

Karcinom paratiroidne žlijezde – prikaz bolesnice

Parathyroid gland carcinoma – a case report

Ivan Vučković, Ivana Pajić Matić, Tomislav Stojadinović, Damir Sauerborn, Karolina Veselski, Antonija Mišković, Josip Samardžić*

Sažetak

Uvod: S prevalencijom od 0,005% svih karcinoma, karcinom paratiroidne žlijezde jedna je od najrjeđih malignih bolesti koja zahvaća oko 1% bolesnika s primarnim hiperparatiroidizmom. Pojavljuje se sporadično ili u sklopu genetskog sindroma. Više od 90% karcinoma paratiroidne žlijezde su hormonski funkcionalni i dovode do hipersekrecije parathormona, što uzrokuje izrazitu hiperkalcijemiju. Zbog sličnih simptoma s benignim uzrocima hiperparatiroidoze otežano je preoperativno dijagnosticiranje karcinoma paratiroidne žlijezde. Ultrazvuk vrata i scintigrafija s Tc-99m MIBI mogu pomoći u lokalizaciji bolesti, dok se citopunkcija prije primarne operacije ne preporučuje. Primarni modalitet liječenja je potpuna kirurška resekcija s mikroskopski negativnim rubovima i nudi najbolju šansu za izlječenje. Do sada ne postoje dokazi o učinkovitosti kemoterapijskog ili radioterapijskog pristupa. U više od 50% bolesnika dolazi do razvoja recidiva bolesti, kada je ponovna kirurška resekcija najbolji način liječenja koje tada, rijetko kurativno, služi u svrhu ublažavanja metaboličkih poremećaja i komplikacija hiperkalcijemije koje su glavni uzrok letaliteta.

Prikaz bolesnice: Šezdesetogodišnja žena s nizom komorbiditeta upućena je od strane nefrologa sa sumnjom na adenom paratiroidne žlijezde. Po učinjenoj ultrazvučnoj i citološkoj obradi ekstirpira se desna donja paratiroidna žlijezda, te se patohistološkom analizom postavi dijagnoza karcinoma paratiroidne žlijezde, što posljedično indicira reoperaciju. Prije reoperacije učinjena je scintigrafija koja ukazuje na hiperfunkcijsko paratiroidno tkivo, te se u sklopu reoperacije učini desnostrana lobektomija štitnjače i ekstirpacija desne gornje uvećane paratiroidne žlijezde s disekcijom regije VI. Patohistološkom obradom izolira se uredno tkivo štitnjače, adenom paratiroidne žlijezde i jedan hormonski aktivni metastatski limfni čvor iz regije VI. Karcinom paratiroidne žlijezde je izrazito rijedak entitet koji zahtijeva operativnu intervenciju i cjeloživotno praćenje vrijednosti serumskog kalcija i parathormona. Kako bi se unaprijedilo i standardiziralo liječenje bolesnika s karcinomom paratiroidne žlijezde, potrebne su daljnje multicentrične studije.

Ključne riječi: karcinom, paratiroidna žlijezda, hiperparatiroidizam

Summary

Introduction: With a prevalence of 0.005% of all cancers, parathyroid carcinoma is one of the rarest malignancies affecting approximately 1% of patients with primary hyperparathyroidism. It can occur sporadically or as part of a genetic syndrome. More than 90% of parathyroid carcinomas are hormonally functional and lead to hyper secretion of parathyroid hormone, which causes marked hypercalcemia. Due to similar symptoms with benign causes of hyperparathyroidism, preoperative diagnosis of parathyroid gland cancer is difficult. Neck ultrasound and Tc-99m MIBI scintigraphy can help localize the disease,

* **Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod, Odjel za otorinolaringologiju** (Ivan Vučković, dr.med., izv.prof.dr.sc. Ivana Pajić Matić, dr.med.; Tomislav Stojadinović, dr.med.; dr.sc. Damir Sauerborn, dr.med.; Karolina Veselski, dr.med., Antonija Mišković, dr.med.) **Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod, Služba za kirurške djelatnosti, Odjel za abdominalnu i torakalnu kirurgiju** (doc.prim.dr.sc. Josip Samardžić, dr.med.)

