

Aapo Ounaslehto

LISÄKILPIRAUHASADENOOMIEN PAIKANTAMINEN 11C-MET-PET-  
TT:LLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2019

Aapo Ounaslehto

LISÄKILPIRAUHASADENOOMIEN PAIKANTAMINEN 11C-MET-PET-  
TT:LLA

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2019

Vastuhenkilö: Lassi Nelimarkka

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 15 s.  
Sisätautioppi  
Helmikuu 2019

Tutkimuksen aiheena on lisäkilpirauhasen kuvantaminen  $^{11}\text{C}$ -metioniini merkkiaineella käyttäen PET-TT-kuvantamismenetelmää. Tarkoituksena on tutkia tämän kuvantamismenetelmän herkkyyttä ja tarkkuutta lisäkilpirauhaskasvainten tunnistamisessa primaaria hyperparatyreoosia sairastavilla potilailla sekä potilailla, joille on jäänyt hyperparatyreoosi aiemman lisäkilpirauhasleikkauksen jälkeen.

Tutkimukseen osallistui 100 potilasta, joilla oli edeltävästi todettu primaarinen hyperparatyreoosi. Kaikilla potilailla ensivaiheen kuvantamismenetelmä eli jodi- ja teknetium merkkiaineilla tai pelkällä teknetiumilla tehty SPET-TT-kuvantaminen oli jäänyt negatiiviseksi tai epäselväksi löydöksen suhteen. Kuvantamiset toteutettiin Turun PET-keskuksessa vuosina 2008-2014.

Potilaista otettujen laboratoriokokeiden tulokset (Ca-Ion, PTH, Krea, dU-Ca, S-D-25-OH, AFOS) tilastoitiin ja näiden perusteella pystyttiin arvioimaan primaarisen hyperparatyreoosin vaikeusastetta ja siihen mahdollisesti liittyviä sairaustiloja. PET-TT-kuvantamistutkimuksen löydökset kirjattiin tarkkaan ylös. Isotooppilääkäri analysoi kuvat ja hänen lausuntojensa perusteella kuvantamislöydökset jaettiin kolmeen kategoriaan mahdollisen lisäkilpirauhasadenooman suhteen: 1) negatiivisiin, 2) epäselviin ja 3) positiivisiin. Lisäksi mahdollisen muutoksen sijainti kirjattiin tarkasti ylös. Näitä tietoja verrattiin leikkauksessa tehtyihin havaintoihin. Tuloksista päätettiin, oliko PET-TT-kuvantamisesta oleellista hyötyä parantavan hoitotuloksen saavuttamisessa eli vastasiko PET-TT-kuvantamislöydös leikkauslöydöstä. Tämän vertailun perusteella kuvantamislöydökset jaettiin neljään kategoriaan: aidosti negatiivisiin, aidosti positiivisiin, epätodesti negatiivisiin ja epätodesti positiivisiin.

Tutkimuksen perusteella voitiin todeta, että  $^{11}\text{C}$ -metioniini-PET-TT on herkkä kuvantamismenetelmä ja sen diagnostinen tarkkuus on hyvä. 53 potilaalla (61,6 %) PET-TT:lla paikannettu lisäkilpirauhaskasvain tai -kasvaimet vastasivat myös leikkauslöydöstä. Tutkimuksen perusteella voitiin myös osoittaa, että suurin PET-TT:n käyttöä rajoittava tekijä on myös kohtalaisen suuri negatiivisten kuvantamislöydösten määrä primaarista hyperparatyreoosia sairastavilla potilailla. Negatiiviseksi tutkimuslöydös jäi 28 potilaalla (32,6 %).

TUTKIELMAN NIMI: Lisäkilpirauhasadenoomien kuvantaminen 11C-MET-  
PET-TT:lla

## SISÄLLYS

### 1. JOHDANTO

- 1.1 Yleistä kalsium- ja fosforiaineenvaihdunnasta
- 1.2 Primaarinen hyperparatyreoosi
- 1.3 Sekundaarinen hyperparatyreoosi
- 1.4 Oireet
- 1.5 Diagnostiikka
- 1.6 Hoito
- 1.7 Seuranta

### 2. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

### 3. AINEISTO JA MENETELMÄT

- 3.1 Potilaat
- 3.2 Menetelmät

### 4. TULOKSET

### 5. POHDINTAA

### LÄHTEET

# 1 JOHDANTO

## 1.1 Yleistä kalsium- ja fosforiaineenvaihdunnasta

Elimistön kalsium- ja fosforiaineenvaihdunta on tarkasti säädeltyä. Sen säätelyyn osallistuu monia ioneja sekä hormoneja. Säätelyä tapahtuu ruuansulatuskanavassa, munuaisissa ja luustossa. Häiriöt seerumin kalsium- tai fosforimäärissä voivat johtaa merkittäviin sairauksiin munuaisissa ja luustossa. Aiemmin on todettu parathormonin (PTH) ja D-vitamiinin merkittävät roolit kalsium- ja fosforitasapainon säätelyssä. Viime aikoina on saatu uutta tietoa myös säätelijäproteiinista FGF-23 ja sen kofaktorista klothosta, jotka osallistuvat mineraalien tasapainon säätelyyn. FGF-23 on ns. fosfatoniini, joka vaikuttaa elimistön kalsium- ja fosforitasapainoon edistäen fosfaatin eritystä munuaisten kautta sekä inhiboiden kalsitriolin synteesiä. (Yu and Stubbs 2018).

Parathormoni on peptidihormoni, joka erittyy lisäkilpirauhasten pääsoluista. PTH:n tärkein tehtävä on kalsiumtasapainon säätely ja ylläpito. Kalsiumpitoisuuden laskiessa PTH 1) lisää kalsiumin vapautumista luustosta, 2) lisää kalsiumin takaisinimeytymistä munuaisissa ja 3) lisää munuaisten 1-hydroksylaasin aktiivisuutta, mikä johtaa 25-OH-D-vitamiinin hydroksyloitumiseen 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamiiniksi eli kalsitrioliksi. Kalsitrioli on aktiivisin D-vitamiinimetaboliitti, ja sen tärkein tehtävä on lisätä kalsiumin imeytymistä ohutsuolessa. Nämä tekijät yhdessä johtavat seerumin kalsiumpitoisuuden lisääntymiseen ja negatiivisen palautteen kautta PTH:n erityksen vähenemiseen. Kalsium on siis tärkein PTH-pitoisuuden säätelijä. Myös magnesium ja katekoliamiinit säätelevät PTH-pitoisuutta mutta huomattavasti kalsiumia heikommin. (DA 2009).

