present in PCs [8].

Moreover, it has been reported that a higher than 10% Ki-67 proliferation index is associated with a risk of parathyroid carcinoma and possibility of recurrence, even after radical surgical resection [1, 8, 18]. Cyclin D1 is another proliferation marker that also demonstrates higher expression in carcinomas than in adenomas [9].

Gawrychowski et al. [47] suggested the usefulness of cytofluorometry in distinguishing between benign parathyroid lesions and cancers. Aneuploidy is thought to be predictive for malignant conditions and if present, is associated with poorer prognosis in patients with parathyroid carcinoma [9, 15, 16].

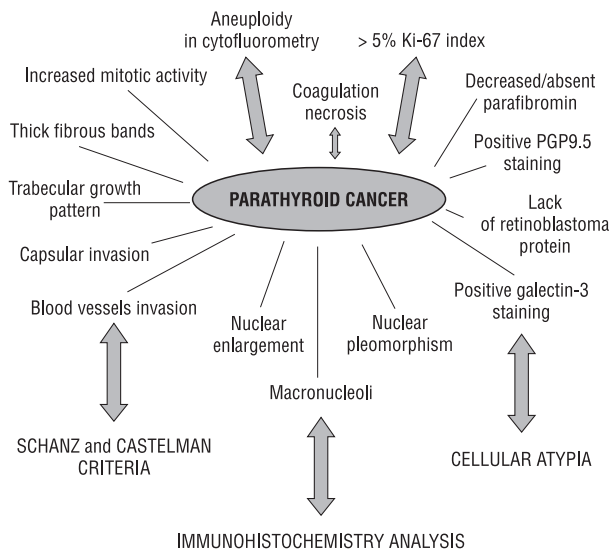
The histopathological features that may be helpful in diagnosing parathyroid carcinoma have been collected in Figure 1.

## Making the diagnosis of parathyroid carcinoma

Although histopathological features, clinical manifestations, and laboratory findings are usually non-specific for parathyroid cancer, there are some factors that can indicate the presence of malignant tumour [5, 6]. What is more, the combination of them may help in making the proper diagnosis [5, 18, 47]. The typical histopathological features for PC are discussed above.

Most patients with parathyroid cancer are symptomatic at the time of diagnosis, in contrast to patients with adenomas [25, 44]. They often present with more severe signs and symptoms of hypercalcaemia [16, 49].

Extremely high PTH (> 5 times normal or > 500 pg/mL and often > 1000 pg/mL) and calcium (> 14 mg/dL) concentrations may be the first signs of malignancy. Data suggested that about 5% of subjects with hyperparathyroid crisis suffered from parathyroid cancer [34]. Additionally, patients with PC had 30 to 60% incidence of severe hypercalcaemia [6, 25, 36]. Patients with PC also have a greater chance of persistent or recurrent hyperparathyroidism than subjects with adenomas or hyperplasia [11]. Bae et al. [14], based on their study of 194 subjects with primary hyperparathyroidism, suggested that the serum level of alkaline phosphatase may be helpful to predict parathyroid cancer before operation. In their study, the concentration of alkaline phosphatase was higher in patients with cancer compared to subjects with adenomas, and the participants who had level greater than 300 IU/L were likely to have parathyroid carcinoma. What is more, serum alkaline phosphatase can reflect the effect of PTH on the bones earlier than bone mineral density and fractures [14, 17]. Moreover, some authors described that patients with



**Figure 1.** Histopathological features which may be present in PC

PC may have elevated levels of  $\alpha$ - and  $\beta$ -subunits of hCG [8, 16].

The classical target organs for PTH — the kidneys and the bones — are usually affected with greater frequency and severity in cancer than in parathyroid adenoma [16]. Nephrolithiasis or nephrocalcinosis (in 30–60% of cases), renal insufficiency, bone pain, pathological fractures, and radiological findings such as osteitis fibrosa cystica (in 40–70% of cases), “salt and pepper” skull, and diffuse spinal osteopenia, are more common in PC. Similarly, severe pancreatitis and peptic ulcer disease occur more often in subjects with malignant disease [36, 50, 51]. Some authors reported that a palpable mass in the neck might be a helpful predictive factor for parathyroid carcinoma, but it is present in 15 to 75% of cases [11, 18, 52]. Other important clinical features suggesting parathyroid malignancy include: known distant metastases, hoarseness and recurrent laryngeal paralysis, or palpable cervical swelling (in 30–50% of cases) [36, 50, 51].

However, some patients with benign tumours present with more severe symptoms of primary hyperparathyroidism than those with malignancy [11, 24, 49]. Therefore, it is sometimes extremely difficult to distinguish parathyroid adenoma from parathyroid cancer and it is not possible to diagnose PC before operation [5, 14, 16].

There are some features that are useful in making diagnosis during surgery. It has been thought that lesions larger than 3 cm and a tumour weight excess of 2.5 g are strong indicators of malignancy [9, 14, 53]. Besides these features, multi-nodular surface, solid consistency, and infiltration of surrounding tissues (ipsilateral thyroid lobe, cervical muscles, vessels,

**Table I.** Symptoms and signs that may indicate parathyroid carcinoma

— Female: male ratio — 1:1
— Average age — 45–55 years
• Symptomatic disease at the time of diagnosis (asymptomatic < 5%)
• Markedly elevated PTH level (> 5 times normal or > 500 mg/mL)
• High serum calcium level (> 14 mg/dL)
• High serum alkaline phosphatase concentration (300 IU/L)
• Elevated levels of $\alpha$ - and $\beta$ -subunits of hCG
• Renal involvement (nephrolithiasis, nephrocalcinosis, renal insufficiency)
• Skeletal involvement (bone pain and pathological fractures, osteitis fibrosa cystica, diffuse osteopenia, “salt and pepper” skull on radiographs)
• Severe pancreatitis or peptic ulcer disease
• Palpable neck mass or palpable cervical swelling
• Distant metastases
• Hoarseness and recurrent laryngeal paralysis
• The tumour size > 3 cm
• Multinodular surface of the tumour
• Solid consistency of the tumour
• Infiltration of surrounding tissues

lymph nodes) may help in the differential diagnosis [16, 54, 55]. Invasion normally affects the thyroid gland (15%) and regional lymph nodes (4%) [21, 45, 50–56]. In contrast to carcinoma, parathyroid adenoma tends to be smaller, soft, and ovoid with a brown colour and yellowish undertones [6, 20] (Table I).

## Surgical treatment

The TNM staging for parathyroid cancer has not been clearly defined yet [10]. Surgery still remains the only curative treatment, even in metastatic disease [2, 3, 5]. *En bloc* resection of the tumour with ipsilateral thyroid lobectomy, adjacent musculature, paratracheal lymphatic tissue (level VI), and sometimes thymus is often recommended for parathyroid carcinoma; however, it is possible only in 10 to 15% of cases because of delay in diagnosis and advanced disease [4, 6, 14]. Before surgery, every patient with primary hyperparathyroidism should be evaluated against algorithms elucidating the risk of cancer [57]. Primary oncologic *en bloc* resection has a survival advantage and is associated with lower recurrence rates than simple parathyroidectomy [17, 57]. A successful operation is confirmed by a noticeable, at least > 50% from baseline, decrease in PTH level. Drop in intraoperative PTH concentrations may predict at least six months of postoperative normocalcaemia

[13, 24, 47]. If the diagnosis of PC is made after surgery, re-exploration of the neck with resection of tissues contiguous to the tumour should be performed [16]. Special care must be taken to avoid disruption of the tumour capsule during operation to prevent seeding of the cancer cells [6, 11, 16]. In cases of recurrence, ipsilateral laryngeal, jugular, and carotid lymph nodes as well as pretracheal adipose tissue should be removed [18, 24]. Surgery is also a recommended therapy in subjects with metastatic disease, especially when single metastases occur [1, 5, 9]. Even though the operation is only palliative, it should be performed because improvement of hypercalcaemia and relief of its symptoms may be achieved [8, 9, 16].

Surgery complications include: recurrent laryngeal nerve injury, transient or permanent hypoparathyroidism, oesophageal or tracheal injury, and neck haematoma [8, 58]. "Hungry bone syndrome" is expected to occur in patients with severe bone disease; therefore, postoperative levels of calcium should be monitored [6, 58]. It is caused by substantial decrease in serum PTH level, which induces cessation of osteoclastic bone resorption without affecting osteoblastic activity. Increased bone uptake of calcium, phosphate, and magnesium are observed. Risk factors for "hungry bone syndrome" include: large parathyroid tumour, age > 60 years, and high preoperative PTH, calcium, and alkaline phosphatase levels [9, 17]. Those patients usually require initially large doses of calcium *i.v.* followed by sufficient oral calcium supplementation and gradual reduction of calcium doses and calcitriol supplementation, based on calcium and PTH concentrations [9, 16, 17].

## Non-surgical treatment strategies

In advanced, non-operable subjects, managing hypercalcaemia and controlling the tumour are the main goals [3, 6, 16].

## Medical treatment of hypercalcaemia, including hypercalcaemic crisis

### *Vigorous hydration/rehydration*

Conventional treatment, including fluid infusion (isotonic saline) and loop diuretics, is used because aggressive hydration and furosemide administration increase the renal excretion of calcium, but the effect is usually short-term [15, 25, 59].

This method of treatment requires the infusion of large quantities of 0.9% saline, frequently 3–6 L over the first 24 hours. If there is a danger of salt and water retention, a loop diuretic may be added [35, 60]. This is the only role of diuretics in the management of hy-

percalcaemia and is not a routine practice, contrary to previous historical texts. Loop diuretics can precipitate intravascular volume depletion and worsening hypercalcaemia [60].

### *Bone resorption inhibitors:*

#### **Bisphosphonates**

Bisphosphonates are a group of drugs that inhibit osteoclast-mediated bone resorption [35]. Pamidronate and zoledronate are the most potent [9, 16, 39]. Oral bisphosphonates are ineffective in PC because of poor absorption, so they should be given intravenously [59]. These drugs lower calcium levels without influencing the tumour progression and provide short-term control of the symptoms of severe hypercalcaemia [1, 5, 39]. The dosage of pamidronate ranges from 60 mg to 90 mg (given over 2–4 hours), and the response lasts for 1–3 weeks. Zoledronate may be administered more rapidly: 4 mg over 15 minutes [25, 39, 61]. In patients with kidney disease, bisphosphonates can worsen renal function and may cause acute renal impairment [25].