Adresa za dopisivanje/ *Correspondence address:* Ivan Vučković, dr.med.; Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod, Odjel za otorinolaringologiju, Andrije Štampara 42, 35000 Slavonski Brod, Hrvatska E-mail: vucko.ivan@hotmail.com

Primljeno/Received 2022-08-30; Ispravljeno/Revised 2023-05-10; Prihvaćeno/Accepted 2023-07-17

while fine needle aspiration before primary surgery is not recommended. The primary treatment modality is complete surgical resection with microscopically negative margins and offers the best chance for recovery. So far, there is no evidence of the effectiveness of chemotherapy or radiotherapy. In more than 50% of cases the disease relapses and surgical resection is the best way of treatment, which is then rarely curative and serves the purpose of mitigating metabolic disorders and complications of hypercalcemia, which are the main cause of mortality.

Case report: A 60-year-old woman with a number of comorbidities was referred by a nephrologist with suspicion of parathyroid adenoma. After ultrasound and cytological processing, the right lower parathyroid gland was extirpated, and the pathohistological analysis established the diagnosis of carcinoma of the parathyroid gland, which consequently indicated reoperation. Before the reoperation, a scintigraphy was performed, which indicated hyperfunctioning parathyroid tissue, and as part of the reoperation, a right-sided thyroid lobectomy and extirpation of the right upper enlarged parathyroid gland with dissection of region VI were performed. Pathohistological processing isolated normal thyroid tissue, adenoma of the parathyroid gland and one hormonally active metastatic lymph node from region VI. Carcinoma of the parathyroid gland is an extremely rare entity that requires operative intervention and lifelong monitoring of serum calcium and PTH values. Further multicenter studies are needed to improve and standardize the treatment of patients with parathyroid carcinoma.

Key words: cancer, parathyroid gland, hyperparathyroidism

Med Jad 2023;53(3):213-218

Uvod

Karcinom paratiroidne žlijezde jedna je od najrjeđih malignih bolesti. Predstavlja manje od 0,005% svih karcinoma i manje od 1% paratiroidnih poremećaja.¹ Prvi put opisao ga je Quervain prije više od 100 godina, točnije 1909. godine, te je od tada u literaturi prijavljeno manje od 1000 slučajeva.² Većina karcinoma paratiroidne žlijezde pojavljuje se sporadično, iako se može susresti i u sklopu genetskog sindroma.³ Više od 90% karcinoma paratiroidne žlijezde su hormonski funkcionalni i dovode do hipersekrecije parathormona (PTH), što uzrokuje izrazitu hiperkalcijemiju. Nefunkcionalni ili nesekretirajući oblik karcinoma paratiroidne žlijezde je puno rjeđi, te je zbog izostanka specifičnih simptoma izuzetno teško postaviti dijagnozu u stadiju dok je još izlječiv. Godine 2017. Američki združeni odbor za karcinome izdao je 8. izdanje TNM klasifikacije u koje je uvršten i karcinom paratiroidne žlijezde. Zbog rijetkosti ove maligne bolesti ona i dalje nije univerzalno prihvaćena. Tijek bolesti karcinoma paratiroidne žlijezde je indolentan, ali progresivan.

