

CANCERUL PARATIROIDIAN - CONSIDERAȚII ÎN LEGĂTURĂ CU TREI OBSERVAȚII -

M.R. Diaconescu, M. Glod, I. Costea, Mirela Grigorovici, A. Covic*
Clinica a IV-a Chirurgie, Clinica Medicală Nefrologie*
Universitatea de Medicina si Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

PARATHYROID CANCER. A REPORT OF THREE CASES (Abstract): The parathyroid carcinoma (PTCa) is a rare and confusing condition mentioned in literature with incidence of 0,5-5% in the etiology of PT hyperfunction. Three cases representing 8,9% (!) from our experience in PT surgery are presented. The first one was a 45 years old woman which at 40 months after resection of a right PT “adenoma” (15g) presents a clinical and biological recurrence of hyperparathyroidism (HP). At surgical re-exploration a new “tumour” (5g) was found on the same side and an “en bloc” resection including also the right side lobe of the thyroid was done. The paraffin sections identified a PTCa. The second case was a young female (32 years) with a severe generalized bone disease and important hypercalcemia. A giant PT gland tumor of 35 g was easy and completely removed. The histological examination showed evidence of a PTCa she survived 14 months. Finally the third patient was a 49 year old man with tertiary HP who is receiving maintenance hemodialysis from 13 years. Ultrasonography revealed a thyroid nodule of 38 mm diameter of the left lobe. At operation only three PT glands was found and excised together with the “nodule”. The definitive examination of the paraffin embedded material showed a PTCa. In all our three cases the surgery was the only beneficial therapy and two or three are still alive after four and one year respectively. Patients with PTCA have clinically severe hyperparathyroidism related to the high calcium levels in the plasma and only the recognition and en bloc removal of the tumor at the time of the first operation assured best prognosis of this condition.

KEY WORDS: PARATHYROID CANCER, HYPERPARATHYROIDISM, HYPERCALCEMIA

Correspondență: Prof. Dr. M.R. Diaconescu¹, Clinica a IV-a Chirurgie, Spitalul Clinic C.F.R., str. , e-mail: mr_diaconescu@yahoo.com

INTRODUCERE

Deși descrierea princeps a cancerului paratiroidian (CP) în literatură este atribuită lui De Quervain (1904), observația acestuia nu este acreditată, astfel că primele mențiuni ale tumorii rămân cele făcute de Sainton 1933 (citată de 2) și Armstrong 1938 [1-4]².

Afecțiunea este rară, fiind publicate doar 700 de cazuri, incidența CP în etiologia hiperparatiroidismului (HP) primar fiind situată între 0,17-5,2%, mai ridicată în studiile japoneze [5-9]. Sunt menționate și rare situații în care neoplazia s-a dezvoltat la bolnavi cu hiperparatiroidism renal supuși dializei prelungite, cazuri apărute în cadrul hiperfuncției paratiroidiene familiale, ca și CP nefuncționale [10-12].

MATERIAL ȘI METODĂ

În experiența românească, sunt publicate puține observații din activitatea Institutului de Endocrinologie „C.I. Parhon”, câte un caz aparținând lui Lazăr și colab. (1976), respectiv autorilor acestei lucrări [13,15]. Între timp, în seria proprie de bolnavi cu HP operați s-au mai adăugat încă două cazuri de CP (realizând o incidență neobișnuită dar fără semnificație statistică) ale căror particularități patogenice și clinic evolutive fac oportună prezentarea lor.

¹ Lucrarea a fost prezentată la Primul Congres de Chirurgie Endocrină, Pisa 13-15 mai 2004, rez. publ. Langenbeck's Arch.Surg. 2004, 389;4:114.

² Primul caz de adenom paratiroidian operat de Mandl la 1925 este considerat datorită recurenței rapide a fi fost un cancer glandular [4]. Rankin și Priestley publică un caz de „adenom malign” al paratiroidiei, operat pe 17 dec. 1928 [5].

