

# Cáncer de paratiroides: Experiencia en diagnóstico y manejo en 20 años

Lucas Fuenzalida Mery<sup>1,a</sup>, Rodrigo Jiménez Yuri<sup>1,b</sup>, Daniel Rappoport Wurgaft<sup>1,c</sup>,  
Francisco Rodríguez Moreno<sup>1,d</sup>, Patricio Cabané Toledo<sup>1,e</sup>, Patricio Gac Espinoza<sup>1,f</sup>

## Parathyroid cancer: twenty years of experience in diagnosis and management

**Objective:** Parathyroid carcinoma (PC) is a rare entity. It accounts for 1% of primary hyperparathyroidism. Diagnosis is difficult, and requires high clinical suspicion, combined with image and pathologic findings. Its treatment is based on surgery, requiring *en-bloc* resection with contiguous structures, in order to achieve negative margins. **Methods:** Retrospective and descriptive study, of PC cases diagnosed in University of Chile Clinical Hospital in the period between January 2001 to December 2021. **Results:** Eighteen cases of PC were identified, eleven males and seven females, with a median age of 58 years. There was preoperative suspicion of PC in seven patients (38.9%). The average preoperative calcemia was 13.7 mg/dl  $\pm$  2 SD; while postoperative calcemia was 10.7, 9.5 and 9 mg/dl at day 1, 3 and 14, respectively. The median preoperative PTH was 833.5 pg/ml  $\pm$  411 SD; with values 15 and 30 minutes after resection at 83.6 and 45.6 pg/ml, respectively; and 26.5 pg/ml at 24 hrs postoperative. The median operative time was 120 minutes  $\pm$  56 SD. The performed surgeries were: total thyroidectomy + tumorectomy in 7 cases, thyroid lobectomy + tumorectomy in 6 cases, tumorectomy in 3 patients and subtotal parathyroidectomy in 2 patients. The largest tumor diameter was 7.5 cm, and 5 cases had infiltration of surrounding tissue. Prophylactic central neck dissection was performed in 5 patients, none with metastatic involvement. **Conclusion:** PC is a complex and infrequent disease, which requires multidisciplinary treatment mainly with surgery.

**Key words:** head and neck cancer; parathyroid disease; parathyroid carcinoma; parathyroid surgery

## Resumen

**Objetivo:** El carcinoma de paratiroides (CP) es una entidad infrecuente; representando al 1% de los casos de hiperparatiroidismo primario. Su diagnóstico es complejo, requiriendo una alta sospecha clínica, combinada con hallazgos bioquímicos, imagenológicos y anatomopatológicos. Su tratamiento se basa en la cirugía, requiriendo resección en bloque con estructuras contiguas para lograr márgenes negativos. **Métodos:** Estudio retrospectivo y descriptivo, de los casos de CP diagnosticados en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile en el período comprendido entre enero de 2001 a diciembre de 2021. **Resultados:** Se identificaron dieciocho casos de CP, once pacientes masculinos y siete femeninos, con una mediana de edad de 58 años. Hubo sospecha preoperatoria de CP en siete pacientes (38,9%). La calcemia preoperatoria promedio fue de 13,7 mg/dl  $\pm$  2 DE; mientras que la calcemia posoperatoria fue de 10,7, 9,5 y 9 mg/dl los días 1, 3 y 14, respectivamente. La mediana de PTH preoperatoria fue de 833,5 pg/ml  $\pm$  411 DE; con valores a los 15 y 30 minutos de la resección de 83,6 y 45,6 pg/ml, respectivamente; y 26,5 pg/ml a las 24 horas del posoperatorio. La mediana del tiempo operatorio fue de 120 minutos  $\pm$  56 DE. Las cirugías realizadas fueron: tiroidectomía total + tumorectomía en 7 casos, lobectomía tiroidea + tumorectomía en 6 casos, tumorectomía en 3 pacientes y paratiroidectomía subtotal en 2 pacientes. El diámetro tumoral más grande fue de 7,5 cm y 5 casos tuvieron infiltración del tejido circundante. Se realizó disección central del cuello profiláctica en 5 pacientes, ninguno con afectación metastásica. **Conclusión:** El CP es una enfermedad compleja e infrecuente, que requiere tratamiento multidisciplinario principalmente con cirugía.

**Palabras clave:** cáncer de cabeza y cuello; enfermedad de paratiroides; carcinoma de paratiroides; cirugía de paratiroides.

<sup>1</sup>Universidad de Chile Hospital Clínico. Santiago, Chile.

<sup>a</sup><https://orcid.org/0009-0001-3621-6394>

<sup>b</sup><https://orcid.org/0009-0001-4935-0912>

<sup>c</sup><https://orcid.org/0000-0001-8089-6086>

<sup>d</sup><https://orcid.org/0009-0005-4670-2539>

<sup>e</sup><https://orcid.org/0000-0003-0243-2870>

<sup>f</sup><https://orcid.org/0000-0003-1653-6718>

Recibido el 2024-02-15 y aceptado para publicación el 2024-04-24

### Correspondencia a:

Dr. Patricio Gac Espinoza  
[patriciogace@gmail.com](mailto:patriciogace@gmail.com)

E-ISSN 2452-4549



## Introducción

El carcinoma de paratiroides (CP) corresponde a una entidad clínica infrecuente; representa alrededor del 1% de los casos de hiperparatiroidismo primario (HPT1) y el 0,005% de las neoplasias malignas en occidente<sup>1</sup>. No existe predilección por género ni raza, y tiende a presentarse en edades más tempranas que el HPT1 por otras etiologías<sup>2</sup>.

