



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



Facultad de Medicina

División de estudios de posgrado e investigación

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

“DESCRIPCIÓN DE HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS DE PACIENTES CON
ADENOMA Y CARCINOMA PARATIROIDEO”

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD MEDICA EN

IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

PRESENTA:

DRA. SARA EUGENIA VÁZQUEZ MANJARREZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. MÓNICA CHAPA IBARGÜENGOITIA

JEFE DEL DEPARTAMENTO

DR. JORGE VAZQUEZ LAMADRID

MÉXICO D.F. A JULIO DEL 2015



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.

TESIS DE POSGRADO

**DESCRIPCIÓN DE HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS DE PACIENTES CON
ADENOMA Y CARCINOMA PARATIROIDEO"**



Dra. Mónica Chapa Ibergüengoitia

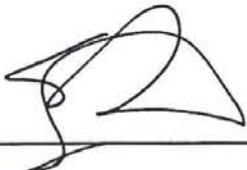
Asesor de Tesis



Dr. Jorge Vázquez Lamadrid

Jefe del Departamento de Radiología e Imagen Molecular

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

El presente trabajo de investigación fue desarrollado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en el departamento de Radiología e Imagen .

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Mónica Chapa Ibargüengoitia

A mi hermana Natalia Vázquez Manjarrez. Gracias a ti puse plomo , cemento y ladrillos en mis sueños futuros.

A mi esposo Oscar. Gracias a tu apoyo , ánimo y tu fe incondicional he logrado llegar hasta donde estoy hoy.

A mis padres Jorge Vázquez Lamadrid y Sara Manjarrez Gómez, quienes moldearon el barro de mi vida y labraron junto conmigo el camino para ser quien soy hoy.

A Jorge Santiago Vázquez Manjarrez, quien me impulsa a ambicionar con sus pasos de gigante.

A mis brujas adoradas que siempre me hicieron ver en un espejo para creer en mí .

1. ÍNDICE

2. Índice de Figuras.....	7
3. Antecedentes.....	9
3.1 La paratiroides y su función fisiológica.....	9
3.2 Histopatología del cáncer paratiroideo.....	11
3.3 Características por imagen del tumor paratiroideo.....	13
3.3.1. Abordaje imagenológico de lesiones paratiroides.....	13
3.3.2 El papel de la Imagenología en el carcinoma de paratiroides.....	16
3.4 Presentación Clínica.....	22
4. Definición del problema.....	24
5. Justificación.....	24
6. Hipótesis.....	24
7. Objetivos.....	24
7.1 Objetivo General.....	24
7.2 Objetivo Específicos.....	25
8. Diseño del estudio, material y métodos.....	25
9. Análisis Estadístico.....	26
10. Resultados.....	27
10.1 Frecuencias de las características imagenológicas de la población estudiada.....	27
10.1.1 Dimensión de la lesión y localización.....	27
10.1.2 Vascularidad de las lesiones y ecogenicidad.....	31
10.1.3 Características de captación y tiempo de sestamibiTc99.....	33

10.1.4	Presencia de tumores pardos, osteopenia y fracturas.....	34
10.2	Análisis de los hallazgos imagenológicas de acuerdo al tipo de lesión.....	36
10.2.1	Incidencia de carcinoma paratiroideo en la población estudiada en el departamento de radiología.....	36
10.2.2	Dimensión y localización de adenomas y carcinoma.....	37
10.2.3	Vascularidad y ecogenicidad de adenoma y carcinoma.....	39
10.2.4	Características de captación y tiempo de sestamibiTc99 en adenoma y carcinoma paratiroideo.....	40
10.2.5	Presencia de tumores pardos, osteopenia y fracturas en adenomas y carcinomas.....	42
10.2.6	Diferencia del peso del tumor entre lesiones de adenoma y carcinoma.....	45
11.	Discusión.....	46
12.	Conclusiones.....	49
13.	Referencias.....	49

2. Índice de Figuras y Tablas

FIGURAS

Figura 1 Sitios más frecuentes de ectopia de las glándulas paratiroides.

Figura 2 Hallazgos ultrasonográficos en carcinoma paratiroideo.

Figura 3 TCMD en fase simple de cuello

Figura 4 SPECT/CT fusión con Sestamibi Tc99 en un paciente con carcinoma paratiroideo

Figura 5 TCMD en ventana para hueso en plano coronal axial y sagital de fémur izquierdo

Figura 6 Reconstrucción de estructura ósea con Volume Rendering en paciente con tumores pardos extensos en eje axial y apendicular superior

Figura 7 Reconstrucción de estructura ósea con Volume Rendering en paciente con tumores pardos extensos en eje axial y apendicular inferior

Figura 8. Proporción de Mujeres y Hombres reclutados.

Figura 9. Frecuencia de la dimensión de las lesiones del Total de la Población.

Figura 10. Frecuencia de la Localización de las lesiones del Total de la Población.

Figura 11. Frecuencia del tipo de vascularidad de las lesiones del Total de la Población.

Figura 12. Frecuencia de la ecogenicidad de las lesiones del Total de la Población.

Figura 13. Frecuencia de las características de captación de las lesiones del

Total de la Población.

Figura 14. Frecuencia del tiempo de captación de las lesiones hipercaptantes del Total de la Población.

Figura 15. Frecuencia de Osteopenia en el Total de la Población.

Figura 16. Frecuencia de la presencia de Fracturas en el Total de la Población.

Figura 17. Frecuencia de la presencia de Tumores Pardos en el Total de la Población.

Figura 18. Incidencia de Carcinoma Paratiroideo en la población estudiada.

Figura 19. Dimensión del tumor de acuerdo al tipo de lesión.

Figura 20. Localización de los tumores de acuerdo al tipo de lesión.

Figura 21. Vascularización de los tumores de acuerdo al tipo de lesión.

Figura 22. Ecogenicidad de los tumores de acuerdo al tipo de lesión.

Figura 23. Captación de sestamibiTc99 de acuerdo al tipo de lesión.

Figura 24. Tiempo de captación de sestamibiTc99 de acuerdo al tipo de lesión.

Figura 25. Presencia de Tumores pardos de acuerdo al tipo de lesión.

Figura 26. Presencia de Osteopenia de acuerdo al tipo de lesión.

Figura 27. Presencia de Fracturas de acuerdo al tipo de lesión.

Figura 28. Peso del tumor por tipo de lesión.

TABLAS

Tabla 1. Frecuencia de las características Imagenológicas y clínicas de las lesiones en la población total de estudio.

3. ANTECEDENTES

3.1 La paratiroides y su función fisiológica

La glándula paratiroides es de origen endodérmico y se desarrolla a partir del ala dorsal de la tercera y cuarta bolsas faríngeas. Produce hormona paratiroidea (PTH) que regula el nivel circulante de calcio a través de absorción renal, intestinal y remodelación ósea.¹

De manera anatómica existen 4 glándulas paratiroides; sin embargo existen variantes anatómicas en donde hay una menor cantidad de glándulas o de manera contraria, supranumerarias. Las glándulas superiores se originan de la cuarta bolsa faríngea y adosan a la cara posterior del lóbulo tiroideo que tiene una migración proximal.² Estas tienen una migración mucho más corta en comparación con las glándulas paratiroideas inferiores. El ala dorsal de la tercera bolsa faríngea da origen a las glándulas paratiroideas inferiores, mientras que el ala ventral da origen al timo durante la quinta semana de gestación. Ambas glándulas primitivas se unen al timo mientras migra de manera caudal y medial hasta su posición final en el mediastino.³ La migración de la glándula paratiroides inferiores junto con el timo resultan en una situación anterior a la de las glándulas superiores. Por esta razón, las glándulas paratiroideas inferiores ectópicas se pueden encontrar en cualquier lugar a lo largo de esta gran área de descenso hasta el borde superior del pericardio.⁴

Las variantes ectópicas están en relación a dos factores principales:

En primer lugar, al desarrollo embrionario en donde los lóbulos laterales de la tiroides y las paratiroides superiores provienen del cuarto arco branquial , mientras que las paratiroides inferiores, junto con el timo provienen del tercer arco branquial. Dado a esta contigüidad, el descenso es menor y por lo tanto su posición es relativamente constante. Las paratiroides inferiores, junto con el conducto tirogloso, tienen un trayecto mayor para su descenso y por ende, incrementa la posibilidad de presentar ectopia.

En segundo lugar la ectopia está en relación a la tendencia de hipertrofia de las paratiroides superiores, que provoca una migración posterior a través del tejido fibroareolar, que confiere poca resistencia

La forma ectópica más frecuente de las glándulas paratiroides superiores es inferior al tercio medio del lóbulo tiroideo en el 4% y de las inferiores en el conducto tirogloso o adyacente a la porción cervical del timo en el 26%.

A continuación, se muestran otros sitios de ectopia que se presentan de manera menos frecuente.^{5, 4, 3}.

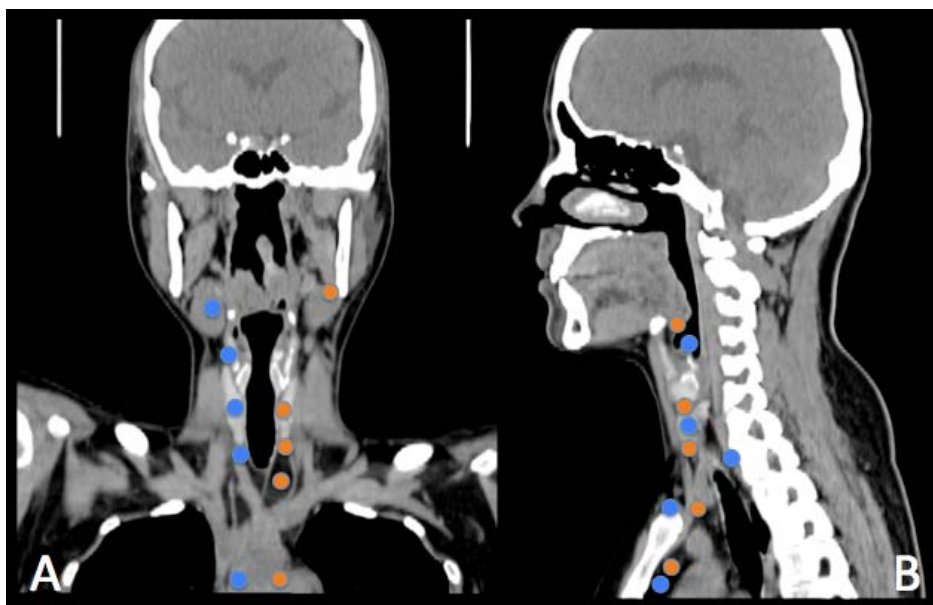


Figura 1: Reconstrucciones TCMD (A) coronal y (B) sagital en donde se muestran los sitios más frecuentes

de ectopia de las glándulas paratiroides.

Puntos azul: Paratiroides superiores. Bulbo carotídeo, adyacente al TMLT y TSLT, escotadura traqueosofágica, paraesofágico, y mediastino superior e intratiroideo. Puntos naranja: Paratiroides inferiores. Tienden a ser anteriores submandibular, ligamento tirogloso, intratímico, mediastino superior, e intratiroideo.

La etiología del carcinoma paratiroideo no se conoce. Existe una asociación con la Neoplasia Endócrina Múltiple (NEM) tipo 1 , la forma autosómica dominante del hiperparatiroidismo y un riesgo elevado de carcinoma paratiroideo. Además de esto, se han visto de casos de malignización de los adenomas, glándulas hiperplásicas o en pacientes que tienen antecedente de radiación en la región cervical ⁶; sin embargo, no hay estudios que describan la relación entre pacientes con carcinoma paratiroideo que tengan el antecedente de radiación y los causas multifactoriales.

