



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 44 • Março 2018

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Carcinoma da Paratiróide

Parathyroid Carcinoma

*Ana Barbosa**, *João Capela Costa†*

* Aluna do 6º ano da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

† MD MSc, Assistente Hospitalar Graduado da Unidade de Cirurgia Endócrina e Cervical do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital São João, Porto, Portugal; Mestre em Medicina Molecular pela Faculdade de Medicina do Porto

RESUMO

O carcinoma da paratiróide (CP) é um tumor endócrino muito raro, correspondendo a menos de 1% dos casos de hiperparatiroidismo primário (HPT-P). Tal como em muitos outros tumores, a sua etiologia é desconhecida, contudo foram descobertas recentemente mutações no gene *HRPT2/CDC73* que desempenham um papel fundamental na patogénese desta neoplasia. O CP é habitualmente uma doença esporádica mas pode ocorrer no contexto de síndromes genéticas e em doentes com hiperparatiroidismo secundário. O seu diagnóstico é um desafio, tanto clínica como histologicamente devido à ausência de características que permitam distinguir precocemente doença benigna de maligna. O tratamento com melhor potencial curativo é a resseção cirúrgica em bloco do tumor primário, com margens livres de doença pelo que o seu sucesso depende da suspeição pré ou intra-operatória do carcinoma. O CP tem um curso clínico prolongado com múltiplas recorrências, a maioria das quais ocorrem localmente, pelo que os doentes devem ser monitorizados para o resto da vida. Dado o valor limitado das terapias adjuvantes, o tratamento recomendado nos casos de recorrência e metástases é sempre que possível a resseção cirúrgica.

Palavras-chave: *Carcinoma da Paratiróide; Hiperparatiroidismo Primário; Gene HRPT2/CDC73; Parafibromina; Paratiroidectomia.*

ABSTRACT

Parathyroid carcinoma (PC) is a very rare endocrine tumor, accounting for less than 1% of cases of primary hyperparathyroidism (P-HPT). As in many other tumors, its etiology is unknown, however, mutations in gene *HRPT2/CDC73* have recently been found to play a key role in the pathogenesis of this neoplasm. PC is usually a sporadic disease but may occur in the context of genetic syndromes and is reported in patients with secondary hyperparathyroidism. Its diagnosis is a challenge, both clinically and histologically due to the absence of pathognomonic characteristics that allow early distinction between benign and malignant disease. The treatment with the best curative potential is the *en bloc* resection of the primary tumor with clear margins, so its success depends on the preoperative or intraoperative suspicion of carcinoma. PC has an extended clinical course with multiple recurrences, most of which occur locally, so patients should be monitored for the rest of their lives. Given the limited value of adjuvant therapies, the recommended treatment in cases of recurrence and metastasis is, a surgical resection, whenever possible.

Keywords: *Parathyroid Carcinoma; Primary Hyperparathyroidism; Gene HRPT2/CDC73; Parafibromin; Parathyroidectomy.*



LISTA DE ABREVIATURAS

- CP** – Carcinoma da Paratiroide
HPT-P – Hiperparatiroidismo Primário
PTH – Hormona paratiroideia
N-PTH – N-terminal PTH form
ADN – Ácido desoxirribonucleico
MEN 1 – Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1
MEN 2A – Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2A
HPT-JT – Hyperparathyroidism-jaw tumor
miRNA – micro ácido ribonucleico
BAF – Biópsia de agulha fina
HCG – Gonadotrofina coriônica humana
WHO – Organização Mundial de Saúde
TNM – tumor/node/metastasis classification

INTRODUÇÃO

O carcinoma da paratiroide (CP) é um tumor endócrino extremamente raro e uma causa incomum de hiperparatiroidismo primário (HPT-P). A maioria dos carcinomas das paratiroides secreta hormona paratiroideia (PTH) e causa hipercalcemia, no entanto, uma pequena fração é não funcional. As manifestações clínicas resultam do aumento marcado dos níveis de PTH e da hipercalcemia consequente e não do crescimento da massa tumoral¹. O fenótipo clínico é caracterizado pelos sinais e sintomas da hipercalcemia e da lesão de órgãos alvo, incluindo falência renal, doença óssea, arritmia cardíaca e disfunção neurocognitiva.

O diagnóstico de CP constitui um desafio tanto clínica como histologicamente dada a ausência de características patognomônicas que permitam distinguir precocemente malignidade de benignidade.

O elevado índice de suspeição clínica em casos de HPT-P grave é crucial para o correto diagnóstico deste tumor maligno e assim oferecer ao doente o melhor tratamento. O tratamento de eleição é a ressecção em bloco do tumor, dado que permite obter uma taxa de sobrevivência superior^{2,3}.

O CP tem um percurso indolente mas muitas vezes progressivo com recorrências locais após tratamento cirúrgico e mais tarde metástases à distância.

A grande maioria dos casos de CP ocorre esporadicamente, no entanto, uma fração significativa (20%) pode apresentar mutações germinativas do gene HRPT2/CDC73²⁻⁴. Desta forma, devem ser realizados testes genéticos a todos os doentes com CP, dadas as implicações para os doentes afetados e para os seus familiares.

Esta revisão tem como objetivo abordar de forma sistemática o atual conhecimento sobre CP, sublinhando as suas correlações clinicopatológicas, assim como os recentes avanços no diagnóstico e tratamento deste tumor raro mas potencialmente devastador.

