

# Original

## Carcinoma de paratiroides: presentación de tres casos con estudio inmunohistoquímico y análisis del contenido nuclear de DNA

A. Compañ, C. Illueca, P. Soriano, A. Ruiz, J. Ortega, S. Navarro y A. Llombart-Bosch

*Departamentos de Patología y Cirugía, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Facultad de Medicina, Valencia.*

### SUMMARY

*We present three cases of parathyroid carcinoma: two females of 58 and 60 years of age with clinical hyperparathyroidism and a 42-year-old male who died of acute hypercalcemia. Materials and Methods: Protocolized necropsy in one case and parathyroid biopsies in the others. Immunohistochemistry against PTH, Ulex Europaeus, factor VIII antigen and CD31 and cytofluorometry were carried out. Results: In all cases an encapsulated tumor with aneuploidic cells and both capsular and vascular infiltrations were observed without distant metastases. The cytometric results were correlated with the histological findings. Conclusions: The histological diagnosis of parathyroid carcinoma is very difficult in the absence of metastases or recurrences. Both the immunohistochemistry and the cytometric analyses are helpful in the differential diagnosis. **Patología 1997; 30(2): 105-111.***

**Key words:** Parathyroid carcinoma - Immunohistochemistry - Cytometry

### RESUMEN

*Tema del trabajo: Presentamos 3 casos de carcinoma de paratiroides: dos mujeres de 58 y 60 años con diagnóstico de hiperparatiroidismo y un varón de 42 años con crisis brusca hipercalcémica que provocó su muerte. Material y Métodos: Estudio necrópsico protocolizado en un caso y biopsia de paratiroides en los otros dos. Se realizó estudio inmunohistoquímico de parathormona, Ulex Europaeus, antígeno del factor VIII, CD31 y análisis del contenido nuclear de DNA medido por citofotometría. Resultados: En los 3 casos se encontró proliferación celular aparentemente bien encapsulada, con anisocariosis e infiltración capsular y vascular sin metástasis a distancia. El estudio citométrico se correlacionó con los hallazgos histológicos. Conclusiones: Destacan las dificultades diagnósticas histopatológicas del carcinoma de paratiroides en ausencia de metástasis o recidivas. La inmunohistoquímica y el análisis citométrico apoyan el diagnóstico diferencial. **Patología 1997; 30(2): 105-111.***

**Palabras clave:** Carcinoma de paratiroides - Inmunohistoquímica - Citometría

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de paratiroides representa entre el 0,5% y el 4% de los hiperparatiroidismos primarios (HPTP) (1-3). Muestra igual o escasa diferencia en la incidencia según el sexo en contraste con el HPTP benigno, que es más frecuente en mujeres (2-6). La edad media de presentación está entre los 45 y 48 años (2, 6), mientras que los adenomas se presentan en pacientes unos 10 años mayores (2, 4, 5). La clínica acompañante es más grave que en las hiperplasias o adenomas, siendo excepcionales los casos asintomáticos, para los que se considera una agresividad menor (2, 5-12). Los carcinomas de paratiroides recurren en un 61% a 86% de los casos, y presentan metástasis en el 26% a 66% de ellos (por orden de frecuencia: pulmón, 56% a 67%; hueso, 13% a 44%; hígado, 11% a 13%; riñón, 7% a 11%) (6).

El diagnóstico histológico clásico se basa en los criterios de Schantz y Castleman (1), que a veces no son suficientes para establecer un diagnóstico histológico de carcinoma, por lo que sólo puede diagnosticarse por la observación clínica y la presencia de recurrencia o metástasis (13-17).

Para algunos autores el análisis del DNA mediante citometría puede ayudar en el diagnóstico de carcinoma y sobre todo como factor pronóstico (18-22).

