



PARATİROİD KARSİNOMU : OLGU SUNUMU

PARATHYROID CARCINOMA : CASE REPORT

Muhan ERKUŞ¹ Hedef ÖZGÜN²

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Aydın

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, Aydın

Anahtar Sözcükler: paratiroid karsinomu, hiperparatiroidizm, patoloji

Key Words: parathyroid carcinoma, hyperparathyroidism, pathology

ÖZET

Paratiroid karsinomları ender görülen endokrin malignitelere dendir. Hiperkalsemik kriz, peptik ülser, kemik hastalığı, renal taş oluşumu gibi kalsiyum metabolizma bozuklukları ile klinik verir. Ortalama görülme yaşı 45, erkek:kadın görülme oranı 0.8:1'dir. Olgu 46 yaşında, erkektir. Son bir senedir, boyunda giderek artan şişlik, yorgunluk, kas zayıflığı ve pelvik ağrı yakınması bulunmaktaydı. Serum kalsiyum düzeyi, 14.3 mg/dl, parathormon düzeyi (PTH) düzeyi 1606 pg/ml., kemik sintigrafisinde kondromalazi (bilateral patella) ve osteoblastik aktivite artışı saptanan olgunun, yapılan tiroid ultrasonografisinde "paratiroid adenomu" düşünülerek, kitle total olarak eksize edildi. Gönderilen materyal, 4.5x3x2.5 cm. boyutlarında, kapsüllü, solid, sert kıvamlı olup, kesit yüzü kirli-pembe, yer yer miksoid alanlar içermekte idi. Histopatolojik incelemede ise; üniform görünümde esas-hücrelerin kapsül ile ilişkili kalın fibröz bantlar ile bölündüğü saptandı. Hücrelerde trabeküler dizilim ve kapsül ve damar yapıları içersinde tümör hücre grupları gözlemlendi. 50 büyük büyütme alanında 2 mitoz dikkat çekti. Paratiroid karsinomu tanısı alan olgu, onuncu ay sonundaki kontrolünde hastaliksiz ve sağdır.

SUMMARY

Parathyroid carcinomas are the least common endocrine malignancies, revealing with disorders of calcium metabolism, such as hypercalcemic crisis, bone disease, and renal calcinosis. The mean age of the individuals with parathyroid carcinoma is 45 years, while male : female ratio is 0,8:1. Our case was a 46 years old male. He was complaining of progressive neck mass, fatigue, muscle weakness and pelvic pain. He had a serum levels of calcium 14.3 mg/dL, parathyroid hormone (PTH) 1606 pg/mL, alkaline phosphatase 360 U/L. Bone scans were reported as chondromatosis (in bilateral patella) and increased osteoblastic activity, while thyroid ultrasound was reported as "parathyroid adenoma". The mass was excised totally under local anesthesia. Macroscopic appearance was as follows; 4.5x3x2.5 cm. in size, capsulated, solid and firm in consistency with a cross sectional area of dark-pink color and focal myxoid areas. Histopathologically, uniform chief-cell infiltration divided by thick bands associated with the capsule were seen. Tumor cells formed a neoplastic trabecular pattern and groups of neoplastic cells were observed within the capsule and vascular structures. Two mitosis per 50 high power fields were found. The diagnosis was assessed as parathyroid carcinoma and the patient is still disease-free on the tenth month of clinical follow-up period.

Yazışma adresi: Muhan Erkuş, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Aydın
Makalenin geliş tarihi: 31. 03. 2000; kabul tarihi: 09. 06. 2000

GİRİŞ

Paratiroid karsinomu, ender görülen endokrin malignitelere dendir (1-3), hiperparatiroidizm tanısı ile tedavi edilen olguların % V den azının nedenini oluşturur (3-7). Hiper-

kalsemik kriz, peptik ülser, kemik hastalığı, renal taş oluşumu gibi kalsiyum metabolizması bozuklukları ile klinik verir (4-8).

