

## Rak przytarczyc: opis dwóch przypadków i przegląd piśmiennictwa

Abbi Lulsegged<sup>1</sup>, Adrian Thomas<sup>2</sup>, Prakash Sinha<sup>3</sup>

*Rak przytarczyc występuje wyjątkowo rzadko i stanowi tylko 0,005% ogółu nowotworów. Przedstawiono histopatologiczne i kliniczne aspekty raka przytarczyc oraz opisy dwóch przypadków leczonych w Princess Royal University Hospital w Farnborough.*

### Parathyroid carcinoma: a review & presentation of two case histories

*Parathyroid carcinoma is extremely rare, accounting for only 0.005% of all cancers. This paper reviews the pathological and clinical aspects of this neoplasm and reports the histories of two cases seen at the Princess Royal University Hospital, Farnborough.*

**Słowa kluczowe:** rak przytarczyc, hiperkalcemia, etiologia, leczenie

**Key words:** parathyroid carcinoma, hypercalcaemia, aetiology, treatment

### Wstęp

Niniejszy przegląd obejmuje wiele aspektów dotyczących raka przytarczyc (Tab. I).

Tab I. Aspekty raka przytarczyc omawiane w artykule

Częstość występowania
Proporcje płci i średni wiek zachorowania
Lokalizacja zmian
Etiologia i patogenezę
Objawy kliniczne
Leczenie
Histopatologia
Progresja choroby
Kontrolowanie hiperkalcemii

### Częstość występowania

Rak przytarczyc jest rzadką przyczyną hiperkalcemii [1], wywołanej chorobą przytarczyc, i stanowi tylko 0,005% ogółu nowotworów [2]. Po raz pierwszy opisany został przez de Quervaina w 1904 r. [3]. Odpowiada za mniej niż 1% przypadków nadczynności przytarczyc, chociaż według niektórych doniesień z Japonii, nawet za 5% [5]. Wykazano, że częstość zachorowań na raka przytarczyc wzrasta w ostatnich latach, według niektórych autorów nawet o 60% w latach 1988–2003 [5].

### Proporcje płci i średni wiek zachorowania

Częstość zachorowań na raka przytarczyc jest jednakowa u mężczyzn i kobiet [6, 7]. Odmienne w przypadku gruczolaka przytarczyc z wtórną nadczynnością, kobiety chorują trzy razy częściej niż mężczyźni. Również średni wiek chorych w chwili zachorowania jest około 10 lat niższy w przypadku raka przytarczyc: piąta dekada życia w porównaniu do 6. i 7. dekad dla gruczolaka przytarczyc [8].

### Lokalizacja zmian

Rak przytarczyc może być zlokalizowany zarówno na szyi, jak i w śródpiersiu. Opublikowano kilka opisów przypadków skutecznego usunięcia dużych zmian ze śródpiersia. Jeden u 61-letniego mężczyzny, ważący 56 g [9], drugi większy, zlokalizowany na szyi i w śródpiersiu ważący 450 g u 66-letniego mężczyzny [10]. Znacznie większy guz, o wadze 1,2 kg i wymiarach 12 x 9 x 4,5 cm, usunięto z przedniego górnego śródpiersia 37-letniego mężczyzny [11]. Wydaje się, że guzy zlokalizowane w śródpiersiu mają większą masę i wymiary niż zlokalizowane na szyi. W jednym z badań raportowano częstsze występowanie raka w przytarczycach dolnych [12].

### Etiologia i patogenezę

Etiologia raka przytarczyc nie jest znana, chociaż istnieje wiele doniesień o występowaniu raka przytarczyc u pacjentów dializowanych [13, 14] oraz uprzednio napromienianych na obszar szyi [15]. Brak dowodów, że

<sup>1</sup> Consultant Physician, Endocrinology & Diabetes

<sup>2</sup> Department of Nuclear Medicine

<sup>3</sup> Department of Surgery  
Princess Royal University Hospital  
South London NHS Trust  
United Kingdom

rak przytarczyc rozwija się na podłożu gruczolaka lub hiperplazji [16].