Obs.1: M.E. 45 ani, sex feminin, FO 3926/1996, este adresată clinicii cu diagnosticul de HP primar, bazat pe date clinice (dureri osoase difuze, astenie, poliurie, polidipsie, constipație) și biologice (calcemie 3,3 mmol/l, FA 224 UI/l, P 0,75 mmol/l). Ultrasonografia evidențiază o formațiune hiperecogenă situată la nivelul lobului tiroidian drept, de 2,2/1,3 cm, iar radiologic apar resorbții osoase subcondrale falangiene. La intervenție se extirpă cu relativă ușurință un adenom paratiroidian drept superior de dimensiunile menționate, cântărind circa 15g. Biopsia extemporanee, cât și examenul la parafină stabilesc diagnosticul de adenom paratiroidian, cu predominanța celulelor principale și rare celule clare (Fig.1).

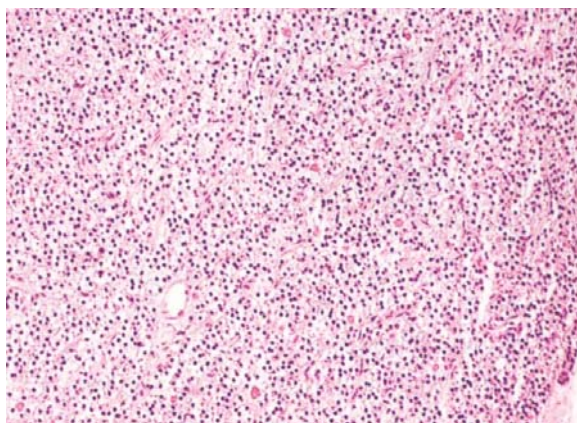


Fig.1: Adenom paratiroidian cu predominanța celulelor principale

După circa trei ani, în care majoritatea acuzelor clinice s-au atenuat sau au dispărut, se constată reinstalarea durerilor osoase și a tulburărilor urinare, dublată de nivelul crescut al calcemiei (3,30 mmol/l) și al FA (308 UI/l). Ecografia relevă o formațiune hiperecogenă de circa 1,5/1 cm, cu aproximativ aceeași topografie, iar radiografiile osoase, osteoporoza neurocraniului.

Reexplorarea chirurgicală – dificilă, ca orice reintervenție în regiune – pune în evidență în zona distală a lobului tiroidian drept, o formațiune de aproximativ 1 cm diametru, care se extirpă în bloc cu lobul tiroidian ipsilateral. Examenul la parafină al leziunii stabilește diagnosticul de carcinom paratiroidian cu celule principale cu tendință la infiltrare a țesutului paratiroidian adiacent (Fig.2).

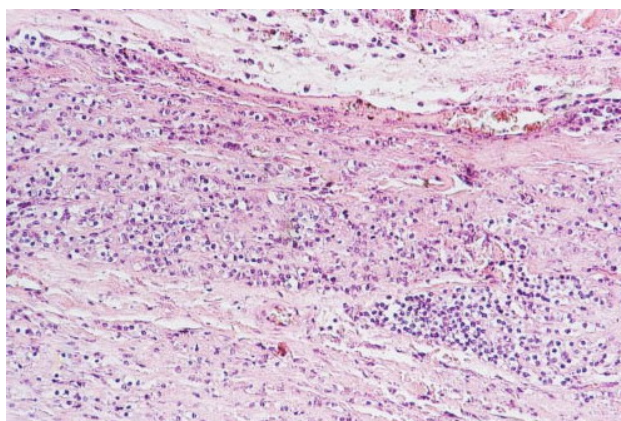


Fig. 2 Carcinom paratiroidian cu celule principale

Postoperator, după o ameliorare clinică și biologică de un an, manifestările hipercalcemice reapar și în pofida radioterapiei externe, bolnava decedează la 14 luni după cea de a doua intervenție.

Obs. 2: C.M. 32 ani, sex feminin, FO 731/1999, este adresată clinicii cu stare generală influențată, cașexie (40 kg!), anemie secundară, osteită fibroasă generalizată și sechele de fracturi recente (humerus dr. și femur bilateral), litiază renală (pentru care s-a practicat litotritiție extracorporeală – ESWL –).

