

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Anja Zebec

**Prikaz serije bolesnika s karcinomom
paratireoidne žlijezde**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Anja Zebec

**Prikaz serije bolesnika s karcinomom
paratireoidne žlijezde**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Tine Dušek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Mentor rada: doc. dr. sc. Tina Dušek

KRATICE

CT- kompjuterizirana tomografija

HPT-JT- hyperparathyroidism-jaw tumor sindrom

MEN1- multipla endokrina neoplazija 1

MEN2A- multipla endokrina neoplazija 2A

MR- magnetska rezonancija

PHD- patohistološka dijagnoza

pHPT- primarni hiperparatireoidizam

PTH- paratireoidni hormon

RANKL- receptor aktivatora nuklearnog faktora liganda kapa B

SPECT- single photon emission computed tomography

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
1.1. PARATIREOIDNA ŽLIJEZDA	1
1.2. KARCINOM PARATIREOIDNE ŽLIJEZDE	3
2. CILJEVI RADA	7
3. PRIKAZ SLUČAJEVA	8
3.1. SLUČAJ 1	8
3.2. SLUČAJ 2	9
3.3. SLUČAJ 3	11
4. MATERIJALI I METODE	14
4.1. DIZAJN STUDIJE I ISPITANICI	14
4.2. METODE	14
5. RASPRAVA	15
6. ZAKLJUČAK	21
7. ZAHVALA	22
8. LITERATURA	23
9. ŽIVOTOPIS	24

SAŽETAK

PRIKAZ SERIJE BOLESNIKA S KARCINOMOM PARATIREOIDNE ŽLIJEZDE

Anja Zebec

Paratireoidni karcinom iznimno je rijedak endokrini tumor, procjenjuje se da čini 0,005% svih tumora, a kao uzrok primarnog hiperparatireoidizma pojavljuje se u manje od 1% slučajeva. Većina tumora izlučuje paratireoidni hormon koji posljedično povisuje koncentraciju kalcija u krvi. Hiperkalcemija se često navodi kao uzrok boli u kostima, demineralizacije kostiju, čestih fraktura, pankreatitisa, anemije te oštećenja drugih organa. Kirurško odstranjenje prvi je izbor liječenja primarnog tumora, recidiva bolesti i udaljenih metastaza. Zračenje i kemoterapija do sada se nisu pokazali učinkovitima. Kao terapija hiperkalcemije koristi se forsirana diureza uz intravenoznu nadoknadu tekućine, primjena lijekova iz skupine bisfosfonata i kalcimimetika. Kod trajne hiperkalcemije koja ne odgovara na terapiju učinkovita se pokazala primjena denosumaba. Denosumab je humano monoklonsko protutijelo koje smanjuje djelovanje osteoklasta te posljedično i koncentraciju kalcija u serumu. Prognoza bolesti je različita i ovisi o ranoj dijagnozi bolesti, uspješnosti odstranjenja primarnog tumora, recidiva i metastaza, zahvaćenosti limfnih čvorova te terapiji hiperkalcemije. Cilj ovog rada je prikaz serije troje bolesnika s karcinomom paratireoideje te usporediti tijek bolesti, načine i uspjeh liječenja s onima iz literature.

KLJUČNE RIJEČI: karcinom paratireoidne žlijezde, hiperparatireoideizam, hiperkalcemija

SUMMARY

CASE REPORT SERIES OF PATIENTS WITH PARATHYROID CANCER

Anja Zebec

Parathyroid carcinoma is an extremely rare endocrine malignancy, accounting for an estimated 0,005% of all cancers and less than 1% of primary hyperparathyroidism cases. The majority of parathyroid cancer tumors are hormonally functional and hypersecrete parathyroid hormone which then increases serum calcium levels. Bone pain, pathologic fracture, pancreatitis, peptic ulcer, anemia and other organs damage are common complication of hypercalcemia. The primary treatment is surgical en block resection of a tumor, also the resection of local recurrence and metastatic lesions are recommended. Radiotherapy and chemotherapy showed no evidence of effectiveness on parathyroid carcinoma. Fluid resuscitation, diuretics to promote calcium diuresis and calcium lowering drugs (bisphosphonate and calcimimetic) are the first line therapy for hypercalcemia. Denosumab, a monoclonal antibody that inhibits differentiation and stimulation of osteoclasts, bone resorption and thereby promotes reduction in serum calcium concentration is the effective treatment of hypercalcemia. The prognosis of parathyroid cancer is variable. Early identification, appropriate surgery, medical treatment for hypercalcemia and dissection of abnormal lymph nodes offer the best prognosis. The aim of this study is to present the series of patients with parathyroid carcinoma and compare our findings with those from the literature.

KEY WORDS: parathyroid cancer, hyperparathyroidism, hypercalcemia

1. UVOD

1.1. PARATIREOIDNA ŽLIJEZDA

Paratireoidne žlijezde su male žlijezde, na stražnjoj strani štitne žlijezde, koje izlučuju paratireoidni hormon (PTH) ili parathormon. Broj žlijezda može varirati od dvije do šest, no obično nalazimo četiri žlijezde.

Paratireoidni hormon ima više važnih funkcija, regulira homeostazu kalcija i fosfata, djeluje na bubrežne tubule i povećava reapsorpciju kalcija te povećava izlučivanje fosfata. Također djeluje na koštani sustav gdje povećava apsorpciju i pregradnju kostiju. Uz to potiče pretvaranje 25- hidroksikalciferol u aktivni oblik 1, 25- dihidroksikalciferol (aktivni oblik vitamina D, kalcitriol) koji regulira apsorpciju kalcija u probavnom sustavu.

