

Eeva Ryhänen, Ilkka Heiskanen, Johanna Arola ja Camilla Schalin-Jääntti

Lisäkilpirauhassyöpä – harvinainen mutta aiempaa yleisempi hyperkalsemian syy

Primaarinen hyperparatyreoosi on yleinen endokriininen sairaus, jonka taustalta voi löytyä lisäkilpirauhassyöpä. Vaikea hyperkalsemia ja erityisen suuri seerumin lisäkilpirauhashormonipitoisuus viittaavat lisäkilpirauhassyöpään, jonka diagnoosi varmistuu vasta histopatologisessa tutkimuksessa. Joskus oikeaan diagnoosiin päästään vasta taudin uusiutumisen jälkeen. Leikkaus on ainoa parantava hoito. Leikkauksen jälkeenkin 20–60 %:lla potilaista tauti jatkuu tai uusii. Solunsalpaajahoidot ovat yleensä tehottomia. Sädehoitoa harkitaan tapauskohtaisesti. Hyperkalsemiaa hoidetaan nesteytyksellä ja lääkkein. Tuoreen valtakunnallisen aineistomme perusteella lisäkilpirauhassyövän ilmaantuvuus on suurentunut. Lisäkilpirauhassyövän mahdollisuus on pidettävä mielessä, kun todetaan vaikea primaarinen hyperparatyreoosi.

Primaarisessa hyperparatyreoosissa (PHPT) lisäkilpirauhasista erittyy liiallisesti lisäkilpirauhashormonia (PTH), mikä suurentaa epätarkoituksenmukaisesti veren kalsiumpitoisuutta. Kolmessa neljästä PHPT-tapauksesta syynä on lisäkilpirauhasen adenooma, viidenneksessä todetaan 2–4 rauhasen hyperplasia eli liikakasvu, ja 1–3 %:ssa lisäkilpirauhassyöpä (1,2).

PHPT on yleisin hyperkalsemian syy. Siihen viittaa hyperkalsemian aikana mitattu suurentunut tai normaalin ylärajoilla oleva seerumin PTH-pitoisuus. PTH mobilisoi kalsiumia luustosta kiihdyttämällä luun aineenvaihduntaa. PTH vähentää kalsiuriaa, mutta hyperkalsemian seurauksena PHPT:ssä virtsan kalsiumpitoisuus suurenee (1,2). PHPT-leikkaus on aiheellinen, jos seerumin ionisoitunut kalsiumpitoisuus (S-Ca-ion) on yli 1,50 mmol/l (yli 1,40 mmol/l työkäisellä), todetaan osteoporoosi tai osteoporoottinen murtuma, virtsatiekivet tai munuaisten toiminnan heikkeneminen (2). Ilman leikkausta tautia on seurattava vuosittaisin laboratoriokeino (1,2).

Syöpäepäilyä ei voi varmistaa ennen lisäkilpirauhasleikkausta. Spesifisiä merkkiaineita taudille ei ole, eikä ohutneulanäytteenottoa suo-

sitella paikallisen kasvainkylvön riskin vuoksi. Vaikea PHPT ja epätavallinen leikkauslöydös herättävät syöpäepäilyn, jolloin tehdään tavanomaista lisäkilpirauhasenpoistoa laajempi leikkaus. Lisäkilpirauhassyöpädiagnoosi perustuu kasvaimen invaasion osoittamiseen tai metastaointiin. Siksi kasvainta ympäröivien kudosten poisto on myös diagnostisessa mielessä tarpeen, mikäli syöpäepäily on herännyt.

Aiemmin lisäkilpirauhassyöpää tavattiin Huisissa vain noin yksi tapaus kymmenessä vuodessa, mutta tauti yleistyi 2000-luvulla. Taudin esiintyvyys on suurentunut muun muassa Yhdysvalloissa ja Australiassa (3,4). Olemme keränneet tietoa tästä sairaudesta Suomessa vertailemalla kaikkien 32 Suomessa vuosina 2000–2011 todettujen lisäkilpirauhassyöpätautinkuvaa ja histologisia näytteitä atyyppisten ja tavanomaisten lisäkilpirauhasadenoomien piirteisiin (5).

Taudinkuva

Hyvänlaatuisen PHPT ilmenee tavallisimmin yli 60-vuotiailla naisilla, heillä esiintyvyys on 2–3 %. Lisäkilpirauhassyöpään sairastutaan nuorempina ja se todetaan yhtä usein naisilla

Potilastapaus

Kolmekymmentäviisivuotiaan miehen jalkoja alkoi säräkeä. Kaulan oikealle puolelle ilmestyi kyhmy, jonka sytologinen näyte viittasi struumaan. Sittemmin ilmeni väsymystä sekä todettiin yllättäen munuaisten vaikea vajaatoiminta ja suuret seerumin kalsium- (S-Ca-ion 2,58 mmol/l, viitearvo 1,15–1,30 mmol/l) ja PTH-pitoisuudet. Diagnoosiksi asetettiin primaarinen hyperparatyreoosi. Potilas sai sairaalassa suonensisäisesti nesteytystä, furosemiidiä ja bisfosfonaattia. Kaulan kaikukuvauksessa ja lisäkilpirauhas-ten gammakuvauksessa kaulan oikealta puolelta löytyi lisäkilpirauhaskasvain. Havaittiin myös lyttisiä muutoksia lantiossa, vaikeaan primaariseen hyperparatyreoosiin liittyviä Brownin kasvaimia reisiluissa ja nefrokalsinoosia munuaisissa.

