



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO PER LA GESTIONE CLINICA DEL CARCINOMA PARATIROIDEO

Comitato estensore:

Desiré Deandreis, Roberto Garberoglio, Laura Gianotti, Corrado Lauro, Massimo Procopio,
Francesco Quaglino, Marco Volante,

Approvato dal Gruppo di Studio sui Tumori della Tiroide e delle Ghiandole Endocrine

Partecipanti:

Paolo Aluffi Valletti, Emanuela Arvat, Andrea Borasi, Maurizio Bossotti, Fabio Bramardi, Arianna Busti, Michele Camandona, Flora Cesario, Luca Cestino, Enrica Ciccarelli, Desiré Deandreis, William Di Natale, Ornella Fossati, Paolo Fracchia, Enrico Gabellieri, Marco Gallo, Cristina Gottero, Silvia Grottoli, Chiara Guglielmetti, Corrado Lauro, Lucia Leva, Paolo Piero Limone, Francesca Maletta, Maria Grazia Mauri, Anna Nelva, Tiziana Nescis, Salvatore Oleandri, Luigi Oragano, Fabio Orlandi, Loredana Pagano, Micaela Pellegrino, Riccardo Emanuele Pellerito, Anna Pia, Alessandro Piovesan, Roberta Poli, Elena Pomposelli, Francesco Quaglino, Paola Razzore, Paola Riella, Lodovico Rosato, Claudio Rossi, Maria Scatolini, Monica Suppo, Massimo Terzolo, Silvana Ungari, Marco Volante, Remo Zanchetta

INTRODUZIONE

Il carcinoma paratiroideo (CP) è una neoplasia rara ed è la meno frequente tra le neoplasie endocrine, rappresentando meno dell'1% dei casi di iperparatiroidismo primario (PHPT).

Il CP si presenta generalmente in forma sporadica e sono rare le forme nell'ambito dell'iperparatiroidismo familiare, vale a dire la sindrome da iperparatiroidismo-tumore della mandibola (HPT-JT) e la neoplasia endocrina multipla tipo 1 (MEN1). Mentre per il PHPT benigno c'è una predominanza di incidenza nel sesso femminile (3-4: 1), il CP colpisce in modo equivalente entrambi i sessi.

L'età media alla diagnosi dei pazienti con CP (50 anni) è di circa 10 anni più giovane di quella dei pazienti con PHPT benigno.

Le manifestazioni cliniche sono dovute principalmente alla eccessiva secrezione di PTH e alla conseguente ipercalcemia piuttosto che all'effetto compressivo o invasività locale della massa tumorale. Il quadro clinico è caratterizzato pertanto dai segni e sintomi dell'ipercalcemia e da manifestazioni a carico degli organi bersaglio che includono nefrolitiasi, nefrocalcosi, insufficienza renale, osteite fibroso-cistica, alterazioni ECG-grafiche quali intervallo Q-T corto con aritmie cardiache ventricolari, disfunzione neurocognitiva e neuropsichiatrica, pancreatite acuta. Raramente, i pazienti con CP mostrano normali livelli di calcio sierico e di PTH (CP non funzionanti di cui sono riportati in letteratura meno di 50 casi) e manifestano sintomi locali quali tumefazione cervicale, raucedine, disfagia e dispnea. In tali casi è spesso difficile la diagnosi differenziale con i tumori della tiroide.

Altrettanto difficile è per il medico distinguere il CP dall'adenoma paratiroideo (PA). Data la mancanza di caratteristiche biochimiche e cliniche specifiche, il CP è difficile da diagnosticare prima dell'intervento e molto spesso viene diagnosticato dopo l'intervento all'esame istologico o quando sono evidenti metastasi a distanza o quando la malattia si ripresenta. Il trattamento di scelta è la resezione allargata del tumore, che è raccomandata quando si sospetta un CP. Questo approccio chirurgico consente la massima probabilità di una cura definitiva.

Nel 70% dei casi circa di CP è presente una mutazione somatica del gene CDC73 noto anche come HRPT2, e in un terzo di tali casi la mutazione è germinale.

In questa ultima evenienza i test genetici consentiranno di identificare i parenti di primo grado asintomatici portatori di tale mutazione ed a rischio di sviluppare il CP.

DIAGNOSI

Quadro clinico

Le manifestazioni cliniche del CP sono simili a quelle del PHPT benigno, anche se la presenza di ipercalcemia moderata-grave ed il severo coinvolgimento renale e osseo dominano il quadro clinico nei pazienti con CP. E' di fondamentale importanza porre il sospetto di CP alla valutazione del paziente poiché può guidare l'estensione dell'intervento chirurgico iniziale che rappresenta il principale fattore determinante della cura definitiva.

Gli indizi clinici che potrebbero sollevare il sospetto di CP sono la presenza di una massa cervicale palpabile associata a disfonia da paralisi del nervo laringeo, il concomitante danno renale (nefrocalinosi, nefrolitiasi, insufficienza renale) ed osseo (osteite fibroso-cistica, riassorbimento subperiostale, quadro radiografico della teca cranica a "sale e pepe") in modo particolare se si tratta di un paziente di sesso maschile.

Il CP dovrebbe essere sospettato anche nei pazienti che presentano una manifestazione di iperparatiroidismo primario acuto, una condizione caratterizzata da ipercalcemia severa e livelli di PTH notevolmente elevati. Il CP non funzionante si verifica raramente nei pazienti della sesta o settima decade di vita.

Il quadro clinico è caratterizzato da sintomi causati da compressione/invasione delle strutture adiacenti e può essere erroneamente diagnosticato come carcinoma tiroideo o timico.

Quadro laboratoristico

La maggior parte dei pazienti con CP mostra livelli notevolmente elevati di calcio (> 14-15 mg / dl) e di PTH (3-10 volte sopra il limite superiore di normalità) anche se per entrambi i parametri non è stata identificata una sicura soglia indicativa di malignità.

La presenza combinata di calcio sierico notevolmente elevato [> 12 mg/dl (> 3 mmol/l)] ed una lesione paratiroidea di dimensioni considerevoli (> 3 cm) [(la cosiddetta regola $>3 + > 3$)] dovrebbe sollevare il sospetto di CP. Una piccola percentuale di pazienti con CP funzionante presenta calcemia normale a fronte concentrazioni sieriche aumentate di PTH.

I livelli di fosfatasi alcalina sono generalmente elevati e la fosfatemia è nel range basso della normalità o francamente ridotta.

Altri parametri di laboratorio che possono essere di ausilio nella diagnosi di CP sono la rilevazione di un frammento PTH N-terminale, distinto dalla molecola intatta del PTH 1-84, riconosciuta dai metodi immunologici di dosaggio di terza generazione, ma non della seconda generazione.

Un rapporto tra la concentrazione sierica di PTH misurato con metodiche di terza e seconda generazione > 1 è stato trovato nella maggior parte dei pazienti con CP avanzato, con una sensibilità diagnostica e specificità per CP del 83.3 e 100%, rispettivamente.

Inoltre, nei pazienti con CP sono stati osservati livelli elevati sia sierici sia urinari di hCG e delle sue isoforme iperglicosilate.

La loro determinazione potrebbe essere utile per la diagnosi differenziale con PA, il monitoraggio di pazienti selezionati, la predizione della frattura dell'anca e della mortalità nel CP.