Histopatolojik tanı kriterleri; kalın fibröz bantlar, trabeküler dizilim, damar ve kapsül invazyonu ve mitotik figürlerin gözlenmesi ile özetlenebilir. Lokal rekürrens 6 ay-3 yıl içerisinde görülebilmekte, 2 yıldan kısa süredeki rekürrens, kötü prognostik faktör olarak bildirilmektedir. Son derece ender görülmesi nedeni ile bir paratiroid karsinom olgumuzu ilgili kaynaklar ışığı altında tartışarak sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

Olgumuz 45 yaşında, erkek. Son bir senedir, boyunda var olan kitlenin giderek büyümesi, kemik (kalça) ağrılarının artması yakınmaları bulunmakta idi. Yapılan fizik muayenede, boyun orta hatta 4 cm. çapında, tiroid bezine fikse kitle saptandı. Laboratuvar bulguları serum kalsiyum ,14.3 mg/dl (n:8.4-10.2 mg/dl), paratiroid hormon (PTH) 1606 pg/ml. (n: 12-72 pg/ml), serum fosfor 2.5 mg/dl (n: 2.7-4.5mg/dl), serum magnezyum 1.55 mg/l (n: 1.30-2.10mg/dl), alkalin fosfataz 360 IU/l (n:53-128 IU/l) olarak saptandı. Olgunun yapılan serolojik testleri sonucunda, HBsAg (+), anti-HBc (+), anti-Hbe (+) olarak belirlendi. Kemik sintigrafisinde; bilateral patellar alanda kondromalazi bulguları ve osteoblastik aktivitede artış, uzun kemik grafilinde de yaygın osteolitik lezyonlar gözlemlendi. Tiroid ultrasonografisinde, paratiroid adenomu ile paratiroid karsinomu arasında ayırıcı tanı yapılamadı.

Preoperatif laringoskopik bakısında vokal kordların intakt olduğu belirlendi, iç hastalıkları konsültasyonu sonucunda hastanın kronik aktif hepatit olabileceğinin belirtilmesi üzerine kitle, lokal anestezi uygulanarak yapılan operasyonda, sağ tiroid lojuna girilerek, tiroidin arkasında tiroid dokusunu öne iten 4x3x2 cm. boyutlarında çevre yapılarla yapışıklık gösteren paratiroid kitlesi total eksize edildi. Sağ tiroid lobuna yapışıklıkları nedeniyle sağ subtotal tiroidektomi de uygulandı.

Gönderilen paratiroid materyali, 4.5x3x2.5 cm. boyutlarında, kapsüllü, kesit yüzü kirli-pembe yer yer miksoid alanlar içermekte idi.

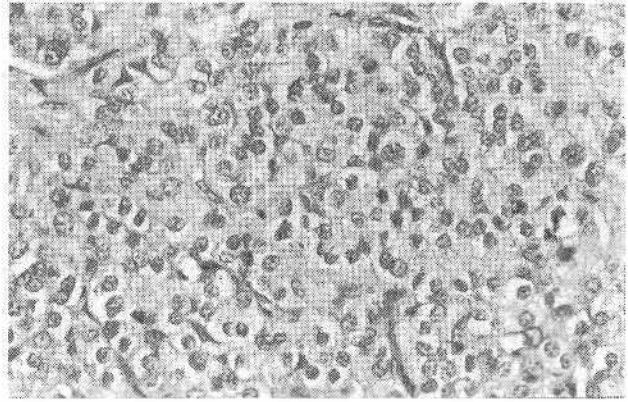
Bir gece %10 tamponlanmış formalinde tespit edilen materyal, tümünde kapsül içeren örnekler alınarak rutin takibe alındı. Parafin-gömme bloklardan 5 um. kalınlığında kesitler alındı, hematoksilin-eosin ile boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Örneklerin histopatolojik incelemesinde; üniform, esas hücrelerce oluşturulan trabeküler dizilim gözlemlendi. Kalın fibröz kapsül ve bununla ilişkili parankim içerisine uzanan,

nodüler desen oluşturan fibröz bantlar ve damar yapıları ve kapsül içerisinde tümör hücrelerinin saptanması üzerine (Resim 1,2,3,4), materyalin tamamı takibe alındı. Tüm örneklerde aynı monoton görünüm izlendi, 50 büyük büyütme alanında 2 mitoz saptandı. Olgu; "paratiroid karsinomu" olarak değerlendirildi.



