

IL CARCINOMA PARATIROIDEO. DIAGNOSI E TERAPIA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Epidemiologia e genetica

L'iperparatiroidismo primitivo (IPP) può essere sporadico (> 90%) o familiare (< 10%). Nella forma sporadica il carcinoma (K) paratiroideo ha una prevalenza < 1%. Tra le forme familiari si riconosce quella iperparatiroidismo/tumore mascellare (HPT-JT), caratterizzata dalla presenza di IPP (> 90%), tumori ossificanti di mascella e mandibola (30%), lesioni renali (15%) e neoplasie uterine. Nella HPT-JT sono state identificate mutazioni del gene *CDC73*. In questa forma familiare a trasmissione autosomica dominante, la prevalenza di K paratiroideo è del 15-20%. Il gene *CDC73* è coinvolto anche nelle forme sporadiche. In circa un terzo delle forme di K paratiroideo sporadico la mutazione del gene *CDC73* è costituzionale, per cui è stato suggerito che alcune forme ipotizzate sporadiche potessero in realtà essere delle forme familiari. Il gene *CDC73* è un onco-soppressore, che codifica per la proteina "parafibromina", un fattore di trascrizione che inibisce le funzioni mitogene della ciclina D1 e della via di segnale *c-myc*.

Quando sospettare la presenza di K paratiroideo?

Nonostante il K paratiroideo sia raro, è necessario identificare il sottogruppo di pazienti con IPP a rischio di K. Molte sono le caratteristiche biochimiche e cliniche che aumentano il sospetto di K paratiroideo (massa palpabile nel collo, paralisi del nervo laringeo ricorrente, dolore osseo e fratture patologiche), anche se il loro valore predittivo positivo è basso (< 20%), perché tali manifestazioni possono essere presenti anche negli adenomi.

Anche se sono state anche descritte forme di K paratiroideo normocalcemiche, in media i K presentano valori di calcemia e PTH più elevati degli adenomi. I pazienti con iperparatiroidismo più grave (calcemia > 12 mg/dL) associato a importante coinvolgimento osseo e renale hanno un rischio di K aumentato di quasi 5 volte.

Le dimensioni delle lesioni paratiroidi attribuite ai K sono maggiori degli adenomi, ma meno del 10% dei K ha un diametro superiore ai 4 cm.

La stessa storia familiare positiva di IPP aumenta il sospetto di K.

Nessuna di queste caratteristiche è di per sé patognomonica: ciononostante, la necessità di guidare il chirurgo al momento della pianificazione dell'intervento ha spinto alcuni autori a suggerire un diagramma di flusso che **identifica i pazienti con IPP che devono essere sottoposti ad ulteriori esami prima dell'intervento** per il sospetto di K. Gli elementi sospetti sono **calcemia corretta per albumina > 12 mg/dL** e **lesione paratiroidea** identificata con una tecnica di immagine (in genere ecografia) il cui **diametro è > cm 3**: solo il 5% dei K (a differenza del 98% degli adenomi) non ha nessuna di queste due caratteristiche, e questo comporta sensibilità del 64%, specificità del 95% e valore predittivo positivo del 93%. Oltre a questi due elementi, la sola **anamnesi personale o familiare di K paratiroideo o di malattia multi-ghiandolare** indica di eseguire altri esami prima dell'intervento. Alcune **caratteristiche ecografiche** (infiltrazione dei tessuti circostanti) rafforzano il sospetto. Un altro esame utile è il rapporto tra i valori di PTH misurati con kit di 3° generazione rispetto a quelli misurati con kit di 2° generazione: il sospetto di K paratiroideo aumenta quando $\text{dosaggio } 3^\circ / \text{dosaggio } 2^\circ > 1$, perché molto del PTH misurato con il kit di 2° generazione (PTH intatto) è il frammento 7-84 (la cui concentrazione è relativamente più alta negli adenomi), mentre quello di 3° generazione (PTH intero) riconosce anche i primi 4 aminoacidi.