Imaging radiologico (eco/TC/RMN)

Per l'esame ecografico vengono utilizzate sonde lineari, di piccole dimensioni per meglio farle aderire senza artefatti alle regioni basali paragiugulari; la frequenza è compresa fra 7,5 e 13 MHz e con la possibilità di utilizzare l'ecocolor-doppler.

Lo studio del paziente con sospetto di carcinoma della paratiroide inizia con la valutazione ecografica della regione cervicale anteriore, a livello della loggia tiroidea, con sezioni trasversali che vanno dallo spazio paraioideo fino al giugulo e con sezioni sagittali dalla carotide verso l'asse tracheale mediano.

Nella maggior parte dei casi la lesione paratiroidea si localizza posteriormente alla fascia ghiandolare tiroidea, a livello dell'espansione laterale del legamento posteriore della tiroide, che appare come una sottile linea iperecogena sottesa fra la fascia ghiandolare tiroidea e la fascia del modulo vascolare, a ridosso dell'arteria tiroidea inferiore, nella regione iuxta ghiandolare tiroidea.

L'aspetto ecografico dell'adenoma paratiroideo è rappresentato da una formazione nodulare solida, chiaramente ipoecogena, grossolanamente ovalare col diametro maggiore cranio caudale, clivabile dal parenchima tiroideo e da esso di solito separato dalla lamina iperecogena della capsula.

L'adenoma paratiroide può presentare una ampia variabilità di dimensioni, di forma e di struttura; possiamo osservare aree liquide, in misura tale da configurare talora una vera e propria formazione cistica. In alcuni casi si osservano piccole areole iperecogene possibile espressione di calcificazioni.

Il carcinoma della paratiroide appare di solito di grosse dimensioni (3-4 cm di diametro), di forma globosa con struttura generalmente ipoecogena piuttosto disomogena.

I margini, irregolari, frequentemente presentano una spessa pseudocapsula con evidenti segni di infiltrazione del parenchima tiroideo. Sono stati descritti casi con segni di involuzione cistica del tumore anche molto rilevante.

Tali reperti sono rarissimi e sono ancora più rari i casi di tumore non funzionante; tali elementi possono indurre l'ecografista a sottostimare il quadro.

Lo studio ecocolor Doppler della vascolarizzazione può fornire utili informazioni ai fini di una possibile diagnosi differenziale: la lesione paratiroidea non ha un quadro vascolare tipico, ma in genere si caratterizza per una evidente vascolarizzazione intranodale distribuita in modo irregolare.



FIG. 1 Ecografia: massa localizzata nella sede tipica della paratiroide basale destra. E' caratterizzata da struttura mista con componente solida ipoecogena e margini regolari ed ispessiti.

Istologia: neoplasia cistica di ghiandola paratiroide con spessa capsula, tralci fibrosi e focale infiltrazione capsulare.

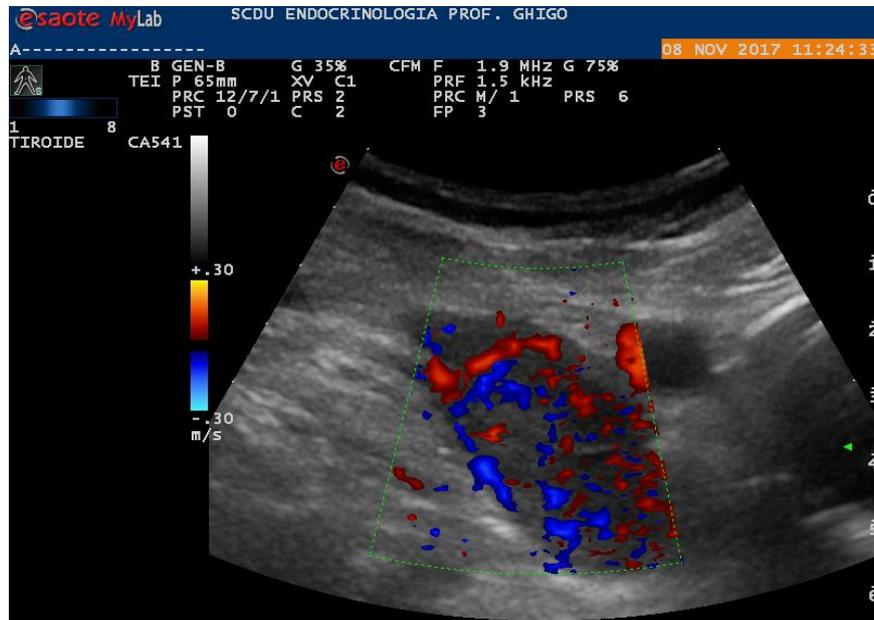


FIG. 2 Ecografia: massa localizzata in sede atipica, paragiugulare destra, caratterizzata da struttura solida, ipoecogena con margini irregolari, sfumati. E' presente intensa vascolarizzazione intranodale.

Istologia: neoplasia paratiroide con focale invasione capsulare ed indici di proliferazione alti.

Possono essere presenti al momento dell'ecografia, linfonodi locoregionali metastatici visibili con l'ecografia ed evidenziati a livello del comparto centrale e nei livelli più laterali. Da alcuni autori sono state descritte metastasi linfonodali insorte anche a distanza di molti anni.

Dobbiamo ricordare che nel caso di un adenoma e meno probabilmente per un carcinoma della paratiroide, l'ecografia può dare anche falsi positivi.

Un grosso linfonodo patologico del comparto centrale, in particolar modo un linfonodo ricorrentiale, può essere confuso con una paratiroide patologica, così pure un nodo tiroideo molto alterato morfologicamente o un voluminoso pseudonodo in tiroidite autoimmune con sviluppo esofitico rispetto al profilo della ghiandola, possono essere interpretati come una patologia paratiroidea.

Seppure più raramente masse cervicali di altra natura (per esempio schwannomi) possano essere confusi con un carcinoma sebbene siano facilmente clivabili dalla tiroide.

C'è anche chi (Unlütürk U) ha provato ad utilizzare la sonoelastografia per evidenziare ipotetici segni di rigidità utili ad individuare le paratiroidi; dal suo lavoro emerge solo come gli adenomi siano più rigidi rispetto alla iperplasia.

La nostra esperienza sonoelastografica su un solo caso di carcinoma ha evidenziato rigidità del tessuto.

La sensibilità dell'ecografia nelle patologie della paratiroide varia da 67-96% con valore predittivo positivo di 89,7-97%. Sensibilità e valore predittivo positivo diminuiscono in caso di patologia tiroidea nodulare associata.

Per la rarità del carcinoma della paratiroide non si è in grado di definire dati specifici di affidabilità della metodica in tale ambito.

Anche nell'ambito della patologia paratiroidea, l'ecografia è l'indagine strumentale che permette l'esecuzione di agobiopsie ecoguidate.

Nel caso di ecografia per un sospetto neoplastico paratiroideo, sappiamo che l'indagine citologica è gravata da limitazioni interpretative, inoltre molte voci definiscono tale manovra pericolosa per la possibilità di rottura della pseudocapsula della neoplasia con conseguente diffusione della malattia; tecnica pertanto non consigliabile.