Examenul clinic relevă o formațiune de aproximativ trei cm diametru, cu consistență fermă situată la nivelul lobului tiroidian drept; ultrasonografic formațiunea prezintă ecogenitate crescută.

Bioumoral: calcemia 3,1 mmol/l, FA 340 UI/l, iPTH 390 mmol/l. Se practică o excizie largă a tumorii, cuprinzând și țesutul tiroidian adiacent (piesa = 35g). Examenul histopatologic relevă diagnosticul de carcinom paratiroidian.

După o evoluție clinică favorabilă de 8 - 9 luni cu ameliorarea simptomatologiei și normalizarea calcemiei, valorile acesteia reîncep să crească, tulburările metabolice se reinstalează și apar metastazele generalizate care determină decesul la 14 luni postoperator.

Obs. 3: CV, bărbat, de 46 ani (FO 7926/2003), aflat în program de hemodializă de trei ani, pentru o insuficiență renală cronică consecutivă unei glomerulonefrite cronice datând de 13 ani. Pacientul acuză astenie (inclusiv musculară), adinamie, prurit intens generalizat și dureri osteoarticulare difuze, progresive. Datele biohormonale preoperatorii indică iPTH 710 nmol/l, calciu seric 2,6 mmol/l, calciu ionic 1,23 mmol/l. Examenul clinic și ecografia relevă un „nodul” tiroidian stâng de 44 x 37 mm diametru (Fig. 3).

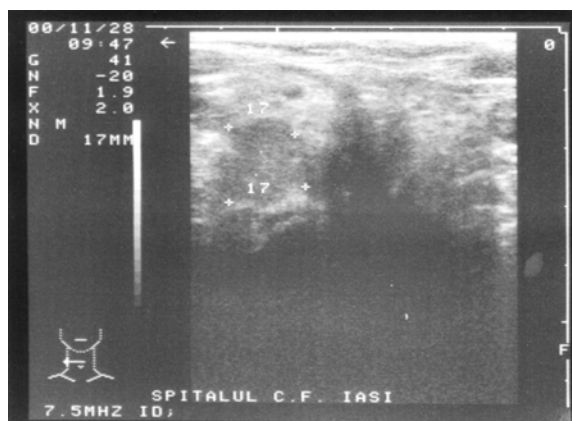


Fig.3 Ecografie tiro-paratiroidiană

Cu diagnosticul de HP renal, se intervine operator identificându-se paratiroidele drepte, ca și cea superioară stângă, mărite de volum, globuloase, însumând cca. 5 g țesut glandular, care sunt excizate succesiv și confirmate biopsic. A patra paratiroidă (inferioară stângă) nu poate fi găsită, astfel că se trece la ablația „nodulului tiroidian” (fix, aderent) împreună cu lobul glandular. Spre surpriza noastră, examenul extemporaneu afirmă existența de țesut paratiroidian, care la parafină se dovedește a fi un carcinom cu celule clare al glandei (Fig. 4).

În ciuda exerezei complete a aparatului paratiroidian, postoperator nu apar manifestări hipocalcemice, iar evoluția este favorabilă, bolnavul continuând ședințele de hemodializă și prezentând valori normale ale iPTH (6 nmol/l) la 18 luni după intervenție.

COMENTARII

Cele trei observații reprezintă un procentaj neobișnuit (8,9%) din totalul celor 34 cazuri de HP primitiv [17,18], respectiv HP renal (15 - 11 secundar și 4 terțiar) tratate de noi, depășind incidența raportată în Europa de Vest, SUA (0,5 - 1%) și chiar pe cea din Japonia (5 - 5,2%) oricum înregistrată pe serii mult mai mari de bolnavi [16-22].

Cazurile descrise prezintă elemente etiopatogenice și unele caractere clinic - evolutive distincte ridicând și dificultăți diagnostice.

Astfel prima observație a subliniat incertitudinile lecturii histologice, diagnosticul de adenom afirmat inițial fiind opus recidivei clinice și lezionale ipsilaterale apărută după circa trei ani, care a impus reintervenția.

