

유두상 갑상선암이 동반된 부갑상선암 1예

건양대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실¹

염윤식 · 이명준 · 임현우 · 박정호 · 김성태 · 이유미 · 양동주 · 조윤주 · 박문일¹ · 이강우
박근용 · 임동미 · 김병준

A Case of Coexistence of Parathyroid and Papillary Thyroid Carcinoma

Yoon-Shick Yom, Myung-Jun Lee, Hyun-Woo Lim, Jeong-Ho Park, Sung-Tae Kim,
Yu-Mi Lee, Dong-Ju Yang, Youn-Zoo Cho, Moon-Il Park¹, Kang-Woo Lee,
Keun-Young Park, Dong-Mee Lim, Byung Joon Kim

Department of Internal Medicine, Pathology¹, Konyang University Hospital College of Medicine

ABSTRACT

Primary hyperparathyroidism is usually caused by a parathyroid adenoma, occasionally by primary parathyroid hyperplasia and rarely by parathyroid carcinoma. Coincidental occurrence of thyroid carcinoma in parathyroid adenoma is not uncommon, but synchronous parathyroid and thyroid carcinoma is extremely rare. Here, we describe a case of synchronous parathyroid carcinoma and papillary thyroid carcinoma.

A 68-year-old female with no history of neck irradiation presented with hyperparathyroidism by parathyroid mass that was observed during the treatment of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. During the preoperative evaluation thyroid nodules were also observed. Therefore, she underwent surgery at Konyang University Hospital and was diagnosed with coexisting parathyroid and papillary thyroid carcinoma. (**J Korean Endocr Soc 25:61-67, 2010**)

Key Words: Papillary thyroid carcinoma, Parathyroid carcinoma, Synchronous

서 론

원발성 부갑상선 기능항진증은 내분비 질환 중에서 세 번째로 흔한 질병이다[1]. 그 원인을 병리학적으로 나누어 보면 부갑상선 단일 선종에 의한 경우가 89%, 다발성 부갑상선 증식에 의한 경우가 6% 그리고 부갑상선암에 의한 경우가 0.5~4% 정도이다[2].

부갑상선암의 원인에 대해 명확하게 밝혀지지는 않았지만 두경부의 방사선 치료나 피폭이 병인으로 거론되어 왔으며[3] 최근에는 분자유전학적 연구에 의해 HRPT2 (CDC73 이라고도 불림) 유전자 변이가 그 병인으로 알려지고 있다[4]. 이를 뒷받침하는 한 연구에서는 4명의 부갑상선암 환

자 중 4명 모두에게서 HRPT2 변이가 발견되었고, 또 다른 연구에서는 15명의 부갑상선암 환자 중 10명으로부터 HRPT2 mutation이 확인되었다[5].

하지만 부갑상선암과 갑상선암이 동반된 경우는 매우 드문 경우며 해외에서는 4예[6-8]가 있으며, 국내에서는 외과 분야에서 2예를 같이 보고[9]한 경우가 있을 뿐이다.

저자들은 폐쇄성세기관지염기질화폐렴(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, BOOP) 치료 중 발견된 유두상 갑상선암이 동반된 부갑상선암을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김 ○ 자, 68세 여자

주 소: 1개월 전부터 시작된 전신무력감 및 쉽게 피곤해짐

현병력: 2개월 전부터 호흡곤란 증상 있어 호흡기 내과에

접수일자: 2009년 9월 8일
통과일자: 2009년 10월 22일
책임저자: 김병준, 건양대학교 의과대학 내과학교실

입원하여 폐쇄성세기관지기질화폐렴을 진단 받고 스테로이드(prednisolone 10 mg/day) 치료 중 전신무력감과 쉽게 피곤해지는 증상 및 실험실 검사에서 고칼슘혈증 확인되어 내분비내과로 의뢰되었다.

과거력: 8개월 전 폐결핵 진단받았으며 항결핵약제(isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide) 복용하였고, 3개월간 항결핵약 복용 후 독성 간염 발생하여 2차 약제(cycloserine, moxifloxacin, streptomycin) 변경하였음. 이후 폐결핵 완치 판정 받았다.

흡연력: 특이 사항 없었다.

음주력: 특이 사항 없었다.

가족력: 특이 사항 없었다.

직 업: 주부

계통적 문진: 2개월 동안 2.5 kg 체중감소와 함께 전신무력감과 쉽게 피곤하여지는 증상 및 기좌호흡을 동반하지 않는 정도의 호흡곤란이 있었다.