La presentación habitual es un cuadro de hiperparatiroidismo sintomático, el cual precede a los síntomas de compresión local. En este contexto, el cuadro clínico se caracteriza por sintomatología inespecífica como malestar general, fatiga, náuseas, polidipsia, poliuria, alteraciones del ánimo e incluso déficit cognitivo. La persistencia de la hipercalcemia se asocia a compromiso renal (nefrolitiasis e insuficiencia renal), gastrointestinal (úlceras pépticas y pancreatitis) y desórdenes musculoesqueléticos (fractura sobre hueso patológico, osteoporosis, condrocalcinosis, etc.)<sup>3</sup>. Sin embargo, se describe hasta un 10% de CP no funcionantes<sup>4</sup>. Adicionalmente, se describe la presencia de una masa cervical palpable, la cual puede asociarse a síntomas compresivos de vía aerodigestiva superior<sup>3</sup>.

La sospecha preoperatoria es importante, sin embargo es de baja sensibilidad y especificidad, existiendo criterios de sospecha preoperatoria, descritos en la Tabla 1<sup>5</sup>. Incluso se han desarrollado fórmulas para predecir el riesgo preoperatorio de CP; por ejemplo basadas en niveles de calcemia, PTH y edad de los pacientes, descritos por Karakas et al<sup>6</sup>. La sospecha anticipada permite una correcta

planificación quirúrgica, permitiendo ampliar el estudio imagenológico previo a su ejecución. Por lo anterior, resulta crucial el conocimiento de esta patología, sumado a un alto índice de sospecha pre e intraoperatorio.

Los criterios histológicos clásicos fueron descritos por Schantz et al<sup>7</sup>, los cuales se han complementado, agrupándose en criterios absolutos y criterios asociado a malignidad<sup>8</sup> (Tabla 2). Los casos que no cumplan criterios para ser diagnosticados como malignos, deben ser catalogados como adenomas atípicos.

**Tabla 1. Criterios de sospecha preoperatoria de carcinoma paratiroideo**

• Edad de 44 a 54 años
• Calcemia superior a 14 mg/dl
• PTH 10 a 15 veces mayor al máximo normal
• Crisis hipercalcémica
• Masa palpable del cuello (lesión > 3 cm)
• Enfermedad ósea metabólica
• Enfermedad renal
• Pancreatitis
• Antecedentes personales o familiares de hipercalcemia o síndromes genéticos (HPT-JT, MEN)
• Tumor de la mandíbula concomitante
• Infiltración o calcificaciones en ultrasonido de cuello
• Sospecha de enfermedad metastásica en SestaMIBI o TC

**Tabla 2. Criterios histológicos de carcinoma paratiroideo**

<p><b>Criterios absolutos.</b> Basta solo uno de ellos para el diagnóstico de carcinoma</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasión de tejidos blandos periparatiroideo</li> <li>• Invasión a órganos vecinos como tiroides, laringe, faringe, esófago, nervio laríngeo recurrente, etc.</li> <li>• Invasión perineural</li> <li>• Invasión vascular: esta debe estar presente en los vasos de la cápsula o del tejido peritumoral; las células tumorales deben estar adheridas a la pared del vaso total o parcialmente, asociadas a fibrina y pueden o no estar cubiertas por células endoteliales</li> <li>• Presencia de metástasis con confirmación histológica. Los sitios más frecuentes son ganglios linfáticos cervicales e hígado</li> </ul>
<p><b>Criterios asociados a malignidad.</b> La presencia de más de 3 de estos hechos indica un alto riesgo de comportamiento maligno</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compromiso capsular sin extensión al tejido fibroadiposo periglandular</li> <li>• Más de 5 mitosis por 10 campos de aumento mayor</li> <li>• Amplias bandas de fibrosis intraglandulares, separando nódulos expansivos</li> <li>• Necrosis de coagulación, presente en un tercio de los carcinomas</li> <li>• Crecimiento difuso de células dispuestas en sábanas con aumento de la relación núcleo citoplasmática</li> <li>• Atipía celular difusa</li> <li>• Macro nucléolos en la mayoría de las células</li> </ul>

Las imágenes no juegan un rol importante en la sospecha de malignidad, salvo en los casos de infiltración evidente de estructuras vecinas y ante la presencia de adenopatías<sup>9</sup>.

La cirugía es el tratamiento primordial de esta patología, previa corrección de las anomalías metabólicas descritas. Este manejo debe incluir la resección *en block* del tumor primario, con márgenes negativos, generalmente requiriendo lobectomía tiroidea ipsilateral y disección linfonodal del nivel VI. Esta resección, además, debe incluir toda estructura adyacente que se encuentre infiltrada por el tumor<sup>10</sup>.

El objetivo del siguiente estudio es realizar un reporte descriptivo de una serie nacional, su diagnóstico y manejo a lo largo de los últimos 20 años.

## Materiales y Métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo, de pacientes operados de CP en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) entre enero de 2001 y diciembre de 2021. La información se obtuvo de la ficha clínica de los pacientes, previa aprobación por comité de ética.

Dentro de los criterios de inclusión, se reclutaron pacientes mayores de 18 años, sometidos a exploración cervical por hiperparatiroidismo cuya biopsia confirmó el diagnóstico de CP, con tratamiento en HCUCH al momento del diagnóstico. Los criterios de exclusión fueron: biopsia no-concluyente para CP, ficha clínica no disponible o registro clínico incompleto.

Dentro de las variables a estudiar se incluyeron datos demográficos como edad y género; parámetros de laboratorio como calcio sérico pre y posoperatorio, niveles de paratohormona (PTH) pre, intra y posoperatorios; parámetros histológicos como tamaño tumoral, invasión de estructuras vecinas, compromiso linfovascular; presencia de metástasis linfonodales y variables quirúrgicas como tipo de cirugía, duración de ésta y estadía hospitalaria.

Además, se consignó recidiva de la enfermedad y mortalidad, ésta última se objetiva a través de registros de mortalidad nacional (Registro Civil e Identificación).