MÉTODOS

A pesquisa dos artigos foi realizada na base de dados eletrónica PubMed. Os termos de pesquisa utilizados foram (parathyroid carcinoma OR parathyroid neoplasm OR parathyroid cancer OR parathyroid tumor) AND etiology AND diagnosis AND treatment. Foram considerados apenas artigos publicados nos últimos dez anos em inglês e português. Posto isto, foram identificados 831 artigos, dos quais 668 foram desde logo excluídos após leitura do título e 44 foram excluídos após leitura do abstract. Dos restantes artigos analisados, procedeu-se à inclusão de 45 por se tratarem dos artigos mais relevantes para a revisão em questão. Com o objetivo de complementar alguns aspetos relacionados com o diagnóstico e tratamento do carcinoma da paratiroide, foi necessário recorrer à pesquisa de artigos não abrangidos pela query inicial. Foram obtidos, assim, 5 artigos adicionais, perfazendo, no final, um total de 50 artigos incluídos.

EPIDEMIOLOGIA

O carcinoma da paratiroide tem uma incidência inferior a 1% nos EUA e na Europa, representando de



acordo com o *National Cancer Database* desde 1985-1995, 0,005% de todos os tumores malignos^{2,5-7}. No entanto, existem estudos que referem alguma variabilidade geográfica, nomeadamente no Japão com uma incidência superior a 5%. Esta variação expressiva de incidência relatada por estudos prévios pode ser devida a influências genéticas ou ambientais, à prática clínica local ou pode representar sobrediagnóstico⁸⁻¹⁰.

Ocorre com igual frequência em ambos os sexos, contudo, existem estudos que atribuem uma ligeira predominância ao sexo masculino, em contraste com o hiperparatiroidismo primário benigno que predomina no sexo feminino¹¹⁻¹³.

Classicamente o CP é descrito como ocorrendo uma década mais cedo que o HPT-P benigno, no entanto, a maioria dos estudos não confirma este dado, com a idade média de diagnóstico descrita entre os 54 e os 56 anos^{2,6}.

ETIOLOGIA E PATOFISIOLOGIA

A etiologia do carcinoma da paratiroide é desconhecida, porém tal como outros tumores malignos, envolve uma provável interação de fatores ambientais e genéticos. A exposição a radiação especialmente durante a infância, aumenta o risco de doença paratiroideia benigna, assim como neoplasia tiroideia e paratiroideia, no entanto, se esta exposição constitui um fator etiológico para CP é controverso^{2,3,5-7,10,14,15}. Têm sido também reportados casos de CP em pacientes com hiperparatiroidismo secundário associado a doença renal crónica avançada, contudo dada a escassez de casos, esta causalidade ainda não está claramente estabelecida^{3,6,10}.

Um estudo retrospectivo recente realizado pela *Swedish Family-Cancer Database* verificou uma associação de CP em pacientes com história de carcinoma da tiroide e adenoma da paratiroide^{1,7}. Apesar desta associação ter sido reportada, não foi proposta ainda qualquer explicação que a justifique⁷.

O CP é comumente uma doença esporádica, mas também pode ocorrer no contexto de síndromes genéticas. Estas síndromes incluem o Hiperparatiroidismo Familiar

Isolado, assim como a Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (MEN 1) e a tipo 2A (MEN 2A). Os recentes avanços no conhecimento da genética do CP têm resultado essencialmente do estudo clínico e genético de doentes com síndrome de hiperparatiroidismo-tumor da mandíbula (HPT-JT)². O HPT-JT é uma doença rara, autossómica dominante com penetrância incompleta e expressão variável, caracterizada por entre outras patologias, HPT-P (incluindo CP em 10-15% dos casos)¹⁻³. O gene responsável por esta síndrome é o HRPT2 (também conhecido mais recentemente como CDC73), localizado no cromossoma 1q25-q32 que codifica a proteína nuclear denominada parafibromina, proteína com presumível papel supressor tumoral no tecido paratiroideu. O papel de supressor tumoral da parafibromina advém da observação de tumores da paratiroide com mutação do gene HRPT2/CDC73 frequentemente associados a perda de expressão da parafibromina. Mutações germinativas no gene CDC73 foram encontradas em cerca de 20% de casos com aparente CP esporádico. Isto implica que a análise genética do ADN para mutações germinativas no gene CDC73 seja recomendada a todos os doentes com CP, dado o seu potencial benefício para os familiares com posterior vigilância dos mesmos^{2,3}. A análise imunohistoquímica dos tumores da paratiroide para a perda de expressão da parafibromina é, portanto, essencial para o diagnóstico histológico de CP.

Outras mutações somáticas têm sido associadas ao desenvolvimento de CP, com perda de expressão/função de genes supressores tumorais envolvidos na regulação do ciclo celular, tais como o Rb1, BRCA2, p53, CCND1 e APC^{2-4,7,16,17}.

A expressão aberrante de miRNAs é descrita em vários estudos como desempenhando um papel importante na patogénese do CP^{1,4,18}.

Recentemente, alterações nos genes mTOR, MLL2, CDKN2C, THRAP3, PIK3CA e EZH2 também têm sido reportadas no CP^{1,4}. A sobreexpressão da proteína PGP9.5 (codificada pelo gene UCHL1), da galectina-3 e da TERT (*telomerase reverse transcriptase gene*) também têm sido descritas em alguns casos de CP^{6,13,14,19}.



Zhao et al (2014), identificaram quatro genes cruciais no CP nomeadamente o VCAM1, CD24, HMOX1 e o KCNA3. Referem inclusive a possibilidade destes genes estarem envolvidos na invasão local, recorrência ou metastização do CP²⁰.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Na avaliação de um doente com HPT-P, um aspeto muito importante a considerar é diferenciar se estamos perante uma doença maligna ou benigna. Esta diferenciação clínica na grande maioria das vezes é difícil, dado que não existe qualquer característica específica que permita estabelecer inequivocamente o diagnóstico de malignidade. Como a maioria dos CP são tumores funcionantes, muitos sintomas clínicos são similares aos apresentados pelo HPT-P benigno.