신체검사 소견: 의식상태는 명료하였으며, 활력징후는 혈압 120/70 mmHg, 호흡수 18회/분, 맥박수 62회/분, 체온

36.8℃, 키 156 cm, 몸무게 50.5 kg이었으며 체중 감소 전후 체질량지수는 각각 21.77 kg/m², 20.75 kg/m²이었다. 흉부 청진에서 호흡음 및 심음은 정상이었다. 복부 검사에서 압통은 없었으며 간 및 비장 비대는 없었고 정상 장음이 들렸다. 관절의 운동범위 제한이나 압통은 없었으나 안면부종과 양하지 경골 앞 함요부종이 있었다. 경부 사진에서 반흔, 상처, 비대칭성 및 종괴가 보이지 않았으며, 촉진 시 갑상선종 및 경부 림프절 종대 또한 없었다. 신경학적 검사에서도 이상 소견은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 5,900/mm³, 혈색소 10.3 g/dL, 적혈구용적율 28.7%, 혈소판 184,000/mm³, 적혈구 침강속도 12 mm/hr, C 반응 단백질 0.1 mg/dL이었다. 혈액 화학 검사에서 총혈청 칼슘 2.78 mmol/L (참고치 2.09~2.49 mg/dL), 이온화 칼슘 1.31 mmol/L (참고치 1.12~1.32 mg/dL), 인 0.99 vmmol/L (참고치 0.80~1.45 vmmol/L), intact parathyroid hormone (PTH) 2242.7 ng/L (참고치 15.0~68.3 n/L), 알칼리인산분해효소 437 IU (참고치 40~120 IU), 혈액 요소 질소 5.31 mmol/L, 크레아티닌

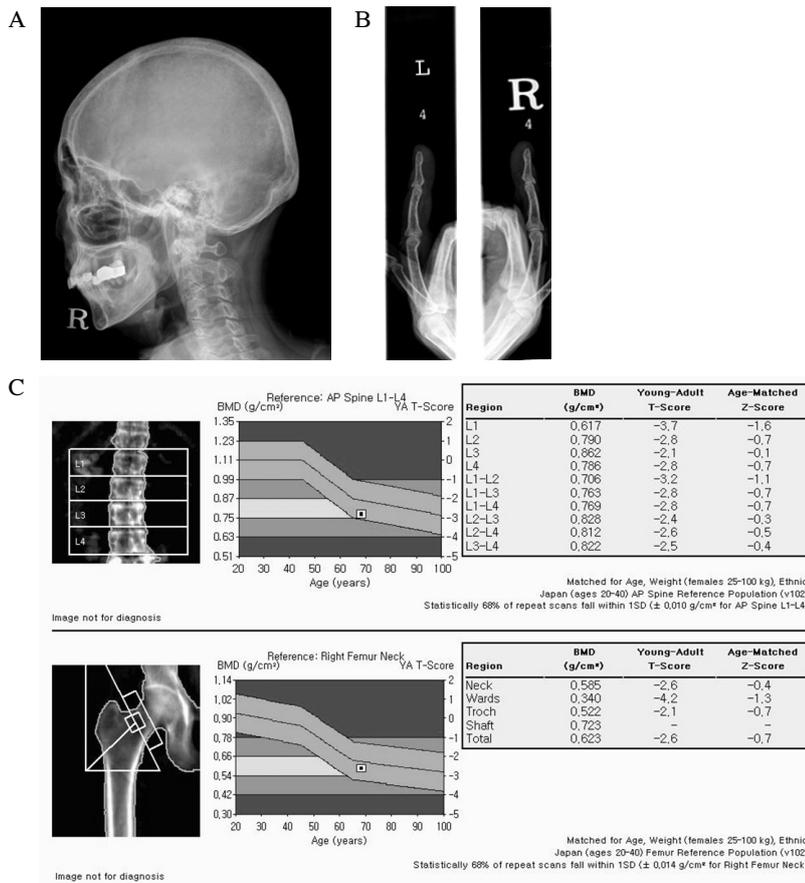


Fig. 1. Radiologic findings of hyperparathyroidism. A. Skull X-ray shows heterogeneous salt and pepper appearance of skull. B. Digit X-ray shows resorption of the phalangeal tufts (subperiosteal resorption). C. The DEXA of the spine shows the T-score for L1 is -3.7. The DEXA of the hip shows femoral neck T-score of -2.6 and total score of -2.6. The higher values for L2, L3 and L4 are related to the degenerative change. These findings would be consistent with that of severe osteoporosis.