Poremećaji u radu paratiroidnih žlijezda dovode do poremećaja u homeostazi kalcija i fosfata te mogu uzrokovati oštećenja organa. Više od 99% kalcija u tijelu nalazi se u kostima. Dugo izlaganje kosti visokim razinama hormona dovodi do pojačane osteoklastične aktivnosti što dovodi do smanjenja gustoće kostiju uzrokujući osteopeniju i osteoporozu. Povišene razine kalcija mogu uzrokovati oštećenje bubrežne funkcije ponavljajućim epizodama nefrolitijaze (stvaranjem bubrežnih kamenaca) i nefrokalcinoze (odlaganja kalcija u bubrege).

Jedan od poremećaja u radu paratireoidnih žlijezda je primarni hiperparatireoidizam (pHPT) koji nastaje kao posljedica pojačanoga lučenja paratireoidnog hormona iz jedne ili više žlijezda. Pojačano lučenje paratireoidnog hormona uzrokuje hiperkalcemiju. Drugi poremećaj je sekundarni hiperparatireoidizam

koji nastaje kao posljedica kroničnog zatajenja bubrega ili poremećaja metabolizma vitamina D. (1)

Prevalencija primarnog hiperparatireoidizma je 1:800. (2) Posljednjih godina češće se dijagnosticira zahvaljujući napretku dijagnostičkih metoda. Može se pojaviti u svakoj životnoj dobi, ali češće se pojavljuje nakon 50. godine starosti. Žene obolijevaju dva do tri puta češće od muškaraca. Najčešći uzrok bolesti je solitarni adenom paratireoidne žlijezde (u 90% slučajeva). Od ostalih uzroka nalazimo multiple adenome (u 4% slučajeva), nodularnu hiperplaziju (u 5% slučajeva), karcinom paratireoidne žlijezde (u 1% slučajeva). (2)

Hiperkalcemija je česti biomedicinski nalaz nađen kod bolesnika bez simptoma. Asimptomatski oblik hiperkalcemije je uzrokovan povišenim razinama kalcija u krvi koje možemo dokazati laboratorijskim pretragama. Međutim hiperkalcemija se može prezentirati kroničnim simptomima i dehidracijom. Kad nastanu promjene u organima odgovornim za metabolizam kalcija, javljaju se simptomi. Tipični simptomi povišene razine kalcija mogu se opisati sintagmom „kosti, kamenci i bolovi u truhu“ (eng. „bones, stones, abdominal groans“). (2) Tako u kostima dolazi do generalizirane demineralizacije i stvaranja koštanih cista što smanjuje čvrstoću i uzrokuje bol u kostima, iskrivljenje leđa te deformaciju skeleta. Kod visokih razina kalcija dolazi do njegovog odlaganja u tkivo bubrega i stvaranja bubrežnih kamenaca. Ponavljanje tih problema dovodi do oštećenja organa te slabljenja njihove funkcije. Kod većine bolesnika nalazimo pojačano izlučivanje kalcija mokraćom (hiperkalciurija). Pojačano mokrenje može uzrokovati dehidraciju koja dodatno pogoršava prijašnje simptome. Osim promjena na kostima i bubrezima javljaju se simptomi vezani uz druge organske

sustave kao što su mučnina, anoreksija, upala gušterače (pankreatitis), smetenost, glavobolja, mišićna slabost, pospanost, depresija i mnogi drugi.

1.2. KARCINOM PARATIREOIDNE ŽLIJEZDE

Paratireoidni karcinom je iznimno rijedak endokrini tumor. Procjenjuje se da čini 0,005% svih tumora. Kao uzrok primarnog hiperparatireoidizma paratireoidni karcinom nalazi se u manje od 1%. (3) Jednakom učestalosti pojavljuje se kod žena i muškaraca u pravilu između 45. i 59. godine starosti. Mehanizam nastanka paratireoidnog karcinoma još nije poznat. Može se pojavljivati sporadično ili kao dio genetičkih sindroma. Genetički sindromi koji su vezani uz pojavu paratireoidnog karcinoma su hiperparathyroidism-jaw tumor sindrom (HPT-JT), multipla endokrina neoplazija 1 i 2A (MEN1 i MEN2A), izolirani obiteljski paratireoidizam. Iako rizični čimbenici za karcinom paratireoidne žlijezde do sada nisu zabilježeni primjećuje se češća pojava karcinoma kod pacijenta koji su bili zračeni u području vrata, koji su razvili sekundarni hiperparatireoidizam zbog zatajenja bubrega. (3)

Većina karcinoma paratireoidne žlijezde je funkcionalno aktivna te se prezentiraju sa povišenom razinom paratireoidnih hormona te hiperkalcemijom. Manje od 10% karcinoma je hormonski neaktivno (3) te ih je teško dijagnosticirati pošto ne postoje specifični markeri. Dijagnoza se obično postavlja imunohistokemijskim analizama i to u podmaklom stadiju bolesti, nakon pojave promuklosti kad je zahvaćen rekurentni laringealni živac (lat. nervus laryngeus recurrens).