El objetivo del presente trabajo es presentar las características clinicopatológicas de 3 casos de carcinoma de paratiroides, y apoyar el diagnóstico morfológico suministrado por datos inmunohistoquímicos y por el estudio de la ploidía tumoral.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Estudio de casos

#### Caso 1

Mujer de 58 años con historia clínica de dolores óseos y articulares de 2 años de evolución sin más síntomas. Refiere la presencia de un nódulo cervical aparecido hace un año. A la exploración se aprecia un nódulo cervical palpable, de 1,5 cm de diámetro, en el polo superior del lóbulo tiroideo izquierdo, duro, que se desplaza con la deglución. En el estudio bioquímico destaca la hipercalcemia (12,2 mg%), la hipofosfatemia (2,1), la PTH aumentada (PTH intacta, 118,8 pg/ml) y hormonas tiroideas normales. Los estudios de imagen demuestran: radiografías óseas prácticamente

normales, con ligera osteoporosis generalizada; gammagrafía de sustracción talio/tecnecio (TI-Tc) positiva, con identificación de un nódulo, probablemente paratiroideo, en el polo superior del lóbulo tiroideo izquierdo. Con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario por posible adenoma paratiroideo se interviene quirúrgicamente, confirmando el diagnóstico de tumoración paratiroidea superior izquierda, encapsulada, que se separa sin dificultad del lóbulo tiroideo. No se observan otros tumores cervicales. El curso postoperatorio es satisfactorio, con regreso de la calcemia a cifras normales, sin aparecer crisis de tetania. En nuestro departamento se recibieron cuatro fragmentos irregulares de 1 a 3 cm de diámetro máximo y 12 g de peso total.

#### Caso 2

Mujer de 60 años con historia clínica de dolores articulares de larga evolución, antecedentes de litiasis renal bilateral, úlcera duodenal tratada médicamente y una crisis de pancreatitis aguda. La exploración cervical es normal. En el estudio bioquímico destacan hipercalcemia (14 mg%) e hipofosfatemia marcadas ( $PO_4=3,1$ ), con aumento de PTH (PTH intacta, 586,8 pg/ml) y hormonas tiroideas normales. El estudio radiográfico óseo muestra osteoporosis, sin otros signos de hiperparatiroidismo. La gammagrafía de sustracción TI-Tc evidencia un acúmulo patológico retroesternal alto (Fig. 1). Con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario se practica una cervicotomía exploradora, realizando paratiroidectomía de tres glándulas, sin hallar tumoración paratiroidea sugestiva de

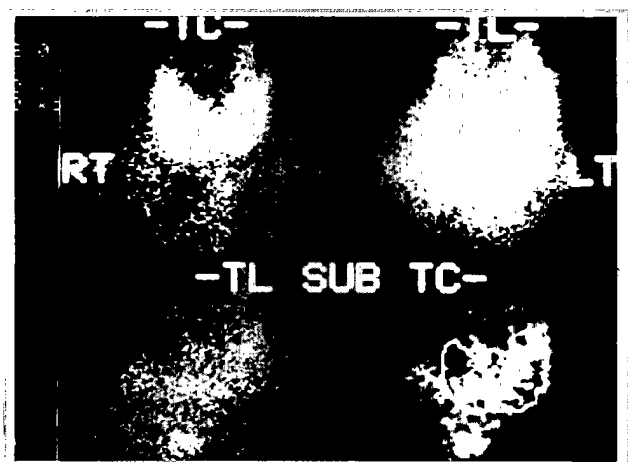
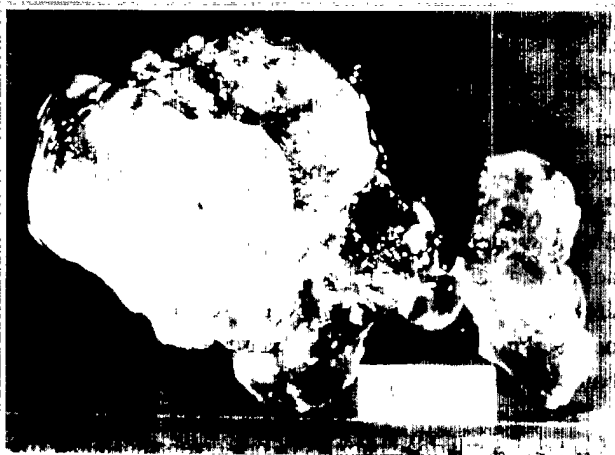