Prikaz bolesnice

Šezdesetogodišnja žena s nizom komorbiditeta upućena je od strane nefrologa sa sumnjom na adenom paratiroidne žlijezde. Anamnestički se uočavaju dugogodišnje tegobe povezane s bubrezima, gušteračom i koštanim sustavom. Prije 40 godina liječena je zbog nefrolitijaze, a zadnjih 20 godina, po nefrologu kontrolirala je kroničnu bubrežnu insuficijenciju. U više navrata hospitalizirana je zbog liječenja kroničnog pankreatitisa, te donosi nalaze

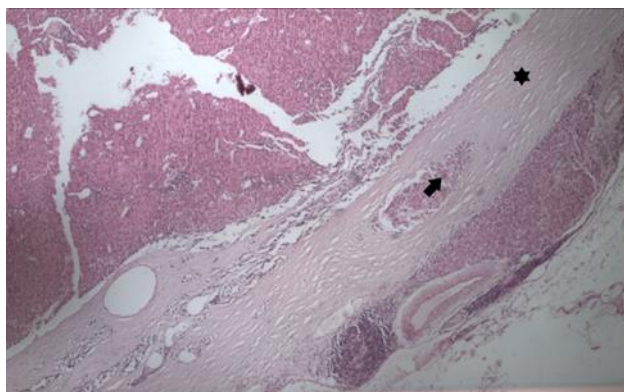
scintigrafije skeleta. Nalazi upućuju na promjene u sklopu renalne osteoartropatije. Zadnjih nekoliko godina zbog terminalnog stadija bubrežne insuficijencije provodi se liječenje hemodijalizom.

U osobnoj anamnezi ističe se operacija pseudociste gušterače, operacija desne dojke i provedena adjuvantna kemoterapija zbog adenokarcinoma.

Prije više od 10-ak godina operirala je adenom paratiroidne žlijezde u vanjskoj ustanovi, te donosi nalaze na kojima se jasno uočava da je operirana lijeva gornja paratiroidna žlijezda. Intraoperativni patohistološki nalaz govori u prilog adenoma paratiroidne žlijezde. Otpuštena je urednog nalaza kalcija, te je 6 mjeseci postoperativno učinjena scintigrafija štitnih žlijezda, koja je uredna, kao i nalaz serumskog kalcija.

Po postavljenoj sumnji na adenom paratiroidne žlijezde, učinjena je ultrazvučna (UZV) obrada na kojoj se uočava hipoehogena zona ispod srednje trećine desnog režnja štitnjače. Tvorba je punktirana, a citološki nalaz upućuje na tumor folikularne morfologije, neodređenog malignog potencijala, mogućeg porijekla paratiroidne žlijezde. Učinjena je i scintigrafija, gdje se uočavaju znakovi hiperfunkcijskog paratiroidnog tkiva u području srednje trećine desnog režnja štitnjače. Pregledom otorinolaringologa ne uoči se patologija u području glave i vrata koji je palpatorno bio bez osobitosti, pa se pristupi ekstirpaciji desne donje paratiroidne žlijezde u endotrahealnoj anesteziji. Tijekom hospitalizacije vrijednosti kalcija su unutar granica referentnih vrijednosti, što je rezultat redovitih hemodijaliza. Vrijednosti PTH izrazito su visoke, 2631.00 pg/ml, što je više od 40 puta više od gornje granice referentnih vrijednosti. Po odstranjenju

tumora, usprkos intraoperativnoj patohistološkoj potvrdi da se radi o traženoj paratiroidnoj žlijezdi, nije došlo do značajnijeg pada vrijednosti PTH (manje od 3% vrijednosti prije operacije). Patohistološkom obradom postavi se dijagnoza karcinoma paratiroidne žlijezde veličine 2×1,5cm, što indicira reoperaciju (Slika 1.).



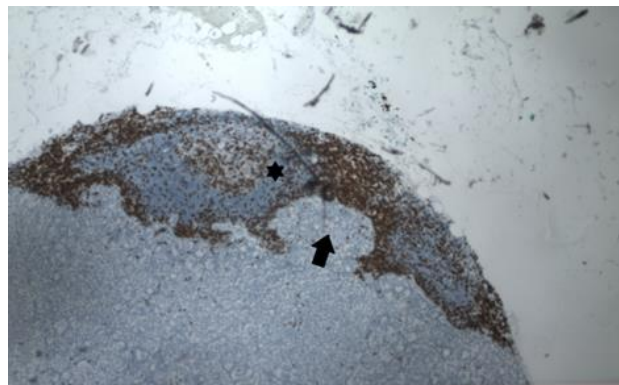
Slika 1. Karcinom paratiroidne žlijezde s debelom vezivnom kapsulom i suspektom invazijom krvne žile (HE staklo). Zvezdicom je označena kapsula, a strelicom invazija krvne žile.