Los resultados se presentan como promedio + desviación estándar (SD) de las distintas situaciones experimentales. Para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas, se utilizó un *test* no paramétrico para múltiples comparaciones (análisis de varianza, ANOVA) y el *test* t de Student para comparaciones entre dos grupos con un límite de

confianza de 95% ( $p < 0,05$ ). El análisis estadístico se realizó utilizando *GraphPadPrism* 9.3.

## Resultados

Entre enero de 2001 y diciembre de 2021 se realizaron 697 exploraciones cervicales por hiperparatiroidismo, de estas, 427 casos corresponden a HPT1 y 270 de hiperparatiroidismo secundario (HPT2). Del total de pacientes, se confirmó mediante estudio histológico 18 casos de CP, lo que corresponde a 2,58%.

La mediana de edad fue 58 años, 61,1% hombres y 38,9% mujeres.

Del total de pacientes, las hipótesis diagnósticas preoperatorias fueron las siguientes: 7 pacientes (38,9%) sospecha de CP, 5 pacientes (27,8%) sospecha de HPT1, 4 pacientes (22,2%) BMN con nódulo sospechoso, 2 pacientes (11,1%) con diagnóstico de HPT2.

Los valores de PTH tanto previo, durante y posterior a la cirugía se resumen en la Tabla 3.

Los valores de calcemia (promedio  $\pm$  DS en mg/dL) en el preoperatorio fueron  $13,7 \pm 2$  DS. Por otro lado, a las 24 h, 72 h y dos semanas posoperatorio correspondieron a  $10,7 \pm 1,4$  DS;  $9,5 \pm 1$  DS y  $9 \pm 0,7$  DS, respectivamente.

La mediana de tiempo operatorio fue de 120 minutos  $\pm$  56 DS (rango 60-220) y de estadía hospitalaria: 3 días  $\pm$  6 DS (rango 1-20 días).

El tipo de cirugías realizadas fueron: 7 pacientes (38,9%) tumorectomía + tiroidectomía total, 6 pacientes (33,3%) se realizó tumorectomía + lobectomía tiroidea, 3 pacientes (16,7%) se realizó solo tumorectomía y 2 pacientes (11,1%) se realizó paratiroidectomía subtotal en contexto de hiperparatiroidismo secundario.

En nuestra serie, el diámetro mayor fue en promedio de 7,5 cm (rango entre 1,3 y 7,5 cm), con un volumen tumoral promedio de  $4,5 \text{ cm}^3$  ( $0,34$  y  $75 \text{ cm}^3$ ). En 5 pacientes (27,7%) se realizó disección linfonodal grupo central, ninguno con compromiso metastásico de éstos. Se presentó infiltración a estructuras vecinas en 5 pacientes (27,8%).

**Tabla 3. Valores de PTH pre, intra y posoperatorios de los 18 casos de cáncer de paratiroides (mediana - pg/ml)**

Preoperatoria	Intraoperatoria			Posoperatoria (24 h)
	Basal	15 minutos	30 minutos	
833,5	871	83,6	45,6	26,5

Se compararon también los niveles de calcemia y PTH entre los pacientes con CP ya descritos, y una serie de 203 pacientes operados en el HCUCH con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (excluyendo CP). En esta comparación se evidenció exclusivamente diferencias significativas para los niveles de calcemia 13,7 vs 11,2 mg/dL, respectivamente. ( $p < 0,001$ ). Por otro lado, los niveles promedio de PTH fueron 687,9 vs 256,9 pg/ml, respectivamente; no significativo con un  $p = 0,114$ .

Destacan dentro de los hallazgos especiales: un paciente con cáncer paratiroides intratímico, un paciente con tumor mandibular concomitante, un paciente con tumor pardo de tibia, un paciente con microcarcinoma papilar de tiroides sincrónico y un paciente con cáncer folicular de tiroides sincrónico.

En cuanto al seguimiento, solo en 5 pacientes se logró un seguimiento mayor a un año, el resto de los pacientes no continuaron seguimiento en el HCUCH, por lo cual no se disponen datos de recidivas. De estos, un solo paciente presentó una recidiva, a los 15 meses de operado. Recibió quimioterapia de primera línea: etopósido, doxorubicina y cisplatino (6 ciclos), evolucionando con nueva progresión a los 22 meses de la operación inicial, por lo cual se indica inmunoterapia con pembrolizumab. A los 31 meses de operado, se identifican metástasis pleurales, las cuales se resecan, manteniendo el esquema de inmunoterapia. El paciente fallece a los 48 meses desde la primera intervención quirúrgica, secundario a hipercalcemia refractaria a tratamiento.

Seis pacientes (33,34%) han fallecido según datos de Registro Civil de Chile, de los cuales uno fue por causas relacionadas al tumor primario (hipercalcemia refractaria); demostrando una mortalidad asociada a cáncer de paratiroides de 5,56% en nuestra serie (Tabla 4).

**Tabla 4. Causas de muerte de pacientes diagnosticados de carcinoma paratiroideo**

Causa de muerte
1) 08/08/05 Sepsis gram (-), DHC Child C
2) 02/03/06 Disección aórtica
3) 06/09/16 NAC aspirativa
4) 02/10/16 Taponamiento cardiaco/cáncer pulmonar etapa IV
5) 25/02/17 Insuficiencia cardiaca, Infarto agudo al miocardio
6) 08/11/22 Hipercalcemia refractaria

## Discusión

El CP es una patología infrecuente, cuya incidencia varía según área geográfica, siendo reportada en el 1% de los casos de HPT1 en EEUU, y hasta 5% en Japón<sup>11</sup>. En el *RARECARE Project*, es reportada como la neoplasia endocrina más inusual, con una incidencia anual de 2 casos por cada 10.000.000 persona-años. En los casos de hiperparatiroidismo de resorte quirúrgico en nuestra institución, se calculó una prevalencia de 2,58%, lo cual es concordante con la literatura.