Fosfaatin säätely on yhteydessä kalsiumin säätelyyn. Seerumin fosfaattipitoisuuden pienentyessä munuaisten 1,25(OH)<sub>2</sub>D:n tuotanto lisääntyy, mikä johtaa kalsiumin ja fosfaatin lisääntyneeseen imeytymiseen suolistosta. Kalsiumin pitoisuus lisääntyy väliaikaisesti, mikä johtaa PTH:n erityksen vähenemiseen. Tämä taas edistää kalsiumin poistumista virtsaan ja puolestaan vähentää fosfaatin eritystä virtsaan. Vastaavasti PTH-erityksen nousu lisää fosfaatin eritystä virtsaan. (DA 2009).

## 1.2 Primaarinen hyperparatyreoosi

Ihmisellä on tyypillisesti neljä lisäkilpirauhasista, jotka erittävät parathormonia. Lisäkilpirauhaset sijaitsevat yleensä kilpirauhasen välittömässä läheisyydessä, mutta toimivat kilpirauhasesta riippumattomina. Lisäkilpirauhasissa on suurta anatomista vaihtelua eri yksilöiden välillä, eikä ylimääräinen lisäkilpirauhanen ole kovin harvinainen löydös (esiintyvyys 2,5–15 %). Myös ektooppisia lisäkilpirauhasia esiintyy, koska lisäkilpirauhaskudosta voi sijaita muissa kudoksissa, joilla on samankaltainen embryologinen kehitys. Ektooppinen lisäkilpirauhanen voi olla yksi neljästä lisäkilpirauhasesta tai se voi olla ylimääräinen lisäkilpirauhanen. (Richards, Wang and Sosa 2017).

Primaarinen hyperparatyreoosi (PHPT) on tavallinen häiriö, joka johtuu poikkeavien lisäkilpirauhasien aikaansaamasta liiallisesta PTH:n tuotosta. Taudinkuvaan kuuluu seerumin kalsiumtason pysyvä kohoaminen sekä samanaikainen kohonnut tai epätarkoituksenmukaisesti normaali PTH-taso. Taudin kliininen kuva on heterogeeninen ja siihen liittyvät oireet voivat sekoittua normaaliin ikääntymiseen ja muihin sairauksiin. Hiljattain vuonna 2009 on tunnistettu normokalseeminen PHPT, jossa PTH-taso on koholla, mutta seerumin kokonaiskalsium sekä ionisoitu kalsium ovat normaalilla tasolla. Osalle potilaista voi ajan kuluessa kehittyä hyperkalseeminen PHPT. Nämä potilaat tyypillisesti hakeutuvat hoitoon alentuneen luuntiheyden vuoksi. (Fuleihan and Silverberg 2017b).

Primaarisen hyperparatyreoosin esiintyvyys aikuisväestössä on 0,1–0,4 %. Se on tavallisin yli 60-vuotiailla naisilla, joilla esiintyvyys on yli 1 %. Lapsilla sairaus on harvinaisin ja liittyy yleensä perinnöllisiin kasvainoireyhtymiin, kuten esimerkiksi MEN1 -oireyhtymään. (Wilhelm et al. 2016).

Primaarisen autonomisen hyperparatyreoosin taustalla voi olla kolme erilaista patologista tilaa. Lisäkilpirauhasista poikkeavia voi olla yksi tai useampia. Useimmiten aiheuttajana on lisäkilpirauhasen hyvänlaatuisen adenooma (80–85 %). Yhden tai useamman lisäkilpirauhasen liikakasvu eli hyperplasia on seuraavaksi yleisin syy (15–20 %). Lisäkilpirauhasen karsinoma on erittäin harvinainen ja on PHPT:n etiologiana alle 1 %:ssa tapauksista. Karsinooman etiologia on epäselvä. Taustalta on kuitenkin tunnistettu eri geenimutaatioita. Erityisesti kromosomin 11 pitkän varren deleetioiden aiheuttama MEN1-oireyhtymä on huomattava perinnöllisten kasvainoireyhtymien aiheuttaja. Osalla potilaista taustalla on lapsuudessa saatu kaulan alueen sädehoito. (Wilhelm et al. 2016).

Geenitestausta suositellaan lähinnä valikoiduille potilaille. Kriteereiksi on suositeltu, että suvussa on PHPT:a, potilas on sairastunut nuorena (alle 40-vuotiaana), tautia on useassa lisäkilpirauhasessa tai kliiniset löydökset viittaavat MEN1-oireyhtymään. Poikkeavuudet

kasvua kontrolloivissa geeneissä, proto-onkogeeneissä ja tuumorisuppressorigeeneissä on liitetty lisäkilpirauhaskasvaimiin. Nämä poikkeavuudet voivat olla hankittuja tai perinnöllisiä. (Fuleihan and Silverberg 2017b).

Litium ja tiatsididiureetit ovat merkittävimmät lääkkeet, jotka voivat aiheuttaa PHPT:a muistuttavan tilan. Tiatsididiureetit vähentävät kalsiumin eritystä virtsaan ja voivat siten aiheuttaa lievän hyperkalsemian. Litium vähentää lisäkilpirauhasten herkkyyttä kalsiumille, mikä johtaa lisääntyneeseen PTH-eritykseen lisäkilpirauhassoluista. Litium saattaa myös vaikuttaa munuaisten kalsiumin eritykseen. (Fuleihan and Silverberg 2017b).

### **1.3 Sekundaarinen hyperparatyreoosi**

Sekundaarinen hyperparatyreoosi seuraa, kun kalsiumin tasapainon säätely pettää. Hypokalsemia johtaa lisäkilpirauhasten aktivoitumiseen ja lisääntyneeseen PTH:n tuotantoon tasapainon palauttamiseksi. Jos PTH:n lisääntynyt erityis ei kykene korjaamaan plasman kalsiumpitoisuutta, voi seurauksena olla hypokalsemia. (Fraser 2009).

