

Página del residente

Actualización en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de paratiroides: revisión narrativa

Wilfredo Antonio Rivera Martínez ¹, María Johana Ramírez Castaño ¹,
Alejandro Román-González ¹

¹Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Cómo citar: Rivera Martínez WA, Ramírez Castaño MJ, Román-González A. Actualización en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de paratiroides: revisión narrativa. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2025;12(1):e930. <https://doi.org/10.53853/encr.12.1.930>

Recibido: 03/Enero/2025

Aceptado: 25/Febrero/2025

Publicado: 22/Marzo/2025

Resumen

Contexto: el carcinoma de paratiroides es una neoplasia endocrina infrecuente. Su presentación clínica es consecuencia de la hipercalcemia asociada, usualmente de difícil manejo y con alta probabilidad de recurrencia a pesar del manejo quirúrgico.

Objetivo: revisar la evidencia más reciente sobre el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de paratiroides.

Metodología: se realizó una revisión en la base de datos PubMed de los estudios sobre diagnóstico y tratamiento del carcinoma de paratiroides publicados en inglés y español, en los últimos 20 años hasta octubre del 2024.

Resultados: existen predictores clínicos de carcinoma de paratiroides, sin embargo, el diagnóstico sigue siendo histopatológico en la muestra quirúrgica completa. El manejo quirúrgico constituye la base del tratamiento, la resección en bloque ha demostrado reducir el riesgo de recurrencia comparado con la resección solamente, sin un impacto en la supervivencia. Ante la alta probabilidad de recurrencia y persistencia de la enfermedad, las terapias farmacológicas son usualmente requeridas para el manejo de la hipercalcemia, logrando un control, con frecuencia temporal, en las concentraciones de calcio. En casos de hipercalcemia persistente a pesar del manejo médico y progresión de la enfermedad, las terapias sistémicas como los inhibidores de tirosina quinasa pueden conseguir una respuesta rápida, sin embargo, la evidencia aún es limitada.

Conclusiones: el diagnóstico del carcinoma de paratiroides requiere de una confirmación histológica, esto hace que, en algunos casos, el manejo primario no sea una cirugía en bloque. El manejo farmacológico contribuye al control de la hipercalcemia, pero en pacientes con enfermedad progresiva se debe considerar una terapia antineoplásica sistémica.

Palabras clave: hipercalcemia, carcinoma de paratiroides, malignidad, hiperparatiroidismo primario, diagnóstico, tratamiento.

Destacados

- El carcinoma de paratiroides es una neoplasia rara, diagnosticada típicamente en adultos entre la quinta y sexta década de vida, con una alta tasa de recurrencia y un mal pronóstico debido a la hipercalcemia grave.
- El diagnóstico se basa en pruebas bioquímicas (calcio y PTH elevados) y radiológicas (ecografía, TAC, gammagrafía y PET/CT), además de un examen histopatológico definitivo que identifica características como angioinvasión o metástasis.
- La paratiroidectomía radical es el tratamiento inicial, pero el carcinoma de paratiroides tiene una alta tasa de recidiva. El seguimiento cercano es crucial para detectar recurrencias.
- Los medicamentos como bisfosfonatos, cinacalcet y, en casos avanzados, sorafenib y lenvatinib, son utilizados para controlar la hipercalcemia y las metástasis, aunque la evidencia sigue siendo limitada.

 **Correspondencia:** Wilfredo Antonio Rivera Martínez, carrera 51D #62-29, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, La Candelaria, Medellín, Colombia. Correo-e: antonioriveramartinez@gmail.com

Update on the diagnosis and treatment of parathyroid carcinoma: narrative review

Abstract

Background: Parathyroid carcinoma is a rare and aggressive endocrine neoplasia. Its clinical presentation is a consequence of the associated hypercalcemia, which is usually difficult to manage and has a high probability of recurrence despite the surgical management.

Purpose: Review the most recent evidence on the diagnosis and treatment of parathyroid carcinoma.

Methodology: A review was conducted in the PubMed database of studies on diagnosis and treatment of parathyroid carcinoma published in English and Spanish, in the last 20 years until October 2024.

Results: There are clinical predictors of parathyroid carcinoma, however the diagnosis remains histological in the complete surgical specimen. Surgical management is the basis of treatment, *en bloc* resection has shown a reduction in the risk of recurrence compared to resection alone, without an impact on survival. Due to the high probability of recurrence and persistence of the disease, pharmacological therapies are usually required for the management of hypercalcemia, often achieving temporary control of calcium concentrations. In cases of persistent hypercalcemia to medical management and disease progression, systemic therapies such as tyrosine kinase inhibitors may achieve a rapid response but evidence is still limited.

Conclusions: The diagnosis of parathyroid carcinoma requires histological confirmation, which means that in some cases the primary management is not *en bloc* surgery. Pharmacological management contributes to the control of hypercalcemia, but in patients with progressive disease, additional options such as systemic therapy should be considered.

Keywords: Hypercalcemia, parathyroid carcinoma, malignancy, primary hyperparathyroidism, diagnosis, treatment.

Highlights

- Parathyroid carcinoma is a rare neoplasm, typically diagnosed in adults between the fifth and sixth decades of life, with a high recurrence rate and a poor prognosis due to severe hypercalcemia.
- Diagnosis is based on biochemical (elevated calcium and PTH) and radiological tests (ultrasound, 4D CT, scintigraphy and PET/CT), in addition to a definitive histopathological examination that identifies features such as angioinvasion or metastasis.
- Radical parathyroidectomy is the initial treatment, but parathyroid carcinoma has a high recurrence rate. Close follow-up is crucial to detect recurrences.
- Drugs such as bisphosphonates, cinacalcet, and in advanced cases, sorafenib and lenvatinib, are used to control hypercalcemia and metastasis, although evidence remains limited.

Introducción

Los tumores paratiroides son neoplasias endocrinas raras, se presentan en el 0,1–0,3% de la población general, donde menos del 1% son malignos (1). La primera descripción del carcinoma paratiroideo (CP) fue realizada por De Quervain en 1904, como un carcinoma metastásico no funcionante, desde entonces, se han reportado más de mil casos de la enfermedad (2). La hipercalcemia causada por CP se asocia a un mal pronóstico, con frecuencia es intratable y conduce a la muerte del paciente, con tasas de supervivencia global estimadas a cinco años entre 78–85% y a 10 años entre 49–70% (3).