Simptomi hiperkalcemije su izraženiji kod pacijenata s karcinomom paratireoidne žlijezde nego onih s benignim tumorima. Istovremeno se javljaju simptomi vezani

uz više organskih sustava. Poliurija, bubrežni kamenci i nefrokalcinoza znak su oštećenja bubrežne funkcije. Javljaju se i smetnje probavnog sustava: mučnina, bol u trbuhu, peptični ulkus, pankreatitis te psihički simptomi: smetenost, glavobolja i depresija. Pacijenti s karcinomom paratiroideje mogu se odmah na početku prikazati paratireotoksikozom, poznato pod nazivom hiperkalcemična kriza. (3)

Karcinom paratiroideje u 40-70% slučajeva možemo, za razliku od benignih tumora, otkriti fizikalnim pregledom, palpacijom. Češće su tumorom promijenjene donje dvije paratireoidne žlijezde. Metastaze karcinoma u regionalne limfne čvorove možemo naći u 15-30% slučajeva, dok su u trećine pacijenata prisutne i udaljene metastaze, najčešće u plućima, jetri i kostima. (3) Slikovne pretrage omogućuju nam odrediti lokaciju, veličinu i proširenost tvorbe, ali ne i maligni potencijal. Najčešće korištene pretrage su scintigrafija, ultrazvuk i kompjuterska tomografija (CT). Ultrazvuk se obično koristi prije operacije. Neke retrospektivne studije usporedile su ultrazvučne preglede paratireoidnih adenoma i karcinoma. Maligne lezije su u pravilu heterogene, veće i lobularne, dok su adenomi homogeni, manji i glatki. (3,4) Druga studija usporedila je adenome i karcinome prema veličini te odredila da je veličina benignih tumora između 15 i 53 mm, a malignih 20 i 75mm. (3,5) Za ocjenu lokalne proširenosti bolesti ili udaljene metastaze najbolji je CT ili magnetska rezonancija (MR). Biopsija tumora prije operacije se ne preporuča zbog poteškoća razlikovanja benignih i malignih tvorbi citološki i čestih komplikacija kao što su ruptura tumora, širenje tumora u mjesto punkcije i pojava recidiva tumora. Točno obilježje primarne tvorbe nam nije toliko važno jer se svakako odlučujemo za operativno liječenje. Biopsija je važno dijagnostičko sredstvo kod razlikovanja recidiva tumora ili metastaze od vezivnog tkiva ožiljka.

Dijagnozu karcinoma paratireoidne žlijezde teško je postaviti samo na osnovi kliničke slike i slikovnih metoda. Za postavljanje točne dijagnoze važan je izgled tkiva za vrijeme operacije, zahvaćenost okolnih struktura i histološki pregled odstranjenog tkiva.

Histološka dijagnostika paratireoidnog karcinoma je zahtjevna zbog sličnosti benignih i malignih lezija. Schantz i Castleman objavili su 1973. godine set morfoloških kriterija temeljenih na 67 slučajeva karcinoma paratireoideje. Kriteriji uključuju prisutnost:

- 1) vlaknastih sveza koje tvore trabekule i presijecaju tumor,
- 2) probijanje kapsule,
- 3) prodor u krvožilni sustav,
- 4) mitotsku aktivnost tumorskih stanica. (3)

U zajedničke kriterije mogli bi se uvrstiti i aneuploidija, nekroza i fibroza koje su također pronađene kod većine karcinoma paratireoideje.

Liječenje karcinoma paratireoideje je kirurško. Do sada nije otkrivena uspješna kemoterapija, a otporan je i na zračenje. Kirurško liječenje zahtjeva odstranjenje tumora u cijelosti, paratireoidektomija, te zahvaćenih okolnih struktura s mikroskopski zdravim rubom. Cilj odstranjivanja karcinoma je normalizacija razine paratireoidnog hormona i koncentracije kalcija u serumu.

Prognoza bolesti ovisi o uspješnosti primarne operacije. Karcinom paratireoideje ima visoku učestalost ponovnog pojavljivanja, 49 do 60%. (3) U slučaju pojave recidiva tumora kirurško liječenje je i dalje metoda izbora. Stopa preživljenja, prema nekoliko baza podataka (SEER, NCDB i Švedski registar za rak) je 85% i 49-77% u razdoblju od 5 do 10 godina. Trajno prisutna bolest ili ponovna pojava bolesti javljaju se u 50%

slučajeva. Srednje razdoblje ponovne pojave bolesti je 2,5 do 4,8 godina od prve operacije, ponekad taj period bez znakova bolesti može trajati 23 godine. (3)

2. CILJEVI RADA

Cilj rada je prikaz serije troje bolesnika s karcinomom paratireoidne žlijezde liječenih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u razdoblju od 2011. do 2016. godine te usporedba tijeka bolesti, načina i uspjehe liječenja navedenih pacijenata s podacima iz literature.

3. PRIKAZ SLUČAJEVA

Svi prikazani slučajevi obrađeni su na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb u razdoblju od 2011. do 2016. godine. U tom razdoblju dijagnosticirane su tri bolesnice s karcinomom paratireoideje s lokalnim i/ili udaljenim metastazama. Dijagnoza bolesti kod sve tri bolesnice postavljena je nakon operacije i histološke obrade tumorskog tkiva. Kod sva tri slučaja nađene su povišene razine PTH i kalcija dok je razina fosfata bila snižena.

3.1. SLUČAJ 1

Bolesnici, staroj 34 godine, otkrivena je hiperkalcemija nakon epizode akutnog pankreatitisa. Ultrazvukom i scintigrafijom ustanovljena je povećana paratireoidna žlijezda, te konkrement u desnom bubregu. Kirurškim zahvatom odstranjena je uvećana gornja desna žlijezda. Nije poznata veličina primarnog tumora. Prema PHD nalazu radilo se o oksifilnom adenomu, Ki67 29%, bez markiranja sa cyclinom D1 i p27. Kod bolesnice se javila postoperativna hipokalcemija koja je liječena intravenoznom nadoknadom kalcija. Već nakon nekoliko tjedana na kontrolnom pregledu u serumu se nalaze povišene vrijednosti PTH (22-31-35-72 pmol/L) i kalcija (2,99-2,95 mmol/L), te sniženi fosfati (0,54 mmol/L). Bolesnica je upućena na ultrazvučni pregled pri kojemu je nađena tvorba u ležištu ranije operacije. Punkcija je pokazala povišene vrijednosti PTH (359 pmol/L), što upućuje na recidiv bolesti. Bolesnica je ponovno operirana te je napravljena lobektomija desnog režnja štitnjače i odstranjen metastatski karcinom. Nakon druge operacije kod bolesnice se opet javlja hipokalcemija ali nije bilo potrebe

