

Paratiroid karsinomlu olgu sunumu: Dirençli hiperkalseminin denosumab ile hızlı kontrolü

Parathyroid carcinoma case report: Rapid control of refractory hypercalcemia with denosumab

Muzaffer İLHAN¹, İskender EKİNCİ², Özcan KARAMAN³, Seda TURGUT², Ertuđrul TAŐAN³

¹Umraniye Eđitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Mebolizma Bilim Dalı, İstanbul

²Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

³Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

ÖZ

Paratiroid karsinomu hiperkalsemi ile seyreden ve çok ender görülen bir endokrin tümördür. Yaşamı tehdit eden hiperkalseminin kontrolünde sıvı replasmanı, diüretik tedavi, bifosfonatlar ve kalsimimetik ajanlar tedavinin ana basamağını oluşturmaktadır. Denosumabın paratiroid karsinomu ilişkili, dirençli ve yineleyen hiperkalsemilerde kullanımı ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Bu olgu sunumunda sık böbrek taşı öyküsü olan, dirençli ve yineleyen hiperkalsemi ile değerlendirilirken paratiroid karsinomu şap-tanan 44 yaşındaki erkek hastada tedavi yaklaşımı ve denosumab kullanımı tartışılmıştır. Paratiroidektomi ve sağ tiroid lobektomi sonrası takibinde normokalsemi sağlanamayan hastada denosumab enjeksiyonu sonrası hızlı kalsiyum düşüşü gözlenmiştir. Paratiroid karsinomu ve dirençli hiperkalsemisi olan olgularda deno-sumab hızlı etkinliğiyle diğer tedavilere alternatif bir ajan olarak değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Paratiroid karsinomu, hiperkalsemi, denosumab

ABSTRACT

Parathyroid carcinoma is a very rarely seen endocrine tumor which courses with severe hypercalcemia. Fluid replacement, diuretic therapy, bisphosphonates and calcimimetic agents are the main steps of the treatment in the control of life-threatening hypercalcemia. There is limited information about the use of denosumab in recurrent and refractory hypercalcemia associated with parathyroid carcinoma. In this case report, we discussed the use of denosumab and other treatment approaches for a 44-year-old male patient diagnosed with parathyroid carcinoma who had a history of recurrent kidney stones, and evaluated with resistant and recurrent hypercalcemia. Normocalcemia could not be achieved during the follow-up after parathyroidectomy in the patient but rapid reduction of calcium was observed after the injection of denosumab. Denosumab may be considered as an alternative treatment agent with rapid efficiency in patients with severe hypercalcemia and parathyroid carcinoma.

Key words: Parathyroid carcinoma, hypercalcemia, denosumab

Alındığı tarih: 10.02.2016

Kabul tarihi: 17.04.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Muzaffer İlhan, Umraniye Eđitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastanesi, İstanbul
e-mail: muzoilhan@yahoo.com

GİRİŐ

Paratiroid karsinomu çok ender görülen bir endokrin tümör olup, primer hiperparatiroidizm olgularının %1'inden daha azını, tüm malignitelerin ise %0,005'ini oluşturur ⁽¹⁾. Paratiroid karsinomunda morbidite ve mortalite tümör yükünden daha çok

tümör hücrelerinin sekrete ettiği parathormon (PTH)'a bağlı olarak görülen hiperkalsemiye bağlıdır ⁽²⁾. Paratiroid karsinomunda primer tedavi yöntemi cerrahidir. Yaşamı tehdit eden hiperkalseminin kontrolünde ise sıvı replasmanı, diüretik tedavi, bifosfonatlar ve kalsimimetik ajanlar tedavinin ana basamağını oluşturmaktadır.

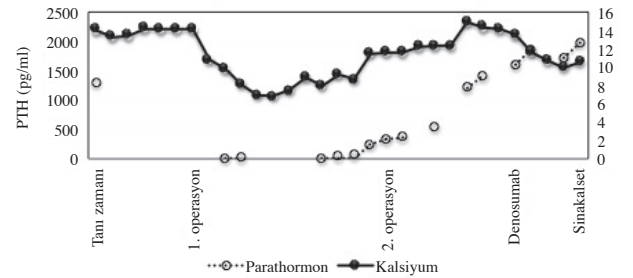
Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL), reseptör aktivatör nükleer kappa B (RANK)'ye bağlanarak öncül osteoklastların olgun osteoklastlara dönüşümlerini, aktive olmalarını ve canlılıklarını devam ettirmelerini sağlar. Sonuç olarak, RANKL kemik kaybı ve kemik rezorpsiyonunu artırır⁽³⁾. Denosumab yüksek bir affiniteyle RANKL'a bağlanarak, RANKL-RANK etkileşimini bozan ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eden monoklonal bir antikordur. Genel kullanım alanı postmenopozal osteoporoz ve kemik metastazı yapmış maligniteler olan denosumabın, paratiroid karsinomu ilişkili, dirençli ve yineleyen hiperkalsemilerde kullanımı ile ilgili bilgiler ise olgu sunumlarıyla kısıtlıdır⁽⁴⁻⁶⁾.