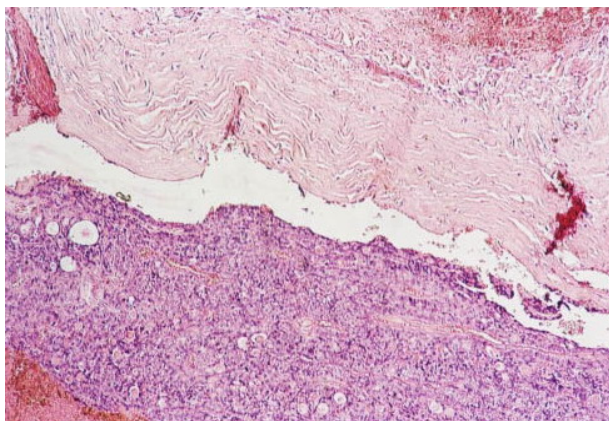


Fig.4 Carcinom PT cu celule clare

Am evocat mai multe eventualități:

- diagnostic inițial eronat deși lamele au fost reverificate și nu au fost obiectivate stigmatе de malignitate: invazie capsulară, vasculară sau a structurilor vecine [17];
- tumoră cu malignitate redusă, explicând întinderea intervalului liber de boală după o exereză conservatoare. Ca element orientativ ar fi de luat în considerare volumul adenomului care a facilitat recunoașterea și extirparea lui, dar a diminuat scrupulozitatea verificării celorlalte paratiroide;
- recidivă „adevărată” în patul leziunii inițiale sau recidivă pe glanda ipsilaterală restantă;
- asociere metacronă adenom - carcinom citată în literatură [23,24].

Observația subliniază obligativitatea supravegherii prelungite a oricărui adenom de volum neobișnuit sau cu valori ridicate ale calcemiei sau PTH.

Cel de al doilea caz este tipic atât prin prezența și volumul tumorii cervicale, apărând la o vârstă tânără cât și prin severitatea sindromului multiorganic hipercalcemic, clinic și bioumoral. Deși și la această bolnavă au existat unele dubii privind autenticitatea verdictului anatomopatologic, evoluția nefavorabilă și exitusul relativ rapid au confirmat diagnosticul.

Ultima observație apare ca rară în literatură, fiind consemnate mai puțin de 20 astfel de cazuri. Trebuie amintită posibilitatea succesiunii lezionale: hiperplazie → adenom → carcinom într-o perioadă prelungită de hemodializă [10,23,24]. Și la acest caz menționăm capcanele diagnosticului lezional intraoperator, după extirparea „comodă” a trei paratiroide adenomizate, cea de a patra fiind negăsit ! În același timp „nodulul tiroidian”, ferm și aderent, ridicat împreună cu țesutul adiacent produce unele ezitări atât la diagnosticul extemporaneu și chiar la examenele inițiale la parafină. De subliniat evoluția favorabilă, imediată și la distanță după îndepărtarea totuși a tuturor celor patru glande, probabil în condițiile „protectoare” asigurate de insuficiența renală cronică.

Diferite, așadar, între ele, cele trei observații se înscriu în datele generale ale acestor rare leziuni care afectează în mod egal ambele sexe dar apar cu un deceniu mai devreme decât HP provocat de leziunile benigne [16,17,19,22-29]. CP se caracterizează prin intensitatea sindromului hipercalcemic osos și urinar, cu valori „masive” atât ale calcemiei cât și ale iPTH (adeverat marker biologic al afecțiunii) și o evoluție lentă dar capricioasă cu tendință la

complicații severe: crize hipercalcemice, episoade acute de pancreatită, hemoragii recurente, perforații ulceroase, fracturi multiple etc. Se adaugă în 30-76% din cazuri prezența tumorii cervicale de volum variabil, consistență fermă, tendință la invazia structurilor anatomice de vecinătate (tiroidă, recurent, trahee, esofag, musculatură) și a ganglionilor regionali ca și depozite secundare (plămâni, ficat, vase) în puține observații.