A apresentação clínica do CP está usualmente relacionada com os sintomas causados pelo aumento marcado dos níveis de PTH e pela hipercalcemia consequente, e não pelo efeito de massa causado pela infiltração local ou pelas metástases à distância. Os sintomas sistémicos da hipercalcemia incluem fadiga, fraqueza muscular, perda ponderal, anorexia, vômitos, poliúria, polidipsia e depressão.

A presença concomitante de complicações renais (nefrocalcinose, nefrolitíase e insuficiência renal) e envolvimento ósseo (osteíte fibrosa cística, reabsorção subperiosteal, crânio com padrão em “sal e pimenta”) é altamente sugestivo de CP dado que no HPT-P benigno só aparece em casos com evolução prolongada. Outros sinais clínicos de HPT também podem ser observados na doença maligna, incluindo anemia, úlcera péptica e pancreatite. É importante salientar que uma pequena percentagem de doentes (2-7%) apresenta-se assintomática^{6,21}.

Alguns pacientes podem apresentar-se com uma crise hipercalcémica, também denominada paratiroxicose. Trata-se de uma condição que coloca a vida do doente em risco e que é caracterizada por azotemia, oligúria e anúria, assim como manifestações neurológicas

nomeadamente fraqueza, sonolência e coma. Esta emergência está usualmente associada a hipercalcemia grave (> 16 mg/dl) e requer tratamento médico urgente. A crise hipercalcémica é reportada em 8-12% dos doentes com CP, contudo esta condição pode também ser causada por HPT-P benigno²².

Relativamente ao exame físico, uma massa palpável no pescoço é observada em 30-76% dos doentes com CP e é rara em condições benignas^{7,23,24}. A presença de rouquidão pode ser um sinal de paralisia do nervo laríngeo recorrente devido a invasão local, altamente sugestivo de malignidade^{2,3,6}.

TESTES LABORATORIAS E ESTUDO IMAGIOLÓGICO

Nenhum achado laboratorial isolado é diagnóstico de CP, no entanto, existem alguns achados importantes que indiciam malignidade e devem ser incluídos no diagnóstico diferencial de um doente que apresenta HPT-P. Os pacientes com CP tipicamente apresentam níveis marcadamente elevados de cálcio (> 14-15 mg/dl) e PTH (3-10 vezes superior ao limite normal). Contrariamente, os pacientes com adenoma da paratiroide apresentam normalmente uma hipercalcemia leve e uma elevação leve a moderada de PTH.

A sobreprodução do fragmento N-PTH tem sido reconhecida nos doentes com CP, detetada pela medição do rácio de PTH de 3ª geração pela de 2ª geração. Em indivíduos saudáveis este rácio não é superior a 1, no entanto, nos doentes com CP este rácio pode estar invertido (>1). Vários estudos publicados demonstram que o rácio de PTH de 3ª geração pela de 2ª geração invertido é um marcador tumoral de CP com uma sensibilidade e especificidade diagnóstica de 83,3 e 100%, respetivamente^{1,2,25}.

Outros achados laboratoriais, nomeadamente a HCG sérica e urinária (particularmente da isoforma hiperglicosilada) encontram-se anormalmente elevados em pacientes com CP comparativamente aos pacientes com adenoma^{1,3,21,22}.



Em alguns doentes ocorre elevação da fosfatase alcalina, hipofosfatemia e acidose metabólica hiperclorêmica^{6,8}.

O estudo imagiológico pré-operatório é frequentemente útil na localização do tumor, apesar de não permitir distinguir inequivocamente doença paratiroideia benigna de maligna. O estudo inicial deve incluir uma ecografia cervical e uma cintilografia das paratíroides com sestamibi-99mTc. Na ecografia, um tamanho superior a 3 cm, um padrão não homogêneo lobulado, uma hipocogenicidade marcada, alterações degenerativas, calcificações e bordos mal definidos são características sugestivas de CP. A infiltração dos tecidos circundantes com aumento dos gânglios cervicais, uma vascularização suspeita e a presença de uma cápsula espessa são também fatores preditivos de malignidade^{1,2,6,21,22}.

A biópsia por agulha fina (BAF) não é recomendada dado que a citologia obtida com esta técnica é largamente insuficiente para distinguir tumores benignos de malignos. Além disso, a BAF pode causar rutura com disseminação do tumor e eventual paratiromatose ou recorrência, comprometendo a possibilidade de cura^{2,7,12,22}. Contudo, a BAF pode ser útil no diagnóstico de recorrência ou metastatização do CP, sendo que nestes casos o risco de disseminação é menos preponderante dada a presumível progressão da doença⁷.

A cintilografia das paratíroides com sestamibi-99mTc é usada essencialmente para a localização do tumor, dado que não fornece informações quanto à natureza benigna ou maligna do tumor^{2,3,12,26}. É importante o cirurgião estar alerta quanto à possibilidade de falsos positivos com o uso desta técnica devido à presença de nódulos tiroideus²⁷.

Outras técnicas imagiológicas como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são importantes na localização de recorrência ou metástases, que ocorrem com maior frequência nos pulmões, fígado e ossos^{2,12,28}. A documentação de metástases à distância deve ser baseada na TC toraco-abdominal, na tomografia por emissão de positrão 18F-fluorodeoxiglicose e na RM óssea ou cintigrama ósseo a todo o esqueleto^{1,3}.

ACHADOS INTRA-OPERATÓRIOS

A identificação intra-operatória de uma massa grande, sólida, firme, de cor branca-acinzentada, aderindo e infiltrando as estruturas adjacentes é altamente sugestivo de CP^{6,21}. No entanto, em algumas situações é difícil diferenciar carcinoma de adenoma que usualmente apresenta uma consistência mole, forma oval ou arredondada e cor castanha-avermelhada. O exame extemporâneo tem também valor limitado nesta distinção².

Os locais mais comuns de invasão local são a glândula tiroide ipsilateral (89%), os músculos cervicais (71%), o nervo laríngeo recorrente ipsilateral (26%), o esófago (18%) e a traqueia (17%)^{6,22}.