135.25 $\mu\text{mol/L}$, 요산 490.11 $\mu\text{mol/L}$, 총단백 62.8 g/L, 알부민 38.2 g/L, 총 빌리루빈 11.11 $\mu\text{mol/L}$, 아스파르트산 아미노 전이효소 17 IU/L, 알라닌 아미노 전이효소 7 IU/L, 젖산 탈수소 효소 346 IU/L, Na/K/Cl/Total CO_2 136/4.29/102.9/25.1 mmol/L, T3 0.93 nmol/L (참고치 1.20~2.80 nmol/L), free T4 11.78 pM (참고치 11.5~23.0 pM), TSH 0.77 uIU/mL (참고치 0.17~4.05 uIU/mL)였다. 24시간 소변 검사에서는 칼슘 90.1 mg/day, 인 331.1 mg/day, 크레아티닌 0.56 g/day가 확인되었다.

단순 방사선 소견(Fig. 1A-C): 단순 흉부 방사선 사진에서 양측 폐야 전반에 걸쳐 폐음영 증가가 보였다. 두개골 측면 X선 촬영에서는 두개골의 불균질한 음영의 전형적인 "salt and pepper" 소견이 보였다. 손가락 X선 촬영에서 골막하흡수에 의한 "phalangeal tufts" 소견이 보였다.

골밀도 검사(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA) : 퇴행성 변화가 있는 L2-L4를 제외하고 남은 L1 에서 골밀도가 0.617g/cm² (T-score -3.7)로 측정되었고, 대퇴경부의 골밀도는 0.585 g/cm² (T-score -2.6)으로 요추부의 골감소가 심한 골다공증 소견이 보였다(Fig. 1D).

갑상선 초음파: 우측 갑상선에 1.33 cm 크기의 중심부에 석회화를 동반한 저음영의 결절 및 우측 부갑상선에 2.34 cm 크기의 경계가 명확한 결절이 보였다. 또한 좌측 갑상선에서도 각각 1.00 cm, 0.52 cm 크기의 두 개의 결절이 보였다(Fig. 2A, B).

MIBI (methyl isobutyl isonitrile) 스캔: 갑상선 우하방 부위에 지속적으로 방사능 섭취가 증가된 열결절이 확인되었다(Fig. 2E).