Tavallisimmin sekundaarisen hyperparatyreoosin syynä on D-vitamiinin puutos tai renaalinen hyperkalsiuria. Tällöin seerumin kalsiumpitoisuus on pieni tai viitealueen alarajalla, PTH:n pitoisuus on koholla ja alkaalisen fosfataasin aktiivisuus voi olla lisääntynyt. Renalisessa hyperkalsiuriassa kalsiumin erityis virtsaan on suurta ja D-vitamiinin puutoksessa pientä. Asiallisella hoidolla tilanne korjaantuu. (Fraser 2009).

Mikäli sekundaarinen hyperparatyreoosi jää hoitamatta, lisäkilpirauhaset saattavat muuttua pysyvästi autonomisiksi ja tuottaa ylimäärin PTH:a säätelystä riippumatta (tertiäärinen hyperparatyreoosi). (Fraser 2009).

### **1.4 Oireet**

Primaarinen hyperparatyreoosi on useimmiten oireeton ja sairaus diagnosoidaan tyypillisesti sattumalta tehdyn kalsiummäärityksen perusteella. Oireita on usein vaikea erottaa normaalista ikääntymisestä ja siihen liittyvistä tyypillisistä sairauksista. Toisaalta oirekuva on

hyvin laaja ja se vaihtelee oireettomasta hyvin vaikeita fyysisiä ja psyykkisiä oireita aiheuttavaan sairauteen. (Wilhelm et al. 2016).

Klassiset PHPT:n oireet ovat luustoperäisiä, virtsatiekivien aiheuttamia, vatsaperäisiä ja psyykkisiä. Luustovaivat sekä munuaiskivet liittyvät suoraan pitkäaikaiseen PTH:n ylimäärään. Hyperkalsemiaan yhdistettävissä olevia oireita ovat anoreksia, pahoinvointi, ummetus, polydipsia sekä polyuria. Oireet PHPT:ssa eivät silti varsinaisesti ole yhteydessä seerumin kalsiumtasoon. Kuitenkin oireet vaikuttavat olevan yleisempiä potilailla, joille hyperkalsemia kehittyy nopeasti. (Fuleihan and Silverberg 2017a).

Tyypillisiä neuropsykiatrisia oireita ovat uupumus, alentunut mieliala, psykoottisuus, vähentynyt sosiaalinen kanssakäyminen ja kognitiivisen toiminnan alenema. Luustoperäiset oireet ilmenevät lähinnä kipuina. PHPT:ssa voi olla tyypillisiä luuston kuvantamislöydöksiä. (Fuleihan and Silverberg 2017a).

Akuutti hyperkalseeminen kriisi on harvinainen tila. Sitä on arvioitu esiintyvän n. 1–2 %:lla potilaista, joilla on pitkään ollut lievä, hoitamaton PHPT. Siinä seerumin kokonaiskalsiumpitoisuus on yleensä yli 3,85 mmol/l tai ionisoidun kalsiumin pitoisuus yli 2,0 mmol/l, ja potilaalla on selviä hyperkalsemiasta johtuvia oireita. Erityisesti keskushermoston toiminnan häiriö on tyypillistä näillä potilailla. Oireina voi olla sekavuutta, kovaa vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, mahahaava tai pankreatiitti. Akuutti hyperkalseeminen kriisi vaatii kiireellistä sairaalahoitoa. (Fuleihan and Silverberg 2017a).

Potilaan sairaushistoriassa tulee kiinnittää huomiota mahdollisiin munuais- ja luustoperäisiin vaivoihin kuten munuaiskiviin, pienienergiisiin murtumiin ja osteoporoosiin (Wilhelm et al. 2016). Luuntiheys voi olla alentunut erityisesti kortikaalisemmilla alueilla kuten käsivarressa ja lonkassa verrattuna trabekulaarisempiin alueisiin kuten selkärankaan. Tästä huolimatta murtumat ovat yleisimpiä selkärangan alueella. Potilailla on muuhun väestöön verrattuna enemmän hypertensiota, arytmiaa, sydämen hypertrofiaa sekä verisuonien ja sydänläppien kalkkeutumista. (Fuleihan and Silverberg 2017a).

## **1.5 Diagnostiikka**

70–80 %:lla primaarista hyperparatyreoosia sairastavista ei ole selviä oireita tai merkkejä sairaudesta. Sairaus löydetään yleensä rutiinilaboratoriokokeissa todetun hyperkalsemian



johdosta. Plasman kalsiumin (P-Ca) tulisi olla vähintään 2,65 toistetusti tai ionisoidun kalsiumin (P-Ca-Ion) toistetusti yli 1,30 mmol/l, ja samanaikaisesti PTH on epätarkoituksenmukaisesti koholla. Kun hyperkalsemia on todettu, tulee selvittää sairaushistoriaa tarkemmin ja kiinnittää huomiota potilaalla käytössä olleisiin lääkkeisiin kuten litiumiin ja tiatsideihin. Suurentunut seerumin PTH käytännössä varmistaa diagnoosin. Kuitenkin osalla primaarista hyperparatyreoosia sairastavista potilaista PTH on viitealueella huolimatta vallitsevasta hyperkalsemiasta. (Fraser 2009).

Tärkeä erotusdiagnostinen sairaus on familiaalinen hypokalsiurinen hyperkalsemia (FHH). Tässä sairaudessa PTH on joko lievästi koholla tai viitealueella. Sairaus diagnosoidaan usein vasta epäonnistuneen paratyroidektomian jälkeen. Jatkotutkimuksena FHH:n erotusdiagnostiikassa voidaan tutkia vuorokausivirtsan kalsium, joka on tyypillisesti FHH:ssa pieni. Vuorokausivirtsan kalsium voi kuitenkin olla myös normaali. Tämä tulisi suhteuttaa potilaan kreatiniiniarvoon. FHH:n aiheuttaa virhe kalsiumia aistivaa reseptoria koodaavassa CASR-geenissä ja diagnoosi varmistetaan CASR-geenin deleetioanalyysillä. Tämän vuoksi sukuanamneesi tulee sairauden osalta selvittää. (Fraser 2009).

Sekundaarisen hyperparatyreoosin selvittelyssä käytettäviä laboratorionkokeita ovat kokonaiskalsium, kreatiniini, PTH, 25-OH-D-vitamiini ja alkalinen fosfataasi (AFOS). Näiden arvojen perusteella saadaan käsitystä siitä, onko kyseessä ravinnon imeytymishäiriö, maksan toiminnan häiriö, D-vitamiinin puutostila, krooninen munuaissairaus tai pseudohypoparatyroidismi. (Fraser 2009).

