



**Psdta Carcinoma Paratiroideo**

## **Allegato 1 : Percorso diagnostico preoperatorio del carcinoma paratiroideo**

**Gruppo di Studio Tumori della Tiroide e delle ghiandole endocrine  
Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta**

**A cura dei gruppi Clinici e Radiologi/Medici Nucleari del GdL 2024:**

**Amodei Vincenzina, Arecco Federico, Arvat Emanuela, Bili Giovanni Maria, Finessi  
Monica, Ghione Francesco, Grottoli Silvia, Leva Lucia Maddalena, Massimetti  
Emanuela Candida, Pagano Loredana, Pellegrino Michela, Pia Anna Rosa, Poli  
Roberta, Puligheddu Barbara, Rossi Claudio, Zichi Clizia**

**Anno di pubblicazione 2026**

## **Premessa.**

Il carcinoma paratiroideo (CP) è un'entità clinica rara, rappresentando circa l'1% delle cause di iperparatiroidismo primitivo; ha una incidenza <1/1.000.000/anno. L'età mediana di insorgenza del CP è di 57 anni circa, con una distribuzione omogenea tra i sessi. Esso può presentarsi in forma sporadica o, più raramente, far parte di sindromi genetiche come MEN1, MEN2A, iperparatiroidismo familiare isolato, HPT-JT.

Il CP ha un andamento indolente e lentamente progressivo e tende a recidivare localmente con invasione delle strutture circostanti (dal 25% fino all'80% dei casi); raramente metastatizza ai linfonodi loco-regionali (<5%) o a distanza (<2%) nel polmone, talora nelle ossa e nel fegato. La recidiva si manifesta di solito con un'ipercalcemia, sintomatica o meno, e ha un tempo di comparsa variabile. Una volta che il CP metastatizza la prognosi è infausta. La mortalità è generalmente secondaria alle complicanze legate all'ipercalcemia piuttosto che all'invasività e metastatizzazione tumorale.

Le manifestazioni cliniche del CP sono dominate principalmente dai segni e sintomi dell'ipercalcemia legata all'eccessiva secrezione di PTH. La diagnosi e la gestione del CP sono difficili in considerazione dell'assenza di caratteristiche cliniche e biochimiche specifiche che permettano di differenziarlo in modo sicuro da altre forme di iperparatiroidismo primario. Questo può pertanto portare ad un ritardo diagnostico che a sua volta può inficiare una corretta gestione terapeutica (in particolar modo chirurgica) del CP.

## **Diagnostica clinica.**

In ogni soggetto con sospetto clinico di CP deve essere eseguita una valutazione clinica completa e accurata anche per guidare l'estensione dell'intervento chirurgico che rappresenta uno dei principali fattori determinanti la prognosi.

Le manifestazioni cliniche del CP sono simili a quelle dell'iperparatiroidismo primario ma, solitamente, di entità più grave. Le manifestazioni più frequenti (elencate in percentuali decrescenti di prevalenza) sono:

- Manifestazioni osteomuscolari: osteoporosi/osteopenia (prevalente nelle porzioni ricche di osso corticale), fratture ossee patologiche, dolore e debolezza muscolare
- Manifestazioni renali: nefrolitiasi, nefrocalcinosi, insufficienza renale
- Astenia (fatigue)
- Massa cervicale palpabile
- Manifestazioni neuropsichiatriche e cognitive

Frequentemente possono manifestarsi crisi ipercalcemiche con necessità di ospedalizzazione. Solo una piccola percentuale (circa il 3%) dei pazienti affetti da CP descritti in letteratura era asintomatico.

La valutazione clinica integrata della gravità del coinvolgimento d'organo, dei livelli di calcemia e PTH e della presenza simultanea di plurime manifestazioni d'organo (meno frequenti nell'iperparatiroidismo primario da adenoma paratiroideo, AP) è alla base della diagnosi differenziale tra CP e AP.

## **Indagini di laboratorio.**

È indicata l'esecuzione, in ogni caso sospetto per CP, di un **pannello biochimico completo** riferito al metabolismo calcio-fosforico: calcio totale, albumina, creatinina, calcio ionizzato, PTH, fosforo, 25OH vitamina D, fosfatasi alcalina (ALP), calciuria delle 24 ore.

Il quadro biochimico del CP è quello di un iperparatiroidismo primario caratterizzato da, solitamente, livelli circolanti di calcio e PTH significativamente maggiori rispetto a quelli riscontrati nell'iperparatiroidismo primario da AP, sebbene per entrambi i parametri non sia stata identificata una soglia diagnostica certa.