El abordaje quirúrgico es la primera opción de manejo en CP, sin embargo, después de la

cirugía, la posibilidad de enfermedad persistente o recurrente es alta, con una supervivencia libre de enfermedad de 8 a 10 meses (4–6). Ante este escenario, es imperativo explorar alternativas de manejo que puedan complementar la cirugía del tumor primario y las metástasis a distancia, en caso de enfermedad persistente o en progresión, tanto para reducir la carga tumoral como para controlar la hipercalcemia y sus síntomas. La terapia farmacológica con antirresortivos, cinacalcet y terapias sistémicas han surgido como alternativas, pero los datos sobre su eficacia provienen de informes de series pequeñas y reporte de casos. Claramente, la evidencia en una enfermedad tan rara como el CP es limitada. En esta revisión narrativa se presenta un estado del arte del manejo del cáncer endocrino más raro, el CP.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión de la literatura por medio de una búsqueda en la base de datos Medline a través de Pubmed, empleando los descriptores en salud MeSH y según la siguiente ecuación con el operador booleano "AND": (((Parathyroid carcinoma / all fields) AND (Diagnosis / all fields) AND (Treatment / all fields)). Se emplearon los filtros "humanos", "mayores de 18 años", artículos en idiomas "inglés y español" y publicados "en los últimos 20 años". Aparte, se realizó una búsqueda manual en las listas de referencia de los artículos seleccionados para identificar publicaciones de interés.

Resultados

Epidemiología

El CP representa menos del 1% de los casos de hiperparatiroidismo primario (HPTP) (7). Estimaciones en Estados Unidos indicaron que la incidencia anual global de CP aumentó de 2 a 11 casos por 10 millones/año entre 1974 y 2001, y se ha mantenido estable en alrededor de 10-13 casos por 10 millones/año desde el año 2001 (8). Por su parte, datos de Finlandia muestran que la incidencia anual de CP aumentó de 1,4 casos entre 1955 y 2000 a 7,1 casos por 10 millones entre el año 2000 y 2013 (9). En América Latina, aún no existen estudios poblacionales que permitan establecer la frecuencia de esta enfermedad. El aumento observado en la incidencia del CP podría ser consecuencia de una mayor tasa de detección, derivada de un cribado más amplio del calcio sérico, mejores técnicas diagnósticas y una mayor esperanza de vida, aunque también es posible que refleje un incremento real en el número de casos (7, 9).

El CP suele diagnosticarse entre la quinta y sexta décadas de la vida, generalmente 10 años antes que los adenomas paratiroides benignos (APB), sin correlación significativa en la literatura con sexo, etnia, área geográfica o nivel socioeconómico (1, 6-7).

Predisposición genética

El CP se presenta con mayor frecuencia como una enfermedad esporádica, sin antecedentes familiares ni compromiso de otras glándulas, donde solo una minoría de los casos se manifiesta como un cáncer hereditario aislado y rara vez se asocia con varios tipos de neoplasia endocrina múltiple, tipo 1 (MEN1), tipo 2A (MEN2A), síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular (HPT-JT) e hiperparatiroidismo familiar aislado (10-11). El receptor sensor de calcio (CaSR) es una proteína involucrada en la homeostasis del calcio en condiciones de hipercalcemia, al reducir la secreción de la hormona paratiroidea (PTH). En CP y en HPT-JT, el CaSR está regulado a la baja en comparación con APB (7). El gen CDC73 es un gen supresor de tumores ubicado en el cromosoma 1q31 y se han identificado variantes patogénicas en el gen CDC73 en CP. Guarneri *et al.* (12) observaron variantes patogénicas en 9/15 pacientes con CP (60%), donde solo tres de ellas eran germinales. Por su parte, Cui *et al.* (13) evaluaron la presencia de múltiples genes en muestras tumorales de CP recurrente o metastásico y encontraron variantes patogénicas en 9/19 (47%). Este gen codifica la parafibromina, una proteína que regula la expresión génica y la inhibición de la proliferación celular. La ausencia de parafibromina, causada por variantes patogénicas en CDC73, hace que el tejido paratiroideo sea más propenso a la formación de carcinomas (12). Por ende, la recomendación actual de la OMS en la clasificación de tumores endocrinos paratiroides es realizar siempre tinción para la parafibromina (14). Existen algunos predictores clínicos de enfermedad asociada a variantes patogénicas de la línea germinal y de documentarse se benefician de las pruebas genéticas, estos incluyen individuos menores de 45 años con HPTP, antecedentes de paratiroidectomía fallida y antecedentes familiares de hipercalcemia u otra endocrinopatía (15). La clasificación de la OMS del año 2022 pone mayor énfasis en el CP, como una enfermedad potencialmente hereditaria asociada con HPT-JT, síndrome de hiperparatiroidismo familiar aislado

y CP debido a variantes patógenas de la línea germinal CDC73 (14). Las variantes patogénicas en CDC73 también aumentan el riesgo de metástasis local y a distancia (16).

Presentación clínica

Las características clínicas en el CP ocurren como producto de la hipercalcemia grave y como resultado del aumento marcado de la PTH (3, 17). Al momento de la presentación, los hallazgos clínicos más prevalentes en el CP son, en orden de frecuencia: manifestaciones óseas y renales, fatiga, masa cervical palpable y síntomas neuropsiquiátricos (7, 10). El compromiso

musculoesquelético incluye: osteopenia, osteoporosis, osteofibrosis, osteítis fibrosa quística, reabsorción subperióstica, fracturas patológicas y dolor óseo. En la disfunción renal, la hipercalcemia conlleva a nefrolitiasis e insuficiencia renal (10). Con frecuencia se presenta una masa cervical grande y palpable, que puede invadir los tejidos circundantes, como la tiroides, la tráquea y los ganglios linfáticos (17–18). El CP puede hacer metástasis en órganos distantes y existe una alta tasa de recurrencia si la resección del tumor primario no es completa (17, 19) (figura 1).