Kiireellisessä leikkauksessa oikealta kaulalta pois-

tettiin 7 cm:n läpimittainen lisäkilpirauhassyöpä, metastasointia ei todettu. Leikkauksenjälkeisenä luuston kalsiuminnälän (hungry bones) merkinä kehittyi hypokalsemia, ja alkalisen fosfaatin pitoisuus suureni 335–1 869 U/l (viitearvo 35–105). Tilaa hoidettiin kalsiumilla, D-vitamiinilla ja magnesiumilla.

Kaksi kuukautta leikkauksen jälkeen S-PTH oli edelleen selvästi suurentunut 332 ng/l lievän hypokalsemian aikana, eikä kuvantamisissa pystytty luotettavasti sulkemaan pois jäännöskasvainta. Siksi kaulalle annettiin vielä sädehoitoa (64 Gy). Sittemmin kymmenen vuoden seurannassa ei ole esiintynyt merkkejä taudin uusiutumisesta. Potilaalle jäi nefrokalsinoosin seurauksena lievä munuaisten vajaatoiminta ja sädehoidon vaikutuksesta kehittyi hypotyreoosi. CDC73-geenivirhettä ei todettu.

Potilastapauksen laboratoriolöydökset.

	S-PTH	S-Ca-ion	S-AFOS	S-Krea	dU-Ca	S-Pi
Viitearvo	12–47 ng/l	1,15–1,30 mmol/l	35–105 U/l	60–100 µmol/l	1,3–6,5 mmol/l	0,71–1,53 mmol/l
Diagnoosivaiheessa	4000	2,58	335	435	21,5	1,54
1. leikkauksenjälkeinen päivä	10					
3 vk leikkauksesta	233	0,89	1 062	216	0,64	
1 v leikkauksesta	175	1,15	111	161		0,77

S-PTH = seerumin lisäkilpirauhashormoni, S-Ca-ion = seerumin ionisoitunut kalsium, S-AFOS = seerumin alkalinen fosfaatti, S-Krea = seerumin kreatiiniini, dU-Ca = vuorokausivirtsan kalsium, S-Pi = seerumin fosfaatti

kuin miehillä (6,7). Lisäkilpirauhassyövän aiheuttama PHPT on vaikeampi kuin hyvänlaatuisen kasvaimen aiheuttama (TAULUKKO 1), kuten potilastapauksemme osoittaa.

PHPT aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa ja virtsatiekiviä. Se johtaa luun aineenvaihdunnan kiihtymiseen, minkä ilmentymiä ovat osteoporoosi, luunmurtumat sekä Brownin kasvaimet eli sidekudosta sisältävät pehmeät muutokset luissa. Lisäkilpirauhassyövään liittyy munuaismuutoksia 80 %:lla ja luustomuutoksia 90 %:lla potilaista (5,7,8). Diagnoosivaiheessa imusolmukemetastaaseja on noin 5 %:lla ja muita metastaaseja noin 2 %:lla potilaista (TAULUKKO 1) (7).

Laajan selvityksen mukaan kookas, yli 3 cm:n lisäkilpirauhaskasvain viittaa syöpään, ja

85 %:lla lisäkilpirauhassyöpäpotilaista diagnoosivaiheessa seerumin preoperatiivinen albuminikorjattu kalsiumpitoisuus oli yli 3,0 mmol/l (9). Adenoomassa luvut alittuvat 98 %:ssa tapauksista, lisäkilpirauhassyövässä noin 5 %:ssa (8). Suomalaisten lisäkilpirauhassyöpäpotilaiden keskimääräinen seerumin ionisoitunut kalsiumpitoisuus oli 1,76 mmol/l, kun atyyppisten ja tavanomaisten adenoomien yhteydessä keskiarvot olivat 1,56 mmol/l ja 1,44 mmol/l. Lisäkilpirauhassyöväkooltaan olivat keskimäärin 2,9 cm (5).

Patogeneesi

Lisäkilpirauhassyöpä on yleensä sporadinen, mutta voi esiintyä henkilöillä, joilla on CDC73-

TAULUKKO 1. Hyvänlaatuisen ja lisäkilpirauhassyöpäkasvaimen aiheuttaman primaarisen hyperparatyreoosin kliinisiä eroja.