Zespół „nadczynność przytarczyc – guz żuchwy” (*hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome, HPT-JT syndrome*) jest schorzeniem charakteryzującym się kostniejącymi włókniami żuchwy, torbielami nerek i chorobami przytarczyc. Zespół HPT-JT jest wynikiem dziedzicznej mutacji genu *HRPT2* [17] i wiąże się ze znamienne wyższym ryzykiem raka przytarczyc [18, 19]. Mutacja genu *HRPT2*, odpowiedzialnego za kodowanie parafibrominy 1 (białka supresorowego guza), częściej występuje u chorych na sporadycznego raka przytarczyc [17]. Według niektórych związek między zespołem HPT-JT a rakiem przytarczyc jest na tyle silny, że zalecają rutynowe badania obrazowe żuchwy i nerek u wszystkich chorych na raka przytarczyc [20]. Przeciwnie, w jednym badaniu nie wykryto żadnych mutacji genu *HRPT2* w grupie 60 chorych na sporadyczne gruczolaki przysadki [21].

### Objawy kliniczne

Najczęstsze objawy kliniczne raka przytarczyc są raczej wynikiem hiperkalcemii niż miejscowego wzrostu guza. U chorych na raka przytarczyc częściej występuje znamienne wzrost poziomu wapnia i PTH w osoczu niż u chorych z nadczynnością przytarczyc, wywołaną gruczolakami. W Tabeli II przedstawiono średnie poziomy wapnia i PTH w osoczu, raportowane przez różnych autorów. Ponadto u części chorych może występować hiperkalcemia bezobjawowa [8].

**Tab. II. Średnie poziomy wapnia i PTH w osoczu chorych na raka przytarczyc**

Piśmiennictwo	Średni poziom wapnia	Średni poziom PTH
Wynne i wsp. [22]	3,65 mmol/L (14,6 mg/dl)	> 10,2 x górny poziom normy (ULN)
Kebebew [23]	3,43 mmol/L (13,72 mg/dl)	1,6 – 20 x ULN
Robert JH i wsp. [24]	3,4 mmol/L (13,6 mg/dl)	10,3 x ULN
Schantz & Castelman [16]	3,8 mmol/L (15,2 mg/dl)	

Istnieje uderzająca różnica między poziomami wapnia i PTH w raku przytarczyc, a tymi obserwowanymi w nadczynności przytarczyc wywołanej gruczolakami. W tym drugim przypadku średni poziom wapnia w osoczu jest zwykle 1 mg/dl (lub 0,25 mmol/L) powyżej górnej granicy normy, a poziom PTH może być w granicach normy. W jednym badaniu średni poziom wapnia w osoczu wynosił 10,8 mg/dl (2,7 mmol/L), a PTH 126 pg/ml (norma 10–65 pg/ml) [25]. Poziom wapnia w osoczu może być nawet prawidłowy, w przypadku wcześniej rozpoznanej nadczynności przytarczyc wywołanej gruczolakami, tzw. nadczynności przytarczyc z normokalcemią [26, 27]. W jednym doniesieniu średni poziom wapnia u chorych z nadczynnością przytarczyc z normokalcemią wynosił 2,40 mmol/L, a średni poziom PTH był podwyższony

i wynosił 94 pg/ml (wykluczono inne przyczyny wzrostu poziomu PTH) [28].

U chorych na raka przytarczyc bardziej prawdopodobne jest wystąpienie nerkowych i kostnych objawów hiperkalcemii (Tab. III). Kamicę nerkową obserwowano u 60% chorych na raka przytarczyc, w porównaniu do 18% u chorych na gruczolaki [30].