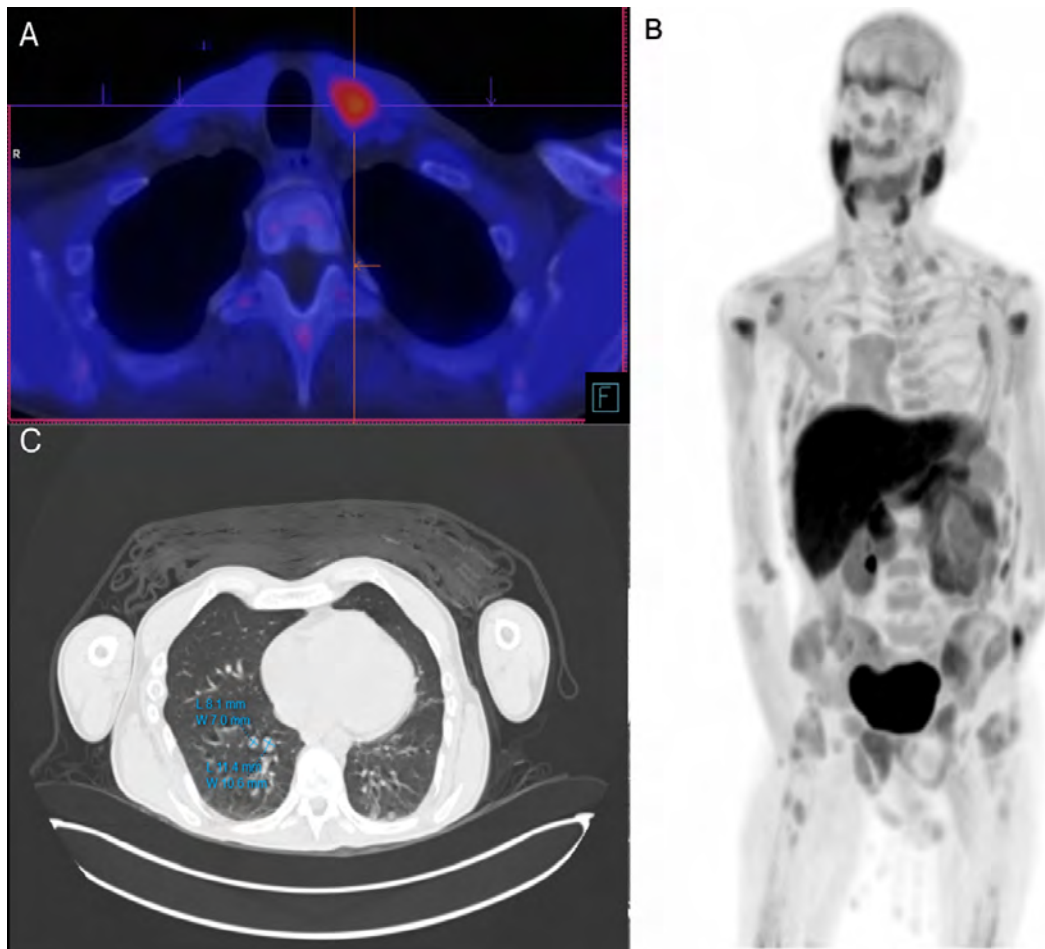


Figura 1. Paciente con CP en seguimiento luego de cirugía en bloque

Nota: imágenes A y B por PET/CT con ^{18}F -colina. En la figura 1A se evidencia una recurrencia local; en la figura 1B se observan múltiples lesiones metastásicas óseas; y en la figura 1C se ven imágenes de TAC de tórax de muestras de nódulos pulmonares que corresponden a metástasis a distancia del CP.

Fuente: elaboración propia.

Si bien el CP presenta características clínicas más graves en comparación con el APB, es crucial diferenciar entre ambos para que el tratamiento sea el adecuado. Un diagnóstico erróneo puede llevar a un tratamiento subóptimo y a peores resultados. El diagnóstico precoz y preciso, a menudo mediante un examen histopatológico, es crucial para optimizar el pronóstico de los pacientes con CP (17). El diagnóstico debe considerarse cuando coexisten el compromiso esquelético y la enfermedad renal, con una prevalencia reportada de 56 y 84%, respectivamente. Además, es menos común que ambas aparezcan simultáneamente en la APB (10). Los APB no suelen ser invasivos y no se presentan metástasis (18). La extirpación quirúrgica de los APB generalmente produce una cura, mientras que el CP requiere de una cirugía más extensa y tiene un mayor riesgo de recidiva (19).

Diagnóstico

El estudio inicial incluye pruebas bioquímicas y radiológicas. El calcio y la PTH son la base del estudio bioquímico del CP (17, 20–21). En estos casos se encuentra un marcado aumento de las concentraciones corregidas de calcio total y PTH, donde esta última tiende a ser más alta en el CP que en el APB, pero aún más la amino-PTH, una forma extendida N-terminal de la PTH que se produce en exceso en el CP y que es muy rara en el APB (7).

La evaluación por imagen de las lesiones paratiroides permite su localización antes de la cirugía y la distinción de tumores benignos de los malignos (7). La ecografía de cuello ha demostrado una sensibilidad del 71%, con una especificidad del 100% (5). Se pueden utilizar imágenes adicionales como TAC-4D, gammagrafía, resonancia magnética (RM) y tomografía con emisión de positrones con 18-flúor colina (PET/CT con 18F-colina). De estos, la combinación de imágenes como TAC-4D y gammagrafía-MIBI para localizar la lesión logra una sensibilidad cercana al 100%, superior a la de cada método por separado (22).

Para distinguir lesiones paratiroides benignas y malignas se ha utilizado un tamaño tumoral mayor de 30 mm, con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 92% para el diagnóstico

de CP en pacientes con HPTP (23). Algunos predictores clínicos prequirúrgicos del diagnóstico de CP pueden considerarse, tales como PTH 10 veces mayor al límite superior de la normalidad, masa palpable en cuello, glándula paratiroidea >3 cm o hipercalcemia grave caracterizada por uno de los siguientes: calcio total mayor a 12 mg/dl, de 3 a 4 mg/dl por encima del límite superior normal y relación de la PTH de 3ª/2ª generación >1 (14). Ni la biopsia por aspiración con aguja fina ni la citología se recomiendan en el estudio del CP, por el riesgo de romper la cápsula tumoral y aumentar la posibilidad de implantación tumoral (4, 24).

El diagnóstico final de malignidad debe basarse en el examen histopatológico de la pieza completa de la paratiroidectomía (14). Ciertas características histopatológicas son sugestivas de CP, pero el diagnóstico definitivo requiere de la presencia de invasión a los tejidos circundantes o el hallazgo de metástasis (7). Los tumores paratiroides atípicos tienen algunas características que se observan con frecuencia en los CP, como actividad mitótica, atipia citológica, bandas fibrosas, adherencia a estructuras adyacentes, crecimiento trabecular y células tumorales dentro de la cápsula, pero carecen de invasión o metástasis inequívocas.

Los criterios histológicos para el diagnóstico patológico del CP no han cambiado, de acuerdo con la clasificación de tumores paratiroides de la OMS del año 2022. El diagnóstico histológico del CP se limita a una neoplasia paratiroidea que muestra una de las siguientes características: (i) angioinvasión (invasión vascular), (ii) invasión linfática, (iii) invasión perineural (o intraneural), (iv) invasión maligna local en estructuras anatómicas adyacentes o (v) enfermedad metastásica documentada histológica o citológicamente (14). Además de contribuir al diagnóstico histopatológico, la invasión vascular es un predictor clínico, implicando un riesgo cuatro veces mayor de muerte o tasa de recurrencia a los cinco años y un riesgo 2,8/2,6 veces mayor de recurrencia general y muerte, respectivamente (4). Los marcadores de inmunohistoquímica (IHQ) son útiles en el diagnóstico de CP, donde parafibromina, galectina-3 y Ki-67 >5% tienen la evidencia más fuerte para su uso en el diagnóstico de CP (14, 25–27).