El carcinoma paratiroideo es, sin duda, una enfermedad poco frecuente con una incidencia reportada de aproximadamente 0.5 al 5%. Se ha visto una variación de distribución geográfica con una incidencia en Europa y EUA del 1% mientras que en países como en Japón o Italia asciende hasta el 5%. En 1999 se realizó un análisis de la base de datos de cáncer nacional de los Estados Unidos Americanos (National Cancer Data Base NCDB) en donde en 10 años se identificó una muestra de 286 casos de carcinoma paratiroideo que correspondía al .005% de los casos en total de cáncer reportados. Esto representa una discrepancia en el diagnóstico clínico e histopatológico en reconocer si se trata de una entidad maligna.

3.2 Histopatología del cáncer paratiroideo

Existen dos parámetros categóricos y característicos para el diagnóstico de cualquier carcinoma: invasión local y metástasis. Algunas opiniones aseveran que el punto clave del diagnóstico del carcinoma de paratiroides debería restringirse a aquellos tumores que invaden los tejidos blandos adyacentes, tiroides, estructuras vasculares o espacios perineurales, o en aquellos casos que tengan metástasis documentada; sin embargo, esto puede subestimar el diagnóstico de carcinoma.⁷ Los criterios histológicos pueden ser útiles para hacer este diagnóstico tan desafiante. La clínica y las características macroscópicas del tumor paratiroideo durante la resección quirúrgica pueden ayudar de manera significativa al diagnóstico del carcinoma. En los estudios conocidos sobre el tamaño del tumor reportan un rango de 0.75cm a 6 cm en su eje mayor.⁸ Otra característica importante es el comportamiento del tumor con el tejido adyacente, en donde se observa que frecuentemente se adhiere a tejidos adyacentes y no tiene bordes bien definidos. De manera macroscópica, los tumores son firmes de color blanco grisáceo en comparación con los adenomas (que normalmente son suaves y color marrón)¹.

Las características histológicas de las lesiones pueden utilizarse para el diagnóstico de carcinoma antes de que haya infiltración y metástasis; sin embargo, este abordaje se ha presentado de manera tórpida, dado a que no existen características patognomónicas de malignidad en el diagnóstico de carcinoma paratiroideo⁹. En el estudio de Schantz y Castleman en 1973 observaron que hay ciertas características histológicas que distinguen el carcinoma del adenoma paratiroideo: cápsula fibrosa, trabéculas fibrosas o ambas, una arquitectura en

“roceta de maíz” , la presencia de figuras mitóticas e invasión vascular o capsular¹⁰. En otros estudios enfatizan el índice mitótico como el hallazgo más importante, mientras que otros estudios concluyen que debe tomarse en cuenta también la vascularidad y la invasión capsular, ya que la actividad mitótica puede ser un valor limitado en el diagnóstico de malignidad ya que también puede observarse en enfermedad benigna ¹¹.

Dado a que la entidad es una enfermedad rara, el Comité Conjunto Americano en Cáncer (AJCC American Joint Comitte on Cancer) no ha desarrollado una clasificación TNM para el carcinoma paratiroideo. Hundahl et al ¹² en su trabajo de 286 pacientes reportaron un promedio en tamaño de 3.3cm y reportaron que el estado de los ganglios linfáticos y el tamaño de la lesión no tienen un impacto pronóstico significativo.

3.3 Características por imagen del tumor paratiroideo

3.3.1. Abordaje imagenológico de lesiones paratiroideas.

En un estudio en donde la correlación quirúrgica-radiológica de 231 pacientes con adenomas paratiroideos, mostró que los porcentajes más altos de paratiroides ectópicas fueron las más lejanas como la escotadura traquesofágica y retroesofágica ¹³. Es por esto que el abordaje imagenológico adecuado es indispensable para una planeación prequirúrgica adecuada. El estudio inicial para el abordaje de lesiones valoradas posterior a la exploración clínica en los pacientes con masa palpable en el cuello es, sin duda, una exploración exhaustiva de ultrasonido de glándula tiroides y cuello. Las principales indicaciones para

realizarlo son la evaluación y localización de masas palpables del cuello, evaluación de lesiones ya valoradas por otros métodos de estudio como estudios de imagen molecular o estudios de laboratorio, así como la valoración integral de la glándula tiroides (presencia, dimensiones, morfología y situación topográfica) en donde se incluye descartar la posibilidad de lesiones probablemente malignas en pacientes de alto riesgo clínico, e inclusive metástasis ganglionares locoregionales. En el caso de la evaluación paratiroidea, resulta un estudio con buena sensibilidad y especificidad para el hallazgo de lesiones paratiroideas en pacientes con hiperparatiroidismo primario o secundario conocido, seguimiento posquirúrgico en pacientes con antecedente de resección paratiroidea con datos clínicos sugestivos de recurrencia tumoral y también para determinar el abordaje ideal para biopsia percutánea o intervención quirúrgica.¹⁴; sin embargo, en la mayor parte de los casos, los pacientes acuden al servicio de imagenología con un diagnóstico presuncional clínico de hiperparatiroidismo; por lo que el abordaje imagenológico inicia generalmente a partir de este punto. En un metanálisis publicado en el 2003, se reportó que la sensibilidad del gammagrama paratiroideo con Sestamibi Tc99 en comparación con el ultrasonido de cuello convencional en donde se mostró que la sensibilidad fue del 88% en comparación del 78% en adenomas únicos y hasta 44% contra el 35% en múltiples adenomas, por lo que se concluyó que el estudio por ultrasonido en estos pacientes es útil para correlación con otros métodos de imagen o para confirmar lesiones no determinadas en una gammagrafía. Posteriormente, se han realizado nuevos protocolos de gammagrafía agregando los cuales se utilizan para la detección de adenomas paratiroideos hiperfuncionantes . Son tres principalmente: 1) El uso de

dos radiofármacos con una fase y sustracción 2) un radiofármaco con una fase temprana (10-15 minutos) y una tardía (1.5-3 horas) y 3) la combinación de ambos. Sin embargo, hoy en día el protocolo principalmente utilizado es con el radiofármaco Sestamibi Tc99 adquirido en fase temprana y tardía, ya que no se ha demostrado que el uso dual de radiofármacos sea de mayor utilidad.

Hoy en día, el uso del SPECT-CT ha ido en incremento principalmente por la adquisición en tercera dimensión, ya que esto confiere incremento en la sensibilidad para la detección de adenomas paratiroideos hiperfuncionantes y por la posibilidad de realizar fusión con tomografía computada para un análisis morfológico y funcional^{15, 16}. En nuestra institución, el análisis de estos estudios inicia con el análisis de las imágenes planares, SPECT y la fusión SPECT/CT en fase temprana y tardía, en donde el patrón más frecuente es encontrar un lavado temprano de la glándula tiroides con persistencia en la captación del radiofármaco dado a la retención del radiotrazador en el tejido paratiroideo. Los dos principales falsos positivos de este estudio son el adenoma tiroideo y bocio tiroideo multinodular e inclusive lesiones malignas primarias tiroideas como linfoma o metástasis glanglionares, ya que tienen zonas de hipercaptación en la fase tardía. De igual manera, pueden presentarse falsos negativos, dado principalmente por adenomas paratiroideos múltiples, o lesiones muy pequeñas. Es en estos casos cuando se utilizan métodos diagnósticos complementarios como la tomografía computada contrastada, resonancia magnética y ultrasonido. La tomografía computada multicorte contrastada o la resonancia magnética pueden ser útiles como método diagnóstico adyuvante de manera preponderante si la sospecha es de una neoplasia maligna, dada la utilidad del estudio para extensión del tumor y

estadiaje; sin embargo, se consideran poco útiles para en el escenario de recidiva tumoral o en la planeación quirúrgica ante la posibilidad de una lesión paratiroidea ectópica¹⁷

3.3.2 El papel de la imagenología en el carcinoma de paratiroides.

El diagnóstico de carcinoma de paratiroides es principalmente clínico y con estudios histopatológicos; sin embargo, la recurrencia, la presencia de lesiones metastásicas (principalmente pulmonares en el 10-26% de los casos, hígado, riñón y páncreas con mucho menor frecuencia), lesiones con morfología alterada e hipervascularidad, el grado de involucro óseo con resorción perióstica, o metástasis del carcinoma a hueso (en el 7%) son hallazgos imagenológicos que nos conducen hacia la posibilidad de una neoplasia maligna. El papel del imagenólogo es crucial posterior al diagnóstico para valorar la extensión tumoral, así como el estadiaje .(S15)

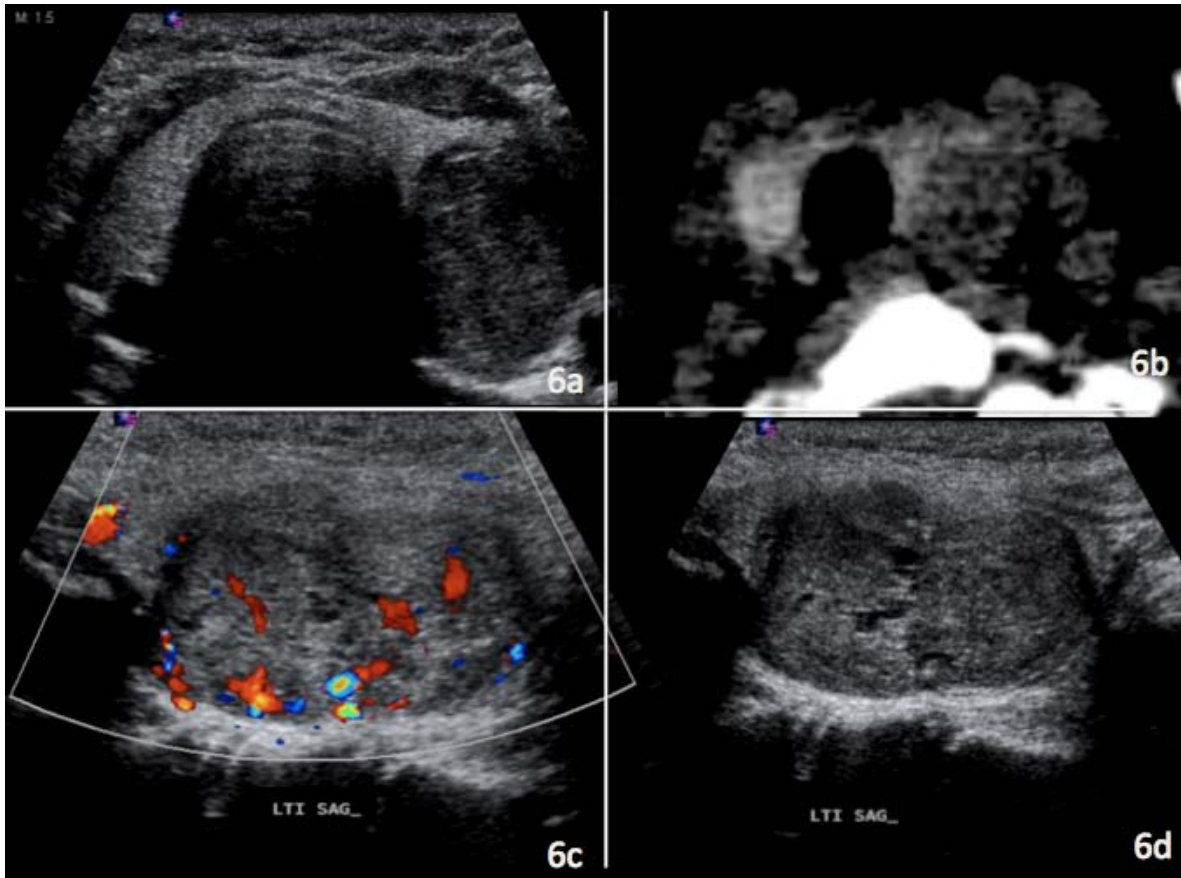


FIGURA 2 Carcinoma paratiroideo Lesión intratiroidea por ultrasonido. (6 a y 6d) Adquisición transversal y sagital de lesión intratiroidea de predominio hipoecoica, heterogénea, bilobulada que muestra hipervascularidad a la aplicación de Doppler color (6c). Se muestra correlación topográfica con corte axial de tomografía en fase simple (6b)

