

Approccio al paziente con carcinoma delle paratiroidi

Alessandro Brancatella, Elena Pardi, Simona Borsari, Filomena Cetani.

U.O. Endocrinologia 2, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Pisa, Pisa, Italia

Corrispondente

Filomena Cetani, U.O. Endocrinologia 2, Via Paradisa, 2 56124 Pisa

cetani@endoc.med.unipi.it

Introduzione

Il carcinoma delle paratiroidi (CP) è un tumore raro, rappresentando lo 0.005 % di tutti i tumori e si associa generalmente ad un quadro di iperparatiroidismo primario (IPP) grave sintomatico. Nell'ambito del IPP, il CP riguarda tuttavia meno dell'1% dei casi (1,2). L'incidenza di questa patologia è in crescita probabilmente sia per un miglioramento dell'accuratezza diagnostica sia per un reale incremento nell'incidenza della malattia. Il CP è tipicamente diagnosticato nella quinta decade di vita, circa dieci anni prima rispetto all'adenoma paratiroideo e, a differenza di quest'ultimo, non è stata osservata una prevalenza nel sesso femminile. Nella maggioranza dei casi il CP si manifesta in maniera sporadica con interessamento di una sola paratiroide (1,2).

Mutazioni somatiche di *CDC73* sono state riscontrate inoltre l'80% dei pazienti con forme sporadiche. Tuttavia, circa il 30% di questi pazienti può avere una mutazione germinale di questo gene. Altri geni identificati sono *PRUNE2*, *KMT2D*, *CDKN2C*, *PIK3CA* e alcuni geni coinvolti nella via di trasduzione del segnale di PI3K/AKT/mTOR (1,2). Il CP può anche manifestarsi nel contesto di una sindrome rara a trasmissione autosomica dominante, nota come iperparatiroidismo associato ai tumori della mandibola/mascella (*hyperparathyroidism–jaw tumor syndrome*, *HPT-JT*) dove ricorre in circa il 35% dei casi ed in rarissimi casi nella sindrome delle neoplasie endocrine multiple di tipo 1 (1,2).

Diagnosi differenziale tra adenoma paratiroideo e carcinoma delle paratiroidi

La diagnosi differenziale tra un IPP provocato da un adenoma paratiroideo o da un CP è molto difficile. Il quadro clinico dei pazienti con CP è generalmente caratterizzato da sintomi da ipercalcemia grave (nausea, vomito, disidratazione, stipsi ostinata) da segni di compromissione renale (ridotto filtrato glomerulare, nefrolitiasi e nefrocalcinosi) e manifestazioni legate ai valori di PTH molto elevati (osteite fibrosi cistica, riassorbimento osseo subperiostale, cranio a "sale e pepe"). È bene ricordare, tuttavia, che il 2% dei PC è non funzionante e la diagnosi è istologica dopo l'asportazione di masse tumorali nella regione cervicale. A differenza di molte altre patologie endocrine, non esistono criteri diagnostici certi in fase preoperatoria che permettono di distinguere con sicurezza un IPP da adenoma paratiroideo da un IPP da CP, data la sovrapposizione clinica delle due condizioni. Nella maggioranza dei casi quindi la diagnosi è istologica a meno che non siano presenti già in fase preoperatoria segni di invasione locale o metastasi a distanza, generalmente a livello polmonare, epatico ed osseo. Alcuni dati clinici, laboratoristici e di imaging possono aumentare il sospetto e sono riassunti nella Tabella 1. Sospettare un CP prima dell'intervento chirurgico un è di cruciale importanza anche ai fini della procedura chirurgica da utilizzare (vedi dopo) (1-6).

Purtroppo, l'*imaging* paratiroideo convenzionale ha mostrato una scarsa accuratezza nell'identificazione dei CP. Alcune caratteristiche ecografiche sono state associate ad un rischio maggiore di CP (Tabella 1). La scintigrafia con ^{99m}Tc-sestamibi sia planare che con ricostruzioni TC (SPET-TC) non sono utili nella diagnostica differenziale. Quando il sospetto di CP è particolarmente

elevato, è bene eseguire una TC-4D con mezzo di contrasto o una RMN del collo con gadolinio al fine di valutare le caratteristiche della massa tumorale ed eventuali segni di invasione delle strutture locali. La PET con ¹⁸FDG è di scarsa utilità ed è bene ricordare che i tumori bruni dell'osso, conseguenti del grave IPP, sono ipercaptanti alla PET potendo far sospettare, inopinatamente, delle metastasi ossee. Nel sospetto clinico di un CP, non deve essere eseguito in nessun modo l'agoaspirato della paratiroide poiché questa procedura, inutile nel distinguere un adenoma da un CP, può invece favorire la diffusione delle cellule tumorali (1-3).

Gestione preoperatoria dell'ipercalcemia

Nei pazienti con ipercalcemia lieve (< 12 mg/dL) non sono richiesti trattamenti specifici. Nei casi con ipercalcemia moderata o grave è necessario ridurre i valori di calcemia in previsione dell'intervento chirurgico e correggere lo stato di disidratazione. L'ipercalcemia moderata o grave è infatti associata ad un aumentato rischio aritmico durante l'anestesia. L'infusione endovenosa di liquidi è il trattamento iniziale da associare eventualmente a diuretici dell'ansa, in quei soggetti a rischio di sovraccarico di liquidi. Questo approccio determina una riduzione media della calcemia di 1-2 mg/dL in poche ore; tuttavia, l'effetto è transitorio a meno che non si utilizzino bisfosfonati per via endovenosa (acido zoledronico o pamidronato) o denosumab (1,2).