Particularităților clinice și biumorale li se adaugă explorările imagistice pentru localizarea tumorii (ultrasonografia, scintigrafia cu thalium 201, – Technetiu 99mTc – Sestamibi sau tomografia cu emisie singulară de fotoni – SPECT), toate ducând la o orientare diagnostică solidă în cazul acestor leziuni [26,30-34].

Dificultățile diagnosticului sunt legate în special de examenul histopatologic, asemănările dintre adenom și carcinom putând genera confuzii chiar și pentru specialiștii experimentați care consideră că certitudinea leziunii canceroase o furnizează doar invazia capsulară, cea vasculară și/sau a țesuturilor adiacente, emboliile vasculare ori evidențierea metastazelor sau recidivelor [22,25-30].

De altfel, având în vedere capacitatea particulară de implantare a celulelor CP, care conduce frecvent (în 20-50% din observații) la recidive, majoritatea autorilor contraindică ferm biopsia extemporanee, decizia întinderii exerezei fiind luată pe baza triadei: sindrom clinic sever, rapid instalat + date biologice (hipercalcemie și iPTH cu valori exagerate) + (mai ales) aspectul lezional [31,32,35-37].

Cu toate acestea, diagnosticul preoperator este rareori afirmat cu certitudine, existând situații când un „adenom” certificat benign de un anatomopatolog antrenat, recidivează după o perioadă de timp variabilă, întinsă pe numeroși ani.

Chirurgia CP este meticuloasă dar agresivă și adaptându-se strict principiilor oncologice, va realiza o exereză „în bloc” a tumorii (cu respectarea integrității capsulei acesteia), împreună cu un larg teritoriu de securitate incluzând lobul tiroidian ipsilateral, istmul, țesutul areolar și grăsimea peritraheală, eventual și atmosfera retrosternală cuprinzând și timusul. Limfadenectomia (adenopatia fiind prezentă în 4 - 20% din observații) implică și ganglionii laterocervicali, recurențiali sau mediastinali. Nu este recomandată efectuarea acesteia cu titlu profilactic. La nevoie este sacrificat și recurentul sau/și musculatura infiltrată. Invazia importantă a țesuturilor adiacente face uneori imposibilă ridicarea completă a tumorii [21,25-28,31-35].

Recidivele (cifrate la 36% din cazuri) și reintervențiile datorate unui diagnostic inițial eronat, lezării capsulei sau neefectuării unei intervenții radicale, ca și unui comportament biologic agresiv al leziunii, se lovesc de avatarurile și riscurile chirurgiei iterative proprii teritoriului cervical: modificările planurilor anatomice prin țesutul cicatricial și scleroza, consecutive explorării lor precedente, cu posibilități certe de lezare a unor elemente anatomice importante [30]. Se adaugă volumul și caracterele morfologice ale recidivei tumorale ca și dificultățile legate de aprecierea distribuției anatomice și numerice a acestor glande.

Reintervenția, precedată obligatoriu de studiul amănunțit al dosarului operator și histologic al cazului și explorări localizatoare cât mai edificatoare, va efectua după izolarea axului jugulocarotidian, o disecție cervicală simetrică, cu explorarea sistematică a sediilor normale - inclusiv cel operat - și în continuare a celor ectopice ale glandelor paratiroide.

Operabilitatea și amploarea reintervenției trebuie obiectiv apreciate înainte de angajarea în gesturi mutilante sau generatoare de complicații. Tactica este diferită dacă este vorba de recidive apărute după exereze conservatoare sau operații cu intenție radicală. Se practică în general o rezecție largă a recidivei tumorale împreună cu lobul tiroidian (dacă a fost conservat la intervenția precedentă). Strategia operatorie față de eventuala adenopatie este asemănătoare celei recomandate în operația inițială. Exereza poate fi eventual extinsă dar în limite rezonabile, la trahee și stratul muscular al esofagului. Structurile musculare pot fi larg

sacrificate. Rezecțiile repetate ca și exereza metastazelor accesibile - unele apărând la 20-30 ani după operația inițială, au un caracter paleativ.