Estadificación

Dada la baja incidencia del CP, no se ha establecido un sistema de estadificación estándar y generalmente se estadifica tomando en consideración si el tumor primario está confinado a la glándula paratiroides, si es extraglandular o si está asociado con metástasis a distancia (24). En una primera aproximación a un sistema de clasificación, Shaha y Shah (28) adaptaron el TNM con factores como el tamaño tumoral y la invasión a tejidos circundantes, sin embargo, sus estadios más elevados no lograron predecir un peor pronóstico (29). Luego, Talat y Schulte (4)

incluyeron parámetros adicionales de patrones de invasión, sin tener en cuenta el tamaño tumoral, logrando predecir tanto recurrencia como riesgo de muerte (29). Finalmente, el AJCC (The American Joint Committee on Cancer) incluyó por primera vez la estadificación del CP en su octava edición, definiendo tumor, nódulo y metástasis, sin establecer estadios (30). Recientemente, se ha planteado emplear la clasificación del AJCC con la clasificación de riesgo previamente definida por Talat y Schulte (7). En la tabla 1 se describen los sistemas de estadificación del CP.

Tabla 1. Sistemas de estadificación del carcinoma de paratiroides

	Shaha (1999) (28)	Schulte (2010) (4)	AJCC 2017 (30)
T (tumor)	Tx: no definido T1: tumor primario <3 cm T2: tumor primario >3 cm T3: tumor primario de cualquier tamaño con invasión de los tejidos blandos circundantes (por ejemplo, glándula tiroides o músculos escapulares) T4: enfermedad masiva del compartimento central que invade la tráquea y el esófago o CP recurrente	Tx: no hay información disponible T1: evidencia de invasión capsular T2: invasión de los tejidos blandos circundantes, excluyendo los órganos vitales como tráquea, laringe y esófago T3: evidencia de invasión vascular T4: invasión de órganos vitales (por ejemplo, hipofaringe, tráquea, esófago, laringe, nervio laríngeo recurrente o arteria carótida)	Tx: no hay información disponible T1: localizado en la glándula paratiroides con limitada extensión a tejidos blandos T2: invasión directa de la glándula tiroides T3: invasión directa del nervio laríngeo recurrente, esófago, tráquea, músculo esquelético, ganglios linfáticos adyacentes o timo T4: invasión directa de un vaso sanguíneo mayor o a la columna vertebral
N (nódulo)	Nx: no definido N0: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales N1: metástasis en ganglios linfáticos regionales	Nx: ganglios linfáticos no evaluados N0: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales N1: metástasis en ganglios linfáticos regionales	Nx: ganglios linfáticos no evaluados N0: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales N1: metástasis en ganglios linfáticos regionales N1a: niveles VI o VII N1b: niveles I, II, III, IV, V o ganglios retrofaríngeos

M (metástasis)	Mx: no definido M0: no hay evidencia de metástasis a distancia M1: evidencia de metástasis a distancia	Mx: metástasis a distancia no evaluadas M0: no hay evidencia de metástasis a distancia M1: evidencia de metástasis a distancia	Mx: metástasis a distancia no evaluadas M0: no hay evidencia de metástasis a distancia M1: evidencia de metástasis a distancia
Estadio	I: T1N0M0 II: T2N0M0 IIIa: T3N0M0 IIIb: T4N0M0 IIIc: cualquier T, N1M0 IV: cualquier T, cualquier N, M1	I: T1 o T2N0M0 II: T3N0M0 III: cualquier T, N1M0 o T4 IV: cualquier N, M1	I: T1 o T2N0M0 II: T3N0M0 III: cualquier T, N1M0 o T4 IV: cualquier T, cualquier N, M1
Clasificación del riesgo		Bajo: si hay invasión capsular o del tejido blando circundante. Alto: si se presenta alguno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ invasión vascular ▪ metástasis a ganglios linfáticos ▪ invasión de órganos vitales ▪ metástasis a distancia 	

Fuente: elaboración propia con datos de (4, 28, 30).

De un 10% a un 30% de los pacientes con CP ya presentan metástasis a distancia al diagnóstico, sobre todo en pulmón, hueso e hígado, y generalmente son funcionales (21, 31). La evaluación de la presencia de metástasis a distancia en pacientes con carcinoma de paratiroides debe considerarse en aquellos que presentan ciertos factores de riesgo. Dentro de ellos, la invasión de estructuras adyacentes como el tracto aerodigestivo superior, las concentraciones preoperatorias más altas de PTH y una resección completa (no R0) durante la cirugía inicial se asocian con un mayor riesgo de metástasis (32). Por su parte, un tamaño del tumor mayor a 3 cm

confiere una peor supervivencia específica del cáncer, además de un mayor riesgo de metástasis (33–35). La TC (tomografía computarizada) en 4D se considera superior en localización de la enfermedad paratiroidea recurrente o persistente, comparado con la resonancia magnética nuclear (RMN). La TC permite una mejor diferenciación de las glándulas paratiroides, debido a su capacidad para capturar imágenes en diferentes fases de contraste, lo que ayuda a identificar la captación y el lavado de contraste, característicos de las glándulas paratiroides (36–37). Sumado a esto, las imágenes por TC no presentan tantos artefactos de movimiento en el cuello inferior y

tienen un mejor rendimiento para observar los nódulos pulmonares (38). Del mismo modo, la gammagrafía SPECT/CT con Tc-99m-MIBI puede ser útil para localizar nódulos metastásicos, como se ha demostrado en casos de carcinoma de paratiroides con metástasis pulmonares (39-40). Por su parte, el PET con 18F-colina ha mostrado tener mayor sensibilidad y especificidad que otras técnicas de imágenes para localizar APB, pero aún queda por demostrar si este rendimiento es extrapolable a CP (41-42). Finalmente, el PET/CT con 18F-FDG puede tener un papel en la evaluación del metabolismo tumoral, la extensión de la enfermedad y la recurrencia en sitios inusuales. Las lesiones desdiferenciadas pueden mostrar una captación divergente con dos trazadores, con gran avidéz por 18F-FDG y baja de 18F-colina, sin embargo, la evidencia para el uso de PET/CT con 18F-FDG en CP es limitado (43-44).