Figura 1. Gammagrafía de sustracción talio-tecnecio del caso 2. Acúmulo patológico por debajo del lóbulo tiroideo derecho.

adenoma. Al año de la intervención, aparece una insuficiencia renal progresiva y otras crisis de pancreatitis aguda. Las cifras de Ca, P y PTH persisten en los valores previos a la intervención, por lo que se decide reintervenir y practicar mediastinotomía en caso necesario. En la reintervención se encuentra tumoración paratiroidea en la celda tímica, que se extirpa a través de la cervicotomía. En el postoperatorio se normalizan las cifras de calcemia. La paciente ha sido seguida durante 5 años, persistiendo su insuficiencia renal aunque sin pancreatitis ni crisis ulcerosas, y con calcemias normales. No existen signos de recidiva tumoral. En nuestro departamento se recibió un nódulo de  $3,5 \times 1,5 \times 2$  cm, de 10 g de peso, bien delimitado y encapsulado, adherido a un pequeño fragmento de tejido muscular.

### Caso 3

Varón de 43 años que acudió a urgencias por presentar un cuadro estuporoso de unos días de evolución y empeoramiento progresivo. Con carácter brusco entró en coma y falleció por parada cardiorrespiratoria. De las pruebas realizadas en el servicio de urgencias sólo destaca una hipercalcemia franca. Se realizó un estudio necrópsico protocolizado en el que se encontró una tumoración paratiroidea derecha de  $8 \times 5$  cm y 50 g de peso, y una hipertrofia de paratiroides izquierdas (Fig. 2). Otros hallazgos autópsicos fueron una hidronefrosis y retracciones cicatriciales de la corteza renal. El estudio histológico demostró nefrocalcinosis y calcificaciones metastásicas en cerebro, pericardio y bazo.



**Figura 2.** Tumoración paratiroidea de  $8 \times 5$  cm localizada en cara externa y superior del lóbulo tiroideo derecho.

### Histopatología

Secciones de las glándulas paratiroides obtenidas por cirugía o mediante necropsia fueron fijadas en formaldehído al 10% e incluidas en parafina. Se realizaron secciones de  $5 \mu$  que se tiñeron con hematoxilina-eosina.

### Inmunohistoquímica

Secciones de  $5 \mu$  parafinadas se sometieron a técnicas inmunohistoquímicas de avidina-biotina-peroxidasa. Como antisueros primarios utilizamos anti-PTH policlonal (1:200, Medac), factor VIII policlonal (1:200, Dako), Ulex Europaeus policlonal (1:500, Dako) y CD31 monoclonal (1:20, Dako). Como revelador de la inmunorreacción utilizamos 3-3' diaminobencidina (Sigma).

### Citometría

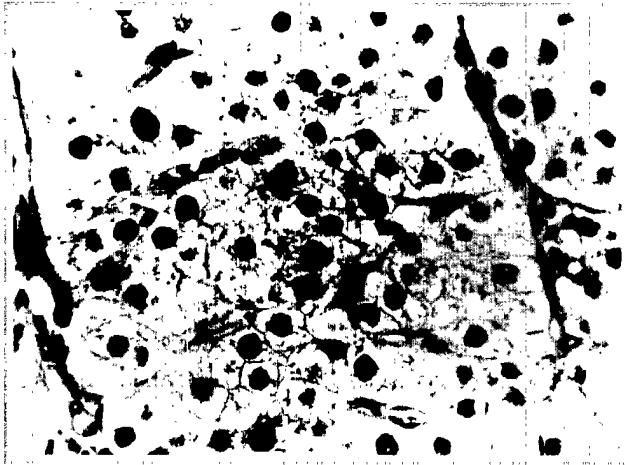
Seleccionamos material incluido en parafina de los 3 casos y realizamos cortes de  $5 \mu$  que teñimos con Feulgen. Utilizamos un microespectrofotómetro modelo O1 de Carl-Zeiss, conectado a un microordenador PDP-11 modelo DEC-LAB/Q3, que nos determinó la cantidad de ADN, midiéndose 200 núcleos (escogidos de las zonas mejor conservadas). Además, en cada caso se midieron 50 linfocitos que sirvieron de patrón de referencia interno. La longitud de onda empleada fue de 560 nm.