za nadoknadom kalcija. Na kontrolnim pregledima u krvi izmjerene su normalne vrijednosti kalcija i fosfata, ali PTH je i dalje bio povišeni (22-16,8 pmol/L). Učinjena je scintigrafija Tc sestamibijem te je nađena ovalna tvorba u gornjem polu lijevog režnja štitne žlijezde. Bolesnica je operirana treći put. Učinjena je lobektomija lijevog režnja tireoidne žlijezde i selektivna disekcija šeste i sedme vratne regije. Vrijednosti kalcija nakon operacije vraćaju se u normalu, gdje ostaju kratko vrijeme, jer već nakon par tjedana ponovo rastu usprkos primjeni lijekova iz skupine bisfosfonata. Bolesnica je upućena na scintigrafiju cjelog tijela uz SPECT vrata i toraksa. Na pretragama se vidjelo patološko nakupljanje radiofarmaka u području vrata paratrehalno desno. Nakon toga učinjena je četvrta operacija u kojoj je odstranjeni tumor na mjestu ulaska nervusa recurrensa u larinks, a odstranjeni su i limfni čvorovi. U nekoliko limfnih čvorova nađeno je tkivo paratireoidnog karcinoma (PTH pozitivno) koje probija čahuru, okolno masno tkivo te tkivo štitnjače, a tumorsko tkivo zamjećuje se i unutar krvne žile. Dva mjeseca poslije operacije bolesnica je hospitalizirana zbog trajne hiperkalcemije koja ne odgovara na terapiju. Kad se iscrpe kirurške mogućnosti liječenja planira se primjena visokih doza denosumaba ili terapija zračenjem .

3.2. SLUČAJ 2

Bolesnici staroj 36 godina, nakon prvog poroda (2008. godine) nađena je hiperkalcemija. Učinjenom obradom otkriven je primarni hiperparatireoidizam uzrokovan adenomom desne donje paratireoidne žlijezde. Operativnim postupkom adenom je odstranjen. PHD je potvrdio dijagnozu atipičnog adenoma. Poslije operacije bolesnica je imala hipokalcemiju te je uvedena zamjenska terapija vitamina D i kalcija.

Nakon drugog poroda (2010. godine) ponovno je nađena hiperkalcemija. Na ultrazvučnom pregledu vrata vidljiva je hipoehogena tvorba iza donje polovice desnog režnja štitnjače, veličine 0,5x0,3x0,5 cm. Citološkom punkcijom dokazani je karcinom paratireoidne žlijezde uz povišene vrijednosti PTH u punktatu. Uz primarnu tvorbu opisan je povećani limfni čvor paratrahealno u donjoj trećini vrata u medijalnoj liniji, za kojeg je citološkom punkcijom uz povišene vrijednosti PTH u punktatu dokazano da se radi o metastazi karcinoma paratireoidne žlijezde. Bolesnica je operirana, učinjena je totalna tireiodektomija i odstranjen je tumor koji se nalazio na mjestu ranije operiranog atipičnog adenoma. Učinjena je i disekcija vrata. PHD je potvrdio da je tumor infiltrirao okolno tkivo, metastaze su nađene u paratrahealnim limfnim čvorovima. Bolesnica je nakon operacije imala hipokalcemiju koja je liječena nadomjesnom terapijom vitamina D i kalcija. Terapija je obustavljena nakon dva mjeseca zbog porasta koncentracije kalcija (2,95 mmol/L) i snižavanja koncentracije fosfata (0,68 mmol/L). Daljnjom obradom, ultrazvučnim pregledom vrata i punkcijom nađeni su reaktivno promijenjeni limfni čvorovi. Napravljena je MR vrata i medijastinuma na kojoj je nađen stacionarni nalaz limfnih čvorova druge regije vrata lijevo i desno. U četvrtoj regiji vrata desno uz traheju iza arterije subklavije opisana je zona imbibicije, sumnja na povećanje limfnog čvora. Na kontrolnom ultrazvučnom pregledu vidjele su se povećane tvorbe na vratu, te je citološkom punkcijom dostupnih tvorba postavljena dijagnoza recidiva paratireoidnog karcinoma. Zbog punkciji nedostupne tvorbe, vidljive na ultrazvuku, iznad truncusa brachiocephalicusa bolesnici je prije četvrte operacije napravljena scintigrafska obrada i PET-CT. Scintigrafskom pretragom nađeno je patološko nakupljanje radiofarmaka površno na vratu paramedijalno lijevo i desno, a na PET-CT pretrazi pojačana utilizacija analoga glukoze u gornjoj trećini vrata, desnoj aksili i

desnoj dojci. Kod bolesnice je i nakon četvrte operacije bila prisutna hiperkalcemija, te se razmatrala mogućnost kontrole razine kalcija denosumabom ili zračenjem. Na kontrolnom MSCT pregledu vrata u loži odstranjene štitne žlijezde s desne strane prikazuje se ekspanzivna tvorba koja potiskuje traheju i suzuje njen lumen. Obostrano su umnoženi limfni čvorovi pete i druge A vratne regije. Bolesnica je ponovno operirana zbog recidiva karcinoma. Prije otpusta iz bolnice koncentracije kalcija i fosfata bile su u granicama normale gdje su se zadržale kraće vrijeme. Zbog ponovnog porasta koncentracije kalcija bolesnica je hospitalizirana te je primila visoku dozu (120 mg) denosumaba. Nakon primjene lijeka koncentracija kalcija pada te se prema posljednjem nalazu nalazi unutar referentnih vrijednosti.