경부 전산화단층촬영: 양측 갑상선에 석회화를 동반한 경

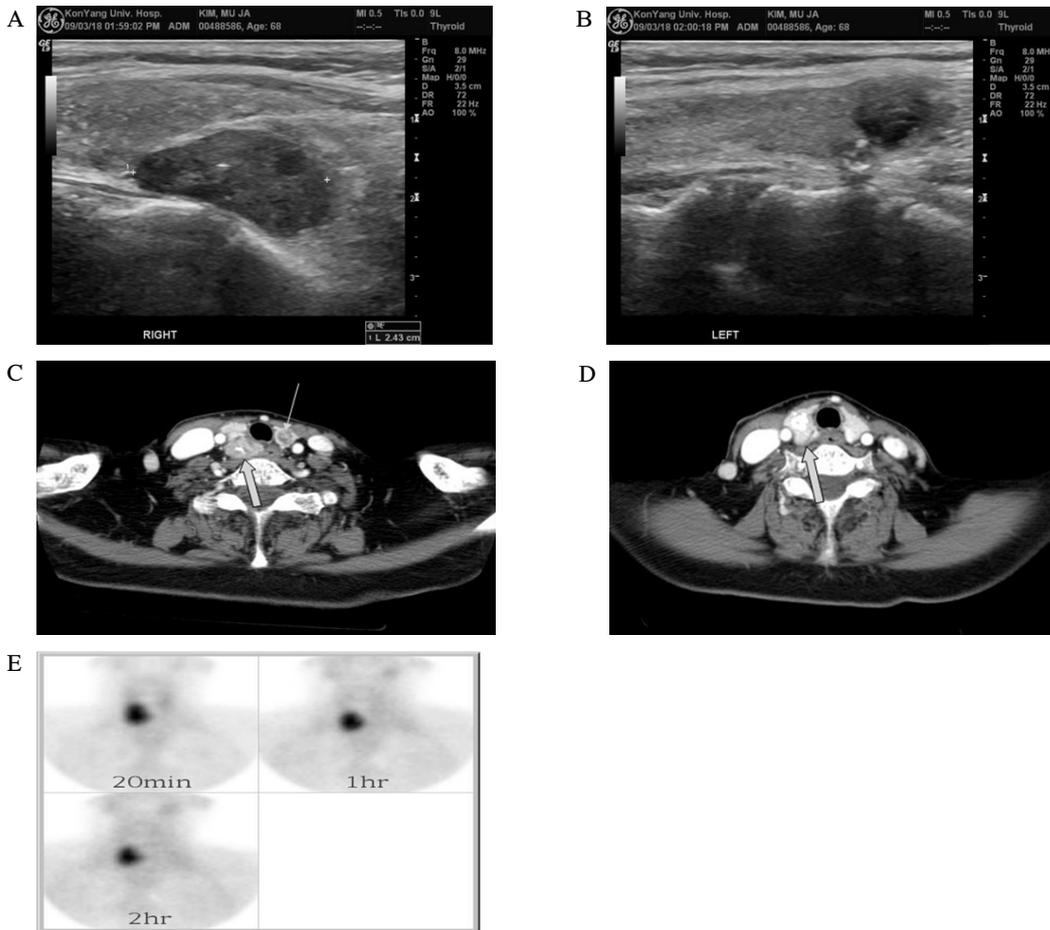


Fig. 2. A, B. A preoperative neck ultrasonography. Ultrasonographic findings of the neck shows about 2.43 cm sized mass lesion is seen in right lower perithyroid area (A), about 1 cm sized cystic lesion is seen in left. thyroid lower pole (B). C, D. A preoperative axial neck CT scan. C. The calcified right parathyroid mass (thick arrow, 2.4 × 1.5 cm) has heterogeneous density and irregular margin from the thyroid gland. And left thyroid lobe nodule (thin arrow, 1.3 × 1.2 cm) was diagnosed as follicular adenoma. D. The right thyroid lobe nodule (thick arrow, 1.3 × 1.2 cm) which was finally revealed as a papillary carcinoma with ossification are seen. E. MIBI scan. Focal abnormal uptake persistently in right lower thyroid area in early and 2-hour delayed imaging. Cell survival curves measured by cell counting kit-8 after 48 hours of treatment with re-differentiation agents in FTC-133 cells. U0126, selective inhibitor of MEK1/2; LY294002, selective inhibitor of PI3K; TSA, trichostatin A.

계가 다소 불분명한 결절이 하나씩 있었으며 그 크기는 우측 갑상선결절은 1.9×1.6 cm, 좌측의 것은 1.3×1.2 cm 이었다. 우측하부 부갑상선에 2.4×1.5 cm 크기의 결절이 보였다(Fig. 2C, D).

심전도 소견: 심박수 분당 59회의 동성율동이었으며, QTc 간격은 409 msec로 정상이었으며, 정상 T파를 보였고 Osborn파는 보이지 않았다.

진단 및 치료 경과: 고칼슘혈증 및 intact PTH 상승 그리고 초음파 및 경부 전산화단층촬영에서 보인 우측 부갑상선 결절에 근거하여 부갑상선 종괴에 의한 원발성 부갑상선 기능항진증으로 진단하였고 이에 대해 조직학적 확인 및 치료적 목적으로 수술을 계획하였다. 또한 초음파와 경부 전산화단층촬영에서 보였던 갑상선 결절에 대해서도 수술적 조직검사를 통해 악성 여부 판별을 하기로 하였다. 수술 중 확인된 조직 검사 결과 우측 부갑상선 조직에서는 부갑상선암(Fig. 3C, D), 우측 갑상선 결절에서는 유두상 갑상선암 그리고 좌측 갑상선 결절에서는 여포상 선종이 확인되었다. 또한 우측 부갑상선 주위의 림프절에서 전이성 유두상 갑상선암 조직이 확인되었고(Fig. 3A, B) 우측 부갑상선 절제술 및 갑상선 전절제술을 시행하였다.

수술 직후 intact PTH 수치가 58.4 ng/L으로 크게 떨어졌으며 수술 3주 후에는 3.1 ng/L까지 감소하였다. 수술 다음 날 아침 혈청 총 칼슘수치는 2.02 mmol/L으로 감소되었으

며(Fig. 4), 수술 후 2일째부터 환자는 입 주변에 저린감 및 쇠목소리 와 음식물 삼킬 때 흡인되는 것을 호소하였다. 이에 대해 저칼슘혈증의 발생 및 우측 부갑상선암중에 눌러있던 반회후두신경이 수술 도중 손상을 받아서 일시적으로 생겨난 양측 성대 마비가 그 원인임을 확인하고, 칼슘글루코네이트를 하루 2 g씩 정주하면서 총 비경구 영양법 및 삼킴 장애에 대해 재활치료를 시작하였다. 칼슘정주에도 불구하고 지속적으로 저칼슘혈증이 발생하여 골기아증후군 발생으로 간주하고, 칼슘글루코네이트 정주를 6 g/day로 늘리는 한편 수술 후 5일째부터 경구 섭취가 가능해짐에 따라 탄산칼슘과 칼시트리올 그리고 갑상선 호르몬제(levothyroxine sodium 0.2 mg/day) 경구투여를 추가하였다. 폐쇄성세기관지 기질화폐렴의 치료로 투여되었던 스테로이드 역시 폐기능의 호전에 따라 그대로 prednisolone 10 mg/day로 유지하였으며 호흡곤란은 사라졌다. 이후 저칼슘혈증 및 양측 성대마비는 회복되었고 150 mCi의 용량으로 방사성요오드를 이용한 잔여갑상선 제거술을 시행하였으며, 갑상선 호르몬 보충요법(levothyroxine sodium 0.2 mg/day)을 시행하였다. 수술 후 6주 뒤 외래 방문 시 혈청 총 칼슘 9.51 mg/dL으로 정상범위에 속하였으며 경구용 탄산칼슘 1,500 mg/day 투여를 유지하였다. 수술 후 3개월 뒤 intact PTH 10.7 ng/L으로 정상범위를 유지하였고 갑상선글로불린 0.8 µg/L, 갑상선글로블린 항체 1 U/mL가 확인되었다.

