

Paratiroid kanser olgusu

Aydoğan Aydoğdu (*), Coşkun Meriç (*), Ramazan Yıldız (**), Gökhan Üçkaya (*),
Ramazan Acar (***), Alper Sönmez (*), Abdullah Taşlıpınar (*), Ümit Aydoğan (****),
Halil Akbulut (****), Önder Öngür (*****), Mustafa Kutlu (*)

ÖZET

Paratiroid kanseri nadir görülen ve ciddi hiperparatiroidi tablosu ile seyredilen bir hastalıktır. Yetersiz tedaviler sonrasında nüksler sıklıkla görülebilmektedir. Bu vaka raporunda paratiroid karsinomu bulunan 37 yaşında erkek hasta sunulmuş ve bu hastalığın tedavi yöntemleri tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Olgu, paratiroid kanseri, tedavi

SUMMARY

A case of parathyroid carcinoma

Parathyroid carcinoma is a rare disease and may present with a severe form of hyperparathyroidism. Recurrences may be seen after insufficient treatment. In this case report a 37-year-old male patient with parathyroid carcinoma is presented, and treatment modalities of the disease are discussed.

Key words: Case, parathyroid carcinoma, treatment

Giriş

Paratiroid kanserleri tüm primer hiperparatiroidi vakalarının sadece %1-3'ünü oluşturur (1). Hastalarda tanı esnasında genellikle kemik hastalığı, böbrek hastalığı ve hiperkalsemik kriz gibi ciddi klinik durumlar gözlenebilirken, bazı hastalarda ise herhangi bir semptom bulunmaz. Tanıyı operasyon öncesi veya esnasında koymak çoğunlukla zor olur ve yetersiz cerrahi müdahale sonrasında nüksler, lokal invazyonlar, organ (karaciğer, akciğer) metastazları ve hiperkalsemik krize bağlı ölümler görülebilir (2,3). Boyun bölgesine radyasyon uygulamaları, bazı sporadik ve ailesel tümörler etiyolojide suçlanmakla birlikte, paratiroid karsinomlarının kesin etiyolojisi bilinmemektedir (4). Bu yazıda seyrek rastlanan bir durum olarak paratiroid kanseri olgumuzu sunmayı ve güncel literatürü gözden geçirmeyi amaçladık.

Olgu Sunumu

Otuz yedi yaşında erkek hasta son iki aydır artan halsizlik, yorgunluk, kas ağrıları, kabızlık, çok su içme ve sık idrara çıkma şikayetleri ile başvurdu. Yapılan tetkiklerinde serum total kalsiyum (Ca): 17.24 mg/dL, (normali: 8.5-10.5 mg/dL), serum fosfor: 1.69 mg/dl olarak saptandı. Bunun üzerine ayırıcı tanı amacıyla ölçülen PTH: 1690.3 pg/dL olarak bulundu. Fizik muayenede boyun sol ön alt kesimde yaklaşık 4x2 cm ebatlarında mobilize olmayan, sert kıvamda nodüler lezyon palpe edildi. Boyun ultrasonografisinde tiroid sol lob alt polünde yerleşik, 37x21 mm boyutlarında ve paratiroid adenomuyla uyumlu olabilecek lobüle yapıda lezyon izlendi. Technetium-99m-sestamibi incelemede tiroid sol alt polündeki lezyonun paratiroid adenomuyla uyumlu olduğu belirlendi. Olgunun öz geçmişinde birçok defa ürolitiazis hikayesi ve bu nedenle operasyon geçirmiş olduğu öğrenildi. Cerrahi planlanan hastanın hiperkalsemisinin kontrol altına alınması amacıyla hidrasyon, cilt altı kalsitonin ve parenteral bifosfonat (Zoledronik asid: Zometa®

* GATF Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

** GATF Meme Endokrin Cerrahisi Bilim Dalı

*** GATF İç Hastalıkları Bilim Dalı

**** GATF Aile Hekimliği Anabilim Dalı

***** GATF Patoloji Anabilim Dalı

Aynı basım isteği: Dr. Aydoğan Aydoğdu, GATF Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Etik-06018, Ankara