3.3. SLUČAJ 3

Bolesnica stara 70 godina, primljena je na Zavod za endokrinologiju zbog sumnje na neoplastično zbivanje. U posljednje tri godine bolesnica se kontrolira radi bolova u vratnom i lumbosakralnom dijelu kralježnice i simetrične polineuropatije donjih udova. Žali se na sve izraženije tegobe uz progresivno smanjenje na težini, izgubila je oko 20 kilograma, iako ima dobar apetit. U sklopu obrade učinjeni je CT mozga koji pokazuje difuzno inhomogenu strukturu kosti uz sitne zone razrjeđenja. Scintigrafijom skeleta dokazano je difuzno patološko nakupljanje radiofarmaka u kostima lubanje, ali i ostalom skeletu. Laboratorijskim pretragama otkrivena je hiperkalcemija (3,3 mmol/L) uz hipofosfatemiju (0,47 mmol/L). Učinjeni je i PET-CT, koji pokazuje patološki metabolizam u području litičke lezije dvanaestog rebra desne strane s mekotkivnom komponentom, najvjerojatnije maligne etiologije. Pronađen je i

fokalno pojačani metabolizam u čvorasto promijenjenom lijevom režnju štitne žlijezde. Ultrazvukom vrata uočen je uvećani lijevi režanj štitne žlijezde (7,5x3,3x3,5 cm), te hipoehogeni čvor nepravilnih kontura veličine 4x3,3x3,5 cm u donjoj regiji. U danjoj obradi učinjena je citološka punkcija čvora te je nađen PTH 70 pmol/L u punktatu, biopsija osteolitičke lezije dvanaestog rebra te patohistološkom analizom postavljena sumnja na neuroendokrini karcinom. Kod bolesnice se zbog visokih vrijednosti kalcija provodila obilna hidracija kristaloidnim otopinama, diuretska terapija te specifična terapija bisfosfonatima. Usprkos terapiji vrijednosti kalcija ostaju visoke maksimalno do 3,78 mmol/l, bez spuštanja ispod 2,8mmol/L zbog čega je bolesnica u više navrata hemodijalizirana. Bolesnici je učinjena resekcija metastatske promjene na dvanaestom rebro koja je poslana na patohistološku obradu, PHD bez tumora. Kontrolnim PET-CT pregledom otkriveno je fokalno pojačano nakupljanje analoga glukoze u povećanom lijevom režnju štitnjače straga kao i litičkoj leziji dvanaestog rebra desno. Bolesnica je ponovno operirana, učinjena je lobektomija lijevog režnja štitnjače, a tkivo je poslano na patohistološku analizu. Histološki tumorsko tkivo građeno je od nakupina i trabekula, atipičnih, umjereno polimorfnih stanica paratireoidne žlijezde. Tumorsko tkivo infiltrira tkivo štitnjače i poprečnoprugastu muskulaturu. Imunohistokemijski je pozitivno na parathormon. Bolesnica je ponovo hospitalizirana nakon kontrolne PET-CT pretrage gdje je otkrivena metastatska promjena na vršku jedanaestog rebra s desne strane. Učinjena je resekcija dijela jedanaestog rebra s tumorskim i okolnim suspektnim tkivom. Neposredni postoperativni tijek komplicira se razvojem insuficijencije bubrega, koja se postepeno oporavlja nakon nadoknade tekućine i primjene diuretika. Postoperativni kontrolni laboratorijski nalazi pokazuju razine kalcija (2,17 mmol/L) i fosfata (1,02 mmol/L) u granicama normale. Na redovnom kontrolnom ultrazvučnom

pregledu postavlja se sumnja na recidiv bolesti zbog prisutnosti hipoehogene, nepravilne tvorbe, bez protoka, veličine 11x6 mm u srednjoj trećini vrata lijevo uz traheju te okruglog limfnog čvora veličine 8x5 mm u donjoj trećini vrata supraklavikularno lijevo. Bolesnica je primljena u bolnicu radi daljnje obrade, u sklopu koje je učinjeni PET CT i RTG pluća. Nalazi PET CT upućuju na mogući lokalni recidiv bolesti, dok rendgenski nalazi postavljaju sumnju na metastaze zbog prikaza mnogostrukih infiltrata.

4. MATERIJALI I METODE

4.1. DIZAJN STUDIJE I ISPITANICI

U radu je obrađena retrospektivna studija na malom broju bolesnika s karcinomom paratireoidne žlijezde. Svi bolesnici zaprimljeni su i liječeni u razdoblju od 2011. do 2016. godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb.

4.2. METODE

Analiza je provedena pomoću dostupne medicinske dokumentacije. Za određivanje veličine i lokacije tumora, utvrđivanja proširenosti bolesti korištene su kombinacije više različitih slikovnih pretraga (ultrazvuk, CT, PET-CT, SPECT, MR, scintigrafija). Bolesnicima je napravljena patohistološka i imunohistokemijska analiza na odstranjenom tumorskom tkivu kao potvrda konačne dijagnoze. Kao pokazatelj izlječenja bolesnicama mjerena je koncentracija kalcija u krvi. Osim kalcija praćene su vrijednosti fosfata u krvi. Kod sumnje na ponovno pojavljivanje bolesti biopsijom tumorskog tkiva i kontrolom koncentracije paratireoidnog hormona potvrđena je metastatska proširenost bolesti. Laboratorijski nalazi važni za praćenje bolesnika rađeni su u Kliničkom bolničkom centru Zagreb.