Figure 1 Parathyroid gland carcinoma with a thick connective capsule and suspected blood vessel invasion (HE glass). The capsule is marked with an asterisk, and the invasion of a blood vessel with an arrow

U konzultaciji s onkologom, preoperativno se napravi scintigrafija paratiroidnih žlijezda s Tc-99m MIBI, uoči se postojanje hiperfunkcijskog paratiroidnog tkiva u projekciji donjeg pola desnog reznja štitnjače. U sklopu reoperacije učini se lobektomija desnog reznja štitnjače i istmektomija, ekstirpacija desne gornje paratiroidne žlijezde i disekcija vrata regije VI s eksploracijom vrata regija III i IV desno. Patohistološkom obradom potvrđeno je da je u sklopu reoperacije uklonjeno uredno tkivo štitnjače, adenom gornje paratiroidne žlijezde i jedan limfni čvor u regiji VI koji je zauzet tumorskim tkivom koje odgovara metastatskom karcinomu paratiroidne žlijezde (Slika 2.). U regijama vrata III i IV desno izolirano je 11 limfnih čvorova koji nisu infiltrirani tumorom. Nakon operacije zabilježen je pad vrijednosti PTH od 99,7% vrijednosti PTH prije operacije, na razinu koja je unutar referentnih vrijednosti, te autori smatraju da je za izrazito visoke vrijednosti PTH bila odgovorna hormonski aktivna metastaza u regiji VI koja se prikazivala na scintigrafiji kao hiperfunkcijsko paratiroidno tkivo.

U sklopu postoperativnih kontrola, četiri mjeseca nakon operacije, vrijednosti kalcija su ispod donje granice referentnih vrijednosti, kao i vrijednosti PTH, što možemo smatrati uspjehom. U daljnjem praćenju,

uz redovite kontrole serumskog kalcija i PTH, planirana je i scintigrafija paratiroidnih žlijezda.



Slika 2. Metastaza karcinoma paratiroidne žlijezde u limfni čvor (imunohistokemijskom analizom sa CD3 obojano je limfatično tkivo limfnog čvora). Zvezdicom je označen limfni čvor, a strelicom metastaza karcinoma.
Figure 2 Metastasis of parathyroid gland cancer to the lymph node (lymphatic tissue of the lymph node was stained by immunohistochemical analysis with CD3). An asterisk indicates a lymph node, and an arrow indicates cancer metastasis.

Rasprava

Karcinom paratiroidne žlijezde najčešće je sporadičan, ali može se javiti i u sklopu genetskog sindroma, najčešće sindroma hiperparatiroidizma s tumorom čeljusti (HPT-JT), gdje je incidencija karcinoma paratiroidne žlijezde čak 15%. Osim HPT-JT i sindrom multiple endokrine neoplazije (MEN) tip 1 i tip 2A, kao i izolirani obiteljski hiperparatiroidizam, povezani su s povećanom incidencijom karcinoma paratiroidne žlijezde.³ U podlozi sindroma HPT-JT, ali i u većini sporadičnih karcinoma, mutacije su u tumor supresorskom genu HRPT2, a koje se pojavljuju u više od 75% potvrđenih karcinoma paratiroidne žlijezde.⁴ Osim njega i tradicionalni regulatori staničnog ciklusa, npr. ciklin D1, retinoblastom, BRCA2, p53 i gen paratiroidne adenomatoze-1, mogu igrati ulogu u patogenezi karcinoma paratiroidne žlijezde.^{4,5,6} Karcinomi paratiroidne žlijezde javljaju se 10 godina ranije od tipične dobi za pojavu benignog oblika primarnog hiperparatiroidizma koji se javlja u 50-ima. Ne iskazuju spolnu preferenciju, što se razlikuje od benignih neoplazmi paratiroidne žlijezde, koje više pogađaju žene i to u omjeru 3-4:1 u odnosu na muškarce.⁷ Hormonski funkcionalni karcinomi paratiroidne žlijezde uzrokuju hipersekreciju PTH, što dovodi do hiperkalcijemije, pa su i simptomi vrlo slični onima u primarnom hiperparatiroidizmu. Najteže su pogođeni bubrezi, u

