

Carcinoma de la glándula paratiroides. *Reporte preliminar y descripción de tres casos[†]*

Gral. Brig. M.C. Ret. Rubén V. **Hernández-Sánchez**,*

Cor. M.C. José **Silva-Ortiz**,** Tte. Cor. M.C. Emmanuel **Martínez-Lara**,***

Mayor M.C. David **Díaz-Villanueva**,**** Tte. Aux. M.C. Miguel Ángel **Chávez Martínez******

Hospital Central Militar, Ciudad de México.

RESUMEN

Antecedentes. El cáncer de las glándulas paratiroides es poco frecuente.

Objetivo. Reportar tres clases de carcinoma de glándula paratiroides encontrados en el Hospital Central Militar (HCM) entre 1964 a 2002, así como hacer consideraciones acerca del diagnóstico histopatológico, hiperparatiroidismo, tratamiento y estado actual de los pacientes. Se incluye información acerca de los elementos más importantes para el diagnóstico de esta neoplasia.

Método. Estudio retrospectivo con revisión de expedientes clínicos de pacientes con hiperparatiroidismo primario en los servicios de Endocrinología y Patología del HCM.

Resultados. De los tres casos, dos son del sexo femenino y uno del sexo masculino, éste murió por diseminación tumoral. Las dos mujeres se encuentran vivas, sin recaída de la neoplasia. Los tres casos fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, consistente en la extirpación de la glándula afectada, tejido adyacente, disección de la cadena ganglionar recurrential, hemitiroidectomía ipsilateral y en su caso disección del mediastino anterosuperior y extirpación del cuerno del timo. La importancia del estudio histológico en el diagnóstico de esta neoplasia es discutido.

Conclusiones. Un total de tres casos de carcinoma de paratiroides es una cifra comparable a la de otros reportes, y demuestra que su incidencia en México es también poco frecuente. La recolección de casos en la literatura permitirá un mejor conocimiento de esta peculiar neoplasia.

Palabras clave: hiperparatiroidismo, hipercalcemia, carcinoma, glándula paratiroides.

Parathyroid gland cancer.

Preliminary report and description of three cases

SUMMARY

Background. The parathyroid gland cancer is an uncommon disease.

Objective. To report three cases of parathyroid gland cancer founded at the Military Central Hospital between 1964 and 2002, as well as to make considerations about diagnostic histopathology, related hyperparathyroidism and recent status of the patients are done. It includes information about the most important elements for the diagnostic of this neoplasm.

Method. A retrospective study reviewing clinical charts of patients with primary hyperparathyroidism in Endocrinology, Surgery and Pathology Services of the Military Central Hospital. This paper constitutes a preliminary report.

Results. Of the three cases, two are female and one male, this one died because tumor dissemination. Two female patients are alive, with no evidence of renewed tumor activity. The treatment applied was surgery, with tumor and proximal tissue extirpation and recurrent nodes extirpation, also hemithyroidectomy. The importance of the histological study in the diagnosis of this neoplasm is discussed.

Conclusions. A total of three cases of parathyroid glands cancer is an incidence comparable to other literature reports and shows that its incidence is few frequent also in Mexico. Collection cases in the literature will allow a better understanding of this peculiar neoplasia.

Key words: Hyperparathyroidism, hypercalcemia, carcinoma, parathyroid gland.

* Académico Emérito, Academia Mexicana de Cirugía. ** Jefe del Servicio de Oncología Quirúrgica. *** Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición. **** Servicio de Patología. [†] Trabajo presentado en sesión reglamentaria de la Academia de Cirugía.

Correspondencia:

Dr. José Silva Ortiz

Servicio de Oncología. Hospital Central Militar. Blvd, Ávila Camacho Esq. Ejército Nacional. Lomas de Sotelo, México, D.F., C.P. 11250.

Recibido: Julio 3, 2003.

Aceptado: Septiembre 8, 2003.

Introducción

El cáncer de las glándulas paratiroides es una neoplasia poco frecuente. En Italia es responsable de 5.2% de los casos de hiperparatiroidismo primario. Entre 1930 y 1992 se habían reportado 290 casos en Norteamérica. Desde 1992 a la fecha se han reportado 100 casos más. La Base de Datos Nacional de Cáncer (National Cancer Data Base, USA) reporta tener 286 casos de cáncer de las paratiroides, la serie más numerosa hasta la fecha. El síndrome de hiperparatiroidismo primario es resultado de hiperfunción paratiroidea, resultante de hiperplasia, adenoma o cáncer. Este hecho cobra trascendencia cuando un proceso habitualmente de curso benigno es resultante de un tumor maligno.^{1,2}

Material y métodos

Se recabaron los datos de los casos de hiperparatiroidismo primario registrados en los servicios de Endocrinología, Cirugía y Patología del Hospital Central Militar de México, entre los años de 1964 a 2002.