Tratamiento

La resección del tumor primario es el pilar del tratamiento inicial, así como el de la recurrencia local y las metástasis a distancia (7), sin embargo, el CP se considera una enfermedad bastante agresiva, con una tasa de recurrencia que asciende al 40-60% y una media en la supervivencia global de 14,3 años (9). Estos resultados pueden estar relacionados con una tasa de error diagnóstico prequirúrgico mayor del 80% y una precisión diagnóstica intraoperatoria basada en secciones congeladas de solo el 15% y, como resultado, no se realiza cirugía radical, la cual ha demostrado reducir consistentemente la recurrencia posoperatoria, la necesidad de reintervención y mejorar la supervivencia del paciente (9).

Previamente, se han establecido ciertos predictores clínicos de los resultados quirúrgicos. Villar del Moral *et al.* (45) realizaron un análisis de 6863 pacientes sometidos a paratiroidectomía, donde 62 (0,9%) presentaron CP. De ellos, 12 (19,3%) fallecieron y 14 (22,6%) sufrieron recidiva tumoral. Los autores encontraron que la ruptura tumoral intraoperatoria (*HR* (*hazard ratio*): 6,22 (1,19-32,36), $p < 0,03$), la clasificación de Schulte en estadio III (*HR*: 6,22 (1,41-19,3), $p < 0,13$) y la presencia de figuras mitóticas dentro de las células parenquimatosas (*HR*: 4,76 (1,21-

18,21), $p < 0,22$) fueron predictores de recurrencia tumoral. La ruptura tumoral intraoperatoria (*HR*: 58,71 (2,39-1439,96); $p < 0,013$) y la recurrencia a distancia (*HR*: 38,74 (3,44-435,62), $p < 0,003$) fueron predictores de muerte específica por CP.

Existen distintas opciones de manejo quirúrgico, la habitualmente elegida es la paratiroidectomía más hemitiroidectomía y linfadenectomía central, conocida como cirugía en bloque o radical; en algunos casos, se prefiere tiroidectomía total y además realizar linfadenectomía lateral (20, 24). En un estudio de cohorte realizado por Leonard-Murali *et al.* (46) en la National Cancer Database, la resección local en 522 participantes no conllevó a una mayor supervivencia general en un seguimiento medio de 60,4 meses; no obstante, al valorar el riesgo de recurrencia en el estudio NEKAR, la realización de paratiroidectomía más hemitiroidectomía produjo una reducción en el riesgo de recurrencia, comparado con la paratiroidectomía sola (*Odds ratio* (*OR*): 0,16 intervalo de confianza (IC) del 95% 0,03-0,89, $p = 0,04$). Un estadio T bajo (*OR*: 2,65, IC 95% 1,02-6,88, $p = 0,045$), el estadio N0 en el diagnóstico inicial (*OR*: 6,32, IC 95% 1,33-30,01, $p = 0,02$), Ki-67 $< 10\%$ (*OR*: 14,07, IC 95% 2,09-94,9, $p = 0,007$) y la remisión bioquímica posoperatoria (*OR*: 0,023, IC 95% 0,001-0,52, $p = 0,018$) fueron predictores clínicos de recurrencia en los 32/83 participantes que presentaron recurrencia (38,6%).

Debido a ello, se recomienda un seguimiento periódico con control bioquímico de PTH y calcio e imagenológico, con una ecografía de cuello, imágenes de paratiroides gammagráficas y una TC o RMN de cabeza, cuello y tórax, inicialmente cada 3-6 meses, luego cada año si hay una remisión sostenida (24). Si se detecta hipercalcemia recurrente o síntomas de reciente aparición como disfagia, dificultad para deglutir o ronquera, se debe descartar recurrencia o persistencia local con TC de cuello; si esta es negativa, se debe ampliar la búsqueda con tomografía computarizada de tórax y resonancia de abdomen y pelvis, PET con 18F-FDG o con 18F-colina para buscar metástasis a distancia (21, 47).

El tratamiento médico está dirigido a controlar los efectos de la PTH elevada y la hipercalcemia

posterior. La mayor morbilidad del CP suele ser resultado de la hipercalcemia intratable, inducida por lesiones recurrentes o metastásicas inoperables. Los líquidos intravenosos y los bisfosfonatos se utilizan para reducir el calcio sérico como terapia de primera línea. Si el tratamiento de primera línea no es eficaz, se recomienda el uso de agentes calcimiméticos como cinacalcet, como tratamiento de segunda línea (7, 17). La evidencia para el manejo con denosumab proviene de informes de casos para el manejo de la hipercalcemia. Roukain *et al.* (48) informaron sobre el caso de un paciente de 87 años con CP que no toleró cinacalcet, la hipercalcemia no se controló con ácido zoledrónico y finalmente tuvo que suspenderse debido a insuficiencia renal. Recibió nueve dosis de denosumab en 20 meses, logrando el control de la hipercalcemia durante 3 años, sin hospitalizaciones en 10 meses. Por otra parte, Bowyer *et al.* (49) reportaron el caso de un hombre de 45 años con CP inoperable con metástasis en pleura, que fue tratado ineficazmente con cinacalcet y ácido zoledrónico, y que recibió seis ciclos de ciclofosfamida, 5-fluorouracilo y dacarbacina, además, se utilizó denosumab con dos dosis de carga y sus niveles de calcio se mantuvieron dentro del rango normal durante cuatro meses, pero finalmente falleció por complicaciones relacionadas con sus metástasis pulmonares. Se encontró una mutación somática de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1, según sus siglas en inglés).

Aunque el tratamiento médico podría mejorar el control bioquímico durante unos meses, los tratamientos sistémicos dirigidos al tumor guiados por perfiles genómicos y transcriptómicos para el CP han surgido como una opción de manejo alternativo (50). El uso de sorafenib se ha basado en la sobreexpresión en estudios tumorales del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), ambos involucrados en el crecimiento, la invasión y la metástasis tumoral. Por su parte, Makino *et al.* (51) revisaron en el año 2022, los casos de CP tratados con sorafenib, donde de los ocho reportados, la mitad tuvieron respuesta al manejo. En esa misma línea, Ying *et al.* (52) reportaron el caso de un hombre de 50

años, quien después de siete meses de cirugía de resección en bloque de CP, presentó recurrencia local y metástasis pulmonares, donde el panel genético documentó una variante en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) e inicialmente no respondió a gefitinib y everolimus, pero con manejo con anlotinib, un inhibidor multiquinasa, se logró una sobrevida de 19 meses. Más recientemente, se han descrito dos casos de respuesta rápida al tratamiento con lenvatinib en CP: Teleanu *et al.* (50) reportaron el caso de un hombre de 51 años con CP, donde cuatro años después de una paratiroidectomía, desarrolló metástasis pulmonares y óseas en la base del cráneo, con sobreexpresión del receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1) y RET en el análisis molecular de la metástasis de base de cráneo; en dos periodos de manejo con lenvatinib, tuvo respuesta bioquímica. El segundo caso fue reportado por Ito *et al.* (53), quienes informaron sobre una mujer japonesa de 61 años con metástasis pulmonares y lumbares, sobreexpresión de VEGFR2 en la IHQ de la paratiroidectomía (mes 1) y suspensión de sorafenib (mes 7), debido al síndrome mano-pie. En ese caso, el lenvatinib (mes 14) controló rápidamente la hipercalcemia y disminuyó las metástasis pulmonares, pero dos meses después requirió suspensión debido a hematuria y trombocitopenia, presentó recurrencia local y falleció. Aparte del impacto en el CP, se ha demostrado en estudios de manejo del cáncer de tiroides que lenvatinib causa hipocalcemia en el 24% de los casos, grado 3 o superior en el 8% de ellos, mediante métodos dependientes e independientes de PTH (54-55).

