



# αρχίνος παραθυρεοειδών

*Μαρία Αλεβιζάκη<sup>1</sup>, Χαράλαμπος Σταυριανός<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Θεραπευτική Κλινική ΠΓΝ Αλεξάνδρα & Ενδοκρινολογική Μονάδα

<sup>2</sup>Πανεπιστημίου Αθηνών Εγγενίδειο Θεραπευτήριο

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Επιδημιολογικά Στοιχεία
2. Μοριακή παθογένεια
3. Κλινική Εικόνα – Διάγνωση
4. Θεραπεία

Χειρουργική

Ακτινοθεραπεία

Χημειοθεραπεία

Θεραπεία υπερασβεστιαιμίας

5. Πρόγνωση
6. Βιβλιογραφία
7. Ερωτήσεις

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Το καρκίνωμα των παραθυρεοειδών είναι σπάνιο. Το πρώτο περιστατικό παρουσάστηκε από τον de Quervain το 1904 και αφορούσε ένα μη εκκριτικό όγκο. Σήμερα αναφέρεται ότι το 95%-98% των καρκίνου των παραθυρεοειδών αφορά σε περιστατικά που εκδίδουν παραθιρομόνη (PTH) και προκαλούν υπερασβεστιαιμία. Το πρώτο περιστατικό λειτουργικού καρκινώματος αναφέρθηκε το 1933 από τους Sainton and Millet.

Ο καρκίνος των παραθυρεοειδών είναι μία σπάνια αιτία υπερασβεστιαιμίας και αποτελεί το 1% των 2.1 % των περιπτώσεων του κλινικά εμφανούς πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Είναι πιθανό, όπως φαίνεται από την βιβλιογραφία, στην Ιαπωνία να είναι συχνότερη η νόσος και να αφορά στο 5% περίπου του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Δεν υπάρχει διαφορά στην επίπτωση της νόσου μεταξύ ανδρών και γυναικών. Στην αγγλόφωνη βιβλιογραφία έχουν παρουσιαστεί περίπου 400 περιστατικά καρκίνου των παραθυρεοειδών, από τα οποία 12 είναι μη εκκριτικά.

## ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Οι μοριακοί μηχανισμοί που ενέχονται στην ανάπτυξη του καρκίνου των παραθυρεοειδών δεν είναι ακριβώς γνωστοί. Υπάρχουν όμως αρκετές μελέτες που ενοχοποιούν, τουλάχιστον εν μέρει, μεταλλάξεις γονιδίων, τα οποία στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ογκοκατασταλτικά.

**Το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος:** Πρόκειται για τυπικό κατασταλτικό γονίδιο το οποίο σχετίζεται με την ογκογένεση όταν χάνεται η λειτουργία του. Υπό φυσιολογικές συνθήκες το γονίδιο αυτό συμμετέχει στην ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Στον καρκίνο των παραθυρεοειδών βρέθηκε ότι σε μια σειρά δειγμάτων υπήρχε απουσία της πρωτεΐνης καθώς και μακροσκοπική απώλεια του ενός αλληλίου του γονιδίου αυτού εύρημα που δείχνει ότι πιθανότατα μετέχει στην παθογένεια. Ωστόσο δεν αποκλείεται να υπάρχει συμμετοχή και κάποιου άλλου γονιδίου κοντά στο γονίδιο του ρετινοβλαστώματος μια και η έλλειψη γενετικού υλικού που διαπιστώνεται στα καρκινώματα των παραθυρεοειδών περιλαμβάνει και άλλους γενετικούς τόπους στο ίδιο χρωμόσωμα. Στην ίδια μελέτη δεν βρέθηκαν διαταραχές του γονιδίου του ρετινοβλαστώματος στην μεγάλη πλειοψηφία των καλοήθων αδενωμάτων των παραθυρεοειδών.