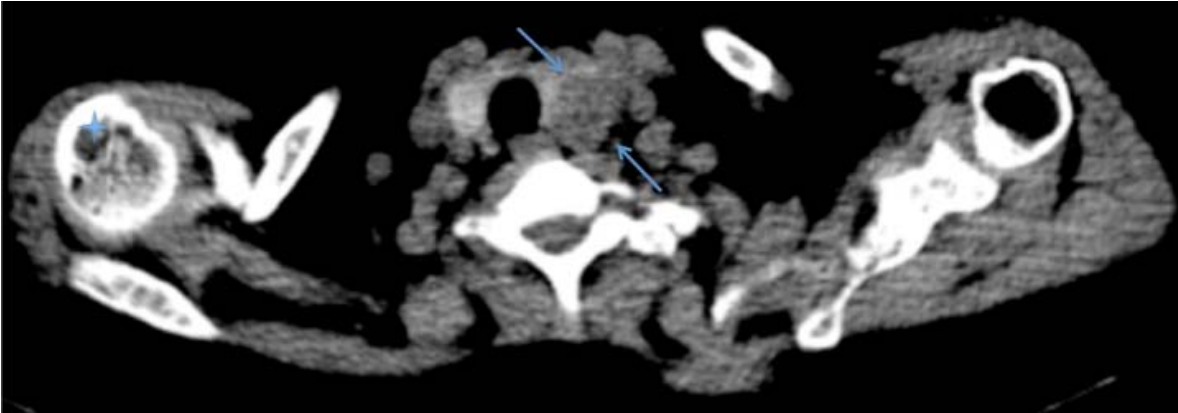


FIGURA 3. TCMD en fase simple Se identifica asimetría de la glándula tiroides a expensas de lesión hipodensa dependiente del tercio medio del lóbulo tiroideo izquierdo de 20x24mm . (flecha). También se identifican otras lesiones líticas en húmero derecho asociado a tumores pardos.

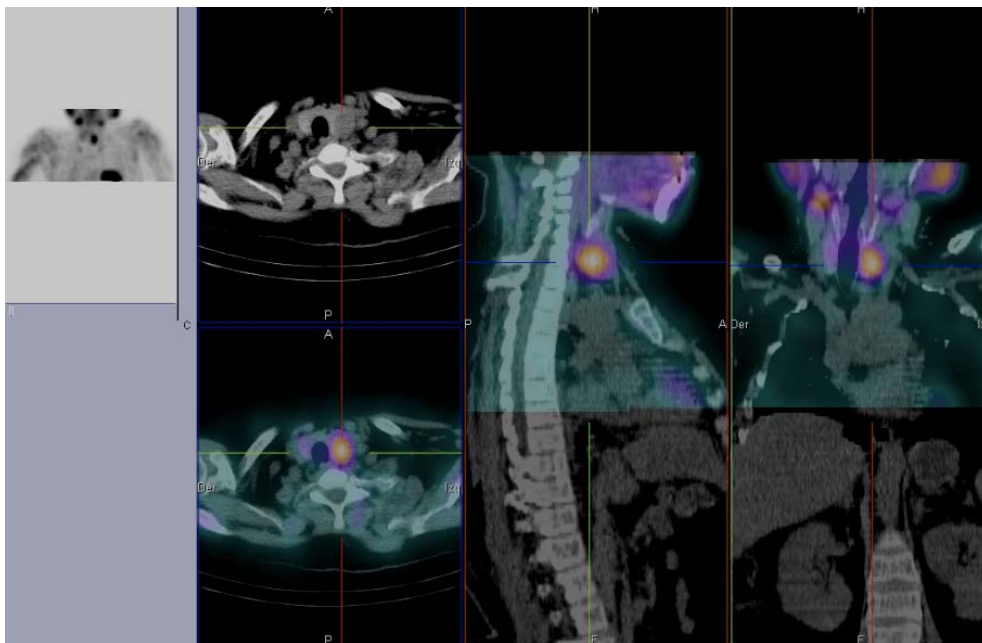


FIGURA 4 Carcinoma paratiroideo. Imagen planar anteroposterior, SPECT/CT fusión con Sestamibi Tc99 axial, sagital y coronal en fase tardía CT axial del cuello Imagen nodular hipercaptante en fase tardía dependiente del tercio medio del lóbulo tiroideo izquierdo que corresponde a lesión paratiroidea intratiroidea izquierda

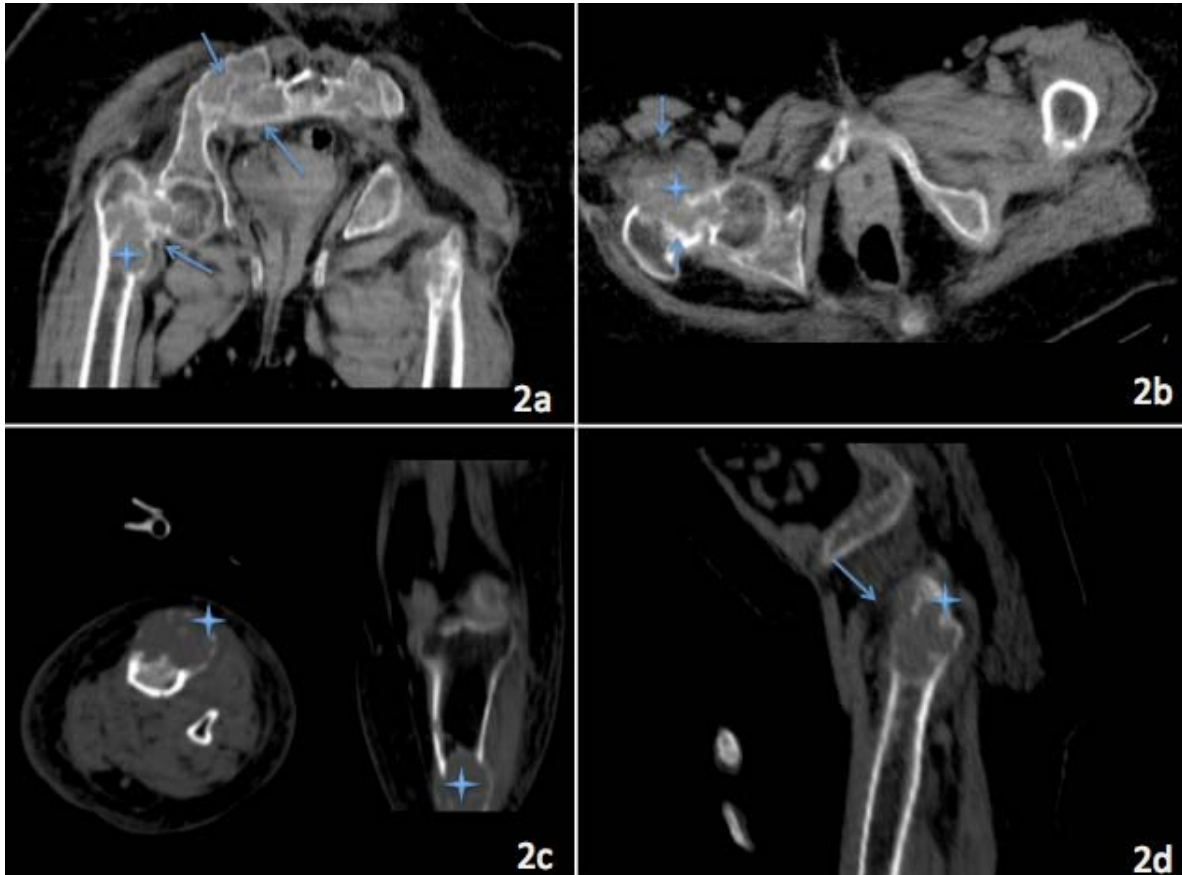


FIGURA 5 TCMD (2a)coronal, (2b)axial y (2d) sagital de fémur izquierdo. (2c) coronal y axial de tibia izquierda Se identifican múltiples lesiones de aspecto hipodenso, líticas, algunas expansivas, que alteran la morfología de la cortical de predominio yuxtaarticular (estrellas) que producen adelgazamiento de la cortical (flechas) de predominio en cabeza femoral, ramas isquiopúbicas y articulación sacroilíaca.



FIGURA 6 Sitios de osteopenia y tumores pardos en el tórax, (3 a) es comparativa en sagital y de su reconstrucción en volumen rendering, en donde se identifica en la reconstrucción sagital zonas hipodensas en la porción central del esternón en relación a tumores pardos (flechas). En la reconstrucción con volumen rendering se observa aspecto arrosariado de los cuerpos costales, así como del esternon (flechas) secundario a la presencia de lesiones líticas y zonas de tejido óseo conservado. (3b) Reconstrucción en volumen rendering coronal en donde se identifica osteopenia marcada con aspecto arrosariado de los cuerpos costales. Nótese el cambio de densidad de las diáfisis humerales en comparación con los sitios patológicos (estrella).