	Lisäkilpirauhassyöpä	Lisäkilpirauhasadenooma
Sairastumisikä (v)	50–60	60–70
Naisten osuus sairastuneista (%)	50	80
Seerumin kalsiumpitoisuus (viite 2,15–2,55 mmol/l)	Suuri, usein yli 3 mmol/l	Lievästi suurentunut, yleensä alle 2,8 mmol/l
Seerumin PTH-pitoisuus	Suuri	Lievästi tai kohtalaisesti suurentunut
Kasvaimen palpoituminen	Yleinen	Harvoin
PHPT:n vaikutus luustoon ja munuaisiin	Yleinen	Harvoin
Sairaalahoitoa vaativa hyperkalsemia diagnosoivaiheessa	Yleinen	Harvoin

geenin mutaatio osana familiaalista isoitoitua primaarista hyperparatyreoosia (10) tai hyperparatyreoosi-leukaluukasvain (HPT-JT) -oireyhtymää. HPT-JT-oireyhtymässä lisäkilpirauhassyöpää esiintyy 15 %:lla. HPT-JT-oireyhtymään kuuluu lisäkilpirauhaskasvainten lisäksi muun muassa leukaluu-, kohtu- ja munuaiskasvaimia.

Tuumorisuppressorigeeni *CDC73* (aiemmin HRPT2), joka koodaa parafibriiniiniproteiinia, on merkittävä lisäkilpirauhassyövän synnyssä. Mutaatio todetaan lisäkilpirauhassyöpää sairastavista kolmanneksella sukusoluissa ja 15–70 %:lla karsinoomakudoksessa (11). HPT-JT-oireyhtymä periytyy autosomissa valitseevästi. *CDC73*-geeni sijaitsee kromosomissa 1q31.2, ja *CDC73*-geenivirheitä on kuvattu yli sata erilaista (10,12). Suomalaisessa aineistossa *CDC73*-geenivirhe tutkittiin 47 %:lta syöpään sairastuneista, ja se todettiin heistä 6 %:lla (5).

Multippeli endokriininen neoplasia 1 (MEN-1) -oireyhtymässä, joka aiheutuu *MEN1*-geenin mutaatiosta, todetaan yli 90 %:lla PHPT mutta vain hyvin harvoin lisäkilpirauhassyöpää.

Leikkausta edeltävät tutkimukset

Laboratorioselvittelyyn kuuluvat ionisoitu kalsium, PTH, kreatiniini, fosfaatti, alkalinen fosfataasi, 25-OH-D-vitamiini sekä vuorokausivirtsan kalsiumin määrittäminen.

Ennen leikkaushoitoa sairas rauhanen pyritään paikantamaan isotooppikuvauksen ja kaikukuvauksen avulla. Lisäkilpirauhasten isotooppikuvauksessa potilaalle annetaan kahta

merkkiainetta ennen kuvausta gammakameralla. ⁹⁹Teknetium-sestamibi kulkeutuu yliaktiivisiin lisäkilpirauhasiin ja kilpirauhaskyhyihin, jodi puolestaan kilpirauhaseen. Niistä saatavassa vähennyskuvassa erottuu yliaktiivinen lisäkilpirauhanen. Kaikukuvauksessa syöpäkasvain on hyvänlaatuista heterogeenisempi (13). Kystisyys ei anna lisätietoa kasvaimen luonteesta (5,14). Vahvassa syöpäpäilyssä paikallista levinneisyyttä voidaan selvittää tietokonetomografialla (TT) tai magneettikuvauksella ennen leikkausta.

Leikkaushoito

Leikkauksessa poistetaan kaikki kasvainkudos säilyttäen kasvainkapseli ehjänä. Kasvainkapselin rikkoutuminen tai mahdollisen kystanesteen valuminen leikkauksalueelle altistavat kasvainkylvölle ja siten paikalliselle uusiutumislle (13). En bloc -resektiossa yhdessä ehjän kasvainkapselin kanssa poistetaan kasvaimen liittyvät rakenteet. Näitä ovat kilpirauhaslohko, keskialueen (central compartment, alue VI) imusolmukkeet tai osa ruokatorvesta ja henkitorvesta (15,16).

Lisäkilpirauhassyövässä on todettu imusolmukemetastaaseja 3–43 % kaulan keskialueella, ja alueen imukudoksen poistoa on suositeltu primaarileikkauksen yhteydessä (15,16). Jos preoperatiivisesti tai leikkauksessa todetaan suurentuneita tai poikkeavia imusolmukkeita kaulan keskialueella, imusolmukekudoksen poisto on aiheellinen. Uusimmissa rekisteritutkimuksissa imusolmukestatuksen ei ole osoitettu vaikuttavan ennusteeseen (17,18) ja

Ydinasiat

- ▶ Primaarisen hyperparatyreoosin taustalla on yleensä lisäkilpirauhasadenooma mutta joskus lisäkilpirauhassyöpä.
- ▶ Lisäkilpirauhassyöpä aiheuttaa usein tavallista rajumman taudinkuvan, johon liittyy oireinen hyperkalsemia.
- ▶ Taudin mahdollisuus on huomioitava vaikean primaarisen hyperparatyreoosin syyinä.
- ▶ Leikkausta ennen heränneen lisäkilpirauhassyöpäepäilyyn vuoksi olisi hyvä tehdä tavallista laajempi lisäkilpirauhasleikkaus, joka pienentää uusiutumiskätkä ja helpottaa kasvaimen invaasion arviointia.
- ▶ Lisäkilpirauhassyöpä on yleistynyt Suomessa 2000-luvulla.

profylaktinen imusolmukkeiden poisto on kyseenalaistettu (19).