**Το γονίδιο της παραφιμπρομίνης:** (parafibromin), ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο, βρέθηκε πρόσφατα ότι ευθύνεται για μια ασυνήθιστη μορφή οικογενούς υπερπαραθυρεοειδισμού που ονομάζεται hyperparathyroidism – jaw-tumour syndrome (HRPT2). Το πρωτεΐνικό προϊόν του γονιδίου αυτού μελετήθηκε σε μια σειρά καρκινωμάτων των παραθυρεοειδών και βρέθηκε ότι η απουσία έκφρασης του αποτελεί πολύ καλό μοριακό δείκτη για τη διάγνωση του καρκινώματος και ότι η διαφορική διάγνωση του καρκίνου των παραθυρεοειδών από τα αδενώματα μπορεί να διευκολυνθεί με μεγάλη ακρίβεια με μεθόδους

ανοσοϊστοχημείας που χρησιμοποιούν αυτό το δείκτη. Μια άλλη μελέτη διαφόρων μοριακών δεικτών έδειξε ότι οι ενδοκυττάριες οδοί που ενεργοποιούνται με το γονίδιο αυτό πιθανότατα είναι εντελώς διαφορετικές από εκείνες σε παραθυρεοειδικούς όγκους διαφορετικής παθογένειας, όπως π.χ. όγκους που αναπτύσσονται στα πλαίσια συνδρόμου MEN1. Είναι ενδιαφέρον ότι σε ορισμένες περιπτώσεις η μετάλλαξη του γονιδίου αυτού εκτός από τα σωματικά κύτταρα, δηλαδή τα κύτταρα των καρκινωμάτων των παραθυρεοειδών, ήταν παρούσα και στη γαμετική σειρά, σε άτομα που δεν γνώριζαν ότι έχουν οικογενή νόσο. Είναι επομένως πιθανό ορισμένες περιπτώσεις με φαινομενικά σποραδικό καρκίνωμα των παραθυρεοειδών να αντιπροσωπεύουν μια καινούργια οντότητα με γενετικό υπόβαθρο ή πιθανότατα να αποτελούν μια μορφή του συνδρόμου που αναφέρθηκε πιο πάνω, δηλ. του hyperparathyroidism – jaw-tumour syndrome (HRPT2).

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 44-54 έτη. Η μέση συγκέντρωση ασβεστίου 14.6- 15.9 mg/dL (3.7-4.0 mmol/L) και οι περισσότεροι ασθενείς (65-75%) έχουν σοβαρή υπερασβεστιαιμία >14 mg/dL. Τραχηλική μάζα είναι παρούσα σε 34-52% και σπάνια μπορεί να υπάρχει συμμετοχή του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου. Οστική συμμετοχή έχει το 34-73% των ασθενών. Φαίνεται ότι η οστική απώλεια είναι πιο σημαντική στο συμπαγές οστούν. Ένα σημαντικό ποσοστό (32-70%) έχει νεφρική συμμετοχή και πιο σπάνια μπορεί να εμφανίζεται παγκρεατίτιδα. Η κλινική εικόνα είναι εκείνη της βαρειάς υπερασβεστιαιμίας, ενώ ένα μικρό ποσοστό <10 % είναι ασυμπτωματικοί. Οι ασθενείς με καρκίνωμα παραθυρεοειδών έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανισθούν ως υπερασβεστιαιμική κρίση. Σε σχέση με εκείνους που έχουν απλό αδένωμα οι ασθενείς με καρκίνωμα έχουν υψηλότερη τιμή PTH και συχνότερη οστική και νεφρική συμμετοχή. Οι τιμές της PTH είναι υψηλότερες στο καρκίνωμα όταν χρησιμοποιείται μέθοδος που ανιχνεύει το μέσο του μορίου της PTH και παρόμοιες με το αδένωμα όταν χρησιμοποιείται μέθοδος που ανιχνεύει το ακέραιο μόριο.

Δεν συνιστάται να γίνεται FNA μια και δεν βοηθάει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ αδενώματος και καρκινώματος των παραθυρεοειδών. Η διάγνωση μπαίνει με την ιστολογική εξέταση από την διήθηση των αγγείων και της κάψας, ευρήματα που όμως δεν είναι απολύτως ειδικά. Η επιβεβαίωση της κακοήθειας προέρχεται συνήθως από έμμεσα στοιχεία, όπως η τοπική διηθητικότητα στα παρακείμενα ανατομικά μόρια και η μεταστατική νόσος. Πρόσφατα έχουν προταθεί και οι μοριακοί δείκτες που αναφέρθηκαν πιο πάνω για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### Χειρουργική