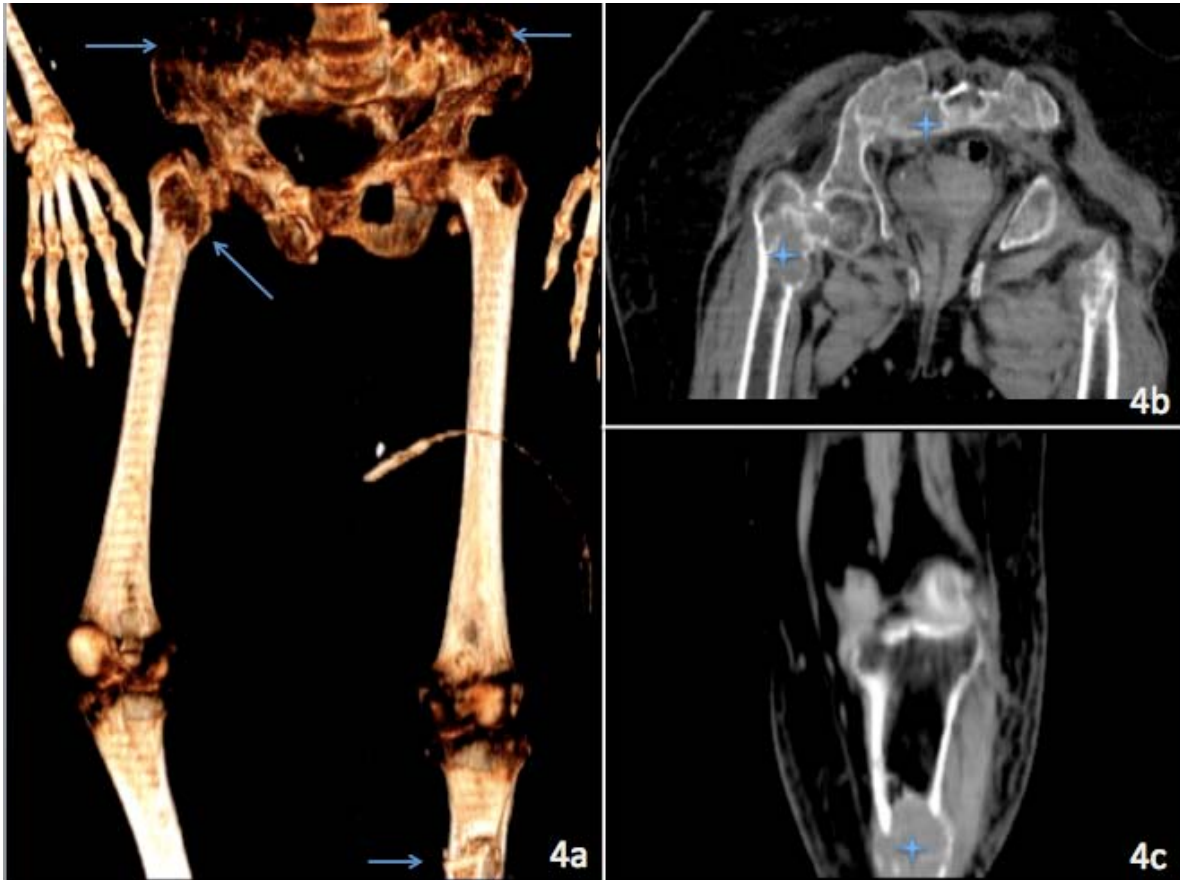


FIGURA 7 Sitios de osteopenia y tumores pardos en pelvis y miembros pélvicos (4 a) Volume rendering de pelvis y ambos muslos en donde se identifican zonas de importante osteopenia (señalado con flechas) en ambos alerones iliacos que correlacionan con los sitios de lesiones líticas valorados en la reconstrucción coronal (4b) (señalado con estrella). Nótese lesión en diáfisis proximal de tibia derecha con alteración en la continuidad de la corteza (señalado con flecha) que muestra densidad sólida en la reconstrucción coronal (4C) (señalado con estrella).

El carcinoma paratiroideo produce manifestaciones hormonales de mayor severidad que otros tumores endócrinos malignos, en comparación con su contraparte benigna el adenoma paratiroides. Dado a esto, es parte de la sospecha clínica al observar casos con hiperparatiroidismo primario severos a los que se les ofrece escisión de la paratiroides afectada y del tejido adyacente. Este procedimiento es el único conocido como tratamiento curativo.

El diagnóstico de carcinoma de paratiroides es difícil de obtener en el análisis histológico inicial y en muchas ocasiones son reportados como tumores benignos de forma incorrecta. Posteriormente, estos tumores producen enfermedad metastásica y este hallazgo es el único criterio inequívoco de malignidad. La evolución del carcinoma de paratiroides es indoloro sin embargo progresivo en los pacientes que muestran sintomatología por una hipercalcemia descontrolada, asociado a recurrencia local y metástasis a distancia en mayor grado que el efecto ocasionado por la carga tumoral frecuentemente después de un periodo libre de enfermedad.

3.4 Presentación clínica

Mientras que el adenoma paratiroideo muestra preponderancia en el paciente femenino, el carcinoma paratiroideo tiene una distribución equitativa entre ambos géneros y la edad de presentación parece mostrar mayor incidencia una de cada antes que el adenoma entre la cuarta y quinta década de la vida^{18,19}.

El carcinoma de paratiroides se presenta de manera más frecuente con

hipercalcemia severa que asociada a hiperparatiroidismo primario, más frecuente en el adenoma paratiroideo. Esto es dado a que existe un nivel mayor de hormona paratiroides. Mientras que síntomas como mareo, náusea, vómito, alteración del estado anímico y pérdida de peso son manifestaciones frecuentes de la hipercalcemia, los pacientes que muestran manifestaciones óseas de enfermedad paratiroidea (osteitis fibrosa quística, resorción subperióstica, cráneo en “sal y pimienta” ausencia de la lámina dura, osteopenia difusa, osteoporosis, dolor óseo y fracturas patológicas) deben de ser sospechosos de carcinoma paratiroideo. En la enfermedad paratiroides benigna, la enfermedad ósea es infrecuente en el mundo occidental; sin embargo, es ampliamente conocido que el hiperparatiroidismo primario se presenta con importante incremento del calcio sérico y lesión a órgano blanco secundario a una larga evolución con la enfermedad. En países con un pobre sistema de salud, infraestructura y acceso a tratamiento médico, la posibilidad de distinguir entre enfermedad maligna y benigna utilizando como herramienta la severidad de los síntomas puede ser complicada.¹⁸

La afección renal de manera concomitante con afección ósea ocurre en aproximadamente el 50% de los carcinomas paratiroides con nefrocalcinosis, reducción de la filtración glomerular y cólico renal. Sin embargo, la presentación asintomática del carcinoma paratiroides se ha reportado en un intervalo del 7 al 46% de los pacientes en estudios previos, lo que hace que los síntomas por hipercalcemia severa e involucro renal sean altamente sugestivos pero no un criterio diagnóstico para el carcinoma paratiroideo. Una lesión cervical como un indicador adicional puede ocurrir en el 15 al 76% de los tumores malignos.^{1, 2}.

4. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En la actualidad, no existe un patrón imagenológico que permita la diferenciación entre el carcinoma paratiroides y otras entidades benignas de la paratiroides en la población mexicana.

5. JUSTIFICACIÓN

El cáncer paratiroideo es un padecimiento de difícil diagnóstico debido a su baja prevalencia e incidencia, además de ser difícil de distinguir entre diferentes patologías como el adenoma atípico o hiperplasia paratiroidea; por lo tanto, la determinación de las características más frecuentes del cáncer paratiroides en un grupo de pacientes en nuestro instituto permite esclarecer las posibilidades diagnósticas.

6. HIPOTESIS

Estudios previos han mostrado que existe una correlación positiva entre las dimensiones de la lesión paratiroidea y el reporte histopatológico de malignidad. Por lo tanto, el resultado de nuestro grupo de pacientes coincidirá con este hallazgo.

7. OBJETIVO

7.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar las características más frecuentes del cáncer paratiroideo en un grupo de pacientes atendidos en el departamento de imagen diagnóstica del INCMNSZ.

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1) Esclarecer la vascularidad por Doppler color de las lesiones paratiroides benignas y malignas .
- 2) Determinar si existe correlación entre las dimensiones de la lesión y el resultado histopatológico (benigno o maligno).
- 3) Determinar si existe correlación entre la hipoecogenicidad o heterogenicidad del patrón ultrasonográfico de la lesión y el resultado histopatológico.
- 4) Determinar diferencias en la captación del radiofármaco MIBI Tc99 de las lesiones paratiroides benignas y malignas. ²⁰

8. DISEÑO DEL ESTUDIO , MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio observacional y prospectivo en el que se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de adenoma paratiroideo y carcinoma paratiroideo en un rango de 5 años del 2007 al 2012 que cursaran con hiperparatiroidismo primario. Se obtuvo una muestra de 153 pacientes.

Se les realizó ultrasonido tiroideo y cadenas cervicales con ultrasonido Siemens y Philips y posteriormente estudio nuclear con sestamibi Tc-99. Para valorar la estructura ósea se realizó una serie ósea y en casos aislados tomografía computada de cuerpo completo con reconstrucción para hueso.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Previo al análisis estadístico se evaluó la normalidad de la distribución de los datos continuos utilizando la prueba de Shapiro-Wilk así como la evaluación de la asimetría y curtosis. Las variables con distribución no normal fueron transformadas a log10 y se revaluó su distribución; las variables que continuaron teniendo una distribución no normal fueron analizadas utilizando las pruebas no paramétricas correspondientes.

Para la evaluación de la diferencia entre el peso de la lesión entre el tipo de lesión así como por su dimensiones se utilizaron las pruebas de U-Man Whitney y Kruskal Wallis.

Para determinar si la prevalencia de carcinoma encontrada en este estudio va de acuerdo con aquella reportada en la literatura se utilizó X^2 para una proporción utilizando el 1% de prevalencia reportado en la población americana. Así mismo para el análisis de la frecuencia de las distintas variables se utilizó X^2 para una proporción tomando en cuenta valores esperados equitativos entre los rubros.

En cuanto a la evaluación de la diferencia de la frecuencia de las características imagenológicas entre los tipos de lesiones se utilizó la prueba de Fisher y X^2 . Los resultados se presentan como porcentajes y número de casos.

10. RESULTADOS

10.1 Frecuencias de las características imagenológicas de la población estudiada.

En total se reclutaron 153 pacientes para este estudio de los cuales 75 (49%) fueron hombres y 78 (51%) fueron mujeres (Figura 8).

Proporción de Mujeres y Hombres Reclutados

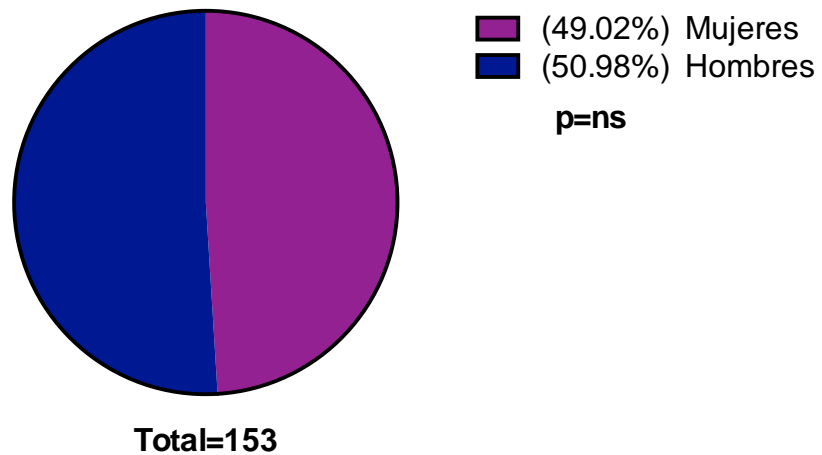


Figura 8. Frecuencia de ambos sexos en el total de la población ; χ^2 para una proporción tomando valores esperados equitativos entre ambos sexos.

10.1.1 Dimensión de la lesión y localización.

De los 153 casos estudiados, 83 casos mostraron una superficie menor a 10mm, mientras que 31 pacientes mostraron una dimensión entre 10-20mm y finalmente 39 mostraron una dimensión por arriba de los 20mm. La dimensión más frecuente en el total de población es aquella menor a 10mm (54.5% de los casos) ($p < 0.001$) (Tabla 1) (Figura 9).