Kuvantamisella ei voida vahvistaa eikä poissulkea PHPT-diagnoosia. Kuvantaminen tulisi suorittaa vasta, kun on päädytty leikkaushoitoon. Vaikka kuvantamislöydös olisi negatiivinen, tulisi leikkausta silti vahvasti harkita hoitona. (Wilhelm et al. 2016).

Kuvantamisesta voi olla suuri hyöty leikkaavalle kirurgille. <sup>99</sup>Tc-sestamibi-varjoaineella tehtävä SPET-TT-tutkimus (yksifotoniemissiotietokonetomografia) on vakiinnuttanut paikkansa ensilinjan lisäkilpirauhasten kuvantamisessa. Sen tarkkuudesta adenooman paikantamisessa on vahva näyttö. Kuitenkin erään meta-analyysin perusteella sen herkkyys on vain 63–84 %. Epäselviä löydöksiä tulee siis huomattavan paljon. (Kluijfhout et al. 2016).

Toisen linjan kuvantamisessa on ollut käytössä useita eri vaihtoehtoja kuten magneettitutkimus (MRI), ultraääni ja kaulalaskimokatetrissaatio (SVSS). Näillä tulokset ovat olleet vaihtelevia. Uusin ja varsin lupaava menetelmä lisäkilpirauhasen kuvantamisessa on PET-kuvantaminen (positroniemissiotomografia). Sillä saatava parempi spatiaalinen ja

temporaalinen resoluutio SPET-kuvantamiseen verrattuna mahdollistaa pienimpienkin patologisten rauhasten löytämisen. Teoriassa tällöin myös herkkyuden pitäisi parantua. PET-kuvantamisessa on käytetty useita eri merkkiaineita, joista  $^{11}\text{C}$ -metioniinia on tähän asti tutkittu eniten, mutta myös fluorokoliini  $^{18}\text{F}$ -PET-kuvantamisilla on saatu aikaan varsin lupaavia tuloksia. (Kluijfhout et al. 2016).

Tuoreessa meta-analyysissä osoitettiin, että  $^{11}\text{C}$ -MET-PET-TT:lla on hyvä herkkyys sekä positiivinen ennustearvo lisäkilpirauhasten muutosten kuvantamisessa.  $^{11}\text{C}$ -MET-PET-TT voisi tämän perusteella olla luotettava toisen linjan kuvantamistutkimus ja mini-invasiivisen paratyroidektomian mahdollistaja. (Kluijfhout et al. 2016).

## 1.6 Hoito

Primaarin hyperparatyreoosin ainoa parantava hoito on adenomatoottisesti tai hyperplastisesti suurentuneiden lisäkilpirauhasten poisto kirurgisesti. Aikaisemmin leikkaushoidon ns. kultainen standardi oli kaulan eksploraatio, jossa kirurgi manuaalisesti kävi läpi kaikki lisäkilpirauhaset. Tämän leikkausmenetelmän ongelmina ovat kuitenkin suurempi arpikudoksen muodostuminen ja komplikaatoriskit. Nykyisin käytössä olevien tarkempien, parantuneiden kuvantamismenetelmien myötä minimaalisesti invasiivinen paratyroidektomia on vakiinnuttanut asemansa PHPT:n leikkausmenetelmänä. Toisinaan joudutaan kuitenkin edelleen turvautumaan kaulan eksploraatioon, jos kuvantamistutkimuksissa ei pystytä identifioimaan patologista lisäkilpirauhasta ja potilaalla todetaan leikkauskriteerit täyttävä sairaus. (Campbell 2017).

Suomen endokrinologiyhdistyksen ohjeiden mukaan leikkaushoito on aiheellinen, jos:

- 1) potilaalla todetaan osteoporoosi
- 2) oireettomalla alle 60-vuotiaalla potilaalla Ca-Ion on yli 1,40 mmol/l
- 3) kaikilla potilailla, joilla Ca-Ion on yli 1,50 mmol/l
- 4) potilaan munuaisten toiminta on alentunut (GFR alle 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai seurannassa GFR laskee yli 30 % lähtötilanteesta
- 5) kyseessä on naispotilas, joka suunnittelee raskautta tai

6) potilaalla on neurokognitiivisia tai neuropsykiatrisia oireita, jotka ovat yhdistettävissä primaariseen hyperparatyreoosiin ja muut kyseessäolevia oireita aiheuttavat syyt ovat poissuljettuja.

Aikaisemmin myös merkittävää hyperkalsiuriaa ( $\text{du-Ca} > 10 \text{ mmol}$ ) pidettiin yhtenä leikkauskriteerinä, mutta uusimmassa kansallisessa hoitosuosituksessa tästä on luovuttu. Lisäksi sydän- ja verisuonisairauksia sairastavien kohdalla leikkausta tulisi harkita, vaikkei hyperkalsemian vaikeusaste tätä edellyttäisi. (Campbell 2017).

Leikkauksesta kieltäytyvien potilaiden tulisi käydä vuosittain laboratorionkokeissa ja tietyn aikavälein myös luuntiheysmittauksessa. Jos potilaalla ei ole edellytyksiä osallistua seurantaan tai hän ei tähän sitoudu, tulisi tarjota paratyroidektomiaa hoitona. (Wilhelm et al. 2016).

Primaarisen hyperparatyreoosin lääkkeellisen hoidon tavoitteena on normalisoida seerumin kalsium- ja PTH-tasot. Bisfosfonaatteja on tutkittu paljon lievää primaarista hyperparatyreoosia sairastavilla potilailla. Näistä alendronaatin tehosta on saatu paras näyttö. Bisfosfonaatit estävät kalsiumin vapautumista luustosta. Ne sitoutuvat luun hydroksiapatiittiin ja vaikuttavat osteoklastien toimintaan. Niille potilaille, joiden luun tiheys on alhainen ja joille ei harkita leikkaushoitoa, voi alendronaattia kokeilla PHPT:n aiheuttamien haittojen vähentämiseen. Se suojaa erityisesti luustoa. (Shane and Berenson 2017).