5. RASPRAVA

Karcinom paratireoideje, do nedavno smatran izuzetno rijetkim tumorom, u pravilu nalazimo kod bolesnika s primarnim hiperparatireoidizmom ili tumorima štitne žlijezde (7) što možemo vidjeti iz slučaja druge bolesnice kod koje je pronađen karcinom na mjestu operiranog atipičnog adenoma. Jednakom učestalošću pojavljuje se kod muškaraca i žena po čemu se razlikuje od benignih uzroka primarnog hiperparatireoidizma. Karcinom paratireoideje je spororastući tumor niskog malignog potencijala, ali ozbiljnim i potencijalno fatalnim simptomima. (7) Većina tumora izlučuje paratireoidni hormon koji uzrokuje porast razine kalcija u serumu. Koncentracije kalcija i paratireoidnog hormona u krvi puno su više od normalnih vrijednosti (tri do deset puta više) dok su te koncentracije kod benignog hiperparatireoidizma blago povišene. (7) Takve tumore nazivamo funkcionalnim tumorima. Manji dio čine ne-funkcionalni tumori koji su u pravilu bez simptoma sve do kada svojim veličinom i proširenošću ne uzrokuju probleme kao što su promuklost, otežano gutanje (disfagija) i drugi.

Koristeći samo laboratorijske pretrage mjerenja koncentracije kalcija i paratireoidnog hormona u pravilu ne možemo postaviti točnu dijagnozu već su nam potrebne dodatne pretrage. Schapeld i suradnici objavili su rad u kojemu se koncentracija paratireoidnog hormona deset puta iznad normalnih vrijednosti u 81% slučajeva pokazala kao pozitivna prediktorna vrijednost za karcinom paratireoideje. (7) Dodatne pretrage koje nam omogućuju određivanje veličine i proširenosti bolesti jesu slikovne pretrage (scintigrafija, ultrazvuk, kompjuterska tomografija). Svaka zasebno nam rijetko kada daje dovoljno podataka pa ih je potrebno kombinirati čime se povećava njihova osjetljivost i specifičnost. Konačna dijagnoza bolesti postavlja se

nakon citološke i/ili histološke analize. Zbog toga je u malog broja bolesnika dijagnoza karcinoma postavljena prije operacije.

Prvi izbor liječenja karcinoma paratiroidne žlijezde je kirurško odstranjenje primarnog tumora i metastaza. Većina studija preporuča u cijelosti odstranjenje tumora s mikroskopski nezahvaćenim rubovima, odstranjenje režnja štitne žlijezde iste strane te svih zahvaćanih struktura. Metastaze u regionalne limfne čvorove nisu česte, ali ako je povećani neki od limfnih čvorova provodi se disekcija vrata. Karcinom paratiroidne žlijezde je karcinom koji ima visoki rizik ponovnog pojavljivanja (od 49 do 60%) te je važno da za vrijeme operacije i vađenja tumora kapsula ostane čitava. Kod recidiva bolesti ili pojave metastaza operacija je također metoda prvog izbora te se preporuča široka resekcija. Iz prikazanih primjera vidimo da su sve bolesnice razvile lokalni recidiv bolesti (jedna i udaljene metastaze) te da se operativnim zahvatom pokušalo odstraniti u cijelosti tumorsko tkivo. Iako je potpuno izlječenje malo vjerojatno radikalne resekcije su opravdane zbog mogućnosti smanjenja hiperkalcemije. Zbog promijenjenih limfnih čvorova kod bolesnica su provedene i proširene disekcije vrata, ali se nisu pokazale uspješnima u dugoročnom smanjenju koncentracije kalcija.

Operativno liječenje ima mnoge komplikacije od nekompletne resekcije tumora i mogućnosti ponovnog pojavljivanja, ozljeda laringealnog živca, jednjaka ili dušnika, hematoma vrata te infekcije. Nakon resekcije tumora može doći do metaboličkih komplikacija zbog pada koncentracija kalcija (hipokalcemije) i hipofosfatemije. Potrebno je često praćenje koncentracija kalcija nakon operacije. Postoperativna hipokalcemija prolazno je stanje koje može kod težih oblika zahtijevati nadoknadu kalcija i vitamina D što možemo vidjeti kod dvije bolesnice iz prikaza. Kod bolesnika bez metastaza snižavanje koncentracija kalcija može se očekivati unutar prvih 24 sata,

međutim ponekad je za normalizaciju potrebno dva do tri dana. (7) Postoperativno naglo smanjenje koncentracije kalcija i fosfata u serumu zbog njihovog odlaganja u demineraliziranu kost uzrokuje simptomatsku hipokalcemiju, poznatu kao sindrom gladne kosti. Osim komplikacija vezanih uz operativno liječenje i hipokalcemiju postoje one tipične za organe u kojima se nalaze metastaze karcinoma (patološke frakture, smanjeni kapacitet pluća), što je vidljivo kod treće bolesnice koja se žali na bolove u kostima, te otežano disanje.

Do sada nije otkrivena djelotvorna kemoterapija, a i sam tumor otporan je na zračenje. Jedna retrospektivna studija objavila je strategiju poboljšanja lokalne kontrole bolesti postoperativnom radioterapijom koja bi se mogla pokazati kao koristan čimbenik u preživljavanju bolesnika. (7)

Zbog čestog ponovnog pojavljivanja karcinoma, bolesnike je potrebno doživotno kontrolirati, mjeriti im koncentraciju kalcija i paratireoidnog hormona u krvi te provoditi ultrazvučne preglede vrata.