I livelli di calcio sono di solito nettamente aumentati (>12 mg/dl ma spesso >14 mg/dl). Storicamente, nella diagnostica del CP, è stata applicata la regola del ">3 + >3", secondo la quale la possibilità di un CP dovrebbe essere valutata nei casi di iperparatiroidismo primario con calcemia >3 mmol/l e presenza di una massa cervicale >3 cm. I livelli di PTH sono anch'essi nettamente aumentati nei casi di CP, nonostante anche per questo marcatore non siano disponibili *cut-off* assoluti né relativi. È importante, al fine di una valutazione accurata del quadro biochimico, conoscere la metodica di dosaggio del PTH impiegata dal laboratorio analisi.

### **Imaging radiologico.**

La metodica imaging di prima scelta per il CP è l'**ecografia cervicale** nel corso della quale devono essere valutate:

- Localizzazione della lesione paratiroidea (da esplorare in particolare le logge paratiroidee localizzate posteriormente alla capsula tiroidea);
- Caratteristiche ecografiche e dimensione della lesione, oltre che i rapporti con la tiroide e le altre strutture cervicali. L'aspetto ecografico del CP non è specifico: può apparire come una lesione con caratteristiche paratiroidee di grosse dimensioni (solitamente più di 3 cm di diametro), di forma globosa, ipoecogena e disomogenea, talora con margini irregolari (e possibili segni di infiltrazione del parenchima tiroideo adiacente).
- Eventuale coinvolgimento linfonodale cervicale.

Nel caso di forte sospetto clinico-ecografico di CP, non è indicata l'esecuzione di agoaspirato ecoguidato della lesione, in quanto è noto come l'esame citologico sia gravato da limitazione interpretative e non permetta con elevata sicurezza la distinzione tra lesioni paratiroidee benigne e maligne. Inoltre, è descritto il rischio di rottura della pseudocapsula tumorale con possibile insemnamento (*seeding*) delle cellule neoplastiche e conseguente diffusione locale della malattia.

L'**esame citologico** risulta pertanto da valutare solo nei casi in cui clinicamente non vi sia un sospetto neoplastico chiaro e possa pertanto essere necessaria una diagnosi differenziale con patologia tiroidea o linfonodale. In tal caso è utile associare all'esame citologico anche il **dosaggio del PTH su eluato**, tecnica utile alla conferma della natura paratiroidea della lesione.

Nell'iter di pianificazione pre-operatoria, l'esecuzione di tomografia computerizzata (TC) e/o risonanza magnetica nucleare (RMN) del collo è indicata per valutare i rapporti della lesione paratiroidea con le strutture circostanti ed individuare eventuali lesioni metastatiche loco-regionali o a distanza.

### **Diagnostica medico-nucleare**

Le tecniche di imaging medico nucleari a disposizione in routine clinica che possono essere utilizzate per lo studio del CP includono la scintigrafia paratiroidea con <sup>99m</sup>Tc-Sesta MIBI (metossi-isobutilisonitrile) e la PET/CT sia con <sup>18</sup>F-FDG sia con <sup>18</sup>F-fluorocolina.

La **scintigrafia paratiroidea con <sup>99m</sup>Tc-MIBI** è attualmente la procedura di scelta per l'identificazione preoperatoria di una o più paratiroidi iperfunzionanti in caso di un quadro di iperparatiroidismo primitivo.

Nella diagnosi iniziale di CP pochi dati riguardanti la performance diagnostica dell'imaging con <sup>99m</sup>Tc-sestaMIBI sono attualmente disponibili in letteratura.

È possibile eseguire una scintigrafia planare mirata alla regione del collo con la tecnica a doppio tracciante (<sup>99m</sup>Tc Sesta MIBI per l'imaging paratiroideo e Tecnecio <sup>99m</sup> per l'imaging tiroideo) sia con tecnica a singolo tracciante (<sup>99m</sup>Tc SestaMIBI con studio del wash out nel tempo alle immagini precoci a 15 minuti e tardive a

2 ore dopo somministrazione del tracciante). Entrambe le metodiche presentano una sensibilità all'incirca dell'80% nei casi di iperparatiroidismo, anche se in alcuni studi una migliore accuratezza diagnostica è stata riportata per la tecnica a doppio tracciante.

Per migliorare l'accuratezza diagnostica dell'esame è indicato eseguire un'immagine tomografica **SPECT** (Single Photon Emission Computed Tomography) o **SPECT/CT** della regione cervicale al fine di ridurre i casi falsi negativi alle immagini planari. Tale metodica ibrida presenta una sensibilità all'incirca del 95% nei casi di iperparatiroidismo sostenuto da adenoma con benefici maggiori in pazienti con adenomi ectopici, soprattutto mediastinici, sia in pazienti precedentemente sottoposti a chirurgia del collo, ma anche nella ricerca di adenomi di piccole dimensioni, in caso di compresenza di gozzo multinodulare e per la caratterizzazione di lesioni falsamente positive.