E-mail: dr_aydogan_aydogdu@myynet.com

Makalenin geliş tarihi: 27.04.2010 • **Kabul tarihi:** 26.11.2010

ampul) tedavileri uygulandı. 150-200 ml/saat hızında izotonik %0.9 ile hidrasyon, cilt altına ilk 2 gün günde dört defa olmak üzere 4 IU/kg dozunda kalsitonin verilmesine rağmen serum kalsiyum düzeylerinin yüksek seyretmesi üzerine Zoledronik asid 4 mg damar içine %5 dekstroz içerisinde infüzyon olarak uygulandı ve Ca düzeyi 10.96 seviyesine geriledi. Hastada multipl endokrin neoplazi araştırması da yapıldı ve başka endokrin patoloji saptanmadı. Olgu paratiroid adenomuna bağlı primer hiperparatiroidizm ön tanısıyla operasyona alındı. Operasyonda tiroid sol alt polüne yerleşik, tiroid bezine yapışık paratiroid adenomuyla uyumlu görünüm izlendi. İntraoperatif patoloji konsültasyonu alındı ve “frozen” incelemede lezyonun malign olduğunun saptanması üzerine, olguya paratiroidektomi ve tiroid sol lobektomi uygulandı. Ameliyat sonrası yapılan histopatolojik incelemede lezyonun 2.2 cm boyutunda ve paratiroid kanseri ile uyumlu olduğu görüldü (Tablo I, Şekil 1,2). Ameliyat sonrası PTH düzeyi 26.98 pg/dL'ye geriledi. Bu dönemde aç kemik sendromu gelişti ve hipokalsemi semptomları ile birlikte Ca 7.86 mg/dL düzeyine geriledi, PTH ise 231.3 pg/dL'ye yükseldi. Hastaya ilk olarak kalsiyum 15 mg/kg dozunda intravenöz olarak 24 saatte verildikten sonra, günlük 3 g/gün elemental kalsiyum verildi. Kalsiyum tedavisinin 4. gününde Ca düzeyi 9.27 mg/dL'ye yükselirken, PTH düzeyi 88.73 pg/dL'ye geriledi. Metastaz yönünden yapılan incelemede herhangi bir metastaza rastlanmadı. Hastanın halen takipleri devam etmektedir.

Tartışma

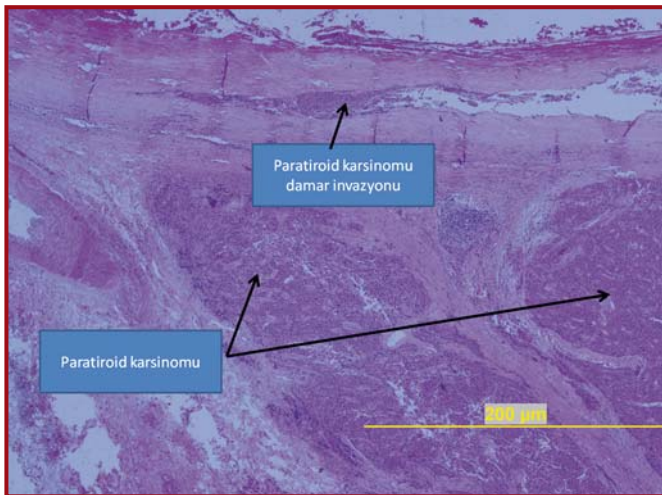
Primer hiperparatiroidi sebepleri paratiroid adenomları (vakaların %85'inden fazla), hiperplaziler (%5-10) ve karsinomlar (%3'den az) olarak bilinmektedir (5,6).

Paratiroid kanseri etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bazı sporadik vakalarda boyuna uygulanan radyasyon sorumlu tutulmaktadır (7). Koea ve ark. 358 hastayı içeren bir çalışmada %1.9 oranında otozomal dominant geçişli ailevi hiperparatiroidizm olguları bildirmişlerdir (8). Ayrıca multipl endokrin neoplazi (MEN) I ve 2A'da, son dönem böbrek yetmezliğine bağlı gelişen sekonder ya da tersiyer hiperparatiroidizmde paratiroid kanseri görülebildiği bildirilmiştir (9-11).