Diverso l'atteggiamento diagnostico, nel caso in cui clinicamente non vi sia un sospetto neoplastico chiaro, pertanto possa essere necessaria una diagnosi differenziale con patologia tiroidea o linfonodale.

Molti autori in questa situazione attribuiscono alla FNAB ecoguidata con ago sottile (22-23 G) un alto valore predittivo e un basso rischio.

In tali casi si effettua anche il dosaggio del PTH su eluato, tecnica sicura ed economica utile a confermare l'identificazione della massa paratiroidea (International Workshop di Orlando 2008).

Nel carcinoma paratiroideo la TC e la RMN sono di solito impiegate per valutare i rapporti della massa con le strutture circostanti, individuare metastasi linfonodali, localizzazioni polmonari o ossee.

La qualità della TC e ancora di più della RM in termini di risoluzione d'immagini, associata alla modalità tridimensionale, possono permettere al chirurgo di pianificare con buona precisione l'intervento chirurgico.

Anche la TC e la RM però hanno limitazioni oggettive; sono limitate dalla difficoltà nella diagnosi differenziale con le strutture anatomiche che possono avere una densità strutturale simile alla paratiroide patologica e dagli artefatti.

Noduli tiroidei e linfonodi possono apparire come paratiroidi aumentate di volume; considerando che in assoluto la risoluzione spaziale della RM nelle sedi tipiche del collo è inferiore rispetto a quella dell'ecografia e pertanto ghiandole di piccole dimensioni possono sfuggire alla RM.

Le tecniche di localizzazione invasive, quali l'arteriografia e il cateterismo venoso selettivo per il PTH, sono indicate solo quando gli studi non invasivi non hanno avuto successo.

BIBLIOGRAFIA

1. Davies M, Fraser WD and Hosking DJ The Management of primary hyperparathyroidism *Clinical Endocrinology* 2002; (57) 145-155.
2. Presurgical setting of secondary hyperparathyroidism using high-resolution sonography and color Doppler. Meola M, Petrucci I, Calliada F, Barsotti M, Puccini M, Grosso M, Barsotti G. *Ultraschall Med.* 2011 Jan;32Suppl 1:S74-82.
3. The Role of Ultrasound Elastography in Preoperative Localization of Parathyroid Lesions: A New Assisting Method to Preoperative Parathyroid Ultrasonography. Unlütürk U, Erdoğan MF, Demir O, Culha C, Güllü S, Başkal N. *Clin Endocrinol* 2011 Sep 29.
4. Weber "Ct and MR in thyroid and parathyroid gland" *Radiol North Am* 2000.
5. Tsoli M¹, Angelousi A¹, Rontogianni D², Stratakis C³, Kaltsas G¹. Atypical manifestation of parathyroid carcinoma with late-onset distant metastases. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017 Oct 28;2017. pii: 17-0106.
6. Araujo Castro M¹, López AA¹, Fragueiro LM², García NP¹. Giant parathyroid adenoma: differential aspects compared to parathyroid carcinoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017 May 6;2017. pii: 17-0041.
7. Cho M¹, Oweity T¹, Brandler TC¹, Fried K², Levine P¹. Distinguishing parathyroid and thyroid lesions on ultrasound-guided fine-needle aspiration: A correlation of clinical data, ancillary studies, and molecular analysis. *Cancer Cytopathol.* 2017 Sep;125(9):674-682.
8. Cocorullo G, Scerrino G, Melfa G, Raspanti C, Rotolo G, Mannino V, Richiusa P, Cabibi D, Giannone AG, Porrello C, Gulotta G. Non-functioning parathyroid cystic tumour: malignant or not? Report of a case. *G Chir.* 2017 Sep-Oct;38(5):243-249.

9. Christakis I¹, Vu T², Chuang HH³, Fellman B⁴, Figueroa AMS¹, Williams MD⁵, Busaidy NL⁶, Perrier ND⁷. The diagnostic accuracy of neck ultrasound, 4D-Computed tomography and sestamibi imaging in parathyroid carcinoma. Eur J Radiol. 2017 Oct;95:82-88.

Imaging medico-nucleare

Le tecniche di imaging medico nucleari a disposizione in routine clinica che possono essere utilizzate per lo studio del carcinoma paratiroideo includono la scintigrafia paratiroidea con ^{99m}Tc-Sesta MIBI (metossi-isobutilisonitrile) e la ¹⁸F-FDG PET/CT.

La scintigrafia paratiroidea con ^{99m}Tc-MIBI è attualmente la procedura di scelta per l'identificazione pre-operatoria di una o più paratiroidi iperfunzionanti in caso di un quadro di iperparatiroidismo primitivo.

Nella diagnosi iniziale di carcinoma paratiroideo pochi dati riguardanti la performance diagnostica dell'imaging con ^{99m}Tc-sestaMIBI sono attualmente disponibili in letteratura.

E' possibile eseguire una scintigrafia planare mirata alla regione del collo con la tecnica a doppio tracciante (Tc99m Sesta MIBI per l'imaging paratiroideo e Tecnezio 99m per l'imaging tiroideo) sia con tecnica a singolo tracciante (Tc99m SestaMIBI con studio del wash out nel tempo alle immagini precoci a 15 minuti e tardive a 2 ore dopo somministrazione del tracciante).

Entrambe le metodiche presentano una sensibilità all'incirca dell'80% nei casi di iperparatiroidismo, anche se in alcuni studi una migliore accuratezza diagnostica è stata riportata per la tecnica a doppio tracciante (1).

Per migliorare l'accuratezza diagnostica dell'esame è indicato eseguire un'immagine tomografica SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) o SPECT/CT della regione cervicale al fine di ridurre i casi falsi negativi alle immagini planari.

Tale metodica ibrida presenta una sensibilità all'incirca del 95% nei casi di iperparatiroidismo sostenuto da adenoma (1) con benefici maggiori in pazienti con adenomi ectopici, soprattutto mediastinici, sia in pazienti precedentemente sottoposti a chirurgia del collo, ma anche nella ricerca di adenomi di piccole dimensioni, in caso di compresenza di gozzo multinodulare e per la caratterizzazione di lesioni falsamente positive (1).

I dati limitati riguardanti il carcinoma paratiroideo mostrano nel contesto della valutazione iniziale in fase diagnostica una sensibilità e accuratezza diagnostica della ^{99m}Tc -sestaMIBI SPECT/CT all'incirca dell'80%, ma le performances migliori vengono raggiunte attraverso l'associazione con altre tecniche di imaging quali l'ecografia e la TC del collo 4D (2).

Se la Scintigrafia con ^{99m}Tc -sestaMIBI permette di mostrare una captazione del tracciante da parte della lesione paratiroidea anche carcinomatosa e permette di identificare eventuale tessuto carcinomatoso in sede ectopica non vi sono però chiari parametri scintigrafici che permettano una reale diagnosi differenziale pre-operatoria tra carcinoma paratiroideo o eventuale adenoma sulla base del solo imaging.

In caso di sospetto clinico di carcinoma paratiroideo in presenza di elevati valori di Paratormone si può eseguire un'acquisizione total body con ^{99m}Tc -sestaMIBI nell'eventualità di identificare captazioni extra-cervicali da parte di lesioni a distanza misconosciute.

