

Santeri Mäkitalo

LISÄKILPIRAUHASADENOOMIEN PAIKANTAMINEN ¹¹C-METIONIINI-
POSITRONIEMISSIONOTOMOGRFIA-MAGNEETTITUTKIMUKSELLA (MET-PET-
MRI)

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Santeri Mäkitalo

LISÄKILPIRAUHASADENOOMIEN PAIKANTAMINEN ¹¹C-METIONIINI-
POSITRONIEMISSIONOTOMOGRAFIA-MAGNEETTITUTKIMUKSELLA (MET-PET-
MRI)

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2021

Vastuhenkilö: Lassi Nelimarkka

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

MÄKITALO, SANTERI:

Lisäkilpirauhasadenoomien paikantaminen ¹¹C-metioniini-positroniemissiotomografia-magneettitutkimuksella (MET-PET-MRI).

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 16 s.
Biolääketieteen laitos
Huhtikuu 2020

Tutkimuksen aiheena on lisäkilpirauhasadenoomien paikantaminen PET-MRI:lla käyttäen merkkiaineena ¹¹C-leimattua metioniinia. Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää PET-magneettikuvauksen herkkyyttä ja tarkkuutta lisäkilpirauhasadenoomien paikantamisessa primaarista hyperparatyreoosia sairastavilla potilailla. Lisäksi tavoitteena oli selvittää, voidaanko magneettikuvantamisella parantaa sekä ensivaiheen, että uusiutuneen PHPT:n kuvantamisdiagnostiikkaa ja tarkemman adenooman paikallistamisen avulla parantaa kirurgisen hoidon lopputulosta.

Tutkimukseen osallistui 100 PHPT-potilasta, jotka olivat kuvattu ¹¹C-MET-PET-MRI:lla, minkä jälkeen potilaat leikattiin. Leikkauslöydöstä verrattiin PET-MRI:n löydökseen. Osa potilaista oli myös kuvattu kaksoisisotooppikuvantamisella ennen PET-MRI:a ja myös sen löydöstä verrattiin PET-MRI:n löydökseen.

Potilailta tilastoitiin laboratorioskokeita (mm. Ca-ion, PTH, Krea) primaarin hyperparatyreoosin diagnosointitihetkellä, ennen leikkausta ja leikkauksen jälkeen. Näiden avulla selvitettiin PHPT:n vaikeusastetta, sekä leikkauksen vastetta. Kaikki potilaat kuvattiin ¹¹C-MET-PET-MRI:lla ja radiologin lausunnon perusteella löydökset jaettiin positiivisiin, epäselviin ja negatiivisiin. Myös leesio sijainti tilastoitiin. Kuvantamisen jälkeen potilaat leikattiin ja verrattiin, vastasiko PET-MRI:n löydös todellista leikkauslöydöstä. Tulokset jaettiin aidosti positiivisiin, aidosti negatiivisiin, vääriin positiivisiin ja vääriin negatiivisiin.

Tutkimuksen tuloksien perusteella ¹¹C-MET-PET-MRI on herkkyydeltään ja tarkkuudeltaan hyvä kuvantamismenetelmä lisäkilpirauhasadenoomien paikantamisessa. 67,6 %:lla potilaista pystyttiin paikantamaan leesio PET-MRI:lla. Tämän vuoksi leikkaus oli mahdollista suorittaa mini-invasiivisesti ja päästiin parempiin leikkaustuloksiin. Kuitenkin myös negatiivisia löydöksiä todettiin paljon (26,5 %), joten jatkossakin on tärkeää käyttää hyväksi erilaisia kuvantamismenetelmiä. Tulosten perusteella PET-MRI on toisen asteen kuvantamismenetelmänä erittäin hyvä, varsinkin jos ensilinjan kaksoisisotooppikuvantaminen jää negatiiviseksi. Tutkimuksemme osallistuneista potilaista 22:llä kaksoisisotooppikuvantaminen jäi negatiiviseksi, mutta PET-MRI osoitti leesio.

