



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**EVALUACION DE LOS INDICADORES CLINICOS Y BIOQUIMICOS
EN PACIENTES CON CANCER DE PARATIROIDES, EXPERIENCIA DE LA
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO ONCÓLOGO

PRESENTA:

OSCAR ALEJANDRO PARTIDA RIOS

ASESOR

DR JAIME ALONSO RESENDIZ COLOSIA

MÉXICO D.F. NOVIEMBRE, 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

"AUNQUE UNA TESIS HUBIERA SERVIDO PARA EXAMEN PROFESIONAL Y HUBIESE SIDO APROBADA POR EL H. SINODO, SÓLO SU AUTOR ES RESPONSABLE DE LAS DOCTRINAS EN ELLA EMITIDAS"

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MATERIAL Y MÉTODOS	16
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES	36
REFERENCIAS	37
ANEXOS	43
1. Cuestionario para recolección de datos	44

Índice de tablas

Tabla 1. Prueba laboratorio pacientes con cáncer	17
Tabla 2. Pruebas clínicas pacientes con cáncer	18
Tabla 3. Prueba imagenológicas pacientes con cáncer	19
Tabla 4. Contraste de pruebas imagenológicas con RHP de pacientes con cáncer	20
Tabla 5. Características pacientes con cáncer postcirugía	20
Tabla 6. Contraste de pruebas imagenológicas con RHP de pacientes sin cáncer	22
Tabla 7. Pruebas laboratorio para ambos tipos pacientes	22
Tabla 8. Valores de Fisher para variables laboratorio entre ambos grupos	23
Tabla 9. Prueba clínicas para ambos grupos de pacientes	23
Tabla 10. Valores de Fisher para variables clínicas entre ambos grupos	25
Tabla 11. Pruebas Imagenológicas para ambos grupos	25
Tabla 12. Valores de Fisher para variables imagenológicas	

entre ambos grupos	27
Tabla 13. Características pacientes con y sin cáncer de paratiroides postcirugía	27
Tabla 14. Valores de Fisher para características postcirugía entre ambos grupos	28
Tabla 15. Características pacientes con carcinoma postcirugía	29
Tabla 16. Características pacientes con carcinoma postcirugía	30
Tabla 17. Características pacientes con carcinoma postcirugía	31
Tabla 18. Características pacientes con carcinoma postcirugía	31

Índice de figuras

Figura 1. Incidencia de cáncer de paratiroides	17
Figura 2. Diagnóstico tumor de paratiroides sin cáncer	21

RESUMEN

Introducción. Los tumores de las glándulas paratiroides son **las** neoplasias endocrinas más frecuentemente reportadas en la literatura mundial, en su mayoría tumores benignos que se encuentran relacionados con hiperparatiroidismo primario. El carcinoma de las glándulas paratiroides es una rara neoplasia maligna que se presenta en menos del 1% de los casos de pacientes con hiperparatiroidismo primario. El análisis de las características clínicas y bioquímicas de los tumores de glándula paratiroides son importantes para conocer riesgos y complicaciones, con el fin de formular estrategias de atención a pacientes con **o** sin carcinoma **y** para generar información que apoye la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas de esta patología **paratiroidea**.

Objetivo general. Comparar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con carcinoma de paratiroides con las de los pacientes con tumores benignos de paratiroides

Material y métodos. Estudio observacional, retrospectivo y comparativo de 65 casos consecutivos de pacientes identificados con hiperparatiroidismo primario, con tumores de paratiroides y cáncer de paratiroides tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI desde el 1o de enero de 1993 al 1 de enero del 2012. Se realizaron las pruebas estadísticas de Fisher, t de Student y r de Spearman.

Resultados. La incidencia del cáncer de la paratiroides de los pacientes tratados en el CMN fue 8%, las proporciones de mujeres y las edades fueron similares a los reportados por la literatura, es decir que la enfermedad tuvo predominio en el sexo femenino y una edad media de presentación de 42.8 ± 9.57 años. La gammagrafía demostró 100% de sensibilidad para la detección de las lesiones. No encontramos ninguna prueba clínica, bioquímica o imagenológica significativamente concluyente para realizar el diagnóstico de carcinoma de paratiroides de forma preoperatoria

Conclusiones. Los pacientes con carcinoma de paratiroides no tuvieron características clínicas o bioquímicas significativamente diferentes a las que presentan los pacientes con enfermedades benignas de las glándulas paratiroides ($\alpha < .05$).

I. INTRODUCCIÓN

Los tumores de las glándulas paratiroides son una de las neoplasias endocrinas más frecuentemente reportadas en la literatura mundial, siendo en su mayoría tumores benignos se encuentran relacionados con hiperparatiroidismo primario, una causa común de hipercalcemia, generada por la hipersecreción de hormona paratiroidea.¹

El carcinoma de las glándulas paratiroides es una rara neoplasia maligna que se presenta en menos del 1% de los casos de pacientes con hiperparatiroidismo primario. Las manifestaciones clínicas son más severas que en las causadas por patología benigna de las glándulas paratiroides, tiene un curso indolente y sus manifestaciones clínicas se presentan de forma lenta pero progresiva, la mayoría de los pacientes con esta enfermedad mueren de las complicaciones generadas por la hipercalcemia más que por invasión directa del tumor o por sus metástasis, siendo el diagnóstico y el manejo del carcinoma paratiroideo muy complejo.²

La distinción entre las lesiones benignas y malignas en las glándulas paratiroides es difícil aun durante el examen histopatológico definitivo, para la mayoría de los pacientes no es posible el diagnóstico preoperatorio en ausencia de enfermedad metastásica, por lo que no es posible realizar en la mayoría de los casos, una estadificación preoperatoria correcta.³

En la literatura mundial y en los textos clásicos de medicina se reporta que los adenomas paratiroideos únicos ocurren en un 85 a 90% de los casos de hiperparatiroidismo primario, en un 10 a 15% por adenomas múltiples o hiperplasia de las glándulas paratiroides y en el 1% es generada por carcinomas paratiroideos.⁴

En los Estados Unidos de Norte América, el cáncer de paratiroides es una enfermedad neoplásica endocrina poco frecuente con una incidencia reportada en su Registro Nacional de Casos de Cáncer del 0.005%,⁴ con una incidencia

anual en el Surveillance, Epidemiology and End Result Cáncer Registry Data de 5.73 casos en 10,000 millones de pacientes.^{4,5}

Basado en la información de ese registro, Lee y colaboradores han reportaron una incidencia de 1 caso por millón de habitantes durante un periodo de 16 años entre 1998 al 2003.⁵ Observándose un incremento del 60% en su incidencia entre los periodos de tiempo comprendidos durante la investigación, siendo de 3.58 casos durante 1988 a 1991, y de 5.73 casos en 10 millones del 2000 al 2003, lo cual, puede ser el reflejo de la implementación rutinaria de exámenes de laboratorio durante el estudio de pacientes con hipercalcemia sintomáticos.

Tanto Lee,⁵ como Hundahl y colaboradores,⁶ calculan que ocurren entre 30 a 50 casos de cáncer de paratiroides de forma anual en los Estados Unidos de América. Lo cual no concuerda con otras latitudes del mundo donde se han reportado incidencias mayores como en lo publicado por Lihara y colaboradores con un 2% de incidencia en Japón, y lo reportado por Favia y colaboradores con un 5% en Italia,¹ actualmente en México no contamos con un registro preciso en cuanto a la evaluación de la incidencia de esta enfermedad.

El cáncer de paratiroides se manifiesta en los pacientes con enfermedad endocrina caracterizada por hiperparatiroidismo primario básicamente. El hiperparatiroidismo en general puede ser primario secundario o raramente terciario. El hiperparatiroidismo primario está relacionado a la presencia de tumores en la glándulas paratiroides ya sea por lesiones únicas, como en el caso de los adenomas paratiroides aislados, por enfermedad múltiple que involucre las 4 glándulas, paratiomatosis o por cáncer, encontrándose también relacionado con síndromes familiares neoplásicos como la neoplasia endocrina múltiple NEM tipo 1 y tipo 2 A, así como con hiperparatiroidismo familiar asociado al síndrome de hiperparatiroidismo y tumor mandibular (HPT – JT). El hipertiroidismo secundario ocurre usualmente como respuesta a niveles bajos de calcio, lo cual se asocia a falla renal y, finalmente, el hiperparatiroidismo terciario se da después de que se identifica la causa de hiperparatiroidismo secundario

resolviéndolo pero manteniéndose la hipersecreción autónoma de las glándulas paratiroides por aumento en su volumen.^{7,8}

Dentro de sus características generales, el cáncer de paratiroides tiene una distribución igual entre ambos sexos a diferencia de los tumores benignos de esta glándula, los cuales tienen una preferencia por el sexo femenino. La edad al momento del diagnóstico tiene un rango entre los 23 a los 90 años, con un 75% de los pacientes con una edad mayor a 45 años, siendo la media de edad al diagnóstico los 55 años. No se ha encontrado alguna diferencia en cuanto a los aspectos raciales, pero los tumores benignos se han reportado más comúnmente en la población de raza blanca.^{7,8}

Aunque su etiología es aún poco conocida, se han identificado algunos factores de riesgo asociados como la hipercalcemia crónica en el contexto de la insuficiencia renal de pacientes con enfermedad renal terminal y en casos de hiperparatiroidismo asociado.⁹ Donde la característica observada es la asimetría nodular resultado de la expansión clonal de las células con hiperplasia policlonal de paratiroides la cual puede progresar a cáncer.¹⁰

Sobre los antecedentes de radiación en el área de la cabeza y el cuello como factor de riesgo asociado a la enfermedad, no se ha confirmado una relación causal similar a la relación existente entre esta y los tumores benignos de paratiroides, los cuales suelen presentarse tras un periodo de latencia de 30 a 40 años posterior a la exposición por lo que aun no existe evidencia suficiente que avale su relación con la generación de cáncer de paratiroides.¹

Existe una asociación bien descrita entre el cáncer de paratiroides y la predisposición genética como en el síndrome de hiperparatiroidismo y tumor mandibular, un desorden raro, inherente dominante resultado de una mutación de las células germinales en el gen del tumor supresor CDC 73 (HRPT2) localizado en el cromosoma 1¹¹, donde las personas afectadas desarrollan hiperparatiroidismo y fibromas oscificantes en la mandíbula, el maxilar y menos comúnmente lesiones renales como quistes, hamartomas o tumores de Wilms.