Äänihuulia hermottava palaavahermo nousee rintaontelosta kaulan keskialueelle ja laskee henkitorveen kilpirauhasen takana. Jos hermo on kiinni lisäkilpirauhaskasvaimessa tai kasvaimen ympäröimä, hermoa voidaan joutua resekoimaan kasvainkapselin säilyttämiseksi ehjänä (16). Näiden molemmilla puolilla kaulaa sijaitsevien hermojen paikallistamisessa käytettävä neuromonitorointilaitte on tuolloin hyödyllinen.

Komplikaatioiden riski nousee en bloc-leikkauksessa, mutta pelkkä paikallinen kasvaimen poisto lisää herkästi uusintaleikkauksen tarvetta. Olisikin hyödyllistä, jos epäily syövästä syntyisi jo preoperatiivisesti kliinisen kuvan (suuri seerumin PTH, kasvaimen koko yli 3 cm, voimakkaat oireet) tai perioperatiivisesti leikkauslöydöksen (kova muutos, inflammatoriset kiinnikkeet) perusteella. Syöpä on usein harmahtava tai valkoinen, kiinteä ja voi kasvaa ympäröiviin rakenteisiin. Adenooma on pienempi, violetinharmaa ja pehmeä (13). Jos poistettu lisäkilpirauhasadenooma osoittautuu histopatologisessa tutkimuksessa syöväksi, rutiinimaisesta uusintaleikkauksesta ei välttämättä ole hyötyä (20).

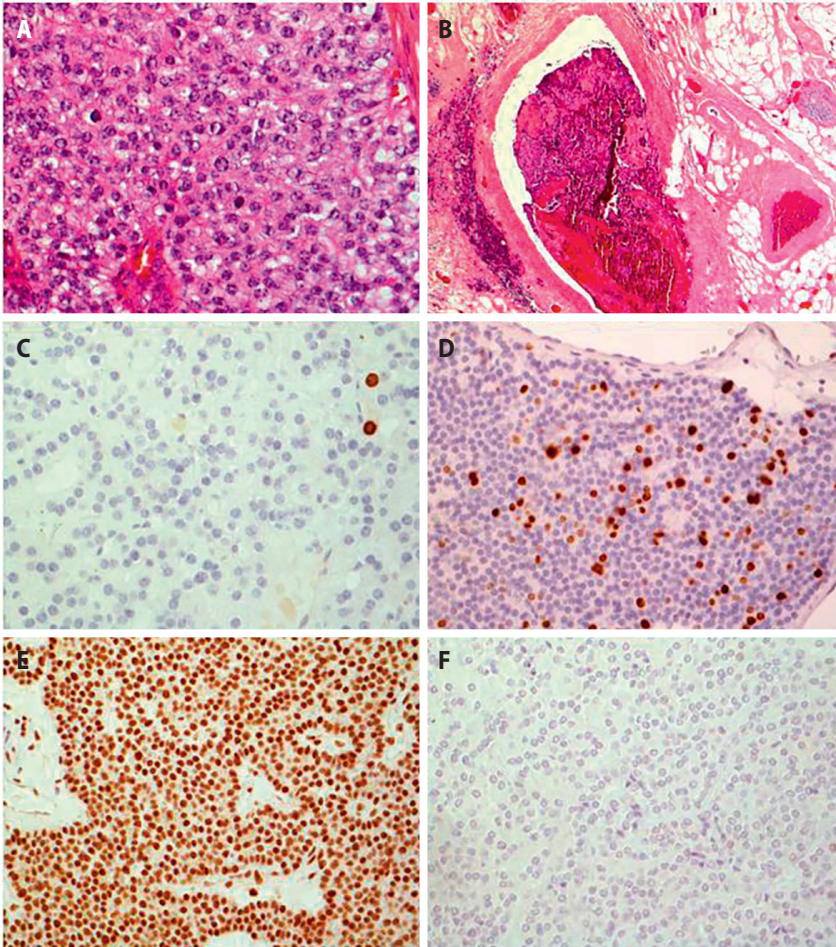
Preoperatiivisen diagnoosin vaikeuden vuoksi valtaosa potilaista on hoidettu paikallisresektiolla. Yhdysvaltalaisesta SEER-rekisteristä löytyi vuosina 1973–2006 yhteensä 370 lisäkilpirauhassyöpätapausta, joista 67 % oli hoidettu paikallisresektiolla. Suomessa vastaava luku on 53 % (5,21).

Lähes kolmanneksella lisäkilpirauhassyöpäpotilaista todetaan jossain elämänvaiheessa myös hyvänlaatuisia lisäkilpirauhaskasvaimia (5,7,13). Myös siksi syöpäepäilytilanteissa suositellaan kaikkien lisäkilpirauhasten arviota leikkauksen aikana. Toisaalta PHPT:n uusiutumisen syyinä voi olla myös adenooma.