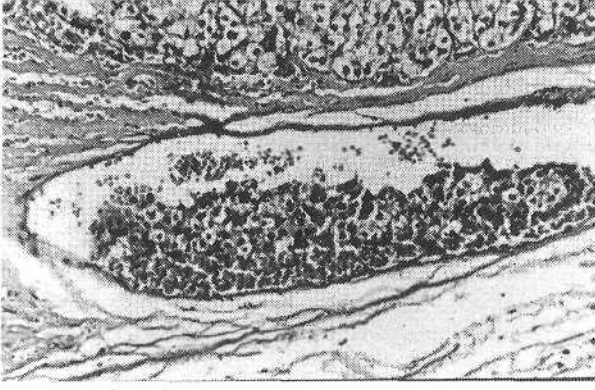
Şekil 1. Kalın fibröz kapsül ve kapsül ile ilişkili fibröz bantlar (HE, X 40)



Şekil 2. Üniform görünümde, trabeküler desen oluşturan tümör hücreleri (HE, X200)



Şekil 3. Tümör dokusunda kapsül invazyonu (HE, X 100)



Şekil 4. Damar invazyonu oluşturan tümör hücreleri (HE, X 200)

Postoperatif üçüncü gün olgunun, serum kalsiyum ve PTH düzeyleri sırasıyla 8.8 mg idi ve 16.7 pg/ml olarak belirlendi. Postoperatif herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hasta kontrollere gelmek üzere postop onuncu günde taburcu edildi. On aydır kontrolde bulunan olgu halen hastaliksız, sağdır.

TARTIŞMA

Paratiroid bezinde gelişen neoplazilerin çoğunluğu, fonksiyonel olarak aktif adenomlardır (1-4,6). Adenomlar genellikle alt grup bezlerden gelişir ve büyük oranda esas hücre tipindedir (3,4). Bununla birlikte, daha az sıklıkta, esas hücre-oksifil hücre, oksifil hücre, berrak hücre tipindeki adenomlar da gözlenebilir (1-3). Adenomlar sıklıkla 40 yaşlarında görülürler ve kadın:erkek oranı 3:1 'dir. Ortalama; 10 g. ağırlığında olan adenomlar, sıklıkla tektir, nadiren birden fazla sayıda olur (1-3).

Paratiroid karsinomları 44-45 yaşlarında, paratiroid adenomlarına oranla daha geç dönemde gözlenen, erkek: kadın görülme oranı (0.8-1,2:1) olarak bildirilen, çocukluk çağında da görülebilen tümörlerdir (5-9). Fizik muayenede; servikal ele gelen kitle varlığı, halsizlik, yaygın kemik ağrıları en sık gözlenen bulgulardır (5,6,8).

Ortalama serum kalsiyum düzeyi 13.7 mg / dl., PTH seviyesinin de genelde normalin iki misline yaklaşan değerlerde olduğu bildirilmektedir (3-5). Paratiroid karsinomları için Schantz ve Castleman tarafından bildirilen, (A) *tümör hücrelerinin trabeküler dizilim oluşturmaları*; (B) *mitoz*; (C) *kalın fibröz kapsül ve kapsül ile ilişkili fibröz bantlar*; (D) *kapsül ve damar invazyonunun varlığı*; halen geçerliliği olan ve uzun yıllar iyi bir rehber olarak kullanılan tanı kriterleridir (6,10,11). Bu yazarlarca; en önemli tanı kriteri, mitoz olarak vurgulanmıştır.