Aproximadamente el 10% a 15% de las personas con este síndrome desarrollan cáncer en las glándulas paratiroides y el 75% de los pacientes con cáncer de paratiroides tienen esta enfermedad, donde, se ha identificado la inactivación del gen supresor tumoral HRPT2.^{12,13}

De igual forma se ha observado esta enfermedad en los síndromes NEM 1 y NEM 2 A, aunque su asociación es mayor con tumores de índole benigna.¹⁴

No existe evidencia definitiva del papel primario entre las alteraciones en la expresión genética y la transformación maligna en esta patología, en la actualidad se han identificado 5 genes con un papel potencial de malignidad los cuales son p53, BRCA 2, PRAD 1 (Cyclin D1 / gen 1 de la adenomatosis paratiroidea), RB (gen supresor del tumor retinoblastoma), y el HRPT2 (gen supresor del hiperparatiroidismo 2), este último es el que ha dado mejor evidencia de la relación existente entre las alteraciones genéticas y el desarrollo de la enfermedad sobre todo relacionado al síndrome de hiperparatiroidismo y tumor mandibular.¹²

Sobre el diagnóstico histopatológico es importante señalar el alto grado de complejidad para realizar el diagnóstico diferencial entre cáncer y adenoma atípico de las glándulas paratiroides. Por lo que la presentación clínica inicial de la enfermedad y la exploración física son de suma importancia; durante la exploración, los tumores de paratiroides suelen manifestarse con un aumento de volumen de la glándula normalmente mayor a 3 cm, indurada, de color blanco grisáceo que invade las estructuras adyacentes.¹⁵ Para poder realizar un diagnóstico inequívoco, es necesario que durante la evaluación del cuello se presente infiltración local macroscópicamente evidente, metástasis a ganglios linfáticos, hígado, pulmón, hueso o que el paciente presente recurrencia local después de una resección previa.¹⁵

Los criterios histológicos más usados para el diagnóstico del carcinoma de paratiroides son los establecidos por Schantz y Castleman en 1973,¹⁶ estas características microscópicas incluyen un patrón trabecular, figuras mitóticas, pleomorfismo nuclear, bandas fibrosas e invasión capsular y vascular, pero la

mayoría de estos criterios son subjetivos y pueden presentarse en un amplio espectro en patología benigna de las glándulas paratiroides como en los casos de adenomas, adenoma atípico, paratiromatosis e hiperplasia; incluso tanto la invasión capsular y vascular pueden ser observadas en lesiones benignas, en hemorragia de adenomas grandes o pueden generarse como resultado del trauma quirúrgico por ruptura de la capsula durante la resección de tumor. De lo cual se concluye que no existe signos histopatológicos específicos que puedan distinguir entre las enfermedades benignas y el cáncer; el diagnóstico definitivo solo puede realizarse con la presencia de invasión local o de metástasis a distancia realizándose más frecuentemente el diagnóstico después de la recurrencia de la enfermedad.¹⁷

Debido a la dificultad para realizar el diagnóstico se han estudiado diferentes marcadores adjuntos a la evaluación con tinción por hematoxilina y eosina, entre estos tenemos el análisis de la ploidia del DNA del cual se ha sugerido que el cáncer de paratiroides tiende a ser más aneuploideo que los adenomas paratiroides (60 Vs 9%). Rangos variables de ploidia del DNA de los adenomas paratiroides han hecho de esta una herramienta diagnóstica inespecífica.¹⁸ El análisis de la expresión de telomerasas puede quizá ser útil para realizar el diagnóstico, ya que el 100% de los pacientes con enfermedad maligna son positivos para la tinción por inmunohistoquímica comparado con solo el 6% de los pacientes con adenomas.¹⁹

Otro marcador que se encuentra sobre expresado en esta enfermedad es la gelatinasa A, pero el 31% de los tumores benignos también son positivos.²⁰ El análisis por inmunohistoquímica de la elevación del Ki-67 y de la expresión de la galectina 3 y la ausencia de expresión de la parafibromina son marcadores prometedores para poder realizar la distinción entre enfermedad benigna y maligna; cuando se usan de forma conjunta 15 de 16 carcinomas pueden ser identificados con un rango falso positivo de tan solo el 3%.²¹

Más del 90% de los pacientes con cáncer de paratiroides son funcionales, es decir, bioquímicamente activos. Los tumores malignos inactivos de estas

glándulas son extremadamente raros, debido a esto las manifestaciones clínicas son secundarias a la elevación sérica de la hormona paratiroidea y de los niveles elevados de calcio. La mayoría de los pacientes tienen manifestaciones profundamente marcadas de hiperparatiroidismo primario principalmente dadas por hipercalcemia severa los cuales incluyen debilidad, fatiga, anorexia, náusea, vómito, pérdida de peso, dispepsia, constipación, cefalea, polidipsia, poliuria, depresión, úlceras pépticas, pancreatitis aguda y paratirotoxicosis (crisis hipercalcémica), siendo todas estas manifestaciones mayormente marcadas en pacientes con neoplasias malignas que en los casos de enfermedad benigna.^{2, 15}

Sobre las manifestaciones óseas los pacientes con esta patología presentan dolor en las articulaciones, dolor músculo esquelético, fracturas patológicas, osteítis fibrosa quística, reabsorción ósea subperiostica, síndrome de cráneo de “azúcar y pimienta”, osteopenia difusa y osteoporosis, las cuales se presentan entre el 21% al 91% de los pacientes con cáncer de paratiroides al momento del diagnóstico.^{1, 21, 22}

Las manifestaciones renales incluyen nefrolitiasis severa, nefrocalcinosis y función renal impar en más del 80% de los pacientes, lo cual conduce a los pacientes a desarrollar insuficiencia renal crónica.²³ Más del 50% de los pacientes con cáncer de paratiroides presentan tanto enfermedad ósea como renal de forma conjunta, menos del 5% de los pacientes con enfermedad renal y ósea simultánea tienen un origen por enfermedad benigna.¹

Dentro de los hallazgos encontrados durante la exploración física diferentes series reportan que más del 45% de los pacientes se presentan con un tumor fijo en el cuello al momento del diagnóstico, un hallazgo raro en la enfermedad benigna. Diferentes series indican que entre el 30 al 75% de los pacientes con cáncer presentan un tumor palpable,^{24,25} pero Kleinpeter y colaboradores reportan este hallazgo de forma preoperatoria tan solo en el 22% de los casos.²⁶ Se considera que la identificación de un tumor mayor a 3 cm es sospechoso de cáncer.

Entre los síntomas locales secundarios a la presencia del tumor los pacientes pueden presentar disfagia, disnea, disfonía, odinofagia y otalgia secundario a invasión local. Frecuentemente existe invasión a algún lóbulo de la glándula paratiroides, pero la extensión en la invasión hacia el esófago, tráquea, carótidas, músculos pretiroideos, y mediastino no es poco común. En el 4 a 8% de los casos los pacientes se presentan con metástasis regionales a los ganglios linfáticos laterales o centrales del cuello y las metástasis a distancia se presentan en un 4.5% de los pacientes siendo los sitios de metástasis más comunes los pulmones, los huesos y el hígado.¹⁵

No existe un diagnóstico patognomónico de laboratorio para la identificación de la enfermedad por lo cual el protocolo de estudio diagnóstico se inicia con la identificación del hipertiroidismo primario el cual se establece de forma simultánea por exámenes bioquímicos de calcio total sérico e ionizado y los niveles de hormona paratiroidea.²³

En pacientes con hipercalcemia y niveles normales o altos de hormona paratiroidea es importante excluir la hipercalcemia hipercalcémica familiar benigna midiendo los niveles urinarios de calcio en 24 horas. En pacientes con un calcio sérico total normal pero un nivel elevado de hormona paratiroidea y sin evidencia de insuficiencia renal, se deberá de excluir la deficiencia de vitamina D por medición sérica de 25 dihidroxilvitamin D.¹

Una vez confirmado el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, realizar el diagnóstico preoperatorio de cáncer de paratiroides es difícil. El cáncer de paratiroides debe de ser sospechado cuando los niveles de hormona paratiroidea son 5 a 10 veces mayores a su límite normal y las concentraciones séricas de calcio usualmente mayores a 14 o 15 mg/dl, lo cual se presenta en cerca del 60 a 65% de los casos.²³ Solo un grupo muy pequeño de pacientes con cáncer de paratiroides funcional se presentara con cifras de calcio sérico normal a pesar de la elevación de la hormona paratiroidea al momento del diagnóstico. Los pacientes con esta enfermedad también es común que presenten elevación de los niveles de fosfatasa alcalina y niveles bajos de fosforo.

Existen diferentes marcadores séricos que pueden ser útiles para realizar el diagnóstico diferencial entre los tumores benignos y malignos de las glándulas paratiroides como la hormona gonadotropina coriónica humana tanto sérica como urinaria siendo esta última más específica para la identificación de la enfermedad, sin embargo esta hormona es altamente específica pero pobremente sensible para realizar el diagnóstico. También algunas especies de hormona paratiroidea inmunoreactiva N-terminal pueden ser útiles en el protocolo diagnóstico, pero aun no es posible realizar el diagnóstico definitivo con ningún tipo de estudio de laboratorio.^{1,37}

Los estudios de imagen empleados durante el protocolo diagnóstico incluyen al ultrasonido, el rastreo con sestamibi, la tomografía axial computarizada (TAC), y el uso de la resonancia magnética (RMN). El tecnecio Tc 99M sestamibi es un radionucleótido con un alta afinidad a las mitocondrias de los tejidos paratiroides y es el método diagnóstico más comúnmente usado durante el estudio del hiperparatiroidismo primario. Aunque estos estudios de imagen son útiles para la identificación en la localización de los tumores paratiroides estos no pueden distinguir entre neoplasias benignas y malignas. Algunos investigadores han identificado algunas características ultrasonográficas asociadas a cáncer en las paratiroides como heterogeneidad, hipocogenicidad y bordes irregulares pero estas no siempre están presentes en la enfermedad maligna.²¹ A través de este medio se puede identificar invasión a las estructuras adyacentes así como metástasis a ganglios linfáticos. En los pacientes con enfermedad diagnosticada no se requieren estudios adicionales para su estadificación pero en caso de pacientes sintomáticos tanto la TAC como la RMN son útiles para identificar sitios de metástasis a distancia, recientemente el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET SCAN) ha demostrado cierta utilidad en la detección de enfermedad metastásica.²⁷

Es importante resaltar que la biopsia guiada por imagen con aguja fina se encuentra contraindicada dentro del protocolo diagnóstico de estos pacientes debido al riesgo de implantación y diseminación de la enfermedad en el trayecto

creado por la aguja en la piel y en los tejidos subcutáneos, además de que el examen citológico del tejido obtenido no es útil para el diagnóstico del cáncer de paratiroides.¹⁵