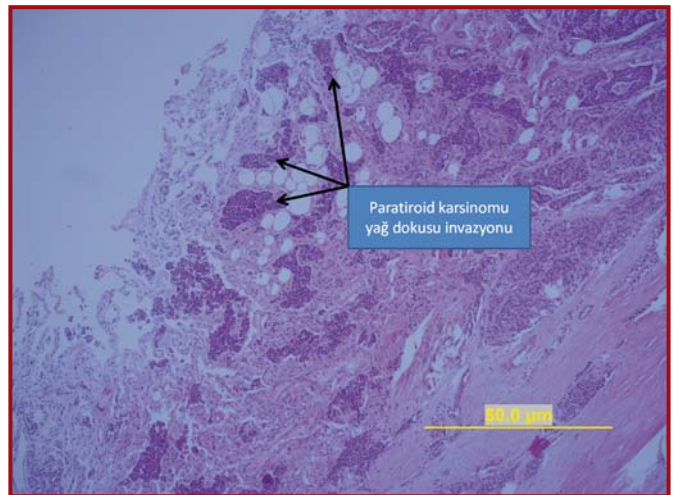
Karsinomların tanısını koymak çok önemli olmakla birlikte, operasyon öncesi veya esnasında, hatta operasyon sonrasında histopatolojik incelemeyle bile benign-malign ayrımı zor yapılabilmektedir. 1920'den itibaren 400 paratiroid kanser vakasının incelendiği bir derlemede hasta yaşı 50'den küçük, ileri düzeyde artmış kalsiyum ve PTH düzeyleri, kemik ile ilgili ciddi semptomlar, böbrek hastalığı (böbrek taşları, nefrokalsinozis) ve tümör invazyonuna bağlı laringeal sinir tutulumu gibi durumların varlığında paratiroid karsinom olasılığı artmaktadır (1,2).

Operasyon öncesi yapılan görüntüleme testleri ile karsinomu görüntülemek ve çevre dokuya invazyon yapıp yapmadığını değerlendirmek mümkün olabilmektedir. Bu amaçla boyun ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), technetium-99m-sestamibi sintigrafi ve pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılabilir (12-15).

Ameliyat öncesi paratiroid kanseri düşünülen hastalarda iğne hattına tümör hücrelerinin ekilmesi riski nedeniyle tanı amaçlı ince iğne aspirasyon biyopsisi önerilmez (7). Operasyon sırasında yapılan “frozen section” inceleme genellikle güvenilir bilgi vermez. Histopatolojik incelemede tanı kriterleri 1973 yılında Schantz ve Castleman'ın 70 hastalık bir seride değerlendirmesiyle ortaya koydukları kriterlere göre



Şekil 1. Paratiroid doku damar invazyonu



Şekil 2. Paratiroid karsinomu yağ doku invazyonu

Tablo I. Olgunun özellikleri

Yaş	37
Cinsiyet	Erkek
Kalsiyum(mg/dL)	17.24
PTH (pg/dL)	1690.3 (normal düzey: 11-67 pg/dL)
Etkilenen paratiroid bez	Sol alt
Ekstratiroidal yayılım	Yok (Komşu tiroid dokusu, kapsül ve damar invazyonu mevcut)
Rezeksiyon tipi	En-blok
Tümör büyüklüğü	2.2x1.5x1.5 cm
TNM†	T2N0M0
Evre†	Evre II

†: Shaha ve ark.nın evrelemesine göre (5)

yapılmaktadır. Buna göre kapsüller ya da vasküler invazyon olması, fibröz bant varlığı, trabeküler patern görülmesi ve mitotoik şekillerin varlığı paratiroid kanseri için tanı koydurucudur (9).