Važan uzrok boli u kostima, demineralizacije kosti te posljedično čestih fraktura, pankreatitisa, peptičkih ulkusa, anemija i oštećenja organa jest hiperkalcemija. Ona, koja se javlja poslije operativnog zahvata, u većini slučajeva je otporna na terapiju lijekovima. Konzervativna terapija hiperkalcemije provodi se kod bolesnika s proširenom metastatskom bolesti bez mogućnosti operativnog liječenja. Glavna uloga terapije je smanjenje demineralizacije kostiju, poboljšanje kvalitete živote, te kontrola teške hiperkalcemije koja je vodeći uzrok povećanog mortaliteta i morbiditeta tih bolesnika.

Liječenje hiperkalcemije temelji se na forsiranoj diurezi uz intravenoznu nadoknadu tekućine, lijekovima iz skupine bisfosfonata (koji sprečavaju osteoklastično

djelovanje i razgradnju kosti), te na kalcimimeticima. Kalcimimetici su lijekovi koji svojim molekulama uspješno blokiraju kalcijske receptore na paratireoidnim žlijezdama i na taj način smanjuju izlučivanje paratireoidnog hormona. (8) Navedeni lijekovi pripadaju lijekovima nove generacije te su učinkovitiji u snižavanju koncentracije kalcija, njihovo djelovanje je duže te imaju manje nuspojava. Provedena je multicentrična studija o doziranju kalcimimetika kod bolesnika bez operativne mogućnosti liječenja. Početna doza primjenjivanog lijeka bila je 30 mg, dva puta na dan, a doza lijeka prilagođavana je svaka dva tjedna do normalizacije serumskih razina praćenih biomarkera. Studijom je pokazan dvostruki efekt: kontrola razine paratireoidnog hormona i kalcija kod ispitanika. (3) Prikazani slučajevi se ne slažu s podacima studije. Kod bolesnica nalazimo trajnu hiperkalcemiju usprkos višestrukim operacijama i primjeni novih skupina lijekova te se kod njih razmatra o drugim mogućnostima.

Kod nekih pacijenata usprkos primjeni novih lijekova, stalnoj forsiranoj diurezi te operativnog liječenja raste koncentracija kalcija u krvi. Kod takvih bolesnika posežemo za alternativnim načinima liječenja. U literaturi nalazimo sve više primjera alternativnog načina liječenja problema hiperkalcemije, među njima i primjeni denosumaba. Denosumab je humano monoklonsko protutijelo IgG₂ koji se veže za protugen RANKL (receptor aktivatora nuklearnog faktora liganda kapa B) koji je uključen u aktivaciju osteoklasta. Vezujući se za RANKL i sprečavanjem njegova djelovanja, denosumab smanjuje djelovanje osteoklasta te posljedično i koncentraciju kalcija u serumu. Osim utjecaja lijeka na koncentraciju kalcija kod bolesnika je zabilježeno i znatno smanjenje bolova u leđima, mučnine te poboljšanje apetita i dobivanja na težini. Denosumab je korišten u snižavanju koncentracije kalcija kod druge

bolesnice iz primjera, te su koncentracija praćene vrijednosti održava unutar granica normale. Ne možemo govoriti o njegovoj dugoročnoj učinkovitosti nakon samo jedne primjene lijeka, no R Jumpertz von Schwartzberg i suradnici objavili su prikaz bolesnika kod kojeg je dokazana učinkovitost ponovne primjene niske doze denosumaba u dugoročnom održavanju stalnih razina kalcija usprkos porastu koncentracije paratireoidnog hormona. (9) Kod istog pacijenata koristili su subkutanu primjenu denosumaba u paratireoidotoksikozi kao terapiju za brzo snižavanje hiperkalcemije. Kod bolesnice iz drugog slučaja također je korišten denosumab kojim se uspješno kontrolira razina kalcija u krvi. Zbog samo jedne primjene lijeka ne zna se kakve će vrijednosti kalcija biti dugoročno.

Paratireotoksikoza, poznata i pod nazivom hiperkalciemična kriza, hitno je stanje u medicini. Češće je povezano s funkcionalnim tumorima paratireoideje. Kod bolesnika dolazi do poremećaja stanja svijesti, teške opće slabosti praćene visokom hiperkalcemijom (većom od 16 mg/dL) te azotemijom. (3) Iako je terapija izbora paratireotoksikoze operativno odstranjenje karcinoma, potrebno je bolesnika prethodno stabilizirati. Važna je brza intravenozna nadoknada tekućine za poticanje bubrežne funkcije, te forsirano mokrenje uz pomoć diuretika kako bi se poboljšalo izlučivanje kalcija. Kao pomoć u snižavanju hiperkalcemije mogu se koristiti kalcimimetici koji brzo spuštaju serumsku koncentraciju kalcija unutar 24 do 48 sati. (3) Kod nekih bolesnika ovim metodama ne može se dovoljno brzo sniziti koncentracija kalcija te je kod njih potrebno provesti hemodijalizu.

Rana dijagnoza bolesti, prikladni operativni zahvat, terapija te kontrola hiperkalcemije pružaju najbolju prognozu. Ponovna pojava bolesti bilježi se kod velikog broja bolesnika te je u pravilu praćena porastom koncentracije paratireoidnog hormona.