En ausencia de enfermedad metastásica local o a distancia el diagnóstico preoperatorio de cáncer de paratiroides es difícil. Como en otras enfermedades endocrinas no existen características histológicas definitivas para establecer criterios diagnósticos de forma preoperatoria. Si el paciente se presenta con síntomas severos y complicaciones metabólicas asociadas con hiperparatiroidismo primario así como con un tumor palpable o aumento del volumen de la glándula con niveles séricos de calcio mayores a 14 mg/dl y niveles de hormona paratiroidea mayores a 5 o 10 veces su rango normal, el diagnóstico de cáncer de paratiroides debe de ser sospechado.¹⁵

El aspecto más crítico para iniciar el tratamiento en los pacientes con cáncer de paratiroides es el diagnóstico tanto preoperatorio como intraoperatorio el cual indicara al cirujano el tratamiento quirúrgico óptimo a realizar. Aún en manos de cirujanos experimentados más del 86% de los casos con cáncer de paratiroides no son identificados de forma inicial, lo cual resulta en una enucleación de la lesión o una resección limitada del tumor, aumentando el riesgo de implantación del tumor en campo quirúrgico.⁶

La resección quirúrgica de la lesión es el único tratamiento potencialmente curativo de esta enfermedad por lo que la resección del tumor deberá de realizarse en bloque con las estructuras adyacentes involucradas haciendo énfasis en la remoción en bloque del tumor y del lóbulo tiroideo ipsilateral involucrando con el istmo a la lesión para evitar ruptura de la capsula ya que la ruptura de esta aun en presencia de lesiones benignas podría generar paratiromatosis (implantación y crecimiento difuso en cuello y mediastino de células paratiroides). Las biopsias por congelamiento transoperatorias de estas glándulas no deben de realizarse por el riesgo de diseminación y por la falta de precisión para el diagnóstico transoperatorio de cáncer.¹⁵

En los casos con cáncer de paratiroides pueden estar involucrados los músculos pretiroideos adyacentes así como la tráquea, el esófago y el nervio laríngeo recurrente por lo cual todas las estructuras involucradas deberán de ser removidas y reconstruidas al mismo tiempo que se realiza el tratamiento inicial. Las metástasis a los ganglios linfáticos ocurren en un 8% de los casos por lo cual deberán de resecarse todos los ganglios linfáticos sospechosos ipsilaterales del compartimento central y deberán de ser analizados de forma transoperatoria, si se identifica datos de malignidad clínica o histopatológicamente se recomienda realizar una disección central y lateral al lado de la lesión de los ganglios linfáticos del cuello.^{6,15} La disección amplia así como la linfadenectomía profiláctica no parecen mejorar el pronóstico, en el trabajo reportado por Diggonet y colaboradores,² la aplicación de azul de metileno administrado de forma intravenosa les permitió una mejor localización de las glándulas paratiroides, los que les permitió un mejor control para realizar la resección, de igual forma Kuriloff y colaboradores,²⁹ demostraron que el azul de metileno facilita la identificación de tejido paratiroideo anormal en 97% de los casos con una tinción azul púrpura de un 89%.

En el postoperatorio inmediato debe de realizarse un monitoreo estrecho de los electrolitos ya que los pacientes están en gran riesgo de sufrir hipocalcemia severa grave, secundaria al síndrome de “hueso hambriento”. Los niveles de fosfato y magnesio deberán de medirse ya que los suplementos de calcio afectan sus niveles.

El monitoreo transoperatorio de la paratohormona ha probado tener utilidad en la predicción de los rangos de curación en pacientes con hiperparatiroidismo primario.³⁰ Solórzano y colaboradores³¹ demostraron que después de la resección en bloque, una disminución del >50% de los valores normales de PTH predecían al menos 6 meses posteriores de normocalcemia hallazgo también documentado por Abdelgadir.¹⁷

El manejo de la enfermedad recurrente o metastasica del cáncer de paratiroides de forma primaria es quirúrgico, la recurrencia en el cuello deberá de

ser tratada con resección amplia incluyendo los ganglios linfáticos de la región, ya que se ha descrito que la omisión de la linfadenectomía aumenta el riesgo de 1.5 a 2 veces de recurrencia y muerte a 5 años.³² En cuanto al manejo de las metástasis a distancia estas deberán de ser resecadas si es posible. A pesar de que la resección de los focos de tejido maligno rara vez cura al paciente, la remoción de los mismos aumenta el periodo de normocalcemia que puede variar de meses a años.

Sobre el manejo adyuvante los tumores malignos de las glándulas paratiroides no son radiosensibles y el tratamiento con radiación como terapia primaria no han demostrado un efecto significativo tanto en el cuello como en los sitios distantes de metástasis. Sin embargo algunos reportes han sugerido que el manejo adyuvante con radiación después de la resección quirúrgica disminuye el riesgo de recurrencia.^{22,25}

Se han tratado pacientes con esta enfermedad con 66 o 70 Gy, y se ha observado durante el seguimiento a 53 y 66 meses, ausencia de recurrencia de la enfermedad pero es difícil evaluar la eficacia de la radioterapia debido a que la evidencia clínica existente está limitada a reportes con pocos casos, ya que el diagnóstico de esta enfermedad es raro, además de que la conducta clínica de la enfermedad recurrente es variable y el diagnóstico no siempre se establece con precisión como para poder evaluar de forma precisa el efecto de la radioterapia adyuvante después del manejo quirúrgico. La radioterapia adyuvante no afecta la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad.³⁶

En cuanto al manejo con quimioterapia se ha reportado que esta no es útil en el tratamiento del cáncer de paratiroides, en algunos casos en pacientes con enfermedad metastásica a distancia se han observado respuestas parciales durante cortos periodos empleando dacarbazina como monodroga o en combinación con fluorouracilo y ciclofosfamida, pero no hay evidencia clara de algún beneficio asociado al tratamiento con esta modalidad terapéutica.¹

Debido a que la mayor morbilidad y causa de muerte relacionada con esta enfermedad son las complicaciones causadas por la hipercalcemia el manejo medico se ha enfocado en controlar los niveles de calcio en pacientes con persistencia o recurrencia de la enfermedad.¹ La hipercalcemia aguda se trata con terapias estándar como la hidratación parenteral, el uso de furosemide, calcitonina, glucocorticoides, mitramicina y hemodiálisis, sin embargo, todas estas medidas no son efectivas a largo plazo. Se ha demostrado disminución a corto plazo de los niveles séricos de calcio con la aplicación de bifosfonato de pamidronato³³ con respuestas en el orden de meses así mismo como con el uso de Zoledronato³⁴ pero su efecto disminuye con el uso subsecuente del mismo.

La terapia con calcimiméticos ha surgido como una forma efectiva de mitigar la hipercalcemia en esta enfermedad un calcimimético de segunda generación con el nombre de Cinacalcet ha demostrado disminución en la concentraciones de calcio sérico de 1 mg/dl en 62% de los casos interesantemente esta disminución en la concentración del calcio no disminuye de forma significativa los niveles de paratohormona.³⁵

A pesar de que las modalidades terapéuticas como la cirugía, la radioterapia adyuvante y la terapia calcimimética han demostrado repuesta clínica en los pacientes, aun es insuficiente la información para determinar los efectos en la supervivencia de las mismas.

El pronóstico de los pacientes con cáncer de paratiroides está asociado al curso indolente y lentamente progresivo de la enfermedad, durante el seguimiento el 25 al 80% de los pacientes con cáncer de paratiroides desarrollan recurrencia local, esta es detectada dentro de los primeros 2 a 4 años después de la cirugía inicial y los pacientes tienen una supervivencia media de 5 a 6 años después del diagnostico inicial.^{15,22}

La sobrevida de los pacientes con cáncer de paratiroides es altamente variable entre las diferentes series y la mayoría de las muertes se deben a hipercalcemia incontrolable, el rango de supervivencia varía de acuerdo a los

diferentes reportes debido a una omisión o a un sobre diagnóstico de la enfermedad, dado la complejidad del mismo y del manejo de las instituciones, pero se reporta en un rango a 10 años entre el 13 al 78%. Una vez que el paciente se presenta con recurrencia de la enfermedad la supervivencia a 5 años es menor al 15% y el paciente es sujeto a manejo quirúrgico repetitivo debido a que este es la única opción efectiva para el control de la hipercalcemia.^{1,22}

Aun no existe un sistema de estadificación de la enfermedad dictado por la American Joint Committee on Cancer debido a la rareza de la enfermedad.¹

Un mejor pronóstico para los pacientes con esta enfermedad está asociado con una alta sospecha clínica de la misma durante el manejo inicial de los pacientes lo que permite al médico tratante implementar una resección más amplia eliminando la posibilidad de dejar enfermedad microscópica en los tejidos adyacentes generando la posibilidad de un tratamiento quirúrgico curativo.¹⁵

Por todo lo anterior se considera importante documentar la experiencia del hospital en el manejo y tratamiento de los pacientes con cáncer de paratiroides, realizando un análisis comparativo entre los indicadores clínicos preoperatorios de los pacientes atendidos en nuestra unidad con sospecha de cáncer de paratiroides y aquellos en los cuales se pudo confirmar el diagnóstico, contribuyendo de esta forma al estudio nacional y mundial de esta enfermedad.

Se estableció como objetivo general comparar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con carcinoma de paratiroides con las de los pacientes con tumores benignos de paratiroides.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

Previa aprobación del comité de ética e investigación del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, se realizó este estudio observacional, retrospectivo y comparativo de 65 casos consecutivos de todos los pacientes identificados con hiperparatiroidismo primario tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI desde el 1o de enero de 1993 al 1 de enero del 2012. Los datos se obtuvieron de los expedientes de registro de cirugías de la jefatura del quirófano, de la libreta de programación de la jefatura del Servicio de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel y de los registros histopatológicos del archivo del servicio de patología del Hospital de Oncología de la Unidad Médica de Alta Especialidad 611.

Se obtuvo información de las evaluaciones clínicas y de los resultados de diagnósticos preoperatorios, así como el reporte y diagnóstico final de patología. Se recurrió a los indicadores clínicos y bioquímicos de las pruebas de laboratorio y a los estudios de imagen practicados durante el protocolo diagnóstico de los pacientes, y se registraron en un cuestionario (anexo 1), posteriormente se elaboró una base de datos con el programa Excel para Windows.

Para el análisis estadístico se recurrió al paquete SPSS 19.0 para Windows, se realizó el análisis estadístico mediante frecuencias, porcentajes, tablas y gráficos. Para la inferencia estadística se recurrió a la prueba exacta de Fisher, a la t de Student y a la r de Spearman.