kojih dolazi do pojave nefrolitijaze i oštećene bubrežne funkcije, te kosti, gdje se osim čestih patoloških fraktura, javljaju i osteitis fibrosacystica, subperiostalna resorpcija i difuzna osteopenija. Ostali simptomi uključuju slabost, umor, anoreksiju, mučninu, povraćanje, gubitak težine, dispepsiju, zatvor, glavobolju, polidipsiju i poliuriju. U iznimnim slučajevima uzrokuje anemiju, rekurentni teški pankreatitis i peptički ulkus.⁷ Većinu tih simptoma imala je i naša opisana bolesnica, no svi ti klinički znakovi su nespecifični i ne upućuju na malignost paratiroidne žlijezde, pa se i dijagnoza postavlja relativno kasno, čak i kod dokazane hiperkalcijemije. Manje od 10% karcinoma paratiroidne žlijezde su nefunkcionalni, te se obično dijagnosticiraju u uznapredovalom stadiju sa simptomima kompresije ili invazije susjednih struktura, kada se očituju disfagijom, dispnejom, promuklošću ili samo tvorbom na vratu.⁸ U 7 - 46% bolesnika tijekom bolesti karcinoma paratiroidne žlijezde je potpuno asimptomatski.^{9,10}

Specifični tumorski markeri za karcinom paratiroidne žlijezde još nisu otkriveni, a zbog sličnih simptoma s benignim uzrocima hiperparatiroidoze otežano je preoperativno dijagnosticiranje karcinoma paratiroidne žlijezde. U bolesnika s karcinomom paratiroidne žlijezde povišene razine paratiroidnog hormona i kalcija su jače izražene. PTH je u karcinomima povišen više od četiri puta od gornje granice referentne vrijednosti. U opisane bolesnice je čak i 40 puta veći, dok je u adenomima vrijednost uglavnom između jedan i tri puta veća. Kalcij u adenomima paratiroidne žlijezde je uglavnom ispod vrijednosti od 13 mmol/L, za razliku od vrijednosti u karcinomu koja je redovito iznad 14 mmol/L. Simptomi bolesti u karcinomima redovito zahvaćaju više organskih sustava, češće su i hiperkalcijemijske krize, a bolesnici su mlađi, uglavnom u petom desetljeću života.^{11,12,13} U postavljanju dijagnoze važan je i fizički pregled, jer se palpabilna masa na vratu nalazi u 30-76% bolesnika s karcinomom paratiroidne žlijezde, za razliku od bolesnika s benignom bolešću, gdje je taj simptom prisutan u manje od 5% bolesnika.^{12,14} Slikovne metode mogu pomoći u lokalizaciji tumora, ali pouzdano razlikovanje benigne od maligne bolesti nije uvijek moguće. Tumori koji su ultrazvučno hipoeogeni, nehomogeni, s lobuliranim ili neograničenim rubovima, te u kojih je izražena intranodularna kalcifikacija, degenerativne promjene, s debelom kapsulom, sumnjivom vaskularnošću i lokalnom invazijom, moraju pobuditi sumnju na zloćudnost.^{15,16,17} U lokaliziranju tumora i praćenju rekurentne bolesti pomaže scintigrafija s Tc-99m MIBI, a kompjuterizirana tomografija (MSCT) i