Es relevante destacar los factores predisponentes descritos: historia de irradiación cervical, HPT1 familiar, síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular hereditario, neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 y 2, adenoma paratiroideo, HPT2 de larga data y ERC<sup>15</sup>.

La sospecha clínica preoperatoria es muy desafiante; en la Tabla 1 se describen los hallazgos que permiten sospechar este diagnóstico. En nuestra serie, la sospecha fue planteada sólo en 7 pacientes (38,9%), basándose principalmente en los niveles de PTH y calcio, e invasión a estructuras vecinas.

Dentro de las variables descritas, de mayor importancia, para sospechar de forma preoperatoria el CP están los valores de calcio y PTH anormalmente elevados. Schaapveld et al<sup>16</sup>, describen que niveles sobre 3 veces el valor normal de PTH son sospechosos y niveles sobre 10 veces el valor normal tienen un VPP de 84% para CP. En nuestra serie, los valores de calcemia promedio fueron de  $13,7 \pm 2$  DS y con una mediana de PTH de  $833,5 \pm 411$  DS, lo que es compatible con las series de casos descritas.

Por otro lado, al comparar los niveles de calcemia (13,7 vs 11,2 mg/dL) y PTH (687,9 vs 256,9 pg/ml) entre la casuística de CP e HPT1, fue llamativo no evidenciar diferencias significativas en niveles de PTH. Esto último, puede explicarse por el desbalance entre los grupos, donde el tamaño muestral del grupo CP es insuficiente para detectar una diferencia significativa.

Pese a los altos valores de PTH, la sospecha diagnóstica de CP preoperatoria fue baja. Lo anterior, se explica principalmente por la baja frecuencia de esta patología y, además, la presencia de pacientes con diagnóstico preoperatorio de HPT2, razón por lo cual se consideraron valores anormalmente altos de PTH como parte de su patología de base.

Dentro de las imágenes, la ecografía puede demostrar una glándula PT lobulada y de parénquima heterogéneo, que puede infiltrar estructuras vecinas. Por otro lado, el cintigrama permite precisar la ubicación de la PT enferma<sup>17</sup>. Sin embargo, no es in-

frecuente que la sospecha diagnóstica preoperatoria en estos casos sea un tumor primario tiroideo, razón por la cual los estudios imagenológicos no siempre sugieren la sospecha de CP.

El CP fue incluido en la 8ª edición de la clasificación TNM<sup>18</sup> (Tabla 5), con lo cual ha tomado importancia imágenes como la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RM). La TC tiene indicación en la búsqueda de enfermedad a distancia y la RM puede ser útil para evaluar invasión local a tejidos circundantes<sup>4</sup>. La tomografía con emisión de positrones (PET), asociada a trazador desoxiglucosa marcada con flúor 18 (F18-FDG), no ha demostrado superioridad en el diagnóstico y etapificación, frente a técnicas convencionales. Sin embargo ha demostrado utilidad en la evaluación de enfermedad metastásica<sup>19</sup>. Actualmente, se está utilizando un nuevo trazador, que utiliza colina marcada con carbono-11 o flúor-18 (F18CH-PET). Tiene pocos reportes en CP, es de mayor costo y no tiene disponibilidad en nuestro país<sup>5,19</sup>.

La citología no tiene un rol en el diagnóstico, no hay estudios que la avalen y existen reportes de implantes de CP en el trayecto de punción<sup>5</sup>. En nuestra serie ningún caso se realizó PAAF.

Macroscópicamente, los CP son de mayor tamaño que los adenomas, varios autores describen que

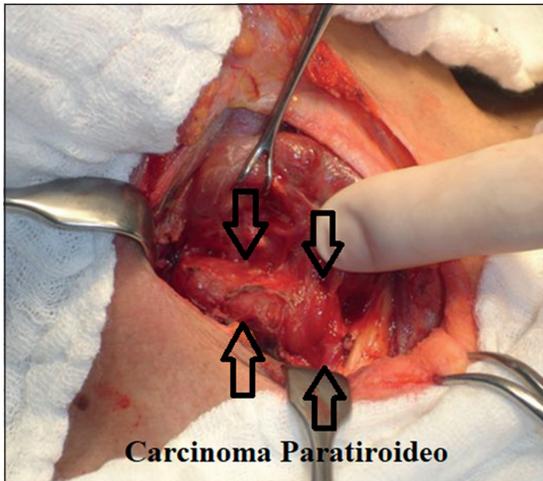
un diámetro glandular mayor a 3 cm, debería ser sospechoso de CP. En nuestra serie obtuvimos un volumen tumoral promedio de 4,5 cm<sup>3</sup> y un diámetro mayor de hasta 7,5 cm, valores muy superior al de un adenoma. Lo anterior confirma esta premisa, y se convierte en un punto clave a considerar en la sospecha intraoperatoria.

Otras características macroscópicas del CP, a considerar en el intraoperatorio, son identificar una glándula lobulada, solida a la palpación, con una capsula rígida y fibrosa, de color grisáceo a blanquecino, puede además, tener un componente quístico en el 21% de los casos y son difíciles de disecar por su adherencia a tejidos adyacentes. Por otro lado, que el adenoma suele ser suave, pequeño y color café-rojizo<sup>4</sup> (Figuras 1, 2 y 3).