### RESULTADOS

El estudio histológico de las piezas quirúrgicas y del material necrópsico halló lo siguiente:

#### Caso 1

Se analizaron los cuatro fragmentos remitidos. Microscópicamente se apreciaba tejido neoplásico en apariencia encapsulado, constituido por células cuboideas que crecían formando nidos, trabéculas y folículos. Las células tumorales, de hábito cuboideo, citoplasma claro, levemente oxifílico, con núcleo redondeado, presentaban evidente anisocariosis y macronúcleolos (Fig. 3). No se observaban mitosis. La tumoración presentaba grandes áreas hemorrágicas que rodeaban los nidos tumorales o formaban dentro de ellos pequeños quistes. Las zonas de hemorragia antigua eran sus-



**Figura 3.** Patrón trabecular con evidente anisocariosis, binucleación y macronucleolos.



**Figura 5.** Infiltración vascular por neoformación paratiroidea.



**Figura 4.** Infiltración capsular por celularidad paratiroidea neoplásica.

tituidas por colágena, y en ellas persistían macrófagos con pigmento hemosiderínico. En el centro de los nidos tumorales se observaban focos de necrosis. Existía un componente conectivo de sostén que constituía gruesos tractos fibrosos. El análisis

minucioso de todas las secciones evidenció focos neoplásicos que infiltraban la cápsula y los vasos (Figs. 4 y 5).

### Caso 2

Histológicamente, se trataba de un tumor aparentemente rodeado en su totalidad de una cubierta fibrosa y constituido por una población celular que adoptaba un patrón de crecimiento trabecular. Elementos de mediano tamaño y citoplasma claro con núcleo redondeado de cromatina finamente granular caracterizaban las células neoplásicas. En numerosos campos dichas células presentaban evidente anisocariosis y fenómenos de binucleación. No hay mitosis, macronucleolos ni necrosis. Pequeños grupos celulares infiltraban la cápsula fibrosa periférica. Asimismo, en el tejido muscular periférico de la tumoración se apreciaron impactos tumorales.

### Caso 3

El análisis histológico de la tumoración paratiroidea obtenida del estudio necrópsico mostró una neoplasia delimitada por una gruesa cápsula fibrosa y constituida por células de hábito epitelial, cuboideas, con citoplasma oxífilo, que adoptaban un patrón folicular. Existían además amplias áreas con necrosis coagulativa. No se observaban mitosis ni macronucleolos. Grupos celulares neoplásicos infiltraban la cápsula fibrosa y vasos venosos próximos a ella.

El análisis inmunohistoquímico de los 3 casos evidenció que la celularidad neoplásica presentaba una alta expresión citoplásmica de PTH, revelando su naturaleza paratiroidea (Fig. 6). Dicho marcado fue especialmente útil para



**Figura 6.** Anti-PTH policlonal (1:200, Medac) que marca la mayor parte de la celularidad neoplásica demostrando su origen paratiroideo.

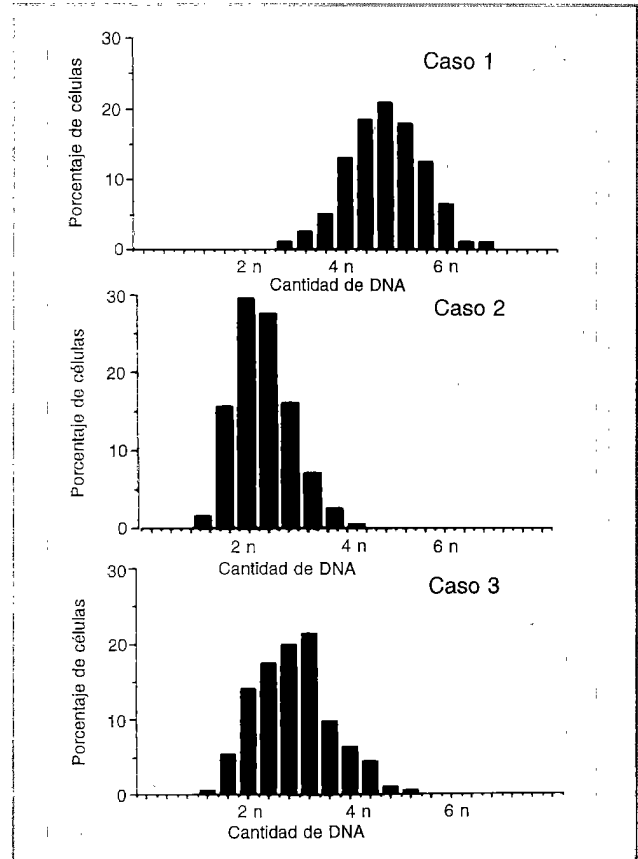
la detección de focos neoplásicos en el interior de la cápsula fibrosa y vasos venosos.