Se tabulan: sexo, edad, origen, datos clínicos, evolución, resultados de la determinación de calcio y hormona paratiroidea (PTH), hallazgos quirúrgicos, diagnóstico histológico, estado actual, en caso de defunción informe de los hallazgos de autopsia.

Se realizó una extensa revisión bibliográfica.

Resultados

Entre 1964 y 2002 se encontraron 26 casos de adenoma de las paratiroides y tres casos de carcinoma, estos tres casos son motivo de esta comunicación. Los casos de adenoma e hiperplasia están en proceso de análisis.

Caso 1

Corresponde a un sujeto del sexo masculino, de 39 años de edad, zapatero, en 1977 es referido al Hospital Central Militar por hiperparatiroidismo primario. Tenía nefrocalcinosis, osteítis fibrosa quística, con una masa de 4 cm, palpable en la cara anterior del cuello, a la derecha de la línea media. La cifra de calcio sérico osciló entre 12 y 13.5 g por litro. Con el tratamiento médico se redujo a menos de 8 gramos por litro. El paciente fue explorado quirúrgicamente del cuello; encontrando un tumor de la paratiroides inferior derecha, que midió 5 x 5 x 5 cm. No se encontraron evidencias de invasión extraglandular. Se pudo hacer una determinación de PTH fuera del país, la que informó de 100 picogramos por mililitro, normal: 10 a 65. El diagnóstico fue de adenoma de la paratiroides. La evolución del paciente fue favorable, se estabilizó la cifra de calcio y pudo ser dado de alta. Un año después el enfermo reingresa en muy malas condiciones generales, con compresión de la vena cava superior, metástasis pulmonares, falleciendo por la actividad tumoral.

El estudio de necropsia confirmó la existencia de metástasis pulmonares y ganglionares mediastinales, no se encon-

traron metástasis al esqueleto. La revisión del caso confirmó la existencia de un cáncer de las paratiroides.

Caso 2

Femenina, 75 años de edad, ingresa en septiembre de 2001, con evolución de seis años, con dolores articulares, con tres determinaciones de calcio sérico elevadas.

Determinación de PTH de 136 picogramos (normal 10-65 x mL). Un ultrasonido del cuello demostró la presencia de una masa del polo inferior del lóbulo derecho del tiroides, que sometida a la prueba de talio-tesio, demostró un nódulo tiroideo "no captante". No se demostró ninguna lesión de las paratiroides. La exploración quirúrgica del cuello demostró la presencia de un tumor de la paratiroides inferior derecha, que mide 1.1 x 0.4 x 0.3 cm, a nivel de los primeros anillos traqueales. El estudio transoperatorio fue concluyente de carcinoma de la paratiroides, por la existencia de permeación vascular, sin infiltración extracapsular. Se disecaron los ganglios linfáticos regionales y se efectuó hemitiroidectomía derecha. El estudio definitivo confirmó el diagnóstico, el tumor estaba confinado a la glándula. La lesión del tiroides correspondió a bocio con calcificaciones. La evolución de la enferma hasta la fecha transcurre sin renovada actividad tumoral y control de la calcemia.

Caso 3

Femenina, 70 años de edad, junio de 2002. Ingresa con antecedentes de sangrado del tubo digestivo alto, por úlcera péptica en cara posterior del canal pilórico, pérdida de la memoria anterógrada y retrógrada, cataratas, glaucoma, litiasis renal. Determinación de calcio sérico en dos ocasiones con cifras de 13.5 y 12.8 gramos por litro, fósforo de 2.1, PTH intacta de 323.730 picogramos. Se establece el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario y se explora quirúrgicamente, encontrando la paratiroides superior izquierda aumentada de volumen, 2.2 x 2 x 2 cm, de diámetro, que es reportada como maligna, en estudio transoperatorio. Se practica disección ganglionar y hemitiroidectomía izquierda. La evolución postoperatoria ha transcurrido sin complicaciones, se han corregido las cifras de calcio y PTH, el estudio definitivo es de adenocarcinoma de la paratiroides, superior izquierda, sin metástasis ganglionares con infiltración perivascular y perineural. A la fecha no hay evidencia de renovada actividad tumoral.