Anche altri traccianti PET sono stati valutati per la diagnostica del carcinoma paratiroideo quali la ^{11}C -metionina e la ^{18}F -colina PET/TC già in corso di valutazione in innumerevoli studi nell'ambito dell'iperparatiroidismo primitivo, ma non sono ancora validati nell'utilizzo clinico (5-8).

Studi con un campione più numeroso di pazienti saranno necessari per confermare i promettenti dati preliminari presenti in letteratura e confermare o meno l'interesse di tali metodiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Spanu A, Schillaci O, Piras B, Madeddu G. SPECT/CT in hyperparathyroidism. *Clin Transl Imaging*. 2014;2(6):537–55.
2. Christakis I, Vu T, Chuang HH, Fellman B, Silva-Figueroa AM, Williams MD, et al. The diagnostic accuracy of neck ultrasound, 4D-Computed tomography and sestamibi imaging in parathyroid carcinoma. *Eur J Radiol* [Internet]. Elsevier; 2017;95(March):82–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.07.026>.
3. Evangelista L, Sorgato N, Torresan F, Boschin IM, Pennelli G, Saladini G, et al. FDG-PET/CT and parathyroid carcinoma: Review of literature and illustrative case series. *World J Clin Oncol*. 2011;2(10):348–54.
4. Neumann D, Esselstyn C, Kim E. Recurrent postoperative parathyroid carcinoma: FDG-PET and sestamibi-SPECT findings. *J Nucl Med*. 1996;37:2000–1.

5. Quak E, Blanchard D, Houdu B, L et al. F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Apr;45(4):658-666.
6. Deandreis D, Terroir M, Al Ghuzlan A, Berdelou A, Lacroix L, Bidault F, et al. 18Fluorocholine PET/CT in parathyroid carcinoma: a new tool for disease staging? Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(12):1941–2.
7. Hatzl M, Röper-Kelmayr JC, Fellner FA, Gabriel M. 18F-fluorocholine, 18F-FDG, and 18F-fluoroethyl tyrosine PET/CT in parathyroid cancer. Clin Nucl Med. 2017;42(6):448–50.
8. Weber T, Gottstein M, Schwenzer S, Beer A, Luster M. Is C-11 Methionine PET/CT Able to Localise Sestamibi-Negative Parathyroid Adenomas? World J Surg. Springer International Publishing; 2017;41(4):980–5.

Anatomia Patologica e Genetica

1) Carcinoma paratiroideo

Definizione di carcinoma paratiroideo sec. Classificazione WHO 2017 (codici ICD-O 8140/3) (Lloyd 2017).

Il carcinoma paratiroideo è una neoplasia maligna che deriva dalle cellule endocrine paratiroidi.

Caratteristiche macroscopiche

Può insorgere in qualsiasi ghiandola paratiroidea ed in una varietà di altre sedi a livello del collo, dello spazio retro-esofageo, del mediastino, del timo e della tiroide, ovvero ovunque vi sia localizzazione di tessuto paratiroideo.

L'aspetto macroscopico può essere variabile e non sempre indicativo di sospetto di neoplasia maligna. L'assenza pertanto di caratteristiche macroscopiche di sospetto non esclude l'ipotesi di un carcinoma. Caratteristiche paradigmatiche sono un aspetto scarsamente circoscritto, con demarcazione capsulare incompleta o assente, e l'aderenza a strutture circostanti quali i tessuti molli del collo o il parenchima tiroideo adiacente.

La presenza di necrosi macroscopicamente evidente è un criterio di sospetto importante ma poco frequente. La dimensione è generalmente maggiore rispetto all'adenoma, ma il diametro non è di per se un criterio unico e non vi sono soglie specifiche dimensionali, potendo anche il peso variare da 1,5 a oltre 50 grammi. La superficie di taglio è per lo più rosea o biancastra, con una consistenza aumentata dovuta alla fibrosi spesso associata.

Caratteristiche microscopiche

Criteri maggiori: la diagnosi di carcinoma va ristretta ai casi con segni morfologici inequivocabili di malignità, quali invasione di strutture/tessuti circostanti, invasione vascolare di vasi capsulari o extracapsulari, invasione degli spazi perineurali o documentata presenza di metastasi.

La definizione di invasione vascolare segue le stesse regole che si applicano per i tumori ad architettura follicolare della tiroide (almeno parziale adesione alla parete vascolare da parte di gruppi di cellule neoplasiche vitali, e materiale fibrinico associato).

Criteri minori: il carcinoma paratiroideo si associa spesso ad altre caratteristiche morfologiche che non sono da sole indicative di malignità, quali la presenza di bande fibrose ed ipercellularità. L'atipia citologica può essere presente ma in molti casi l'aspetto citologico è sovrapponibile all'adenoma.

La presenza di macro-nucleoli e di necrosi coagulativa è fortemente indicativa di carcinoma, ma tali reperti sono infrequenti e perciò rappresentano parametri poco sensibili. Il riscontro di figure mitotiche è presente nella gran parte dei casi ma non è esclusivo delle forme maligne.

Un indice mitotico > 5 mitosi $\times 10$ HPF è associato ad un comportamento più aggressivo, ma non rappresenta una soglia numerica definizionale.

La presenza di mitosi atipiche è fortemente suggestiva per una forma di carcinoma, anche se non può essere considerata un criterio esclusivo.

Varianti morfologiche:

oncocitica: i criteri diagnostici di malignità sono i medesimi del carcinoma paratiroideo non-oncocitico (Erickson 2002); la variante è caratterizzata da una predominante componente di cellule ossifile (oncocitiche) le cui caratteristiche morfologiche ed ultrastrutturali sono in tutto e per tutto comuni alle cellule ossifile tiroidee;

carcinosarcoma: associato allo sviluppo di una componente sarcomatosa ed ad un comportamento clinico particolarmente aggressivo (Nacamuli 2002).

Metodiche ancillari

L'utilizzo di metodiche ancillari è di ausilio nei due principali contesti di diagnosi differenziale, la determinazione della natura paratiroidea della lesione e il supporto ad una diagnosi di malignità. Mentre nel primo caso vi è una forte raccomandazione al suo utilizzo ogni qualvolta l'origine tessutale sia da confermare, nel secondo caso ne è consigliabile l'uso come elemento di informazione aggiuntivo ma con la corretta e critica valutazione dei vantaggi e dei limiti.

Nel primo caso sono utilizzati marcatori ormonali quali il paratormone, che è positivo - per quanto in modo eterogeneo - in tutti i carcinomi.

Ove non disponibile, si può determinare la natura neuroendocrina della lesione utilizzando marcatori di linea quali cromogranina A e sinaptofisina, ed è molto utile il fattore di trascrizione GATA-3, costitutivamente espresso dalle cellule paratiroidee normali e neoplastiche (Ordenez 2014). Il pannello di marcatori “negativi” deve essere costruito a seconda del contesto specifico (ad esempio verso una natura tiroidea follicolare, utili tireoglobulina e TTF-1).

Rispetto al supporto in una diagnosi di malignità sono utili marcatori di proliferazione quali essenzialmente Ki-67. Tuttavia, per quanto in media il carcinoma sia maggiormente proliferante rispetto all'adenoma (6-8,4% rispetto a <4%) non vi è un cut-off predefinito in grado di supportare da solo una diagnosi di carcinoma o escluderla, similmente a quanto descritto per l'indice mitotico. Altri marcatori di proliferazione, quali p27 ed altre tipi di cicline o regolatori del ciclo cellulare, sono stati proposti in letteratura ma non sufficientemente validati da essere raccomandati. Lo stesso vale per altre molecole quali galectina-3 e PGP 9.5, che risultano sovra-esprese nei carcinomi ma ad oggi studiate solo in piccole serie di casi (Erickson 2018).