Marcadores alternativos como el antígeno del factor VIII, CD31 o Ulex Europaeus se detectaron en el endotelio de los vasos, lo que permitió también una rápida y fácil observación de los acúmulos neoplásicos vasculares.

El análisis por citofotometría demostró en el caso 1 una única población cuyo contenido de DNA fue hipertetraploide (2,5). En el caso 2, una única población presentó contenido de DNA diploide (1,1). En el caso 3 se observó una única población cuyo contenido de DNA fue hipertriploide (1,7); la capacidad proliferativa fue escasa (Fig. 7).

**DISCUSIÓN**

El diagnóstico de carcinoma de paratiroides es difícil. Clínicamente, el 50% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario son asintomáticos, y tan sólo un 0,5% a 4% de los hiperparatiroidismos se deben a carcinoma. Cuando la causa del hiperparatiroidismo primario es un carcinoma, la clínica es más grave y los casos asintomáticos, raros (2, 5, 7-12). Valores muy elevados de calcio sérico (15 mg%; normales: 8,1-10,5 mg%) y de paratohormona (10,2 veces los valores normales para los carcinomas frente a 2,8 veces los normales en las lesiones benignas; valores normales de PTH intacta: 0-55 pg/ml), masa cervical palpable, parálisis de cuerdas vocales, presentación clínica grave y recurrencia del hiperparatiroidismo al poco tiempo de la cirugía son características clínicas sugestivas de carcinoma (4, 5, 10-12, 23-26). Para Wynne (26) la incidencia de enfermedad



**Figura 7.** Análisis del contenido nuclear de DNA por citometría: caso 1 con una única población hipertetraploide (cantidad de DNA 2,5), caso 2 con una única población diploide (cantidad de DNA 1,1), y caso 3 con una única población hipertriploide (cantidad de DNA 1,7).

renal y ósea está aumentada (56% presentan nefrolitiasis, 84% insuficiencia renal, 91% afectación ósea y 53% afectación renal y ósea), por lo que considera a la presentación conjunta de afectación renal y ósea como una importante característica del carcinoma de paratiroides. Wang (2) también opina que hay características clínicas más prominentes en el carcinoma que en lesiones benignas (64% tienen cálculos renales y 39%, afectación ósea). Y lo mismo Levin (14), para el que los pacientes con carcinoma tienen la frecuencia más alta de enfermedad renal y ósea combinada (50% frente al 14% en adenomas atípicos y 15% en adenomas típicos). En los pacientes en los que se palpó inicialmente el cuello se encuentra una masa entre el 22% y 45% de los casos (2, 26). Para Echenique Elizondo (12) no existe ningún cuadro clínico específico y diferenciador del carcinoma de paratiroides en relación con otros procesos determinantes de hiperparatiroidismo primario. La afectación suele ser uniglandular, generalmente de crecimiento