Sinakalseetti on allosteerinen kalsiumia aistivan reseptorin modulaattori, joka herkistää reseptoria ekstrasellulaariselle kalsiumille. Tämä inhiboi PTH:n muodostusta ja erityistä sekä munuaisissa tapahtuvaa kalsiumin takaisinimeytymistä. Sinakalseetti on tehokas vähentämään tai jopa normalisoimaan seerumin kalsiumpitoisuutta PHPT-potilailla. PTH-pitoisuudessa on havaittavissa selvä lasku 2–4 tunnin kuluttua annostelusta, mutta tämän jälkeen pitoisuus palautuu aiemmalle tasolle. (Bollerslev et al. 2011). Sinakalseetti on tehokas laskemaan seerumin kalsiumia potilailla, joilla on perinnöllinen PHPT. Se on myös hoitovaihtoehto potilailla, joilla on persistoiva tai uusiutunut hyperkalsemia paratyroidektomian jälkeen. (Marcocci et al. 2014).

Denosumabia voidaan käyttää potilailla, joilla bisfosfonaatit ovat vasta-aiheisia vaikean munuaisten vajaatoiminnan vuoksi. Denosumabi estää RANKL-ligandin sitoutumista RANK-reseptoriin, joita on osteoklasteissa sekä osteoklastien esiasteissa. Tämä heikentää osteoklastien toimintaa ja määrää johtaen vähentyneeseen luun hajoamiseen. (Rosen 2018).

## 1.7 Seuranta

Onnistuneen leikkauksen jälkeen plasman albumiinikorjattu kalsium, PTH, fosfaatti ja virtsan kalsium normalisoituvat nopeasti (Fraser 2009).

Leikkauksen jälkeisen seurannan tulisi jatkua vähintään kuusi kuukautta. Tänä aikana tulisi säännöllisesti seurata kalsium-, PTH- ja 25-OH-D-vitamiiniarvoja. Normaalin D-vitamiinitason saavuttaminen leikkauksen jälkeen auttaa kalsiumin imeytymisessä ja PTH-tason normalisoitumisessa sekä saattaa parantaa luun tiheyttä. (Wilhelm et al. 2016).

Leikkausta pidetään onnistuneena, kun PTH-taso on normalisoitunut kuuden kuukauden kuluessa. Tällöin myös kalsiumtasapainon tulisi normalisoitua. Mikäli normokalseemisella potilaalla on leikkauksen jälkeen pysyvästi koholla oleva PTH, tulisi selvittää sekundaarisen hyperparatyreoosin mahdollisuutta ja hoitaa se. Mikäli sekundaarista hyperparatyreoosia ei ole osoitettavissa, tulisi epäillä taudin säilymistä leikkauksesta huolimatta. (Wilhelm et al. 2016).

Leikkauksen epäonnistuminen on tavallisin paratyroidektomian komplikaatio. Nervus laryngeus superior –hermo voi vaurioitua leikkauksessa aiheuttaen äänen käheytymistä tai jopa äänen menetyksen joko tilapäisesti tai pysyvästi. Myös hypoparatyreoosi on mahdollinen komplikaatio. Potilas voi tällöin tarvita tilapäisen kalsiumlisän sekä kalsitriolia. (Wilhelm et al. 2016).

Uusintaleikkausta suositellaan persistoivassa tai uusiutuvassa hyperparatyreoosissa. Uusintaleikkauksessa on tosin yleensä tiukemmat kriteerit kuin alkuperäisessä leikkauksessa huonomman onnistumistodennäköisyyden ja suurempien riskien vuoksi. (Wilhelm et al. 2016).

## 2 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Vuonna 2014 laaditussa katsauksessa todettiin yksittäisten lisäkilpirauhasadenoomien paikantamisen onnistuvan <sup>11</sup>C-MET-PET-TT-kuvauksella 79–91 %:ssa tapauksista. Erityistä <sup>11</sup>C-MET-PET-TT-kuvauksessa on sen suuri herkkyys silloin, kun PHPT ei ole parantunut leikkauksella, se on uusiutunut leikkauksen jälkeen tai adenooman sijainti on epätavallinen.

(Weber et al. 2013). Myös 2016 julkaistussa meta-analyysissä osoitettiin, että  $^{11}\text{C}$ -MET-PET-TT:n herkkyys sekä PPV (positiivinen predikttiivinen arvo) ovat hyviä ja kuvantamista voisi käyttää luotettavasti toisen linjan tutkimuksena minimaalisesti invasiivisen paratyroidektomian suunnittelussa.

Tutkimuksemme tavoitteena oli selvittää  $^{11}\text{C}$ -leimatun metioniinin avulla tehtävän PET-kuvantamisen herkkyyttä ja tarkkuutta lisäkilpirauhasadenoomien tunnistamisessa primaaria hyperparatyreoosia sairastavilla potilailla sekä potilailla, joille on jäänyt hyperparatyreoosi paratyroidektomian jälkeen. Lisäksi tavoitteena on vertailla perinteisen kuvantamismenetelmän eli  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SPET-TT:n ja  $^{11}\text{C}$ -MET-PET-TT:n diagnostista tarkkuutta. Aiemmissa  $^{11}\text{C}$ -MET-PET-TT-tutkimuksissa potilaiden määrä on ollut melko pieni.

Halusimme tutkia  $^{11}\text{C}$ -metioniini-PET-TT-kuvantamista suuremmalla potilasaineistolla tilanteissa, joissa muut ensivaiheen kuvantamistutkimukset ovat jääneet negatiiviseksi.

### 3 AINEISTO JA MENETELMÄT

#### 3.1 Potilaat

Tutkimukseemme osallistui 100 potilasta, joilla oli PHPT. Potilaat olivat 18–82 -vuotiaita. Potilaista oli naisia 75 ja miehiä 25. Potilaiden sairaushistoria käytiin läpi ja potilastiedoista kerättiin tutkimukseen tarvittavat tiedot. Potilailla oli aiemmin todettu PHPT ja  $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SPET-TT tai  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SPET-TT-kuvantamislöydökset olivat jääneet negatiivisiksi tai epäselviksi. Suurimmalle osalle ( $n = 17$ ) oli tehty  $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SPET-TT. Lopuille ( $n = 21$ ) oli tehty pelkkä  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SPET-TT. Potilaista 14 kieltäytyi leikkaushoidosta, ja heidät hoidettiin konservatiivisesti. Loput 86 potilasta kuvattiin Turun PET-keskuksessa vuosina 2008–2014  $^{11}\text{C}$ -MET-PET-TT:lla. Diagnostinen ja terapeutinen hoitopolku on potilailla toteutettu yleisen protokollan mukaisesti.