Existen pocos datos sobre la efectividad y el momento de la radioterapia, donde esta puede no tener un impacto clínico significativo y puede dificultar cirugías posteriores, al igual que para otras opciones de tratamiento, como quimioterapia o inmunoterapia, para estos casos, la evidencia es limitada (7).

Discusión

El CP es una neoplasia endocrina poco frecuente (7). A pesar de su rareza, su impacto clínico es significativo debido a su asociación con

hipercalcemia severa y alta tasa de recurrencia postoperatoria (3, 9, 17). La literatura indica que la incidencia del CP ha aumentado en las últimas décadas, posiblemente debido a una mayor detección por cribado bioquímico y avances en las técnicas diagnósticas (8, 9). Sin embargo, la baja frecuencia de esta entidad limita la disponibilidad de ensayos clínicos robustos, dificultando el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en evidencia sólida.

El diagnóstico de CP sigue siendo un reto clínico, ya que las pruebas bioquímicas y radiológicas pueden sugerir su presencia, pero la confirmación definitiva depende del análisis histopatológico (14, 17, 20). La elevación marcada de calcio y PTH es un hallazgo característico, y algunos estudios han sugerido que una PTH diez veces superior al límite normal, junto con una glándula paratiroidea mayor de 3 cm, aumenta la sospecha diagnóstica (14). Sin embargo, estos criterios no son específicos, ya que los adenomas atípicos pueden presentar hallazgos similares. En este contexto, la evaluación por imagen es fundamental, destacándose la TC en 4D y la gammagrafía con Tc-99m-MIBI como herramientas clave para la localización tumoral (36-40). No obstante, las imágenes por PET/CT con 18F-colina han demostrado una sensibilidad superior en la detección de CP, aunque su aplicación clínica aún está en evaluación (41-42).

El tratamiento quirúrgico sigue siendo la piedra angular en el manejo del CP. La paratiroidectomía en bloque con hemitiroidectomía ha demostrado una reducción significativa en la tasa de recurrencia en comparación con la resección local. Sin embargo, la alta probabilidad de recurrencia local y metástasis a distancia sigue representando un desafío (46).

El manejo postquirúrgico de la hipercalcemia es un aspecto crucial en la evolución de estos pacientes. Los bisfosfonatos y el cinacalcet se utilizan para controlar la hipercalcemia en casos de enfermedad persistente o recurrente, pero su efectividad es limitada a largo plazo (7, 17). Alternativamente, el denosumab ha surgido como una opción viable en pacientes refractarios a los tratamientos convencionales, con algunos reportes de casos que documentan una mejoría

sostenida de los niveles de calcio (48-49). Sin embargo, la evidencia sobre su uso en CP sigue siendo escasa y requiere mayor validación en estudios prospectivos.

En pacientes con enfermedad metastásica o progresiva, las terapias sistémicas han cobrado relevancia. El uso de inhibidores de tirosina quinasa como sorafenib y lenvatinib ha mostrado respuestas parciales en algunos estudios, particularmente en aquellos casos con sobreexpresión de VEGFR y FGFR (50-55). A pesar de estos avances, la heterogeneidad en la biología del CP dificulta la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta a estas terapias. Algunos reportes recientes han explorado la utilidad del perfil molecular de estos tumores para guiar la selección terapéutica, lo que podría representar un enfoque prometedor en el futuro (56).

Conclusión

El CP es una entidad poco frecuente, agresiva, con alta tasa de mortalidad y múltiples consecuencias asociadas a la hipercalcemia. El manejo quirúrgico del tumor primario y de las lesiones metastásicas es la primera opción de tratamiento, sin embargo, la tasa de recurrencia es alta y las opciones de manejo farmacológico solo logran una respuesta bioquímica temporal. Ante esto, las terapias sistémicas guiadas por pruebas moleculares en el tumor surgen como una alternativa eficaz para el rápido control de la hipercalcemia y la estabilidad de la enfermedad en pacientes con clara progresión.

Contribución de los autores

Wilfredo Antonio Rivera Martínez: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y de edición; María Johana Ramírez Castaño: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y de edición; Alejandro Román González: conceptualización, supervisión, validación, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y de edición.

Implicaciones éticas

Los autores declaran que no hubo implicaciones éticas para la escritura y publicación de este manuscrito.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación para la escritura y publicación de este manuscrito.

Conflictos de interés

Alejandro Román González ha recibido honorarios como conferencista y como participante en *advisory boards* de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, ROCHE, Knightx, Bayer, Novo Nordisk, Biotoscana, PTC, Amgen, Recordati, Amryt, Valentech, Ipsen, Pfizer, Ultragenyx, Sanofi, Chiesi, Biosidius y Lilly.

Los demás autores declaran que no presentaron conflictos de interés para la escritura y publicación de este manuscrito.