Bu olgu sunumunda dirençli ve yineleyen hiperkalsemisi olan paratiroid karsinomlu bir olguda tedavi yaklaşımı ve denosumab kullanımı tartışılacaktır.

OLGU SUNUMU

Kırk dört yaşındaki erkek hasta, üroloji tarafından son yıllarda sık sık böbrek taşı düşürmesi nedeniyle değerlendirilirken hiperkalsemi saptanması üzerine tarafımıza konsülte edildi. Bilinen sistemik bir hastalık öyküsü ve herhangi bir ilaç kullanım anamnezi olmayan hastanın yaygın vücut ağrısı dışında bir yakınması yoktu. Tetkiklerinde kalsiyum 13,9 mg/dl, fosfor 2,1 mg/dl, parathormon 1296 pg/ml saptandı. 25-hidroksi D vitamini ve kreatinin düzeyi normaldi. Boyun ultrasonografisinde (USG) tiroid sağ lob üst kısmında trakeye bası yapan 4x3,8 cm boyutunda kitle izlendi. Tc-99m MIBI paratiroid sintigrafisinde aynı bölgede artmış aktivite tutulumu gözlemlendi. Paratiroidektomi ve sağ tiroid lobektomi yapılan hastanın patolojik incelemesi paratiroid karsinomu ile uyumlu bulundu ve PTH, Bcl2 ve Cyclin D1 pozitif, HBME1 negatif, p53 seyrek pozitif, Ki67 ise %20 saptandı. Lenfovasküler invazyon pozitif, perinöral invazyon ve nekroz negatif olarak değerlendirildi. Hasta post-op dönemde kalsiyum ve kalsitriol replasmanları ile normokalsemik olarak takip edildi, PTH düzeyi 8,8 pg/ml'ye kadar geriledi. Operasyondan 6 ay sonraki kontrolünde kalsiyum değeri 11,5 mg/dl,

PTH düzeyi 241 pg/ml'ye yükselen hastada nüks düşünülerek boyun USG yapıldı, boyun magnetik rezonans ve Tc-99m MIBI paratiroid sintigrafisi çekildi. Herhangi bir odak bulunamamasına rağmen, yapılan cerrahi eksplorasyonda, tümörün daha önce çıkartıldığı lojda kolumna vertebralis, trakea, özofagus ve karotis kılıfına invaze nüks tümör dokusu görüldü. Kitle çevre dokulardan sıyrıldı, santral boyun ve sağ boyun diseksiyonu yapıldı. Çıkarılan 26 lenf nodundan 14 tanesinde metastaz izlendi. İkinci operasyondan sonraki süreçte normokalsemik olarak takip edilen hastanın ameliyattan sonraki 6. ay kalsiyum düzeyi 14,9 mg/dl, PTH düzeyi ise kademeleli olarak artarak 1212 pg/ml'ye yükseldi (Şekil 1). İzotonik infüzyonu ve diüretik tedavisi başlandı. Zoledronik asit I.V. olarak uygulanan ve normokalsemi sağlanamayan hastada denosumab verilmesi planlandı. Altmış mg denosumab enjeksiyonunu takiben kalsiyum düzeyi 24. saatte 11,6 mg/dl'ye, 48. saatte 10,7 mg/dl'ye, 72. saatte ise 10 mg/dl'ye kadar geriledi. Enjeksiyondan 1 hafta sonraki kalsiyum değeri 10,6 mg/dl olarak saptandı. Tedavisine sinekalset 2*30 mg eklenen hastanın kalsiyum değerleri normal aralıkta takip edildi.



Şekil 1. Kalsiyum ve parathormon montörizasyonu.

TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidizm en sık paratiroid adenomuna bağlı olup, bazen primer paratiroid hiperplazisine, çok ender olarak da paratiroid karsinomuna bağlı gelişir. Paratiroid karsinomuna bağlı primer hiperparatiroidizmde ilk tedavi seçeneği lezyonun cerrahi olarak tamamen çıkarılmasıdır. Hastaların yaklaşık yarısında hastalık kalıcı ya da yenileyici

nitelikte olmakla birlikte, nüks/persistan hastalarda hiperparatiroidi ilişkili metabolik bozuklukların daha kolay bir şekilde yönetilebilmesine olanak sağladığı için, ilk tercih yine cerrahi rezeksiyon olmalıdır (7).