**Tab. III. Powikłania nerkowe i kostne oraz guzy na szyi badalne palpacyjnie**

Piśmiennictwo	Powikłania nerkowe	Powikłania szkieletowe	Guzy na szyi
Robert i wsp. [24]	5/9 chorych	5/9 chorych	
Obara i wsp. [4]	Zajęcie nerek 48%	Zajęcie kości 39%	34%
Koea & Shaw [29]	1/3	1/3 – 2/3	50%
Schantz & Castelman [16]	30%	62%	31%

### Leczenie

Leczenie powinno być wielodyscyplinarne [31, 32], a jego głównym celem doszczętne usunięcie guza, gdyż w przeciwnym razie istnieje duże prawdopodobieństwo nawrotu (Tab. IV). Zabieg powinien obejmować wycięcie zajętych przytarczyc (bez uszkodzenia torebki), płata tarczycy po tej samej stronie oraz zajętych, przylegających tkanek i powiększonych węzłów chłonnych szyjnych po stronie guza.

Ponieważ objawy hiperkalcemii towarzyszą zarówno łagodnym, jak i złośliwym guzom przytarczyc [24], w praktyce rozróżnienie między atypowym gruczolakiem a rakiem może być trudne w trakcie zabiegu operacyjnego.

Niektórzy autorzy próbowali dokumentować czynniki pomagające przewidzieć raka przytarczyc, zaliczając

**Tab. IV. Częstość nawrotów/choroby przetrwałej i czynniki predykcyjne nawrotu**

Piśmiennictwo	Progresja choroby	Czynniki predykcyjne
Iihara i wsp. [33]	Mediana czasu obserwacji 119 miesięcy 15/38 z nawrotowym/przetrwałym rakiem 21/41 normalizacja poziomu wapnia $\geq 6$ miesięcy po operacji 5/6 z nawrotem w ciągu 3 lat oraz $Ki67 \geq 10\%$	Czynniki zwiększonego ryzyka nawrotu (1) $Ki67 \geq 5\%$ (2) zaawansowanie lokoregionalne guza
Munson i wsp. [34]	44% z progresją lokoregionalną	(1) doszczętność zabiegu operacyjnego (2) doświadczenie ośrodka, w którym wykonano operację
Kebebew E i wsp. [35]	14/18 z nawrotowym/przetrwałym rakiem Średni czas do nawrotu 4,8 lat Mediana czasu obserwacji 7 lat	

do nich znaczną hiperkalcemię, znamienne podwyższony poziom PTH, stwierdzany palpacyjnie guz na szyi, nawracającą chrypkę (zajęcie nerwu krtaniowego wstecznego), masę guza i miejscowe naciekanie stwierdzone w trakcie zabiegu [6, 24, 37]. Wykazano, że badanie śródoperacyjne preparatów mrożonych zwiększa szanse na doszczętność zabiegu operacyjnego [38]. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa nie jest zalecana ze względu na ryzyko pęknięcia torebki i rozsiewu [39].

Przytarczycza zajęta przez raka może być dużo większa niż ta z gruczolakiem, jaśniejsza, twardsza i bardziej przylega do otaczających tkanek, zwłaszcza tarczycy. Po zabiegu operacyjnym powinno się rozważyć badanie MRI szyi i klatki piersiowej. Poziom PTH (jak również wapnia) powinien być oznaczany wyjściowo przed operacją, później po operacji przez rok co 3 miesiące, a następnie co 6 miesięcy. W tej sytuacji PTH pełni rolę markera nowotworowego, którego poziom wzrasta w przypadku nawrotu lokoregionalnego lub przerzutów odległych.

### Histopatologia

Rak przytarczyc jest zazwyczaj cięższy od gruczolaka. Według Roberta i wsp. [24] średnia masa raka wynosiła 4,9 g w porównaniu do 1,3 g w przypadku gruczolaka. Schantz i Castelman [16] raportowali w 1972 r. średnią masę guza 12 g (zakres 0,8-42,4 g) i średni największy wymiar 3,3 cm. W późniejszym doniesieniu Sandelin i wsp. [40] mediana masy guza wynosiła 4,42 g, a mediana średnicy guza 2,5 cm.

