



Psdt Carcinoma Paratiroideo

Allegato 5 : Follow-up del carcinoma paratiroideo e gestione della malattia recidivante/avanzata

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

A cura del GdL Tiroide e ghiandole endocrine 2024

Anno di pubblicazione 2026

Rischio di recidiva e sopravvivenza

I fattori prognostici negativi sono il sesso maschile, livelli di calcemia più elevati alla diagnosi e, in alcuni studi, i margini chirurgici interessati dalla neoplasia, la presenza di metastasi linfonodali e a distanza e le dimensioni tumorali >3 cm. Alcuni studi hanno mostrato come anche la giovane età possa essere un fattore prognostico negativo per il CP, ma altri hanno raggiunto conclusioni opposte, mostrando come l'età avanzata fosse predittiva di minor sopravvivenza. Altri dati mostrano come una resezione en-bloc allargata conferisca un vantaggio in termini di prognosi (maggiore frequenza di cura biochimica) rispetto ad interventi chirurgici meno radicali. Infine, altri fattori di rischio di recidiva sono un elevato indice di proliferazione Ki-67 all'istologico e un'immunoistochimica negativa per la parafibromina.

In generale, il rischio di recidiva complessivo è di circa il 50%. La sopravvivenza dei pazienti affetti da CP a 5 anni dalla diagnosi varia tra il 60 e il 93%.

Follow-up biochimico

Il follow-up biochimico è obbligatorio in ogni caso di CP e ne viene consigliata la prosecuzione a vita in considerazione del rischio di recidive tardive.

Il monitoraggio di **calcemia e PTH è raccomandato ogni 3-6 mesi circa per i primi 10 anni**; successivamente, il follow-up andrà individualizzato per ogni singolo paziente. Nel follow-up è indicato anche un monitoraggio regolare della funzione renale.

In assenza di segni clinici o biochimici di recidiva, un follow-up imaging non è indicato.

Gestione della recidiva

La recidiva di CP si manifesta solitamente con un **incremento progressivo e seriale di PTH e calcemia**, configurando pertanto un quadro di recidiva di ipercalcemia.

Il rischio di recidiva complessivo è circa il 50%. Sono stati identificati vari fattori di rischio di recidiva, sebbene non tutti siano stati confermati da più studi: sesso maschile, livelli di calcemia più elevati alla diagnosi, margini chirurgici interessati dalla neoplasia, intervento chirurgico non radicale, dimensioni tumorali >3 cm, immunoistochimica negativa per parafibromina, elevato indice di proliferazione all'istologico.

Nel sospetto di una recidiva, è necessario **identificare la lesione causa della recidiva** mediante le tecniche di imaging già discusse: **ecografia cervicale, PET/CT e TC/RMN**. Queste ultime due metodiche possono essere impiegate per valutare la presenza di lesioni a distanza (es. polmonari, epatiche), mentre l'ecografia risulta la metodica di prima scelta per la valutazione di eventuale recidiva loco-regionale.

Il ruolo della scintigrafia con sestaMIBI nella valutazione della recidiva di CP è meno chiaro rispetto al suo utilizzo nella fase diagnostica primaria. Nel sospetto di recidiva, le tecniche di imaging medico-nucleare potenzialmente utilizzabili sono la **PET/TC con 18F-colina e 18F-FDG** (quest'ultima, in particolare, soprattutto nelle forme più aggressive e rapidamente progressive).

In caso di conferma della recidiva, oltre ad avviare eventuale terapia medica per il controllo dell'ipercalcemia, bisogna valutarne la possibilità di asportazione chirurgica. In caso di ipercalcemia refrattaria alla terapia medica, può essere presa in considerazione una procedura di **debulking chirurgico** della neoplasia.

Valutazione genetica

Una valutazione genetica non è indicata routinariamente in tutti i casi di CP. Nell'ambito di discussione collegiale, può essere preso in considerazione l'invio a valutazione genetica in casi selezionati, sulla base di dati clinico-anamnestici (età, familiarità, associazione con altre neoplasie) e istologici (perdita di espressione della parafibromina).

Radioterapia

Attualmente non esistono studi randomizzati controllati che esaminino l'uso della radioterapia (RT) e non è stato raggiunto un chiaro consenso riguardo al suo utilizzo nei pazienti affetti da CP.

In letteratura vengono riportati studi in cui la RT è stata proposta come terapia adiuvante in un piccolo gruppo di pazienti (Christakis et al. 2017) con alto rischio di recidiva a livello del compartimento centrale, con lo scopo di ridurre il rischio di recidiva locale nel post-operatorio, evidenziando una buona risposta locale solo nei pazienti con CP residuo microscopico (Selvan et al. 2013, Busaidy et al. 2004).

Tuttavia, due analisi retrospettive del National Cancer Database, USA, hanno dimostrato che, nonostante alcuni dati di riduzione delle recidive loco-regionali, non vi era alcun miglioramento nei tassi di sopravvivenza complessiva nei pazienti che avevano ricevuto RT rispetto ai pazienti non trattati (Asare et al. 2015, Limberg et al. 2021).