lento (tanto en evolución natural como en el caso de recidiva), si bien pueden existir periodos de aceleración en su progresión, y la recidiva local suele ser lo más habitual. Tras una primera cirugía, un 60% de los pacientes requirieron ser intervenidos una o varias veces (26). La supervivencia a los 5 años está entre el 44% y el 69% (5, 26), con una media postcirugía de 7,6 años (1-22 años) (2). Una actuación quirúrgica agresiva inicial (resección del tumor más tiroidectomía uni o bilateral) influye positivamente disminuyendo la tasa de recurrencias locales y sistémicas, y prolonga la supervivencia (19, 25). Otros autores indican además que las repetidas resecciones de las recidivas influyen positivamente en el mayor tiempo de supervivencia (27). Macroscópicamente, en las series de Schantz y Castleman (1), los carcinomas tienen un peso medio de 12 g (entre 0,8 y 42,4 g), con unas dimensiones medias de 3,3 cm (entre 1,3 y 6,2 cm). Los adenomas en pacientes con osteítis fibrosa quística tienen un peso promedio de 10 g, y en los pacientes sin enfermedad radiográfica, 1,3 g (28). La ecografía, la tomografía axial computarizada (TAC), la gammagrafía de sustracción talio/tecnecio y la resonancia nuclear magnética son útiles para la localización del tejido paratiroideo anormal.

En nuestro caso 1 la clínica no fue muy florida, refiriendo dolores óseos y articulares de 2 años de evolución. Sí es destacable la presencia de un nódulo duro, palpable en el polo superior del lóbulo tiroideo izquierdo y que se positivó con la gammagrafía de sustracción talio/tecnecio. En el caso 2 se evidencia una clínica florida y una mayor hipercalcemia (14 mg%) con una PTH muy por encima de los valores normales (586,8 pg/ml). El caso 3 debutó con una crisis paratiroidea que condujo al paciente a la muerte. En los hallazgos autopsícos se encontró una tumoración cervical detectable con la simple exploración visual del cuello. En estos 3 casos se pone de manifiesto la clínica grave, las altas concentraciones de calcio sérico y de PTH, y en dos de ellos la masa palpable en el cuello.

El diagnóstico histológico se basa en los criterios de Schantz y Castleman (1): patrón trabecular, densas bandas fibrosas, presencia de figuras mitóticas, invasión capsular y vascular. La dificultad del diagnóstico en algunos casos radica en que pueden verse bandas fibrosas en adenomas e hiperplasias, que figuras mitóticas no indican necesariamente malignidad, y que la infiltración capsular y vascular puede pasar desapercibida si no se realiza un estudio muy minucioso. Para Bondeson (31) sólo la infiltración extraglandular de tiroides, músculo, nervios o grandes vasos se acepta como evidencia histológica de malignidad. Para este autor la fibrosis, la necrosis, la atipia nuclear (especial-

mente macronucleolo) y la mitosis son significativamente más frecuentes en los carcinomas que en las lesiones benignas. Chan y Tsang (29) proponen unos criterios para el diagnóstico de carcinoma:

- Criterios absolutos de malignidad: invasión de los tejidos circundantes, como tiroides, esófago, nervios y partes blandas o metástasis regional o a distancia.
- Características asociadas con malignidad. Al menos deben estar presentes dos de las siguientes:
  - 1) Invasión capsular.
  - 2) Invasión vascular.
  - 3) Más de 5 figuras mitóticas por 10 campos de gran aumento.
  - 4) Anchas bandas fibrosas intratumorales.
  - 5) Necrosis tumoral por coagulación.
  - 6) Crecimiento difuso de células pequeñas.
  - 7) Atipia celular (variabilidad en tamaño y forma nuclear, hipercromasia y macronucleolo).

De nuestros 3 casos, el único que presenta criterios absolutos de malignidad es el segundo, que infiltra tejido muscular vecino. En los otros dos se observan algunas características asociadas con malignidad: atipia celular (anisocariosis y macronucleolo), necrosis e invasión capsular y vascular en el caso 1; y necrosis e infiltración capsular y vascular en el 3. Por lo tanto, y según los criterios de Chan (29), los 3 casos pueden considerarse carcinomas.

La detección de péptidos es valiosa para establecer el origen de algunas neoplasias, como es el caso de las neoplasias tiroideas (tiroglobulina) y prostáticas (PSA). La demostración inmunohistoquímica de parathormona es muy útil para establecer el origen de las neoplasias paratiroideas, sobre todo cuando éstas no son funcionantes. El uso de marcadores endoteliales es valioso para delimitar geográficamente estructuras vasculares que denoten la presencia de embolización tumoral.