nuklearna magnetska rezonancija (NMR) mogu pružiti informacije o eventualnoj invaziji u limfne čvorove, okolne strukture ili udaljene metastaze.^{18,19} U slučaju postojanja preoperativne sumnje na karcinom paratiroidne žlijezde ne preporučuje se citopunkcija zbog rupture kapsule i posljedično rizika od širenja tumora duž trakta igle, te većim rizikom od recidiva.¹⁹ Vrlo je teško razlikovati dobroćudne i zloćudne tumore paratiroidne žlijezde. Čak je 50% metastatskih karcinoma paratiroidne žlijezde u početku klasificirano kao benigni tumor.²⁰ Definitivni patognomonični markeri malignosti su kapsularna i vaskularna invazija, kao i recidivi tumora i udaljene metastaze.^{10,21}

Primarni modalitet liječenja karcinoma paratiroidne žlijezde je potpuna kirurška resekcija s mikroskopski negativnim rubovima, koja može biti ili en-block ili samo perikapsularna ekscizija zahvaćene paratiroidne žlijezde.²² Preporuka je definitivno en-block ekscizija koja se sastoji od resekcije tumora, ispilateralnog reznja štitne žlijezde i zahvaćenog okolnog mišićnog tkiva, a po potrebi i paratrahealnog limfnog tkiva i povratnog laringealnog živca, ukoliko je zahvaćen tumorom.²³ To podupire i podatak od 8% lokalnog recidiva nakon en-block resekcije, za razliku od 51% nakon standardne paratiroidektomije.²⁴ U opisane bolesnice autori su prvo pristupili lokalnoj perikapsularnoj eksciziji, a potom je u reoperaciji učinjena *en-block* resekcija, kao i disekcija regije VI, što je bila dobra odluka s obzirom na postojanje metastatskog limfnog čvora. S druge strane, retrospektivni podaci nisu pokazali benefit profilaktičkih disekcija limfnih čvorova središnjih regija vrata, pa se u bolesnika s klinički negativnim limfnim čvorovima mora pažljivo odvagati rizike operacije.²⁵ Čak 86% karcinoma paratiroidne žlijezde se ne prepozna u inicijalnoj obradi, te je zbog toga izričito važna preoperativna klinička sumnja ili intraoperativno prepoznavanje malignih značajki, kao npr. veličina tumora koji je uglavnom veći od 3cm, lokalna invazija tkiva i prisutnost suspektih metastatskih limfnih čvorova.²⁶ U prvoj operaciji opisane bolesnice tumor paratiroidne žlijezde bio je veličine 2×1,5cm, te nije bilo drugih malignih značajki, što se uklapa u podatak da je neočekivana postoperativna dijagnoza karcinoma najčešći scenarij i objašnjava samo 12% *en block* resekcija u prvotnoj operaciji.²⁷ Intraoperativno mjerenje PTH je korisna praksa u dokazivanju uklanjanja hiperfunkcionalnog paratiroidnog tkiva, dok intraoperativnim smrznutim presjecima tkiva nije moguće diferencirati adenom od karcinoma.²⁷ Autori su mjerili intraoperativne vrijednosti PTH koje su se u reoperaciji uistinu snizile za značajan udio. Iako postoje izolirani slučajevi, u kojima je bilo uspjeha,