Chemioterapia ed immunoterapia

Attualmente, non vi sono evidenze riguardo l'efficacia della chemioterapia e dell'immunoterapia nel trattamento della malattia locale o metastatica da CP e non vi sono dati circa un eventuale impatto sulla sopravvivenza. Tali terapie hanno mostrato solo alcuni limitati, sebbene promettenti, risultati in singoli casi clinici e piccole casistiche in letteratura, in particolare in pazienti con CP con specifiche varianti/mutazioni genetiche.

Il loro utilizzo deve essere pertanto preso in considerazione solo in casi attentamente selezionati e dopo discussione collegiale multidisciplinare.

Bibliografia

- Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck*. 2004;26(8):716–726. doi:10.1002/hed.20049
- Christakis I, Busaidy N, Clarke C, et al. Differentiating atypical parathyroid neoplasm from parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(9):2889–2897. doi:10.1245/s10434-016-5248-6
- Christakis I, Silva AM, Kwatampora LJ, et al. Oncologic progress for the treatment of parathyroid carcinoma is needed. *J Surg Oncol*. 2016;114(5):708–713. doi:10.1002/jso.24407
- Christakis I, Silva AM, Williams MD, et al. Postoperative local-regional radiation therapy in the treatment of parathyroid carcinoma: the MD Anderson experience of 35 years. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(6):e463–e470. doi:10.1016/j.prro.2017.05.009
- 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. doi:10.1016/j.ejrad.2017.07.026
- Ciregia F, Cetani F, Pardi E, et al. [Incomplete citation – please provide title, journal, year, volume, and pages.]
- Hu Y, Liao Q, Cao S, Gao X, Zhao Y. Diagnostic performance of parafibromin immunohistochemical staining for sporadic parathyroid carcinoma: a meta-analysis. *Endocrine*. 2016;54(3):612–619. doi:10.1007/s12020-016-0997-3
- Hu Y, Bi Y, Cui M, et al. The influence of surgical extent and parafibromin staining on the outcome of parathyroid carcinoma: 20-year experience from a single institute. *Endocr Pract*. 2019;25(6):634–641. doi:10.4158/EP-2018-0538
- Hu Y, Zhang X, Wang O, et al. Spectrum of mitochondrial genomic variation in parathyroid neoplasms. *Endocrine*. 2021;74(3):690–697. doi:10.1007/s12020-021-02825-8
- Hu Y, Cui M, Chang X, et al. Patterns and predictors of cervical lymph node metastasis in parathyroid carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(16):4004. doi:10.3390/cancers14164004
- Iacobone M, Lumachi F, Favia G. Up-to-date on parathyroid carcinoma: analysis of an experience of 19 cases. *J Surg Oncol*. 2004;88(4):223–228. doi:10.1002/jso.20152
- Iihara M, Okamoto T, Suzuki R, et al. Functional parathyroid carcinoma: long-term treatment outcome and risk factor analysis. *Surgery*. 2007;142(6):936–943.e1. doi:10.1016/j.surg.2007.09.014
- Lee YS, Hong SW, Jeong JJ, et al. Parathyroid carcinoma: a 16-year experience in a single institution. *Endocr J*. 2010;57(6):493–497. doi:10.1507/endocrj.K09E-365
- Liu Y, Li J, Liu H, et al. Spontaneous remission after a hypercalcemic crisis caused by an intracystic hemorrhage of bilateral parathyroid adenomas: a case report and literature review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:766234. doi:10.3389/fendo.2021.766234
- Schulte KM, Talat N, Miell J, et al. Lymph node involvement and surgical approach in parathyroid cancer. *World J Surg*. 2010;34(11):2611–2620. doi:10.1007/s00268-010-0722-y
- Schulte KM, Gill AJ, Barczynski M, et al. Classification of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2620–2628. doi:10.1245/s10434-012-2306-6
- Schulte KM, Talat N, Galata G, et al. Oncologic resection achieving R0 margins improves disease-free survival in parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(6):1891–1897. doi:10.1245/s10434-014-3530-z
- Schulte JJ, Pease G, Taxy JB, Hall C, Cipriani NA. Distinguishing parathyromatosis, atypical parathyroid adenomas, and parathyroid carcinomas utilizing histologic and clinical features. *Head Neck Pathol*. 2021;15(3):727–736. doi:10.1007/s12105-020-01281-6
- Talat N, Schulte KM. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(8):2156–2174. doi:10.1245/s10434-010-1003-6
- Young S, Wu JX, Li N, Yeh MW, Livhits MJ. More extensive surgery may not improve survival over parathyroidectomy alone in parathyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(9):2898–2904. doi:10.1245/s10434-016-5256-6

- Zhou L, Huang Y, Zeng W, et al. Surgical disparities of parathyroid carcinoma: long-term outcomes and deep excavation based on a large database. *J Oncol.* 2021;2021:8898926. doi:10.1155/2021/8898926