III. RESULTADOS

Durante el periodo establecido estudiamos 65 casos de pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (9 hombres y 56 mujeres), atendidos en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre 1993 y 2012, en los que se identificaron 5 casos con cáncer de paratiroides (8%) (Figura 1).

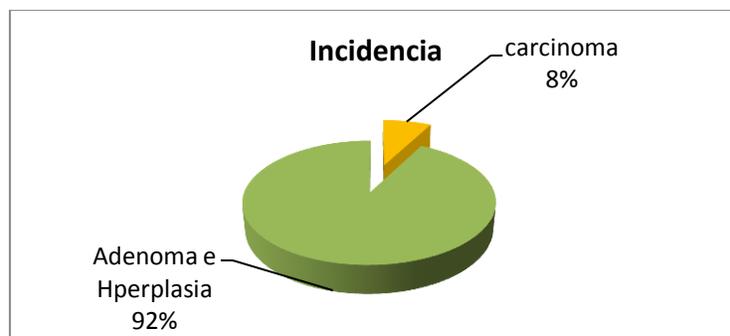


Figura 1. Incidencia de carcinoma en la población

Los 65 pacientes tuvieron edades de entre 26 y 77 años, con un promedio de edad de 52.21 ± 13.35 años.

3.1. Análisis de pacientes con carcinoma

Los 5 (4 mujeres) pacientes con carcinoma tuvieron edades entre 28 y 54 años, con un promedio de edad de 42.8 ± 9.57 años. Con una relación hombre, mujer de 1:4.

3.1.1. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes

Las características bioquímicas de los pacientes estudiados con carcinoma, se proporcionan en la tabla 1.

Tabla 1. Pruebas laboratorio en pacientes con cáncer de paratiroides

Indicador	N	%
Calcio sérico total		
Hipercalcemia (>10.5mg/dl)	5	100
Fosforo inicial		
Normal	3	60
Hipofosfatemia <2.4mg/dl	1	20
Hiperfosfatemia >4.1mg/dl	1	20
Fosfatasa alcalina inicial		

Elevada >147 UI/L	5	100
<hr/>		
Paratohormona (PTH)		
Elevada >55pg	5	100

Donde se observa que el 60% de los pacientes presentó rangos normales de fosforo y la totalidad presentó tanto cifras elevadas de Calcio sérico (hipercalcemia), como de PTH (Paratohormona) y FA (Fosfatasa alcalina) en la evaluación bioquímica inicial.

Las características generales de la evaluación clínica complementaria se proporcionan a continuación.

Tabla 2. Características generales de los pacientes con cáncer de paratiroides

Indicador	N	%
<hr/>		
Diámetro lesión		
2.0-2.9 cm	1	20
3.0-3.69 cm	2	40
4.0-4.9cm	1	20
6.0-6.9cm	1	20
<hr/>		
Ubicación lesión (por RHP)		
Si	5	100
No	0	0
Lóbulo		
Derecho	4	80
Izquierdo	1	20
Polo		
Superior	1	20
Inferior	4	80
<hr/>		
Osteopenia		
Si	4	80
No	1	20
<hr/>		
Tumor pardo		
Si	3	60
No	2	40
<hr/>		
Localización tumor pardo		
Encía inferior	1	20
Maxilar	1	20
Maxilar/clavícula	1	20
Ninguna	2	40
<hr/>		
SOM		
Sin lesiones	2	40
Lesiones líticas	1	20
Osteopenia	2	40
<hr/>		
GGM óseo		
Sin lesiones	2	40
Lesiones múltiples	3	60
<hr/>		
Eventos secundarios		
Metástasis pulmonares	1	20
IRC	1	20
Ninguna	3	60

Donde podemos observar que el diagnóstico histopatológico confirmó la presencia de la enfermedad en 100% de los casos en los cuales observamos que el diámetro del carcinoma fue mayor a 3.0 cm en el 80% de los casos. Donde a su vez el 80% de las lesiones se ubicaron en las glándulas del derecho en su polo inferior. Así mismo, con los estudios de evaluación clínica complementaria se pudo corroborar la presencia de osteopenia (80%), y tumor pardo (60%), con localización en maxilar (40%) y encía inferior (20%); Los resultados de las Series Oseas Metastásicas (SOM) corroboraron la presencia de osteopenia en 40% de los casos y demostraron lesiones líticas en 20% de estos, existiendo lesiones óseas múltiples en el 60% de los casos documentados en las gammagrafías óseas (GGM). Dentro de los hallazgos secundarios reportados se encontraron metástasis pulmonares en 20% de los casos.

Las pruebas imagenológicas de los casos se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Pruebas Imagenológicas en pacientes con cáncer de paratiroides

Indicador		N	%
USG (Ultrasonido gráfico)			
	Si	2	40
	No	3	60
Lado	Izquierdo	1	20
	Derecho	1	20
	Sin datos	3	60
Polo	Inferior	2	40
	Sin datos	3	60
GGM (Gammagrafía)			
	Lesión detectada	5	100
	Lesión no detectada	0	0
Lado	Derecho	5	100
	Izquierdo	0	0
Polo	Inferior	5	100
	Superior	0	0
TAC			
	Positiva	2	40
	Sin datos	3	60
Lado	Derecho	2	40
	Sin datos	3	60
Polo	Inferior	2	40
	Sin datos	3	60

Solo se realizó ultrasonido en el diagnóstico inicial de los pacientes en el 40% de los casos, ubicando la lesión en lado derecho/ inferior e izquierdo/inferior en 20% de los casos respectivamente. Todos los casos tuvieron una evaluación inicial con GGM, la cual detecto en el 100% de los casos la ubicación de la lesión del lado derecho en su polo inferior. De igual forma que con el USG, solo el 40% de los pacientes fueron llevados a TAC de cuello, en los cuales se encontró la lesión ubicada del lado derecho en el polo inferior. Las pruebas imagenológicas se contrastaron con los reportes histopatológicos de los carcinomas extirpados mediante cirugía, los resultados se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4. Contraste de pruebas imagenológicas con los Reportes Histopatológicos (RHP) de pacientes con cáncer de paratiroides

N	Dx RHP	USG		TAC		GGM	
	Resultado	Resultado	Coincide	Resultado	Coincide	Resultado	Coincide
1	Der/sup	Der/inf	No	NR	-	Der/inf	No
2	Der/inf	NR	-	Der/inf	Si	Der/inf	Si
3	Der/inf	NR	-	Der/inf	Si	Der/inf	Si
4	Izq/inf	Izq/inf	Si	NR	-	Der/inf	No
5	Der/inf	NR	-	NR	-	Der/inf	Si

NR= no se realizó

Se observó una correlación para la ubicación de las lesiones entre el Diagnóstico histopatológico con el reporte del USG en 50%, de los casos en que se realizó esta prueba, y una correlación del 100% entre los resultados Histopatológicos y la ubicación de la lesión por TAC y sobre la GGM con herramienta diagnóstica para la ubicación de la lesión, solo el 60% de los casos coincidieron con el diagnóstico final en el reporte histopatológico.

Posterior a la cirugía, los pacientes estudiados presentaron las características que se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5. Datos Postquirúrgicos de los pacientes intervenidos con Diagnóstico de cáncer de paratiroides.

Indicador	N	%
Tiempo transcurrido entre la Cirugía inicial y último seguimiento		
1-5 años	1	20
6-10 años	3	60
11-15 años	1	20
Días de estancia intrahospitalaria		
1-5	1	20
6-10	2	40
11-15	1	20
16 y más	1	20
Complicaciones post qx		
Si	1	20
No	4	80
Persistencia síntomas post qx		
Si	1	20
No	4	80
Hipocalcemia post qx		
Si	2	40
No	3	60
Hipocalcemia permanente post qx		
Si	0	0
No	5	100
Enfermedad recurrente		
Si	1	20
No	4	80
Tx recurrente		
Si	1	20
No	4	80
Estado actual		
Vivo en seguimiento	3	60
Perdido en seguimiento	1	20
Sin datos	1	20

El 60% de los pacientes fue intervenido quirúrgicamente entre 6 y 10 años antes de la fecha de este estudio (01 enero 2012), el 40% tuvo 6-10 días de estancia hospitalaria, no reportaron complicaciones postquirúrgicas ni persistencia de síntomas en el 80% de los casos intervenidos, el 40% presentó Hipocalcemia postquirúrgica transitoria; sin embargo, ninguno presentó Hipocalcemia permanente. El 20% manifestó recurrencia en su enfermedad y requirió nuevo tratamiento. Hasta enero de 2012, el 60% de los pacientes con cáncer de

paratiroides seguían vivos en seguimiento, los restantes se perdieron o no se contó con información de su último seguimiento a la fecha establecida.

3.2. Análisis de los pacientes con tumor en glándulas paratiroides sin cáncer de paratiroides

Los pacientes con tumor de glándulas paratiroides sin cáncer tuvieron edades entre 26 y 77 años, con un promedio de edades de 53 ± 23.38 años. El 86%(52) fueron mujeres y el 14%(8) hombres. El diagnóstico histopatológico final del tumor de las glándulas paratiroides se proporciona en la Figura 2.

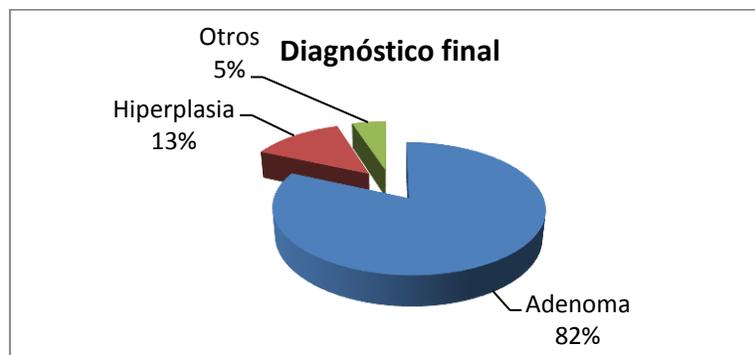


Figura 2. Diagnóstico histopatológico final de los pacientes con tumor de paratiroides sin cáncer

Se cotejaron las pruebas imagenológicas con los reportes histopatológicos, para evaluar el poder de ubicación de los estudios de imagen, los resultados se proporciona en la Tabla 6.