Radioterapia deși pare să limiteze progresia loco-regională și apariția recidivelor este puțin eficace, în timp ce chimioterapia a oferit rezultate dezamăgitoare. Eforturile în aceste situații sunt direcționate către controlul hipercalcemiei și al efectelor acesteia (bifosfonate, calcimimetice, octreotid și imunizare cu peptide PTH) [36-38].

Rezultatele chirurgiei CP, optimiste în unele raportări, cu supraviețuiri de 40 - 85% la 5 ani și respectiv, 49% la 10 ani, devin nefavorabile în cazurile în care nu s-a practicat inițial o intervenție radicală, ca și în recidive și reintervenții [27-29,31,32,35]. În ceea ce privește metastazele hematogene, exereza depozitelor secundare pulmonare conduce doar la ameliorări temporare. [39-40]

CONCLUZII

În concluzie, subliniem alături de numeroși alți autori importanța recunoașterii leziunii și exerezei extinse optim, la prima intervenție, singura care poate asigura vindecări stabile.

BIBLIOGRAFIE

1. De Quervain F.: Parastruma maligna aberranta . Zeit.Chir. 1904.100:334-522
2. Jayawardene S., Owen W.J.,Goldsmith D.J.A.: Parathyroid carcinoma in a dialysis patient. Am. J. Kidney Dis. 200 36:3-26
3. Armstrong H.O.: Primary carcinoma of parathyroid gland with report of case. Bull Acad Med Toronto 1938. 11:105.10
4. Organ C.H.: The history of parathyroid surgery J.Am. Coll Surg 2000 191:284-99
5. Rankin F.W., Priestley J.T.: Tumors of the the parathyroid gland. Ann. Surg. 1930 : 298-314
6. Iacobone M.,Lumachi F., Favia G.: Up to date on parathyroid carcinoma. Analysis of an experience of 19 cases . J.Surg.Oncol.2004, 88:223-8.
7. Fraker D.L.: Update on the management of parathyroid cancer. Curr. Op. Oncol. 2000 , 12:41-8
8. Fujimoto Y., Obara T., Ito Y. et al.: Surgical Treatment of Ten Cases of Parathyroid Carcinoma : Importance of an Initial en Bloc Tumor Resection, World J. Surg. 1984,8:392-400
9. Obara T., Okamoto T., Kanbe M. et al.: Functioning parathyroid carcinoma : clinicopatologic features and treatment. Surg.Oncol. 1997, 13:134-41
10. Berland Y., Olmer M., Lebreuil G. et al.: Parathyroid carcinoma, adenoma and hyperplasia in case of chronic renal insufficiency on dialysis. Clin.Nefrol.1982, 18:154-8.
11. Dinner J.S., Greenwood R.H., Jones J.H. et al.: Parathyroid carcinoma in familial hiperparathyroidism. J. Clin. Pathol. 1977, 30:966-75.
12. Collins F.D., Warren M.C., Palmer F.J.: Nonfunctioning parathyroid carcinoma: a case history. J.Surg.Oncol.1986, 31:60-1.
13. Lazar C., Chifan M., Tarcoveanu E., et al. – Carcinomul paratiroidian hipersecretant. Rev. Med. Chir. (Iasi) 1976, 80:469-71
14. Tașcă. C., Ștefanescu, Lucia – Morfopatologia sitsemelor de reglare endocrină. Ed. Acad RSR (Buc.) . 1983 ; 71-72
15. Diaconescu M.R, Costea I., Terinte R. et al: Carcinomul paratiroidian hiperfuncțional. Chirurgia (Buc) 2001 96:286-9
16. Holmes F.C., Morton D.L., Ketcham A.S.: Parathyroid carcinoma , a collective review. Ann. Surg. 1969, 169 :631-40
17. Schantz A., Castleman B. : Parathyroid carcinoma : a study of 70 cases, Cancer, 1973 ,31:600-5
18. Van Heerden J.A., Weiland L.H., Remine W.H. et. al. : Cancer of the parathyroid gland. Arch. Surg. 1979, 114:475-80
19. Aldinger K.A., Hickey R.C. , Ibanez M.L. et al. – Parathyroid carcinoma : A clinical study of seven cases of functioning and two cases of nonfunctioning parathyroid cancer. Cancer 1982,49:388-97
20. Wynne A.G., Van Heerden J., Carney J.A. et. al. : Parathyroid carcinoma : clinical and pathologic features in 43 patients. Medicine (Baltimore) 1992,71:197-205
21. Fujimoto Y., Obara T., Ito Y. et al. : Surgical Treatment of Ten Cases of Parathyroid Carcinoma : Importance of an Initial en Bloc Tumor Resection, World J. Surg. 1984, 8:392-400
22. Obara T., Okamoto T., Kanbe M. et al.: Functioning parathyroid carcinoma : clinicopatologic features and treatment. Surg.Oncol. 1997, 13:134-41