Diagnosi

L'**agoaspirato** di una lesione paratiroidea sospetta per K non comporta alcun vantaggio in termini di diagnosi (adenoma vs K), mentre, a differenza di quanto accade per la diagnosi di neoplasie tiroidee, può favorire la diffusione locale delle cellule neoplastiche ed è **pertanto assolutamente da evitare**.

La **diagnosi istologica**, in assenza di metastasi o chiari segni di invasione nei tessuti circostanti, non è sempre chiara: casi già classificati come adenomi furono poi riclassificati come K dopo recidiva locale o metastasi a distanza; casi già classificati come K di fatto non lo erano, mancando metastasi a distanza, invasione dei tessuti circostanti o invasione vascolare. Questo aspetto della diagnosi istologica necessita di una precisazione. Fino ad alcuni anni fa la diagnosi di K paratiroideo era fatta seguendo la classificazione di Schantz e Castleman (1973), che riteneva che la presenza di mitosi, tralci fibrosi e/o invasione della capsula e/o invasione vascolare fossero caratteristiche peculiari di K paratiroideo, quindi sufficienti per porre la diagnosi. Invece, tanto mitosi e tralci fibrosi quanto invasione capsulare non a tutto spessore (con invasione cioè del tessuto circostante) possono essere presenti anche negli adenomi (benché più raramente), pertanto non sono diagnostiche di K. Gli adenomi che presentano tali caratteristiche sono stati definiti **adenomi atipici**. Non è ancora noto se alcuni di questi potranno comportarsi come carcinomi. Non conoscendone la storia naturale, è consigliabile che il follow-up biochimico-strumentale degli adenomi atipici sia annuale (con calcemia, albuminemia, PTH, ecografia collo).

La **ricerca di mutazioni del gene CDC73** deve essere eseguita:

- nei soggetti con carcinoma sporadico;
- in caso di identificazione di mutazioni costituzionali, nei loro familiari per una precoce identificazione di quelli affetti;
- nelle forme di IPP familiare;
- eventualmente come ausilio per la diagnosi di forme dubbie all'esame istologico.

Deve essere comunque sottolineato che l'identificazione di mutazioni aumenta il rischio di avere un K, ma non permette una diagnosi di certezza di K.

Per lo **screening di soggetti asintomatici portatori della mutazione costituzionale del gene CDC73** si suggerisce:

- valutazione annuale di calcemia, albuminemia, PTH, ecografia collo e addome (e nelle donne pelvi);
- ogni 5 anni ortopantomografia arcate dentarie.

Lo stesso schema deve essere seguito nei familiari di soggetti appartenenti a famiglie con IPP familiare e K paratiroideo in cui non sia stata identificata la mutazione del gene *CDC73*.

Terapia chirurgica

La guarigione del K paratiroideo si può avere solo con l'**asportazione chirurgica**, da eseguirsi in **centri di riferimento** ove si pratici la asportazione "**en bloc**" con **consensuale linfadenectomia del comparto centrale**. Per pianificare questo tipo di intervento, è necessario utilizzare dei criteri che suggeriscano pre-operatoriamente la diagnosi di K. La semplice paratiroidectomia rispetto alla paratiroidectomia + emitiroidectomia "**en bloc**" con asportazione dei linfonodi del comparto centrale è accompagnata da un maggior rischio relativo di morte (RR = 1.8) e di recidiva (RR = 1.5).

La resezione "**en bloc**" della paratiroide sospetta con emitiroidectomia ipsilaterale e consensuale asportazione dei linfonodi del comparto centrale sembra ridurre il rischio di recidiva locale e di metastasi linfonodali, ma non le metastasi a distanza associate all'invasione vascolare.

In soggetti portatori di mutazione del gene *CDC73* sottoposti ad intervento chirurgico, è necessario esplorare tutte le paratiroidi con lo scopo di asportare altre possibili neoplasie.