u liječenju karcinoma paratiroidne žlijezde adjuvantnom kemoterapijom ili radioterapijom ne postoje standardizirani protokoli za takve pristupe liječenju.^{10,28,29} Opisana bolesnica trenutno je četiri mjeseca nakon operacije bez znakova recidiva i redovno kontrolira vrijednosti kalcija i PTH, uz kontrolne preglede od strane onkologa i otorinolaringologa. U više od 50% bolesnika dolazi do razvoja recidiva bolesti koji se može pojaviti nakon dvije, pa sve do 23 godine nakon resekcije. Većinom su to regionalne metastaze koje u vrijeme postavljanja dijagnoze nisu uobičajene, kao ni udaljene metastaze koje se u postoperativnom praćenju javljaju u 25% bolesnika.^{26,30} Najčešća sjela udaljenih metastaza su pluća, kosti i jetra, a kirurška resekcija recidiva i udaljenih metastaza, koliko je to moguće, najbolji je izbor liječenja. Time se povećava dugoročno preživljenje i do 30%, ali je rijetko kurativno.^{20,31} Glavni uzrok morbiditeta i letaliteta su metabolički poremećaji i komplikacije hiperkalcijemije, koji se pokušavaju kontrolirati infuzijama fiziološke otopine i diureticima, zatim bisfosfonatima, mitramicinom, kalcitoninom i galijevim nitratom koji sprječavaju resorpciju kosti, te kalcimimeticima, WR2721 i oktreetidom koji sprječavaju lučenje PTH.¹²

Proгноza nefunkcionalnog karcinoma paratiroidne žlijezde je lošija jer se često dijagnosticira u uznapredovalim stadijima, a smrt je primarno posljedica regionalne bolesti i udaljenih metastaza. U funkcionalnih karcinoma obično je posljedica zatajenje bubrega, pankreatitisa ili srčanih aritmija koje su posljedica nekontrolirane hiperkalcijemije.^{30,32} Rano prepoznavanje i potpuna resekcija u inicijalnoj operaciji ključni su za najbolju moguću prognozu. Petogodišnje stope preživljenja variraju od 40-86%, dok je desetogodišnje preživljenje 49-77%.^{1,21,26,30,31} Po završenom kirurškom liječenju karcinoma, periodične kontrole s određivanjem kalcija u serumu su izričito važne. Ukoliko dođe do porasta vrijednosti serumskog kalcija i povišenja razine PTH, mora se posumnjati na recidiv. U dijagnosticiranju točnog mjesta recidiva pomaže scintigrafija s Tc99m MIBI, UZV, NMR ili MSCT vrata, ali i prsnog koša, radi otkrivanja plućnih metastaza. U slučaju dijagnoze nasljednog oblika karcinoma paratiroidne žlijezde, u obzir dolazi i genetsko testiranje bližih srodnika. U bolesnika s poznatim mutacijama HRPT2, osim rutinskog, laboratorijskog nadziranja razine kalcija, PTH i vitamina D, preporučuje se i povremeni UZV vrata radi otkrivanja nefunkcionalnog karcinoma paratiroidne žlijezde, kao i ortopantomogram svakih pet godina, radi otkrivanja tumora čeljusti.³¹ Autori smatraju da je genetsko testiranje bolesnice, a po

potrebi i bližih srodnika, korak koji još uvijek nije poduzet, ali se može uzeti u razmatranje u daljnjem liječenju opisane bolesnice.

Karcinom paratiroidne žlijezde izrazito je rijedak entitet na koji treba posumnjati u hiperparatiroidizmu s teškom hiperkalcijemijom, velikom cervikalnom masom, te popratnom bubrežnom i koštanom bolesti. Takva dijagnoza zahtijeva operativnu intervenciju i cjeloživotno praćenje vrijednosti serumskog kalcija i PTH. Osim postavljanja sumnje preoperativno, bitna je i edukacija operatera da intraoperativno prepozna karcinom paratiroidne žlijezde. To će mu omogućiti izvođenje odgovarajuće *en block* resekcije ključne za bolesnika s malignom bolešću. S obzirom na rijetkost bolesti, potrebne su daljnje multicentrične studije, kako bi se unaprijedilo i standardiziralo liječenje bolesnika s karcinomom paratiroidne žlijezde.