Histopatologia ja immunohistokemialliset tutkimukset

Lisäkilpirauhassyöpien erottaminen histologisesti adenoomista ja hyperplasiasta on vaativaa. WHO:n mukaan syövän kriteereitä ovat metastasointi, infiltraatiivinen kasvu kasvainkapselin läpi ympäristöön, verisuoniin tai hermoihin (14). Kasvaimen myötäisesti poistetuissa lisäkilpirauhasissa invaasion osoittaminen kapselin läpi voi olla mahdotonta. Siksi syöpäepäilyissä tavanomaista laajempi rauhasen poisto on aiheellinen. Syövän solukuva tai kudoksen kasvutapa eivät ratkaisevasti eroa adenoomasta. Syövät kuitenkin koostuvat adenoomia useammin vain pääsoluista ja kasvavat diffuusisti eli muodostamatta erillisiä rakenteita (5). Atyyppiseksi adenoomaksi luokitellaan lisäkilpirauhaskasvain, jossa ei havaita invaasiota tai metastasointia, mutta todetaan fibroosia, verenvuotoa (hemosideriiniä) tai adenoomaa suurempi proliferaatioaktiiviteetti.

Lisäkilpirauhassyöpäepäilyissä immunohistokemialliset jatkotutkimukset ovat tarpeen. Kasvaimen alkuperä osoitetaan PTH-värjäyksellä. Verisuoni-invaasion löytämisestä voi auttaa endoteelivärjäys. Proliferaatioindeksin (PI) tutkiminen Ki-67-vasta-aineella mittoosien lisäksi on suotavaa. PI on suurempi syövässä kuin atyyppisissä adenoomissa ja PI yli 5 % yhteydessä aggressiivisempaan tautiin. CDC73-geenin tuote parafibriini voidaan värjätä myös immunohistokemiallisesti. Puuttuva parafibriiniinivärjäytyminen on harvinaista adenoo-



KUVA. Histologia ja immunohistokemiallisia löydöksiä lisäkilpirauhassyövässä. **A)** Diffuusi kasvutapa lisäkilpirauhassyöpäkudoksessa. **B)** Lisäkilpirauhassyövän verisuoni-invaasio. **C)** Pieni proliferatioaste (1–2 %). **D)** Suuri proliferatioaste (15–16 %). **E)** Positiivinen parafibriinivärjäys. **F)** Negatiivinen parafibriinivärjäys.

missä ja todetaan 13–38 %:ssa syövästä. Sekin viittaa aggressiivisempaan tautiin (5,11,22).

Hyperkalsemian hoito

Hyperkalsemia vaatii kiireellistä hoitoa hyperkalseemisessa kriisissä (S-Ca-ion usein yli 2,0 mmol/l) ja yleensä myös vaikeassa hyperkalsemiassa (S-Ca-ion 1,7–2,0 mmol/l), johon liittyy merkittäviä oireita (23). Hyperkalsiuria aiheuttaa kuivumaa, joten on tärkeää nesteyttää potilasta. Furosemiidi lisää hyperkalsiuriaa. Sinakalseettia voidaan käyttää hyperkalsemian hallinnassa odotettaessa leikkausta. Se on lisä-

kilpirauhassolun kalsiumia aistivan reseptorin herkistäjä, joka vähentää PTH:n vapautumista lisäkilpirauhassoluista. Suonensisäinen bisfosfonaatti tsoledronihappo vähentää osteoklastien aktiivisuutta, ja luun hajoaminen hidastuu. Denosumabi, RANK-ligandin estäjä, on osteoporoosilääke, joka vähentää osteoklastiaktiiviteettia. Munuaisten vajaatoiminnan aikana hyperkalsemiaa hoidetaan denosumabilla, sinakalseetilla, ja joskus myös dialyysihoidolla. Kalsitoniini-infuusiosta on lyhytkestoista hyötyä.

Levinneessä taudissa syöpäpotilaat menehtyvät hyperkalsemian vaikutuksiin. Sinakal-

seettia voidaan käyttää pitkäaikaisesti. Aloitusannos on 30 mg kahdesti vuorokaudessa, ja annosta suurennetaan, kunnes hyperkalsemia on saatu hallintaan. Enimmäisannos on 90 mg neljästi vuorokaudessa. Denosumabi on havaittu tehokkaaksi lisäkilpirauhassyöpään liittyvän hyperkalsemian hoidossa silloinkin, kun sinakalseettihoito ei riitä (24). Etäpesäkkeiden poisto pienentää veren kalsiumpitoisuutta ja pidentää elossaoloaikaa (8,13).

Leikkauksen onnistuminen ja leikkauksenjälkeinen hypokalsemia

Onnistuneen PHPT-leikkauksen kriteereinä ensimmäisenä leikkauksenjälkeisenä päivänä pidetään PTH-pitoisuuden puolittumista sekä normo- tai hypokalsemiaa. Vaikeassa hyperkalsemiassa kalsiumpitoisuus ei ehdi aina normalisoitua näin nopeasti.