Il gene *CDC73* è inattivato in neoplasie paratiroidee sia in forma germinale sia somatica. Delle mutazioni germinale associate a patologia familiare si discuterà in seguito.

Per quanto riguarda la patologia sporadica, mutazioni di *CDC73* sono presenti in forma somatica nel 75% dei carcinomi sporadici, mentre sono molto meno frequenti negli adenomi. Il gene *CDC73* (in passato chiamato anche *HRPT2*) codifica per la proteina parafibromina, la cui perdita di espressione nucleare valutata in immunohistochimica correla con la presenza di mutazione. Numerosi studi hanno quindi proposto un valore diagnostico della immunohistochimica per parafibromina nel riconoscimento delle forme maligne di neoplasia paratiroidea.

In una recente meta-analisi su 202 pazienti con neoplasia paratiroidea, il valore di sensibilità ha mostrato una variabilità tra il 29 e il 100% (“pooled” stimata nel 68%; 95% CI: 49-82%) mentre la specificità varia tra il 61 ed il 100% (“pooled” stimata nel 95%; 95% CI: 85-98%).

Limiti all'utilizzo di questa metodica sono ad oggi la scarsa standardizzazione e la variabilità di marcatura dipendente dal clone anticorpale utilizzato per il riconoscimento della proteina.

Grading e staging

Non è previsto un sistema di grading del carcinoma paratiroideo. La classificazione AJCC 2017 propone un grading diviso in basso e alto grado basato unicamente su caratteri citologici nucleari che non ha riscontro in dati di validazione di letteratura, pertanto non è ad oggi raccomandato.

La stadiazione pTNM è stata proposta per la prima volta nel sistema AJCC 2017 ed è qui di seguito riportata.

| categoria T | Criterio |
|-------------|---|
| Tx | tumore primitivo non definibile |
| T0 | non evidenza di tumore primitivo |
| Tis | adenoma atipico (neoplasia ad incerto potenziale di malignità) |
| T1 | localizzato alla ghiandola paratiroide con estensione limitata ai tessuti molli peri-ghiandolari |
| T2 | invasione diretta del parenchima tiroideo |
| T3 | estensione diretta al nervo laringeo ricorrente, all'esofago, alla trachea, al muscolo scheletrico, ai linfonodi adiacenti, al timo |
| T4 | invasione diretta di strutture vascolari maggiori o della colonna vertebrale |

| categoria N | Criterio |
|-------------|--|
| Nx | stato dei linfonodi regionali non definibile |
| N0 | assenti metastasi ai linfonodi regionali |
| N1 | presenti metastasi ai linfonodi regionali |
| N1a | metastasi in livello VI o ai superiori mediastinici (livello VII) |
| N1b | metastasi ai linfonodi unilaterali, bilaterali o controlaterali cervicali (livelli I, II, III, IV o V) |

La presenza di metastasi a distanza è definita come M1 senza ulteriori specificazioni.

Caratteristiche patologiche delle forme familiari

A differenza della patologia benigna, il carcinoma paratiroideo è estremamente raro nelle sindromi MEN1 e MEN2.

L'alterazione genetica germinale alla base delle forme più comuni di carcinoma paratiroideo familiare è rappresentata dall'alterazione del gene *CDC73*, che si associa alla sindrome HPT-JT (iperparatiroidismo associato a fibroma ossificante della mascella e più raramente cisti e tumori renali) ed a forme in cui unica manifestazione di malattia è il carcinoma paratiroideo.

Importante considerare, anche in una ottica di diagnosi differenziale, che anche l'adenoma paratiroideo può essere manifestazione clinica di mutazioni germinali di *CDC73*.

Le lesioni paratiroidee nei disordini *CDC73*-correlati non presentano aspetti particolari dal punto di vista anatomo-patologico.

Unici aspetti peculiari sono la maggiore frequenza di aspetti cistici e nella maggioranza dei casi l'interessamento multi ghiandolare, sincrono o metacrono.

La valutazione immunoistochimica della parafibromina quale indagine di screening per evidenziare forme familiari non è ad oggi un test validato nella pratica clinica, ma solo considerato come metodica ancillare diagnostica di forme maligne (vedi paragrafo precedente sulle metodiche ancillari).

Anche in assenza di lesioni fibro-ossee dei mascellari, gli aspetti cistici, la presenza di lesioni multi ghiandolari ed una età precoce di malattia sono aspetti suggestivi di una forma familiare.

Tuttavia, considerato che mutazioni germinali di *CDC73* sono presenti in una quota fino al 20% di casi di carcinoma apparentemente sporadico, si ritiene raccomandabile proporre una valutazione genetica a tutti i pazienti affetti da carcinoma paratiroideo.

2) Adenoma paratiroideo atipico

Definizione di adenoma paratiroideo atipico sec. Classificazione WHO 2017 (nessun codice specifico ICD-O) (Lloyd 2017).

L'adenoma paratiroideo atipico (inquadrabile anche come neoplasia paratiroidea ad incerto potenziale maligno) comprende un gruppo di neoplasie di cellule endocrine paratiroidee che presentano alcuni caratteri del carcinoma paratiroideo ma in assenza di criteri maggiori di malignità.

Caratteristiche macroscopiche

L'aspetto macroscopico è eterogeneo, ma in generale più simile all'adenoma paratiroideo, quindi con l'aderenza (ma in assenza di invasione) a strutture circostanti e presenza di una maggiore demarcazione della lesione. La presenza di fibrosi si associa alla presenza di bande fibrose evidenziabili all'esame microscopico.

Caratteristiche microscopiche

Per definizione, sono assenti i criteri maggiori di malignità descritti per il carcinoma paratiroideo. Tra i reperti microscopici che sostanziano una diagnosi di adenoma atipico vi sono una crescita trabecolare, la presenza di bande fibrose, l'atipia citologica con presenza di nucleoli evidenti ed una incrementata attività mitotica con presenza di occasionali figure mitotiche atipiche, senza però valori soglia definizionali. Può essere di cellule principali o manifestarsi come *variante oncocitica* (ossifila).

Metodiche ancillari

I marcatori utili sono gli stessi descritti per il carcinoma paratiroideo, da intendersi come ausilio ad una caratterizzazione della lesione in presenza di un quadro morfologico coerente. In caso di positività immunohistochimica per CDC73 (parafibromina) la probabilità di ricorrenza di malattia è molto bassa, mentre in caso di negatività (indicativa quindi di presenza di mutazione del gene) il rischio di ricorrenza è del 10% (Kruijff 2014).

Grading e staging

Non è previsto un sistema di grading. La classificazione AJCC 2017 propone di stadiare l'adenoma atipico come pTis (vedi tabella dello staging del carcinoma paratiroideo).

3) Indicazioni all'esame intraoperatorio al congelatore

L'indicazione all'esame intraoperatorio per l'adenoma atipico ed il carcinoma paratiroideo è molto forte, come per la patologia paratiroidea in generale.