Η έγκαιρη διάγνωση και χειρουργική αντιμετώπιση στα αρχικά στάδια της νόσου, πριν ακόμη εμφανισθούν μεταστάσεις και όταν η τοπική νόσος είναι ακόμα περιορισμένη, αποτελούν τον καλύτερο χειρισμό για καλύτερη πρόγνωση. Προεγχειρητικά, πρέπει να διορθωθεί η υπερασβεστιαιμία και να αποκατασταθεί ο συνήθως ελλειμματικός όγκος αίματος που είναι αποτέλεσμα αυτής. Σε ασθενείς που υπάρχει υποψία καρκίνου παραθυρεοειδών είναι σκόπιμο να γίνεται διερεύνηση και των τεσσάρων αδένων, μια και έχει αναφερθεί η συνύπαρξη της νόσου με αδένωμα ή υπερπλασία. Η διάγνωση της κακοήθειας προεγχειρητικά είναι πρακτικά αδύνατη, εκτός βέβαια από την σημαντική υποψία σε περιπτώσεις με κλινικά εμφανείς τραχηλικές λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Επί υποψίας κακοήθειας η χειρουργική εξαίρεση πρέπει να γίνεται en block με τον ομόπλευρο θυρεοειδικό λοβό, τον ισθμό, τους πέριξ ιστούς και οφείλει να μην θίγεται η κάψα του παραθυρεοειδούς αδένα. Οι τραχειοοισοφαγικοί, παρατραχειακοί και οι λεμφαδένες του άνω μεσοθωρακίου πρέπει να εξαιρούνται. Είναι επιβεβλημένος ο σύστοιχος τραχηλικός λεμφαδενικός καθαρισμός αν υπάρχει επέκταση στους άνω τραχηλικούς λεμφαδένες. Σε περίπτωση που η διάγνωση του καρκίνου γίνει μετεγχειρητικά, ορισμένοι συνιστούν επανεγχείρηση. Να σημειωθεί ότι, αν το παλίνδρομο λαρυγγικό έχει προσβληθεί, αυτό θα πρέπει να εξαιρεθεί αφού ακόμα και ελάχιστος εναπομείνας καρκινικός ιστός όχι μόνο σημαίνει βέβαιη υποτροπή, αλλά και συνέχιση των μεταβολικών συμπτωμάτων μιας και μπορεί να παράγει μεγάλες ποσότητες PTH. Η χειρουργική εξαίρεση πιθανών μεταστάσεων έχει σκοπό την διόρθωση του μεταβολικού συνδρόμου.

Μετεγχειρητικά ο χειρισμός είναι ο ίδιος με τον καλοίθη υπερπαραθυρεοειδισμό. Μεγάλη προσοχή πρέπει να δοθεί στο σύνδρομο του “πεινώντος οστού” (hungry bone syndrome), το οποίο στην περίπτωση του καρκίνου των παραθυρεοειδών μπορεί να είναι ιδιαίτερα εκσεστηματένο. Η χρόνια παρακολούθηση γίνεται με τους προσδιορισμούς του ασβεστίου, το οποίο αυξάνεται σε περίπτωση υποτροπής.

Επί υποτροπής της νόσου η χρήση Thallium 201-technetium, καθώς και η χρήση MRI, CT και υπερήχων καταδεικνύουν την τοπική υποτροπή ή τις μεταστάσεις. Σε περίπτωση μεταστάσεων και ελάχιστου εναπομείναντα παραθυρεοειδικού ιστού, η διεγχειρητική ανίχνευση με φορητό ανιχνευτή ακτινοβολίας γ μετά από Tc99-sestamibi μπορεί να φανεί χρήσιμη για την εντόπιση.

### Ακτινοθεραπεία

Παρά το ότι ο καρκίνος των παραθυρεοειδών είναι γενικά ακτινοάντοχος υπάρχουν μελέτες για χρήση ακτινοβολίας. Η δόση που χορηγείται είναι 40-50 Gy στην περιοχή του τραχήλου. Οι Chow et al σε μια σειρά 6 ασθενών που παρακολούθησαν για 62 μήνες ανέ-

φεραν ότι δεν υπήρχε καμία υποτροπή, ενώ οι παρενέργειες της αγωγής ήταν ελάχιστες. Σε μια άλλη πρόσφατη δημοσίευση που αφορά σειρά 28 ασθενών, υποτροπίασε μόνον ένας από τους 6 που έλαβαν ακτινοθεραπεία, και 10 από τους 20 που δεν έλαβαν.