Kryteria histologiczne rozpoznania raka przytarczyc (według Schantz i Castelman) obejmują: figury podziału, przerzuty w węzłach chłonnych lub przerzuty odległe, miejscowe naciekanie sąsiadujących struktur, naciekanie torebki lub naczyń, beleczki włókniste [16]. Wszystkie wymienione cechy, z wyjątkiem naciekania naczyń i torebki, mogą wystąpić w gruczolakach przytarczyc.

### Progresja choroby

Chociaż rak przytarczyc nie przebiega agresywnie, to ma tendencję do nawrotów [35] i naciekania miejscowego. U ponad 50% chorych istnieje ryzyko nawrotu lub choroby przetrwałej [23]. Rak przytarczyc może również rozprzestrzeniać się drogą krwi lub chłonki, ale zwykle bardzo późno. Przyczyną zgonu, nawet w stadium rozsiewu, jest raczej hiperkalcemia niż progresja nowotworu [41]. Najczęściej nawroty raka stwierdzone są na szyi (66-75%) oraz w śródpiersiu (25%) [36, 42].

Leczenie nawrotów polega na powtórnym zabiegu operacyjnym oraz kontroli hiperkalcaemii. Kebebew i wsp. [35] przeprowadzili ogółem 54 powtórne operacje u 14 chorych z przetrwałym lub nawrotowym rakiem. Uzyskano normalizację poziomu wapnia u 75% chorych, poziomu PTH u 62%, ustąpienie objawów u 86%. Odsetek powikłań operacyjnych wynosił 6,2% (dla zabiegów wykonanych w ośrodku specjalistycznym), w porównaniu do 17% ogółem.

### Kontrolowanie hiperkalcemii

W przypadku przetrwałego lub nieoperacyjnego raka konieczne jest farmakologiczne kontrolowanie hiperkalcemii. Tradycyjnie stosuje się dożylną podaż płynów z dodatkiem diuretyków pętlowych. Wydaje się, że dożylny bisfosfoniany nie mają trwałego, korzystnego efektu, a jedynie przejściowo obniżają poziom wapnia [43]. Podobnie kalcytonina i sterydy, stosowane w połączeniu, działają krótkotrwale i nie dają trwałego efektu [44]. Stosowanie sterydów pozostaje przedmiotem kontrowersji, gdyż według jednych doniesień obniża poziom PTH, według innych nie [45].

Obiecującą grupą leków są kalcymimetyki [46]. Łączą się z receptorami wapniowymi przytarczyc, powodując zwiększony napływ wapnia do komórek, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania wydzielania PTH. Pierwszy kalcymimetyk, o nazwie R-568, znacznie obniżał poziom wapnia u chorego na raka przytarczyc, opornego na leczenie, przez okres 2 lat [46]. Ostatnio przedstawiono wyniki leczenia 29 chorych na raka przytarczyc kalcymimetykiem drugiej generacji, cinacalcetem. Uzyskano obniżenie poziomu wapnia w osoczu średnio o 1 mg/dl u 62% chorych [47].