Tabla 6. Contraste de pruebas imagenológicas con RHP de pacientes sin cáncer de paratiroides

DxRHP	USG		TAC		GGM	
	Sc	Nc	Sc	Nc	Sc	Nc
Der/sup= 12	5	7	0	12	9	3
Der/inf=21	6	15	1	20	15	6

Izq/sup=3	1	2	0	3	1	2
Izq/inf=18	6	12	2	16	17	1
Retrotraquial =1	0	1	1	0	1	0
Sano=4	3	1	2	2	3	1
No realizó=1	0	1	1	0	1	0
Total	19(31.6%)	41	7(11.6%)	53	47(78.3%)	13

Sc= si coincide Nc= no coincide

Se percibe una sensibilidad de 78.3% para GGM, del 31.6% para USG y de 11.6% para TAC, con relación a los hallazgos de ubicación de los Reportes Histopatológicos.

3.3. Comparación de características de pacientes con y sin carcinoma

Los resultados de las pruebas de laboratorio para ambos tipos de pacientes se proporcionan en la Tabla 7.

Tabla 7. Pruebas laboratorio para ambos tipos pacientes

Indicador	Con Cáncer Paratiroides		Sin Cáncer Paratiroides	
	n ₁ (5)	%	n ₂ (60)	%
Sexo				
Mujer	4	80	52	86
Hombre	1	20	8	14
Calcio sérico total				
Normal	0	0	10	17
Hipocalcemia (<8.5mg/dl)	0	0	1	2
Hipercalcemia (>10.5mg/dl)	5	100	47	78
Sin datos	0	0	2	3
Fosforo inicial				
Normal	3	60	28	47
Hipofosfatemia <2.4mg/dl	1	20	20	33
Hiperfosfatemia>4.1mg/dl	1	20	5	8
Sin datos	0	0	7	12
Fosfatasa alcalina inicial				
Normal	0	0	16	27
Elevada>147 UI/L	5	100	35	58
Sin datos	0	0	9	15
Paratohormona (PTH)				
Normal	0	0	1	1
Elevada >55pg	5	100	49	82
Sin datos	0	0	10	17

El porcentaje de mujeres fue similar en ambos grupos, el total de los pacientes con cáncer de paratiroides presentaron hipercalcemia 100% y el 78% de los casos sin carcinoma presentaron este hallazgo; el Fosforo inicial fue normal en el 60% de los casos con Cáncer de paratiroides (CP) y en el 47% de los pacientes sin cáncer (SC); la Fosfatasa Alcalina estuvo elevada en el 100% de los casos con CP y en el 58% de los casos con SC; la PTH fue elevada en el 100% de los casos con CP y en el 82% de aquellos con SC. El contraste entre ambos grupos señala que el sexo no fue estadísticamente significativo ($p > 0.05$; $p = 0.53$) entre los grupos, tampoco lo fue la edad ($t = 2.21$; $t_{\text{tabla}} = 1.67$; $\alpha = 0.05$). Para probar la hipótesis planteada con las pruebas de laboratorio, se recurrió a la prueba exacta de Fisher, los resultados se proporcionan en la Tabla 8.

Tabla 8. Valores de Fisher para variables laboratorio entre ambos grupos

Variable	Valor de p	Contraste	Nivel sig. α	Diferencias
Ca Sérico total	$p = 0.0006$	$p < 0.05$	0.05	Significativas
Fosforo inicial	$p = 0.3786$	$p > 0.05$	0.05	No significativas
Fosfatasa Alcalina	$p = 0.3068$	$p > 0.05$	0.05	No significativas
Paratohormona	$p = 1.0$	$p > 0.05$	0.05	No significativas

Se prueba la hipótesis para las tres variables de laboratorio, con excepción del Calcio Sérico total, correlacionando el diagnóstico con la presencia de Hipercalcemia sérica

Con relación a las características clínicas para ambos tipos de pacientes, se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9. Prueba clínicas para ambos grupos de pacientes

Indicador	Con carcinoma		Sin carcinoma	
	$N_1(5)$	%	$N_2(60)$	%
Diámetro lesión				
Menor 2.0	0	0	13	22
2.0-2.9 cm	1	20	20	33
3.0-3.9 cm	2	40	13	22
4.0-4.9cm	1	20	6	10
5.0 y más	1	20	8	13

Ubicación lesión (RHP)					
	Si	5	100	53	89
	No	0	0	5	8
	Sin datos	0	0	2	3
Lóbulo	Derecho	4	80	27	45
	Izquierdo	1	20	27	45
	Otro	0	0	4	7
	Sin datos	0	0	2	3
Polo	Superior	1	20	16	26
	Inferior	4	80	39	65
	Otro	0	0	2	4
	Sin datos	0	0	2	3
Osteopenia					
	Si	4	80	38	63
	No	1	20	22	37
Tumor pardo					
	Si	3	60	31	52
	No	2	40	29	48
Localización tumor					
	Mandíbula	1	20	13	22
	Maxilar	1	20	5	8
	Clavícula	0	0	3	5
	Cráneo	0	0	1	2
	Tórax	0	0	3	5
	Pelvis	0	0	2	3
	Más de dos	1	20	4	7
	Ninguna	2	40	0	0
SOM					
	Sin lesiones	2	40	24	40
	Lesiones líticas	1	20	28	47
	Osteopenia	2	40	4	7
	L. líticas y blásticas	0	0	1	2
	Osteoporosis	0	0	2	4
	Sin datos	0	0	1	2
GGM óseo					
	Sin lesiones	2	40	51	85
	Lesiones múltiples	3	60	9	15
Eventos secundarios					
	Metástasis pulmonares	1	20	0	0
	IRC	1	20	11	18
	Nefrolitiasis	0	0	1	2
	Tiroiditis de Hashimoto	0	0	1	2
	Cardiopatías	0	0	1	2
	Cáncer otro origen	0	0	10	16
	Ninguna	3	60	36	60

El 60% de pacientes CP y el 55% de SC, tuvieron lesiones de 2.0-3.9 cm. El RHP señaló la lesión en el 100% de los casos con cáncer y en el 89% de

pacientes con patología benigna; ubicando la lesión predominantemente en el lóbulo derecho en el 80% del primer grupo (CP) y en el 45% del segundo (SC), en el polo inferior el 80% de CP y el 65% de SC. La Osteopenia se manifestó en el 80% de paciente con cáncer y en el 63% de aquellos sin cáncer. El Tumor Pardo surgió en el 60% de los casos CP y en el 52% de SC y se localizó en la mandíbula y maxilar, en el 40% de CP y en el 30% de SC. El diagnóstico de la serie ósea metastásica (SOM), señaló lesiones líticas en el 20% de los pacientes con cáncer y en el 47% sin cáncer. Se reportó Osteopenia en el 40% de CP y en el 7% de SC. Por su parte, el GGM óseo indicó lesiones múltiples en el 60% de cc y en el 15% de sc. El evento secundario de mayor presencia en ambos grupos fue el IRC con 20% y 18% respectivamente.

El análisis de contraste entre ambos grupos, se presenta en la Tabla 10. Se prueba la hipótesis para las tres variables histológicas, con excepción del GGM óseo el cual es estadísticamente significativo para lograr la ubicación de la lesión en pacientes con cáncer de paratiroides.

Tabla 10. Valores de Fisher para variables Histológicas entre ambos grupos

Variable	Valor de p	Contraste	Nivel sig. α	Diferencias
Diámetro lesión	p = 0.587	p>0.05	0.05	No significativas
Lesión según RHP	p =0.999	p>0.05	0.05	No significativas
Lóbulo	p =0.356	p>0.05	0.05	No significativas
Polo	p =0.999	p>0.05	0.05	No significativas
Osteopenia	p =0.648	p>0.05	0.05	No significativas
Tumor pardo	p =1.0	p>0.05	0.05	No significativas
SOM	p =0.111	p>0.05	0.05	No significativas
GGM óseo	p =0.039	P<0.05	0.05	Significativas
Eventos secundarios	p =0.103	p>0.05	0.05	No significativas

El análisis de las pruebas imagenológicas para ambos grupos de pacientes se proporcióna en la Tabla 11.

Tabla 11. Pruebas Imagenológicas para ambos grupos

Indicador	Con carcinoma		Sin carcinoma	
	n ₁ (5)	%	N ₂ (60)	%

USG (ultrasonido gráfico)					
	Si	2	40	26	43
	No	3	60	15	25
	Sin datos	0	0	19	32
Lóbulo	Derecho	1	20	8	23
	Izquierdo	1	20	14	13
	Bilateral	0	0	4	7
	Negativo	0	0	15	25
	Sin datos	3	60	19	32
Polo	Superior	0	0	3	5
	Inferior	2	40	15	25
	Bilateral	0	0	4	7
	Negativo	0	0	15	25
	Sin datos	3	60	23	38
GGM (Gammagrafía)					
	Lesión detectada	5	100	46	76
	Lesión no detectada	0	0	7	12
	No concluyente	0	0	3	5
	Negativo	0	0	4	7
Lóbulo	Derecho	5	100	28	47
	Izquierdo	0	0	17	28
	Línea media	0	0	1	1
	Negativo	0	0	7	12
	Sin datos	0	0	7	12
Polo	Superior	0	0	8	13
	Inferior	5	100	34	57
	Línea media	0	0	1	1
	Negativo	0	0	7	12
	Sin datos	0	0	10	17
TAC					
	Positiva	2	40	4	7
	Sin datos	3	60	56	93
Lóbulo	Derecho	2	40	1	2
	Izquierdo	0	0	2	3
	Central	0	0	1	2
	Sin datos	3	60	56	93
Polo	Inferior	2	40	2	3
	No realizó	0	0	57	95
	Sin datos	3	60	1	2

El USG detectó lesión en el 50% de pacientes CP y en el 43% de SC, la ubicó en el lóbulo derecho en el 20% de CP y en el 23% de SC, en el polo inferior en el 40% de CC y en el 25% de SC. Por su parte, GGM, detectó lesión en el 100% de CP y en el 76% de SC, en lóbulo derecho en el 100% de CP y en el 47% de SC, en polo inferior en el 100% de CP y en el 57% de SC. Al respecto la TAC,

detectó lesión en el 40% de CP y en el 7% de SC, en lóbulo derecho en el 40% de CP y en el 2% de SC.

Los resultados del análisis de contraste de las pruebas imagenológicas entre ambos grupos, se proporciona en la Tabla 12.

Tabla 12. Valores de Fisher para variables imagenológicas entre ambos grupos

Variable	Valor de p	Contraste	Nivel sig. α	Diferencias
USG	p = 0.365	p>0.05	0.05	No significativas
Lóbulo	p = 1.0	p>0.05	0.05	No significativas
Polo	p = 0.919	p>0.05	0.05	No significativas
GGM	p = 0.575	p>0.05	0.05	No significativas
Lóbulo	p = 0.152	p>0.05	0.05	No significativas
Polo	p = 0.571	p>0.05	0.05	No significativas
TAC	p = 0.063	p>0.05	0.05	No significativas
Lóbulo	p = 0.019	p<0.05	0.05	Significativas
Polo	p = 0.027	p<0.05	0.05	Significativas

Se prueba la hipótesis planteada para ambos grupos con las variables imagenológicas, con excepción de la ubicación por TAC.