L'informatività dell'esame è molto alta soprattutto nella identificazione del tipo di tessuto asportato, quindi per confermare la natura paratiroidea della lesione rispetto ad altri tipi di tessuto (tiroideo, linfonodale, timico, ..).

In considerazione della difficoltà diagnostica in senso classificativo, l'accurata definizione di adenoma atipico o carcinoma paratiroideo in fase preoperatoria è possibile in una minoranza di casi, per cui in assenza di chiari segni di invasività la diagnosi definitiva va differita al materiale fissato in formalina ed incluso.

4) Indicazioni della diagnostica citologica agoaspirativa

Le indicazioni alla esecuzione di un ago aspirato in caso di sospetta lesione paratiroidea sono in linea teorica le stesse dell'esame intraoperatorio.

Anche su campione citologico la definizione del tessuto di origine della lesione (più frequentemente paratiroideo vs tiroideo) è possibile anche su citologico soprattutto con l'ausilio di un appropriato pannello di immunostochimica (vedi specifico paragrafo).

La capacità di fornire indicazioni classificative è invece molto limitata ed una indagine citologica a tal fine è sconsigliabile, anche in considerazione del rischio di insemnamento in caso di carcinoma.

5) Definizione di una linea operativa di campionamento e di refertazione anatomo-patologica

Ad oggi non sono disponibili linee guida di refertazione o campionamento specifiche per la patologia neoplastica della paratiroide (Johnson 2005). Quanto proposto è quindi basato su concetti pratici basati sulla esperienza più che sull'evidenza scientifica.

Esame macroscopico (per ciascun campione inviato):

1. peso (mg);
2. dimensione (in tre dimensioni);
3. aspetto della superficie di taglio: colore, omogeneità o disomogeneità, descrivere se presenti aree di fibrosi o di necrosi, eventuali aspetti cistici associati, emorragia;
4. delimitazione della lesione: se capsulata, se non completamente capsulata ma a crescita espansiva, se a margini infiltrativi;
5. descrizione del rapporto con le strutture adiacenti: estensione macroscopica al connettivo adiposo perighiandolare, al parenchima tiroideo, ad altre strutture;
6. se presente campione di lobectomia tiroidea rifarsi a quanto nella precedente proposta di refertazione del il carcinoma tiroideo differenziato.

Nota di campionamento. La lesione deve sempre essere campionata in toto per sezioni tangenziali. In caso di esecuzione di esame estemporaneo intra-operatorio, se possibile, è consigliabile preservare una parte della lesione dal congelamento per essere fissata direttamente in formalina, a garantire l'ottimale esecuzione di eventuali metodiche ancillari in particolare il Ki-67.

Descrizione microscopica:

Invasione vascolare: se presente, definire il numero di focolai ove possibile sul numero di sezioni esaminate

Invasione capsulare: se assente, presente incompleta o presente completa

Invasione perineurale

Invasione di strutture adiacenti o del connettivo adiposo peri-ghiandolare

Indice mitotico: espresso in 10HPF, ma si raccomanda di valutare almeno 50 campi ad alto ingrandimento; non vi sono specifiche istruzioni nella classificazione WHO sulla definizione del campo ad alto ingrandimento rispetto al diametro di campo del microscopio

Mitosi atipiche

Necrosi: se presente definire se focale o estesa

Bande fibrose

Atipia cellulare: compresa la presenza di macronucleoli

Reperti associati: ad esempio descrivere le caratteristiche di una variante se presente, gli aspetti cistici se presenti, o qualsiasi reperto microscopico considerato di interesse

Indagini complementari effettuate:

Specificare il clone dell'anticorpo utilizzato (ad esempio per CDC73)

Diagnosi:

adenoma atipico o carcinoma

- variante

BIBLIOGRAFIA

1. Erickson LA, Jin L, Papotti M, Lloyd RV. Oxyphil parathyroid carcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 10 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002 Mar;26(3):344-9.
2. Erickson LA, Mete O. Immunohistochemistry in Diagnostic Parathyroid Pathology. *Endocr Pathol.* 2018 Apr 7. doi: 10.1007/s12022-018-9527-6.
3. Johnson SJ, Sheffield EA, McNicol AM. Best practice no 183. Examination of parathyroid gland specimens. *J Clin Pathol.* 2005 Apr;58 (4):338-42.

4. Kruijff S, Sidhu SB, Sywak MS, Gill AJ, Delbridge LW. Negative parafibromin staining predicts malignant behavior in atypical parathyroid adenomas. *Ann Surg Oncol*. 2014 Feb;21(2):426-33.
5. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (eds) WHO classification of tumours of endocrine organs. IARC Press, Lyon, 2017.
6. Nacamuli R, Rumore GJ, Clark G. Parathyroid carcinosarcoma: a previously unreported entity. *Am Surg*. 2002 Oct;68(10):900-3.
7. Ordóñez NG. Value of GATA3 immunostaining in the diagnosis of parathyroid tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2014 Nov-Dec;22(10):756-61.

Terapia

Terapia chirurgica

La tecnica chirurgica prevede la rimozione en bloc senza interruzioni della capsula: la lesione intraoperatoria della capsula ghiandolare provoca una sicura disseminazione locale del carcinoma preludio di disseminazione metastatica.

La linfadenectomia del comparto centrale con lobectomia tiroidea omolaterale al carcinoma della paratiroide viene considerato intervento di completamento per una migliore radicalità oncologica. Pertanto in caso di riscontro istologico post operatorio è raccomandata la riesplorazione chirurgica di completamento alla iniziale paratiroidectomia, associando la loboistmectomia tiroidea omolaterale e linfadenectomia del comparto centrale.

L'intervento base di paratiroidectomia per il carcinoma della paratiroide ha un tasso di recidiva del 50%, l'intervento di paratiroidectomia en block associate alla loboistmectomia con linfadenectomia del comparto centrale ha un tasso di recidiva del 33%.

Dal 30 al 70 % dei casi la presentazione intraoperatoria presenta una massa con invasione extratiroidea, tra i 3-6 cm di diametro, in contrasto con l'adenoma che raramente è palpabile. Il 15% (sino al 30 %) dei pazienti presentano metastasi linfonodali del VI livello.

In caso di presentazione clinica di forte sospetto per la presenza di carcinoma (valori elevati di calcio e pth preoperatori, disfonia) o il riscontro intraoperatorio di linfadenomegalia, massa lobulata con interruzione della capsula, aderenze tessutale, è da subito consigliabile l'intervento completo di rimozione en bloc associato alla loboistmectomia tiroidea omolaterale e linfadenectomia del comparto centrale.

Il congelatore intraoperatorio intraoperatorio può essere di aiuto.

In caso di invasione dei muscoli, della trachea, dell'esofago si raccomanda la asportazione radicale del tumore con le strutture viciniori laddove tecnicamente possibile, mantenendo margini di resezione tali da non provocare lesioni della capsula intraoperatoria.