I dati limitati riguardanti il CP mostrano nel contesto della valutazione iniziale in fase diagnostica una sensibilità e accuratezza diagnostica della 99mTc-sestaMIBI SPECT/CT all'incirca dell'80%, ma le performances migliori vengono raggiunte attraverso l'associazione con altre tecniche di imaging quali l'ecografia e la 4D-TC del collo. In caso di sospetto clinico di CP, è indicato eseguire un'acquisizione total body con 99mTc-sestaMIBI nell'eventualità di identificare captazioni extra-cervicali da parte di lesioni a distanza sconosciute.

Sono disponibili alcuni traccianti **PET/CT** in grado di identificare paratiroidi iperfunzionanti, qualora la scintigrafia con 99mTc-sestaMIBI non fosse dirimente, fosse dubbia, per la sua maggiore risoluzione in grado di rilevare ghiandole patologiche più piccole, non visualizzate dalla SPECT/CT. I traccianti utilizzati sono **18F-fluorocolina**, 11C-colina e 11C-metionina che hanno caratteristiche fisiche differenti che determinano vantaggi e svantaggi differenti fra loro: tutti i traccianti PET presentano sia una miglior risoluzione spaziale sia un tempo di acquisizione decisamente inferiore rispetto alla 99mTc-sestaMIBI SPECT/CT (da 10 a 60 minuti vs 120 minuti) ed è per questo che la PET/CT viene considerata una tecnica "one-stop-shop" nel rilevamento ghiandole paratiroidi iperfunzionanti, ma presentano dei limiti legati al maggior costo della metodica e al suo rimborso. Inoltre, i traccianti marcati con 11C, alla luce della sua breve emivita, necessitano della presenza di un ciclotrone con una radiofarmacia on-site e presentano un elevato rumore d'immagine e una scarsa risoluzione spaziale rispetto alle immagini con 18F-fluorocolina per l'elevata energia media dei positroni dell'11C.

Una metanalisi pubblicata nel 2019 condotta su 12 studi con 18F-fluorocolina e 2 con 11C-colina ha dimostrato una sensibilità della PET della colina del 95%, un valore predittivo positivo (PPV) del 97% e un detection rate (DR) del 91% in un'analisi per paziente, mentre in un'analisi per lesione la sensibilità è risultata del 92% e il PPV del 92%. Una metanalisi più recente ha messo a confronto le sensibilità di 18F-fluorocolina PET/CT e 99mTc-sestaMIBI SPECT/CT dimostrando una sensibilità più elevata della 18F-fluorocolina PET/CT (96% vs 54%).

Secondo alcune recenti pubblicazioni, inoltre la 18F-fluorocolina PET/CT è in grado di rilevare il CP minimamente invasivo, oltre a rilevare le recidive locali e a distanza grazie al loro elevato uptake.

Il ruolo della **PET/CT con 18F-Fluorodeossiglucosio** (18F-FDG) non è riportato chiaramente in letteratura, anche se il suo impatto in altri tumori è ben definito: in corso di stadiazione del carcinoma paratiroideo, la 18F-FDG PET/CT è in grado di fornire informazioni aggiuntive rispetto alla 99mTc-SestaMIBI SPECT/CT sulla diffusione loco-regionale e a distanza della malattia, ma ha un ruolo potenziale anche nella diagnosi precoce in caso di recidiva e nella valutazione della malattia residua dopo trattamento chirurgico compatibilmente, in quest'ultimo caso, con eventuali false positività legate agli esiti flogistici post-chirurgici.

## Bibliografia

- Roser P, Leca BM, Coelho C, et al. Diagnosis and management of parathyroid carcinoma: a state-of-the-art review. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(4):e220287. doi:10.1530/ERC-22-0287
- Al-Kurd A, Mekel M, Mazeh H. Parathyroid carcinoma. *Surg Oncol*. 2014;23(2):107-114. doi:10.1016/j.suronc.2014.03.005
- McInerney NJ, Moran T, O'Duffy F. Parathyroid carcinoma: Current management and outcomes - A systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2023;44(4):103843. doi:10.1016/j.amjoto.2023.103843
- Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid carcinoma. *Front Horm Res*. 2019;51:63-76. doi:10.1159/000491039
- Liu J, Zhan WW, Zhou JQ, Zhou W. Role of ultrasound in the differentiation of parathyroid carcinoma and benign parathyroid lesions. *Clin Radiol*. 2020;75(3):179-184. doi:10.1016/j.crad.2019.10.004
- Itani M, Middleton WD. Parathyroid imaging. *Radiol Clin North Am*. 2020;58(6):1071-1083. doi:10.1016/j.rcl.2020.07.006
- Christakis I, Vu T, Chuang HH, et al. The diagnostic accuracy of neck ultrasound, 4D-computed tomography and sestamibi imaging in parathyroid carcinoma. *Eur J Radiol*. 2017;95:82-88.
- Petranović Ovčariček P, Giovanella L, Carrió Gasset I, et al. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:2801–2822.
- Petranović Ovčariček P, Giovanella L, Hindie E, et al. An essential practice summary of the new EANM guidelines for parathyroid imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;66(2):93-103.