Tabla1. Frecuencias de las características imagenológicas y clínicas de las lesiones en la población total de estudio.			
	Número de Casos	Porcentaje de la población total	p
<i>Diagnóstico Histopatológico</i>			
Adenoma	151	98.7%	<0.001
Carcinoma	2	1.3%	
<i>Dimensión de la lesión</i>			
<10mm	83	54.2%	<0.001
10-20mm	31	20.3%	
>20mm	39	25.5%	
<i>Localización</i>			
LTD superior	31	20.3%	<0.001
LTD inferior	100	65.4%	
LTI inferior	22	14.4%	
<i>Vascularidad</i>			
Nula	20	13.1%	<0.001
Periférica	81	52.9%	
Central	14	9.2%	
Mixtas	38	34.8%	
<i>Ecogenicidad</i>			
Hipoecogénicas	107	69.9%	<0.001

Isoecogénicas	24	15.7%	
Mixta	22	14.4%	
<i>Captación</i>			
Hipercaptante	141	92.2%	<0.001
Hipocaptante	12	7.8%	
<i>Tiempo de captación</i>			
Temprano	28	18.3%	0.001
Temprano y Tardío	113	73.9%	
Tardío	-	-	
<i>Presencia de Osteopenia</i>			
Con osteopenia	153	100%	-
Sin osteopenia	-	-	-
<i>Presencia de tumores pardos</i>			
Con tumores pardos	35	22.9%	<0.001
Sin tumores pardos	118	77.1%	
<i>Presencia de fracturas</i>			
Con fracturas	15	9.8%	<0.001
Sin fracturas	128	90.2%	
Prueba X2 para una proporción tomando en cuenta valores esperador equitativos entre características; LTD, lóbulo tiroideo derecho LTI, lóbulo tiroideo izquierdo			

Frecuencia de la Dimensión de las lesiones del Total de la Población

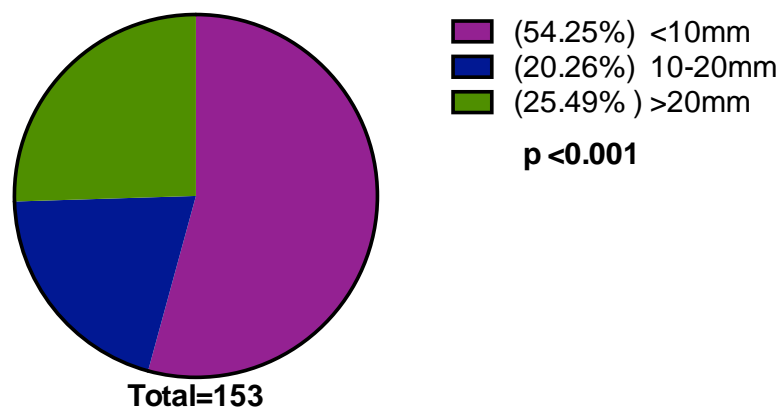


Figura 9. Frecuencia de la dimensión de las lesiones del total de la población ; X^2 para una proporción tomando en cuenta valores esperados equitativos

En cuanto a la localización de las lesiones, se observó una frecuencia significativamente mayor en el LTD inferior en 65.4% de los casos seguida por las lesiones localizadas en LTD superior 20.3% de los casos y finalmente en LTI inferior 14.4% de los pacientes ($p < 0.001$) (Tabla 1) (Figura10) .

Frecuencia de la Localización de las lesiones del Total de la Población

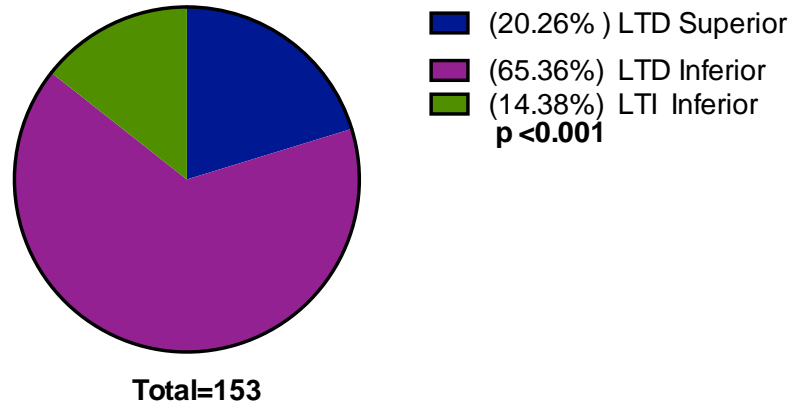


Figura 10. Frecuencia de la localización de las lesiones del total de la población ; χ^2 para una proporción tomando en cuenta valores esperados equitativos ; LTD, lóbulo tiroideo derecho; LTI lóbulo tiroideo izquierdo.

10.1.2 Vascularidad de las lesiones y ecogenicidad.

El tipo de vascularidad de mayor frecuencia en las lesiones de la población total fue la periférica (52.9% de los casos), seguida de la vascularidad mixta (34.8% de los casos) y la nula (13.1%). El tipo de vascularidad menos frecuente fue la central la cual se observó únicamente en 9.2% de los casos ($p < 0.001$) (Tabla 1)(Figura 11).

Frecuencia del Tipo de Vascularidad de las lesiones del Total de la Población

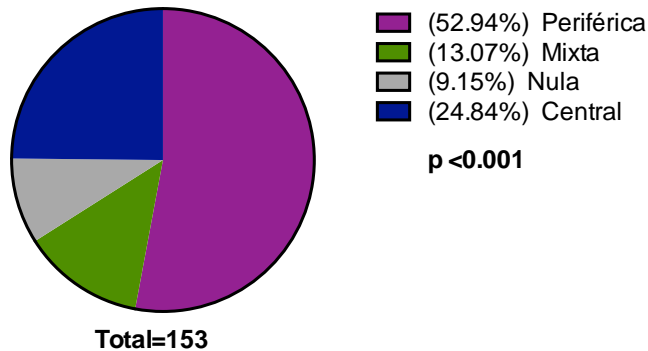


Figura 11. Frecuencia de los distintos tipos de vascularidad las lesiones del total de la población; χ^2 de una proporción tomando en cuenta valores esperados equitativos entre los tipos de vascularidad.

En cuanto a la ecogenicidad se observó una frecuencia significativamente mayor de las lesiones hipoecogénicas (69.9%; $p < 0.001$) que las lesiones isoecogénicas (Tabla 1)(Figura 12) .

Frecuencia de la Ecogenicidad de las lesiones del Total de la Población

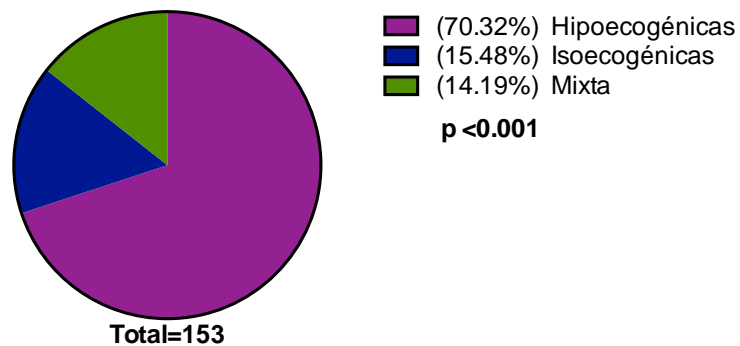


Figura 12. Frecuencia de ecogenicidad de las lesiones del total de la población; χ^2 de una proporción tomando en cuenta valores esperados equitativos entre ecogenicidad.

10.1.3 Características de captación y tiempo de sestamibiTc99

El tipo de captación de sestamibiTC99 en la población total más frecuente fue el hipercaptante el cual estuvo presente en 141 casos (92.2% de la población) mientras que el hipocaptante únicamente se observó en 12 casos (7.8%) ($p < 0.001$) (Figura 13).

Frecuencia de las características de captación de las lesiones del Total de la Población

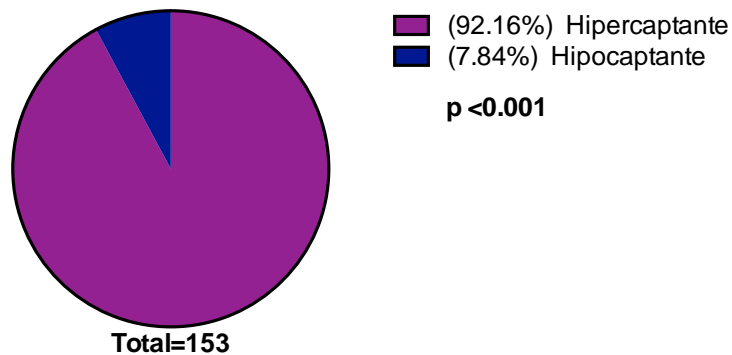


Figura 13. Frecuencia de captación de las lesiones del total de la población; χ^2 de una proporción tomando en cuenta valores esperados equitativos entre los tipos de captación

En cuanto al tiempo de captación de los casos hipercaptantes, se observó que 73.9% de los casos tenían una captación temprana y tardía mientras que 18.3% tuvieron una captación temprana. Interesantemente no se observaron casos con tiempo de captación tardío (Tabla 1) (Figura 14) .

Frecuencia del tiempo de captación de las lesiones hipercaptantes del Total de la población

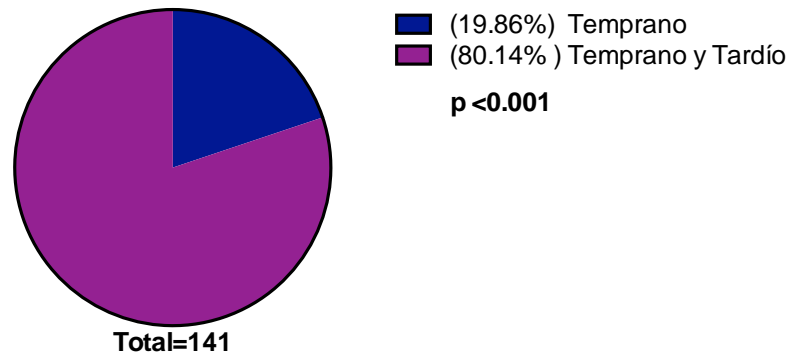


Figura 14. Frecuencia del tiempo de captación de las lesiones hipercaptantes del total de la población; χ^2 de una proporción tomando en cuenta valores esperados equitativos entre los tiempos de captación.

10.1.4 Presencia de tumores pardos, osteopenia y fracturas.

De los 153 casos estudiados se observó que el 100% presentaba osteopenia (Figura15). Interesantemente únicamente 15 casos (9.8%) presentaron fracturas frente a 128 que no mostraron dicho hallazgo (Figura 16). Así mismo se observó una ausencia de tumores pardos en 77.1% de los casos (Tabla 1) (Figura17).

Frecuencia de osteopenia en el Total de la Población

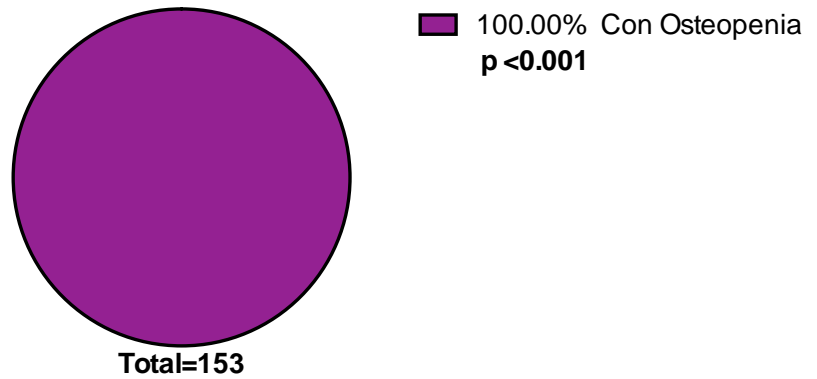


Figura 15. Proporción de la población con o sin osteopenia; χ^2 de una proporción tomando en cuenta valores esperados equitativos entre los tiempos de captación.