#### **Calcitonin**

Calcitonin is a drug that inhibits osteoclast-mediated bone resorption and increases urinary calcium excretion [16, 39]. It is administered subcutaneously or intramuscularly at a dose of 3–6 IU/kg [25]. In combination with glucocorticoids, even in subjects with renal failure, calcitonin may be useful in acute hypercalcaemia [59]. However, its effect on the calcium concentration is transient and lasts 12 to 24 hours [5, 25, 62]. Calcitonin also has no impact on disease progression [5]. Nowadays calcitonin is rarely used in the acute management of hypercalcaemia.

#### **Mithramycin**

Mithramycin is an antibiotic with cytotoxic activity that inhibits RNA synthesis in osteoclasts [62]. It is given intravenously at one dose of 25 µg/kg and lowers calcium concentrations in the 12 hours after administration [63]. However, the effect of mithramycin on calcium levels is insufficient and transient (it lasts from a few days to several weeks). Moreover, this therapy may cause severe side effects, such as: neuro-, nephro-, myelo-, and hepatotoxicity [62, 63].

#### **Gallium nitrate**

Gallium nitrate inhibits PTH secretion from parathyroid cells *in vitro*. It also inhibits osteoclastic bone resorption [61–64]. It may lower calcium levels in some patients. Gallium nitrate is administered intravenously at a dose of 100–200 mg/m<sup>2</sup>/24 hours, over 5 days. However, neurotoxicity can limit its use in therapy [63].

### Corticosteroids

Corticosteroids can be also used in managing hypercalcaemia [39]. Hydrocortisone lowers calcium levels by increasing its urinary excretion and decreasing its intestinal absorption. It is usually given intravenously at a dose of 200–300 mg daily. Unfortunately, the onset of corticosteroids action ranges from days to weeks and they have side effects such as hyperglycaemia, immunosuppression, and Cushingoid symptoms [25].

Nowadays glucocorticoids are rarely used in the acute management of hypercalcaemia. Treatment with high-doses of glucocorticoids is recommended to control granulomatous disorders (sarcoidosis) activity and to minimise the gastrointestinal effects of the excess of 1,25(OH)D<sub>3</sub>. Sometimes they are used in cases of vitamin D intoxication [60].

### Haemodialysis

Some subjects with parathyroid carcinoma require haemodialysis. This therapy can be considered for calcium levels over 18 mg/dL with neurological symptoms and a stable circulation [61].

### *Drugs registered for the treatment of hypercalcaemia due to PC*

#### Cinacalcet

Cinacalcet belongs to second-generation calcimimetics, which fix onto the calcium receptor on the membrane of parathyroid cells and thus reduce PTH secretion and additionally increase the receptor's sensitivity to extracellular calcium [1, 5, 9]. It is administered orally and is well tolerated, even in doses up to 360 mg [8, 25]. The most common adverse effects of cinacalcet are: nausea, vomiting, dehydration, and headache, but patients with PC can tolerate higher doses than those with parathyroid adenoma [17, 59].

Silverberg et al. [59] reported the efficacy of cinacalcet (maximal dose 90 mg four times daily) in 29 patients with parathyroid cancer. In this study 62% of subjects responded to therapy, and a decrease in calcium levels in the serum was achieved. The greatest reduction was observed in subjects with the highest baseline calcium level ( $\geq 14.3$  mg/dL).

The extra benefit of cinacalcet is the possibility of using it in patients with renal insufficiency, which often occurs in those subjects. The drug has been also approved for use in patients on dialysis [59].

The effect of cinacalcet on tumour growth in humans is not yet known. In animal models of secondary hyperparathyroidism, calcimimetics attenuated parathyroid gland cell proliferation, partially due to increased expression of the endogenous cyclin-dependent kinase inhibitor p21 [65].

### Chemotherapy

Chemotherapy has demonstrated variable and disappointing results in patients with PC [6, 15, 16]. It is known that many subjects respond poorly to chemotherapy [1, 5, 56]. However, the response in the serum calcium and distant metastases after using cyclophosphamide, 5-fluorouracil, and dacarbazine has been reported [3, 9]. A good efficacy of single dacarbazine, MACC regimen (methotrexate/adriamycin/cyclophosphamide/cyclonoxyl-chloroethyl-nitrosourea) and synthetic oestrogen therapy has also been described [9, 16, 25]. No survival benefit after using chemotherapy has been found [15, 62].

### Radiotherapy

The efficacy of radiotherapy remains controversial [24, 36, 66]. On the one hand, it is known that parathyroid cancer metastases are not radiosensitive [5, 16, 56]. On the other hand, results from recent studies at Princess Margaret Hospital in Toronto, the Mayo Clinic, and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Centre indicate that postoperative adjuvant radiation therapy may prevent locoregional disease progression, increase disease-free interval, or improve long-term survival [15, 25, 34]. The standards and the criteria for radiotherapy in subjects with PC as well as the total dose have not been clearly defined yet [62].

## Experimental strategies

### *Anti-PTH immunotherapy*

Immunisation with synthetic human and bovine PTH peptides resulted in production of anti-PTH antibodies [8, 9]. Decrease in hypercalcaemia and improvement in clinical symptoms after immunisation by administration the bioactive section of PTH have been reported [9, 16, 67]. No significant side effects have been observed [16]. It has been suggested that autoantibodies against parathyroid hormone prevented the binding PTH to its receptors and resulted in lowering of calcium concentrations in the serum. Anti-PTH immunotherapy can control tumour growth, reduce the calcium and PTH level, and improve the patient's physical status [5, 8, 56]. Unfortunately, tumour regression has not been achieved [5, 56, 67]. Up to this day, only a few cases have been treated with anti-PTH immunotherapy and further investigations and follow-up are needed to use this method commonly [5, 22].

### *Zidovudine*

An *in vitro* study on human parathyroid cancer cells showed that the anti-retroviral agent zidovudine could be a potential therapeutic target in patients with parathyroid carcinoma [68]. It is known that zidovudine

inhibits telomerase, an enzyme that is active in parathyroid cancer cells. Falchetti et al. [68] demonstrated that zidovudine accumulates in malignant parathyroid cells and thus induces their apoptosis. However, additional studies are required to confirm these findings in humans.

### **Denosumab**

Denosumab, a monoclonal antibody with anti-resorptive actions in bone, has been tested for controlling hypercalcaemia in PC [15]. It blocks the receptor activator of nuclear factor kappa B (RANK) ligand and inhibits osteoclast activation [69].

Bowyer et al. [3] reported rapid suppression of bone turnover (monitored by urinary N-telopeptide levels) and decrease in calcium and creatinine levels after denosumab therapy. Two loading doses of 120 mg of denosumab have been used. However, despite control of hypercalcaemia, parathyroid cancer progressed [3].

Vellanki et al. [64] described successful denosumab therapy in a patient with refractory hypercalcaemia in PC, who initially responded to surgery, bisphosphonates, calcium receptor agonist, and chemotherapy (dacarbazine).

### **Percutaneous vertebroplasty (PVP)**

Spinal surgical procedures are invasive and the risk of complications is high [5]. PVP may be a good alternative to treat the osteolytic destruction. It is a minimally invasive radiological-guided procedure in which bone cement (polymethylmethacrylate) is injected into structurally weakened vertebra. It provides not only long-term biomechanical bone stabilisation but also relief from pain [5]. Moreover, Qiu et al. [5] reported that PVP affected normalisation of PTH levels and prevented compression fractures and bone destruction in subjects with bone metastatic disease.

### **Other experimental therapies**

Sharretts et al. [8] reported using sessions of radiofrequency ablation (RFA) to treat diffuse metastases in the lung and in the liver. They also described a short-term improvement in calcium and PTH concentrations after ultrasound-guided percutaneous alcohol injection into the lesion, in patients with recurrent disease in the neck [8].

The long-acting somatostatin analogue octreotide has also been reported to inhibit PTH secretion in a woman with PC metastatic to bone [16].

### **Prognosis**

Parathyroid carcinoma is slow growing, but the clinical course depends on the aggressiveness of the individual tumour and the degree of hypercalcaemia [9, 25]. The

prognosis of parathyroid carcinoma is also closely linked to local disease extension at the time of diagnosis, surgical radicality at the first intervention, and the possibility of local relapse within the first two years of the treatment [1, 6, 19]. Subjects with local recurrence or metastatic disease have poorer prognosis [9, 25]. *En bloc* resection significantly improves long-term survival [25, 36, 66]. Erovic et al. [36] described that angioinvasion and positive resection margins were critical factors regarding disease-free survival in the patients with parathyroid carcinomas. Tumour size and lymph node status have no impact on prognosis [6, 9, 15]. Male sex, young age, and higher calcium levels are adverse clinical prognostic factors for patients with parathyroid carcinoma [4, 15]. Greater than 10% Ki-67 index may be a valuable prognostic indicator for recurrence in the early postoperative period [9]. Morbidity is caused by complications of severe persistent hypercalcaemia such as cardiac arrhythmias, renal failure, pathological fractures and neuropsychiatric symptoms rather than direct tumour invasion or metastases [1, 5, 6, 8].

The National Cancer Database survey reported a 5-year survival rate of 86% and a 10-year survival rate of 49% [16, 25, 30]. The MD Anderson Cancer Centre indicated longer 10-year survival, which reached for 77% [5, 15]. 28-50% of patients after *en bloc* resection remained alive with no recurrences [8]. The 5-year survival rate after recurrent disease is approximately 50% [59].

In patients with parathyroid carcinoma long-term follow-up is recommended because recurrence can happen up to 20 years after surgery. Close follow-up is required during the first two years from initial treatment due to a higher rate of recurrence during this period [17].