Leikkauksen jälkeen hypokalsemian syinä voivat olla hypoparatyreoosi tai luuston kalsiuminälkä (hungry bones) -oireyhtymä (HBS). Ensin mainitussa PTH on pienentynyt. Jälkimmäisessä PTH on normaali tai suurentunut, ja hypokalsemia voi ilmetä vasta 5.–7. leikkauksenjälkeisenä päivänä (25). HBS:ssä hypokalsemia liittyy luuston uudelleenrakentumiseen. Tilaa ennustavat parhaiten tavanomaista suuremmat preoperatiiviset seerumin kalsium-, PTH- ja AFOS-pitoisuudet, potilaan iäkkyys ja hyperparatyreoosiin liittyvät luostomuutokset (25,26). HBS:ään liittyy tyypillisesti suuri preoperatiivinen AFOS-arvo, joka edelleen suurenee leikkauksen jälkeen ja palaa viitealueelle oireyhtymän rauhoituttua.

Hoitona käytetään kalsiumia, D3-vitamiinia, aktiivista D-vitamiinia ja tarvittaessa suonensisäisiä kalsiuminfusioita. Hypoparatyreoosisa mahdollisen magnesiumvajheen korjaus on tärkeää PTH:n erittymiseksi. Preoperatiivisesta bisfosfonaatista saattaa olla hyötyä, mutta tutkimustietoa tästä on niukasti (26). Husin endokrinologian klinikassa on käytössä ohje hypokalsemian hoidosta, ja se perustuu vallitsevaan kalsiumtasoon (TAULUKKO 2). Kaikille suositellaan leikkauksen jälkeen kalsium-D-vitamiinihoitoa vähintään neljän viikon ajan. Vaikean leikkauksenjälkeisen hypoparatyreoosin

hoidossa on käytetty teriparatidia eli PTH-analogia, mutta HBS:n yhteydessä tästä ei ole tietoa.

Säde- ja solunsalpaajahoido

Sädehoitoa on aiemmin pidetty hyödyttömänä lisäkilpirauhassyövässä. Suuren riskin potilailla tai potilailla, joilla tauti on ulottunut leikkauspintaan, ulkoisesta sädehoidosta saattaa olla apua. Sädehoidosta päätetään yksilöllisesti. Viime vuosina on raportoitu eri sairaaloista muutamien potilaiden sarjoja, joissa sädehoitoa annettiin adjuvanttihoitona ensileikkauksen jälkeen eikä syöpä uusiutunut näillä henkilöillä (27). Mahdollisessa keuhkometastasoinnissa sädehoidosta voi niin ikään olla apua.

Kemoterapiasta ei yleensä ole apua. Satunnaistettuja hoitotutkimuksia ei ole eikä myöskään standardoituja hoitoprotokollia. On julkaistu tapauselostuksia onnistuneesta hoidosta dakarbatsiinilla tai yhdistelmäsytostaattihoidosta (6). Yksikössämme on kokeiltu dakarbatsiinille läheistä temotsolomidia. Mahdollisesta kemoterapiasta päätetään aina yksilöllisesti.

Lisäkilpirauhassyövän uusiutuminen ja seuranta

Lisäkilpirauhassyövässä voidaan erottaa pienen ja suuren uusiutumisen riskin potilaat. Kasvaimen mikrokooppinen verisuoni-invaasio on tärkein yksittäinen kaukoetäpesäkkeiden ennustetekijä (5,8,9). Muita suuren riskin ennustetekijöitä ovat imusolmukemetastasointi tai invaasio suuriin verisuoniin, henki- tai ruokatorveen (8). Primaarikasvaimen koko tai hormonaalinen aktiivisuus eivät ennusta uusiutumista (5,21).

Myös leikkaustapa vaikuttaa ennusteeseen. Histologisista tekijöistä negatiivinen parafibromiinijärjys ja suuri PI ennustavat aggressiivisempaa tautia.

Lisäkilpirauhassyövän on aiemmin raportoitu uusiutuvan 40–60 %:ssa tapauksista (9,13,17). Suomalaisessa aineistossamme todettiin paikallista jäännöstautia 10 %:lla ensileikkauksen jälkeen ja syövän uusiutuminen 21 %:lla 6,7 vuoden seurannassa, joka vastasi

TAULUKKO 2. Lisäkilpirauhasleikkauksen jälkeisen hypokalsemian hoito Husin endokrinologian klinikassa.