BIBLIOGRAFIA

1. Al-Kurd A, Mekel M, Mazeh H. Parathyroid carcinoma. *Surg Oncol*. 2014;23(2):107-14.
2. Betea D, Potorac I, Beckers A. Parathyroid carcinoma: Challenges in diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76(2):169-77.
3. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the US between 1985-1995. *Cancer*. 1999;86:538-44.
4. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, Evasovich M, Tuttle TM. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer*. 2007;109(9):1736-41.
5. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(3):359-72.
6. Duan K, Mete O. Parathyroid Carcinoma: Diagnosis and Clinical Implications. *Turk Patoloji Derg*. 2015;31 Suppl 1:80-97.
7. Obara T, Fujimoto Y. Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and.
8. Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G, Hwang J, Suh I, Mitmaker E, Shen W, Gosnell J, Duh QY, Clark O. Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3679-86.
9. McClenaghan F, Qureshi YA. Parathyroid cancer. *Gland Surg*. 2015;4(4):329-338.
10. Mohebati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(6):1221-38.
11. Thompson SD, Prichard AJ. The management of parathyroid carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12(2):93-7.
12. Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22(6):498-507.
13. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, Schultz PN, El-Naggar AK, Clayman GL, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck*. 2004;26(8):716-26.

14. Owen RP, Silver CE, Pellitteri PK, Shaha AR, Devaney KO, Werner JA, Rinaldo A, Ferlito A. Parathyroid carcinoma: a review. *Head Neck*. 2011;33(3):429-36.
15. Schulte K-M, Talat N, Miell J, Moniz C, Sinha P, Diaz-Cano S. Lymph node involvement and surgical approach in parathyroid cancer. *World J Surg*. 2010;34(11):2611-20.
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.

Terapia medica

Gestione dell'ipercalcemia

La terapia medica dell'ipercalcemia severa o sintomatica è il trattamento principale dei pazienti in attesa di un intervento chirurgico e in quelli con CP inoperabile.

L'idratazione aggressiva con infusione salina è il primo passo dell'approccio terapeutico e successivamente i diuretici dell'ansa possono essere somministrati per aumentare l'escrezione di calcio urinario.

Tuttavia, nella maggior parte dei casi sono necessari farmaci antiriassorbitivi ossei potenti quali alcuni bisfosfonati iniettabili ed il denosumab. Il pamidronato e lo zoledronato determinano una riduzione transitoria dei livelli di calcio sierico ed i pazienti spesso diventano refrattari alla terapia. Il Denosumab, un anticorpo monoclonale completamente umano contro il ligando RANK che rappresenta un fattore di differenziazione osteoclastica, è stato usato con successo in pazienti con CP. I calciomimetici, modulatori allosterici del recettore calcio-sensibile di cui aumentano l'affinità per il calcio, si sono dimostrati efficaci nel controllo dell'ipercalcemia riducendo la secrezione di PTH. E' stato dimostrato che il cinacalcet, un potente calcio-mimetico di seconda generazione, è efficace nel controllo dell'ipercalcemia nei pazienti con CP inoperabile con le migliori risposte in termini di riduzione della calcemia viste nei pazienti con i livelli più alti di calcio sierico prima della terapia. Gli effetti collaterali più frequenti sono stati nausea e vomito. Non c'è evidenza che il cinacalcet modifichi la prognosi del CP.

Terapia anti-neoplastica

I risultati della chemioterapia e della radioterapia sono generalmente deludenti. Alcuni lavori recenti suggeriscono il ruolo della radioterapia come terapia adiuvante in grado di ridurre la recidiva locale.

Infatti, una sopravvivenza mediana di 60 mesi libera da malattia è stata segnalata dopo radioterapia adiuvante post-operatoria in 4 pazienti. Altri dati suggeriscono un beneficio della radioterapia adiuvante dopo l'intervento chirurgico, indipendentemente dal tipo di operazione e dello stadio della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. *Semin Oncol.* 37:580-90, 2010.
2. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest.* 39:595-606, 2016.
3. Ryhänen EM, Leijon H, Metso S, Eloranta E, Korsoff P, Ahtiainen P, Kekäläinen P, Tamminen M, Ristamäki R, Knutar O, Löyttyniemi E, Niskanen L, Väisänen M, Heiskanen I, Välimäki MJ, Laakso M, Haglund C, Arola J, Schalin-Jäntti C. A nationwide study on parathyroid.
4. Suganuma N, Iwasaki H, Shimizu S, Yoshida T, Yamanaka T, Kojima I, Yamazaki H, Toda S, Nakayama H, Masudo K, Rino Y, Kawachi K, Miyagi Y, Miyake A, Ohashi K, Masuda M. Non-functioning parathyroid carcinoma: a case report. *Surg Case Rep.* 3:81, 2017.

FOLLOW UP

Il CP presenta un potenziale di malignità piuttosto basso, evolve tipicamente in modo indolente ma progressivo e la maggior parte dei pazienti manifesta in realtà complicanze dovute all'ipercalcemia piuttosto che all'invasione tumorale o alle metastasi a distanza.

La storia clinica del **carcinoma paratiroideo** guarito chirurgicamente è poco nota ed imprevedibile per la assenza di indicatori prognostici di aggressività.

I pazienti con diagnosi istologica di carcinoma paratiroideo successiva a un intervento chirurgico di paratiroidectomia "semplice" sembrano avere una prognosi peggiore rispetto a quelli sottoposti ad intervento chirurgico allargato (1).

In generale, oltre al sesso maschile, l'età più giovane e livelli di calcemia più elevati alla diagnosi rappresentano fattori prognostici negativi e aumentano il rischio di recidiva.

In caso di recidiva, questa si presenterà in media dopo 2-4 anni dall'intervento chirurgico.

La sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma paratiroideo è di circa l'80% a cinque anni e tra il 50 e 77% a dieci anni, con una mediana di circa sei anni, ma sono riportate sopravvivenze anche superiori a 20 anni.

La comparsa di localizzazioni secondarie in sede cervicale o a distanza spesso si manifesta tardivamente con coinvolgimento di linfonodi cervicali (30%), polmone (40%) e fegato (10%). Più raramente le metastasi a distanza possono verificarsi a livello osseo, pleurico e del pericardio, molto raramente è descritta la localizzazione pancreatica.

In caso di recidiva e/o comparsa di metastasi la probabilità di guarigione è remota. Tuttavia il re intervento chirurgico, dopo accurata localizzazione della malattia locale e/o a distanza, può essere preso in considerazione a scopo palliativo. In alcuni casi si rendono necessari interventi chirurgici ripetuti perché possono agevolare il controllo della ipercalcemia che rimane ancora oggi la principale causa di morte dei pazienti affetti da carcinoma paratiroideo.

La storia naturale dell'**adenoma paratiroideo atipico** è tuttora non nota anche se prevalgono evidenze a favore di un decorso benigno nella larga maggioranza dei casi. Recentemente è stato proposto, quale marker predittivo di potenziale malignità dell'adenoma atipico, la mancata espressione all'esame immunoistochimico della parafibromina, conseguente a mutazione del gene *CDC73*. La mutazione somatica di *CDC73* è di comune riscontro nel carcinoma paratiroideo mentre è rara negli adenomi paratiroidi (2).

Follow-up di Laboratorio

Il follow-up di laboratorio è mandatorio.

Il monitoraggio periodico consigliato da alcuni autori prevede la misurazione di calcemia e PTH ogni 3 mesi indefinitamente; altri propongono il follow-up a intervalli di 4-6 mesi (Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: A multicenter cohort study Jesus Villar-del-Moral, Surgery 2014).

In diverse casistiche è raro che la prima recidiva compaia entro i primi 5 anni dalla chirurgia.