### **Conclusions**

The low prevalence of parathyroid cancer and the lack of typical symptoms and histological features usually cause delay in diagnosis that deteriorates prognosis. Additionally, parathyroid carcinoma is usually associated with a high rate of local and distant recurrence, despite curative resection. Therefore, parathyroid carcinoma still remains a diagnostic and management challenge for many physicians. Parathyroid cancers should be evaluated by experienced endocrinologists, pathologists, radiologists, nuclear medicine doctors, oncologists, and surgeons. A multidisciplinary approach is needed to optimize patient outcome.

### **References**

1. Ferri E, Armato E, Purrinos FJG et al. Hyperfunctional parathyroid carcinoma with mediastinal extension. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2012; 63: 68-71.



2. Cook MI, Qureshi YA, Todd CE et al. An unusual ectopic location of parathyroid carcinoma arising within the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1829–1833.
3. Bowyer SE, White AM, Ransom DT et al. Resistant hypercalcemia in metastatic parathyroid carcinoma. *Med J Aust* 2013; 198: 559–561.
4. Ng SH, Lang BH. Parathyroid carcinoma in a 30-year-old man: a diagnostic and management challenge. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 83.
5. Qiu ZL, Wu CG, Zhu RS et al. Unusual case of solitary functioning bone metastasis from a 'parathyroid adenoma': imagiologic diagnosis and treatment with percutaneous vertebroplasty- case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3555–3561.
6. Dytz MG, Souza RG, Lázaro AP et al. Parathyroid carcinoma and oxiphil parathyroid adenoma: an uncommon case of misinterpretation in clinical practice. *Endocrinol J* 2013; 60: 423–429.
7. Pesovic JP, Milosevic BZ, Canovic DS et al. Cancer of ectopic parathyroid gland presentation of the disease with case report. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6: 227–230.
8. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. *Semin Oncol* 2010; 37: 580–590.
9. Captur G, Micallef Grimaud L, Betts A et al. Parathyroid carcinoma: clinical course, diagnosis and management. *Malta Med J* 2010; 22: 25–30.
10. Al-Kurd A, Mekel M, Mazeh H. Parathyroid carcinoma. *Surg Oncol* 2014; 23: 107–114.
11. Fernandez-Ranvier GG, Khanafshar E, Jensen K et al. Parathyroid carcinoma, atypical parathyroid adenoma, or parathyromatosis? *Cancer* 2007; 110: 255–264.
12. Kim SS, Jeon YK, Lee SH et al. Distant subcutaneous recurrence of a parathyroid carcinoma: abnormal uptakes in the (99m)Tc-sestamibi scan and (18)F-FDG PET/CT imaging. *Korean J Intern Med* 2014; 29: 383–387.
13. Kruljac I, Pavic I, Matesa N et al. Intrathyroid parathyroid carcinoma with intrathyroidal metastasis to the contralateral lobe: source of diagnostic and treatment pitfalls. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 1142–1146.
14. Bae JH, Choi HJ, Lee Y et al. Preoperative predictive factors for parathyroid carcinoma in patients with primary hyperparathyroidism. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 890–895.
15. Busaidy NE, Jimenez C, Habra MA et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck* 2004; 26: 716–726.
16. Shane E. Clinical review 122 parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 485–493.
17. Abdelgadir Adam M, Untch BR, Olson JA Jr. Parathyroid carcinoma: current understanding and new insights into gene expression and intraoperative parathyroid hormone kinetics. *Oncologist* 2010; 15: 61–72.
18. Rodriguez C, Naderi S, Hans C et al. Parathyroid carcinoma: a difficult histological diagnosis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2012; 129: 157–159.
19. Paul RG, Elston MS, Gill AJ et al. Hypercalcaemia due to parathyroid carcinoma presenting in the third trimester of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012; 52: 204–207.
20. Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G et al. Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3679–3686.
21. Gao WC, Ruan CP, Zhang JC et al. Nonfunctional parathyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 969–974.
22. Pietkiewicz M, Nienartowicz E, Sokolowska-Dąbek D et al. Hyperparathyroidism: molecular, diagnostic and therapeutic aspects. *Postepy Hig Med Dosw* 2010; 64: 555–567.
23. Juhlin CC, Villablanca A, Sandelin K et al. Parafibromin immunoreactivity: its use as an additional diagnostic marker for parathyroid tumor classification. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 501–512.
24. del Pozo C, García-Pascual L, Balsells M et al. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. Case report and review of the literature. *Hormones (Athens)* 2011; 10: 326–331.
25. Rodgers SE, Perrier ND. Parathyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 16–22.
26. Svedlund J, Barazeghi E, Stalberg P et al. The histone methyltransferase EZH2, an oncogene common to benign and malignant parathyroid tumors. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: 231–239.
27. Del Prete M, Marotta V, Ramundo V et al. Impact of cinacalcet hydrochloride in clinical management of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Minerva Endocrinol* 2013; 38: 389–394.
28. Krysiak R, Kajdaniuk D, Marek B et al. Atypical clinical manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119: 175–179.
29. Gupta V. Simultaneous presentation of giant pheochromocytoma, primary hyperparathyroidism, and mixed-medullary-papillary thyroid cancer in MEN 2A. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: 751–755.
30. Sezer A, Öz Puyan E, Sarıkaya A et al. Parathyroid carcinoma: a rare cause of hyperparathyroidism. *Trakaya Univ Tip Fak Derg* 2010; 27: 318–322.
31. Bednarek-Tupikowska G, Dunajska K, Milewicz A. Characteristic features of primary hyperparathyroidism caused by parathyroid cancer-based on 2 cases. *Przegl Lek* 2000; 57: 356–357.
32. Bolanowski M, Pluskiewicz W. Quantitative ultrasound of the hand phalanges and calcaneus revealed skeletal abnormalities due to primary hyperparathyroidism: a case report. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 265–269.
33. Pawlak W, Bohdanowicz-Pawlak A, Bolanowski M et al. Primary hyperparathyroidism presenting as a giant cell tumor of the jaws. *Neuro Endocrinol Lett* 2013; 34: 107–110.
34. Tan AH, Kim HK, Kim MY et al. Parathyroid carcinoma presenting as a hyperparathyroid crisis. *Korean J Intern Med* 2012; 27: 229–231.
35. Gurrado A, Piccinni G, Lissidini G et al. Hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism — a systematic literature review and case report. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 494–502.
36. Erovic BM, Goldstein DP, Kim D et al. Parathyroid cancer: outcome analysis of 16 patients treated at the Princess Margaret Hospital. *Head Neck* 2013; 35: 35–39.
37. Bednarek-Tupikowska G, Dunajska K, Milewicz A. Parathyroid cancer. *Pol Merkur Lekarski* 2000; 8: 121–123.
38. Gawrychowski J, Bula G. Imaging diagnostics for primary hyperparathyroidism. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 404–408.
39. Szmuliowicz ED, Utiger RU. A case of parathyroid carcinoma with hypercalcemia responsive to cinacalcet therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 291–296.
40. Kiblat NK, Cussac JF, Soudan B et al. Fine needle aspiration and intra-parathyroid intact parathyroid hormone measurement for reoperative parathyroid surgery. *World J Surg* 2004; 28: 1143–1147.
41. Abdelghani R, Noureldine S, Abbas A et al. The diagnostic value of parathyroid hormone washout after fine-needle aspiration of suspicious cervical lesions in patients with hyperparathyroidism. *Laryngoscope* 2013; 123: 1310–1313.
42. Maser C, Donovan P, Santos F et al. Sonographically guided fine needle aspiration with rapid parathyroid hormone assay. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1690–1695.
43. Popowicz B, Klencki M, Sporny S et al. Usefulness of PTH measurements in FNAB washouts in the identification of pathological parathyroids — analysis of the factors that influence the effectiveness of this method. *Endokrynol Pol* 2014; 65: 25–32.
44. Bednarek-Tupikowska G, Tołłoczko T, Tupikowski W et al. Coexistence of parathyroid carcinoma and non-medullary carcinoma of the thyroid. *Med Sci Monit* 2001; 7: 448–456.
45. Okamoto T, Iihara M, Obara T et al. Parathyroid carcinoma: etiology, diagnosis and treatment. *World J Surg* 2009; 33: 2343–2354.
46. Howell V, Gill A, Clarkson A et al. Accuracy of combined protein gene Product 9.5 and parafibromin markers for immunohistochemical diagnosis of parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 434–441.
47. Gawrychowski J, Gabriel A, Kluczevska E et al. Mediastinal parathyroid carcinoma: a case report. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 143–146.
48. Tan MH, Morrison C, Wang P et al. Loss of parafibromin immunoreactivity is a distinguishing feature of parathyroid carcinoma. *Clin Center Res* 2004; 10: 6629–6637.
49. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374: 145–158.
50. Owen RP, Siver CE, Pellitteri PK et al. Parathyroid carcinoma: a review. *Head Neck* 2011; 33: 429–436.
51. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Mod Pathol* 2011; 24: 1545–1552.
52. Schaapveld M, Jorna FH, Aben KK et al. Incidence and prognosis of parathyroid gland carcinoma: a population based study in The Netherlands estimating the preoperative diagnosis. *Am J Surg* 2011; 202: 590–597.
53. Marcocci C, Cetani F, Rubin MR et al. Parathyroid carcinoma. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1869–1880.
54. Lee YS, Hong SW, Jeong JJ et al. Parathyroid carcinoma: a 16-year experience in a single institution. *Endocr J* 2010; 57: 493–497.
55. Dudney WC, Bodenner D, Stack BC Jr. Parathyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 441–453.
56. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13: 11–23.
57. Schulte KM, Talat N, Galata G et al. Oncologic resection achieving r0 margins improves disease-free survival in parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1891–1897.
58. Kobiela J, Łaski D, Stróżyk A et al. From four-parathyroid gland exploration to a minimally invasive technique. Minimally invasive parathyroidectomy as a current approach in surgery for primary hyperparathyroidism. *Endokrynol Pol* 2014; 65: 240–249.
59. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3803–3808.
60. Wass J, Owen K, Turner H et al. Calcium and bone metabolism. In: Wass J, Owen K, Turner H, eds. *Oxford handbook of endocrinology and diabetes*. Oxford University Press, Oxford 2014: 469–470.