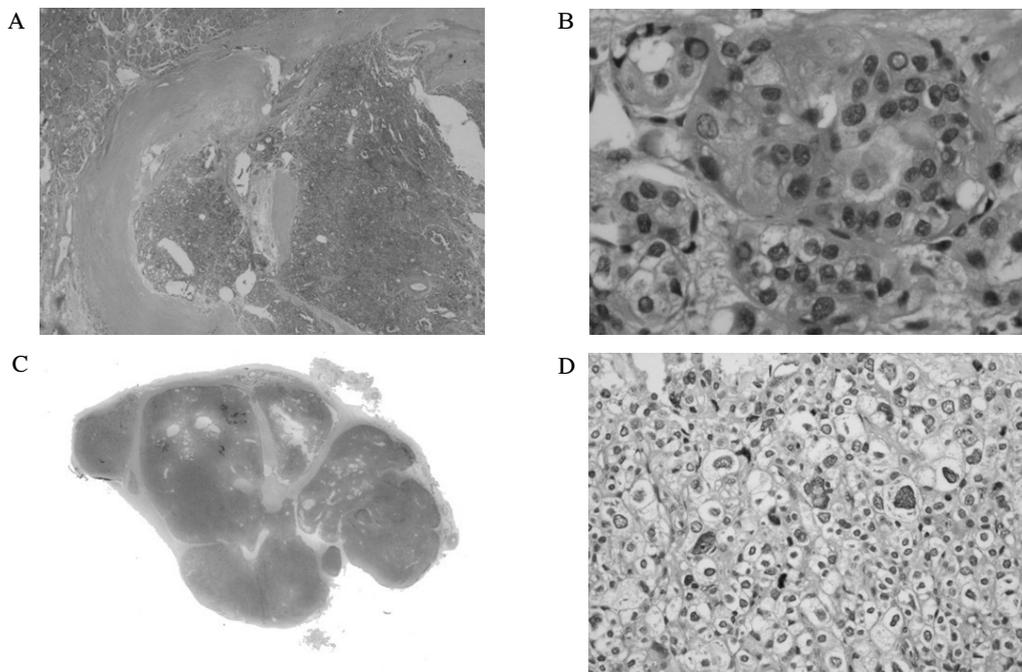


Fig. 3. A, B. Microscopic examination of the right lobe of the thyroid gland after decalcification shows a nodular tumor with ossification in a low-power view (A, $\times 12.5$) and many nuclear pseudoinclusions in a high-power view (B, $\times 400$). C, D. A scan view of the parathyroid gland shows broad intratumoral fibrous bands separating expansile tumor nodules (C). Microscopic examination shows vascular invasion in a medium-power view (C, $\times 100$), and severe nuclear pleomorphism in a high-power view (D, $\times 200$).