A maioria dos tumores são únicos e surgem de uma só glândula, contudo existem relatos de envolvimento multiglandular. As glândulas inferiores foram descritas como a localização mais comum²⁹.

Dado que o CP pode coexistir com adenomas e hiperplasia ou afetar múltiplas glândulas (embora, extremamente raro), nos pacientes com suspeita de CP poderá ser considerada a exploração das 4 glândulas durante a cirurgia inicial^{30,31}.

DIAGNÓSTICO

A confirmação de carcinoma da paratíroide é histopatológica. As principais características de qualquer cancro assentam na presença de invasão local e metastatização. Contudo, estas características não são frequentemente encontradas na apresentação inicial do CP². Têm sido propostos inúmeros critérios patológicos que auxiliem na distinção de lesão benigna de maligna, dado que nenhuma característica histopatológica é patognomónica de CP.

Schantz e Castleman, em 1973, estabeleceram um critério para o diagnóstico microscópico de CP: presença de atividade mitótica, parênquima trabeculado incluindo bandas fibrosas espessas e invasão capsular ou vascular. Nenhuma destas características é sensível ou específica o suficiente para confirmar ou refutar o



diagnóstico, dado que algumas também são encontradas nas lesões benignas.

Mais recentemente, a WHO definiu os seguintes critérios histopatológicos para o diagnóstico de CP: a presença de um critério *minor* como invasão capsular e dos tecidos moles ou um critério *major* como invasão vascular com ou sem invasão dos órgãos, ou presença de metástases locais/à distância². Dado que na prática é pouco comum encontrar invasão capsular e vascular, é importante ter em consideração o espectro clínico global ao invés de cada uma destas características individualmente.

Dada a dificuldade na distinção de tumor paratiroide benigno de maligno baseado apenas nos critérios morfológicos, tem sido desenvolvidos outros métodos como a imunohistoquímica e a análise de ADN para auxiliar o diagnóstico. A forte associação demonstrada entre a inativação do gene HRPT2/CDC73 e o CP, torna a parafibromina o marcador tumoral mais promissor.

A combinação de diferentes marcadores, nomeadamente a perda de expressão da parafibromina juntamente com a expressão de Rb e sobreexpressão da galectina-3 e o índice de marcação Ki-67 pode ser relevante na diferenciação de CP de adenoma atípico e outras lesões não malignas^{2,5,6,12}. O adenoma atípico é uma entidade controversa, dado que apresenta algumas características dos carcinomas (aderência às estruturas adjacentes, atividade mitótica, fibrose, crescimento trabecular e células tumorais dentro da cápsula) embora não apresente evidência clara de invasão capsular, vascular ou do espaço perineural^{3,10}.

CARCINOMA DA PARATIROIDE NÃO FUNCIONANTE

O CP não funcionante é extremamente raro, representando menos de 10% dos casos^{4,7}.

Os pacientes apresentam níveis normais de cálcio e PTH e não apresentam sintomas de hipercalcemia e portanto, o CP não funcionante é usualmente clinicamente silencioso até se apresentar com doença

avançada. Aproximadamente 80% dos doentes apresentam uma massa no pescoço e outros achados como disfagia, rouquidão ou paralisia das cordas vocais e dispneia⁶.

A imunohistoquímica do tumor demonstra a presença de PTH e ausência de tiroglobulina, fator de transcrição da tiroide 1 e calcitonina que ajudam a corroborar o diagnóstico.

CLASSIFICAÇÃO

Atualmente não existe um sistema de classificação universalmente aceite, dada a raridade deste tumor *Shaha et al* e *Talat et al* propuseram sistemas de classificação e estadio, contudo o seu uso ainda não é consensual.

O sistema de *Shaha et al* é baseado no tamanho do tumor, na extensão da invasão local, na presença de gânglios linfáticos e de metástases à distância^{2,21}.

O sistema de classificação proposto por *Talat and Schulte* acrescenta à classificação a divisão do tumor em baixo e alto risco. Na recente classificação publicada por este mesmo grupo de investigadores, os tumores de baixo risco (definidos pela invasão capsular ou dos tecidos moles circundantes) correspondem à classe I, enquanto os tumores de alto risco são subdivididos em invasão vascular apenas (classe II), metastização ganglionar ou invasão de órgão (classe III) e metástases à distância (classe IV). Existe uma diferença na sobrevivência global estatisticamente significativa entre as diferentes classes (98, 6%, 72%, 71,4%, 40% respetivamente), o que confirma a validade deste sistema de classificação no CP^{2,21}.

TRATAMENTO

1.1. Tratamento cirúrgico

O tratamento de eleição é a ressecção cirúrgica completa, a única técnica que é potencialmente curativa. O principal objetivo da cirurgia é remover todo o tumor,



de forma a prevenir a recorrência local e eliminar o risco de metástases à distância decorrente da persistência local da doença. O sucesso da ressecção cirúrgica depende da suspeição pré-operatória ou do reconhecimento intra-operatório do carcinoma, sendo fundamental a experiência do cirurgião⁷.

O tratamento cirúrgico está indicado em duas situações: sempre que exequível no momento do diagnóstico de HPT, quando ainda tem potencial curativo e nos casos de doença recorrente ou metastática.

A completa ressecção em bloco com eventual hemitiroidectomia e linfadenectomia centrocervical ipsilateral deve representar a abordagem oncológica mínima em todos os doentes com suspeita de CP^{1,2,25}. Durante a abordagem cirúrgica é importante obter margens livres de doença e evitar a rutura da cápsula, prevenindo assim a disseminação do tumor e recorrência local. Caso o nervo laríngeo recorrente esteja envolvido por tumor, este deve ser sacrificado sobretudo se não estiver funcional^{2,7}. Alguns investigadores recomendam uma ressecção cirúrgica mais extensa, no entanto, dada a elevada morbidade desta abordagem associada à inexistência de estudos que comprovem o benefício para a sobrevivência do doente, esta abordagem não é usualmente recomendada².