Olgu sayısının giderek artmasına bağlı olarak geniş serilerin yayınlanması sonucunda, bu kriterlerin güvenilirliği tartışılmaya başlanmıştır. Paratiroid karsinomlarında, hücreler genelde üniform olup hücresel atipi göstermezler

(11-13). Bununla birlikte paratiroid karsinomlarının % 20' sinde nükleer çapta artış, nükleer pleomorfizm, makronükleoluslar izlenir (11-13). Paratiroid karsinomlarının % 11 'inde oksifil hücre hakim hücre tipidir ve bu tip hücreli tümörlerin hemen yansında da nukleol belirginliği ve anizokaryosiz gözlenir (10,12-14). Nukleol belirginliği özellikle, orta dereceli mitotik aktiviteye (>5 mitoz /50 BBA) sahip olgularda gözlenir (15). Tümör hücrelerinin trabeküler dizilim göstermesi adenom, hiperplazi gibi benign lezyonlarda da izlenmektedir. Mitoz sayısının ve görülmesinin prognostik önemi bulunmamaktadır, adenomlarda da mitoz görülebilmektedir (15,16).

Kalın fibröz kapsül ve kapsül ile ilişkili parankim içerisine uzanan fibröz bantların tanısasal önemi büyüktür (5,8). Paratiroid karsinomlarında %80 sıklığında gözlenirler; benign lezyonlarda, posthemorajik skar haricinde izlenmezler. Posthemorajik skar da oldukça ince olup, epitelyal artık özelliğindedir. Paratiroid karsinomlarının tanı kriterleri arasında yegane tartışılmayanı, kapsül ve damar invazyonunun olup olmamasıdır. Benign lezyonların hiçbirinde kapsül ve damar invazyonu görülmemektedir (1-3). Olgumuza ait histopatolojik bulgularda; hücresel atipi, nukleol belirginliği, makronükleol saptamadık. Kalın fibröz kapsül ve onunla ilişkili, parankimi bölen fibröz bantlar ve trabeküler desen bulunmakta idi. 50 BBA' da 2 mitoz gözledik, yaygın damar ve kapsül invazyonu bulunmakta idi.

Benign-malign ayırımı yapmak, prognozla ilişki sağlamak amacıyla; DNA sitometrisi (DNA image cytometry), gümmüşleme yöntemi ile nükleer organize edici bölgelerin işaretlenmesi (AgNORs), akım sitometrisi (flow cytometry) gibi yöntemler de çalışılmıştır (11,15-18).

DNA sitometrisinin klinik uygulamadaki tartışmalı rolü geçerliliğini korumuş, benign olgular ile karsinom olguları arasında uyumsuz veriler bildirilmiştir (11). Bununla birlikte, karsinomların tümüne yakınının anöploid olması tanıya destek istendiğinde yararlı olabilirse de, benign olgularda da görülmesi yöntemin güvenilirliğini azaltmıştır (2,16,17). Akım sitometrisi çalışmalarında; diploid tümörlere göre, anöploid tümörlerin daha agresiv davrandığı, erken lokal rekürrens gösterdiği ve metastaz yaptığı saptanmıştır (17). AgNOR yöntemi ile yapılan çalışmalarda, adenom, hiperplazi lezyonları arasında anlamlı fark bulunmaz iken, karsinomlarda; AgNOR sayısında belirgin yükseklik saptanmıştır (18).

Son yıllarda moleküler işaretleyicilerin daha yoğun olarak kullanılmaya başlanması ile paratiroid lezyonlarında, hücrelerdeki aktif telomeraz pozitifliğinin tanıya katkısı araştırılmaktadır. TRAP (telomerase repeat amplification protocol) yöntemi kullanılarak paratiroid lezyonlarındaki hücrelerde TRAP pozitifliğinin sadece paratiroid karsinomu ve metastatik tümörlerde gözleendiğinin saptanması ve

bu yöntemin kolay uygulanabilir ve güvenilir olması nedeni ile paratiroid lezyonlarının değerlendirilmesinde yararlı bir işaretleyici olduğu bildirilmektedir (19).