61. Mishra A, Newman D. An interesting case of life-threatening hypercalcemia secondary to atypical parathyroid adenoma versus parathyroid carcinoma. *Case Rep Med* 2014; 2014: 473814.
62. Wygoda A, Wygoda Z, Jarzab B et al. Parathyroid cancer- differential diagnosis difficulties and therapeutic problems. *Nowotwory* 2004; 54: 377–383.
63. Misiowski W. Hiperkalcemia. In: Zgliczyński W (eds.). *Wielka Interneta. Endokrynologia- część I. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011: 356–363.*
64. Vellanki P, Lange K, Elaraj D et al. Denosumab for management of parathyroid carcinoma-mediated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 387–390.
65. Davis J, Miller J, Shatzten E et al. Cinacalcet HCl increases expression of p21 in the parathyroid and reversibly inhibits parathyroid hyperplasia in a rodent model of CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: v204.
66. Lee PK, Jarose SL, Virnig BA et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer* 2007; 109: 1736–1741.
67. Bradwell AR, Harvey TC. Control of hypercalcaemia of parathyroid carcinoma by immunisation. *Lancet* 1999; 353: 370–373.
68. Falchetti A, Franchi A, Bordini C et al. Azidothymidine induces apoptosis and inhibits cell growth and telomerase activity of human parathyroid cancer cells in culture. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 410–418.
69. Burkiewicz JS, Scarpace SL, Bruce SP. Denosumab in osteoporosis and oncology. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1445–1455.

## Polish version

### Wstęp

Rak przytarczyc (PC, *parathyroid carcinoma*) został po raz pierwszy opisany przez De Quervaina w 1904 roku [1, 2]. Jest to rzadki nowotwór gruczołów dokrewnych [3–6], wywodzący się z komórek parenchymatycznych (mięszkowanych) tkanki przytarczyc [1]. Większość PC wydziela PTH, prowadząc do rozwoju hiperkalcemii w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc [7, 8]. Jedynie niewielki odsetek (do 10%) stanowią guzy bez klinicznie jawnej aktywności hormonalnej i ta grupa nowotworów wiąże się z gorszym rokowaniem, spowodowanym miejscowym naciekaniem okolicznych tkanek oraz obecnością przerzutów odległych, występujących już zwykle w momencie rozpoznania [8–10].

Rak przytarczyc, w zajętych procesem nowotworowym gruczołach, jest często nie do odróżnienia od zmian łagodnych, wywołanych przez atypowe gruczolaki, co sprawia, że właściwa diagnoza jest stawiana z kilkumiesięcznym lub nawet kilkuletnim opóźnieniem, w oparciu o pojawienie się objawów klinicznych nawrotu choroby lub obecność przerzutów [8]. Co więcej, PC może współistnieć z gruczolakami lub hiperplazją przytarczyc [11]. Lokalizacja raka w dwóch lub więcej gruczołach należy do rzadkości [12]. Obraz histopatologiczny bywa również początkowo niespecyficzny [3, 4]. Ponadto możliwość ekstopowej lokalizacji przytarczyc w takich miejscach, jak: śródpiersie, podstawa czaszki, gruczoł tarczowy, w znaczący sposób utrudnia postawienie rozpoznania [2, 13]. Opóźnienie diagnozy istotnie pogarsza przebieg choroby i rokowanie, co wiąże się raczej z objawami hiperkalcemii, niż obecnością przerzutów nowotworowych [11, 14]. Niewielka częstość występowania raka przytarczyc sprawia, że wciąż zbyt mało wiadomo o naturalnym przebiegu i czynnikach rokowniczych choroby, a jednoznaczne wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego i częstości wykonywania badań kontrolnych, nie zostały dotychczas jasno określone [10].

### Epidemiologia raka przytarczyc

Według danych opublikowanych w *National Cancer Database*, rak przytarczyc jest najrzadszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego, nie przekraczającym 0,005% wszystkich raków [8, 15]. Jego częstość występowania mieści się w przedziale 3,5–5,73 na 10 milionów, co stanowi mniej niż 1% wszystkich przypadków pierwotnej nadczynności przytarczyc (PH, *primary hyperparathyroidism*) [3–6]. Natomiast w Japonii i we Włoszech, rak przytarczyc zdarza się nieco częściej w porównaniu z innymi krajami zachodnimi, sięgając 5% przypadków PH [9, 16, 17]. Obecnie nie jest jasne, czy ta rozbieżność dotycząca częstości występowania nowotworu odzwierciedla różnice etniczne, czy też różne kryteria diagnostyczne choroby [17].

Rak przytarczyc zdarza się jednakowo często u obu płci, stosunek zachorowań jest bliski 1. Szczyt zachorowań to średnio 45.–55. rok życia, w odróżnieniu od gruczolaków przytarczyc, pojawiających się głównie u kobiet w okresie pomenopauzalnym [18–21].

### Etiologia raka przytarczyc

Etiologia raka przytarczyc nie jest do końca wyjaśniona, ale rozważa się udział czynników genetycznych i środowiskowych, na przykład przebyta w przeszłości radioterapia [7, 8, 14–16]. Do czynników genetycznych, które mogą odgrywać rolę w patogenezie PC, należą geny supresorowe i ich produkty, będące regulatorami cyklu komórkowego. Grupa ta obejmuje geny takie jak: *RB*, *p53*, *BRCA2* i *CD1/PRAD1* [9, 14, 18].

W komórkach raka przytarczyc obserwuje się somatyczną utratę DNA w locus *Rb*, ze zmniejszeniem odczynu immunohistochemicznego dla białka RB oraz alleliczną utratę *p53* z nieprawidłową ekspresją białka *p53*. Nadekspresja *CD1* zdarza się przynajmniej w 18% przypadków raka przytarczyc [9]. Wiadomo, że somatyczne i germinalne mutacje genu

supresorowego *HPCT2/CDC73* (genu nadczynności przytarczyc 2), kodującego parafibrominę (*CDC73*), są związane z dziedziczną pierwotną nadczynnością przytarczyc skojarzoną z guzami żuchwy i szczęki (zespół nadczynności przytarczyc-guz szczęki, *HPT-JT* [*Hyperparathyroidism-Jaw Tumour Syndrome*]), a mutacje te są obecne w wysokim odsetku przypadków raka przytarczyc [8, 19, 22]. Parafibromina jest członkiem zespołu czynnika 1 związanego z polimerazą (*PAF1*), powiązanego z polimerazą II RNA, która reguluje transkrypcję, elongację oraz modyfikację histonów [23]. Niektóre badania wskazują, że w 10–15% gruczolaków przytarczyc u pacjentów z *HPT-JT* rozwinię się rak. Z drugiej strony, mutacje somatyczne genu *HPCT2/CDC73* są obecne aż w 66–100% sporadycznych raków przytarczyc i rzadko zdarzają się w gruczolakach [17, 23–25]. Według Svedlunda i wsp. [26], amplifikacja genu *EZH2* (onkogen, *the histone 3 lysine 27 methyltransferase*) jest aberracją genetyczną powszechnie występującą w komórkach guzów przytarczyc.

Poza genami, które ulegają nadekspresji w komórkach raka przytarczyc (w porównaniu z prawidłową tkanką przytarczyc), ekspresja wielu genów jest obniżona, między innymi: *PTH* (gen dla PTH), *VDR* (gen dla receptora witaminy D), *CHGA* (gen chromograniny A), *OGN* (gen osteoglicyny), *ESRRG* (gen receptora estrogenowego gamma) [17].

Rak przytarczyc może być chorobą izolowaną lub integralną częścią zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (*MEN 1*) lub typu 2A (*MEN 2A*) [7, 8]. Zespół *MEN 1* wiąże się z mutacją germinálną genu supresorowego *MEN1* i obejmuje współwystępowanie wielu nowotworów w narządach wydzielania wewnętrznego, najczęściej dotyczących przytarczyc, przedniego płata przysadki mózgowej oraz trzustki [24, 27]. W klasycznej postaci zespołu *MEN 1*, nadczynność przytarczyc jest zwykle pierwszą kliniczną manifestacją zespołu [28]. Zespół *MEN 2A* jest spowodowany mutacją germinálną protoonkogenu *RET* i obejmuje raka rdzeniastego tarczycy, pheochromocytoma i pierwotną nadczynność przytarczyc [29].

Zmiany ekspresji niektórych genów nie są charakterystyczne tylko i wyłącznie dla PC, ale mogą także występować w 20–40% gruczolaków oraz 50% przypadków hiperplazji przytarczyc [1, 26].

Niektórzy autorzy sugerują, że czynnikami predysponującymi do rozwoju raka przytarczyc są: przedłużająca się wtórna nadczynność przytarczyc w przebiegu celiakii lub końcowego stadium niewydolności nerek i hemodializ, jak również przerost gruczołów przytarczycznych [10, 17, 30].

## Wyniki badań laboratoryjnych oraz objawy kliniczne pierwotnej nadczynności przytarczyc

Pierwotną nadczynność przytarczyc rozpoznaje się na podstawie badań laboratoryjnych krwi: zwiększone stężenie wapnia całkowitego i zjonizowanego oraz obniżone stężenie fosforanów, przy współistnieniu wzmożonego wydalania wapnia z moczem dobowym oraz prawidłowego lub częściowej, podwyższonego stężenia PTH we krwi [7, 19, 31]. Objawy kliniczne hiperkalcemii obejmują: zmęczenie, osłabienie, nudności, wymioty, utratę masy ciała i anoreksję, poliurię, polidypsę i depresję. U pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc stwierdza się także zwiększoną utratę kości korowej w porównaniu z kością beleczkową [32]. Zmiany kostne zwykle występują pod postacią ubytków typu *osteitis fibrosa cystica*, resorpcji podokostnowej, zmian typu „sól i pieprz” zlokalizowanych w kościach czaszki, utraty *lamina dura*, uogólnionej osteopenii i osteoporozy, które mogą prowadzić do złamań patologicznych i wywoływać ból. Guzy brunatne, zwykle zlokalizowane w kościach szczęki, miednicy, mostka i podniebienia, są zmianami ogniskowymi, pojawiającymi się w obrębie obszarów resorpcji kostnej. W ich strukturze wyróżnia się wielojądrzaste komórki podścieliska oraz wielojądrzaste komórki olbrzymie, ogniska wylewów krwawych i złogi hemosyderyny [33]. Nerkowe powikłania pierwotnej nadczynności przytarczyc manifestują się pod postacią: kamicy, wapnicy i kolki nerkowej, prowadząc niekiedy do rozwoju przewlekłej niewydolności nerek [8, 9, 31]. Do innych, mniej charakterystycznych objawów towarzyszących pierwotnej nadczynności przytarczyc można zaliczyć: niedokrwistość, chorobę wrzodową i zapalenie trzustki, co dodatkowo komplikuje całość obrazu klinicznego [8, 9, 31]. Rzadkim objawem PC, który wskazuje na zaawansowaną i inwazyjną postać choroby może być porażenie nerwu kraniowego wstecznego [10].