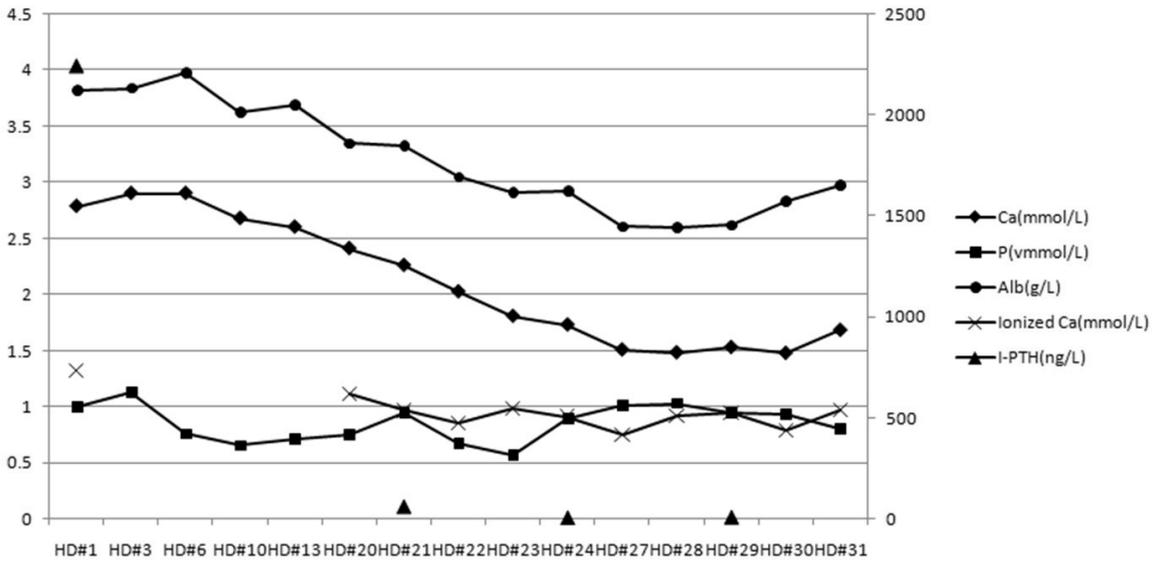


Fig. 4. Serum intact-PTH, total serum calcium, serum phosphorus, albumin and ionized calcium levels of patient.

고찰

부갑상선 기능항진증과 갑상선암이 동반되는 경우는 드물지 않게 보고되었는데 일차성 기능항진증의 경우에는 약 2.6%, 이차성과 삼차성 기능항진 증에서는 각각 약 3.2%에서 갑상선암이 동반된다는 보고가 있다[10]. 또한 원발성 부갑상선 기능항진증으로 수술을 시행 받은 환자에서 비수질 갑상선암이 동반되는 경우는 2.4%에서 3.7% 정도라는 보고도 있다[11]. 본 증례에서는 환자에게서 방사선 조사력은 없었지만, 경부 방사선 조사력 특히 어린 나이에 방사선 조사를 받은 경우에 갑상선암과 원발성 부갑상선 기능항진증의 동시발생의 위험성이 높다는 연구가 있다[11]. 하지만 이에 대해 명확히 밝혀진 것은 아니며 상관관계의 증명을 위해서는 향후 추가적인 연구가 필요한 실정이다.

일차성 부갑상선 기능항진증의 경우 다발성 내분비 선종과 관련된 갑상선 수질암과 동반될 가능성에 대해서는 널리 알려져 있지만[12], 본 증례에서와 같은 분화 갑상선암과의 동반 발생을 설명할 만한 인자들은 규명되고 있지 않다. 부갑상선 기능항진증과 동반된 갑상선암은 대부분 직경 1 cm 미만이고 우연히 발견되는 경우가 많고, 그 빈도는 일반적인 갑상선암의 발생빈도와 크게 다르지 않으며, 임상적 특징 또한 차이를 보이지 않아 부갑상선암과 동시에 발견되는 갑상선암만의 특이성을 발견할 수 없었다는 보고가 있었다[10]. 또한 나이가 증가함에 따라 두 질환의 동반발생의 빈도는 높아지는 것으로 나타났지만 이는 두 질환의 빈도가 나이에 따라 각기 증가하는 경향 때문인 것 같다[10].

국내에서는 갑상선암 수술 중 부갑상선암이 발견된 68세 여자 환자에 대한 1예와, 부갑상선암 수술 중 갑상선암이 발견된 59세 남자 환자에 대한 1예의 보고가 있다[9]. 본 증례

의 경우 초음파와 전산화단층촬영을 통해 부갑상선과 갑상선에 결절이 확인된 상태로 수술을 진행하긴 하였으나, 갑상선 결절의 발견은 부갑상선 기능항진증의 원인 규명 중에 우연히 발견되었다 할 수 있겠다. 한편 폐쇄세기관지기질화폐렴이 부갑상선암이나 갑상선암의 발생에 어떤 연관성을 가지는 지에 대해서는 아직까지 밝혀져 있지 않다. 다만 폐쇄세기관지기질화폐렴을 비롯한 간질성 폐렴 치료 시 흔히 쓰이는 스테로이드가 부갑상선암 및 또한 유두상 갑상선암의 위험인자에 포함되어 있지 않다는 사실만을 문헌 고찰을 통해 알 수 있었으나[13], 이 역시도 향후 연구가 필요한 부분이다.

본 사례의 임상적 의미는 비록 가능성이 낮긴 하나 부갑상선암과 비수질 갑상선암의 동시 발병 가능성에 대해 간과하지 말아야 한다는 점이다. 또한 예후에 중요한 인자가 첫 수술 시 압조직의 완전한 절제여부 이므로 부갑상선암종에 대한 평가에 있어 다발성 내분비 선종에 대한 가능성 이외에도 수술 전 부갑상선 스캔이나 초음파 등을 이용한 철저한 영상학적 검사가 이루어져야 할 것이다.