Paratiroid karsinomunda morbidite ve mortaliteden asıl sorumlu patoloji olan hiperkalseminin kontrolündeki palyatif tedavi seçeneklerini bifosfonatlar ve kalsimimetik ajanlar oluşturur. PTH ilişkili osteoklast aktivasyonunu inhibe ederek hiperkalsemiyi kontrol eden bifosfonatların kullanımı sırasında böbrek fonksiyonları yakın takip edilmelidir. Sinakalset ise paratiroid bezindeki kalsiyum duyarlı reseptörleri aktive edip, PTH salınımını önleyerek etkisini gösterir. Sinakalsetin etkinliği tümör yükü ile ilişkili reseptör duyarlılığına göre değişkendir ve dozu hiperkalsemiyi kontrol edebilecek uygun doza çıkarıldığında bulantı, kusma ve ishal gibi yan etkilerin sıklıkla görülmesi bu ajanın efektif dozda kullanımını sınırlandırmaktadır (8).

Denosumab, post menopozal kadınlarda kemik mineral dansitesini arttırdığı ve kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği, hematolojik malignitelerde ve kemik metastazı yapmış solid tümörlerde de hiperkalsemiyi düşürdüğü kanıtlanmış bir monoklonal antikordur (3). Kemik metastazı yapmış ileri evre malignitelerde (meme, prostat, multipl myelom ve diğer maligniteler) denosumab ve zoledronik asit tedavilerinin karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda, denosumabın etkinlik düzeyinin zoledronik asitten daha düşük olmadığı ve denosumab verilen hasta grubunda hipokalsemi görülme sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür (9-11). Bu bulgular denosumabın hiperkalsemi tedavisinde alternatif ilaçlardan biri olabileceğini desteklemektedir. Paratiroid karsinomu ilişkili dirençli hiperkalsemisi klasik tedavilerle kontrol altına alınamayan olgularda ise denosumab kullanımı ile ilgili mevcut bilgiler olgu sunumlarıyla sınırlıdır (4-6). Bu bildirimlerle elde edilen tecrübeler bizim sunmuş olduğumuz olguda da olduğu gibi denosumab enjeksiyonu sonrası kalsiyumun hızla düştüğünü göstermektedir. Bu olgularda uygulanan denosumab dozları değişkenlik göstermekle birlikte, hastaların bir süre normokalsemik seyrettiği ve ortalama aylık yineleyi-

ci enjeksiyonlara ihtiyaç duyulduğu görülmüştür. Bu durum denosumabın ciddi hiperkalsemiyi düzeltmede hızlı etkinliğiyle beraber mevcut diğer tedavilerle kombine edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Olgumuzda da bu durum göz önüne alınarak hastanın tedavisine sinekalset de eklenmiştir.

Sonuç olarak, paratiroid karsinomu ve dirençli hiperkalsemisi olan olgularda denosumab hızlı etkinliğiyle diğer tedavilere alternatif bir ajan gibi görünmektedir. Bununla beraber bu bulguların daha iyi ortaya konması için geniş olgu serileriyle, uzun dönem çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, Evasovich M, Tuttle TM. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer* 2007;109:1736-1741. <https://doi.org/10.1002/ncr.22599>
2. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:485-93. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7207>
3. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821-831. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044459>
4. Nadarasa K, Theodoraki A, Kurzawinski TR, Carpenter R, Bull J, Chung TT et al. Denosumab for management of refractory hypercalcaemia in recurrent parathyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2014;171:L7-8. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0482>
5. Karuppiyah D, Thanabalasingham G, Shine B, Wang LM, Sadler GP, Karavitaki N et al. Refractory hypercalcaemia secondary to parathyroid carcinoma: response to high-dose denosumab. *Eur J Endocrinol* 2014;171:K1-5. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0166>
6. Vellanki P, Lange K, Elaraj D, Kopp PA, El Muayed M. Denosumab for management of parathyroid carcinoma-mediated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:387-390. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3031>
7. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:11-23. <https://doi.org/10.1007/s11864-011-0171-3>
8. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3803-3808. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0585>
9. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62344-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62344-6)
10. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V,

Prausova J et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-1132.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.3304>

11. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-5139.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.7101>