Znaczne podwyższenie stężenia wapnia w surowicy krwi (> 14 mg/dl), spowodowane nadmierną produkcją PTH, może wywołać zagrażający życiu przełom hiperkalcemiczny, manifestujący się zaburzeniami rytmu serca, pogorszeniem parametrów funkcji nerek, nudnościami, wymiotami, sennością, splątaniem, stuporem (osłupieniem), a także śpiączką [5, 7, 34]. Szacuje się, że przełom hiperkalcemiczny, określane także jako paratyreotoksykoza, ostra nadczynność przytarczyc, „burza przytarczyc”, intoksykacja lub zatrucie przytarczyczne, występuje u 7–12% pacjentów

z rakiem przytarczyc [10, 35]. Mimo postępów w leczeniu przełomu hiperkalcemicznego, odsetek śmiertelności jest nadal wysoki i sięga prawie 16% [35].

## Naturalny przebieg raka przytarczyc

Typowo, naturalny przebieg raka przytarczyc odbywa się według jednego z trzech scenariuszy (schematów): u 1/3 pacjentów do wyleczenia dochodzi podczas pierwszego zabiegu operacyjnego lub wczesnej reoperacji, 1/3 chorych ma nawrót PC po długim okresie bezobjawowym, ale mogą być oni ponownie operowani, natomiast u pozostałej 1/3 — przebieg choroby jest agresywny i krótkotrwały [9]. Przerzuty nowotworowe pojawiają się stosunkowo późno i mogą szerzyć się zarówno drogą naczyń chłonnych, jak i krwionośnych [12, 16]. U około 25% chorych rozwijają się przerzuty odległe, ale rzadko są one obecne w momencie rozpoznania [8]. Najczęstsza lokalizacja zmian przerzutowych to: regionalne węzły chłonne (30–40%), płuca (20–40%), wątroba (10%), rzadziej — kości i mózg [5, 9, 18].

Rak przytarczyc charakteryzuje się wysokim odsetkiem lokalnych i odległych nawrotów, pomimo radykalnej, pierwotnej resekcji zmian, w związku z tym większość pacjentów wymaga reoperacji [3, 4, 25, 36]. Przetrwala hiperkalcemia i postępujący wzrost stężenia PTH są często pierwszymi symptomami nawrotu choroby [1, 18]. Szacuje się, że średni czas od momentu operacji do pierwszej wznowy raka przytarczyc wynosi około 3 lat, choć obserwowano także przerwy 20-letnie. Wiadomo, że okres do nawrotu krótszy niż 2 lata, wiąże się z gorszą prognozą [8, 9, 14]. U 40% do nawet 57% pacjentów stwierdza się co najmniej jeden nawrót choroby w ciągu 5–10 lat [15]. Odsetek nawrotów zmniejsza się do około 33% w przypadku pierwotnej resekcji *en bloc* [25, 37].

## Badania obrazowe w diagnostyce raka przytarczyc

W celu lokalizacji zmian w przytarczycach stosuje się zarówno metody nieinwazyjne, jak i inwazyjne. Do metod nieinwazyjnych zalicza się: ultrasonografię (USG), tomografię komputerową (CT) i rezonans magnetyczny (MR). Metody inwazyjne obejmują: biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC), arteriografię i selektywne cewnikowanie żył [7, 38].

Jak wynika z przeprowadzonych badań, w aspiratach pobranych z tkanki przytarczyc stwierdza się wysokie stężenia PTH, sięgające często powyżej 46,31 pg/ml [39]. Oznaczanie stężenia PTH w materiale pobranym podczas BAC może być przydatne do ustalenia, czy wykryta w trakcie badania ultrasonograficznego

podejrzana zmiana wywodzi się z przytarczyc [13]. Kibult i wsp. [40] uważają, że stężenie PTH wyższe niż 1000 pg/ml jest silnym wskaźnikiem predykcyjnym przytarczycowego pochodzenia biopłatu, z czułością metody sięgającą nawet do 87%. Według Abdelghaniego i wsp. [41] za dodatni wynik popłuczyn z igły biopsyjnej można uznać taki, w którym stężenie PTH jest wyższe niż stężenie PTH w surowicy, natomiast Maser i wsp. [42] postulują, że powinno ono być wyższe niż zakres referencyjny stosowanej metody.

Norm stężenia PTH w aspiracie z tkanki przytarczyc jeszcze jednoznacznie nie ustalono. Popowicz i wsp. [43] podkreślają, że zakres wartości stężenia PTH zależy od tego, czy stężenie oznaczane jest bezpośrednio w materiale uzyskanym podczas BAC, czy też mierzone jest po rozcieńczeniu. Ponadto uważają, że przy ustalaniu przytarczycowego pochodzenia badanej zmiany, określenie stężenia PTH w aspiracie biopsyjnym ma znaczącą przewagę nad klasycznym badaniem cytologicznym. Metoda ta jest szczególnie przydatna w sytuacjach, gdy pobrany materiał jest skąpy lub zanieczyszczony komórkami pęcherzykowymi tarczycy, będącymi „na drodze” igły biopsyjnej.

Ultrasonograficznymi, choć niespecyficznymi cechami raka przytarczyc są: duży rozmiar zmiany, niehomogenna struktura, nieregularne granice oraz współczynnik głębokość–szerokość (DW, *depth–width ratio*)  $\geq 1$  [17]. Miejscowe naciekanie okolicznych tkanek, zwapnienia, patologiczne unaczynienie oraz obecność grubej torebki guza, sugerują także złośliwy charakter zmiany [10].

Mając na uwadze fakt, że ponad 90% raków przytarczyc jest aktywnych hormonalnie, do lokalizowania zmiany pierwotnej, miejsc wznowy lub przerzutów nowotworowych stosuje się scyntyografię Tc-99m-MIBI (99mTc- metoksyizobutylicyzonitryl) [4, 17, 25]. Wykorzystywany do tego badania radioizotop jest szybko wychwytywany przez komórki raka przytarczyc i dłużej w nich pozostaje [2]. Mimo to u niektórych pacjentów nie udaje się zidentyfikować ogniska zmian patologicznych [39]. Równie przydatną metodą wykrywania zarówno ogniska pierwotnego raka przytarczyc, jak i obecności zmian przerzutowych jest  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT (pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa z użyciem  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksyglukozy) [5, 12, 25]. Dodatkowo w diagnostyce lokalizacyjnej wykorzystuje się SPECT/CT (tomografia emisyjna pojedynczych fotonów), metoda ta dostarcza informacji z zakresu anatomii i zaburzeń czynnościowych [5].

Ponadto w przypadku podejrzenia nawrotu raka przytarczyc należy wykonać CT lub MR szyi oraz klatki piersiowej [6, 20, 21].

## Diagnostyka histopatologiczna

Diagnostyka różnicowa raka przytarczyc i gruczolaka, na podstawie badania histopatologicznego, jest bardzo trudna [4, 44]. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa nie jest niezawodna, ponieważ może dawać wyniki fałszywie ujemne, a podczas jej wykonywania należy zachować szczególną ostrożność w związku z ryzykiem pęknięcia torebki guzka i możliwością rozsiewu komórek nowotworowych (*parathyromatosis*) [6, 13, 16]. Jakkolwiek w przypadku podejrzenia przerzutów lub nawrotu choroby, BAC może być wykorzystywana celem potwierdzenia diagnozy, przed bardziej radykalną interwencją chirurgiczną [10].

Szacuje się, że czułość wyników biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej w diagnostyce raka przytarczyc utrzymuje się w granicach 50% [2]. W 1973 roku Schantz i Castleman zaproponowali kryteria, które mogą być przydatne w diagnostyce histopatologicznej raka przytarczyc. Obejmują one: wysoki indeks mitotyczny, obecność grubych włóknistych pasm łącznotkankowych, beczkowaty układ komórkowy oraz naciekanie torebki narządu i naczyń krwionośnych (obecne w ponad 60% przypadków) [15, 18, 45]. Niestety żadne z tych kryteriów nie są wyłącznie specyficzne dla raka przytarczyc, mogą być obecne w zmianach łagodnych i nie zawsze są stwierdzane w przypadku PC [5, 6, 18]. Szczególnie trudny do odróżnienia bywa gruczolak kwasochłonny (oksyfilny), ponieważ swoim wyglądem może naśladować raka przytarczyc — w obydwu przypadkach stwierdza się występowanie dużej liczby komórek kwasochłonnych (oksyfilnych), w odróżnieniu od typowego gruczolaka przytarczyc, zbudowanego z komórek głównych [6]. Niektórzy autorzy sugerują, że atypia komórkowa, obejmująca powiększenie jądra komórkowego, pleomorfizm komórkowy i obecność makronukleoli wiąże się z większym prawdopodobieństwem PC [9, 16]. Bardziej agresywny przebieg kliniczny raka przytarczyc jest skojarzony z obecnością histopatologicznej triady, obejmującej martwicę skrzepową, obecność dużych jąder komórkowych oraz więcej niż 5 figur mitotycznych na 10 dużych pól widzenia [18].