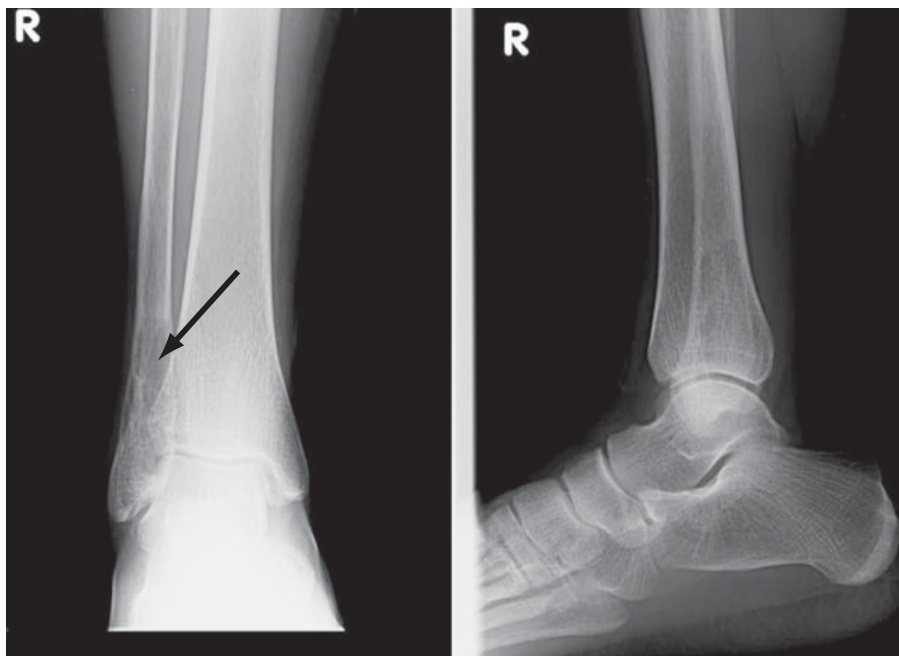
Inna nowatorska metoda postępowania w opornym na leczenie raku przytarczyc polega na powtarzaniu iniekcji zawierających fragmenty bydłęcego, zmodyfikowanego ludzkiego oraz prawidłowego PTH, w celu pobudzenia produkcji przeciwciał skierowanych przeciwko PTH. Wykazano, że zastosowanie tej metody nie tylko zmniejsza objawy, poziom wapnia i PTH, ale również prowadzi do zmniejszenia rozmiarów guza [48].

Stosowanie radioterapii jest przedmiotem kontrowersji. Według części autorów pooperacyjna radioterapia zmniejsza częstość nawrotów lokoregionalnych [34, 49]. Obserwowano również obniżenie poziomu wapnia w osoczu po napromienianiu przerzutów do płuc dawką 34 Gy w 10 frakcjach [50]. Inni autorzy nie potwierdzają skuteczności radioterapii w zapobieganiu progresji nowotworu [40, 51]. Brak natomiast przekonujących dowodów na skuteczność agresywnego chirurgicznego leczenia przerzutów do płuc [34, 49].

### Przypadek 1

46-letnia kobieta zgłosiła się do urologa w czerwcu 2007 r., z powodu silnego bólu w okolicy lędźwiowej, promieniującego do pachwiny. W badaniu USG stwierdzono poszerzenie lewej miedniczki nerkowej oraz dwa małe kamienie w nerce. Poziom wapnia wynosił 2,86 mmol/L, fosforu 0,94, PTH 116ng/L (13-75), magnezu 0,98 mmol/L, fosfatazy alkalicznej 78 u/L, kreatyniny 76 umol/L. Poziom wapnia w dobowej zbiorce moczu wynosił 10,6 mmol, a stosunek wapnia do kreatyniny 1,489.

W trakcie zabiegu operacyjnego stwierdzono w przytarczycy górnej po stronie prawej silnie przylegający, włóknisto-torbielowaty guz. Masa przytarczycy wynosiła 0,880 g, a wymiary 1,5 x 1 x 0,3 cm. W badaniu histopatologicznym stwierdzono rozlaną, jednorodną proliferację



**Ryc. 1.** W dystalnym odcinku kości strzałkowej widoczny jest lityczny ubytek z wewnętrznymi przegrodami (zaznaczony strzałką). Warstwa korowa, aczkolwiek cienka, nie jest przerwana. Nie widać ewidentnych cech szerzenia się na tkanki miękkie, ognisk wapnienia ani poziomu płynów. Obraz przypomina tętniakową torbiel kości, prostą torbiel kości lub guza olbrzymiokomórkowego