In pazienti in cui la diagnosi viene fatta dopo l'intervento chirurgico ed in cui l'esame istologico mostra estesa invasione capsulare e vascolare ed eventuale persistenza dell'ipercalcemia, è indicato il reintervento.

In presenza di recidiva locale o metastasi a distanza (più spesso polmoni e mediastino), sono indicati interventi chirurgici loco-regionali ed interventi se possibile di metastasectomia.

Prognosi

È scadente ed è stata riportata una sopravvivenza a 5 anni dell'85% e a 10 anni del 49%. La prognosi è peggiore in caso di età avanzata, sesso maschile, presenza di metastasi a distanza. Recidiva dopo intervento è stata riportata in oltre il 50% dei pazienti (*non specificando però il tipo di intervento eseguito*).

Stratificazione del rischio

Recentemente si sta cercando di classificare i pazienti con IPP da K paratiroideo in:

- basso rischio: invasione capsulare e dei tessuti circostanti
- alto rischio: invasione vascolare e/o metastasi linfonodali e/o invasione di trachea, esofago o vasi principali del collo e/o metastasi a distanza.

Il gruppo ad alto rischio ha una probabilità maggiore di recidiva (RR = 9.6) e una maggiore mortalità a 5 anni legata alla malattia (50% vs. 0 nel gruppo a basso rischio).

Tale tipo di classificazione, se convalidata da studi prospettici, potrebbe identificare sottogruppi di pazienti a rischio elevato di sviluppare metastasi a distanza rispetto ad altri con assenza di metastasi a distanza nello stesso tempo.

Terapie complementari

In pazienti con recidive ripetute possono essere utili forme multiple di trattamento come radioterapia, crioblazione o embolizzazione. La chemioterapia non ha dato alcun risultato positivo, mentre la radioterapia in aggiunta alla chirurgia ha dato risultati positivi in piccole casistiche.

Una terapia promettente è l'**immunoterapia** con frammenti di PTH, che comporta la produzione di anticorpi anti-PTH, che avrebbero determinato riduzioni dimensionali della neoplasia e delle metastasi.

I pazienti muoiono per effetto dell'**ipercalcemia**, che può almeno temporaneamente essere controllata con la assunzione dei bisfosfonati ev (i.e. acido zoledronico) e dei calcio-mimetici (cinacalcet).

Follow-up

I pazienti operati di asportazione di K paratiroideo devono essere **seguiti per tutta la vita**.

Nei pazienti "a basso rischio", la recidiva è rara ed è trascurabile la possibilità che possano morire per tale neoplasia. Essi dovrebbero eseguire determinazioni di PTH, calcio, albumina ed eventualmente ecografia del collo semestrali per i primi cinque anni, quindi annuali.

Nei pazienti "ad alto rischio" il controllo deve essere più frequente, con esami trimestrali nei primi 10 anni (oltre 80% delle recidive/metastasi a distanza si osserva nei primi 10 anni), quindi semestrali. In questi pazienti può essere anche utile la valutazione del rapporto PTH 3° generazione/PTH 2° generazione, che se > 1 può indicare la ripresa di malattia prima che sia evidente l'ipercalcemia.

Bibliografia

- 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: 1722-9](#).
- Schulte KM, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. Nat Rev Endocrinol [2012, 8: 612-22](#).
- Guarnieri V, Battista C, Muscarella LA, et al. CDC73 mutations and parafibromin immunohistochemistry in parathyroid tumors: clinical correlations in a single-centre patient cohort. Cell Oncol (Dordr) [2012, 35: 411-22](#).
- Marocchi C, Cetani F, Rubin MR, et al. Parathyroid carcinoma. J Bone Miner Res [2008, 23: 1869-80](#).

* Scillitani A. Carcinoma paratiroideo. Endowiki.

(http://www.endowiki.it/index.php?option=com_content&view=article&id=283&Itemid=472&lang=it)