## Χημειοθεραπεία

Υπάρχει μικρή και απογοητευτική εμπειρία από την χρήση χημειοθεραπευτικών. Μερική και πρόσκαιρη ύφεση έχει επιτευχθεί με χρήση 5-FU και ντακαρμπαζίνης, ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση συνθετικών οιστρογόνων όπως το Hexestrol, με το οποίο σε μια μελέτη παρατηρήθηκε μερική ύφεση διάρκειας 10 μηνών.

## Θεραπεία υπερασβεστιαιμίας

Σε περίπτωση που η χειρουργική αντιμετώπιση δεν αποδώσει τα αναμενόμενα, ή μετά από υποτροπή, το σημείο βαρύτητας μετατοπίζεται στον έλεγχο της υπερασβεστιαιμίας. Η υπερασβεστιαιμία από καρκίνο του παραθυρεοειδούς αντιμετωπίζεται όπως κάθε βαρειά υπερασβεστιαιμία: Ενδάτωση, διουρητικά αγκύλης και διάφρορους υποασβεστιαιμικούς παράγοντες. Σε αυτούς περιλαμβάνονται τα διφωσφονικά και το νιτρικό γάλλιο (Δες σχετικό κεφάλαιο).

Πρόσφατα άρχισαν να χρησιμοποιούνται σκευάσματα τα οποία συνδέονται με τον αισθητήρα ασβεστίου στο παραθυρεοειδικό κύτταρο και προκαλούν αλλοστερική τροποποίηση του, έτσι ώστε αυτός να ενεργοποιείται. Αυξάνεται δηλαδή η ευαισθησία του αισθητήρα του ασβεστίου στο ασβέστιο και έτσι ελαττώνεται η εκκρινόμενη PTH. Τα σκευάσματα αυτά ονομάζονται ασβεστοιμιμητικά (calcimimetics). Στην αγορά αυτή τη στιγμή βρίσκεται το cimacalce® με την εμπορική ονομασία Sensipar™ (στην Ευρώπη Mimpara™) το οποίο πήρε έγκριση από το FDA των ΗΠΑ το Μάρτιο του 2004 και από την Ευρωπαϊκή Ένωση τον Ιούλιο του 2004. Το σκεύασμα χρησιμοποιήθηκε για 300 ημέρες σε τρεις ασθενείς με καρκίνο των παραθυρεοειδών και κατόρθωσε να ελέγξει την υπερασβεστιαιμία (αρχική μέση τιμή ασβεστίου 14.7mg/dl) χωρίς ουσιαστικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Φαίνεται όμως ότι δεν ήταν δυνατόν να διατηρηθούν τα επίπεδα ασβεστίου σε φυσιολογικά πλαίσια μέχρι το τέλος της μελέτης. Μεμονωμένα έχουν χορηγηθεί αμιφοστίνη (τοξική) και οκτρεοτίδη με μέτρια αποτελέσματα.

Μια άλλη προσέγγιση είναι αυτή της ανοσοποίησης με την χρήση ανθρώπινων και βόειων πεπτιδίων PTH. Μετά από 4 εβδομάδες ανιχνεύθηκαν αντισώματα κατά της PTH (molecular mimicry) και υπήρξε άμεση πτώση των τιμών ασβεστίου.

## ΙΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση σε ασθενείς με καρκίνο των παραθυρεοειδών ποικίλει. Έγκαιρη διάγνωση και ζιζική εξαίρεση του όγκου σε έμπειρο κέντρο είναι το καλύτερο προγνωστικό. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης υποτροπής είναι τα 3 έτη, ενώ μόνο 30% παραμένει χωρίς υπο-