Paratiroid karsinomunun temel tedavisi cerrahidir. Cerrahi öncesinde hiperkalsemik durumun düzeltilmesi gerekmektedir. Serum kalsiyum konsantrasyonunun >14 mg/dL olması durumunda semptom varlığına bakılmaksızın hiperkalsemi tedavi edilmelidir. Tedaviye izotonik salin infüzyonu ile başlanmalıdır. Salin infüzyonu, damar içi sıvı hacmini genişleterek böbrek yoluyla kalsiyum atılımını artırır. 200-300 ml/saat olarak başlanıp, idrar çıkışına göre 100-150 ml/saat hızında idame sağlanmalıdır (16). Bifosfonatlar osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemikten kalsiyum salınımını azaltır. Bu amaçla pamidronate, zoledronic asid, ibandronate, clodronate ve etidronate kullanılmakla birlikte, uygulanım kolaylığı (15 dakika) ve etki süresinin uzunluğu (32-43 gün arası) nedeniyle son yıllarda zoledronic asid tercih edilmektedir. Kalsitonin osteoklast matürasyonunu engelleyerek etkili olan bir ilaçtır. Kalsiyum düzeyinde 6 saat içerisinde 1-2 mg/dL'lik azalma sağlayabilir, fakat 48 saatten sonra etkisine tolerans gelişmektedir (17-20). Güvenli ve etkili bir ajandır. Cilt altı veya kas içine enjeksiyon olmak üzere, 6-12 saatte bir 4 IU/kg dozunda başlanıp, 6-8 IU/kg'a kadar titre edilebilir. İntranazal formu bu amaçla kullanıldığında etkinliği yoktur (21).

Normokalsemi sağlanan hastalara önerilen cerrahi tedavi, paratiroid bezinin en blok olarak aynı taraftaki tiroid lobuyla birlikte çıkarılmasıdır. Bu sırada şüpheli lenf bezi ya da çevre dokuya invazyon varsa temizlenmesine çalışılır. Nervus rekürrens tutulumu olan olgularda bu sinir rezeke edilmelidir (1,22).

Benign hastalık sebebiyle paratiroidektomi yapılan ve daha sonrasında paratiroid kanseri saptanan has-

taların %50'sinden fazlasında rekürrens görüldüğü gözlenmiştir. Operasyon öncesi ya da operasyon sırasında paratiroid kanseri düşünülerek en blok geniş rezeksiyon uygulanan hastalarda ise rekürrens %10-33 oranındadır (23).

Cerrahi sonrası dikkatli kalsiyum takibi yapılmalıdır. Hiperparatiroidiye bağlı gelişen kemik tutulumu sebebiyle "aç kemik sendromu" bu hastalarda sık görülmektedir (9). Paratiroidektomi sonrasında geçici hipokalsemiler gözlenebilmektedir, fakat eğer bu durum uzun sürüyorsa aç kemik sendromundan şüphelenilmelidir. Bu durum daha çok operasyon öncesi dönemde artmış PTH sebebiyle kronik kemik rezorpsiyonu oluşmuş kişilerde gelişir. Bu dönemde tetaniler gelişmekte ve serum Ca düzeyi 7.5 mg/dL'nin altında ise parenteral, tetani olmaksızın serum Ca düzeyi düşük ve uyuşmalar mevcut ise oral kalsiyum replasmanı yapılmalıdır (24).

Paratiroid kanseri yavaş seyirli bir hastalıktır. Lokal rekürrens ve metastaz gelişen hastalarda prognoz kötüdür. Metastazlar başta akciğer (%40) olmak üzere, sıklıkla kemik ve karaciğerdir (23).

Ameliyat sonrası kalsiyum seviyesi düşmeyen ya da takiplerde kalsiyum yüksekliği saptanan olgularda lokal rekürrens veya metastaz düşünülmelidir. Lokal rekürrens gelişen hastalarda öncelikle cerrahi müdahale düşünülmelidir (25). Akciğer metastazlarına yapılan rezeksiyonun sağkalıma katkısı olduğu bildirilmiştir (8).

Paratiroid kanseri radyosensitif bir tümör olmakla birlikte, özellikle rezeksiyonun tam olarak yapılamadığı durumlarda radyoterapinin tümör büyümesini önleyebildiği belirtilmektedir (26).

Paratiroid kanseri az görülen bir hastalık olduğu için kesinleşmiş bir kemoterapi protokolü bulunmamakla birlikte, tedavide dakarbazin, nitrogen mustard, siklofosamid, aktinomisin D, adriomisin ve 5-fluorourasil denenebileceği bildirilmektedir, ancak sağkalıma katkısı olup olmadığı açık değildir (27).

Paratiroid kanserinin prognozu değişkendir. Erken tanı ve kanser odağının bütün olarak çıkarılması prognozu belirgin olarak iyileştirir. Operasyon ile nüksün arasında geçen zaman ortalama 3 yıl olmakla birlikte, 20 yıla kadar uzayan vakalar bilinmektedir. Hastalardaki 5 yıllık sürvi %40-86, 10 yıllık sürvi ise yaklaşık %49 olarak bildirilmiştir (28).