Sağaltım; cerrahidir, kitlenin total olarak çıkarılması yeterlidir (1-8, 20,21). Tüm primer ameliyatların yaklaşık %20' sinde paratiroid karsinom tanısı preoperatif olarak veya intraoperatif olarak önceden belirlenmemektedir. Tümörün total rezeksiyonu sağaltım için en iyi yöntem olmasına rağmen, hastaların oldukça büyük bir kısmı bu şansı elde edememektedir (20). Kitlenin saptanmasında, lokal anestezi altında yapılan bilateral boyun eksplorasyonu önemlidir, bu aşamada Tc99M-MIBI paratiroid sintigrafisi kullanılarak paratiroid ve hatta tiroid lezyonları değerlendirilebilmektedir (22).

Tc99M-MIBI sintigrafisinin duyarlılığının multipl lezyonların varlığında ve hiperplazi olgularında azaldığı bildirilmektedir (8,22). Tümör eğer invazyon yaptıysa çevre doku ile beraber total çıkarılmalıdır (20-23). Hiçbir durumda intraoperatif şüpheli paratiroid lezyonuna açık biopsi uygulanmamalıdır. Benign paratiroid lezyonunun rüptürü bile daha sonra problem yaratabilir. Benign tümör ekimini, karsinomdan ayırtmak çok zor olabilir. Lezyon malignite izlenimi yaratıyorsa aksi ispatlanana kadar karsinom olarak kabul edilmelidir. Paratiroid karsinomları son derece ender rastlanması ve ameliyat sırasında tanınmaması nedeniyle olguların çoğunda optimal sağaltım mümkün olamamaktadır.

Olgumuzda klinik kronik aktif hepatit şüphesi bulunduğu ve ciddi kardiyovasküler yakınmaları olduğundan lokal anestezi altında opere edildi, operasyonda paratiroid kitlesi çevre dokulara yapışıklık göstermekte olduğundan malignite kuşkusu yarattı. Bunun üzerine kitle ile birlikte aynı taraftaki tiroid lobu subtotal olarak eksize edildi.

KAYNAKLAR

1. Rosai J. Ackerman' s Surgical Pathology 8 th edition. St Louis, Mosby-Year Book Inc. 1996; 569-572.
2. Damjanov I, Linder J. Anderson' s Pathology 10 th edition. St. Louis, Mosby-Year Book Inc. 1996;1980-1982.
3. Sternberg SS. Diagnostic Pathology 2 nd edition. New York, Raven Press 1984; 543-550.
4. Sandelin K, Auer G, Bondeson L, et al. Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. World J Surg 1992;4:724-731.
5. Wang C, Gaz RD. Natural History of Parathyroid Carcinoma. Am Surg 1985; 149: 522-527.
6. Cordeiro AC, Montenegro FL, Kulcsar MA, et al. Parathyroid carcinoma Am J Surg 1998;175:52-55.
7. Obara t, Okamoto T, Kanbe M, Iihara M. Functioning parathyroid carcinoma: clinicopathologic features and rational treatment. Semin Surg Oncol 1997;13:134-141.
8. Fraker DL. Uptade of the management of parathyroid tumors. Curr Opin Oncol 2000;12:41-48.
9. Meier DE, Synder WH 3 rd, Dickson BA, et al. Parathyroid carcinoma in achild. J Pediatr Surg 1999;34:606-608.
10. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. Cancer 1973; 31:600-605.
11. Smith JF, Coombs RRH. Histological diagnosis of carcinoma of parathyroid gland. J Clin Pathol 1984; 37:1370-1378.
12. Bondeson L, Sandelin K, Grimelius L. Histopathological variables and DNA cytometry in parathyroid carcinoma. Am J Surg Pathol. 1993;8:820-829.
13. Shane E, Bilezikian JP. Parathyroid carcinoma: a review of 62 patients. Endocr Rev 1982; 3:218-226
14. Obara T, Fujimoto Y, Yamaguchi K, et al. Parathyroid carcinoma of the oxyphil cel type. Cancer 1985;1482-1489.