τροπή. Μετά από υποτροπή η περαιτέρω χειρουργική αντιμετώπιση σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία μπορεί να προσδώσει επιβίωση για 5 έτη 50%, ενώ η 10ετής επιβίωση αναφέρεται από 13% έως 49% σε διάφορες σειρές. Σε μια σειρά από το MD Anderson, η 5ετής επιβίωση ήταν 85% και η 10ετής 77%. Γενικώς η νοσηρότητα και θνητότητα προέρχονται από την υπερασβεστιαιμία.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cordeiro AC, Montenegro FL, Kulcsar MA, Dellanegra LA, Tavares MR, Michaluart P, et al. 1998 Parathyroid carcinoma. Am J Surg 175:52-5.
2. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton III J. 1997 The rise and fall of primary hyperparathyroidism: A population based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. Ann Intern Med 126:433-40.
3. Shane E. Parathyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:485-93.
4. Kvols LK. Neoplasms of the diffuse endocrine system. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, Frei E, editors. Cancer Medicine. 6th Ed. Hamilton: BC Decker 2003 p. 1295-9.
5. Clayman GL, Gonzalez HE, El-Naggar A, Vassilopoulou-Sellin R. 2004 Parathyroid carcinoma: Evaluation and interdisciplinary management. Cancer 100:900-5.
6. Haven CJ, Howell VM, Eilers PH, Dunne R, Takahashi M, van Puijenbroek M, Furge K, et al 2004 Gene expression of parathyroid tumors: molecular subclassification and identification of the potential malignant phenotype. Cancer Res. 64(20): 7405-11.
7. Tan MH, Morrison C, Wang P, Yang X, Haven CJ, Zhang C, et al. 2004 Loss of parafibromin immunoreactivity is a distinguishing feature of parathyroid carcinoma. Clin Cancer Res. 10(19):6629-37.
8. Chen Q, Kaji H, Nomura R, Sowa H, Yamauchi M, Tsukamoto T, et al. 2003 Trial to predict malignancy of affected parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. Endocr J. 50(5):527-34.
9. Shattuck TM, Valimaki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, et al. 2003 Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. N Engl J Med. 349(18):1722-9.
10. Cetani F, Pardi E, Viacava P, Pollina GD, Fanelli G, Picone A, et al. 2004 A reappraisal of the Rb1 gene abnormalities in the diagnosis of parathyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 60(1):99-106.
11. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, Schultz PN, El-Naggar AK, Clayman GL et al. 2004 Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. Head Neck. 26(8):716-26.
12. Fraker DL. 2000 Update on the management of parathyroid tumors. Curr Opin Oncol 12:41-8.
13. Munson ND, Foote RL, Northcutt RC, Tiegs RD, Fitzpatrick LA, Grant CS, et al. 2003 Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? Cancer. 98(11):2378-84.
14. Calcimimetics and the Treatment of Primary and Secondary Hyperparathyroidism Melanie S Joy, Pharm D The Annals of Pharmacotherapy: Vol. 38, No. 11, pp. 1871-1880. DOI 10.1345/aph.1D108
15. Internet site NPS Pharmaceuticals, Salt Lake City, UT, USA.
16. www.fda.gov

### ***Ερωτήσεις***

1. Το καρκίνωμα των παραθυρεοειδών:
  - A. Μεθίσταται πάντα αιματογενώς
  - B. Μεθίσταται συνήθως λεμφογενώς
  - C. Μεθίσταται συνήθως κατά συνέχειαν ιστού
  - D. Όλα τα παραπάνω
  - E. Τα 2 &3
2. Στην παθογένεια του καρκίνου των παραθυρεοειδών
  - A. Μετέχουν κλασσικά ογκογονίδια
  - B. Μετέχει το γονίδιο RET
  - C. Μετέχουν συνήθως κατασταλτικά γονίδια
  - D. Μετέχει το γονίδιο PRAD
3. Η θεραπεία του καρκίνου των παραθυρεοειδών
  - A. Είναι κυρίως χειρουργική
  - B. Συμπεριλαμβάνει συνήθως λεμφαδενικό καθαρισμό
  - C. Βελτιώνεται με την συμπληρωματική ακτινοβολία
  - D. Όλα τα παραπάνω
  - E. Τα 1 &2
4. Η κλινική εκδήλωση του καρκίνου των παραθυρεοειδών
  - A. Εχει σχέση με την παθογένεια
  - B. Εχει σχέση με την ηλικία
  - C. Μπορεί να εξαρτάται από την τοπική επέκταση της νόσου
  - D. Εχει σχέση με την νεφρική συμμετοχή
5. Στον καρκίνο των παραθυρεοειδών
  - A. Ενδιαφέρει κυρίως η υπερασβεστιαιμία
  - B. Ενδιαφέρει κυρίως η οστική συμμετοχή
  - C. Είναι σημαντικό να κρατήσουμε την ακεραιότητα των παλίνδρομων λαρυγγικών
  - D. Ο θάνατος επέρχεται από πνιγμονή

### ***Απαντήσεις***

1. E., 2. Γ., 3. Δ., 4. Γ., 5. A.