O envolvimento dos gânglios cervicais está presente em 15-30% dos doentes aquando da apresentação^{2,12}. A disseção ganglionar cervical ipsilateral está indicada se houver indícios de envolvimento ganglionar no período pré e intra-operatório. O esvaziamento profilático do pescoço não está indicado em doentes sem evidência de metastização, dado que não apresenta benefícios para o *outcome* do doente, além do risco de complicações cirúrgicas que pode acarretar^{2,32}.

Os principais determinantes do *outcome* do doente são as características do tumor e a abordagem cirúrgica. Os carcinomas diagnosticados antes ou durante a cirurgia e que beneficiaram da completa ressecção em bloco têm uma taxa de recorrência de 33%, enquanto os que são diagnosticados após a cirurgia inicial, e cuja abordagem consistiu apenas na excisão local, apresentam uma taxa de recorrência superior a 50%².

Muitos centros hospitalares usam a medição intra-operatória de PTH imediatamente antes e 5-15 minutos após a ressecção cirúrgica, que é um método extremamente útil para avaliar a completa ressecção de tecido paratiroideu hiperfuncionante. Caso ocorra diminuição significativa dos níveis de PTH, indica que grande parte do tumor foi ressecado. Se os níveis de PTH pós-operatórios não diminuírem para os valores normais e o doente se mantiver hipercalcémico, deve suspeitar-se de ressecção incompleta do tumor. Assim sendo, devem ser realizados estudos para localização da doença e equacionada uma reintervenção caso haja concordância de um exame topográfico e de um funcional.

As complicações que podem ocorrer após a cirurgia incluem a lesão do nervo laríngeo recorrente, do esófago ou da traqueia, hematoma cervical, infeção cirúrgica e complicações metabólicas como hipocalcemia e hiperfosfatemia. Normalmente a hipocalcemia é transitória, no entanto, em alguns casos é grave e prolongada, apesar dos níveis normais/elevados de PTH. Este fenómeno ocorre em 13-30% dos doentes e denomina-se síndrome do osso faminto. Requer tratamento intensivo com cálcio, vitamina D e magnésio^{7,33,34}.

1.2. Radioterapia

Acredita-se que o CP não é radiosensível e não há evidência da eficácia da radioterapia como terapêutica primária na doença local ou metastática. Contudo, alguns estudos têm sugerido que a radioterapia adjuvante após tratamento cirúrgico pode diminuir a recorrência local e aumentar o intervalo de tempo livre de doença^{2,4,6,9,22,25,28}. Diversos autores recomendam radioterapia adjuvante com 40 a 70 Gy^{2,7,22}. Estes resultados de radioterapia pós-operatória devem ser interpretados com precaução, dado que os estudos são retrospectivos e com um número muito pequeno de doentes.



1.3. Outras modalidades

Nos casos de doença metastática com lesões disseminadas e irressecáveis, têm sido utilizados métodos alternativos como a ablação por radiofrequência no tratamento de metástases pulmonares. A combinação de ablação por radiofrequência e embolização arterial transcaterter tem sido igualmente usada no tratamento de múltiplas lesões metastáticas no fígado^{2,6,7,35}.

A injeção percutânea de etanol guiada por ecografia dentro do tecido paratiroideu pode reduzir diretamente os níveis de PTH e melhorar a hipercalemia intratável. Esta terapia aparenta ter poucos efeitos laterais e pode ser usada para atingir os resultados terapêuticos desejáveis. No entanto, deve ser reservada apenas para casos paliativos dado a potencial disseminação do tumor pelo uso da agulha e também devido às complicações associadas à toxicidade de grandes volumes de etanol, assim como às lesões de nervos e de tecidos locais^{6,7}.

Não existe evidência suportando a eficácia da quimioterapia no CP. Alguns estudos atribuem alguns benefícios (contudo, não em termos de sobrevida) ao uso de dacarbazina isolada ou combinada com flurouracil e ciclofosfamida em doentes com doença metastática^{2,25,28}.

1.4. Tratamento Médico

A hipercalemia grave é a principal causa de morbidade e mortalidade dos doentes com CP. O tratamento médico é essencial nos casos de doença local irressecável ou disseminada, nas crises hipercalemicas e nos pacientes que aguardam tratamento cirúrgico. O tratamento da hipercalemia aguda inclui a rehidratação intravenosa com solução salina e uso de diuréticos de ansa como a furosemida para aumentar a excreção de cálcio. No entanto, o uso de diuréticos em altas doses deve ser feito com precaução dado poder despoletar alterações eletrolíticas graves e causar depleção de volume^{36,37}. A ingestão de cálcio deve ser minimizada, assim como fármacos que diminuem a excreção de cálcio como os diuréticos tiazídicos. Também podem

ser usados fármacos que diminuem a reabsorção óssea (ou seja, diminuem os níveis séricos de cálcio) como os bisfosfonatos, os calcimiméticos e a calcitonina.

Os bisfosfonatos são inibidores da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, com ação importante na redução do cálcio sérico em doentes com CP. Fármacos potentes como o pamidronato e o zolendronato podem ser administrados intravenosamente, no entanto, o controlo da hipercalemia é apenas temporário (dias a vários meses)^{2,22}. Os estudos referem que o zolendronato é superior ao pamidronato no que diz respeito às taxas de resposta, ao tempo de normalização do cálcio e à duração da resposta. Desta forma, muitos investigadores consideram o zolendronato o bisfosfonato de eleição^{31,36-39}. Relativamente às desvantagens dos bisfosfonatos, estas incluem a toxicidade renal (pode ser minimizada com o ajuste da dose) e o risco de osteonecrose da mandíbula, especialmente em pacientes que recebem múltiplas doses e com má dentição. A monitorização da função renal é recomendada nos pacientes que realizam tratamento prolongado com estes fármacos^{31,36-38}. Antes de se administrarem bisfosfonatos devem ser medidos os níveis séricos de PTH, visto que os podem alterar e fornecer resultados imprecisos⁴⁰.