비수질 갑상선암과 부갑상선암의 관련성에 대해서는 아직까지 밝혀진바 없으나 두 암종을 동시에 발생시킬 수 있는 원인으로 앞서 기술한대로 비록 제한적이긴 하나 방사선 조사력을 생각해 볼 수 있다. 현재까지의 연구에 의하면 방사선 피폭에 의한 유전자변이와 재배열을 일으킨다고 알려진 유전자들 중 비수질 갑상선암과 부갑상선암 공통으로 속하는 것은 없다. 하지만 공통 유전자 이상을 초래하지 않는다 하더라도 경부 방사선 조사로 인해 갑상선과 부갑상선에 각각 유전자 변이가 일어날 수 있으며 이것이 두 암종의 동시 병발의 발생 가능한 기전으로 고려해 볼 수 있을 것이다.

원발성 부갑상선 기능항진증은 자동화 혈청 칼슘측정기

가 도입된 1970년대부터 빈도가 높아져서 1974년에 10만 명당 129명으로 가장 높은 발생률을 기록하였다. 그러나 이후 감소추세로 돌아서서 1992년에는 10만 명당 4명까지 낮아졌다. 이 기간 동안 폐경기 여성들에게 에스트로겐 호르몬 치료가 많이 행해졌고, 칼슘과 비타민 D의 섭취가 늘어난 것으로 이런 현상을 일부 설명할 수 있다[14].

양성 부갑상선 기능항진증이 여성에게서 3배 정도 흔하게 발생하는데 비해, 부갑상선암은 남녀에게서 같은 비율로 나타난다. 부갑상선 선종 환자에 비해 부갑상선암 환자에서는 증상의 발현, 경부 종괴, 그리고 골격계나 신장질환의 발생내지는 심한 고칼슘혈증이나 현저한 PTH 농도의 상승이 많이 나타난다. 되돌이 후두신경마비 증상이 있는 부갑상선 기능항진증의 경우 부갑상선암이 그 원인일 가능성이 더 높다[15]. 부갑상선암 환자들을 조사한 한 보고에 의하면 진단 시 평균연령은 44세에서 54세이며 평균 혈청 칼슘 농도는 14.6에서 15.9 mg/dL이고 이중 혈청 칼슘 농도가 14 mg/dL 이상인 경우는 65~75%로 보고하고 있다. 또한 동반된 증상 및 징후를 순서대로 정리해보면 경부종괴(34~52%), 골질환(34~73%), 신장질환(32~70%), 취장애(0~15%) 순이었고 무증상인 경우가 2~7%였다[2].

부갑상선암의 조직학적인 특징은 암세포의 분열양상, 피막과 혈관 침범 및 섬유대의 형성이다. 본 증례에서도 전형적인 이러한 세 가지의 특징이 확인되었다. 하지만 이러한 양상은 부갑상선 선종에서도 발견될 수 있다. 또한 암세포 핵에 포함된 디옥시리보핵산 내용물 또한 부갑상선암에만 특징적으로 나타나지 않는다. 이러한 조직학적 비특이성 때문에 부갑상선암세포의 인접구조물로의 침범 내지는 주변 림프절이나 원격전이와 명확한 진단을 위한 기준으로 제시되고 있다[16].

부갑상선암의 치료로는 수술을 통한 종괴의 제거가 최선의 방법이며 동측 갑상선엽절제, 기관주위 폐조직 및 림프조직 그리고 흉선과 일부 경부 근육 및 필요에 따라 되돌이 후두신경까지 제거하는 en-bloc 절제술이 가장 효과적인 수술 방법이다[6]. 수술 후의 보조 항암요법 내지는 방사선 치료의 결과는 좋지 못한 편이며[3], 수술을 받을 수 없는 경우나 고칼슘혈증이 조절되지 않는 경우에만 제한적으로 고려해 볼 수 있을 것이다[15].

부갑상선암의 5년 그리고 10년 생존율은 각각 83.9%와 67.8%로 비교적 좋은 편이며 특히 젊은 나이에 발병한 경우나 여성, 최근에 진단 받은 경우 그리고 원격전이가 없는 경우가 생존율 향상과 연관되어 있다[17].

부갑상선암은 대부분 매우 천천히 자라기 때문에 부갑상선암 환자의 이환과 사망은 대부분 고칼슘혈증과 관계가 있다. 임상 경과를 수술로 완치가 되는 경우, 수술 후 얼마의 무병기간을 거친 뒤 재수술을 받고 완치가 되는 경우 그리고 짧은 시간 내에 급격한 경과를 밟는 경우로 나뉘어진다[18].