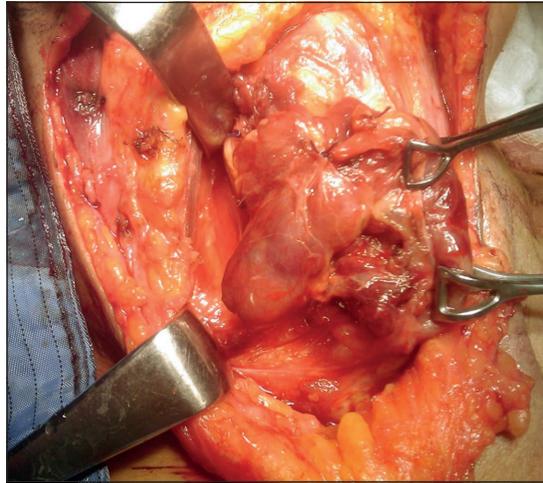
Histológicamente, el diagnóstico de carcinoma es difícil y existen criterios diagnósticos clásicos (Tabla 2). Respecto a la inmunohistoquímica (IHQ), algunos pacientes con CP esporádico tienen mutación HRPT2, que codifica para la parafibromina, una proteína supresora de tumores. Se ha observado que la expresión de esta proteína está alterada en los casos de CP, lo que serviría como método de diagnóstico, con una sensibilidad y especificidad de 73-96% y 99-100%, respectivamente<sup>14</sup>. Adicionalmente, estudios han descrito que la expresión

**Tabla 5. Clasificación TNM del carcinoma paratiroideo. Propuesta por la American Joint Committee on Cancer (AJCC VIII)**

<b>Tumor primario</b>	
TX	No puede evaluarse el tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Neoplasia paratiroidea atípica (neoplasia de potencial maligno incierto)*
T1	Tumor localizado en la glándula paratiroidea con extensión limitada a tejidos blandos peri paratiroideos
T2	Tumor con invasión directa a glándula tiroidea
T3	Tumor con invasión directa a nervio laríngeo recurrente, esófago, tráquea, músculo esquelético, linfonodos adyacentes o timo
T4	Tumor con invasión directa de vasos principales (arteria carótida, vasos mediastínicos) o la fascia prevertebral
<b>Compromiso ganglionar</b>	
NX	No se determinó la presencia de adenopatías metastásicas en la cirugía
N0	Ausencia de adenopatías metastásicas
N1a	Adenopatías metastásicas en el nivel VI (pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeas/ganglios delnianos) o VII (mediastino superior)
N1b	Adenopatías metastásicas cervicales unilaterales, bilaterales, contralaterales (niveles I, II, III, IV o V) o retrofaríngeos
<b>Metástasis a distancia</b>	
MX	No se determinó la presencia de metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia



**Figuras 1-2.** Registro fotográfico intraoperatorio, carcinoma de paratiroides in situ, infiltrando lóbulo derecho del tiroides.



**Figura 3.** Registro fotográfico intraoperatorio, lobectomía tiroidea derecha con resección en bloc de carcinoma de paratiroides ex vivo.

negativa de parafibrina combinada a mutaciones del gen CDC73 incrementan el riesgo de malignidad y predicen un pronóstico oncológico desfavorable<sup>20</sup>. En los casos estudiados solo se aplicó esta técnica en dos casos.

Por otro lado, el índice de proliferación Ki67 es el marcador ampliamente estudiado, es mayor en carcinomas (6-8%) que adenomas (<4%). Se considera que un índice sobre 5% sugiere carcinoma, pero un índice bajo no lo descarta<sup>4</sup>. La inmunotinción difusa para PGP9.5 (producto proteico del gen 9,5) suele ser positiva en CP, con una sensibilidad de 78% y especificidad de 100%<sup>21</sup>. Otros marcadores de IHQ como la expresión de galectina-3, la sobreexpresión de la ciclina D1 y la pérdida de la inmunoreactividad para la proteína RB (codificada

por el gen supresor de tumor retinoblastoma) apoyan en la distinción de adenoma *versus* CP. El uso de un panel que incluya al menos tres marcadores de entre los siguientes: Ki 67, E-cadherina, galectina-3, parafibrina y RB, sería más útil para distinguir un carcinoma de un adenoma, que cada uno de estos marcadores por si solos<sup>22</sup>.

Es habitual el debut de esta patología con hipercalcemia de distintas magnitudes, por lo cual se hace mandatorio un adecuado manejo de este desbalance en el perioperatorio. El tratamiento incluye hidratación endovenosa con solución salina isotónica, bifosfonatos endovenosos y calcimiméticos (cinacalcet). Se reserva para casos severos, refractarios o con contraindicación de los tratamientos previos, el Denosumab y la terapia dialítica<sup>5,23</sup>.

El tratamiento definitivo es quirúrgico, e incluye una resección *en-bloc* del tumor, junto al tejido peri-tumoral comprometido. Históricamente, se ha planteado incluir dentro de la resección a los linfonodos paratraqueales (grupo VI) y el lóbulo tiroideo ipsilateral<sup>24</sup>. Respecto a la disección cervical central profiláctica, la evidencia es retrospectiva, de baja calidad, y reportan una baja tasa de metástasis (10%). Kun-Tai Hsu et al<sup>25</sup>, describen, en una revisión retrospectiva de 405 casos de CP, que no evidencia mejor sobrevida ni tasa de recurrencias, por lo cual no estaría indicada y podría eventualmente recomendarse en tumores > 3 cm. En esta serie se realizó disección linfonodal profiláctica en 6 casos, de los cuales ninguno tuvo compromiso metastásico.

El CP es descrito como un tumor radioresistente; un estudio del *National Cancer Data Base* (NCDB) mostró que la RT no aumenta la sobrevida<sup>26</sup>. Ningún caso de nuestra muestra fue sometido a RT adyuvante. La quimioterapia tampoco ha mostrado eficacia para el tratamiento del CP<sup>17</sup>; de nuestros pacientes, se realizó quimioterapia e inmunoterapia sistémica en un individuo, con 48 meses de sobrevida. La ablación con radiofrecuencia está demostrando utilidad y seguridad en el tratamiento del HPT1<sup>27</sup>, sin

embargo no hay casos publicados en el tratamiento de CP; esta cohorte tampoco recibió este tipo de tratamiento.