La comparación de las características de pacientes con carcinoma y sin carcinoma postcirugía se proporcionan en la Tabla 13.

Tabla 13. Datos generales postquirúrgicos de los pacientes con y sin cáncer de paratiroides.

Indicador	n ₁ (5)	%	n ₂ (60)	%
Tiempo transcurrido entre la cirugía inicial y el último seguimiento				
1-5 años	1	20	11	18
6-10 años	3	60	23	38
11-15 años	1	20	17	28
16-20 años	0	0	8	13
Sin datos	0	0	1	3
Días de estancia intrahospitalaria				
1-5	1	20	20	33
6-10	2	40	19	32
11-15	1	20	11	19
16 y más	1	20	5	8

	Sin datos	0	0	5	8
<hr/>					
Complicaciones post quirúrgica					
	Si	1	20	8	14
	No	4	80	52	86
<hr/>					
Persistencia síntomas post quirúrgica					
	Si	1	20	4	7
	No	4	80	56	93
<hr/>					
Hipocalcemia post quirúrgica					
	Si	2	40	17	28
	No	3	60	43	72
<hr/>					
Hipocalcemia permanente post cirugía					
	Si	0	0	2	3
	No	5	100	54	90
	Sin datos	0	0	4	7
<hr/>					
Enfermedad recurrente					
	Si	1	20	2	3
	No	4	80	57	95
	Sin datos	0	0	1	2
<hr/>					
Tx recurrente					
	Si	1	20	1	2
	No	4	80	59	98
<hr/>					
Estado actual					
	Vivo*	3	60	34	57
	Perdido*	1	20	11	18
	Muerto*	0	0	3	5
	Sin datos	1	20	12	20

*= en seguimiento

El 60% de los casos con cáncer de paratiroides (CP) y el 38% de sin cáncer (SC), fueron intervenidos quirúrgicamente 6-10 años antes del 2012; el 40% de los pacientes con cáncer y el 32% de sin cáncer, tuvieron 6-10 días de estancia intrahospitalaria; el 20% de pacientes con CP y el 14% de SC, tuvieron complicaciones postquirúrgicas. Los pacientes con CP presentaron Hipocalcemia en el 40% de los casos en contraste con solo 28% de los pacientes sin Cáncer. La recurrencia la tuvo el 20% de CP y el 3% de SC; realizándose solo el tratamiento para la recurrencia en el 20% de CP y en el 2% de SC. Hasta el 2012, siguen en seguimiento el 60% de pacientes tratados con cáncer de paratiroides y el 57% de los pacientes sin cáncer.

Los resultados del contraste entre las características de los pacientes con y sin cáncer de paratiroides posterior a la cirugía, se proporcionan en la Tabla 14.

Tabla 14. Valores de Fisher para características postcirugía entre ambos grupos

Variable	Valor de p	Contraste	Nivel sig. α	Diferencias
Tiempo intervención	p = 0.612	p>0.05	0.05	No significativas
Días intrahospitalarios	p =0.854	p>0.05	0.05	No significativas
Complicaciones post qx	p =0.537	p>0.05	0.05	No significativas
Persistencia síntomas post qx	p =0.338	p>0.05	0.05	No significativas
Hipocalcemia post qx	p =0.624	p>0.05	0.05	No significativas
Recurrencia	p =0.219	p>0.05	0.05	No significativas
Tx recurrente	p =0.149	P>0.05	0.05	No significativas
Estado actual	p =1.0	p>0.05	0.05	No significativas

Sin encontrar evidencia estadísticamente significativa se prueba la hipótesis planteada para ambos grupos con las características de los pacientes con y sin cáncer de paratiroides posterior a la cirugía.

Adicionalmente, se pretendió encontrar relación o asociación entre las variables consideradas en este estudio, así como eliminar las variables de confusión que no produjeran cambios clínicos importantes. Sin embargo, lo segundo no se pudo lograr, porque el análisis multivariado entre las variables estudiadas, específicamente el test de Cox de sobrevivencia o modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox señaló un tamaño de muestra bastante pequeño. Las exigencias estadísticas del modelo de Cox, demanda un tamaño de muestra mínimo de 100 casos, y la literatura señala un tamaño muestral de 100 - 150 casos. Las relaciones entre las variables analizadas se proporcionan en el siguiente apartado.

3.4. Correlación entre variables

Para la obtención de las correlaciones entre las variables consideradas, se utilizó Rho de Spearman con los 65 sujetos estudiados. Los resultados entre las variables de laboratorio se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15. Coeficientes de correlación Spearman entre las variables de laboratorio

	Edad	Ca Sérico	Fosforo	PTH	Diagnostico Histopatológico	Diámetro. Lesión
Edad			-.263*			
Ca Sérico			.403**	.422**		.572**
Fosfatasa	-.263*	.403**		.298*	.250*	
PTH		.422**	.298*		.361**	
Diagnostico histopatológico			.250*	.361**		
Diámetro de la. Lesión		.572**				

* La correlación es significativa al nivel del .05 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel del .01 (bilateral)

Los resultados de la tabla 15, muestran la existencia de correlación directa entre Calcio Sérico total, Fosforo, los niveles de la Paratohormona PTH y el Diámetro lesión. Correlación inversa entre la Edad y el Fosforo. Correlación directa entre Fosforo, la PTH y el diagnostico histológico. Igualmente entre PTH y Diagnostico histológico. Se aprecia que las relaciones más altas fueron entre Calcio sérico, el Fosforo, la PTH y el diámetro de la lesión.

Las correlaciones entre las manifestaciones clínicas en estancia de los pacientes se proporcionan en la Tabla 16.

Tabla 16. Coeficientes de correlación Spearman entre las variables histológicas (clínicas)

	Dx histopatol ógico.	Ca Sérico	Dx. Osteope nia.	Dx Tumor. Pardo	Sitio Tumor. Pardo	Dx SOM	Dx. GGM óseo	Eventos secundar ios
Diagnostico histopatológi co.							.293*	.344**
Ca Sérico			-.264*	-.292*	.251*		.262*	
Dx Osteopenia.		-.264*		.348**	-.327**			
Dx Tumor. Pardo		-.292*	-.327**		-.915**	-.345**		

Sitio Tumor pardo	.251*	-.327**	-.915**	.404**
Dx. SOM			-.345**	.404**
Dx.GGM óseo	.293*	.262*		
Eventos. Secundarios	.344**			

* La correlación es significativa al nivel del .05 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel del .01 (bilateral)

El Diagnostico histológico se correlacionó directamente con el diagnostico por GGM ósea y con los eventos secundarios. El Calcio Sérico se correlacionó directamente con Sitio de Tumor Pardo y el GGM óseo, inversamente con Diagnostico de Osteopenia y con el Diagnostico de Tumor pardo.

El Diagnostico de Osteopenia se correlacionó con Diagnostico de Tumor pardo y con sitio de Tumor Pardo. Por su parte, el Diagnostico de Tumor pardo se correlacionó inversamente con Sitio de Tumor pardo y con Diagnostico de la SOM. El Sitio de Tumor pardo se correlacionó directamente con el Diagnostico de la SOM.

Las correlaciones entre las variables histológicas e imagenológicas se proporcionan en la Tabla 17.

Tabla 17. Coeficientes de correlación Spearman entre las variables histológicas e imagenológicas

	Diagnostico histopatológico	RHP	Lado RHP	Polo RHP	USG	Lado USG	Polo USG	GGM	Lado GGM	Polo GGM
Diagnostico histopatológico		.580*						.281*		
RHP	.580**		.419*	.413*		.268*	.248*	.267*		
Lado RHP		.419*		.566*	-.283*				.507*	
Polo RHP		.413*	.566*						.256*	

** La correlación es significativa al nivel del .01 (bilateral)

La mayor correlación se presentó entre la persistencia de los síntomas y la recurrencia de la enfermedad. La estancia hospitalaria se correlacionó directamente con los años de haber sido intervenido e inversamente con la persistencia de los síntomas, la hipocalcemia postquirúrgica, la hipocalcemia permanente, la recurrencia de la enfermedad y los resultados del estado actual durante el seguimiento.

IV. DISCUSIÓN

Los resultados del análisis de los 65 pacientes con sospecha de cáncer de paratiroides revelan una incidencia de carcinoma de paratiroides del 8%, de la población atendida en el Hospital de Oncología del CMN entre el primero de enero de 1993 y el primero de enero del 2012. La edad media del diagnóstico fue de 42.8 +_ 9.57 años lo que coinciden con los reportado con la literatura mundial ^{7,8}

La distribución de los pacientes con cáncer de paratiroides fue muy similar a lo reportado por la literatura ^{8,40}, con preponderancia del sexo femenino y con similar rango de edades ^{7, 8, 39, 40}. Las características bioquímicas reportadas ^{Tabla 1}, señalaron que tanto la Hipercalcemia y la elevación tanto de la Paratohormona (PTH) como de la Fosfatasa alcalina (FA) desde el diagnóstico inicial se presentó en el 100% de los pacientes, lo que coincide con lo descrito en diferentes investigaciones ^{2, 15, 23, 41}, donde dichos parámetros se correlacionan con esta enfermedad .

Los hallazgos de las características clínicas iniciales (Tabla 2) de estos pacientes, indicaron la presencia de tumor de paratiroides en 64% de los casos, lo que corresponde a lo reportado en diversas series donde indican la presencia de tumor de paratiroides en un 30 a 75% de los casos de cáncer en esta localización ^{24, 25}. La presencia de osteopenia, relacionada a un tumor con diámetro de lesión >3, estuvo relacionada en el 80% de casos con Cáncer de paratiroides similar a lo reportado por diversos autores. ^{1,21, 22,15, 23, 41}.

La presencia de Tumor pardo en 60% de los casos, con ubicación en encía inferior y maxilar en 40%, es mayor al 15% reportado en algunas series ^{12, 13}, pero inferior al 65% de los casos registrados en USA y al 75% reportado por Corbayo y col en España ⁴². Sin embargo al igual que los datos obtenidos en lo que respecta a la presencia de metástasis pulmonares en 20%, de nuestros casos lo que es mayor al 4.5% reportado en la serie de Shane E y col de 122 casos ²³, nuestros hallazgos porcentuales no pueden ser tomados como referencias estadísticamente

significativas para determinar el comportamiento de la enfermedad por la escasa cantidad de pacientes tratados en nuestra unidad.