Rekürren laringeal sinir eksplere edilerek invazyon olmadığı belirlendi. 5 yıl ve daha ileri takiplerde, tümör boyutunun ve lenf nodu durumunun anlamlı prognostik faktörler olmadığı bulunmuştur, bu nedenle bunlara dayalı bir evreleme sisteminin gereksiz olduğu bildirilmektedir (6-8).

Geniş eksizyonlar ve profilaktik boyun diseksiyonları prognozu iyileştirmez (2,20). Lenf nodu metastazları nadirdir; fakat aynı tarafta merkezi yerleşimli büyümüş lenf nodları eksize edilmelidir. Rekürren laringeal sinir tümör gelişimi ile nadiren infiltredir. Preoperatif olarak disfonksiyonel olduğu ispatlanmadıkça sinirin dikkatli diseksiyonu gereklidir.

Paratiroid karsinomu başta akciğerler, karaciğer ve iskelet olmak üzere uzak metastaz yapar. Paratiroid karsinomlarının %1'inde lokal ve uzak metastaz gözlenir (2,4,5). Lokal rekürensler temelde metastatik implantlar olarak değerlendirilir (5,6). Rekürens; altı ay-üç sene içerisinde gözlenebilir, 2 sene içerisinde rekürens gözlenmesi, kötü prognozla ilişkilidir (1,3,5,9). Ulaşabildiğimiz kaynaklarda en uzun hastalısız sağ kalım süresi 23 yıl olarak bildirilmektedir (21). En sık olarak servikal rekürens izlenir, metastazlar; akciğer, karaciğer, kemik, pankreasa olur (4,5). 9 olguluk bir seride % 55 oranında rekürens, % 33 oranında boyun lenf nodu, akciğer ve kemik metastazı bildirilmektedir (6). Metastaz geliştikten sonra hastalısız sağ kalım son derece kısalmış, ölüm; metabolik komplikasyonlara bağlı-olarak görülür (1-3).

Paratiroid karsinomu tanısı ile cerrahi olarak tedavi edilen olgumuz on aydır sağlıklı olarak izlenmektedir. Ender görülen paratiroid karsinomu olgumuzun klinik ve histopatolojik özellikleri güncel literatür eşliğinde tartışılarak sunulmuştur.

15. Snover DC, Focar K. Mitotic activity in benign parathyroid disease. *Am J Clin Pathol* 1981;75:345-347.
16. Jacobi JM, Llyod HM, Smith JF. Nuclear diameter in parathyroid carcinoma. *J Clin Pathol* 1986; 132:145-151.
17. August DA, Flynn SD, Jones A., et al. Parathyroid carcinoma : The relationship of nuclear DNA content to clinical outcome. *Surgery* 1993;(113):290-296.
18. Boquist L. L. V. Nucleolar organizer regions in normal, hyperplastic and neoplastic parathyroid glands. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1990; 417:237-241.
19. Falchetti A, Becherini L, Martinetti V, et al. Telomerase repeat amplification protocol (TRAP): a new molecular marker for parathyroid carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;265(1):252-255.
20. 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.
21. Vasquez-Quintana E. Parathyroid carcinoma: diagnosis and management. *Am Surg* 1997;63:954-957.
22. Lo Gerfo. Bilateral neck exploration for parathyroidectomy under local anesthesia: a viable technique for patients with coexisting thyroid disease with or without sestamibi scanning *Surgery* 1999;126:1011-1114.
23. Bergenfelz A, Algotsson L, Ahren B. Surgery for primary hyperparathyroidism performed under local anesthesia. *Br J Surg* 1992; 79:931-934.

* 11-17.04.1999 tarihlerinde Kuşadası, Aydın'da yapılan IX. Ulusal Patolojisi Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.