23. Hagkigki P., Astaritz R.W., Weptic H.T.: Concurrent primary parathyroid hyperplazia and parathyroid carcinoma. Arch. Path. Lab.Med.1983, 107: 349-50.
24. Ho Y., Ivase H., Tauka H.et al.: Metacronous primary hyperparathyroidism due to a parathyroid adenoma and a subsequent carcinoma; report of a case. Surg.Today 2001, 31: 895-8.
25. Chow E., Tsang R.W., Briesley J.D. et al.: Parathyroid carcinoma-The Princess Margaret Hospital experience. Int. J.Radiol. Oncol. Biol. Phys. 1998, 41: 569-72.
26. Koea J.B., Shaw J.H.: Parathyroid cancer biology and management. Surg. Oncol. 1999, 8:155-65.
27. Katz A.,Braunstein G.D.: Clinical, biochemical and pathological features of radiation associated hyperparathyroidism. Arch.intern.Med.1983, 143: 79-82.
28. Shane E.: Parathyroid carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86: 485-93
29. Dozenrath C., Goretzki B.E., Sarbia M. et al.: Parathyroid carcinoma. Problems in diagnosis and the need for radical surgery even in recurrent disease.
30. Iacobone M.,Lumachi F., Favia G.: Up to date on parathyroid carcinoma. Analysis of an experience of 19 cases . J.Surg.Oncol. 2004, 88: 223-8.
31. Busaidi N.L., Jimenez C., Amir Habra M. et al.: Parathyroid cancer: a 22-year experience. Head & Neck 2004, 26: 716-26.
32. Coakley A.J., Kettle A.G., Wells C.P. et al.: 99mTc Sestamibi: a new agent for parathyroid imaging. Nucl.Med. Commun 1989, 10: 791-4.
33. Higgins C.B. :Role of magnetic resonance imaging in hyperparathyroidism. Radiol. Clin.North Am.1993, 31: 1017-28.
34. Thompson S.D., Prichard A.J.U.: The management of parathyroid cancer. Head & Neck Surgery 2004, 12: 93-7.
35. Rigual N.R., Hicks W.L.Jr.et al.: Parathyroid carcinoma: a multicenter review of clinicopathologic features and treatment outcomes. Ear, Nose Throat J. 2004, 83: 491-4.
36. Clayman G.L., Gonzales H.E., Enagar A., et al.: Parathyroid carcinoma and interdisciplinary management. Cancer 2004, 100: 900-5.
37. Munson N.D., Foote R.L., Northcutt R.C.: Parathyroid carcinoma: is there a role of adjuvant radiotherapy? Cancer 2003, 98: 2378-84.
38. Wiseman S.M., Rignal N.R., Hicks W.L. Jr. et al : Parathyroid carcinoma : a multicenter review of clinicopatologic features and treatment outcomes. Ear Nose Throat J. 2004, 83: 491-4
39. Kirby-Bott J., Lewis P., Harmer C.L. et al : One-stage treatment of parathyroid cancer. Eur. J. Surg. Oncol 2005, 31: 78-83
40. Mittendorf E.A., Mastenry C.R. : Parathyroid carcionoma. J. Surg. Oncol. 2005, 89: 136-42