Seerumin Ca-ion 1. leikkauksenjälkeisenä päivänä ¹	Kalsium-D-vitamiinivalmiste ²
Ca-ion yli 1,30 mmol/l	Ei lainkaan
Ca-ion 1,15–1,30 mmol/l	1 x 2
Ca-ion 1,05–1,15 mmol/l	2 x 2
Ca-ion < 1,05 mmol/l	2 x 2 ja lisäksi aktiivinen D-vitamiini (esim. alfakalsidoli) 0,5 µg 2 x 2 ja arvioi suonensisäisen kalsiuminfuusion tarve

¹Viitealue 1,15–1,30 mmol/l

²Kalsiumia 500 mg ja D-vitamiinia 400 IU sisältävä valmiste

Sairaalaseuranta jatkuu, kunnes s-Ca-ion on yli 1,05 mmol/l. Kalsiuminfuusio (12 t, 900 mg kalsiumia 1 000 ml:aan infuusionestettä, kts. ohje Akuuttihoito-oppaassa) on tarpeen, jos potilaalla esiintyy hypokalsemian sopivia oireita (yleensä puutumista ja pistelyä raajoissa tai suun ympärillä). Kalsiuminfuusion jälkeen seerumin kalsium voi pienentyä uudelleen, joten infuusion päätyttyä seurantaa on jatkettava.

tuoretta espanjalaista aineistoa (28). Tauti uusiutuu tavallisimmin 2–3 vuoden kuluessa ja yleensä paikallisesti (11). Imusolmuke-etäpesäkkeiden ohella etäpesäkkeitä todetaan useimmiten keuhkoissa, välikarsinassa ja luustossa (9). Syövän uusiutuminen tai sen epäily johtavat toistuviin kaulan leikkauksiin, ja 60 %:lle potilaista ilmaantuu leikkaukskomplikaatioita vuosien varrella (5,13).

Onnistuneen leikkauksen jälkeen pienen riskin potilaita seurataan erikoissairaanhoidossa puolen vuoden välein S-Ca-ion- ja S-PTH-mittauksin viiden vuoden ajan, sitten kerran vuodessa ainakin viiden vuoden ajan. Suuren riskin potilaita seurataan alkuun kolmen kuukauden välein, sitten puolivuositain. Elinikäistä seurantaa on myös suositeltu (8).

Taudittoman potilaan seurannassa käytetään kuvantamistutkimuksena ensisijaisesti kaulan kaikukuvausta ja TT:tä. Jos laboratoriolöydösten perusteella epäillään uusiutumista, isotooppi-, kaikukuvauksen ja TT:n lisäksi paikantamisessa voi olla apua myös metioniini-PET-TT-tutkimuksesta, jossa merkkiainetta poikkeavasti keräävä lisäkilpirauhanen paikantuu TT-kuvaan (29). Levinneen taudin laajuutta voi tutkia myös luustokartalla, joskin luuston kalsiuminälkä aiheuttaa tähän muutoksia.

Atyyppisten adenoomien pitkäaikaisseurannasta ei ole kansainvälistä hoitosuosittelua, koska niiden pitkäaikaisennusteesta ei ole tietoa. Aineistomme 28:sta atyyppistä adenomaa sairastavasta seurannan aikana kahdella tauti

jatkuu ensileikkauksen jälkeen ja vaati uusinta-leikkauksia. Vain yhdellä parantuneista tauti on uusiutunut (5), mutta asian selvittämiseksi tarvitaan isompia aineistoja ja pidempää seuranta-aikaa. Yksikkömme käytäntönä on seurata atyyppisiä adenomia ainakin viiden vuoden ajan. Seuranta suunnitellaan yksilöllisesti huomioiden suureen uusiutumiseriskiin viittaavat tekijät (negatiivinen parafibriinivärjäys, PI yli 5 %, CDC73-geenivirhe).

Lisäkilpirauhassyövän ennuste

Viiden vuoden elossaolo-osuus vaihtelee välillä 82–91 % (4,5,13,17,28). Kymmenen vuoden seurannassa kuolleisuus oli 49–77 % (4,13,17). Suomalaisen aineiston kokonaiskuolleisuus ei eronnut 6,7 vuoden seurannassa adenomaa sairastaneiden vastaavasta (5).