El USG y TAC, detectaron el 40% de los casos, ubicado dentro del rango señalado,⁴³ sin embargo, los datos no son concluyentes ya que no todos los pacientes tratados fueron abordados con estas herramientas diagnósticas. Por su parte, la GGM detectó al 100% de los casos, ubicando su localización precisa en 60% de los pacientes corroborando los argumentos de que la GGM tiene un porcentaje elevado de detección $\geq 95\%$ ⁴⁶.

Así mismo, la prueba imagenológica con GGM manifestó una sensibilización del 100% con relación a RHP, para la detección de la presencia de enfermedad en la pieza quirúrgica corroborando los argumentos⁴⁶, sobre que esas pruebas mantienen concordancia del 95%.

Se encontró que el 60% de los pacientes han tenido una sobrevida mayor a 5 años (6-10 años) de supervivencia, ubicándose dentro del rango 13-78% señalado en las diferentes series como la del Kebebew y col y Busaidy y col^{1,22}. Así mismo, la presencia de recurrencia en el 20%, de nuestros casos coincidiendo con lo reportado por dichos autores^{1,22}.

De los pacientes sin cáncer de paratiroides, se coincide en general con que la presencia de la enfermedad, es mayor en la población femenina, con similares rango de edades y porcentaje similares al diagnóstico de hiperparatiroidismo relacionado con entidades patológicas benignas como el adenoma paratiroideo^{82%} y la hiperplasia de las glándulas paratiroides 13%.

Los contraste de las pruebas imagenológicas para la ubicación y presencia de la lesión en relación con el reporte final Histopatológico, reporto una sensibilidad del 78.3% para GGM, cercano al 96% reportado para GGM de 96%^{40, 42}. Al respecto el Dr Kebebew¹⁵, señala que es difícil establecer un diagnóstico diferencial mediante pruebas imagenológicas sobre carcinomas y adenomas, por lo que se hace necesario la evaluación completa desde la presentación clínica

inicial de la enfermedad y la exploración física hasta los hallazgos histopatológicos tras el tratamiento quirúrgico.

El contraste entre los grupos de pacientes con cáncer de paratiroides y sin cáncer de paratiroides, solo mostro diferencias significativas entre el Ca Sérico total $p<.05$. Lo que implica que los pacientes con carcinoma de paratiroides no tienen características clínicas significativamente diferentes a las que presentan los pacientes con tumores benignos de paratiroides a excepción de los niveles de Calcio Sérico los cuales son más elevados que en aquellos con enfermedades benignas.

Con relación a las características clínicas entre ambos grupos, solo se encontró diferencias significativas con GGM óseo $p<.05$. Comprobándose nuevamente la hipótesis a excepción de los hallazgos en relación al GGM.

Por su parte, en el contraste entre las características de pacientes con cáncer de paratiroides y sin cáncer y su relación a lo reportado sobre el tratamiento quirúrgico de la enfermedad, no se encontró diferencias significativas $p<.05$. lo que comprobó plenamente la hipótesis planteada.

Las mayores correlaciones entre las variables de laboratorio, se encontraron entre el Calcio Sérico, el Fosforo $p<.01$, la Paratohormona PTH $p<.01$ y el diámetro de la lesión $p<.01$. lo cual se encuentra vinculados con la presencia de hiperparatiroidismo, originado tanto por enfermedades benignas como los adenomas paratiroides, la hiperplasia difusa, y el cáncer de paratiroides en la mayoría de los pacientes, lo que se ve reflejado en los cambios bioquímicos de dichas substancias ^{47,48}.

Por su parte, las variables que mayor correlación inversa mostraron, fueron: el Diagnostico de la enfermedad con el sitio del Tumor ($p<.01$). Lo que podría implicar la difícil localización del tumor por la inexistencia de criterios seguros y confiables ¹⁶ y por el amplio margen de sensibilidad de los instrumentos actuales ⁴³ que proporciona poca utilidad. Así mismo, se encontró mayor

correlación directa entre la presencia de Tumor pardo con los hallazgos de las SOM $p<.01,23$.

Una de las mayores correlaciones se dio entre la relación de la ubicación de la lesión entre los reportes Histopatológicos y la ubicación de la lesión por GGM $p<.01$.

La mayor correlación entre las variables quirúrgicas, se encontró entre la persistencia de los síntomas y la recurrencia de la enfermedad $p<.01$. Posiblemente, porque ambas variables son indicadores de la misma patología. También entre los días de estancia hospitalaria y los años de haber sido intervenido $p<.01$ quizá por los nuevos métodos de monitorización postquirúrgica actuales.

V. CONCLUSIONES

En la población estudiada, la incidencia del cáncer de la paratiroides fue del 8%, con una proporción por sexo y de grupos de edades similares a los reportados por la literatura.

Los exámenes histológicos muestran la presencia de carcinoma de paratiroides con diámetro de lesión >3cm, asociado a la presencia de Osteopenia, tumor pardo y lesiones óseas múltiples. Por su parte, los estudios de laboratorio en el diagnóstico preoperatorio, señalan: Hipercalcemia, PTH elevada, Fosfatasa alcalina elevada y Fosfato normal. Solo la GGM mostró sensibilidad del 100% en la detección de lesiones que correspondieron a cáncer en las glándulas paratiroides, los otros estudios imagenológicos no resultaron precisos para determinar de manera confiable la presencia de la enfermedad. Los pacientes vivos en seguimiento han tenido una supervivencia media entre 6-10 años, hasta el seguimiento actual reportándose una estancia hospitalaria postquirúrgica de 6-10 días, sin persistencia de los síntomas en el seguimiento a largo plazo.

Los pacientes sin cáncer paratiroideo presentaron en su gran mayoría ^{82%}, adenomas de las glándulas paratiroides. Así mismo, no mostraron características clínicas significativamente diferentes a las que presentan los pacientes con tumores malignos de paratiroides, con excepción de los hallazgos por GGM ósea.

Existe correlación media alta entre Persistencia de los síntomas y la recurrencia, de la enfermedad y entre la fecha de intervención y la recurrencia de la enfermedad. Hay una correlación moderada entre Calcio sérico, Fosfatasa alcalina, la PTH y diámetro de lesión. Entre Sitio del tumor pardo y los Diagnóstico de la Serie Ósea Metástasica. Con correlación inversa alta entre Diagnóstico de tumor pardo y sitio del tumor pardo.

Se recomienda utilizar de rutina la gammagrafía, en todos los pacientes con sospecha de cáncer de paratiroides porque demostró una sensibilidad del 100% para la identificación de la localización de estas lesiones. Así mismo, recomendamos realizar un estudio genético de los pacientes para evaluar las

características biomoleculares de los pacientes diagnosticados con cáncer de paratiroides, enfocados a determinar la presencia de marcadores que nos permitan desarrollar otras herramientas diagnósticas más específicas para la detección temprana de esta enfermedad

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Reza R, Electron K.; DeVita, Hellman, and Rosenberg's. Parathyroid Tumors. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th Ed: Lipp W & W. 2011; 109: 1473-1479
- 2.- Digonnet A, Carlier A, Willemsen E, Quiriny M, Dekeyser C, De Saint Aubain N, Lemort M, Andry G. Parathyroid Carcinoma: Review with Three illustrative cases. Jour of Canc. 2011; 2: 532-537.
- 3.-Yuan S-F, Yan W, Ji G, Lv Y-G, Wang L. Surgical Therapy of Bilateral Parathyroid carcinoma: report of an unusual case. EJSO. 2010; 36: 107-109.
- 4.- Sandy H. Fang, Geeta L. Parathyroid cancer. Endrocr Pract. 2011; 17 36-43.
- 5.- Lee PK, Jarosek SL, Virning BA, Evasovich M, Tuttle TM. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United State. Cancer. 2007; 109: 1736-1741.
- 6.- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, 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 Colleague of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer. 1999; 86: 538-544.
- 7.- Fernandez–Ranvier GG, Khanafshar E, Tacha D, Wong M, Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Defining a molecular Phenotype for benign and malignant parathyroid tumors. Cancer. 2009; 115: 334-344.
- 8.- Westin G, Bjorklund P; Akerstrom G. Molecular genetics of parathyroid disease. World J Surg. 2009; 33: 2224-2233.
- 9.- Kameyama K, Takami H. DNA cytofluorometric analysis using HP/ DAPI double staining of parathyroid carcinoma arising in a patient with chronic renal

- failure and secondary hyperparathyroidism. *Oncol Rep.* 1999; 6: 1345-1347.
- 10.- DeLellis RA. Parathyroid carcinoma: an overview. *Adj Anat Pathol.* 2005; 12: 53-61.
- 11.- Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism jaw tumor syndrome. *Nat Genet.* 2002; 32: 676-680.
- 12.- Howell VM, Haven CJ, Kahnoski K, Khoo SK, Petillo D, Chen J, Fleuren GJ, Robinson BG, Delbridge LW, Philips J, Nelson AE, Krause U, Hammje K, Dralle H, Hoang-Vu C, Gimm O, Marsh DJ, Morreau H, Teh BT. et al. HRPT2 mutation associated with malignancy in sporadic parathyroids tumours. *J. Med Genet.* 2003; 40: 657-663.
- 13.- Shattuck TM, Valimaki S, Obara T, et al. Somatic and Germ-line mutations in the HRPT2 gene sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1722-1729.
- 14.- Dionisi S, Minisola S, Pepe J, et al. Concurrent Parathyroid adenomas and carcinoma in the setting of multiple endocrine neoplasia type 1: presentation of hypercalcemic crisis. *Mayo Clin Proc.* 2002; 77: 866-869.
- 15.- Kebebew E. Parathyroid Carcinoma. *Curr Treat options Oncol.* 2001; 2: 347-354.
- 16.- Schantz A, Castleman B. Parathyroid Carcinoma a study of 70 cases. *Cancer.* 1973; 31: 600-605.
- 17.- Abdelgadir AM, Untch BR, Olson JA Jr. Parathyroid Carcinoma: current understanding and new insights into gene expression and intraoperative parathyroid hormone kinetics. *Oncologist.* 2010; 15: 61-72.