W diagnostyce raka przytarczyc niezwykle przydatna może okazać się analiza immunohistochemiczna. Czułym i specyficznym markerem PC jest zmniejszenie lub brak ekspresji parafibrominy (odpowiednio 67–96% i 99–100%) [18, 46–48]. W przeciwieństwie do zmian złośliwych, 98–100% gruczolaków wykazuje ekspresję tego białka. Z drugiej jednak strony, negatywny wynik barwienia nie jest jednoznaczny z rozpoznaniem raka przytarczyc, a sama parafibromina nie może być jedynym markerem diagnostycznym [23]. Uzyskanie pozytywnego barwienia w kierunku PGP9.5 (kodowa-

nej przez gen ubikwityny UCHL1), wraz z brakiem parafibrominy, wykazuje większą czułość diagnostyczną [18, 19, 46]. Ponadto w diagnostyce PC przydatne jest stwierdzenie braku białka RB (retinoblastoma) [3, 8, 36]. Kolejną cechą immunohistochemiczną stwierdzaną w rakach przytarczyc, jest nadekspresja galektyny-3 [8].

Indeks proliferacji Ki-67 wyższy niż 10% zwiększa ryzyko raka przytarczyc i możliwości nawrotu choroby, nawet po radykalnym zabiegu operacyjnym [1, 8, 18]. Ponadto, w odróżnieniu od gruczolaków, w komórkach raka stwierdza się większą ekspresję cykliny D1 będącej markerem proliferacji [9].

Według Gawrychowskiego i wsp. [47] w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i raka przytarczyc przydatne jest wykorzystanie badania cytofluorometrycznego. Występowanie aneuploidii jest cechą wskazującą na zmianę złośliwą, a obecność jej wiąże się z gorszym rokowaniem u pacjentów z rakiem przytarczyc [9, 15, 16].

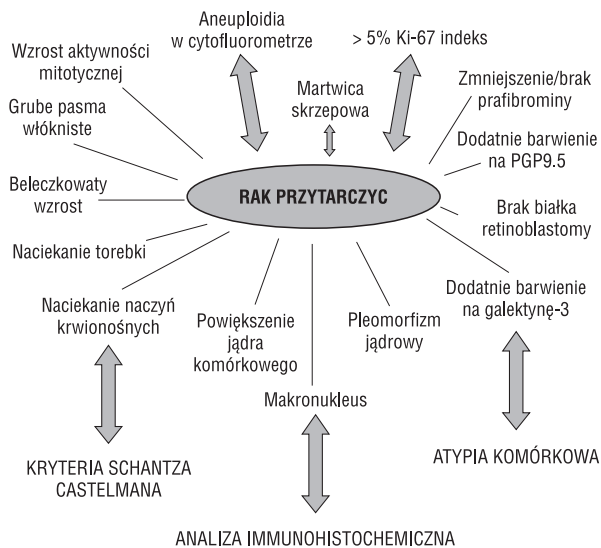
Na rycinie 1 zebrano cechy histopatologiczne, które mogą być przydatne w rozpoznaniu raka przytarczyc.

## Diagnostyka raka przytarczyc

Mimo tego, że obraz histopatologiczny, objawy kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych są zwykle niespecyficzne dla raka przytarczyc, to istnieją pewne cechy charakterystyczne wskazujące na złośliwość procesu nowotworowego [5, 6]. Ponadto współistnienie niektórych z nich może być pomocne w postawieniu właściwej diagnozy [5, 18, 47]. Typowe cechy histopatologiczne raka przytarczyc omówiono powyżej.

U większości pacjentów z rakiem przytarczyc w chwili rozpoznania obecne są objawy kliniczne, w odróżnieniu od chorych z gruczolakami [25, 44]. Mają oni zwykle bardziej nasilone objawy hiperkalcemii [16, 49].

Bardzo wysokie stężenia PTH (wzrost > 5-krotny ponad normę lub > 500 pg/ml, a często > 1000 pg/ml) oraz wapnia (> 14 mg/dl) mogą być pierwszymi symptomami raka przytarczyc. Sugeruje się, że u około 5% osób z przełomem hiperkalcemicznym stawia się rozpoznanie raka przytarczyc [34]. Dodatkowo, aż 30 do 60% incydentów ciężkiej hiperkalcemii stwierdza się u pacjentów z rakiem przytarczyc [6, 25, 36]. Chorzy ci, w porównaniu z chorymi z gruczolakiem lub przerostem przytarczyc, mają także większe prawdopodobieństwo, rozwoju przetrwałej nadczynności lub jej nawrotu [11]. Bae i wsp. [14], w oparciu o analizę 194 przypadków pierwotnej nadczynności przytarczyc, sugerują że pomocna w przedoperacyjnej ocenie raka przytarczyc jest ocena stężenia fosfatazy zasadowej w surowicy. Na podstawie wyników uzyskanych w przeprowadzonym przez siebie badaniu stwierdzili, że stężenie fosfatazy zasadowej było wyższe



**Rycina 1.** Cechy histopatologiczne, które mogą być obecne w raku przytarczyc

u pacjentów z rakiem w porównaniu z chorymi z gruczolakiem, a najbardziej prognostyczne było stężenie przekraczające 300 IU/l [14]. Co więcej, stężenie fosfatazy zasadowej w surowicy może odzwierciedlać wpływ PTH na kości dużo wcześniej, niż gęstość mineralna kości lub wystąpienie patologicznych złamań [14, 17]. Ponadto według niektórych autorów, u pacjentów z rakiem przytarczyc stwierdza się podwyższone stężenia podjednostek  $\alpha$ - i  $\beta$ -hCG [8, 16].

Typowe organy docelowe dla PTH — nerki i kości — są zwykle zajmowane najczęściej, a zmiany chorobowe mają bardziej zaawansowany charakter w przypadku raka przytarczyc niż gruczolaka [16]. W raku przytarczyc częściej obserwuje się kamicy lub wapnicę nerkową (w 30–60% przypadków), niewydolność nerek, bóle kostne, złamania patologiczne oraz zmiany radiologiczne, takie jak *osteitis fibrosa cystica* (w 40–70% przypadków), zmiany typu „sól i pieprz” w kościach czaszki oraz rozsianą osteopenię w kręgosłupie. Podobnie jak ciężkie zapalenie trzustki, również choroba wrzodowa częściej występuje u osób z rakiem przytarczyc [36, 50, 51]. Niektórzy autorzy twierdzą, że typowym objawem raka przytarczyc jest obecność wyczuwalnego palpacyjnie guza na szyi, którego występowanie waha się w granicach 15–75% przypadków [11, 18, 52]. Innymi znaczącymi klinicznie cechami, sugerującymi obecność raka, są: przerzuty odległe, chrypka i porażenie nerwu krtaniowego wstecznego lub obrzęk tkanek szyi (w 30–50% przypadków) [36, 50, 51].

Zdarza się jednak, że u części pacjentów z guzami łagodnymi objawy kliniczne pierwotnej nadczynności przytarczyc są bardziej nasilone, niż u osób z rakiem przytarczyc [11, 24, 49]. Dlatego też czasem niezwykle trudno jest odróżnić gruczolaka od raka przytarczyc,

**Tabela I.** Objawy mogące wskazywać na raka przytarczyc

— Współczynnik kobieta:mężczyzna — 1:1
— Średni wiek 45–55 lat
• Objawy kliniczne w momencie rozpoznania (przebieg bezobjawowy < 5%)
• Znacznie podwyższone stężenie PTH (> 5-krotnie lub > 500 pg/ml)
• Wysokie stężenie wapnia w surowicy (> 14 mg/dl)
• Wysokie stężenie fosfatazy zasadowej w surowicy (> 300 IU/l)
• Podwyższony poziom jednaostek $\alpha$ - i $\beta$ -hCG
• Zajęcie nerek (kamica nerkowa, wapnica nerkowa, niewydolność nerek)
• Zajęcie szkieletu (bóle kostne i złamania patologiczne, <i>osteitis fibrosa cystica</i> , rozsiana osteopenia, zmiany radiologiczne w czaszce typu „sól i pieprz”)
• Ciężkie zapalenie trzustki lub choroba wrzodowa
• Macalna palpacyjnie masa na szyi lub obrzęk szyi
• Przerzuty odległe
• Chrypka i podrażnienie nerwu krtaniowego wstecznego
• Wielkość guza > 3cm
• Struktura wieloguzkowa zmiany
• Lita struktura guza
• Naciekanie otaczających tkanek

a postawienie ostatecznej diagnozy możliwe jest dopiero po zabiegu operacyjnym [5, 14, 16].

Istnieją jednak pewne cechy kliniczne, które mogą być przydatne w przedoperacyjnej diagnostyce różnicowej raka przytarczyc. Najbardziej podejrzane o złośliwy charakter są zmiany większe niż 3 cm, ważące ponad 2,5 g [9, 14, 53]. Poza tym, pomocne w diagnostyce różnicowej mogą być następujące cechy: wieloguzkowa struktura, lita konsystencja oraz naciekanie otaczających tkanek (płat tarczycy po tej samej stronie, mięśnie szyi, naczynia, węzły chłonne) [16, 54, 55]. Naciekanie tkanki tarczycowej stwierdza się w 15% przypadków, a zajęcie regionalnych węzłów chłonnych w 4% [21, 45, 50–56]. W przeciwieństwie do raka przytarczyc, gruczolak jest zwykle mniejszy, o bardziej miękkiej konsystencji, jajowatego kształtu, zabarwiony na brązowo z odcieniami koloru żółtego [6, 20] (tab. I).