Un punto a destacar en este estudio, es la heterogeneidad de presentación clínico-quirúrgica, lo cual hace más desafiante el enfrentamiento de esta patología. Como se describe en los resultados, se presentaron casos atípicos como: paciente con cáncer paratiroides intratímico, en contexto de HPT2 en hemodialisis<sup>24</sup>; un caso de CP intratiroideo, lo cual simula un nódulo tiroideo sospechoso ya descrito por otros autores<sup>28,29</sup>; un CP en contexto de tumores pardos, también descrito por Jade et al<sup>30</sup>; un paciente con tumor mandibular concomitante; y dos pacientes con cáncer tiroides (folicular y papilar) sincrónicos. Situaciones ya descritas por algunas revisiones<sup>31,32</sup>. Complementariamente, también se han reportado casos de CP en tejido paratiroideo autotransplantado en contexto de HPT2<sup>33</sup>.

La sospecha clínica preoperatoria e intraoperatoria es primordial al momento del enfrentamiento y tratamiento de estos pacientes, por lo que idealmente, deberían ser tratados en centros de alto volumen, con equipos quirúrgicos de experiencia. Se presenta en la Figura 4 un flujograma resumen que abarca la sospecha diagnóstica y manejo de esta patología.

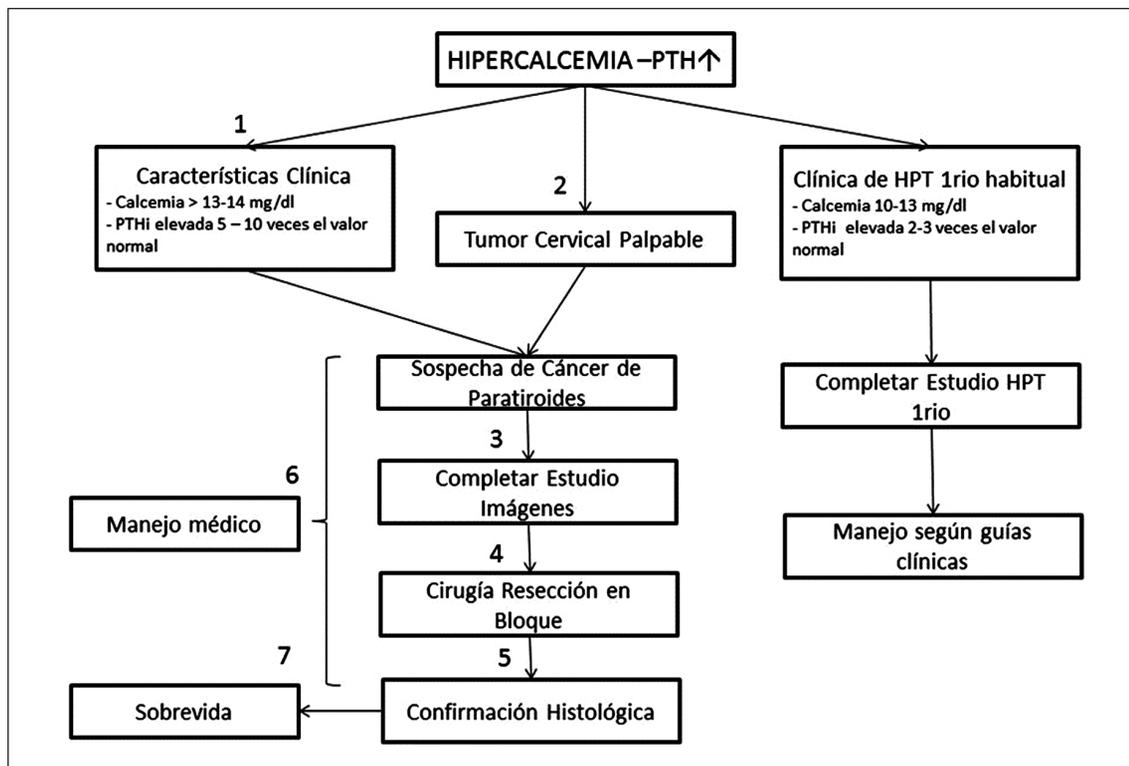


Figura 4. Flujograma de sospecha diagnóstica y manejo del carcinoma paratiroideo.

La sobrevida global a 5 y 10 años varía de un 77-100% y un 66-80% respectivamente, con recurrencias variables descritas cercanas al 50%<sup>23</sup>. El tiempo reportado de recurrencia desde la cirugía es muy heterogéneo, desde 1 mes a 20 años, con un promedio más comúnmente reportado de 2-5 años<sup>17</sup>. Los sitios más comunes son los linfonodos cervicales, pulmón e hígado, las cuales pueden ser manejadas quirúrgicamente, ya sea con fines paliativos o curativos<sup>34</sup>.

La falla en la resección oncológica en *block*, es el factor de riesgo más importante para la recurrencia y mortalidad. También se ha demostrado mayor riesgo de recurrencia asociado a género masculino, presencia de invasión vascular en biopsia y la presencia de metástasis linfonodales<sup>35</sup>.

En nuestro estudio hubo solo un caso de recidiva desde los 15 meses de operado, presentando progresión y metástasis a distancia pese a esquemas de quimioterapia e inmunoterapia; presentando una sobrevida de 48 meses, y fallecimiento secundario a hipercalcemia refractaria.

Son escasas las publicaciones nacionales respecto al tema<sup>3,13,14,36</sup>, describiendo solo casos clínicos, sin existir reportes con series de casos, por lo cual consideramos de alta importancia este trabajo. Por otro lado, existen múltiples biomarcadores como las *cancer stem cells* y procesos celulares como la transición epitelio-mesenquimal (con marcadores específicos, como *Snail*, *Twist* y E-cadherina), que se relacionan con mayor agresividad en algunos tipos de cánceres. En este contexto, se debe ampliar la batería de marcadores para mejorar el diagnóstico; destacando la necesidad de más proyectos colaborativos básico-clínicos<sup>37,38</sup>.