Frecuencia de la presencia de Fracturas en el Total de la Población

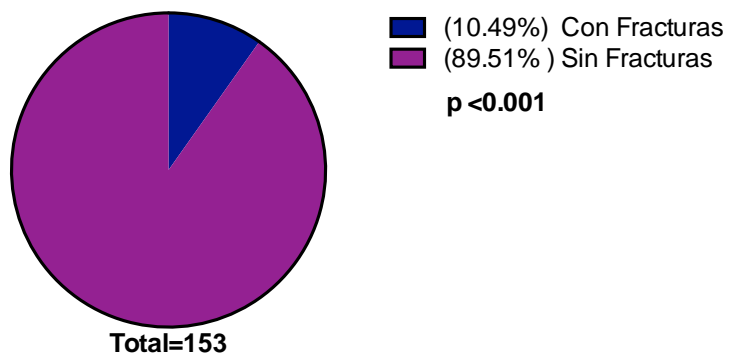


Figura 16. Proporción de la población con o sin fracturas; χ^2 de una proporción tomando en cuenta valores esperados equitativos entre los tiempos de captación.

Frecuencia de la presencia de Tumores Pardos en el Total de la Población

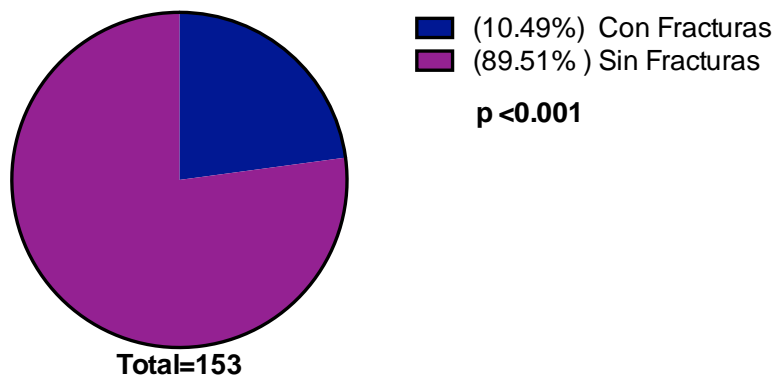


Figura 17. Proporción de la población con o sin tumores pardos; χ^2 de una proporción tomando en cuenta valores esperados equitativos entre los tiempos de captación.

10.2 Análisis de los hallazgos imagenológicas de acuerdo al tipo de lesión

10.2.1 Incidencia de carcinoma paratiroideo en la población estudiada en el departamento de radiología.

En este estudio se observaron dos casos con diagnóstico de carcinoma paratiroideo lo cual representa una incidencia de 1.3% (Figura 18). Lo anterior está en acuerdo a lo reportado en la literatura de la incidencia de esta patología siendo del 1% en población americana y europea.

Incidencia de Carcinoma Paratiroideo en la población estudiada

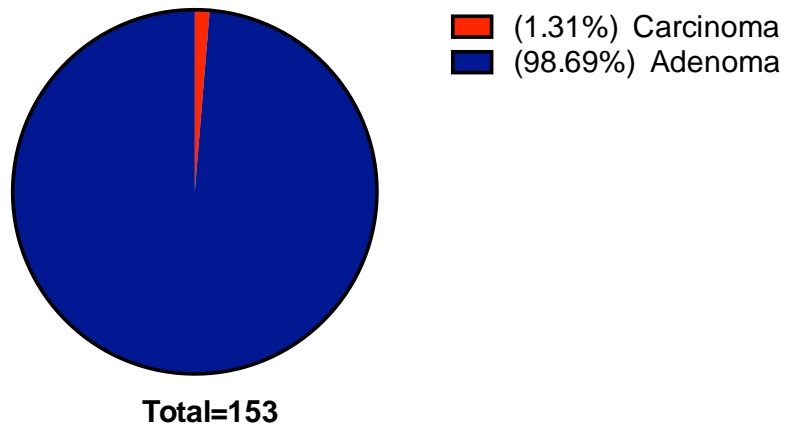


Figura 18. Incidencia de Carcinoma paratiroideo en la población estudiada; χ^2 para una proporción utilizando como valores esperados la incidencia reportada en la literatura para Estados Unidos y Europa.

10.2.2 Dimensión y localización de adenomas y carcinoma

En la población estudiada se encontraron 151 adenomas y 2 carcinomas. Interesantemente se observó que la dimensión entre los tipos de lesiones es significativamente diferente. 100% de las lesiones por carcinoma tuvieron una dimensión por arriba de los 20mm mientras que la mayoría de las lesiones por adenoma (55%) mostraron ser menores a los 10 mm ($p=0.52$) (Figura 19). Así mismo cuando evaluamos la frecuencia de la localización de las lesiones no observamos diferencias significativas por lo cual sugiere que la localización del tumor no representa un potencial hallazgo diferencial imagenológico entre el adenoma y el carcinoma paratiroideo.

Dimensión del tumor de acuerdo al tipo de lesión

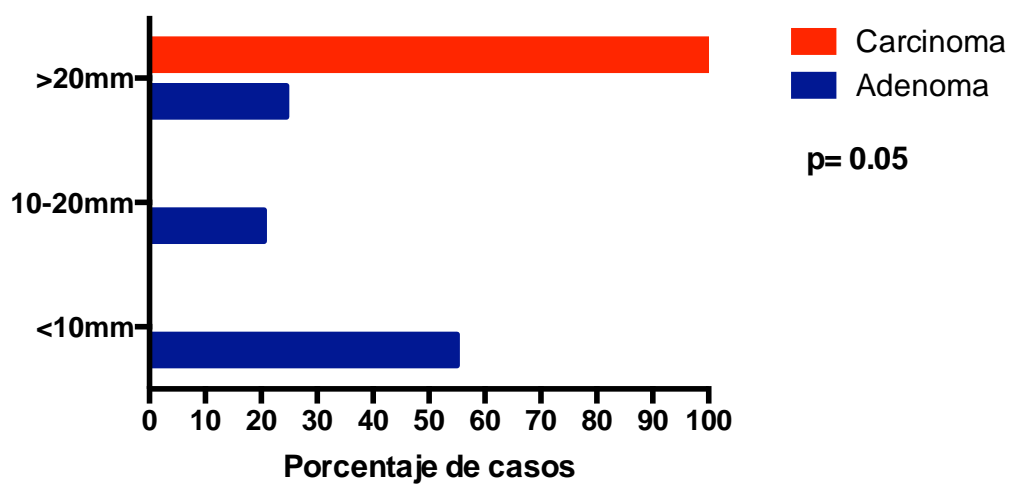


Figura 19. Porcentaje de casos por dimensión del tumor de acuerdo al tipo de lesión; Prueba X^2 tablas 3x2 .

Localización de los tumores de acuerdo al tipo de lesión

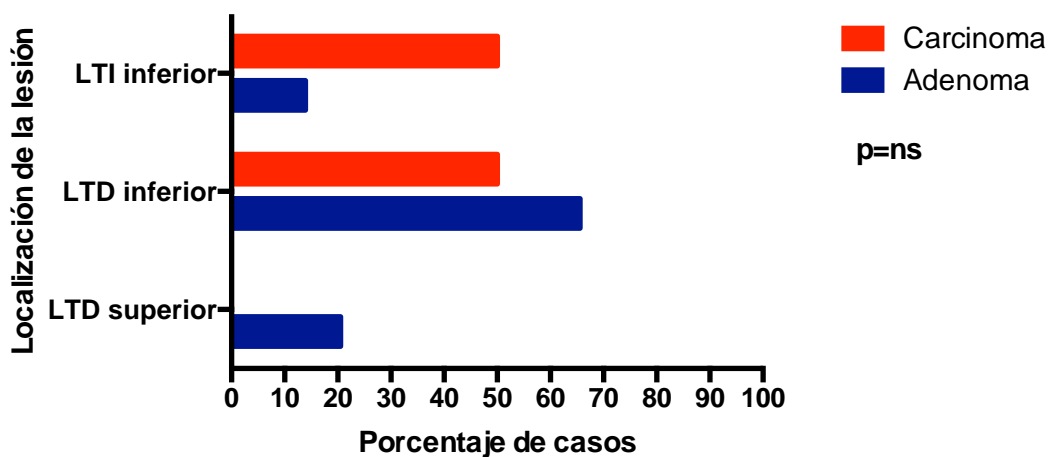


Figura 20. Porcentaje de casos por localización de la lesión del total de adenomas y carcinomas; X^2 cuadros 3x2.

10.2.3 Vascularidad y ecogenicidad de adenoma y carcinoma

A pesar de no haber encontrado una diferencia significativa en la frecuencia de los distintos tipo de vascularización entre los pacientes con adenoma y carcinoma, Se observó que en los pacientes con adenoma la vascularidad periférica fue la más frecuente (52.3% de los casos, n=79) , seguida por la vascularización mixta (25.2 %,n= 38). La vascularización nula se observó en 13.2% (n=20) de los pacientes con adenoma y la central únicamente en 9.3% (n=14) de los pacientes. En cuanto a los pacientes con carcinoma, se observó una vascularización periférica en ambos casos (100%) (Figura 21).

Vascularización de los tumores de acuerdo al tipo de lesión

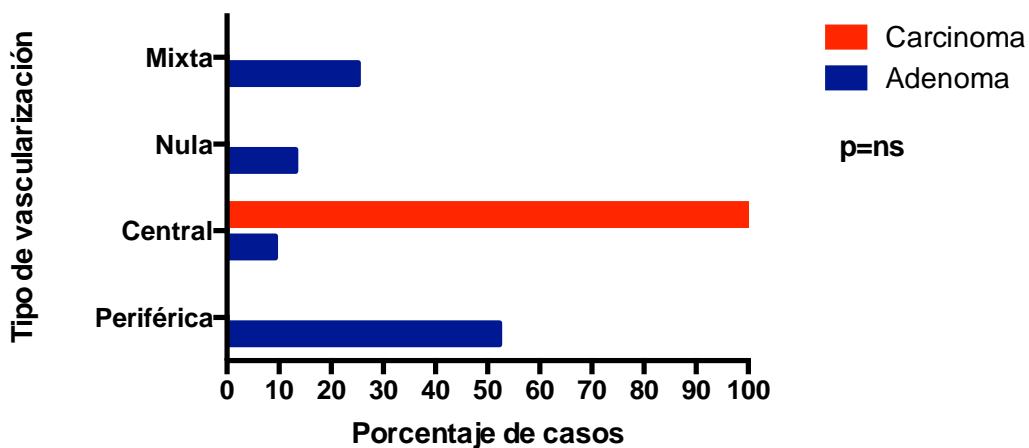


Figura 21. Proporción de pacientes con adenoma y carcinoma por tipo de vascularización; χ^2 tablas 3x2 .

En cuanto a las características ecogénicas de las lesiones por adenoma, se observó que las lesiones hipoecogénicas son las más frecuentes; se encontraron 106 pacientes con lesiones de ésta característica. En los pacientes con carcinoma, hubo una distribución equitativa entre hipoecogenicidad e isoecogenicidad. Es importante mencionar que al igual que la vascularización la ecogenicidad, no alcanzó la significancia estadística (Figura 22).