## Leczenie operacyjne

W chwili obecnej brak jest jasno określonego systemu klasyfikacji TNM dla raka przytarczyc [10]. Jedyną skuteczną metodą prowadzącą do wyleczenia, nawet w chorobie przerzutowej, nadal jest leczenie operacyjne [2, 3, 5]. Resekcja *en bloc* obejmująca guz wraz z lobektomią płata tarczycy po tej samej stronie, usunięcie przylegających mięśni oraz przytchawicznych węzłów chłonnych (poziom VI) i w niektórych

przypadkach grasicy jest zalecanym postępowaniem w przypadku raka przytarczyc, jakkolwiek z powodu opóźnienia rozpoznania i zaawansowanego procesu chorobowego działanie to jest możliwe zaledwie u 10–15% pacjentów [4, 6, 14]. W każdym przypadku pacjenta z pierwotną nadczynnością przytarczyc, jeszcze przed zabiegiem operacyjnym, należy mieć na uwadze czynniki ryzyka raka przytarczyc [57]. Pierwotnie wykonana resekcja onkologiczna *en bloc* ma przewagę w aspekcie długości przeżycia i wiąże się z mniejszym odsetkiem nawrotów, niż prosta paratyreoidektomia [17, 57]. Potwierdzeniem skuteczności zabiegu operacyjnego jest znaczący, przynajmniej powyżej 50-procentowy w porównaniu z wartościami wyjściowymi, spadek stężenia PTH w surowicy. Śródoperacyjny spadek stężenia PTH może być czynnikiem predykcynym co najmniej 6-miesięcznej pooperacyjnej normokalcemii [13, 24, 47]. Jeżeli rozpoznanie raka przytarczyc zostało postawione dopiero po operacji, właściwym postępowaniem jest wykonanie reeksploracji szyi z resekcją przyległych do guza tkanek [16]. Szczególny nacisk podczas zabiegu operacyjnego należy położyć na unikanie uszkodzenia torebki guza, co chroni przed rozsiewem komórek nowotworowych [6, 11, 16]. W przypadku nawrotu choroby, zalecanym postępowaniem jest usunięcie, po stronie uprzednio operowanej, węzłów chłonnych krtaniowych i szyjnych oraz tkanki tłuszczowej okołotchawiczej [18, 24]. Leczenie operacyjne jest także zalecane w przypadku przerzutów raka przytarczyc, szczególnie w sytuacji zmian przerzutowych pojedynczych [1, 5, 9]. Nawet wówczas, gdy zabieg operacyjny ma charakter wyłącznie paliatywny, powinien być wykonany celem redukcji poziomu hiperkalcemii i jej objawów [8, 9, 16].

Do powikłań leczenia operacyjnego należy: porażenie nerwu krtaniowego wstecznego, czasowa lub trwała niedoczynność przytarczyc, uszkodzenie przelyku lub tchawicy, jak również krwiak okolicy szyi [8, 58]. „Zespół głodnych kości” może rozwinąć się u pacjentów z istotnymi zmianami kostnymi, dlatego konieczne jest pooperacyjne monitorowanie stężenia wapnia we krwi [6, 58]. Zespół ten jest następstwem znacznego spadku stężenia PTH, co skutkuje zahamowaniem osteoklastów i resorpcji kości przy jednoczesnym braku pobudzenia aktywności osteoblastów. W tej sytuacji obserwuje się zwiększony wychwyt wapnia, fosforu i magnezu przez kości. Czynnikiem ryzyka „zespołu głodnych kości” są: duże rozmiary guza, wiek > 60 lat oraz wysokie przedoperacyjne stężenia PTH, wapnia i fosfatazy zasadowej [9, 17]. Tacy chorzy zazwyczaj początkowo wymagają dużych dawek wapnia podawanego dożylnie, a następnie odpowiedniej doustnej suplementacji ze stopniową redukcją dawki

oraz uzupełnienia niedoboru witaminy D, w oparciu o stężenia wapnia i PTH we krwi [9, 16, 17].

## Nieoperacyjne metody leczenia

W przypadku zaawansowanego procesu chorobowego, jak również zmian nieoperacyjnych, głównym celem postępowania staje się kontrola hiperkalcemii oraz wielkości guza [3, 6, 16].

## Leczenie hiperkalcemii, w tym przełomu hiperkalcemicznego

### Intensywne nawadnianie

Typowym postępowaniem terapeutycznym jest dożylny wlew płynów (izotoniczny roztwór soli) oraz stosowanie diuretyków pętlowych, które zwiększają wydalanie nerkowe wapnia, chociaż efekt jest zwykle krótkotrwały [15, 25, 59].

Metoda polega na dożylnym podawaniu dużych ilości 0,9% NaCl, zwykle 3–6 l w ciągu pierwszych 24 godzin. W sytuacji zagrożenia retencją wody i Na, należy dołączyć diuretyk pętłowy [35, 60]. Jest to jedyne wskazanie do stosowania diuretyków w zwalczaniu hiperkalcemii i nie jest to postępowanie rutynowe, w odróżnieniu do wcześniejszych zaleceń. Diuretyki pętłowe mogą powodować zmniejszenie objętości płynów wewnątrznaczyniowych i nasilać hiperkalcemię [60].

### Inhibitory resorpcji kostnej

#### Bisfosfoniary

Bisfosfoniary należą do grupy substancji hamujących resorpcję kości stymulowaną przez osteoklasty [35]. Największe znaczenie oraz najsilniejsze działanie wykazuje pamidronian i zoledronian [9, 16, 39]. Bisfosfoniary w raku przytarczyc powinny być podawane dożylnie, gdyż postać doustna słabo wchłania się z przewodu pokarmowego [59]. Leki te obniżają stężenie wapnia, bez wpływu na progresję guza i zapewniają krótkotrwałą kontrolę objawów klinicznych wynikających z ciężkiej hiperkalcemii [1, 5, 39]. Dawki pamidronianu wahają się w granicach 60–90 mg (podawane we wlewie dożylnym w ciągu 2–4 godzin), a odpowiedź utrzymuje się do 1–3 tygodni. Wlew dożylny 4 mg zoledronianu można podać w ciągu 15 minut [25, 39, 61]. Należy pamiętać, że u pacjentów z chorobą nerek bisfosfoniary mogą pogorszyć ich funkcję i spowodować ostrą niewydolność nerek [25].

#### Kalcytonina

Kalcytonina należy do leków hamujących zależną od osteoklastów resorpcję kości i zwiększa wydalanie

wapnia z moczem [16, 39]. Podawana jest podskórnie lub domięśniowo w dawce 3–6 IU/kg [25]. Może być przydatna w opanowaniu ostrej hiperkalcemii w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, nawet u pacjentów z niewydolnością nerek [59]. Jednak wpływ jej na obniżenie stężenia wapnia jest przemijający i trwa 12–24 godzin [5, 25, 62]. Ponadto kalcytonina nie ma wpływu na progresję choroby [5]. Obecnie nie jest zalecana i w związku z tym rzadko używana do zwalczania ostrej hiperkalcemii.

### Mitramycyna

Mitramycyna jest antybiotykiem posiadającym aktywność cytotoksyczną, który hamuje syntezę RNA w osteoklastach [62]. Podawana jest dożylnie w dawce 25 µg/kg, co obniża stężenie wapnia we krwi w ciągu 12 godzin po podaniu [63]. Skuteczność i wpływ mitramycyny na obniżanie stężenia wapnia jest niewystarczający i przejściowy (trwa od kilku dni do kilku tygodni). Ponadto terapia ta może być przyczyną poważnych działań niepożądanych, takich jak: neuro-, nefro-, mielo- i hepatotoksyczność [62, 63].

### Azotan galu

Azotan galu hamuje *in vitro* sekrecję PTH z komórek przytarczyc, jak również resorpcję kości przez osteoklasty [61–64]. Może powodować obniżenie stężenia wapnia u niektórych pacjentów. Azotan galu jest podawany dożylnie w dawce 100–200 mg/m<sup>2</sup>/24 godziny, w ciągu 5 dni. Jakkolwiek neurotoksyczność może ograniczać jego stosowanie w terapii [63].

### Glikokortykosteroidy

W leczeniu hiperkalcemii zastosowanie znajdują również glikokortykosteroidy [39]. Hydrokortyzon obniża stężenie wapnia poprzez zwiększenie jego wydalania z moczem oraz zmniejszenie wchłaniania w jelitach. Podawany jest dożylnie w dawce 200–300 mg dziennie. Niestety początek działania kortykosteroidów zaczyna się w ciągu kilku dni lub tygodni, wywołują one także poważne działania niepożądane, takie jak: hiperglikemia, immunosupresja i objawy cushingoidalne [25].

Obecnie glikokortykosteroidy są rzadko stosowane w zwalczaniu ostrej hiperkalcemii. Leczenie dużymi dawkami glikokortykosteroidów jest zalecane w terapii i kontroli aktywności chorób ziarniniakowych (sarkoidoza) oraz do zminimalizowania wpływu nadmiaru witaminy 1,25(OH)D<sub>3</sub> na przewód pokarmowy. Czasami są stosowane w przypadku zatrucia witaminą D [60].

### Hemodializa

Niektórzy pacjenci z rakiem przytarczyc wymagają hemodializ. Terapia ta powinna być rozważona

w przypadku stężenia wapnia sięgającego powyżej 18 mg/dl przy współistnieniu objawów neurologicznych i stabilnym krążeniu [61].

## Leki zarejestrowane do leczenia hiperkalcemii spowodowanej rakiem przytarczyc

### Cinakalcet

Cinakalcet należy do kalcymimetyków II generacji, które wiążą się z receptorem wapniowym na błonie komórkowej komórek przytarczyc i w ten sposób zmniejszają sekrecję PTH oraz uwrażliwiają receptor na wapń zewnątrzkomórkowy [1, 5, 9]. Cinakalcet jest podawany doustnie i dobrze tolerowany, nawet w dawkach do 360 mg [8, 25]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi terapii są: nudności, wymioty, odwodnienie i bóle głowy, ale pacjenci z rakiem przytarczyc dobrze tolerują wyższe dawki, w odróżnieniu od osób z gruczolakami [17, 59].

Silverberg i wsp. [59] opisali skuteczność cinakalcetu stosowanego (w maksymalnych dawkach 90 mg 4 razy dziennie) u 29 pacjentów z rakiem przytarczyc. W badaniu tym 62% osób zareagowało na terapię, odpowiadając zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy. Największy spadek zaobserwowano u pacjentów z najwyższymi stężeniami wapnia (≥ 14,3 mg/dl).