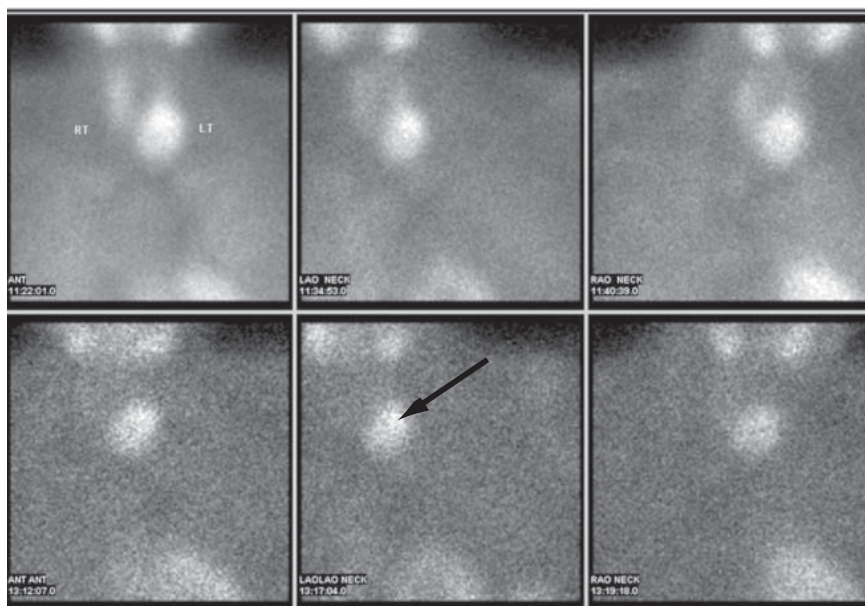
onkocytów z naciekaniami marginesów, otaczających tkanek miękkich i przestrzeni wokół naczyń krwionośnych. W guzie widoczne były nieregularne ogniska krwotoczne i martwicze, przedzielające go szerokie pasma tkanki włóknistej oraz nacieki naczyń krwionośnych.

W związku z histopatologicznym potwierdzeniem raka przytarczyc wykonano powtórny operację, usuwając łożę pooperacyjną, prawy płat tarczycy, węzły chłonne grupy VI i VII oraz II-IV po stronie prawej. Badanie histopatologiczne nie wykazało obecności komórek raka

w łoży pooperacyjnej ani w węzłach chłonnych. Badanie mutacji genu HRPT2 jest w toku.

## Przypadek 2

29-letnia kobieta zgłosiła się do lekarza z bólem kostki lewej kończyny dolnej. Na zdjęciu rentgenowskim stwierdzono guz Browna (*osteitis fibrosa cystica*) w dystalnym odcinku kości strzałkowej (Ryc. 1). Poziom wapnia wynosił 3,68 mmol/L, fosforu 0,40 mmol/L, kreatyniny 99 umol/L, fosfatazy alkalicznej 200 u/L, magnezu



**Ryc. 2.** Badanie radioizotopowe przy użyciu sesta-MIBI, pokazujące wzmożony wychwyt radioizotopu w obrębie przytarczycy dolnej po stronie lewej

0,89 mmol/L, PTH 1090 ng/L, witaminy D 7,4 mcg/L. Nie wykonywano oznaczeń w dobowej zbiórce moczu. Badanie radioizotopowe przy użyciu sesta-MIBI wykazało wzmożony wychwyt radioznacznika w obrębie przytarczycy dolnej po stronie lewej (Ryc. 2). Wycięcie przytarczycy wykonano w marcu 2005 r.

Badanie histopatologiczne wykazało obecność guza, zbudowanego w większości z komórek głównych i rzadko rozrzuconych komórek o jasnej cytoplazmie, ułożonych w struktury zbite lub mikropęcherzykowe. Widoczny był polimorfizm jądrowy oraz skupiska komórek otoczonych pasmami tkanki włóknistej. Komórki raka obecne były w świetle naczyń krwionośnych otaczających torebkę guza.