Iako su sve prikazane bolesnice razvile recidive bolesti glavni pokazatelj povratka bolesti bila je povišena koncentracija kalcija u krvi te pojava simptoma vezanih uz hiperkalcemiju. Prognostičko značenje zahvaćenosti limfnih čvorova je različito. Neke studije tvrde da njihova zahvaćenost nema značenje za daljnju prognozu bolesti. Dok je studija koju su proveli Wei CH i Harari A na 37 pacijenata s karcinomom paratireoideje pokazala da je zahvaćenost limfnih čvorova prognostički značajno. Rezultati studija slažu se s našim rezultatima gdje su kod svih bolesnica limfni čvorovi vrata bili zahvaćeni te su se u kratkom vremenskom razdoblju pojavili lokalni recidivi bolesti. (3)

Ne-funkcionalni karcinomi u pravilu imaju lošiju prognozu, što se može objasniti njihovim kasnijim otkrivanjem u uznapređovalom stadiju bolesti. Na prognozu bolesti, osim navedenih čimbenika, utječu i dob, spol, prisutnost udaljenih metastaza, koncentracija kalcija u krvi, nemogućnost potpune resekcije tumora. (3)

6. ZAKLJUČAK

Karcinom paratiroidne žlijezde je spororastući je tumor niskog malignog potencijala, ali probleme zadaje čestom pojavom regionalnih recidiva i/ili udaljenih metastaza te porastom koncentracije kalcija u krvi. Zbog toga bolesnike je potrebno doživotno kontrolirati, mjeriti im koncentraciju kalcija i paratiroidnog hormona te provoditi ultrazvučne preglede vrata.

Iako je rijedak tumor, i nalazimo ga u manje od 1% slučajeva kao uzrok primarnog hiperparatiroidizma, trebalo bi više pažnje obraćati na bolesnike bez simptoma kojima je nađena povišena koncentracija laboratorijskih važnih parametara (kalcija i PTH). Kod svih bi tih bolesnika trebalo napraviti detaljniji pregled i ako pronađemo povećanu tvorbu u razini štitne žlijezde, posumnjati na karcinom paratiroidne žlijezde.

Zbog pojave velikog broja simptoma koji zahvaćaju različite organske sustave bolesnici posjećuju liječnike različitih specijalnosti (ortoped, neurolog, nefrolog i druge) u potrazi za dijagnozom. Kako bi se ti naizgled nepovezani simptomi prepoznali kao dio sindroma vezanog uz hiperkalcemiju potrebna je povećana pozornost i informiranost. Time bi omogućili ranije postavljanje konačne dijagnoze, raniji početak liječenja te samim time i bolju prognozu bolesti.

Koristan izvor informacija o rizičnim čimbenicima, mogućnostima terapije te prognozi bolesti na većem broju bolesnika mogle bi biti multicentrične studije, ali takve velike studije na tipu karcinoma, kao što je karcinom paratiroidne žlijezde, teško je provesti zbog njegovog rijetkog pojavljivanja.

7. ZAHVALA

Zahvaljujem se docentici Tini Dušek na mentorstvu, odličnoj temi te savjetima i pomoći pri pisanju diplomskog rada.

Svojoj obitelji na potpori, hrabrenju i pravim riječima koje su mi bile potrebne u teškim trenucima.

Prijateljima bez kojih ovo razdoblje u životu, koje je zahtijevalo puno ozbiljnosti, ne bi bilo ovakvo zabavno putovanje.

8. LITERATURA

1. mr. sc. prim. Krešo Zurak, dr. med., spec. otorinolaringolog i plastični kirurg glave i vrata. Preuzeto s:

www.vasezdravlje.com/printable/izdanje/clanak/1937/
2. Davidson S (2014.godina) Principles and Practice of Medicine, 22. izdanje, urednici: Walker BR, Colledge NR, Ralston SH, Panman ID. Churcill livingstone Elsevier
3. Wei CH and Harari A (2012.): Parathyroid carcinoma: Update and guidelines for menagement. Curr Treat Options Oncol 13:11-23
4. Hara H, Igarashi A, Yani Y, et al (2001.) Ultrasonographic features of parathyroid carcinoma. Endocr J; 48 (2):213-7
5. Sidhu PS, Talat N Patel P, et al.(2011.) Ultrasound feature of malignancy in the preoperative diagnosis of parathyroid cancer: a retrospective analysis of parathyroid tumours larger than 15mm. Eur Radiol; 21 (9):1865-73
6. Bascenken SI, Genc V, Siyar E, Yusuf S, Sileyman UC, Bayeam IK (2015.): Is local resection sufficient for parathyroid carcinoma? Clinics;70(4): 247-249
7. Cao J, Chien C, Wang QL, Xu JJ, GE MH(2015.): Parathyroid carcinoma; A report of six cases with brief review of literature. Oncology letters10: 3363-3368
8. L. Orlić (2010.): Mineralno-koštani poremećaji u kroničnoj bubrežnoj bolesti. Medicina fluminensis, vol.46,No.4, p.463-470
9. Jumpertz von Schwartzenberg, Elbert U, Ventz M, Mai K, Kientz T, Maurer L, Rose T, Rückert JC, Strasburger CJ, Spranger J (2015.): Paliliativ treatment of uncontrollable hypercalcemia due to parathyrotoxcosis: denosumab as rescue therapy. Endocrinology, Diabetes and Metabolism case reports, ID:15-0082

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Varaždinu 12. ožujka 1992. godine.

Od 1998. do 2006. godine pohađala sam Drugu osnovnu školu u Varaždinu. Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja aktivno sam se bavila odbojkom, s čime sam nastavila i u srednjoj školi.

2006. godine upisala sam Prvu gimnaziju Varaždin, koju sam završila 2010. godine, s odličnim uspjehom. Sudjelovala sam na natjecanjima iz biologije i kemije. S odbojkaškom ekipom gimnazije svake godine sam osvajala županijska i poludržavna natjecanja. Završila sam tečaj brzog čitanja.

2010. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu, te ga redovno i uspješno završavam. Član sam sportske sekcije s kojom sam na drugoj godini osvojila prvo mjesto.

Bila sam korisnica sam Gradske stipendije za odlične studente, a sada Županije varaždinske za nadarene studente.

Od osnovne škole učim engleski i njemački jezik, a od rada na računalu ističem naprednu uporabu MS Office alata. Posjedujem vozačku dozvolu B kategorije.