Os calcimiméticos (cinacalcet) são moduladores alostéricos dos recetores sensitivos do cálcio, com efeitos demonstrados na redução dos níveis de calcemia. Os pacientes toleram doses totais diárias até 360 mg, sendo que os efeitos laterais mais comuns são as náuseas e vômitos.

O denosumab é um anticorpo monoclonal que se une ao ligando do recetor ativador do fator kB (RANKL) e cuja utilização tem demonstrado resultados promissores no tratamento da hipercalemia grave em casos de doença metastática. No entanto, são necessários mais estudos antes de serem amplamente recomendados a doentes com hipercalemia^{2,37,38,41,42}.

Outros fármacos como a mitramicina, a plicamicina e o nitrato de gálio oferecem vários benefícios, ainda que transitórios, no tratamento da hipercalemia grave. Contudo, o seu uso é limitado dada a toxicidade que apresentam, principalmente renal^{4,5,22,38}.



A calcitonina, o octreotideo e os corticoides também podem ser administrados, mas o benefício é apenas temporário³¹. A calcitonina pode ter um efeito sinérgico quando utilizada com os corticoides, contudo existem estudos que reportam anafilaxia e taquiflaxia associada ao uso de calcitonina^{7,21,38}.

Mais recentemente, surgiu a imunoterapia como modalidade de tratamento promissora no CP. Apesar dos resultados auspiciosos em termos de sobrevivência e qualidade de vida e dos poucos efeitos laterais apresentados quando usada como terapia adjuvante, mais estudos são necessários para aprovar esta modalidade de tratamento^{2,4,7,25,43}.

RECORRÊNCIA

O carcinoma da paratiroide usualmente recorre 2 a 5 anos após a cirurgia inicial. As taxas de recorrência local aos 5 anos variam entre 33 e 82% e devem-se em grande parte à ressecção incompleta do tumor^{2,22}.

O CP apresenta um crescimento lento com recorrência principalmente local, no entanto, pode metastizar via linfática ou hematogênea^{44,45}. Os locais mais comuns de metástases são os pulmões (40%), os gânglios linfáticos (30%), o fígado (10%) e os ossos^{2,22,34,45-47}. As metástases ganglionares estão presentes em 3-19% dos doentes quando da cirurgia inicial e as metástases à distância estão presentes em 3-4%⁶.

A recorrência quando presente manifesta-se por um aumento lento dos níveis de PTH e de cálcio sérico. Para a localização das metástases podem ser usadas as mesmas técnicas de imagem utilizadas quando do diagnóstico inicial. A ecografia é útil na localização de metástases ganglionares no pescoço. A cintilografia com sestamibi-99mTc pode localizar metástases locais e à distância. Caso seja equacionada uma intervenção cirúrgica deve ser realizada uma TC ou uma RM. O tratamento cirúrgico para ressecção das metástases demonstra ser efetivo na redução dos níveis de PTH e de cálcio, promovendo um alívio sintomático e uma eventual normalização bioquímica, razão pela qual está recomendado sempre que possível. Os estudos

demonstram que a ressecção das metástases aumenta a sobrevivência dos doentes, dado que a mortalidade no caso de CP avançado deve-se essencialmente à hipercalcemia grave¹¹. No entanto, é importante salientar que embora a ressecção das metástases seja efetiva no alívio dos sintomas, raramente é curativa^{2,46}. Nos pacientes com repetidas recorrências, o tratamento cirúrgico pode ser combinado com outras modalidades terapêuticas, nomeadamente a embolização e a ablação por radiofrequência.

PROGNÓSTICO

O prognóstico do CP é variável, dependendo do diagnóstico precoce e do sucesso da cirurgia inicial. Os estudos indicam que as taxas de sobrevivência a 5 e 10 anos são respetivamente cerca de 85% e 49%^{3,7,48}. Após um seguimento médio de 6 anos, cerca de dois terços dos doentes experimentam recorrência da doença, enquanto um terço acaba por morrer da progressão do tumor ou da hipercalcemia refratária³.

Os fatores de pior prognóstico incluem as características clínicas, a abordagem cirúrgica, a invasão vascular e o estadiamento TNM³. Outros fatores independentes de prognóstico têm sido reportados com vários graus de impacto negativo na sobrevivência incluindo a idade jovem, o género masculino, a presença de metástases à distância, o tempo da primeira recorrência, os níveis elevados de cálcio quando da recorrência, o número de recidivas, a ressecção incompleta e a presença de aneuploidia no tumor^{3,7,49}. Diversos estudos referem que o tamanho da neoplasia não tem impacto no prognóstico e que os gânglios linfáticos apresentam um impacto questionável^{7,22,25,28}.

Os CP com perda de expressão da parafibromina, comparativamente àqueles com a expressão da parafibromina intata, revelam maior risco de recorrência e diminuição da taxa de sobrevivência a 5 e 10 anos de 59% e 23% respetivamente. No contexto destes achados, alguns autores recomendam a avaliação do marcador da parafibromina em todos os casos de CP confirmado patologicamente^{2,4}.



Relativamente ao prognóstico dos CP não funcionantes, alguns estudos referem ser pior dado que a invasão local e as metástases à distância são mais frequentes aquando do diagnóstico⁶.

FOLLOW-UP

Devido ao fato de os doentes com CP apresentarem um risco relativamente elevado de recorrência durante um período de tempo prolongado, devem ser monitorizados para o resto da vida, usando os níveis séricos de cálcio e PTH^{5,7,49}.