Sisällys

1. JOHDANTO	5
2. KIRJALLISUUSKATSAUS.....	5
2.1. Kalsium- ja fosforiaineenvaihdunta	5
2.2. Lisäkilpirauhasen anatomia.....	6
2.3. Hyperparatyreoosin muodot.....	6
2.3.1. Primaarinen	6
2.3.2. Sekundaarinen	7
2.3.3. Tertiaarinen	7
2.4. Oireet.....	8
2.5. Diagnostiikka	8
2.6. Hoito.....	9
2.7. Seuranta.....	10
3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	11
4. AINEISTO JA MENETELMÄT	11
4.1. Potilaat.....	11
4.2. Menetelmät.....	12
5. TULOKSET	13
6. POHDINTA	14
LÄHTEET.....	16

1. JOHDANTO

Primaarinen hyperparatyreoosi (PHPT) on yleinen endokriininen sairaus, jonka yleisin aiheuttaja on lisäkilpirauhasen adenooma. PHPT:n ainoa parantava hoito on adenooman poisto leikkauksella. Kuvantaminen ei ole välttämätöntä PHPT:n diagnosoimisessa, mutta adenooman tarkan sijainnin paikantaminen kuvantamisella johtaa parempiin leikkaustuloksiin. Nykyisin ensisijainen kuvantamismenetelmä PHPT:ssa on kaksoisfotooppikuvantaminen. Tällä menetelmällä löydös kuitenkin jää usein epäselväksi tai negatiiviseksi. (Insogna, 2018)

PET-kuvantamista on lisääntyvästi tutkittu lisäkilpirauhasen kuvantamisessa. 2013 tehdyssä tutkimuksessa todettiin ¹¹C-MET-PET-TT:lla olevan hyvä tarkkuus lisäkilpirauhasen adenoomien paikantamisessa (Weber et. al. 2013).

Tutkimuksemme tavoitteena on selvittää ¹¹C-PET-MRI:n diagnostista herkkyyttä ja tarkkuutta lisäkilpirauhasadenoomien paikantamisessa.

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1. Kalsium- ja fosforiaineenvaihdunta

Elimistön kalsium- ja fosforiaineenvaihdunnan säätelyyn osallistuvat monet ionit ja hormonit. Mineraaliaineenvaihdunnan tasapainon säätely tapahtuu suolistossa, munuaisissa ja luustossa. Keskeisimpiä kalsiumin ja fosforin säätelijöitä ovat parathormoni (PTH), jota muodostuu lisäkilpirauhasissa ja erittyy sieltä verenkiertoon sekä D-vitamiini, jota muodostuu iholla ja saadaan ravinnosta. Lisäksi tärkeiksi mineraali-ionien tasapainon säätelijöiksi on tunnistettu fibroblastikasvutekijä FGF-23 ja klothoentsyymi. FGF-23 vaikuttaa siten, että se vähentää fosfaatin takaisinimeytymistä virtsasata sekä vähentää D3-vitamiinin aktiivisen muodon (kalsitriolin) muodostumista ja lisää sen metaboliaa. Fosfaatin ja kalsitriolin kohoaminen stimuloi FGF-23:n tuottoa osteosyyteissä ja osteoblasteissa. Klotho on transmembraaninen proteiini, joka stimuloi munuaisten kalsiumkanavaproteiini TRPV5:n aktiivisuutta, jolloin kalsiumin takaisinimeytyminen munuaisista lisääntyy. Klotho on myös FGF-23:n toimimiseen vaadittava kofaktori. (Taylor, Bushinsky, 2009)

Terveellä aikuisella on kehossa noin 1 – 1,3 kg kalsiumia, josta 99 % on luustossa. Loput sijaitsevat pehmytkudoksissa ja solunulkoisessa nesteessä. Noin 50 % plasman kalsiumista on joko vapaata tai ionisoitunutta 40 % on sitoutuneena plasman proteiineihin ja 10 % monimutkaisempina anioneina, esimerkiksi bikarbonaattina, fosfaattina, laktaattina ja sitraattina. Kalsiumia sitovista proteiineista tärkein on albumiini. Sen kalsiuminsitomisteho riippuu elimistön pH:sta. Matalilla pH-arvoilla albumiinin kalsiuminsitomiskyky on huonompi, mikä lisää seerumin vapaata kalsiumia. Kalsiumin

pitoisuutta säätelee sen takaisinimeytyminen munuaisista, luuston hajotus ja uudelleenmuodostus sekä kalsiumin imeytyminen ruoansulatuskanavasta. Näitä kaikkia säätelevät PTH ja 1,25(OH)₂D-vitamiini. (Song, 2017)