Tutkimukseen sisäänottokriteereinä olivat joko kohonnut Ca-Ion- sekä PTH-tasot tai leikkauksen jälkeen residivoiva tauti. Laboratoriokokeet toteutettiin Turun yliopistollisen keskussairaalan laboratoriossa (TYKSLAB). Lisäksi potilailla tuli olla uusintaleikkaus

suunnitteilla, iän tuli olla yli 18 vuotta ja potilaiden tuli allekirjoittaa suostumus tutkimukseen osallistumiseen.

Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, jotka luokitellaan olevan haavoittuvassa asemassa koskien kliinisiä tutkimuksia Suomen lainsäädännön mukaan (vammaiset, lapset, raskaanaolevat tai imettävät naiset sekä vangit). Myöskään kuratiivisessa paratyroidektomiassa olleita PHPT-potilaita, litiumhoidon indusoimana hyperparatyreoosin saaneita tai sekundaarista hyperparatyreoosia sairastavia ei sisällytetty tutkimukseen.

Potilailla on todettu primaarinen hyperparatyreoosi kliinisesti ja/tai biokemiallisesti vuosien 1995-2014 välillä. Iältään potilaat olivat diagnoosihetkellä 15–84-vuotiaita.

### 3.2 Metodit

Potilaiden diagnoosivaiheen Ca-Ion-, PTH-, Krea-, dU-Ca- ja S-D-25-OH-arvot tilastoitiin, jos nämä oli potilaalta otettu. PTH-arvo jaettiin sen pitoisuuden mukaan viiteen eri luokkaan: 1) PTH 15–65, 2) PTH yli 65, 3) PTH yli 100, 4) PTH yli 250 sekä 5) PTH ei tiedossa.

Kaikille tutkimukseen osallistuneille potilaille tehtiin joko  $^{99m}\text{Tc}$ -SPET-TT- tai  $^{123}\text{I}/^{99m}\text{Tc}$ -SPET-TT ennen  $^{11}\text{C}$ -MET-PET-CT-kuvausta. Siinä todetut löydökset jaettiin radiologin lausunnon perusteella kolmeen luokkaan sen mukaan, oliko tutkimuslöydös negatiivinen, raja-arvoinen tai epäselvä vai positiivinen. Osalle potilaista oli lisäksi tehty kaulan ultraääni, kaulavenakatetrisaatio tai kaulan magneettikuvaus ennen  $^{11}\text{C}$ -MET-PET-TT-kuvausta. Myös näissä todetut löydökset otettiin huomioon tutkimuksessamme.

PET-kuvaukset toteutettiin Turun PET-keskuksessa. Kuvantamiseen käytettiin Discovery VCT –laitetta. Potilaiden tuli olla paastonnut vähintään kuusi tuntia ennen merkkiaineen antoa. Alkoholilla ei saanut käyttää 24 tuntiin ennen kuvantamista, mutta omat lääkitykset sai ottaa ohjeiden mukaisesti.  $^{11}\text{C}$ -MET-merkkiainetta annettiin noin 440 MBq:n annos suonensisäisesti. Noin 20 minuutin kuluttua injektiosta aloitettiin staattinen PET-TT-kuvantaminen 3D-asetuksella niin, että kuvantamisalue kattoi pään, kaulan ja mediastinumien alueet.

Kuvausaika oli neljä minuuttia yhtä kuvausaluetta kohti. PET-kuvadatan vaimennuskorjaukseen käytettiin matala-annos-TT:n protokollaa (80 mAs, 140 kV).

Transaksiaaliset, koronaaliset ja sagittaaliset kuvat korjattiin viiveen, hajoamisen ja fotonien vaimenemisen osalta kuvien visuaalista tarkastelua varten ja kuvat rekonstruoidtiin 128 x 128 matriisiin. Kuvat muodostettiin käyttämällä kahta iteraatiota ja 28 osajoukkoa 6.0 mm FWHM-suodattimella (full-width half-maximum) sekä täysin 3D-pohjaista maksimaalisen todennäköisyyden osajoukon muodostavaa algoritmia. Kaikki normaalin merkkiaineen kertymisen ylittävä merkkiaineen paikallinen kertyminen kilpirauhasen tai mediastinum alueella luokiteltiin patologiseksi.

PET-kuvantamistulokset jaoteltiin radiologin lausunnon perusteella negatiivisiin, raja-arvoisiin tai epäselviin ja positiivisiin löydöksiin. Kuvantamisessa todettu leesio jaoteltiin sen sijainnin mukaan seuraavasti:

- 1) oikean kilpirauhaslohkon alapooli
- 2) oikean kilpirauhaslohkon yläpooli
- 3) vasemman kilpirauhaslohkon alapooli
- 4) vasemman kilpirauhaslohkon yläpooli
- 5) mediastinum
- 6) trakean edessä/takana (paratrakeaalinen sijainti)
- 7) muu
- 8) ei löydöstä

Leikkauksen yhteydessä otetuista laboratoriokokeista tilastoitiin preoperatiivinen Ca-Ion, preoperatiivinen Krea, preoperatiivinen AFOS, ensimmäisen postoperatiivisen päivän Ca-Ion, postoperatiivisesti 0-12 kuukauden kuluttua määritetty Ca-Ion sekä postoperatiivisesti 1-7 vuorokauden kuluttua määritetty PTH.

Osa potilaista oli käyttänyt sinakalseettihoitoa leikkausta edeltävästi.