Ecogenicidad de los tumores de acuerdo al tipo de lesión

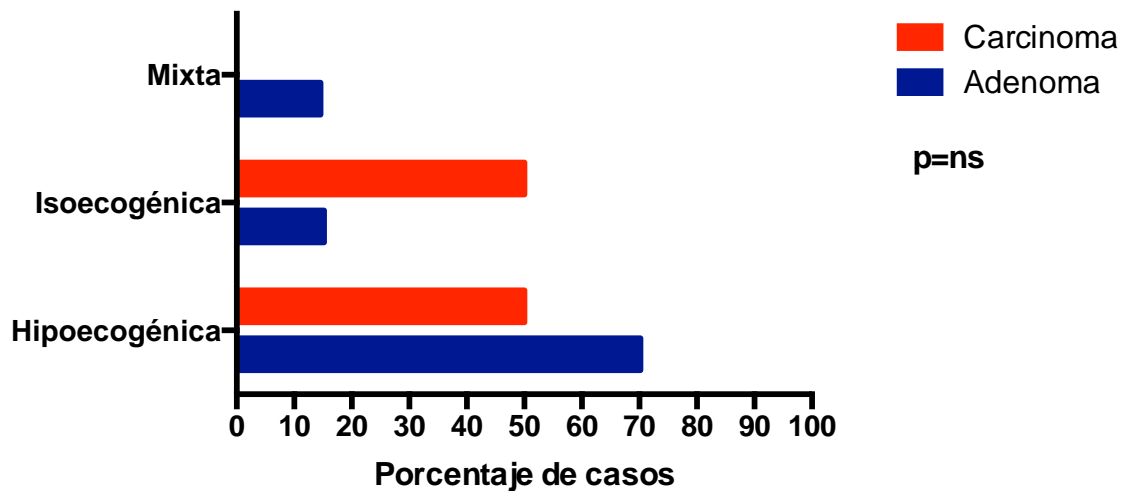


Figura 22. Proporción de pacientes con adenoma y carcinoma por ecogenicidad; χ^2 tablas 3x2 .

10.2.4 Características de captación y tiempo de sestamibiTc99 en adenoma y carcinoma paratiroideo

La forma de captación de sestamibiTc99 no fue significativa entre los casos de ambos tipos de tumores sin embargo, resulta interesante que ambos casos con carcinoma fueron hipercaptantes (100% de los casos). Los pacientes con

adenoma fueron en su mayoría hipercaptantes (92.1%,b=139) a pesar de que se observaron 12 casos hipocaptantes (Figura 23).

Captación de sestamibiTc99 de acuerdo al tipo de lesión

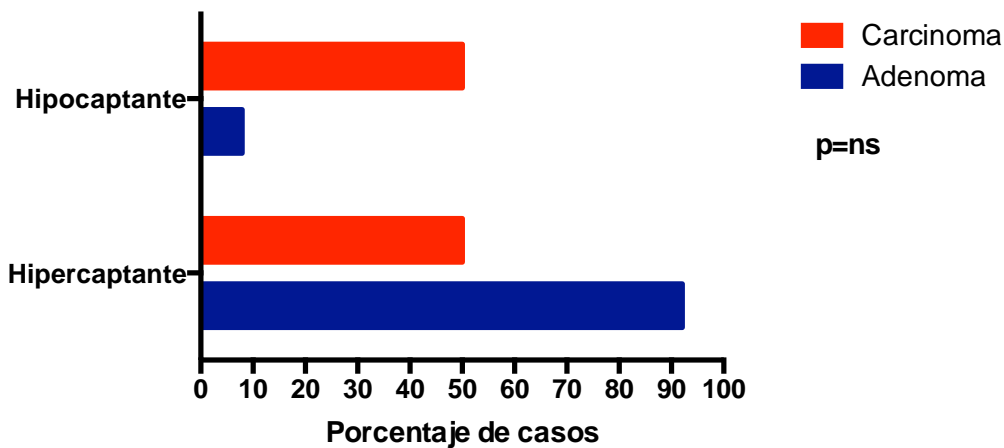


Figura 23. Proporción de pacientes con adenoma y carcinoma por captación de sestamibiTc99; Prueba de exacta Fisher tablas 2x2 .

Del total de las lesiones hipercaptantes (n=141) el 80.6% de los adenomas mostraron tener una captación temprana y tardía mientras que el 19.4% de los casos restantes tuvieron una captación temprana. En cuanto a los pacientes con carcinoma, la distribución entre los tiempos de captación fue equitativa ya que 50% de los casos mostró tener una captación temprana y el 50% restante temprana y tardía (Figura 24).

Tiempo de captación de sestamibiTc99 de acuerdo al tipo de lesión

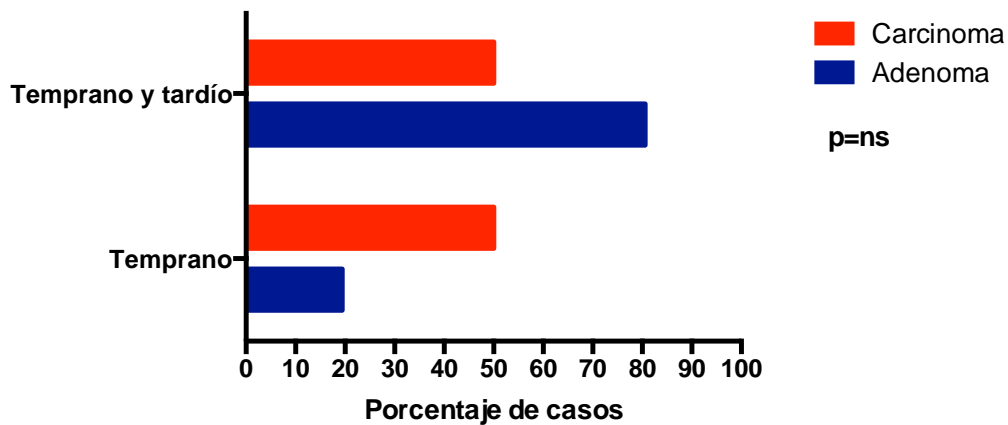


Figura 24. Proporción de pacientes con adenoma y carcinoma por captación de sestamibiTc99; Prueba de exacta Fisher tablas 2x2 .

10.2.5 Presencia de tumores pardos, osteopenia y fracturas en adenomas y carcinomas.

La presencia de tumores pardos fue significativamente mayor en los pacientes con carcinoma al observarse en 100% de los casos mientras que en los pacientes con adenoma se observó en 21.9% de los casos ($p=0.05$)(Figura 25).

Presencia de Tumores pardos de acuerdo al tipo de lesión

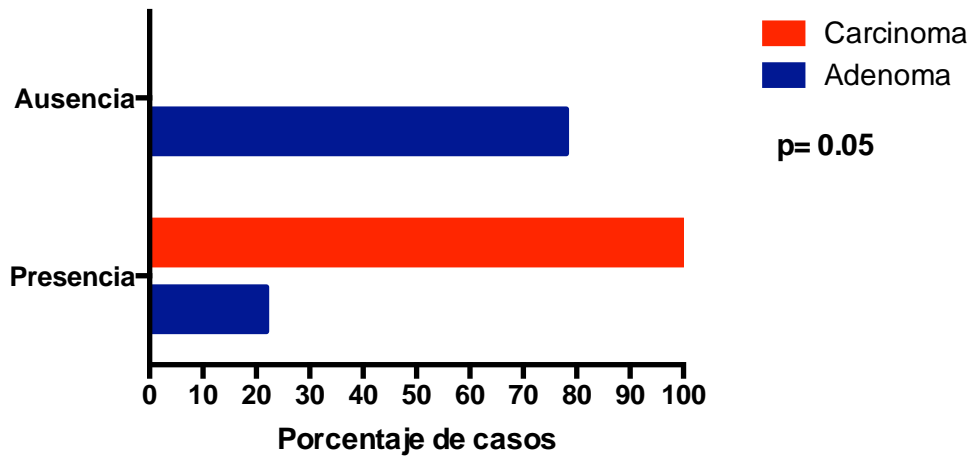


Figura 25. Proporción de pacientes con adenoma y carcinoma con y sin tumores pardos; Prueba de exacta Fisher tablas 2x2 .

Por otro lado la presencia de osteopenia se mantuvo constante en ambos tipos de lesiones (Figura 26). Interesantemente la proporción de los pacientes con carcinoma con fractura fue significativamente mayor que aquella observada en los pacientes con adenoma, 100% y 8.6% respectivamente ($p=0.009$) (Figura 27).

Presencia de Osteopenia de acuerdo al tipo de lesión

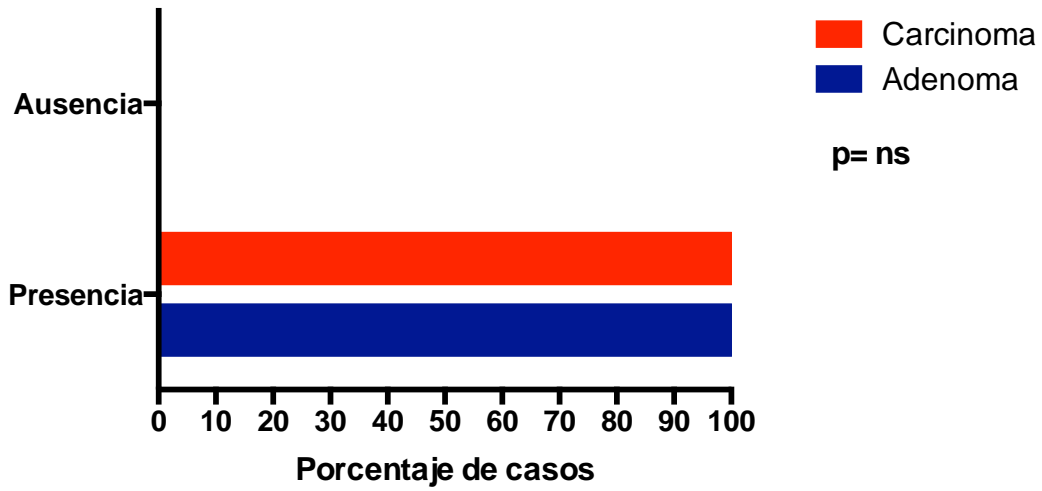


Figura 26. Proporción de pacientes con adenoma y carcinoma con y sin tumores pardos; Prueba de exacta Fisher tablas 2x2 .

Presencia de Fracturas de acuerdo al tipo de lesión

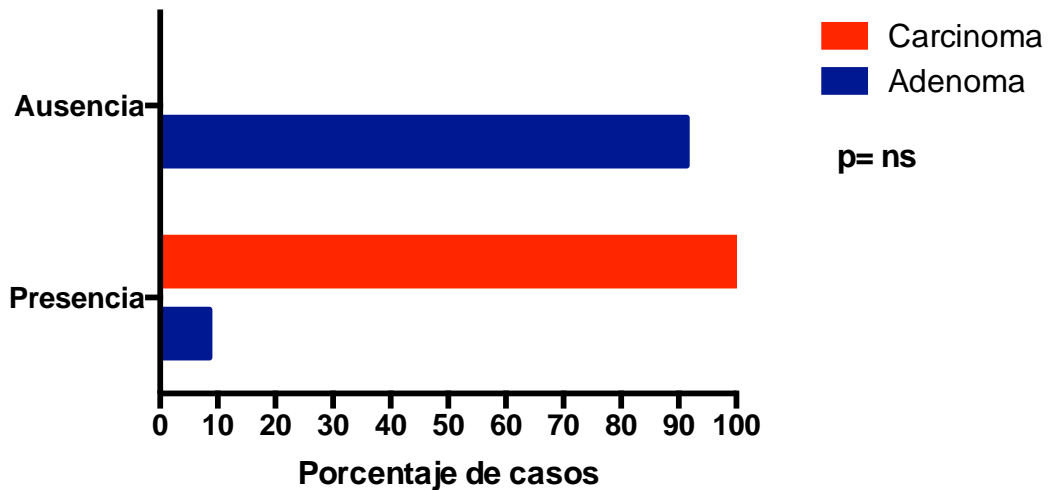


Figura 27. Proporción de pacientes con adenoma y carcinoma con y sin fracturas; Prueba de exacta Fisher tablas 2x2 .