Ponieważ badanie histopatologiczne potwierdziło rozpoznanie raka przytarczyc, u chorej wykonano usunięcie tarczycy, a następnie przeprowadzono pooperacyjne napromienianie dawką 50 Gy w 20 frakcjach fotonami o energii 6 MV techniką dwóch pól skośnych. W trzecim roku obserwacji utrzymuje się normokalcemia (poziom wapnia wynosi 2,18 mmol/L), a poziom PTH jest nieoznaczalny.

#### Dr Abbi Lulsegg MD

Consultant Physician, Endocrinology & Diabetes  
Princess Royal University Hospital  
South London NHS Trust  
Kent BR6 8ND, United Kingdom  
e-mail: A.Lulsegg@bromleyhospitals.nhs.uk

#### Piśmiennictwo

- Shane E. Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 485-93.
- Thompson SD, Prichard AJ. The management of parathyroid carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 93-9.
- De Quervain F. Parastruma maligna aberrata. *Dtsch Z Chir* 1904; 100: 334-52.
- Obara T, Okamoto T, Kanbe M i wsp. Functioning parathyroid carcinoma: clinicopathologic features and rational treatment. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 134-41.
- Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA i wsp. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer* 2007; 109: 1736-41.
- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM i wsp. Two hundred eight-six cases of parathyroid carcinoma treated in the USA between 1985-1995. *Cancer* 1999; 86: 378-80.
- Pelizzo MR, Piotto A, Bergamasco A, i wsp. Parathyroid carcinoma: therapeutic strategies derived from 20 years experience. *Minerva Endocrinol* 2001; 26: 23-9.
- Wiseman SM, Rigual NR, Hicks WL i wsp. Parathyroid carcinoma: a multicenter review of clinicopathologic features and treatment outcomes. *Ear Nose Throat J* 2004; 83: 491-4.
- Iwata T, Inoue K, Morita R i wsp. Functional large parathyroid carcinoma extending into the superior mediastinum. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 14: 112-5.
- Chiofalo MG, Scognamiglio F, Losito S i wsp. Huge parathyroid carcinoma: Clinical considerations and literature review. *World J Surg Oncol* 2005; 3: 39.
- Avramides A, Papamargaritis K, Antoniadis A i wsp. Large parathyroid functioning carcinoma (1,200 g) presenting as a substernal goiter. *J Endocrinol Invest* 1992; 15: 39-42.
- Nair A, Abraham DT, Paul M i wsp. Role of external radiotherapy in parathyroid carcinoma. *Aust NZ J Surg* 2007; 77, suppl 1: A25.
- Bossola M, Tazza L, Ferrante A i wsp. Parathyroid carcinoma in a chronic hemodialysis patient: case report and review of the literature. *Tumori* 2005; 91: 558-62.
- Iwamoto N, Yamazaki S, Fukuda T i wsp. Two cases of parathyroid carcinoma in patients on long-term hemodialysis. *Nephron* 1990; 55: 429-31.
- Ireland J, Fleming S, Levison D i wsp. Parathyroid carcinoma associated with chronic renal failure and previous radiotherapy to the neck. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1114-8.
- Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Cancer* 1973; 31: 600-5.
- Shattuck TM i wsp. Somatic and germ line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2003; 349: 1722-9.
- Carpten JD, Robbins CM i wsp. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism jaw tumor syndrome. *Nat Genet* 2002; 32: 676-80.
- Cetani F, Pardi E, Borsari S i wsp. Genetic analyses of the HRPT2 gene in primary hyperparathyroidism: germline and somatic mutations in familial and sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5583-91.
- Weinstein LS, Simonds WF. HRPT2, a marker of parathyroid cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1691-2.
- Krebs LJ, Shattuck TM, Arnold A. HRPT2 mutational analyses of typical sporadic parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5015-7.
- Wynne AG, van Heerden J, Carney JA i wsp. Parathyroid carcinoma: clinical and pathological features in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 197-205.
- Kebebew E. Parathyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2: 347-54.