Bizim olgumuz yeni tanı konmuş bir vaka olarak, tam rezeksiyon yapılabildiği bir olgudur. Operasyon sonrası serum kalsiyum, PTH değerlerinin normale düşmesi ve technetium-99m-sestamibi taramasında tutulum görülmemesi nedeniyle tam kür olarak düşünülmektedir. Ancak uzun dönem takiplerimizde rekürrens gelişip gelişmeyeceği bilinmemektedir.

Kaynaklar

1. Shane E. Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 485-493.
2. Obara T, Fujimoto Y. Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review. *World J Surg* 1991; 15: 738-744.
3. Vetto JT, Brennan MF, Woodruff J, Burt M. Parathyroid carcinoma: Diagnosis and clinical history. *Surgery* 1993; 114: 882-892.
4. Jackson CE, Norum RA, Boyd SB, et al. Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: a clinically and genetically distinct syndrome. *Surgery* 1990; 108: 1006-1012; discussion 1012-1013.
5. Shaha AR, Shah JP. Parathyroid carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cancer* 1999; 86: 378-380.
6. Crescenzo DG, Shabahang M, Gravin D, Evans SR. Intrathyroidal parathyroid cancer presenting as a left neck mass. *Thyroid* 1998; 8: 597-599.
7. Cheah WK, Rauff A, Lee KO, Tan W. Parathyroid carcinoma: A case series. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 443-446.
8. Koea JB, Shaw JH. Parathyroid cancer: Biology and management. *Surg Oncol* 1999; 8: 155-165.
9. Thompson SD, Prichard AJ. The management of parathyroid carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 93-97.
10. Dionisi S, Minisola S, Pepe J, et al. Concurrent parathyroid adenomas and carcinoma in the setting of multiple endocrine neoplasia type 1: Presentation as hypercalcemic crisis. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 866-869.
11. Kirkby-Bott J, Lewis P, Harmer CL, Smellie WJ. One stage treatment of parathyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 78-83.
12. Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: 99mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT. *Radiographics* 2008; 28: 1461-1476.
13. Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP, et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase (99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med* 2007; 48: 1084-1089.
14. Civelek AC, Ozalp E, Donovan P, Udelsman R. Prospective evaluation of delayed technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 131: 149-157.
15. Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GG, et al. Preoperative parathyroid scintigraphic lesion localization: Accuracy of various types of readings. *Radiology* 2008; 248: 221-232.
16. Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. *Q J Med* 1981; 50: 473-481.
17. Bilezikian JP. Management of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1445-1449.
18. Deftos LJ, First BP. Calcitonin as a drug. *Ann Intern Med* 1981; 95: 192-197.
19. Ljunghall S. Use of clodronate and calcitonin in hypercalcemia due to malignancy. Recent results. *Cancer Res* 1989; 49: 140-145.
20. Chevallier B, Peyron R, Basuyau JP, et al. Human calcitonin in neoplastic hypercalcemia. Results of a prospective randomized trial. *Presse Med* 1988; 17: 2375-2377.
21. Dumon JC, Magritte A, Body JJ. Nasal human calcitonin for tumor-induced hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 18-19.
22. Chiofalo MG, Scognamiglio F, Losito S, et al. Clinical considerations and literature review. *World J Surg Oncol* 2005; 23: 3-39.
23. Snell SB, Gaar EE, Stevens SP, Flynn MB. Parathyroid cancer, a continued diagnostic and therapeutic dilemma: report of four cases and review of the literature. *Am Surg* 2003; 69: 711-716.
24. Tohme JF, Bilezikian JP. Hypocalcemic emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 363-375.
25. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 86: 485-493.
26. Chow E, Tsang RW, Brierley JD, Filice S. Parathyroid carcinoma—the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 569-572.
27. Anderson B, Samaan N, Vassilopoulou-Sellin R, Ordonez N, Hickey R. Parathyroid carcinoma: Features and difficulties in diagnosis and difficulties in diagnosis and management. *Surgery* 1983; 94: 906-915.
28. 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: 538-544.