## Conclusión

Este artículo corresponde a la experiencia de un

grupo chileno con una cohorte retrospectiva de CP, destacando su manejo, de una patología compleja e infrecuente, que requiere un tratamiento multidisciplinario y cuyo pilar principal es la cirugía.

Equipos entrenados en patología compleja de cabeza y cuello aumentan la posibilidad de un buen diagnóstico y tratamiento quirúrgico, requiriendo un fuerte apoyo en la correcta evaluación clínica, imagenológica, histológica y manejo perioperatorio. Por lo anterior, la resolución y seguimiento de estos casos debe manejarse en equipos entrenados, preferentemente en centros de alto volumen.

La baja frecuencia de esta neoplasia la convierten en un gran nicho de investigación, donde se debe favorecer estudios básico-clínicos para continuar en el progreso del manejo de esta enfermedad.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

El presente trabajo no recibió financiamiento económico institucional o gubernamental, ni de la industria farmacéutica.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital Clínico Universidad de Chile, con fecha 10 de noviembre 2021.

**Conflictos de interés:** Ninguno.

## Rol

Cada uno de los autores contribuyó en los 14 roles determinados por la taxonomía CRediT.

## Bibliografía

- Quaglino F, Manfrino L, Cestino L, Giusti M, Mazza E, Piovesan A, et al. Parathyroid Carcinoma: An Up-to-Date Retrospective Multicentric Analysis. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:7048185. doi: 10.1155/2020/7048185. PMID: 32215010; PMCID: PMC7079239.
- Machado NN, Wilhelm SM. Parathyroid Cancer: A Review. *Cancers (Basel).* 2019 Oct 28;11(11):1676. doi: 10.3390/cancers11111676. PMID: 31661917; PMCID: PMC6896123.
- Cabané TP, Carredano CM, Rappoport WD, Pineda BP, Carreño TL, Passalacqua RW, et al. Paratirotoxicosis y tumor cervical palpable: caso clínico de cáncer de paratiroides. *Rev Chil Cir.* 2017;69(3):247-51. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-40262017000300012&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262017000300012&lng=es). <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchic.2016.08.011>.
- De Pasquale L, Bulfamante AM, Felisati G, Castellani L, Ghilardi G, Saibene AM. Management and Outcome of Parathyroid Carcinoma-Induced Primary Hyperparathyroidism: A Single-Centre Experience. *Int J Endocrinol.* 2021 Oct 7;2021:5397941. doi: 10.1155/2021/5397941. PMID: 34659402; PMCID: PMC8516565.

5. Barberán M, Campusano C, Salman P, Trejo P, Silva-Figueroa A, Rivera S, et al. Puesta al día: carcinoma paratiroideo. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2021;149(3): 399-408. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872021000300399&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872021000300399&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872021000300399>.
6. Karakas E, Müller HH, Lyadov VK, Luz S, Schneider R, Rothmund M, et al. Development of a formula to predict parathyroid carcinoma in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2012;36(11):2605-11. doi: 10.1007/s00268-012-1707-9. PMID: 22777415.
7. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer*. 1973;31(3):600-5. doi: 10.1002/1097-0142(197303)31:3<600::aid-cnrcr2820310316>3.0.co;2-0. PMID: 4693587.
8. Fletcher C. Tumors of the Thyroid and Parathyroid Gland. *Diagnostic Histopathology of Tumors 4ta ed*. 2013. Capitulo 18. Vol. 2. Pagina 1273. Saunders
9. Ferraro V, Sgaramella LI, Di Meo G, Prete FP, Logoluso F, Minerva F, et al. Current concepts in parathyroid carcinoma: a single Centre experience. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(Suppl 1):46. doi: 10.1186/s12902-019-0368-1. PMID: 31142320; PMCID: PMC6541564.
10. Pellitteri PK. Surgical management of parathyroid carcinoma. *Operative Techniques in Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2016;27(3):145-51. <https://doi.org/10.1016/j.otot.2016.06.007>.
11. Long KL, Sippel RS. Current and future treatments for parathyroid carcinoma. *Int. J Endocr Oncology* 2018;5:IJE06. doi: 10.2217/ije-2017-0011.
12. van der Zwan JM, Mallone S, van Dijk B, Bielska-Lasota M, Otter R, Foschi R, et al. Carcinoma of endocrine organs: results of the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2012;48(13):1923-31. doi: 10.1016/j.ejca.2012.01.029. Epub 2012 Feb 21. PMID: 22361014.
13. Rocha A L, Suazo L C, González P M, Lee Ch K, Rossel D G. Hiperparatiroidismo primario y cáncer de paratiroides: Caso Clínico. *Rev Chil Cir* [Internet]. 2010;62(5):512-5. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-40262010000500016&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262010000500016&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262010000500016>.
14. Cabané TP, Gac EP, Araya CD, Amat VJ, Rodríguez F, Moyano S, et al. Detección inmunohistoquímica de parafibromina en patología de paratiroides. *Rev Chil Cir* [Internet]. 2013;(1):20-4. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-40262013000100004&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262013000100004&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262013000100004>.
15. Kassahun WT, Jonas S. Focus on parathyroid carcinoma. *Int J Surg*. 2011;9(1):13-9. doi: 10.1016/j.ijssu.2010.09.003. Epub 2010 Sep 30. PMID: 20887820.
16. Schaapveld M, Jorna FH, Aben KK, Haak HR, Plukker JT, Links TP. Incidence and prognosis of parathyroid gland carcinoma: a population-based study in The Netherlands estimating the preoperative diagnosis. *Am J Surg*. 2011;202(5):590-7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.09.025. Epub 2011 Aug 20. PMID: 21861982.
17. Dudney WC, Bodenner D, Stack BC Jr. Parathyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(2):441-53, xi. doi: 10.1016/j.otc.2010.01.011. PMID: 20510726.
18. El-Hajj Fuleihan G, Arnold A. Parathyroid carcinoma. 2023; Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/parathyroid-carcinoma>. Acceso: 01 Diciembre, 2023
19. Morris MA, Saboury B, Ahlman M, Malayeri AA, Jones EC, Chen CC, et al. Parathyroid Imaging: Past, Present, and Future. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:760419. doi: 10.3389/fendo.2021.760419. PMID: 35283807; PMCID: PMC8914059.
20. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid Carcinoma. *Front Horm Res*. 2019;51:63-76. doi: 10.1159/000491039. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30641523.
21. Howell VM, Gill A, Clarkson A, Nelson AE, Dunne R, Delbridge LW, 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(2):434-41. doi: 10.1210/jc.2008-1740. Epub 2008 Nov 18. PMID: 19017757.
22. Silva-Figueroa AM, Bassett R Jr, Christakis I, Moreno P, Clarke CN, Busaidy NL, et al. Using a Novel Diagnostic Nomogram to Differentiate Malignant from Benign Parathyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2019;30(4):285-96. doi: 10.1007/s12022-019-09592-3. PMID: 31734935.
23. Goswamy J, Lei M, Simo R. Parathyroid carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;24(2):155-62. doi: 10.1097/MOO.0000000000000234. PMID: 26771263.
24. Cabané P, Gac P, Alvo A, Rodriguez F, Sanhueza ME, Araya D, et al. Mediastinal parathyroid carcinoma in a patient with chronic kidney disease in hemodialysis. *Endocrinol Metab Int J*. 2016;3(3):47-50. Doi: 10.15406/emij.2016.03.00047
25. Hsu KT, Sippel RS, Chen H, Schneider DF. Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? *Surgery* 2014;156(6):1336-41; discussion 1341. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.005. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25456903; PMCID: PMC4254726.
26. Asare EA, Sturgeon C, Winchester DJ, Liu L, Palis B, Perrier ND, et al. Parathyroid Carcinoma: An Update on Treatment Outcomes and Prognostic Factors from the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):3990-5. doi: 10.1245/s10434-015-4672-3. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26077914.
27. Li X, Tufano RP, Russell JO, Yan L, Xiao J, Li Y, et al. Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation for the Treatment of Primary Hyperparathyroidism: An Efficacy and Safety Study. *Endocr Pract*. 2021;27(12):1205-11. doi: 10.1016/j.eprac.2021.07.012. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34311118.
28. Alharbi N, Asa SL, Szybowska M, Kim RH, Ezzat S. Intrathyroidal Parathyroid Carcinoma: An Atypical Thyroid Lesion. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:641. doi: 10.3389/fendo.2018.00641. PMID: 30455668; PMCID: PMC6230986.
29. Benali K, Aarab J, Benmessaoud H, Nourredine A, Majjaoui SE, Kacemi HE, et al. Intrathyroidal parathyroid carcinoma: a case report and literature review. *Radiat Oncol J*. 2021;39(2):145-51. doi: 10.3857/roj.2020.01060. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33857367; PMCID: PMC8497858.