Discusión

La primera descripción de las glándulas paratiroides fue efectuada por Sir Richard Owen al efectuar la autopsia de un rinoceronte indio, en el zoológico de Londres en el año de 1862. En Upsala, Ivan Sandstrom, estudiante de medicina, en el año de 1875, describió las glándulas paratiroides en autopsias de animales y cadáveres humanos. Él acuñó el nombre de paratiroides. En 1925, Mandl extirpó un tumor de la paratiroides en un enfermo con osteítis fibrosa quística, el cual curó después de la cirugía. El primer caso de paratiroi-

dectomía en los Estados Unidos de Norteamérica está informado en 1926, en un paciente que fue sometido a seis exploraciones quirúrgicas del cuello, en un lapso de siete años, encontrando un adenoma de situación retroesternal, en la sexta intervención, muriendo poco tiempo después de insuficiencia renal.³

Alrededor de los 26 días de vida embrionaria, se forman cinco pares de bolsas faríngeas tapizadas de endodermo. En las bolsas III y IV se forman las paratiroides superior e inferior. La paratiroides III se desarrolla junto con el timo y desciende con éste a la parte baja del cuello, formando la paratiroides inferior. La paratiroides superior, llamada IV, sigue el desarrollo del lóbulo tiroideo correspondiente y se sitúa en la cara posterior del mismo. Estas glándulas son la resultante de un complejo embrionario de endodermo y neuroectodermo. La variabilidad de su topografía está condicionada a estos eventos embriológicos.⁴

El cáncer de la paratiroides es un padecimiento poco frecuente, ya se mencionó el número y lapso de colección de los cánceres de estos órganos en los Estados Unidos de América. En nuestro país no se tuvo información en este sentido, la presentación de tres casos, motivo de este escrito, nos hace suponer que es un tumor poco frecuente. En el Hospital MD Anderson, de Houston, Tex., en 1982 se informó de nueve casos de este cáncer en el lapso de 1968 a 1977. La Clínica Mayo en un lapso de 70 años, refiere 43 casos de esta neoplasia. En el Hospital General de Massachusetts en un lapso de 40 años se informa de 70 casos, incluye casos de consulta. En el Hospital Karolinska, de Estocolmo, se han elaborado dos informes, uno de 95 casos en 1992, colectados de diversas fuentes y otro de 40 casos de una sola fuente, en la que estudia la diseminación metastásica de este tumor. Los tres casos comunicados en este escrito ocurren en un lapso de 32 años, en un hospital de tipo general, como el Hospital Central Militar.⁵⁻⁸

La etiología del cáncer que nos ocupa no ha sido establecida. Varios factores son señalados, sin tener un factor genuino causal. Este cáncer se ha asociado al antecedente de radioterapia al cuello. Se ha asociado a adenoma e hiperplasia de estas glándulas. Hay informes de asociación de enfermedad celiaca, con hiperparatiroidismo secundario a esta enfermedad. Shantz y Castleman en su revisión de 70 casos, no encuentran evidencia de enfermedad preexistente de las paratiroides y el desarrollo de cáncer. La insuficiencia renal terminal, tratada con hemodiálisis, sin enfermedad de las paratiroides, se ha visto asociada a cáncer de estas glándulas. Entre 1982 y 1996 se informa de 12 casos de esta neoplasia en enfermos sometidos a hemodiálisis. Hubo un lapso de seis años entre el inicio de hemodiálisis y el desarrollo de cáncer. El examen histológico de estas glándulas mostró hiperplasia y cáncer, el diagnóstico se efectuó en cinco casos por invasión local, en cuatro por los criterios de malignidad establecidos, en dos casos por metástasis distantes. El promedio de edad fue de 49 años. Los estudios de hipercalcemia y PTH están modificados por la hemodiálisis.⁹⁻¹¹

La asociación de carcinoma e hiperparatiroidismo familiar ha sido reportada, especialmente en la forma autosómica dominante, que no forma parte del síndrome endocrino múltiple tipo 1 (MEM 1).¹²

El síndrome de hiperparatiroidismo y tumor de la mandíbula está relacionado, frecuentemente, con carcinoma de la paratiroides, recientemente asociado a perturbaciones en el gen 1q21-q31. Existen fuertes evidencias de la presencia de carcinoma de la paratiroides en relación con la pérdida del gen supresor RB (retinoblastoma) con la alteración consecuente de la expresión de la proteína RB. El estudio de estos mecanismos cromosómicos no tiene aún una aplicación práctica en el diagnóstico del cáncer paratiroideo.^{13,14}