Dodatkową zaletą cinakalcetu jest możliwość stosowania u pacjentów z niewydolnością nerek, która często występuje w tej grupie chorych. Lek jest także zarejestrowany do terapii osób dializowanych [59].

Nieznanym jest wpływ cinakalcetu na wzrost guza u ludzi. W modelach zwierzęcych wtórnej nadczynności przytarczyc, kalcymimetyki osłabiają proliferację komórek przytarczyc, częściowo poprzez zwiększenie ekspresji endogenego inhibitora kinazy zależnej od cykliny p21 [65].

### Chemioterapia

Skuteczność chemioterapii u pacjentów z rakiem przytarczyc jest niezadowolająca [6, 15, 16]. Wiadomo, że wielu pacjentów nie odpowiada na chemioterapię [1, 5, 56]. Jakkolwiek, w literaturze znajdujemy opisy wpływu cyklofosfamidu, 5-fluorouracylu i dakarbazyny na redukcję stężenia wapnia i przerzutów odległych [3, 9]. Dobrą skuteczność obserwowano również po włączeniu dakarbazyny w monoterapii, schematu MACC (metotreksat/adriamycyna/cyklofosfamid/cykloneksylchloroetylo-nitrozomocznik) oraz syntetycznego estrogenu [9, 16, 25]. Natomiast nie odnotowywano żadnych korzyści związanych z wydłużeniem czasu przeżycia w wyniku zastosowania chemioterapii [15, 62].

### Radioterapia

Skuteczność radioterapii w leczeniu raka przytarczyc pozostaje kontrowersyjna [24, 36, 66]. Z jednej



strony wiadomo, że przerzuty raka przytarczyc nie są promieniowrażliwe [5, 16, 56]. Z drugiej zaś strony, wyniki ostatnich badań przeprowadzonych w Princess Margaret Hospital w Toronto, Mayo Clinic oraz University of Texas M.D. Anderson Cancer Center wskazują, że pooperacyjna radioterapia adjuwantowa może chronić przed regionalną progresją choroby, zwiększać długość okresu wolnego od choroby i poprawiać długość przeżycia [15, 25, 34]. Standardy oraz kryteria stosowania radioterapii u pacjentów z rakiem przytarczyc, a także dawka całkowita, nie zostały wyraźnie określone [62].

## Leczenie eksperymentalne

### *Immunoterapia przeciwciałami anty-PTH*

Immunizacja syntetycznym ludzkim i bydlęcym PTH powoduje produkcję przeciwciał anty-PTH [8, 9]. W literaturze można znaleźć dane wskazujące na obniżenie poziomu kalcemii oraz poprawę objawów klinicznych po immunizacji z użyciem bioaktywnego PTH [9, 16, 67]. Nie zaobserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych [16]. Sugeruje się, że autoprzeciwciała skierowane przeciwko PTH chronią przed wiązaniem PTH z receptorem, co skutkuje obniżeniem stężenia wapnia w surowicy. Immunoterapia anty-PTH może kontrolować wzrost guza, redukować stężenie wapnia i PTH oraz poprawiać stan fizyczny pacjenta [5, 8, 56]. Niestety regresji rozmiarów guza nie osiągnięto [5, 56, 67]. Dotychczas, terapia ta stosowana była tylko w kilku przypadkach, w związku z tym by móc stosować tę metodę częściej, konieczne są dalsze badania i obserwacje [5, 22].

### *Zidowudyna*

Badanie *in vitro* prowadzone z wykorzystaniem ludzkich komórek raka przytarczyc pokazało, że lek antyretrowirusowy — zidowudyna, mogłaby być stosowana u pacjentów z rakiem przytarczyc [68]. Mechanizm działania zidowudyny polega na hamowaniu telomerazy, enzymu, który jest aktywny w komórkach raka przytarczyc. Falchetti i wsp. [68] wykazali, że zidowudyna ulega akumulacji w komórkach raka przytarczyc i w ten sposób indukuje ich apoptozę. Jakkolwiek, dodatkowe badania są niezbędne do potwierdzenia tego zjawiska u ludzi.

### *Denosumab*

W chwili obecnej do leczenia hiperkalcemii w przebiegu raka przytarczyc zastosowanie znajduje denosumab, przeciwciało monoklonalne o właściwościach antyresorpcyjnych [15]. Mechanizm działania polega na blokowaniu systemu RANK/RANKL/osteoprotegeryna oraz hamowaniu aktywacji osteoklastów [69].

Bowyer i wsp. [3] opisali szybkie zahamowanie obrotu kostnego (monitorowane za pomocą stężenia N-telopeptydu wydalanego z moczem) oraz spadek stężenia wapnia i kreatyniny w wyniku zastosowania terapii denosumabem. W badaniu użyto dwie dawki leku po 120 mg. Jakkolwiek, pomimo wpływu na hiperkalcemię, progresja raka przytarczyc postępowała [3].

Vellanki i wsp. [64] opisali skuteczną terapię denosumabem u pacjenta z oporną hiperkalcemią w przebiegu raka przytarczyc, która początkowo odpowiadała na leczenie chirurgiczne, bisfosfoniany, agonistę receptora wapniowego i chemioterapię (dakarbazynę).

### *Przezkórna wertebroplastyka (PVP)*

Zabiegi chirurgiczne w obrębie kręgosłupa są procedurą wysoce inwazyjną i cechują się dużym ryzykiem powikłań [5]. Przezkórna wertebroplastyka może stać się dobrą alternatywą w leczeniu destrukcji osteolitycznej. Jest to minimalnie inwazyjna procedura wykonywana pod kontrolą radiologiczną, podczas której cement kostny (polymethylmethacrylat) jest wstrzykiwany do strukturalnie osłabionego kręgu. Zapewnia to nie tylko długotrwałą biomechaniczną stabilizację kości, ale także ma efekt przeciwbólowy [5]. Ponadto Qiu i wsp. [5] opisali, że PVP wpływa na normalizację stężenia PTH i chroni przed złamaniami kompresyjnymi i destrukcją kości u pacjentów z przerzutami raka przytarczyc do kości.

### *Inne terapie eksperymentalne*

Sharretts i wsp. [8] opisali nową metodę leczenia rozszanych przerzutów raka przytarczyc w płucach i w wątrobie z zastosowaniem ablacji prądem o wysokiej częstotliwości (RFA, *radiofrequency ablation*). Ponadto, u pacjentów z nawrotem choroby w obszarze tkanek szczy, zaobserwowali również krótkotrwałą poprawę w zakresie obniżenia stężenia wapnia i PTH w surowicy po przezskórnej iniekcji alkoholu do guza, wykonywanej pod kontrolą USG [8].

Innym lekiem stosowanym celem zahamowania wydzielania PTH u kobiety z rakiem przytarczyc i przerzutami do kości był długodziałający analog somatostatyny — oktreatyd [16].

## Rokowanie

Rak przytarczyc jest nowotworem wolno rosnącym, ale przebieg kliniczny zależy od indywidualnej agresywności guza oraz nasilenia hiperkalcemii [9, 25]. Rokowanie jest także ściśle uzależnione od lokalnego zaawansowania procesu chorobowego w momencie rozpoznania, radykalności zabiegu operacyjnego podczas pierwszej interwencji chirurgicznej oraz możliwości lokalnej wznowy w ciągu pierwszych 2 lat leczenia

[1, 6, 19]. Osoby z miejscowymi nawrotami lub chorobą przerzutową mają gorsze rokowania [9, 25]. Resekcja *en bloc* znacząco poprawia długość przeżycia [25, 36, 66]. Erovic i wsp. [36] uważają, że naciekanie naczyń krwionośnych i margines resekcji chirurgicznej są kluczowe, jeśli chodzi o okres wolny od choroby u pacjentów z rakiem przytarczyc. Wielkość guza, a także stan węzłów chłonnych nie mają wpływu na rokowanie [6, 9, 15]. Płeć męska, młody wiek oraz wyższe stężenia wapnia są niekorzystnymi rokowniczo czynnikami u chorych z rakiem przytarczyc [4, 15]. Wyższy niż 10% indeks proliferacji Ki-67 może być wartościowym czynnikiem prognostycznym nawrotu we wczesno pooperacyjnym okresie [9]. Śmiertelność jest spowodowana raczej powikłaniami ciężkiej hiperkalcemii, takimi jak: zaburzenia rytmu, niewydolność nerek, złamania patologiczne oraz objawy neuropsychiatryczne, niż bezpośrednią inwazją guza lub obecnością przerzutów [1, 5, 6, 8].

Według danych *National Cancer Database (The National Cancer Database Survey)* szacuje się, że 5-letni okres przeżycia dotyczy 86%, a 10-letni 49% [16, 25, 30]. Natomiast zgodnie z *MD Anderson Cancer Center* 10-letni czas przeżycia jest dłuższy i sięga nawet 77% [5, 15]. Aż 28–50% pacjentów po resekcji *en bloc* żyje bez nawrotów

choroby [8], natomiast 5-letni okres przeżycia u osób z nawrotem choroby dotyczy około 50% [59].

U pacjentów z rakiem przytarczyc zaleca się długotrwałą obserwację, ponieważ nawrót choroby może wystąpić nawet po 20 latach od operacji. Ścisła kontrola jest wymagana w ciągu pierwszych 2 lat od zabiegu z powodu wysokiego odsetka nawrotów w tym okresie [17].

## Podsumowanie

Rzadkość występowania raka przytarczyc, brak typowych objawów klinicznych i patognomicznych cech histopatologicznych powodują zazwyczaj opóźnienie diagnozy, co wpływa na gorsze rokowanie. Dodatkowo, pomimo leczenia operacyjnego, rak przytarczyc jest zwykle związany z dużym odsetkiem lokalnych i odległych nawrotów. Dlatego pozostaje ciągle diagnostycznym i terapeutycznym wyzwaniem dla wielu lekarzy. Pacjent z rozpoznaniem raka przytarczyc powinien być pod ścisłą kontrolą doświadczonych endokrynologów, patologów, radiologów, onkologów, chirurgów i lekarzy medycyny nuklearnej. Podejście wielodyscyplinarne jest niezbędne dla zapewnienia pacjentom optymalnych wyników leczenia.