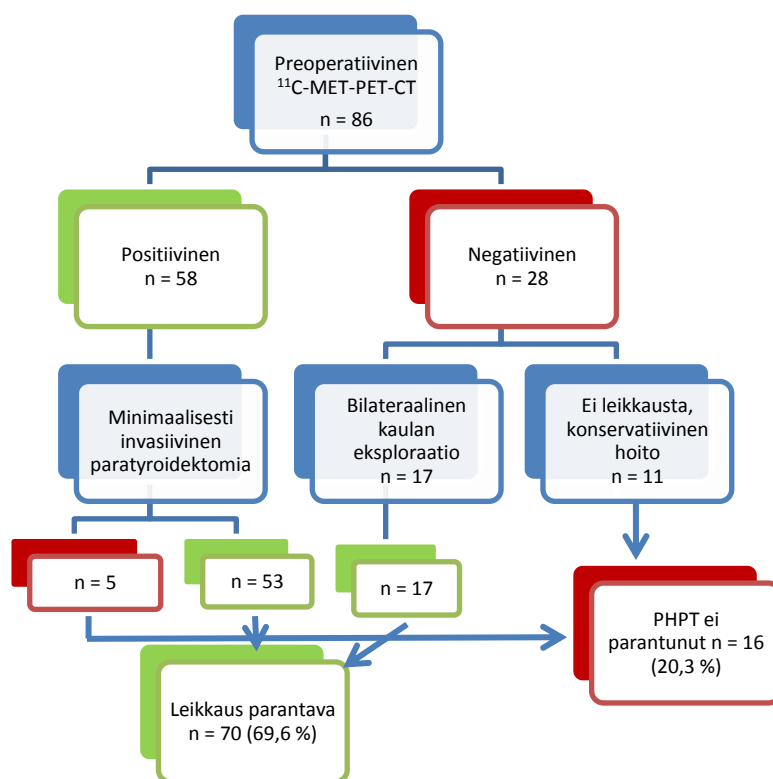
Leikkauksessa todettu leesion sijainti jaoteltiin kuten kuvantamisessa. Selvitimme, vastasiko leikkauslöydös kuvantamislöydöstä ja oliko leikkaus kuratiivinen. Patologi teki histopatologiset tutkimukset leikkauksessa otetuista näytteistä. Nämä jaoteltiin tutkimuksessa seuraavasti: 1) hyperplasia, 2) adenooma, 3) normaalia lisäkilpirauhaskudosta, 4) karsinooma tai 5) epäselvä löydös.

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, oliko <sup>11</sup>C-MET-PET-TT:sta oleellista hyötyä parantavan hoitotuloksen saavuttamisessa ja oliko <sup>11</sup>C-MET-PET-TT-löydös leikkauslöydökseen verrattuna aidosti negatiivinen, aidosti positiivinen, epätodesti negatiivinen vai epätodesti positiivinen.

## 4 TULOKSET

Potilaista suurimmalle osalle tehtiin leikkaushoito (n = 86). Suurimmalle osalle valittiin minimaalisesti invasiivinen paratyroidektomia (n = 53). Osalle tehtiin molemminpuolinen kaulan eksploraatio (n = 17). Vain pieni osa hoidettiin konservatiivisesti (n= 14). Potilaat jaettiin neljään ryhmään tulosta arvioitaessa sen mukaan, miten kuvantamislöydös korreloi leikkauslöydöksen sekä PHPT:n suhteen

Ennen leikkausta tehdyssä <sup>11</sup>C-MET-PET-TT:ssa 58 potilaalla oli positiivinen lisäkilpirauhasadenoomaksi sopiva löydös. Lopuilla (n = 28) löydös jäi negatiiviseksi. Potilaille, joiden kuvantamislöydös oli positiivinen, tehtiin minimaalisesti invasiivinen paratyroidektomia. Näistä 53 potilaalle leikkaus oli parantava hoito. Lopuilla potilailla (n = 5) PHPT ei parantunut. Potilaille, joiden kuvantamislöydös oli negatiivinen, tehtiin joko bilateraalinen kaulan eksploraatio (n = 17) tai heidät hoidettiin konservatiivisesti ilman leikkausta (n = 11). Näistä potilaista kaikki leikkauksella hoidetut paranivat. (kuva 1.1)



kuva 1.1 <sup>11</sup>C-MET-PET-TT-tutkimus esitettynä vuokaaviossa.



Tutkimuksessamme <sup>11</sup>C-MET-PET-TT:n hyötyä arvioitiin jakamalla potilaat ryhmiin sen mukaan, vastasiko kuvantamislöydös leikkaukslöydöstä (kuva 2.1). Aidot positiiviset ryhmässä kuvantamislöydös vastasi leikkauksessa nähtyjä patologisia lisäkilpirauhasia (n = 53/86). Aidot negatiiviset ryhmässä kuvantamislöydös jäi negatiiviseksi eikä potilaalla löydetty patologisia lisäkilpirauhasia leikkauksessa (n = 0/86). Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli PHPT, joten negatiiviset kuvantamislöydökset eivät olleet odotettuja. Ryhmässä, jossa kuvantamislöydös osoittautui vääräksi positiiviseksi, patologiset lisäkilpirauhaset löydettiin leikkauksen yhteydessä eri paikasta (n = 5/86). Väärät negatiiviset ryhmässä kuvantamislöydös jäi negatiiviseksi huolimatta PHPT:sta (n = 28/86).



kuva 2.1. Tutkimuksen tulokset.

Osalla potilaista oli enemmän kuin yksi patologinen lisäkilpirauhanen (n = 10/86). Osumatarkkuus leesioissa oli 53 oikeaa positiivista (61,6 %) ja 33 väärää negatiivista (38,4 %).

Herkkyys leesioiden suhteen oli 76,3 % ja MET-PET-TT:n diagnostinen tarkkuus oli 73 % tässä tutkimuksessa.

Histologisessa analyysissä oli adenoomia 73/86 (84,9 %), hyperplasioita 7/86 (8,1 %), normaalia lisäkilpirauhaskudosta 2/86 (2,3 %), lisäkilpirauhaskarsinooma 0/86 (0,0 %), epäselvä diagnoosi 3/86 (3,4 %) ja puuttuva tieto 1/86 (1,2 %).

## 5 POHDINTAA

Tutkimuksemme on tähänastisista  $^{11}\text{C}$ -MET-PET-TT-menetelmällä tehdyistä tutkimuksista ylivoimaisesti suurin potilasmäärältään. Tutkimuksemme etuna on se, että kaikille potilaille on edeltävästi tehty  $^{99}\text{Tc}$ -sestamibi-SPET, joka on joko jäänyt negatiiviseksi tai löydös siinä on ollut epäselvä.