La edad al momento del diagnóstico de esta neoplasia, en 64 de los 70 casos estudiados por Castleman, fue de 44.3 años, 84% de los casos. El caso de menor edad ocurrió a los 13 años. Hay un caso reportado en una niña de ocho años de edad de cáncer paratiroideo. La madre de esta niña sufrió hiperparatiroidismo primario.¹⁵

El cáncer de las paratiroides no tiene preferencia por el género, la relación es 1:1 a diferencia del hiperparatiroidismo de causa benigna, en que hay franca tendencia a favor del sexo femenino, 3.4:1. En resumen, la edad y el género tienen poca trascendencia en el diagnóstico diferencial entre un cáncer y otra enfermedad de estas glándulas.

El cuadro clínico del hiperparatiroidismo consecuencia de un cáncer paratiroideo es muy florido, con elevaciones muy importante de la PTH, como ocurrió en los casos 1 y 3 de este informe. La hipercalcemia se manifiesta por fatiga, debilidad, pérdida de peso, anorexia, náusea, vómito, poliuria y polidipsia. El dolor óseo, fracturas, cólico renal, insuficiencia renal son más evidentes en el cáncer que en el adenoma o hiperplasia. La elevación de la fosfatasa alcalina, la presencia de fracciones alfa y beta de la gonadotropina se encuentran en el cáncer de paratiroides.

Como ocurre en otros órganos endocrinos, el diagnóstico histológico puede ser difícil, la evolución del enfermo es el indicador de malignidad, como ocurrió en el caso 1, en el cual el diagnóstico de malignidad se efectuó hasta la demostración de metástasis. En los casos 2 y 3 se sospechó la malignidad por la elevación muy importante de la PTH. En 1973 Shantz y Castleman publicaron los criterios histológicos de malignidad en el cáncer de paratiroides.

1. Láminas de células principales en un patrón lobular limitado por bandas de tejido fibroso.
2. Invasión capsular y perivascular.
3. Mitosis en las células principales.

Si bien estos criterios son justos en la mayor parte de los casos, pueden presentarse en adenomas. La invasión vascular y capsular es un hecho relacionado con malignidad y con valor pronóstico para la posible recurrencia local.⁷

La diferenciación entre adenoma y carcinoma se establece con base en los siguientes hallazgos: el adenoma típico es

ovoide o esférico, de consistencia blanda y de color café rojizo. El carcinoma es lobulado, de consistencia firme leñosa, con una cápsula dura, gris, que se adhiere a los tejidos y estructuras vecinas. La presencia de metástasis ganglionares es un dato irrefutable de malignidad. El estudio transoperatorio es en la actualidad de un gran valor diagnóstico, la identificación de los criterios señalados, la mejoría en la técnica histológica y las tinciones disponibles permiten establecer la presencia de un cáncer. Esto ocurrió en los casos 2 y 3 y permitió al cirujano aplicar el tratamiento recomendado en estas neoplasias, no así en el caso 1, en el cual la presencia de malignidad se detecta hasta el reingreso del enfermo con enfermedad tumoral diseminada.

Los estudios de inmunohistoquímica están en desarrollo, la aplicación en la clínica diaria aún está pendiente.

Wang y Gaz, en un grupo de 28 casos de cáncer de paratiroides, encontraron que la presencia de una masa palpable en el cuello fue el hallazgo más constante asociado a esta neoplasia. Se menciona que entre 36 y 70% de los casos de cáncer de paratiroides tienen una masa palpable en el cuello. Dos de nuestros casos la presentaron: casos 1 y 2, sin embargo, correspondieron a bocio. Siendo el bocio un padecimiento muy frecuente es menester efectuar toda la metodología para establecer la naturaleza de una masa palpable en el cuello.¹⁶

El cáncer de la paratiroides es una neoplasia indolente, de curso lento, con tendencia a la recurrencia locorregional. La diseminación generalizada ocurre tardíamente en la evolución de la enfermedad. Treinta por ciento de las metástasis se presentan en los ganglios linfáticos, cervicales y regionales. Cuarenta por ciento en los pulmones, 10% en el hígado. Shane en una revisión de 62 enfermos, encontró que 35% de los casos desarrollaron enfermedad diseminada en los tres años siguientes al diagnóstico. El esqueleto es sitio de asiento poco frecuente de metástasis. La localización en las glándulas paratiroides es ilustrada en una serie de 28 casos en los que se encontró 13 casos de localización en la paratiroides superior, 11 en la paratiroides inferior y en cuatro no se tuvo esta información. Al parecer los adenomas son más frecuentes en las paratiroides inferiores. En los casos que se reportan uno ocurrió en la paratiroides superior y dos en la paratiroides inferiores.¹⁷

El tratamiento de este cáncer es quirúrgico, la extirpación completa, sin ruptura de la cápsula y de la masa tumoral, es básico, la demostración de malignidad por estudio transoperatorio para que el cirujano extirpe los ganglios regionales, la hemitiroides ipsilateral. Así como los ganglios del mediastino anterosuperior y cuernos del timo en las localizaciones en las glándulas inferiores.