- Robert JH, Trombetti A, Garcia A i wsp. Primary hyperparathyroidism: can parathyroid carcinoma be anticipated on clinical and biochemical grounds? Report of nine cases and review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2005; 12 1-7.
- Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP i wsp. A 10-year prospective study of hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1249-55.
- Hagström E, Lundgren E, Rastad J i wsp. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population based screening. *Eur J Endocrin* 2006; 155: 33-9.
- Tordijman KM, Greenman Y, Osher E i wsp. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 2004; 117: 884-6.
- Silverberg SJ, Bilezikian JP. Incipient primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5348-52.
- Koea JB, Shaw JHF. Parathyroid cancer: biology and management. *Surg Oncol* 1999; 8: 155-65.
- Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP i wsp. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1990; 89: 327-34.
- Clayman GL, Gonzalez HE, El-Naggar A i wsp. Parathyroid carcinoma: evaluation and interdisciplinary management. *Cancer* 2004; 100: 900-5.
- Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA i wsp. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck* 2004; 26: 716-26.
- Iihara M, Okamoto T, Suzuki R i wsp. Functional parathyroid carcinoma: long-term treatment outcome and risk factor analysis. *Surgery* 2007; 142: 936-43.
- Munson ND, Foote RL, Northcutt RC i wsp. Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer* 2003; 98: 2378-84.
- Kebebew E, Arici C, Duh Q, Clark O. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Arch Surg* 2001; 136: 878-85.
- Ippolito G, Palazzo FF, Sebag F i wsp. Intraoperative diagnosis and treatment of parathyroid cancer and atypical parathyroid adenoma. *Br J Surg* 2007; 94: 566-70.
- Cheah WK, Rauff A, Lee KO i wsp. Parathyroid carcinoma: a case series. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 443.
- Kirkby-Bott J, Lewis P, Harmer C i wsp. One stage treatment of parathyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 78-83.
- Lee JE. Predicting the presence of parathyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 1-2.
- Sandelin K, Auer G, Bondeson L i wsp. Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. *World J Surg* 1992; 16: 724-31.
- Wang CA, Gaz RD. Natural history of parathyroid carcinoma: diagnosis, treatment, and results. *Am J Surg* 1985; 149: 522-7.
- Holmes EC, Morton DL, Ketcham AS. Parathyroid carcinoma: a collective review. *Ann Surg* 1969; 169: 631-40.

43. Newrick PG, Braatvedt GD, Webb AJ i wsp. Prolonged remission of hypercalcaemia due to parathyroid carcinoma with pamidronate. *Postgrad Med J* 1994; 70: 231-2.
44. Au WY. Calcitonin treatment of hypercalcemia due to parathyroid carcinoma: synergistic effect of prednisone on long term treatment of hypercalcemia. *Arch Intern Med* 1975; 135: 1594.
45. Denney AM, Watts NB. The effects of octreotide on parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol* 2004; 89: 1014-6.
46. Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP i wsp. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1083-8.
47. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, i wsp. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3803-8.
48. Betea A, Bradwell AR, Harvey TC i wsp. 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.
49. Chow E, Tsang RW, Brierley JD i wsp. Parathyroid carcinoma: the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 569-72.
50. Rasmuson T, Kristoffersson A, Boquist L: Positive effect of radiotherapy and surgery on hormonally active pulmonary metastases of primary parathyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 749-54.
51. Obara T, Okamoto T, Ito Y i wsp. Surgical and medical management of patients with pulmonary metastasis from parathyroid carcinoma. *Surgery* 1993; 114: 1040-8.

Otrzymano: 1 października 2008 r.  
Przyjęto do druku: 7 grudnia 2008 r.