10.2.6 Diferencia del peso del tumor entre lesiones de adenoma y carcinoma

En el análisis de la diferencia del peso del tumor se observó que las lesiones por carcinoma tienen un peso significativamente mayor (5165 ± 435 g) que el peso de las lesiones de adenoma (2411 ± 156 g) ($p=0.045$) (Figura 28).

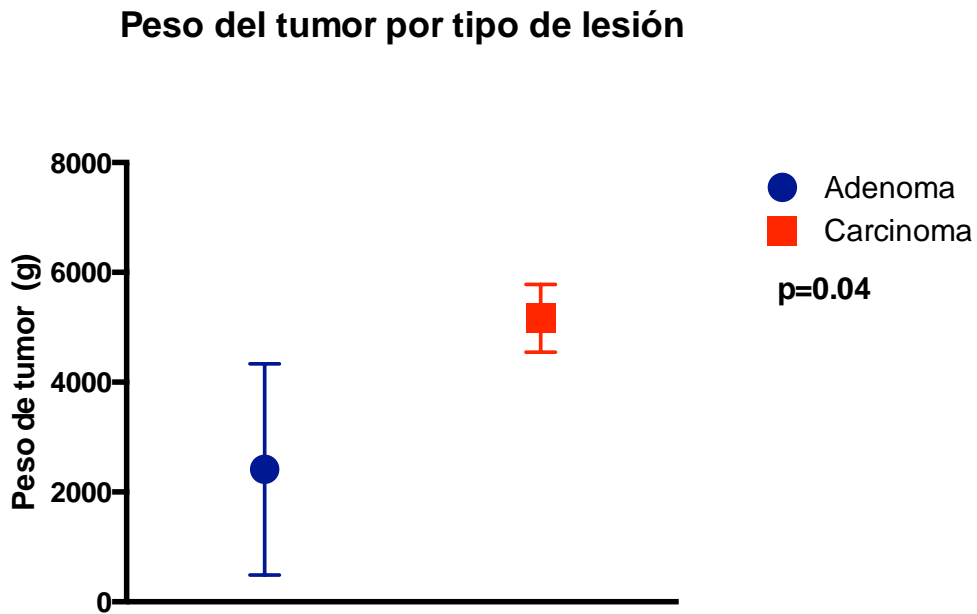


Figura 28. Diferencia del peso de tumor (g) por tipo de lesión; Prueba t de Student para muestras independientes.

11. DISCUSIÓN

En nuestra población encontramos una distribución de género muy similar ya que el 49.02% de los pacientes fueron mujeres y 50.98% fueron hombres.

En los resultados vistos durante este estudio se valoraron múltiples variables imagenológicas que correlacionan con lo reportado en la literatura. En nuestra población encontramos una incidencia de 1.31% de carcinoma paratiroideo lo cual está en acuerdo con la incidencia reportada en otras publicaciones (0.05% a 1.5%). Así mismo es importante mencionar que la incidencia de adenoma paratiroideo en la población reclutada para este estudio fue de 98.9%.

La dimensión de las lesiones por carcinoma fueron significativamente mayores que aquellas observadas en las lesiones por adenoma. Esto puede asociarse a la infiltración de tejidos adyacentes¹¹. Como era de esperarse, el peso del tumor fue significativamente mayor en los pacientes con carcinoma que en los pacientes con adenoma , $5165 \text{ g} \pm 435 \text{ g}$ y $2411 \text{ g} \pm 156 \text{ g}$ respectivamente ($p=0.04$). De acuerdo a lo observado en este estudio, los tumores mayores a 20 mm son sospechosos de carcinoma.

La localización más frecuente de las lesiones paratiroideas en este estudio fue en LTD inferior (65.4%) seguida por la LTD superior (20.3%), de manera interesante ambos casos de carcinoma fueron localizados en el LTD inferior. A pesar de que

no haber alcanzado una frecuencia estadísticamente significativa entre tipos de lesiones, podríamos esperar en casos futuros que la localización del carcinoma paratiroideo sea más frecuente en LTD inferior.

La evaluación de la vascularidad en una lesión, permite la sospecha de malignidad en algunos tipos de tumores mientras que la ecogenicidad habla de la característica del contenido de la lesión. Por lo cual la elucidación de la frecuencia de los distintos patrones de vascularidad y ecogenicidad en el adenoma y carcinoma paratiroideo contribuye a la diferenciación diagnóstica.

En el análisis de la frecuencia de los patrones de vascularidad en el total de nuestra población observamos una frecuencia significativamente mayor de la vascularidad periférica (52.9%) seguida de la mixta (34.8%).

En el análisis categorizado por tipo de lesión observamos que 100% de los casos con carcinoma presentaron vascularidad central mientras que únicamente el 9.3% de los pacientes con adenoma presentaron este tipo de vascularidad. Así mismo es importante mencionar que la vascularidad periférica y mixta son las más frecuentes en la lesión por adenoma paratiroideo lo cual concuerda con lo reportado por Sadhu²¹ en donde encontraron un valor predictivo negativo de 97.6% para la vascularidad periférica en lesiones paratiroideas.

La evaluación de la ecogenicidad en este estudio no mostró ser un hallazgo característico ni diferencial entre los tipos de lesiones ya que la hipoecogenicidad es altamente frecuente en las lesiones paratiroideas.

Por otro lado, la captación de sestamibiTc99 no fue distinta entre tipo de lesión sin embargo, 100% de los casos por carcinoma y 92.1% de los casos por adenoma fueron hipercaptantes lo cual permite establecer que la hipercaptación no es un

hallazgo radiológico diferencial entre el carcinoma y adenoma paratiroideo. Así mismo el tiempo de captación mostró no ser categórico para la sospecha imagenológica de carcinoma.

La presencia de tumores pardos fue significativamente mayor en aquellos pacientes con carcinoma paratiroideo ya que se observaron en 100% de los casos. Este mismo hallazgo se observó únicamente en 21.9% de los casos diagnosticados con adenoma paratiroideo ($p=0.05$). No existen hasta el momento estudios que indiquen que la presencia de tumores pardos sea un marcador de malignidad de los tumores paratiroideos. Sin embargo Obara¹¹ menciona que entre mayor es la extensión y la dimensión de los tumores pardos existe una mayor correlación con el carcinoma paratiroideo.

Finalmente la presencia de osteopenia se observó en todos los casos estudiados. Esto es atribuible a la presencia de HPP en todos los pacientes; la presencia de fracturas se observó principalmente en los grupos con carcinoma sin embargo este hallazgo no fue diferente entre ambos grupos.

Los resultados encontrados en este estudio hace evidente que el diagnóstico diferencial entre el adenoma y el carcinoma paratiroideo requiere de un trabajo multidisciplinario. Por otro lado la presencia de lesiones mayores a 20 mm localizadas en LTD inferior y con vascularidad central deben de levantar sospecha de malignidad durante la exploración de la lesión del profesional de la salud.

12. CONCLUSIONES

El presente estudio demuestra que la incidencia baja de carcinoma puede atribuirse a su complejidad diagnóstica. Sin embargo podemos concluir que dentro de los hallazgos imagenológicos de mayor importancia para la diferenciación entre carcinoma y adenoma paratiroideo en nuestra población de estudio, se encuentran la presencia de tumores por arriba de 20 mm de dimensión, la vascularidad central y localización en LTD inferior.

Así mismo dentro de las limitantes de este estudio se encuentra el número de pacientes con carcinoma incluidos frente al número de pacientes con adenoma.

13. REFERENCIAS

1. Mohebati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid Carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(6):1221-1238. doi:10.1016/j.hoc.2012.08.009.
2. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(2):221-227. doi:10.1016/j.otc.2010.01.001.
3. Salder T. Langman's medical embryology. - NLM Catalog - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101562744>. Published 2012. Accessed October 22, 2015.
4. Gray SW, Skandalakis JE, Akin JT. Embryological considerations of thyroid surgery: developmental anatomy of the thyroid, parathyroids and the recurrent laryngeal nerve. *Am Surg.* 1976;42(9):621-628. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/949130>. Accessed September 1, 2015.
5. Osborn - Harnsberger - Ross - Macdonald Diagnostic and Surgical Imaging Anatomy - Brain - Head and Neck - Spine Amirsys - Amazon.

<http://www.libreriauniverso.it/articolo/46944/1931884293-diagnostic-surgical-imaging-anatomy-brain-head-neck-spine-osborn-harnsberger-ross-macdonald-amirsys-amazon>. Accessed November 6, 2015.

6. Ashkenazi D, Elmalah I, Rakover Y, Luboshitzky R. Concurrent nonfunctioning parathyroid carcinoma and parathyroid adenoma. *Am J Otolaryngol*. 2006;27(3):204-206. doi:10.1016/j.amjoto.2005.01.006.
7. DeLellis RA. Challenging Lesions in the Differential Diagnosis of Endocrine Tumors: Parathyroid Carcinoma. *Endocr Pathol*. 2008;19(4):221-225. doi:10.1007/s12022-008-9050-2.
8. DeLellis RA. Parathyroid carcinoma: an overview. *Adv Anat Pathol*. 2005;12(2):53-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15731573>. Accessed October 22, 2015.
9. Sandelin K, Auer G, Bondeson L, Grimelius L, Farnebo LO. Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. *World J Surg*. 16(4):724-731. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1413841>. Accessed October 22, 2015.
10. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer*. 1973;31(3):600-605. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4693587>. Accessed October 22, 2015.
11. Obara T, Okamoto T, Kanbe M, Iihara M. Functioning parathyroid carcinoma: Clinicopathologic features and rational treatment. *Semin Surg Oncol*. 1997;13(2):134-141. doi:10.1002/(SICI)1098-2388(199703/04)13:2<134::AID-SSU9>3.0.CO;2-A.
12. 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 College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1999;86(3):538-544. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10430265>. Accessed October 22, 2015.
13. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg*. 2006;191(3):418-423. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.10.049.

14. American Institute of Ultrasound in Medicine. Thyroid and parathyroid ultrasound. *Am Inst Ultrasound Med*. 2013;1-11. doi:10.1007/0-387-31056-8_55.
15. Kneeland JB, Krubsack AJ, Lawson TL, et al. Enlarged parathyroid glands: high-resolution local coil MR imaging. *Radiology*. 1987;162(1 Pt 1):143-146. doi:10.1148/radiology.162.1.3786752.
16. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1706-1715. doi:10.2214/AJR.06.0938.
17. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(3):359-372. doi:10.1016/j.otohns.2004.10.005.
18. McClenaghan F, Qureshi YA. Parathyroid cancer. *Gland Surg*. 2015;4(4):329-338. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2015.05.09.
19. Ruan M. Bone Metastasis from Parathyroid Carcinoma Non-avid for 99mTc-MIBI, 99mTc-MDP, and 18F-FDG. *J Nucl Med Radiat Ther*. 2014;05(01). doi:10.4172/2155-9619.1000165.
20. Weinstein LS, Simonds WF. HRPT2, a marker of parathyroid cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(18):1691-1692. doi:10.1056/NEJMp038159.
21. Sidhu PS, Talat N, Patel P, Mulholland NJ, Schulte K-M. Ultrasound features of malignancy in the preoperative diagnosis of parathyroid cancer: a retrospective analysis of parathyroid tumours larger than 15 mm. *Eur Radiol*. 2011;21(9):1865-1873. doi:10.1007/s00330-011-2141-3.