Cuando no se cuenta con diagnóstico transoperatorio, la extirpación completa sin ruptura de la cápsula puede permitir el vigilar al paciente, sin necesidad de efectuar una reoperación, los casos en que se ha seguido esta conducta han sido beneficiados. En caso contrario debe reoperarse al enfermo y efectuar la extirpación de tejidos como se señaló en párrafos anteriores. No está demostrado que efectuar disecciones ganglionares, como la disección de cuello

clásica, ofrezca mejores resultados de control local y regional, por lo que no se recomienda.

El manejo de la enfermedad recurrente o metastásica está condicionada por el curso lento e indolente de esta condición, la extirpación de metástasis con fines de reducción del volumen tumoral reduce la sintomatología y ofrece control de la hipercalcemia y retarda la lesión renal. Se han descrito resecciones pulmonares, hepáticas con buenos resultados en función de calidad de vida. La posibilidad de determinar la PTH en sangre de vasos afluentes del tumor puede ser indicador de qué tejido es conveniente extirpar.^{18,19}

La paratiroidectomía de mínima invasión, radioguiada, fue descrita en la Universidad de Florida del Sur, por el doctor James Norman, en 1996. De entonces a la fecha se considera que es la técnica de elección para el tratamiento de hiperparatiroidismo. La localización pre y transoperatoria de las paratiroides permite la extirpación por incisiones de 2 cm, reduce el tiempo operatorio, así como la necesidad de hospitalización. Hasta la fecha se aplica en la extirpación con todo éxito, de las paratiroides inferiores. No hay descripción de esta cirugía en las superiores ni específicamente casos de cáncer. Es factible que alguna glándula resulte histológicamente maligna si la extirpación fue completa, sin ruptura capsular, puede, como se asentó antes, dejar al enfermo en vigilancia. En caso contrario debe reintervenirse con cirugía convencional y aplicar la extirpación de los tejidos señalados antes. Se estima que de 10 a 14% de los casos pueden requerir la conversión.^{20,21}

El cáncer de paratiroides es poco sensible a la radioterapia, ha sido poco efectiva en reducción del volumen tumoral y de la secreción de PTH. El empleo en volúmenes pequeños de tumor residual o recurrente no ha producido buenos resultados. Wynne refiere un caso en control 10 años después de radioterapia para control de tumor residual. Seis casos sometidos a radioterapia para control de tumor residual poscirugía han tenido control entre 12 y 156 meses de duración. El empleo de radioterapia para el control sintomático de metástasis debe ser considerado.²²

El empleo de quimioterapia en esta neoplasia ha involucreado a múltiples drogas y esquemas de aplicación. Se refieren respuestas consistentes en el control de derrames pleurales y metástasis pulmonares.

El control de la hipercalcemia es parte importante del tratamiento paliativo de estos enfermos. Incluye el empleo de un amplio grupo de sustancias, tales como: los bifosfonatos, mitramicina, calcitonina, nitrato de galio, calcimiméticos, octreótido, inmunización anti PTH. Estos recursos podrán obtener el control de la hipercalcemia, factor determinante en la muerte de estos enfermos.^{23,24}

Conclusión

El cáncer de la glándula paratiroides es una enfermedad poco frecuente, es posible que en nuestro país sea aún menos frecuente.

La sospecha clínica se debe basar en: elevación de la PTH, hipercalcemia, masa palpable en el cuello. El tratamiento qui-

rúrgico ofrece las mejores posibilidades de curación; consiste en la extirpación de la glándula afectada, extirpación del tejido invadido por el tumor, disección ganglionar regional, hemitiroidectomía ipsilateral. La radioterapia y la quimioterapia deben considerarse alternativas paliativas. El diagnóstico histológico transoperatorio es en la actualidad un método confiable para establecer la existencia de este cáncer.