Un incremento progressivo e seriale di PTH e di calcemia è suggestivo di recidiva di CP. In tale caso occorre programmare adeguati e appropriati studi di immagine per verificare la recidiva locale e/o la comparsa di metastasi linfonodali o a distanza (si rimanda ai paragrafi di imaging).

Se la recidiva di malattia è confermata occorre verificare se il tumore è chirurgicamente asportabile.

L'identificazione della mutazione HRPT2 - in alcuni pazienti con CP apparentemente sporadico – suggerisce che un sottogruppo di pazienti possa sviluppare la sindrome HPT-JT o variante simile. Questa osservazione ha implicazioni per quanto concerne il management della recidiva di malattia nel CP; infatti quando un paziente sviluppa una recidiva di CP in aggiunta alla progressione del tumore primitivo, occorre escludere la presenza di un secondo tumore nuovamente paratiroideo, condizione non escludibile in pazienti con HPT-JT. E' indicata inoltre la sorveglianza e l'esclusione di lesioni renali e mandibolari.

Inoltre i parenti di primo grado di un paziente con CP sporadico presentante una mutazione di HRPT2 mostrano una suscettibilità aumentata allo sviluppo del CP o di altre manifestazioni della sindrome HPT-JT. In questi soggetti è opportuno effettuare lo screening ecografico del collo anche in presenza di normocalcemia.

Pertanto nei parenti di primo grado è raccomandato il monitoraggio biochimico (calcemia) ed ecografico.

Una terapia chirurgica non adeguata e non radicale rappresenta il fattore prognostico più forte di recidiva e mortalità.

La stadiazione dei gruppi di pazienti in un gruppo a basso rischio o ad alto rischio può permettere una maggiore sensibilità di predizione dell'outcome di questi tumori.

BIBLIOGRAFIA

1. Hundahl SA et al. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in US between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer. 1999;86:538-44.
2. Kruijff S et al. Negative parafibromin staining predicts malignant behavior in atypical parathyroid adenoma. Ann Surg Oncol. 2014; 21:426-433.
3. Claudio Marcocci, Filomena Cetani, Mishaela R Rubin, Shonni J Silverberg, Aldo Pinchera, John P Bilezikian. Review Parathyroid Carcinoma. JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH Volume 23, Number 12, 2008.
4. Wang P et al Clinical characteristics and treatment outcomes of parathyroid carcinoma: A retrospective review of 234 cases. ONCOLOGY LETTERS 14: 7276-7282, 2017.

5. Owen RP et al PARATHYROID CARCINOMA: A REVIEW. Head Neck 33: 429–436, 2011.
6. Clayman GL et al Parathyroid Carcinoma: Evaluation and Interdisciplinary Management Cancer 2004;100:900–5.
7. Villar-del-Moral J et al. Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: A multicenter cohort study. Surgery 2014.
8. Quinn CE et al. Modern Experience with Aggressive Parathyroid Tumors in a High-Volume New England Referral Center. J Am Coll Surg 2015;220:1054-1062.

Diagnostica per immagini nel follow up

Se la Scintigrafia con ^{99m}Tc-sestaMIBI è indicata nella valutazione iniziale del carcinoma paratiroideo in associazione ad altre metodiche di imaging tradizionale, il suo ruolo nella valutazione di un'eventuale recidiva risulta meno chiaro.

Talvolta le recidive in sede cervicale o a distanza possono essere di dimensioni esigue e pertanto al di sotto della risoluzione della metodica (< 1 cm) e talvolta il carcinoma paratiroideo può evolvere verso forme aggressive e rapidamente evolutive e perdere la capacità di captare in maniera significativa il ^{99m}TcSestaMIBI.

A tale proposito il ruolo della PET/CT in particolare con ¹⁸F FDG può essere considerevole. Sulla base dei dati disponibili in letteratura sull'utilizzo della PET con FDG nei pazienti affetti da carcinoma paratiroideo seppur limitati e basati nella maggior parte su case report, tale esame può essere proposto come tecnica complementare all'imaging convenzionale nella stadiazione iniziale (per la ricerca delle metastasi loco-regionali e a distanza), nel sospetto di recidiva di malattia con talvolta maggior sensibilità rispetto a TC e RMN e nella valutazione di malattia residua dopo il primo trattamento, in particolare nei tumori di forme più aggressive e rapidamente evolutive (3,4). Nei pazienti già sottoposti a chirurgia in regione cervicale si rammenta che, l'infiammazione secondaria al trattamento possa dare dei falsi positivi all'indagine PET rendendo così difficile la diagnosi differenziale con malattia residua: per tale motivo si raccomanda sia di eseguire l'esame 3-6 mesi dopo il trattamento come nelle altre patologie oncologiche e di confermare le captazioni di ¹⁸F-FDG mediante biopsia o altre tecniche di imaging.

Un altro valore aggiunto della PET con 18F FDG risiede nella valutazione delle localizzazioni ossee da carcinoma paratiroideo, nella maggior parte di natura litica e pertanto mal visualizzabili con altre tecniche di Medicina Nucleare quali la Scintigrafia ossea con 99mTc –HMDP.

Terapia medica della recidiva/metastasi (vedi paragrafo precedente pag. 21)

Trattamento chirurgico della recidiva

Il rischio di recidiva è 49-60% tra i 2 e i 5 anni, probabilmente a seguito di una rimozione non radicale nel primo approccio chirurgico. Il sito maggiore di recidiva è locoregionale.

L'indicazione chirurgica è assoluta se unica localizzazione, nel più breve tempo possibile dalla diagnosi, secondo i criteri oncologici di rimozione chirurgica radicale della patologia.

L'indicazione chirurgica viene decisa collegialmente nel GIC dedicato per valutare il quadro clinico generale ed il reale beneficio terapeutico sul paziente anche in funzione di terapie adiuvanti.

Trattamento chirurgico della metastasi:

L'indicazione chirurgica è assoluta se unica localizzazione, nel più breve tempo possibile dalla diagnosi, secondo i criteri oncologici di rimozione chirurgica radicale della patologia.

La metastasectomia è essenziale per ridurre il quadro clinico di ipercalcemia severa.

L'indicazione chirurgica viene decisa collegialmente nel GIC dedicato per valutare il quadro clinico generale ed il reale beneficio terapeutico sul paziente anche in funzione di terapie adiuvanti.

PROGNOSI

La prognosi del CP è alquanto variabile. Nessuna singola caratteristica correla con l'outcome. La miglior prognosi dipende dal riconoscimento precoce della recidiva e dalla radicalità del primo intervento chirurgico. Il tempo medio di recidiva è solitamente a 3 anni sebbene siano riportati intervalli sino a 20 anni.

In occasione della recidiva tumorale, la guarigione completa è improbabile, sebbene la chirurgia palliativa garantisca una sopravvivenza prolungata. La sopravvivenza a 5 anni dal primo intervento varia dal 40% a 86%. Il National Cancer Database survey riporta una sopravvivenza a 10 anni del 49%, mentre il MD Andersen Cancer Center riporta percentuali di sopravvivenza intorno a 85% e 77% a 5 e 10 anni, rispettivamente. Il National Surveillance, Epidemiology, and End Results database riporta una sopravvivenza a 10 anni del 67.8%

ALGORITMO DECISIONALE CARCINOMA PARATIROIDEO