Aktiivinen PTH pilkkoutuu pre-pro-PTH:sta lisäkilpirauhassoluissa. Plasman kalsiumpitoisuus säätelee sekä sen muodostusta että eritystä. Pitoisuuden laskiessa lisäkilpirauhasten PTH:n muodostus ja erityks lisääntyvät, mikä johtaa luun hajoamiseen ja kalsiumin vapautuksen lisääntymiseen. PTH lisää myös kalsiumin takaisinimeytymistä munuaisissa ja 25-OH-D-vitamiinin hydroksylaatiota aktiiviseksi 1,25(OH)₂D-vitamiiniksi (kalsitrioli). Kalsitrioli lisää sekä kalsiumin että fosfaatin imeytymistä suolistosta. (Song, 2017)

Fosforia on aikuisen kehon painosta noin 1 %. Tästä 85 % on luustossa ja hampaissa. Loput 15 % on pehmytkudoksissa ja solunulkoisessa nesteessä. Plasmassa fosfori esiintyy joko epäorgaanisissa tai orgaanisissa muodoissa. Epäorgaanisesta fosforista 10-15 % on proteiineihin sitoutuneina ja loput erilaisina natrium-, kalsium- tai magnesiumyhdisteinä. Ravinnon sisältämästä fosforista 60-65 % imeytyy suolistosta ja ylimääräinen fosfori poistuu kehosta munuaisten kautta. Terveellä aikuisella fosforia erittyy munuaisista yhtä paljon kuin sitä saadaan ravinnosta. Fosforin eritystä ja takaisinimeytymistä munuaisissa säätelevät PTH ja FGF-23. (Christov, Jüppner, 2018)

2.2. Lisäkilpirauhasen anatomia

Tyypillisesti ihmisellä on neljä lisäkilpirauhasta (ylemmät ja alemmat), mutta ei ole harvinaista, että niitä on enemmän tai vähemmän kuin neljä. Yleensä ylimääräiset lisäkilpirauhaset ovat huomattavasti tavallista pienempiä ja ne sijaitsevat varsinaisten lisäkilpirauhasten läheisyydessä. Verenkierron lisäkilpirauhaset saavat alemmasta kilpirauhasvaltimosta. (Mohebati, Shaha, 2011)

Alkionkehityksessä ylemmät lisäkilpirauhaset saavat alkunsa neljännestä nielutaskusta ja kiinnittyvät kilpirauhasen takapintaan. Alemmat lisäkilpirauhaset laskeutuvat kolmannesta nielutaskusta kateenkorvan kanssa. Ylemmät lisäkilpirauhaset kulkevat vain lyhyen matkan paikoilleen, mutta alemmat joutuvat kulkemaan pidemmän matkan. Tämän vuoksi ylemmät löytyvät todennäköisemmin omalta paikaltaan. Ektooppisia alempia lisäkilpirauhasia todetaan useammin. (Mohebati, Shaha, 2011)

2.3. Hyperparatyreoosin muodot

2.3.1. Primaarinen

Primaarinen hyperparatyreoosi (PHPT) on yleisimpiä endokrinologisia sairauksia. Sille on ominaista hyperkalsemia sekä suurentunut tai epätarkoituksellisesti normaali plasman PTH. PHPT aiheutuu lisäkilpirauhasten liiallisesta PTH-erityksestä. 80% primaareista hyperparatyreooseista johtuu yksittäisestä lisäkilpirauhasen hyvänlaatuisesta kasvaimesta (adenooma), 10-15% lisäkilpirauhasten

hyvänlaatuisesta liikakasvusta (hyperplasia), 5% useammasta kuin yhdestä adenoomasta (multippelit adenoomat) ja alle 1% lisäkilpirauhassyövästä (karsinooma). PHPT:n esiintyvyys on 0,4 – 82 / 100 000. PHPT:n ilmaantuvuus lisääntyy iän myötä, ja se on yleisempi naisilla ja tummaihoisilla. Lapsilla PHPT on harvinainen, ja se liittyy yleisimmin perinnöllisiin kasvainoireyhtymiin kuten MEN1-syndroomaan. Selittävää syytä PHPT:lle ei tiedetä, mutta ionisoiva säteily varsinkin lapsuudessa sekä krooninen litiumin käyttö altistavat sille. (Walker, Silverberg, 2017)