Reportar tres casos de cáncer de paratiroides, ocurridos en un lapso de 38 años, debe considerarse importante. Dotzenrath y cols., en Inglaterra, informan haber operado 963 casos de hiperparatiroidismo primario, en el lapso de 1986 a 1999, cuatro de estos casos, 0.4%, corresponden a cáncer de las paratiroides. Esta cifra es comparable a lo informado en esta comunicación. La acumulación de carcinomas de paratiroides colectados en la literatura permitirá un mejor conocimiento de esta peculiar neoplasia.²⁵

Referencias

1. Hundahl AS, Fleming ID, Fremgen M, Menck HR. 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: 538-44.
2. Shane E, Bilezikian J. Parathyroid carcinoma. In Williams CJ, Green MR, Raghaven D, Eds. *Textbook of uncommon cancer*. New York: Wiley & Sons; 1987, p. 765-71.
3. Kebebew E, Clarck OH. Parathyroid adenoma, hyperplasia and carcinoma. Localization, technical details of primary neck exploration, and treatment of hypercalcemic crisis. *Surg Oncol Clin North Am* 1998; 7: 721-47.
4. Mansberger AR, Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 4-10.
5. Aldinger K, Hickey R, Ibanez M, et al. Parathyroid carcinoma. A clinical study of seven cases of functioning and two cases of nonfunctioning parathyroid cancer. *Cancer* 1982; 49: 388-97.
6. Wynne A, Heerden JV, Carney JA, Fitzpatrick. Parathyroid carcinoma: Clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine* 1992; 71: 197-205.
7. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer* 1973; 31: 600-5.
8. Sandelin K, Tullgren O, Farnbo LO. Clinical course of metastatic parathyroid cancer. *World J Surg* 1994; 18: 594-9.
9. Ireland J, Fleming S, Levison D, Catell W. Parathyroid carcinoma associated with chronic renal failure and previous radiotherapy to the neck. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1114-8.
10. Iwamoto N, Yamazaki S, Fukuda T. Two cases of parathyroid carcinoma in patients on long-term hemodialysis. *Nephron* 1990; 55: 429-31.
11. Shane E. Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 485-95.
12. Streeten EA, Weinstein LS, Norton JA. Studies in a kindred with parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 75: 362-6.
13. Bin Tean T, Filip F, Stephen T, et al. Familial isolated maps hyperparathyroidism-jaw tumor locus in 1q21-q32 in a subset of families. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 6: 2114-22.
14. Cryns VL, Thor A, Xu HJ. Loss of the retinoblastoma tumor suppressor gene in parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 757-61.
15. Hamill J, Maoate K, Beasley SW, Carbett R, Evans J. Familial parathyroid carcinoma in a child. *J Paediatr Child Health* 2002; 38: 314-7.
16. Castleman B, Roth SI. Tumors of the parathyroid glands. Atlas of tumor pathology. 2nd series fascicle 14 Washington, C. C. Armed Forces Institute of Pathology 1978; 1-94.
17. Wang CA, Gaz RD. Natural History of Parathyroid Carcinoma. Diagnosis, Treatment and Results. *Am J Surg* 1985; 149: 533-527.
18. Shane E, Bilezikian JK. Parathyroid carcinoma: A review of 62 patients. *Endocr Rev* 1982; 3: 216-26.
19. Wayne FM, Murriay B. Surgical resection of metastatic parathyroid carcinoma. *Ann Surg* 1981; 193: 425-35.
20. Kebebew E, Arici C, Du HQY, Clarck OH. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Arch Surg* 2001; 136: 875-8.
21. Agarwal G, Barraclough BH, Reeve TS, Delbridge LW. Minimally invasive parathyroidectomy using "focused" lateral approach. I. Results of the first 100 consecutive cases. *ANZ J Surg* 2002; 72: 100-4.
22. Agarwal G, Barraclough BH, Reeve TS, Delbridge LW. Minimally invasive parathyroidectomy using the "focused" lateral approach. *ANZ J Surg* 2002; 72: 147-51.
23. Rasmuson T, Kristoffersson A, Boquist L. Positive effect of radiotherapy and surgery on hormonally active pulmonary metastases of primary parathyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol (England)* 2000; 143: 749-54.
24. Collins M, Skarulis M, Bilezikian J, et al. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J Endocrinol Metabol* 1998; 83: 1083-8.
25. Dotzenrath C, Goretzki PE, Sarbia M, et al. Parathyroid carcinoma: problems in diagnosis and the need for radical surgery even in recurrent disease. *Eur J Surg Oncol (England)* 2001; 27: 383-9.