Os CP de baixo risco, apesar de o risco de recidiva ser menor, devem ter um *follow-up* escrupuloso com doseamentos bianuais de PTH e cálcio corrigido para a albumina durante 5 anos, e posteriormente anualmente. Os pacientes com alto risco de doença requerem uma vigilância mais apertada, de 3 em 3 meses durante os primeiros 10 anos. Posteriormente devem ser seguidos de 6 em 6 meses, para permitir uma deteção precoce de recorrência local ou à distância. O doseamento bioquímico isolado é suficiente nestes doentes^{25,50}.

Os doentes com CP não funcionante necessitam de um *follow-up* intensivo usando estudos de imagem (incluindo cintigrama, ecografia, TC e RM) a intervalos determinados pela sua resseção (R0 ou R1) e pelo atingimento ganglionar. A monitorização do rácio de PTH também pode ser útil na deteção precoce de recorrência neste grupo de doentes²⁵.

CONCLUSÃO

O carcinoma da paratiroide é um tumor endócrino maligno extremamente raro, apresentando-se usualmente com sinais clínicos de hipercalcemia grave, contudo frequentemente aparenta tratar-se de uma lesão benigna.

O tratamento cirúrgico num estadio precoce da doença é um fator importante para o *outcome* do doente. Por esta razão, tanto a suspeição pré-cirúrgica como o reconhecimento intra-operatório do carcinoma são fundamentais. A completa resseção em bloco com eventual hemitiroidectomia e linfadenectomia centrocervical ipsilateral deve representar a abordagem oncológica mínima em todos os doentes com suspeita de CP, aumentando significativamente a sobrevivência livre de doença. Não existe evidência de efetividade da radio e da quimioterapia como terapêutica primária, no entanto, alguns estudos referem a sua utilidade em determinados doentes².

O CP está tipicamente associado a um curso clínico prolongado com múltiplas recorrências, a maioria das quais localmente. No caso de doença metastática e quando a cirurgia não está indicada, múltiplas terapêuticas como os bisfosfonatos, os agentes anti-reabsortivos recentes, os calcimiméticos, a ablação por radiofrequência e a imunoterapia são importantes no controlo da hipercalcemia grave.

Atualmente não estão disponíveis recomendações para orientação dos doentes com carcinoma da paratiroide, sendo necessários estudos multicêntricos para melhorar o conhecimento e tratamento deste tumor.

BIBLIOGRAFIA

1. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. *Journal of endocrinological investigation*. 2016;39(6):595-606.
2. Betae D, Potorac I, Beckers A. Parathyroid carcinoma: Challenges in diagnosis and treatment. *Annales d'endocrinologie*. 2015;76(2):169-77.
3. Do Cao C, Aubert S, Trinel C, Odou MF, Bayaram M, Patey M. Parathyroid carcinoma: Diagnostic criteria, classification, evaluation. *Annales d'endocrinologie*. 2015;76(2):165-8.
4. Duan K, Mete O. Parathyroid Carcinoma: Diagnosis and Clinical Implications. *Turk patoloji dergisi*. 2015;31 Suppl 1:80-97.
5. Alperstein A, Bhayani R. Parathyroid carcinoma, a rare cause of primary hyperparathyroidism. *BMJ case reports*. 2014;2014.
6. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. *Seminars in oncology*. 2010;37(6):580-90.
7. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Current treatment options in oncology*. 2012;13(1):11-23.