Literatura

1. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, et al: Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer* 2007;109:1736-1741
2. Givi B, Shah JP: Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:498-507
3. Sharretts JM, Simonds WF: Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:491-502
4. Shattuck TM, Välimäki S, Obara T, et al: Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2003;349:1722-1729
5. Gao WC, Ruan CP, Zhang JC, et al: Nonfunctional parathyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136:969-974
6. Fingeret AL: Contemporary Evaluation and Management of Parathyroid Carcinoma. *JCO Oncology Practice* 2021;17:1, 17-21
7. Marcocci C, et al. Parathyroid carcinoma. *J Bone Miner Res.* 2008;23(12):1869-80.
8. Fernandez-Ranvier GG, Jensen K, Khanafshar E, Quivey JM, Glastonbury C, Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Nonfunctioning parathyroid carcinoma: Case report and review of literature. *Endocr Pract.* 2007;13:750-757.
9. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. *Semin Oncol.* 2010;37(6):580-90.
10. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al: Parathyroid carcinoma: A 22-year experience. *Head Neck* 2004;26:716-726
11. Levin KE, Galante M, Clark OH. Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia. *Surgery* 1987;101:649-660
12. Shane E. Clinica lreview 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:485-493
13. Kebebew E. Parathyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2:347-354

14. Mittendorf EA, McHenry CR. Parathyroid carcinoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2005;89:136-142
15. Kwon JH, et al. Neck ultrasonography as preoperative localization of primary hyperparathyroidism with an additional role of detecting thyroid malignancy. *Eur J Radiol*. 2013;82(1):e17-21.
16. Hara H, et al. Ultrasonographic features of parathyroid carcinoma. *Endocr J*. 2001;48(2):213-7.
17. Nam M, Jeong HS, Shin JH. Differentiation of parathyroid carcinoma and adenoma by preoperative ultrasonography. *Acta Radiol*. 2017;58(6):670-5.
18. Duan K, Mete O, Carcinoma P. Diagnosis and clinical implications. *Turk Patoloji Derg*. 2015;31(Suppl 1):80-97.
19. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options in Oncol*. 2012;13(1):11-23.
20. Sandelin K, Tullgren O, Farnebo LO. Clinical course of metastatic parathyroid cancer. *World J Surg*. 1994;18(4):594-8; discussion 599.
21. Bondenson L, Grimelius L, DeLellis RA, Lloyd R, Akerstrom G, Larsson C, Arnold A, Eng C, Shane E, Bilezikian JP. Parathyroid carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs*. WHO Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2004. p. 124-127.
22. Schulte KM, et al. Classification of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2620-8.
23. Clayman GL, et al. Parathyroid carcinoma: evaluation and interdisciplinary management. *Cancer*. 2004;100(5):900-5.
24. Koea JB, Shaw JH. Parathyroid cancer: biology and management. *Surg Oncol*. 1999;8(3):155-65.
25. Hsu KT, Sippel RS, Chen H, Schneider DF. Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? *Surgery* 2014;156(6), 1336-1341
26. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. 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(3):378-80
27. Adam MA, Untch BR, Olson JA. Parathyroid carcinoma: current understanding and new insights into gene expression and intraoperative parathyroid hormone kinetics. *Oncologist* 2010;15(1), 61-72
28. Bukowski RM, Sheeler L, Cunningham J, et al. Successful combination chemotherapy for metastatic parathyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 1984;144:399-400
29. Munson ND, Foote RL, Northcutt RC, et al. Parathyroid carcinoma: Is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer* 2003;98:2378-2384
30. Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G, et al. Parathyroid carcinoma: A 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3679-3686
31. Sandelin K, Auer G, Bondeson L, et al: Prognostic factors in parathyroid cancer: A review of 95 cases. *World J Surg* 1992;16:724-731
32. Aldinger KA, et al. Parathyroid carcinoma: a clinical study of seven cases of functioning and two cases of nonfunctioning parathyroid cancer. *Cancer*. 1982;49(2):388-97.