30. Dagang DJ, Gutierrez JB, Sandoval MA, Lantion-Ang FL. Multiple brown tumours from parathyroid carcinoma. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016215961. doi: 10.1136/bcr-2016-215961. PMID: 27358103; PMCID: PMC4932410.
31. De Falco N, Santangelo G, Chirico F, Cangiano A, Sommella MG, Cosenza A, et al. Synchronous intrathyroidal parathyroid carcinoma and thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):60. doi: 10.1186/s12902-021-00724-7. PMID: 33827539; PMCID: PMC8028146.
32. Lam-Chung CE, Rodríguez-Orihuela DL, Anda González J, Gamboa-Domínguez A. An Unusual Simultaneous Existence of Parathyroid Carcinoma and Papillary Thyroid Carcinoma: Case Report and Review of Literature. *Case Rep Endocrinol.* 2020;2020:2128093. doi: 10.1155/2020/2128093. PMID: 32292610; PMCID: PMC7150727.
33. Won HR, Kang JY, Lee IH, Kim JM, Chang JW, Koo BS. Parathyroid carcinoma arising from auto-transplanted parathyroid tissue after Total Parathyroidectomy in chronic kidney disease patient: a case report. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):414. doi: 10.1186/s12882-019-1606-5. PMID: 31730449; PMCID: PMC6858716.
34. Wang P, Xue S, Wang S, Lv Z, Meng X, Wang G, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of parathyroid carcinoma: A retrospective review of 234 cases. *Oncol Lett.* 2017;14(6):7276-82. doi: 10.3892/ol.2017.7076. Epub 2017 Sep 27. PMID: 29344163; PMCID: PMC5754841.
35. Talat N, Schulte KM. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(8):2156-74. doi: 10.1245/s10434-010-1003-6. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20221704.
36. Cabané P. Cáncer de Paratiroides. *Protocolos en Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello* 2ª ed. 2019. Capítulo 103. Página 230. ISBN: 978-84-17194-93-2
37. Karakas E, Waldmann J, Feldmann G, Schlosser K, König A, Ramaswamy A, et al. Epithelial-mesenchymal transition in parathyroid neoplasms. In: Schumpelick, V., Bruch, H.P., Schackert, H.K. (eds) *Chirurgisches Forum und DGAV Forum* 2009. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, vol 38. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-00625-8\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-642-00625-8_16)
38. Fuenzalida Mery L, Contreras Muñoz H, Cabané Toledo P. Marcadores De Cáncer Stem Cells Y Transición Epitelio Mesenquimal Como Factores De Agresividad Y Progresión En Pacientes Jóvenes Con Cáncer De Tiroides. *Rev Cir.* 2023;76(3). Disponible en: doi:10.35687/s2452-454920240031909 [Accessed 8 dic. 2023].