- 18.- Obara T, Fujimoto Y, Kanaji Y et al. Flow cytometric DNA analysis of Parathyroid tumors: implication of aneuploidy for pathologic and biologic classification. *Cancer*. 1990; 66: 1555-1562.
- 19.- Osawa N, Onoda N, Kawaraji H, et al. Diagnosis of parathyroid carcinoma using immunohistochemical staging against hTERT. *Int J Mol Med*. 2009; 24: 733-741.
- 20.-Farnebo F, Svensson A, Thompson NW, et al. Expression of Matrix Metalloproteinase gelatinase a messenger ribonucleic acid in parathyroid carcinomas. *Surgery*. 1999; 86: 485-493.
- 21.- Fernandez – Ranvier GG, Khanafshar E, Jensen K, et al. Parathyroid carcinoma, atypical parathyroid adenoma, or parathyromatosis?. *Cancer*. 2007; 10: 255-264.
- 22.- Busaidy NL, Jiménez C, Habra MA, et al. Parathyroid carcinoma: a 22 years experience. *Head and Neck*. 2004; 26: 716-726.
- 23.- Shane E. Clinical review 122: parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 485-493.
- 24.- Holmes EC, Morton DL, Ketcham AS. Parathyroid carcinoma: A collective review. *Ann Surg*. 1969; 169: 631-640.
- 25.- Wynne AG, Van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathological features in 43 patients. *Medicine*. 1992; 71: 197-205.
- 26.- Kleinpeter KP, Lovato JF, Clark PB, et al. Is Parathyroid carcinoma indeed a lethal disease?. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12: 260-266.
- 27.- Arlsan N, Rydzewski B. Detection of a recurrent parathyroid carcinoma with FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med*. 2002; 27: 221-222.

- 28.-Kemps B, Van Ufford HQ, Creighton W, De Haas M, Baarslag HJ, Rinkes IB, de Klerk J. Brown tumors simulating metastases on FDG PET in patient with parathyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35: 850.
- 29.- Kuriloff DB, Sanborn KV. Rapid Intraoperative localization of parathyroid gland utilizing methylene blue infusion. *Otolaryngol Head and Neck Surg*. 2004; 131: 616-622.
- 30.- Irvin GL, Solorzano CC, Carneiro DM. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome. *World J Surg*. 2004; 28 : 1287-1292.
- 31.- Solorzano CC, Carneiro Pla DM, Lew JI, et al. Intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14: 3216-3222.
- 32.- Schulte KM, Talat N, Miell J, Moniz C, Sinha P, Diaz Cano S. Lymph Node involvement and surgical approach in parathyroid cancer. *World J Surg*. 2010; 34: 2611-2620.
- 33.- Vega EM, Mautalen CA. Intravenous pamidronic acid in hypercalcemia due to parathyroid carcinoma. *Medicina Bs As*. 1991; 51: 106-110.
- 34.- Szmulowicz ED, Utiger RD. A case of parathyroid carcinoma with hypercalcemia responsive to cinacalcet therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006; 2: 291-296.
- 35.- Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, et al. Cinacalcet Hydrochloride reduce the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 3803-3808.
- 36.- Munson ND, Foote RL, Northcut RC, et al. Parathyroid carcinoma is there a role for adjuvant radiation therapy?. *Cancer*. 2003; 98: 2378-2384.

- 37.-Stock JL, Weintraub BD, Rosen SW, Auerbach GD, Spiegel AM, Marx SJ. Human chorionic gonadotropin subunit measurement in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54: 57-63.
38. Long, J.S.. *Regression Models for categorical and Limited Dependent Variables.* Thousand Oaks CA: Sage Pub; 1997.
39. Bartoli J. Hipocalcemia post-tiroidectomía total. (Tesis doctoral). Facultad de Ciencias Médicas. Uni Nac Plata. 2007.
40. Thompson RK; Gibson TN, Hanchard B, MC Naughton D, Waugh N. Comparative Analysis of Thyroid Carcinomas in Kingston and St Andrew, Jamaica. *West Indian Med.* 2011; 60: 519-524.
41. Sitges A, Sancho J. *Cirugía endocrina.* Arán Ed, S. L. 2009.
42. Carbayo AJ, Villafranca E, De Blas A, Tejero A, Eslava E, Manterola A, Romero P, Martínez M. Metastatic bone disease. Diagnosis and treatment. *An Cis Nav.* 2004; 27: 137-153.
43. Perinetti HA. Hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario: actualización. *Rev Med Univ.* 2005; 1: 15-42.
44. Tinajero JF, Méndez O, En Medina E, Martínez R. *Cancer de Paratiroides Fundamentos de Oncología.* Ed UNAM, México. 2013.
45. O'Brien A, Oyanedel R, Huete A, Cruz F, Menias Ch. Masas suprarrenales: evaluación por tomografía computada y resonancia magnética. *Rev Chil Radial.* 2009; 5: 31-38.
46. Mariami G, Fattori B, Grosso M. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2005; 20: 27-35.
47. Aláez AB, Ramiro C, calero A, Latorre R, Díez M, Rojo R, Collado M, García A. Tratamiento del hiperparatiroidismo primario mediante abordaje mínimamente invasivo. *Rev Chil Cir.* 2011; 3: 473-478.

48. Anderson P, Rydberg e; Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease. A review. *Eur Heart J.* 2004; 25: 1776-1787.

ANEXOS

Anexo 1

CUESTIONARIO PARA RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____

CEDULA: _____

TELEFONO: _____

EDAD: _____ SEXO: _____

DIAGNOSTICO DE REFERENCIA

DATOS CLINICOS INICIALES

a.- dolor óseo si () no () evolución _____ meses

b.- fatiga si () no () evolución _____ meses

c.- constipación si () no () evolución _____ meses

d.- depresión si () no () evolución _____ meses

e.- gastritis si () no () evolución _____ meses

f.- nefrolitiasis si () no () evolución _____ meses

g.- fracturas si () no () evolución _____ meses

Sitio afectado _____

h.- Pancreatitis si () no () evolución _____ meses

j.- Osteopenia si () no () evolución _____ meses

k.- Tumor pardo si () no () evolución _____ meses

Encia Inferior () Encia Superior () Maxilar () Huesos Largos ()

h.- Anemia si () no () evolución _____ meses

i.- Asintomaticos si () no ()

j.- Síndrome NEM si () no () tipo_____

ESTUDIOS PARA LOCALIZACION

A.- USG positivo () negativo () No concluyente () NO ()

Localización: derecha () Izquierda () Superior () Inferior () Bilateral ()

Detección de tumor tiroideo_____

B.- GGM positivo () negativo () No concluyente () NO ()

Localización derecha () Izquierda () superior () inferior () Bilateral ()

MIBI si () no () técnica Usada_____ otra_____

C.- Rx Simple Huesos Largos () Macizo Facial () Mandibula () Negativo ()

D.- TAC Positivo () Negativo () No Concluyente () Negativo ()

Localizacion Derecha () Izquierda () Superior () Inferior () Bilateral ()

E.- TELE DE TORAX Normal () Metastasis ()

F.- Detección Fortuita Intraoperatoria Si () No ()

G.- Densitometría Ósea Si () No ()

Resultado Inicial

H.- Serie Ósea Metastásica

ESTUDIOS DE LABORATORIO INICIAL

FECHA:

Hb :

Calcio total Inicial:

Calcio Ionizado Inicial:

Fosforo:

Fosfatasa alcalina:

Paratohormona:

Creatinina serica:

Urea:

Albumina:

Globulina:

Proteinas totales:

Depuracion de Calcio orina 24 hrs:

ESTUDIOS DE LABORATORIO PRIMER DIA POSTOPERATORIO

FECHA:

Hb :

Calcio total Inicial:

Calcio Ionizado Inicial:

Fosforo:

Fosfatasa alcalina:

Paratohormona:

Creatinina serica:

Urea:

Albumina:

Globulina:

Proteinas totales:

Depuracion de Calcio orina 24 hrs:

DENSITOMETRIA OSEA

Inicial ()

Seis Meses ()

doce meses ()

tres años ()

Biopsia de Tumor Pardo

Sitio: _____

Tipo de Biopsia BAAF () Incisional ()

Diagnostico en RHP _____

TRATAMIENTO QUIRURGICO

Fecha:

Hallazgos:

a.- Lesión única () b.- Lesión Doble () c.- Lesiones Múltiples () d.- No Localizado ()

b.- Tamaño : _____ cm Peso: _____ gr

c.- Sospecha clínica de malignidad:

*Invasión Capsular () * Invasión Vascular () * Invasión a Partes Blandas () Ganglios Sospechosos () Otros _____

d.- Lesión Tiroidea Sincrónica:

Ipsilateral () Contra lateral () Bilateral ()

Tipo de Lesión Adenoma () carcinoma () Hiperplasia ()

Cirugía Tiroidectomía total () Hemitiroidectomía () Nodulectomía () Ninguna ()

e.- Tiempo Quirúrgico :

LOCALIZACION DE LA GLANDULA PARATIROIDES

DERECHA () IZQUIERDA () SUPERIOR () INFERIOR ()

Resección Única () Dos Glándulas () P. Subtotal ()

REPORTE HISTOPATOLOGICO

IDX: Adenoma () Hiperplasia () Carcinoma ()

DISECCION DE CUELLO

Nivel central Si () No ()

REPORTE HISTOPATOLOGICO Idx:

Disección Lateral: Si () No ()

Tratamiento Adyuvante

RT () Dosis: _____ cGy

OTRO:

MANEJO POSTOPERATORIO

Datos Sx Hueso Hambriento Si () No ()

Tiempo de inicio _____

Síntomas

Gluconato de calcio IV Si () No ()

Carbonato de calcio Si () No ()

Calcitriol Si () No ()

Tratamiento Previo Si () No () Especificar: _____

Días de Estancia Intrahospitalaria**ENFERMEDAD RECURRENTE O PERSISTENTE**

Re operación Si () No () Fecha : _____

GGM :

USG:

HALLAZGOS

QUIRURGICOS: _____

REPORTE DE PATOLOGIA:

METASTASIS: Si () No () FECHA DE DETECCION

SITIO: ganglios cervicales () Hueso () Pulmón () Hígado () Otro ()

ESTADO DEL TUMOR PARDO

Involución Completa Si () No ()

Tiempo requerido _____

Respuesta Parcial _____ tiempo requerido _____ meses

Fracturas

Consolidación Si () No ()

Tiempo requerido _____

Fracturas postoperatorias Si () No ()

Fecha de presentación _____

Sitio _____

SINTOMAS PERSISTENTES POSTOPERATORIOS

COMPLICACIONES

Hematoma () Paresía Nervio recurrente () Parálisis Nervio Recurrente ()

Otras:

HIPOCALCEMIA PERMANENTE SI () NO ()

DOSIS DIARIA REQUERIDA CARBONATO _____ gr día

TRATAMIENTO EN CASO DE PERSISTENCIA

A.- RADIOTERAPIA

Respuesta: _____

B.- QUIMIOTERAPIA

Respuesta: _____

C.- OTROS

Respuesta: _____