En nuestros casos la PTH nos confirmó el origen paratiroideo del tumor, y los marcadores endoteliales, junto con la PTH, pusieron de manifiesto la infiltración capsular, vascular y de los tejidos vecinos.

Revisando la bibliografía encontramos que el contenido nuclear de DNA en carcinomas exhibe índices que sobrepasan el rango normal en un porcentaje que varía según los autores, existiendo una diferencia significativa con las lesiones benignas (18, 20). Obara (21, 30) establece que la aneuploidía se asocia a mayor agresividad; que es útil para el diagnóstico en pacientes con HPTP no familiar; que la ausencia de aneuploidía no es una garantía de benignidad, y que los tumores histológicamente benignos con aneu-

ploidía pueden ser premalignos y debe hacerse un seguimiento por un largo periodo de tiempo. Para August (22) la citometría de flujo en pacientes con carcinoma de paratiroides puede ayudar a establecer un pronóstico que es peor en los aneuploides. Bondeson (31) encuentra una correlación positiva entre citometría por imagen y unas variables histológicas más frecuentes en carcinomas (fibrosis, necrosis, atipia nuclear, especialmente macronúcleo, y figuras mitóticas). La citometría es útil para distinguir entre carcinoma y lesiones benignas; sin embargo, no hay diferencias en cuanto a la ploidía y la textura nuclear que permitan distinguir entre adenoma e hiperplasia (32).

Realizamos estudio citofotométrico de los 3 casos, y encontramos que guarda una correlación con la agresividad histológica del tumor. Así, en el caso 1, que fue el de mayor agresividad histológica, se observó un contenido de DNA hipertetraploide, y en el caso 2, de comportamiento histológico menos agresivo, el contenido de DNA fue diploide.