8. Kassahun WT, Jonas S. Focus on parathyroid carcinoma. *International journal of surgery*. 2011;9(1):13-9.
9. Selvan B, Paul MJ, Seshadri MS, Thomas N, Paul T, Abraham D, et al. High index of clinical suspicion with optimal surgical techniques and adjuvant radiotherapy is critical to reduce locoregional disease progression in parathyroid carcinoma. *American journal of clinical oncology*. 2013;36(1):64-9.
10. DeLellis RA. Parathyroid tumors and related disorders. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2011;24 Suppl 2:S78-93.
11. Kasaian K, Wiseman SM, Thiessen N, Mungall KL, Corbett RD, Qian JQ, et al. Complete genomic landscape of a recurring sporadic parathyroid carcinoma. *The Journal of pathology*. 2013;230(3):249-60.
12. Diaconescu MR, Glod M, Costea I, Grigorovici M, Diaconescu S. Clinicopathological phenotype of parathyroid carcinoma: therapeutic and prognostic aftermaths. *Chirurgia*. 2015;110(1):66-71.
13. Duan K, Gomez Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *Journal of clinical pathology*. 2015;68(10):771-87.
14. Adam MA, Untch BR, Olson JA, Jr. Parathyroid carcinoma: current understanding and new insights into gene expression and intraoperative parathyroid hormone kinetics. *The oncologist*. 2010;15(1):61-72.
15. Rafferty A, England J. Current management of parathyroid tumours. *British journal of hospital medicine*. 2013;74(1):24-9.
16. Svedlund J, Auren M, Sundstrom M, Dralle H, Akerstrom G, Bjorklund P, et al. Aberrant WNT/beta-catenin signaling in parathyroid carcinoma. *Molecular cancer*. 2010;9:294.
17. Barazeghi E, Gill AJ, Sidhu S, Norlen O, Dina R, Palazzo FF, et al. 5-Hydroxymethylcytosine discriminates between parathyroid adenoma and carcinoma. *Clinical epigenetics*. 2016;8:31.
18. Kentwell J, Gundara JS, Sidhu SB. Noncoding RNAs in endocrine malignancy. *The oncologist*. 2014;19(5):483-91.
19. Kumari N, Chaudhary N, Pradhan R, Agarwal A, Krishnani N. Role of Histological Criteria and Immunohistochemical Markers in Predicting Risk of Malignancy in Parathyroid Neoplasms. *Endocrine pathology*. 2016;27(2):87-96.
20. Zhao J, Hu Y, Liao Q, Niu Z, Xing X, Xia W, et al. Gene identification of potential malignant parathyroid tumors phenotype in Chinese population. *Endocrine journal*. 2014;61(6):597-605.
21. Al-Kurd A, Mekel M, Mazeh H. Parathyroid carcinoma. *Surgical oncology*. 2014;23(2):107-14.
22. Mohebbati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2012;26(6):1221-38.
23. Butt WT, Azim A, Abbas A, Gauhar TM, Afzal A, Azim KM. Parathyroid carcinoma. *Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan : JCPSP*. 2012;22(9):588-90.
24. Oh MY, Oh SB, Seoung HG, Kim JH, Kim SS, Kim BH, et al. Concurrent parathyroid carcinoma and hyperplasia in hyperparathyroidism. *The Korean journal of internal medicine*. 2012;27(3):356-9.
25. Schulte KM, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. *Nature reviews Endocrinology*. 2012;8(10):612-22.
26. Hughes DT, Sorensen MJ, Miller BS, Cohen MS, Gauger PG. The biochemical severity of primary hyperparathyroidism correlates with the localization accuracy of sestamibi and surgeon-performed ultrasound. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;219(5):1010-9.
27. Whitcroft KL, Sharma A. Sestamibi scintigraphy for parathyroid localisation: a reminder of the dangers of false positives. *BMJ case reports*. 2014;2014.
28. Dytz MG, Souza RG, Lazaro AP, Goncalves MD, Vidal AP, dos Santos Teixeira Pde F, et al. Parathyroid carcinoma and oxyphil parathyroid adenoma: an uncommon case of misinterpretation in clinical practice. *Endocrine journal*. 2013;60(4):423-9.
29. Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma. *Clinical oncology*. 2010;22(6):498-507.
30. Lang B, Lo CY. Parathyroid cancer. *Surgical oncology clinics of North America*. 2006;15(3):573-84.
31. Lumachi F, Basso SM, Basso U. Parathyroid cancer: etiology, clinical presentation and treatment. *Anticancer research*. 2006;26(6C):4803-7.
32. Enomoto K, Uchino S, Ito A, Watanabe S, Shibuya H, Enomoto Y, et al. The surgical strategy and the molecular analysis of patients with parathyroid cancer. *World journal of surgery*. 2010;34(11):2604-10.
33. Crea N, Pata G, Casella C, Cappelli C, Salerni B. Predictive factors for postoperative severe hypocalcaemia after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *The American surgeon*. 2012;78(3):352-8.
34. Ohe MN, Santos RO, Hojajif F, Neves MC, Kunii IS, Orlandi D, et al. Parathyroid carcinoma and hungry bone syndrome. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2013;57(1):79-86.
35. Artinyan A, Guzman E, Maghami E, Al-Sayed M, D'Apuzzo M, Wagman L, et al. Metastatic parathyroid carcinoma to the liver treated with radiofrequency ablation and transcatheter arterial embolization. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(24):4039-41.
36. Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2011;18(6):339-46.
37. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *Bmj*. 2015;350:h2723.
38. Reagan P, Pani A, Rosner MH. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(1):141-7.
39. Legrand SB. Modern management of malignant hypercalcemia. *The American journal of hospice & palliative care*. 2011;28(7):515-7.
40. Crowley R, Gittos N. How to approach hypercalcaemia. *Clinical medicine*. 2013;13(3):287-90.
41. Bowyer SE, White AM, Ransom DT, Davidson JA. Resistant hypercalcaemia in metastatic parathyroid carcinoma. *The Medical journal of Australia*. 2013;198(10):559-61.



42. Vellanki P, Lange K, Elaraj D, Kopp PA, El Muayed M. Denosumab for management of parathyroid carcinoma-mediated hypercalcemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(2):387-90.
43. Horie I, Ando T, Inokuchi N, Mihara Y, Miura S, Imaizumi M, et al. First Japanese patient treated with parathyroid hormone peptide immunization for refractory hypercalcemia caused by metastatic parathyroid carcinoma. *Endocrine journal*. 2010;57(4):287-92.
44. Barker HS, Podoll MB, Parker JR, Parker JC, Jr., Crim J, Yang X. Parathyroid carcinoma with intracranial metastasis at diagnosis in a patient with uncontrolled hypercalcemia. *Annals of clinical and laboratory science*. 2014;44(4):484-8.
45. O'Neill CJ, Chan C, Symons J, Learoyd DL, Sidhu SB, Delbridge LW, et al. Parathyroid carcinoma encountered after minimally invasive focused parathyroidectomy may not require further radical surgery. *World journal of surgery*. 2011;35(1):147-53.
46. McClenaghan F, Qureshi YA. Parathyroid cancer. *Gland surgery*. 2015;4(4):329-38.
47. Mori H, Okada Y, Arai T, Tanaka Y. Case of parathyroid carcinoma with a highly aggressive clinical course. *Journal of UOEH*. 2014;36(4):243-9.
48. Tan GC, Shiran MS, Swaminathan M, Phang KS, Rohaizak M. Large retrosternal parathyroid carcinoma with primary hyperparathyroidism. *Asian journal of surgery / Asian Surgical Association*. 2007;30(4):286-9.
49. Dudley WC, Bodenner D, Stack BC, Jr. Parathyroid carcinoma. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2010;43(2):441-53, xi.
50. Wang O, Wang C, Nie M, Cui Q, Guan H, Jiang Y, et al. Novel HRPT2/CDC73 gene mutations and loss of expression of parafibromin in Chinese patients with clinically sporadic parathyroid carcinomas. *PloS one*. 2012;7(9):e45567.

Correspondência:

ANA LUÍSA CASTRO BARBOSA
e-mail: anabarbosa.med@gmail.com

Data de recepção do artigo:

14/03/2017

Data de aceitação do artigo:

06/07/2018