Approccio chirurgico

Quando si sospetti un CP è opportuno inviare il paziente in un centro chirurgico esperto. Il trattamento più efficace del CP è la completa resezione del tumore. Il *gold standard* chirurgico è rappresentato dalla resezione *en bloc* del tumore paratiroideo insieme al lobo tiroideo omolaterale e ai tessuti lassi adiacenti.

La diagnosi istologica può essere difficile in alcuni casi, soprattutto nella diagnosi differenziale con l'adenoma atipico, qualora il patologo non abbia molta esperienza nella patologia paratiroidea. L'espressione del marcatore Ki-67 valutati con immunoistochimica, è generalmente elevata (>5%), sebbene non sia diagnostica per il PC in quanto c'è una sovrapposizione con la patologia benigna; l'espressione della parafibromina, proteina codificata dal *CDC73*, è generalmente negativa. In caso la diagnosi di CP emerga solo all'esame istologico, un nuovo intervento chirurgico di "completamento" può essere preso in considerazione se all'esame istologico emerge una invasione dei tessuti e delle strutture vascolari o in caso di persistenza dell'ipercalcemia dopo la chirurgia (4-6). Viceversa, in assenza di segni di invasione ed il calcio e PTH sono normali, il re-intervento è discutibile e potrà essere preso in considerazione un approccio personalizzato.

Piuttosto controverso è l'approccio chirurgico dei familiari dei pazienti con mutazione germinale di *CDC73*. Attualmente, la maggior parte degli esperti controindica l'esecuzione di una paratiroidectomia profilattica ma consiglia l'esecuzione di un'esplorazione cervicale volta a identificare tutte le paratiroidi rimuovendo solo quelle macroscopicamente alterate (4-6).

Iter di monitoraggio

Tutti i pazienti con PC dovrebbero eseguire l'analisi mutazionale germinale del gene *CDC73*. In caso di test genetico positivo, è opportuno eseguire al momento della diagnosi e durante il follow-up uno screening strumentale per escludere tumori associati a HPT-JT (tumori ossificanti della mandibola/mascella, lesioni renali e uterini). Il test genetico dovrebbe anche essere offerto ai familiari di primo grado anche se asintomatici.

Il monitoraggio biochimico dopo l'intervento chirurgico deve essere eseguito per tutta la vita, ogni 6 mesi nei primi 5 anni e successivamente ogni 12 mesi, insieme a esami strumentali, qualora necessario per escludere recidive e/o lesioni a distanza.

Conclusioni

Il CP è un tumore molto raro ma gravato da un'elevata morbilità. Sebbene alcuni elementi possano farlo sospettare, la diagnosi pre-chirurgica è molto difficile visto la sovrapposizione clinica con il IPP provocato da un adenoma paratiroideo. In una percentuale non trascurabile dei casi è ereditario. La corretta gestione prevede un approccio multidisciplinare tra endocrinologo, endocrino chirurgo, anestesista e patologo.

Tabella 1 Fattori suggestivi di carcinoma delle paratiroidi

• Sesso maschile
• Storia familiare positiva può suggerire un HPT-JT e quindi un aumentato rischio di carcinoma paratiroideo
• Presentazione clinica sintomatica
• Massa palpabile a livello del collo e/o voce disfonica (paralisi del nervo ricorrente)
• Ipercalcemia moderata o grave (Calcio totale > 14 mg/dL; Calcio ionizzato > 1.77 mmol/L)
• Valori di PTH da 3 a 10 volte superiori il limite superiore del range di normalità
• Riscontro ecografico di una paratiroide di dimensioni superiori a 3 cm, margini irregolari, calcificazioni interne, segni di infiltrazione locale, vascolarizzazione anomala.
• Segni di infiltrazione dei tessuti adiacenti all'esplorazione chirurgica

Conflitto di interesse Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali

Competing Interests The authors declares no competing interests.

Bibliografia

1. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid Carcinoma and Ectopic Secretion of Parathyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021;50(4):683–709.
2. Ullah A, Khan J, Waheed A, Sharma N, Pryor EK, Stumpe TR, Zarate LV, Cason FD, Kumar S, Misra S, Kavuri S, Mesa H, Roper N, Foroutan S, Karki NR, Rivero J Del, Simonds WF, Karim NA. Parathyroid Carcinoma: Incidence, Survival Analysis, and Management: A Study from the SEER Database and Insights into Future Therapeutic Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6).
[doi:10.3390/cancers14061426](https://doi.org/10.3390/cancers14061426).
3. Sidhu P, Talat N, Patel P, Mulholland N, Schulte K-M. Ultrasound features of malignancy in the preoperative diagnosis of parathyroid cancer: a retrospective analysis of parathyroid tumours larger than 15 mm. *Eur Radiol* 2011;21(9):1865–73
4. Spinelli C, Bonadio AG, Berti P, Materazzi G, Miccoli P. Cutaneous spreading of parathyroid carcinoma after fine needle aspiration cytology. *J. Endocrinol. Invest.* 2000;23(4):255–257.
5. Leonard-Murali S, Ivanics T, Kwon DS, Han X, Steffes CP, Shah R. Local resection versus radical surgery for parathyroid carcinoma: A National Cancer Database analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2021;47(11):2768–2773.
6. Asare EA, Silva-Figueroa A, Hess KR, Busaidy N, Graham PH, Grubbs EG, Lee JE, Williams MD, Perrier ND. Risk of Distant Metastasis in Parathyroid Carcinoma and Its Effect on Survival: A Retrospective Review from a High-Volume Center. *Ann. Surg. Oncol.* 2019;26(11):3593–3599.