Finalmente, consideramos importante destacar las dificultades diagnósticas histopatológicas del carcinoma de paratiroides en ausencia de metástasis o recidivas, si bien la inmunohistoquímica y el análisis citométrico pueden ayudar en el diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Schantz, A., Castleman, B. *Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases.* Cancer 1973; 31: 600-605.
- Wang, C., Gaz, R.D. *Natural history of parathyroid carcinoma.* Am J Surg 1985; 149: 522-527.
- Obara, T., Fujimoto, Y. *Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: An update and review.* World J Surg 1991; 15: 738-744.
- Holmes, E.C., Morton, D.L., Ketcham, A.S. *Parathyroid carcinoma. A collective review.* Ann Surg 1969; 169: 631-640.
- Shane, E., Bilezikian, J.P. *Parathyroid carcinoma. A review of 62 patients.* Endocr Rev 1982; 3: 218-226.
- Vetto, J.T., Brennan, M.F., Woodruff, J., Burt, M. *Parathyroid carcinoma: Diagnosis and clinical history.* Surgery 1993; 114(5): 882-892.
- Aldinger, K.A., Hickey, R.C., Ibáñez, M.L., Samaan, N.A. *Parathyroid carcinoma. A clinical study of seven cases of functioning and two cases of nonfunctioning parathyroid cancer.* Cancer 1982; 49: 388-397.
- Pachter, M.R., Lattes, R. *Uncommon mediastinal tumors. Report of two parathyroid adenomas, one nonfunctional parathyroid carcinoma and one "bronchial-type adenoma".* Dis Chest 1963; 43: 519-528.
- Sieracki, J.C., Horn, R.C., Jr. *Nonfunctional carcinoma of the parathyroid.* Cancer 1960; 13: 502-506.
- Jarman, W.T., Myers, R.T., Marshall, R.B. *Carcinoma of the parathyroid.* Arch Surg 1978; 113: 123-125.
- Fujimoto, Y., Obara, T., Ito, Y., Kanazawa, K., Aiyoshi, Y., Nobori, M. *Surgical treatment of ten cases of parathyroid carcinoma: Importance of an initial in bloc tumor resection.* World J Surg 1984; 8: 392-400.
- Echenique Elizondo, M., Martínez de Lizardy, J., Amondarain Arratibel, J.A., Lirón de Robles, C., Santos Zarza, J.M. *Carcinoma de paratiroides.* Cir Esp 1993; 54(5): 470-472.
- McKeown, P.P., McGarity, W.C., Sewell, C.W. *Carcinoma of the parathyroid gland: Is it overdiagnosed?* Am J Surg 1984; 147: 292.
- Levin, K.E., Galante, M., Clark, O.H. *Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia.* Surgery 1987; 101: 649-660.
- Trigonis, C., Cedermak, B., Willems, J., Hambergor, B., Granberg, P.O. *Parathyroid carcinoma: Problems in diagnosis and treatment.* Clin Oncol 1984; 10: 11.
- Anderson, B.J., Sumaan, N.A., Vassilopoulou-Sellin, R., Ordóñez, N.G., Hickey, R.C. *Parathyroid carcinoma, features and difficulties in diagnosis and management.* Surgery 1983; 94: 906.
- Mattei, J.F., Audiffret, J., Henri, J.F., Roux, H. *Cancer des paratiroides.* Revue du Rhumatisme 1988; 55: 519.
- Shenton, B.K., Ellis, H., Johnston, I.D., Farndon, J.R. *DNA analysis and parathyroid pathology.* World J Surg 1990; 14(3): 296-302.
- Sandelin, K., Auer, G., Bondeson, L., Grimelius, L., Farnebo, L.O. *Prognostic factor in parathyroid cancer: A review of 95 cases.* World J Surg 1992; 16(4): 724-731.
- Howard, S., Anderson, C., Diels, W., Gerres, K., García, B. *Nuclear DNA density of parathyroid lesions.* Pathol Res Pract 1992; 188(4-5): 497-499.
- Obara, T., Fujimoto, Y., Hirayama, A. y cols. *Flow cytometric DNA analysis of parathyroid tumor with special reference to its diagnostic and prognostic value in parathyroid carcinoma.* Cancer 1990; 65: 1789-1793.
- August, D.A., Flynn, S.D., Jones, M.A., Bagwell, C.B., Kinder, B.K. *Parathyroid carcinoma: The relationship of nuclear DNA content to clinical outcome.* Surgery 1993; 113(3): 290-296.
- Cohn, K., Silverman, M., Corrado, J., Sedgewick, C. *Parathyroid carcinoma. The Lahey Clinic experience.* Surgery 1985; 98: 1095-1100.
- Van Heerden, J.A., Weiland, L.H., ReMine, H., Walls, J.T., Purnell, D.C. *Cancer of the parathyroid glands.* Arch Surg 1979; 114: 475-480.
- Shortell, C.K., Andrus, C.H., Phillips, C.E., Jr., Schwartz, S.I. *Carcinoma of the parathyroid gland: A 30 year experience.* Surgery 1991; 110(4): 704-708.
- Wynne, A.G., van Heerden, J., Carney, J.A., Fitzpatrick, L.A. *Parathyroid carcinoma: Clinical and pathologic features in 43 patients.* Medicine (Baltimore) 1992; 71(4): 197-205.
- Hakain, A.G., Esselstyn, C.B. Jr. *Parathyroid carcinoma: 50-year experience at the Cleveland Clinic Foundation.* Cleve Clin J Med 1993; 60(4): 331-335.
- Castleman, B., Roth, S.I. En: Tumors of the parathyroid glands. Atlas of tumor pathology, 2nd series. Armed Forces Institute of Pathology, Washington 1978; 2.
- Chan, J.K., Tsang, Y.W. *Endocrine malignancies that may mimic benign lesions.* Semin Diagn Pathol 1995; 12(1): 45-63.
- Obara, T., Fujimoto, Y., Kanaji, Y. y cols. *Flow cytometric DNA analysis of parathyroid tumors.* Cancer 1990; 6: 1555-1562.
- Bondeson, L., Sandelin, K., Grimelius, L. *Histopathological variables and DNA cytometry in parathyroid carcinoma.* Am J Surg Pathol 1993; 17(8): 820-829.
- Galera-Ruiz, H., Galera-Davidson, H., Miguel-Rodríguez, M. y cols. *Value of ploidy pattern and nuclear texture in the diagnosis of primary hyperparathyroidism.* Anal Quant Cyt Hist 1996; 18(1): 35-42.