본 증례에서는 수술 후 경구 칼슘제제 보충을 통해 칼슘수치는 비교적 잘 조절되고 있다.

저칼슘혈증은 부갑상선절제술 혹은 갑상선절제술 이후 흔히 나타나는데 기능적 혹은 상대적 부갑상선 기능저하증 때문에 나타나며 골흡수 및 장에서의 칼슘 흡수 저하 및 소변으로의 칼슘 배설 증가에 기인한다. 수술 후 PTH 수치가 정상 혹은 상승되었음에도 불구하고 지속적으로 심한 저칼슘혈증이 나타날 때 이를 골기아증후군이라 하며 명확한 진단기준이 확립된 것은 아니나 원발성 부갑상선 기능항진증으로 부갑상선절제술을 시행 받은 198명의 환자를 대상으로 한 보고에 의하면 13% 정도에서 골기아증후군이 발생한다[19]. 부갑상선 선종의 부피가 큰 경우나 수술 전 혈액 요소 질소 수치 또는 알칼리인산분해효소 농도가 높은 경우 그리고 고령인 경우 부갑상선 절제술 이후 골기아증후군이 발생의 위험도가 높아진다[19]. 이의 예방 및 치료를 위해서는 부갑상선 절제술 이후 칼슘과 칼시트리올을 보충해 주어야 하며 그 요구량이 줄어드는 것을 확인하고 난 뒤에야 투여를 중단할 수 있다. 또한 일반적으로 최소한 3개월마다 혈중 칼슘과 PTH 수치를 확인해야 한다[3].

본 저자들은 이상과 같이 드문 사례라 할 수 있는 유두상 갑상선암과 동반된 부갑상선암 1예에 대한 경험을 보고하는 바이다.

요 약

저자들은 이전에 경부 방사선 없으며 폐쇄성세기관지염 기질화폐렴에 대한 치료 중 부갑상선 기능항진증 증상을 보였고 이에 대한 평가에서 부갑상선암 및 유두상 갑상선암이 확인되어 갑상선 및 부갑상선 절제술을 시행 받은 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Melton LJ 3rd: The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res* 17:N12-N17, 2002
2. Wynne AG, van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA: Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 71:197-205, 1992
3. Shane E: Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 86:485-493, 2001
4. 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: HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours. *J Med Genet* 40:657-663, 2003
5. Shattuck TM, Välimäki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, Wierman ME, Tojo K, Robbins CM, Carpten JD, Farnebo LO, Larsson C, Arnold A: Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 349:1722-1729, 2003
 6. Koea JB, Shaw JH: Parathyroid cancer: biology and management. *Surg Oncol* 8:155-165, 1999
 7. Savli H, Sevinc A, Sari R, Ozen S, Buyukberber S, Ertas E: Occult parathyroid carcinoma in a patient with papillary thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 24:42-44, 2001
 8. Schoretsanitis G, Melissas J, Kafousi M, Karkavitsas N, Tsiftsis DD: Synchronous parathyroid and papillary thyroid carcinoma: a case report. *Am J Otolaryngol* 23:382-385, 2002
 9. Chang HS, Yoon JH, Chung WY, Park CS: Coexistence of parathyroid and papillary thyroid carcinoma. *J Korean Surg Soc* 66:147-152, 2004
 10. Burmeister LA, Sandberg M, Carty SE, Watson CG: Thyroid carcinoma found at parathyroidectomy: association with primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. *Cancer* 79:1611-1616, 1997
 11. Leitha T, Staudenherz A: Concomitant hyperparathyroidism and nonmedullary thyroid cancer, with a review of the literature. *Clin Nucl Med* 28:113-117, 2003
 12. Pomares FJ, Canas R, Rodriguez JM, Hernandez AM, Parrilla P, Tebar FJ: Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48:195-200, 1998
 13. Schneider AB, Sarne DH: Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 1:82-91, 2005
 14. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, Melton LJ 3rd: Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 21:171-177, 2006
 15. Obara T, Fujimoto Y: Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review. *World J Surg* 15:738-744, 1991
 16. Bondeson L, Sandelin K, Grimelius L: Histopathological variables and DNA cytometry in parathyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 17:820-829, 1993
 17. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, Evasovich M, Tuttle TM: Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer* 109:1736-1741, 2007
 18. Hoelting T, Weber T, Werner J, Herfarth C: Surgical treatment of parathyroid carcinoma (Review). *Oncol Rep* 8:931-934, 2001
 19. Brasier AR, Nussbaum SR: Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med* 84:654-660, 1988