Referencias

- [1] Cetani F, Marcocci C, Torregrossa L, Pardi E. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(7):R441–64. <https://doi.org/10.1530/erc-19-0135>
- [2] Kowalski GJ, Bednarczyk A, Buła G, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Parathyroid carcinoma – a study of 29 cases. *Endokrynol Pol*. 2022;73(1):56–63. <https://doi.org/10.5603/ep.a2022.0003>
- [3] Wang P, Xue S, Wang S, Lv Z, Meng X, Wang G, *et al.* Clinical characteristics and treatment outcomes of parathyroid carcinoma: a retrospective review of 234 cases. *Oncol Lett*. 2017;14(6):7276–82. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7076>
- [4] Talat N, Schulte KM. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(8):2156–74. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1003-6>
- [5] Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G, Hwang J, Suh I, Mitmaker E, *et al.* Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3679–86. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1571>
- [6] Laforgia R, Tomasicchio G, Cavallera F, Sblendorio M, Spadone A, Anelli FM, *et al.* Management and surgical treatment of parathyroid carcinoma: a 6-year experience of a single centre of endocrine surgery unit. *Front Endocrinol*. 2023;14:11278178. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1278178>
- [7] Roser P, Leca BM, Coelho C, Schulte KM, Gilbert J, Drakou EE, *et al.* Diagnosis and management of parathyroid carcinoma: a state-of-the-art review. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(4):e220287. <https://doi.org/10.1530/erc-22-0287>
- [8] Lo WM, Good ML, Nilubol N, Perrier ND, Patel DT. Tumor size and presence of metastatic disease at diagnosis are associated with disease-specific survival in parathyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(9):2535–40. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6559-6>
- [9] Ryhänen EM, Leijon H, Metso S, Eloranta E, Korsoff P, Ahtiainen P, *et al.* A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncol*. 2017;56(7):991–1003. <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2017.1306103>
- [10] Marini F, Giusti F, Palmi G, Perigli G, Santoro R, Brandi ML. Genetics and epigenetics of parathyroid carcinoma. *Front Endocrinol*. 2022;13:834362. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.834362>
- [11] Kowalski G, Buła G, Polczyk J, Gawrychowska A, Bednarczyk A, Werbowska M, *et al.* Benign parathyroid gland tumors and their heterogeneity. *J Surg Res*. 2020;3(4):477–89. <https://doi.org/10.26502/jsr.10020102>

- [12] Guarnieri V, Battista C, Muscarella LA, Bisceglia M, de Martino D, Baorda F, *et al.* CDC73 mutations and parafibromin immunohistochemistry in parathyroid tumors: Clinical correlations in a single-centre patient cohort. *Cell Oncol.* 2012;35(6):411–22. <https://doi.org/10.1007/s13402-012-0100-x>
- [13] Cui M, Hu Y, Bi Y, Wang W, Wang M, Zhang X, *et al.* Preliminary exploration of potential molecular therapeutic targets in recurrent and metastatic parathyroid carcinomas. *Int J Cancer.* 2019;144(3):525–32. <https://doi.org/10.1002/ijc.31948>
- [14] Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, Perren A, Gill AJ. Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):64–89. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09709-1>
- [15] Erickson LA, Mete O. Immunohistochemistry in diagnostic parathyroid pathology. *Endocr Pathol.* 2018;29(2):113–29. <https://doi.org/10.1007/s12022-018-9527-6>
- [16] Witteveen JE, Hamdy NAT, Dekkers OM, Kievit J, van Wezel T, Teh BT, *et al.* Downregulation of CASR expression and global loss of parafibromin staining are strong negative determinants of prognosis in parathyroid carcinoma. *Mod Pathol.* 2011;24(5):688–97. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2010.236>
- [17] Miao XY, Wang XL, Lyu ZH, Ba JM, Pei Y, Dou JT, *et al.* Parathyroid carcinoma: report of 10 patients and literature review. *Neuro Endocrinol Lett.* 2022;43(4):233–8.
- [18] Yin Z, Xu X, Cheng L, Kong W, He Y, Wang X. Functional and nonfunctional parathyroid carcinoma: two case reports and literature review. *Discov Oncol.* 2023;14(1):216. <https://doi.org/10.1007/s12672-023-00841-w>
- [19] Ayadi S, Kharrat O, Ben Salah D, Hbaieb Y, Kallel S, Mnejja M, *et al.* Parathyroid carcinomas: a series of 6 cases and literature review. *Ear Nose Throat J.* 2024;1455613241282473. <https://doi.org/10.1177/01455613241282473>
- [20] McInerney NJ, Moran T, O'Duffy F. Parathyroid carcinoma: current management and outcomes – a systematic review. *Am J Otolaryngol.* 2023;44(4):103843. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2023.103843>
- [21] Karakas E, Müller HH, Lyadov VK, Luz S, Schneider R, Rothmund M, *et al.* Development of a formula to predict parathyroid carcinoma in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2012;36(11):2605–11. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1707-9>
- [22] Christakis I, Vu T, Chuang HH, Fellman B, Silva-Figueroa AM, Williams MD, *et al.* The diagnostic accuracy of neck ultrasound, 4D-Computed tomography and sestamibi imaging in parathyroid carcinoma. *Eur J Radiol.* 2017;95:82–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.07.026>
- [23] Bae JH, Choi HJ, Lee Y, Moon MK, Park YJ, Shin CS, *et al.* Preoperative predictive factors for parathyroid carcinoma in patients with primary hyperparathyroidism. *J Korean Med Sci.* 2012;27(8):890–5. <https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.8.890>
- [24] Makay Ö, Agcaoglu O, Nominé-Criqui C, Van Den Heede K, Staubitz-Vernazza JI, Pennestrì F, *et al.* Consensus statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on advanced parathyroid cancer: definitions and management. *Br J Surg.* 2024;111(5):znae108. <https://doi.org/10.1093/bjs/znae108>
- [25] Uljanovs R, Sinkarevs S, Strumfs B, Vidusa L, Merkurjeva K, Strumfa I. Immunohistochemical profile of parathyroid tumours: a comprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):6981. <https://doi.org/10.3390/ijms23136981>
- [26] Tan MH, Morrison C, Wang P, Yang X, Haven CJ, Zhang C, *et al.* Loss of parafibromin immunoreactivity is a distinguishing feature of parathyroid carcinoma. *Clin Cancer*