Tutkimuksessamme 53 potilaalla (61,6 %) MET-PET-TT-kuvauksella pystyttiin tehokkaasti paikantamaan suuri osa lisäkilpirauhasadenoomista. Tämä mahdollistaa minimaalisesti invasiivisen leikkaustekniikan, joka on huomattavasti vähemmän invasiivinen leikkaustapa kaulan molemminpuoliseen eksploraatioon verrattuna. Minimaalisesti invasiivisella leikkaustekniikalla komplikaatoriski on pienempi, leikkaushaava jää pienemmäksi, potilaan toipuminen on nopeampaa ja paranemisprosentti on hyvää luokkaa kaulan eksploraatioon verrattuna. Jos potilaalla todetaan useita adenoomia, ei tätä leikkausmenetelmää kuitenkaan pidä käyttää.

Tutkimuksessamme 28 potilaalla (32,6 %) MET-PET-TT-kuvantamislöydös jäi negatiiviseksi huolimatta PHPT-diagnoosista. Tämä onkin tutkimuksemme mukaan MET-PET-TT-kuvantamisen suurin haaste. Jo aiemmin on osoitettu MET-PET-TT:n huonompi tarkkuus potilailla, joilla on useamman lisäkilpirauhasen tauti. Tutkimuksemme löydös tukee tätä väitettä.

Potilaille, joilla kuvantamislöydös jää negatiiviseksi, on kuitenkin mahdollista tehdä molemminpuolinen kaulan eksploraatio. Tutkimuksessamme oli yhteensä 17 potilasta, joilla edettiin tähän leikkaukseen ja kaikki nämä potilaat paranivat. Tämän perusteella siis myös näiden potilaiden kohdalla päästiin hyvään hoitotulokseen.

Tutkimuksemme tukee käsitystä siitä, että MET-PET-TT on hyvä toisen linjan kuvantamismenetelmä niille, joilla on todettu PHPT, ja joilla  $^{99}\text{Tc}$ -sestamibi-SPET on osoittautunut joko negatiiviseksi tai löydös jäänyt epäselväksi. Tutkimuksessamme  $^{11}\text{C}$ -MET-PET-TT:n suurin rajoitus oli kohtalaisen suuri negatiivisten kuvantamislöydösten määrä (32,6 %). Aiheesta tarvitaankin lisää tutkimuksia jatkossa.

MET-PET-TT on herkkä kuvantamismenetelmä ja sen diagnostinen tarkkuus on erinomainen. Tutkimus tuo lisäarvoa lisäkilpirauhasadenoomien kuvantamisessa erityisesti epäselvissä

tilanteissa. Tällaisia tilanteita ovat ainakin kertaalleen leikattu tauti, joka on uusiutunut ja tauti, jota tavalliset kuvantamismenetelmät eivät ole paljastaneet.

Tutkimusta tulee käyttää harkiten oikeilla indikaatioilla eikä se ole todennäköisesti järkevin valinta ensilinjan kuvantamismenetelmäksi lukuunottamatta kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavia potilaita, joilla on levotyroksiinikorvaushoito käytössä. Tarkoin valitulla potilasjoukolla on kuitenkin mahdollisuus löytää lisäkilpirauhasadenoomat hyvällä diagnostisella tarkkuudella, mikä mahdollistaa adenoomien kirurgisen poiston minimaalisesti invasiivisella menetelmällä. Näissä tapauksissa <sup>11</sup>C-MET-PET-TT on myös kustannustehokas helpottaen itse leikkausta merkittävästi.

## LÄHTEET

- Bollerslev, J., C. Marcocci, M. Sosa, J. Nordenström, R. Bouillon & L. Mosekilde (2011) Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*, 165, 851-64.
- Campbell, M. J. (2017) The Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism: Who Needs an Operation? *JAMA*, 317, 1167-1168.
- DA, T. J. a. B. (2009) Calcium and phosphorus homeostasis. - PubMed - NCBI.
- Fraser, W. D. (2009) Hyperparathyroidism. *Lancet*, 374, 145-58.
- Fuleihan, G. E. & S. J. Silverberg. 2017a. Primary hyperparathyroidism: Clinical manifestations. In *UpToDate*, eds. C. J. Rosen & J. E. Mulder.
- Fuleihan, G. E. & S. J. Silverberg. 2017b. Primary hyperparathyroidism: Diagnosis, differential diagnosis, and evaluation. In *UpToDate*, eds. C. J. Rosen & J. E. Mulder.
- Kluijfhout, W. P., J. D. Pasternak, F. T. Drake, T. Beninato, J. E. Gosnell, W. T. Shen, Q. Y. Duh, I. E. Allen, M. R. Vriens, B. de Keizer, M. H. Pampaloni & I. Suh (2016) Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*, 401, 925-935.
- Marcocci, C., J. Bollerslev, A. A. Khan & D. M. Shoback (2014) Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 99, 3607-18.
- Nelimarkka, L. (2017). Localisation of parathyroid adenomas using <sup>11</sup>C-Methionine-PET/CT when conventional imaging methods are negative. [Abstract]. Presented in European Congress of Endocrinology (ECE 2017), Lissabon, May 2017
- Richards, M. L., T. S. Wang & J. A. Sosa. 2017. Surgical anatomy of the parathyroid glands. In *UpToDate*, eds. S. E. Carty & W. Chen.
- Rosen, H. N. 2018. Denosumab for osteoporosis. In *UpToDate*, eds. C. J. Rosen & J. E. Mulder.
- Shane, E. & J. R. Berenson. 2017. Treatment of hypercalcemia. In *UpToDate*, eds. C. J. Rosen & J. E. Mulder.
- Weber, T., C. Maier-Funk, D. Ohlhauser, A. Hillenbrand, G. Cammerer, T. F. Barth, D. Henne-Bruns, B. O. Boehm, S. N. Reske & M. Luster (2013) Accurate preoperative

- localization of parathyroid adenomas with C-11 methionine PET/CT. *Ann Surg*, 257, 1124-8.
- Wilhelm, S. M., T. S. Wang, D. T. Ruan, J. A. Lee, S. L. Asa, Q. Y. Duh, G. M. Doherty, M. F. Herrera, J. L. Pasiaka, N. D. Perrier, S. J. Silverberg, C. C. Solórzano, C. Sturgeon, M. E. Tublin, R. Udelsman & S. E. Carty (2016) The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*, 151, 959-968.
- Yu, A. S. L. & J. R. Stubbs. 2018. Causes of hypophosphatemia. In *UpToDate*, eds. S. Goldfarb & A. Q. Lam.