Lopuksi

Lisäkilpirauhassyövän ilmaantuvuus on suurentunut Suomessa kuten muuallakin. Tätä selittää osittain histopatologisen diagnostiikan tarkentuminen sekä lisäkilpirauhasleikkauksien lisääntyminen. Kun todetaan vaikea primaarinen hyperparatyreoosi, on tärkeää muistaa lisäkilpirauhassyövän mahdollisuus ja edetä kii-reellisesti tarvittaessa tavanomaista laajempaan lisäkilpirauhasleikkaukseen. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Pekkarinen T. Primaari hyperparatyreoosi. *Duodecim* 2007;123:673–80.
2. Välimäki M, Mäkitie O. Luusto ja mineraaliaineenvaihdunta. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. *Endokrinologia*. 2. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2009, s. 264–350.
3. Brown S, O'Neill C, Suliburk J, ym. Parathyroid carcinoma: increasing incidence and changing presentation. *ANZ J Surg* 2011;81:528–32.
4. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, ym. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer* 2007;109:1736–41.
5. Ryhänen EM, Leijon H, Metso S, ym. A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncol* 2017;56:991–1003.
6. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:11–23.
7. Marcocci C, Cetani F, Rubin MR, ym. Parathyroid carcinoma. *J Bone Miner Res* 2008;23:1869–80.
8. Schulte KM, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:612–22.
9. Talat N, Schulte KM. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2156–74.
10. Korpi-Hyövälti E, Cranston T, Ryhänen E, ym. CDC73 intragenic deletion in familial primary hyperparathyroidism associated with parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3044–8.
11. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2016;39:595–606.
12. Newey PJ, Bowl MR, Cranston T, ym. Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors. *Hum Mutat* 2010;31:295–307.
13. Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G, ym. Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3679–86.
14. Bondeson L, Grimelius L, DeLellis RA, ym. Parathyroid carcinoma and Parathyroid adenoma. Kirjassa: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz P, ym, toim. *Pathology and genetics. Tumors of endocrine organs. WHO Classification of Tumours*, 3. painos. Geneva: World Health Organization 2004, s. 124–31.
15. Schulte KM, Talat N, Miell J, ym. Lymph node involvement and surgical approach in parathyroid cancer. *World J Surg* 2010;34:2611–20.
16. Adam MA, Untch BR, Olson JA Jr. Parathyroid carcinoma: current understanding and new insights into gene expression and intraoperative parathyroid hormone kinetics. *Oncologist* 2010;15:61–72.
17. Asare EA, Sturgeon C, Winchester DJ, ym. Parathyroid carcinoma: an update on treatment outcomes and prognostic factors from the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg Oncol* 2015;22:3990–5.
18. Hsu KT, Sippel RS, Chen H, ym. Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? *Surgery* 2014;156:1336–41.
19. Schneider DF. Parathyroid carcinoma: is it time for change? *Ann Surg Oncol* 2015;22:3772–3.
20. O'Neill CJ, Chan C, Symons J, ym. Parathyroid carcinoma encountered after minimally invasive focused parathyroidectomy may not require further radical surgery. *World J Surg* 2011;35:147–53.
21. Allen ME, Semrad A, Yang AD, ym. Parathyroid carcinoma survival: improvements in the era of intact parathyroid hormone monitoring? *Rare Tumors* 2013;5:e12.
22. Fernandez-Ranvier GG, Khanafshar E, Jensen K, ym. Parathyroid carcinoma, atypical parathyroid adenoma, or parathyromatosis? *Cancer* 2007;110:255–64.
23. Matikainen N. Hyperkalsemia. *Duodecim* 2014;130:1404–12.
24. Fountas A, Andrikoula M, Giotaki Z, ym. The emerging role of denosumab in the long-term management of parathyroid carcinoma-related refractory hypercalcaemia. *Endocr Pract* 2015;21:468–73.
25. Kaderli RM, Riss P, Dunkler D, ym. The impact of vitamin D status on hungry bone syndrome after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2018;178:1–9.
26. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, ym. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2013;168:R45–53.
27. Munson ND, Foote RL, Northcutt RC, ym. Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer* 2003;98:2378–84.
28. Villar-del-Moral J, Jimenez-Garcia A, Salvador-Egea P, ym. Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: a multicenter cohort study. *Surgery* 2014;156:1132–44.
29. Schalin-Jäntti C, Ryhänen E, Heiskanen I, ym. Planar scintigraphy with 123I/99mTc-sestamibi, 99mTc-sestamibi SPECT/CT, 11C-methionine PET/CT, or selective venous sampling before reoperation of primary hyperparathyroidism? *J Nucl Med* 2013;54:739–47.

EEVA RYHÄNEN, LT, sisätautien erikoislääkäri, endokrinologiaan erikoistuva
Endokrinologia, Vatsakeskus, HYKS ja Helsingin yliopisto

ILKKA HEISKANEN, LT, apulaisylilääkäri
Endokriininen kirurgia, Vatsakeskus, HYKS ja Helsingin yliopisto

JOHANNA AROLA, dosentti, osastonylilääkäri
Patologian linja, HUSLAB ja Helsingin yliopisto

CAMILLA SCHALIN-JÄNTTI, dosentti, osastonylilääkäri
Endokrinologia, HYKS ja Helsingin yliopisto

SIDONNAISUDEET

Eeva Ryhänen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Alexion)

Ilkka Heiskanen: Ei sidonnaisuuksia

Johanna Arola: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, IPSEN), tutkimusapuraha (VTR ja Syöpäjärjestöt)

Camilla Schalin-Jäntti: Apuraha (Novartis, Pfizer, Ipsen), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, Pfizer, Ipsen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Alexion, Ipsen)

SUMMARY

Parathyroid cancer – a rare but increasingly common cause of hypercalcaemia

Primary hyperparathyroidism, characterized by increased serum calcium and parathyroid hormone concentrations, is a common endocrine disease. It is rarely (1%) caused by a parathyroid carcinoma. However, according to reports from Australia, Finland and USA, the incidence has increased over the last decades. The possibility of parathyroid carcinoma must be acknowledged in patients with severe, symptomatic primary hyperparathyroidism. Treatment options for severe hypercalcaemia are saline hydration and loop diuretics, calcimimetics, zoledronic acid and denosumab. Surgery remains as the only curative treatment. Histopathological examination confirms the diagnosis. Chemotherapy and external radiation therapy are generally not efficient. After surgery, 20–60% of patients suffer from residual or recurrent disease. Sometimes the diagnosis of parathyroid carcinoma is made only after a recurrence. Five- and 10-year survival is approximately 85% and 60%, respectively.