- Res. 2004;10(19):6629–37. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-04-0493>
- [27] Fernandez–Ranvier GG, Khanafshar E, Tacha D, Wong M, Kebebew E, Duh QY, *et al.* Defining a molecular phenotype for benign and malignant parathyroid tumors. *Cancer*. 2009;115(2):334–44. <https://doi.org/10.1002/cncr.24037>
- [28] Shaha AR, Shah JP. Parathyroid carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cancer*. 1999;86(3):378–80. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990801\)86:3%3C378::AID-CNCR3%3E3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990801)86:3%3C378::AID-CNCR3%3E3.0.CO;2-F)
- [29] Xue S, Chen H, Lv C, Shen X, Ding J, Liu J, *et al.* Preoperative diagnosis and prognosis in 40 parathyroid carcinoma patients. *Clin Endocrinol*. 2016;85(1):29–36. <https://doi.org/10.1111/cen.13055>
- [30] Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population–based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–9. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
- [31] Fingeret AL. Contemporary evaluation and management of parathyroid carcinoma. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(1):17–21. <https://doi.org/10.1200/jop.19.00540>
- [32] Zhao T, Yang W, Shen R, Chen Q, Jin M, Gu H, *et al.* Risk factors of distant metastatic parathyroid carcinoma and insights into therapeutic perspectives. *Ann Surg Oncol*. 2024;31(10):6865–74. <https://doi.org/10.1245/s10434-024-15611-3>
- [33] Qian B, Qian Y, Hu L, Zhang S, Mei L, Qu X. Prognostic Analysis for Patients With Parathyroid Carcinoma: A Population–Based Study. *Front Neurosci*. 2022;16:784599. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.784599>
- [34] Asare EA, Silva–Figueroa A, Hess KR, Busaidy N, Graham PH, Grubbs EG, *et al.* Risk of distant metastasis in parathyroid carcinoma and its effect on survival: a retrospective review from a high–volume center. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(11):3593–9. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07451-3>
- [35] Hsu KT, Sippel RS, Chen H, Schneider DF. Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? *Surgery*. 2014;156(6):1336–41. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.005>
- [36] Stack BC, Tolley NS, Bartel TB, Bilezikian JP, Bodenner D, Camacho P, *et al.* AHSN Series: Do you know your guidelines? Optimizing outcomes in reoperative parathyroid surgery: Definitive multidisciplinary joint consensus guidelines of the American Head and Neck Society and the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons. *Head Neck*. 2018;40(8):1617–29. <https://doi.org/10.1002/hed.25023>
- [37] Hamidi M, Sullivan M, Hunter G, Hamberg L, Cho NL, Gawande AA, *et al.* 4D–CT is superior to ultrasound and sestamibi for localizing recurrent parathyroid disease. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(5):1403–9. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6367-z>
- [38] Hoang JK, Oldan JD, Mandel SJ, Policeni B, Agarwal V, Burns J, *et al.* ACR Appropriateness Criteria® Thyroid Disease. *J Am Coll Radiol*. 2019;16(5S):S300–14. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.02.004>
- [39] Guo YH, Huang JW, Wang Y, Lu R, Yang MF. Value of 99mTc–MIBI SPECT/CT in the localization of recurrent lesions in patients with suspected recurrent parathyroid carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2023;44(1):18–26. <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000001641>
- [40] Zhu Y, Wang L, You J, Deng S, Shi Y, Liu Z, *et al.* Diagnostic value of Tc–99m–MIBI SPECT/CT in parathyroid carcinoma with lung metastasis: a case report and literature review. *Front Oncol*. 2024;14:1501447. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1501447>

- [41] Whitman J, Allen IE, Bergsland EK, Suh I, Hope TA. Assessment and comparison of 18F-Fluorocholine PET and 99mTc-Sestamibi scans in identifying parathyroid adenomas: a metaanalysis. *J Nucl Med.* 2021;62(9):1285–91. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.257303>
- [42] Hatzl M, Röper-Kelmayr JC, Fellner FA, Gabriel M. 18F-fluorocholine, 18F-FDG, and 18F-fluoroethyl tyrosine PET/CT in parathyroid cancer. *Clin Nucl Med.* 2017;42(6):448–50. <https://doi.org/10.1097/rlu.0000000000001652>
- [43] Thanseer NTK, Parihar AS, Sood A, Bhadada SK, Dahiya D, Singh P, *et al.* Evaluation of recurrent parathyroid carcinoma: a new imaging tool in uncommon entity. *World J Nucl Med.* 2019;18(2):198–200. https://doi.org/10.4103/wjnm.wjnm_67_18
- [44] Tagliabue L, Del Sole A. Appropriate use of positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose for staging of oncology patients. *Eur J Intern Med.* 2014;25(1):6–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.06.012>
- [45] Villar-del-Moral J, Jiménez-García A, Salvador-Egea P, Martos-Martínez JM, Nuño-Vázquez-Garza JM, Serradilla-Martín M, *et al.* Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: a multicenter cohort study. *Surgery.* 2014;156(5):1132–44. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.05.014>
- [46] Leonard-Murali S, Ivanics T, Kwon DS, Han X, Steffes CP, Shah R. Local resection versus radical surgery for parathyroid carcinoma: a National Cancer Database analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(11):2768–73. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.06.026>
- [47] Alberti A, Smussi D, Zamparini M, Turla A, Laini L, Marchiselli C, *et al.* Treatment and outcome of metastatic parathyroid carcinoma: a systematic review and pooled analysis of published cases. *Front Oncol.* 2022;12:997009. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.997009>
- [48] Roukain A, Alwan H, Bongiovanni M, Sykiotis GP, Kopp PA. Denosumab for the treatment of hypercalcemia in a patient with parathyroid carcinoma: a case report. *Front Endocrinol.* 2022;12:794988. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.794988>
- [49] Bowyer SE, White AM, Ransom DT, Davidson JA. Resistant hypercalcaemia in metastatic parathyroid carcinoma. *Med J Aust.* 2013;198(10):559–61. <https://doi.org/10.5694/mja12.11243>
- [50] Teleanu MV, Fuss CT, Paramasivam N, Pirmann S, Mock A, Terkamp C, *et al.* Targeted therapy of advanced parathyroid carcinoma guided by genomic and transcriptomic profiling. *Mol Oncol.* 2023;17(7):1343–55. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13398>
- [51] Makino H, Notsu M, Asayama I, Otani H, Morita M, Yamamoto M, *et al.* Successful control of hypercalcemia with sorafenib, evocalcet, and denosumab combination therapy for recurrent parathyroid carcinoma. *Intern Med.* 2022;61(22):3383–90. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9261-21>
- [52] Ying Y, Li H, Xia W, Cheng T, Li H, Fu Q, *et al.* Long-term survival in a patient with metastatic parathyroid carcinoma harboring an EGFR sensitizing mutation: a case report. *J Int Med Res.* 2024;52(7):3000605241259669. <https://doi.org/10.1177/03000605241259669>
- [53] Ito Y, Imaizumi T, Daido H, Kato T, Yabe D. Sporadic parathyroid carcinoma treated with lenvatinib, exhibiting a novel somatic MEN1 mutation. *JCEM Case Rep.* 2024;2(8):luae121. <https://doi.org/10.1210/jcemcr/luae121>
- [54] De Leo S, Trevisan M, Colombo C, Moneta C, Giancola N, Fugazzola L. Hypocalcemia during lenvatinib treatment for advanced thyroid cancer: clinical features and management in a real-life setting. *Thyroid.* 2023;33(1):74–81. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0439>

- [55] Trevisan M, Colombo C, Giancola N, Moneta C, Dionigi G, Fugazzola L, *et al.* Lenvatinib-induced hypocalcaemia due to transient primary hypoparathyroidism. *Endocrine*. 2022;78(1):197–200. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03139-z>
- [56] Kutahyalioğlu M, Nguyen HT, Kwatampora L, Clarke C, Silva A, Ibrahim E, *et al.* Genetic profiling as a clinical tool in advanced parathyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(8):1977–1986. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02945-9>