Primaarista hyperparatyreoosista on myös normokalseeminen muoto (NPHPT), jossa veren kalsiumpitoisuus on normaali, PTH koholla ja kaikki sekundaarisen hyperparatyreoosin syyt on poissuljettu. On epäilty, että NPHPT olisi PHPT:n esiaste. Vuonna 2007 tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että noin 19% NPHPT-potilasita kehitti hyperkalsemian kolmen vuoden seurannan aikana. (Walker, Silverberg, 2017)

2.3.2. Sekundaarinen

Munuaisten vajaatoiminta tai D-vitamiinin puute voi aiheuttaa sekundaarisen hyperparatyreoosin. Kohonnut fosfaatti, alentunut ionisoitunut kalkki ja alentunut kalsitrioli stimuloivat lisäkilpirauhasia tuottamaan ja vapauttamaan parathormonia. Kohonnut FGF-23 samanaikaisesti vaimentaa munuaisten 25(OH)-1-hydroksylaasin toimintaa takaisinsäätelyn takia, mikä edelleen alentaa kalsitriolin pitoisuutta seerumissa. Variaatiot kalsiumia tunnustavan reseptorin (calcium-sensing reseptor, CaSR) ja D-vitamiinireseptorin (VDR) ekspressiossa estävät lisäkilpirauhassoluja reagoimasta seerumin kalsiumin ja/tai kalsitriolin pitoisuuksien muutoksiin. (Cunningham, Locatelli, Rodriguez, 2011)

Seerumin kohonneet FGF-23 ja PTH vähentävät fosfaatin takaisinimeytymistä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, kunnes GFR laskee alle 20 ml/min. Kun munuaisten vajaatoiminta etenee, negatiivisen takaisinsäätelyjärjestelmän toiminta häiriintyy eivätkä munuaiset enää kykene fosfaattitasapainon säätelyyn. Seerumin kohonnut fosfaatti lisää lisäkilpirauhasten hyperplasiaa ja PTH-tuotantoa. (Cunningham, Locatelli, Rodriguez, 2011)

2.3.3. Tertiaarinen

Pitkäaikainen sekundaarinen hyperparatyreoosi voi johtaa autonomiseen PTH:n tuotantoon ja eritykseen huolimatta seerumin kalsiumpitoisuuksista. Tästä käytetään nimitystä tertiaarinen hyperparatyreoosi. Tällöin lisäkilpirauhas-luu-munuaistakaisinsäätelyjärjestelmä häiriintyy palautumattomasti, mikä johtaa vakavaan hyperkalsemiaan ja hyperfosfatemiaan. Sekundaarisessa hyperparatyreoosissa seerumin kalsium on normaali, vaikka PTH on suurentunut, kun taas tertiaarisessa muodossa seerumin kalsium on koholla. (van der Plas, Noltes, Ginhoven, Kruijff, 2019)

2.4. Oireet

PHPT on usein oireeton. Korkeatasoisessa terveydenhuollossa alle 20 %:lla potilaista ilmenee oireita, mutta matalamman tason terveydenhuollossa korkeammat kalsiumtasot ja oireiden esiintyminen ovat yleisempiä. Yleisin PHPT:n oire on kipu murtuman tai virtsakiven takia. Lisäksi oireina voi olla tajunnantason häiriöitä, neuromuskulaarista heikentymistä ja ummetusta. Primaaria hyperparatyreoosia sairastavilla on tavallisesti myös väsymystä, msennusta ja muistihäiriöitä, mutta niiden kausaalinen yhteys PHPT:iin on epävarma. (Insogna, 2018)

Hyperparatyreoosi voi vaikuttaa luuston tiheyteen ja lisätä murtumariskiä. Tämän takia säännöllinen kalsiumtasojen selvitys ja luustotiheysmittaus ovat tärkeitä. Lievä hyperparatyreoosi ei vaikuta munuaisfunktioon, mutta se lisää munuais kivien riskiä, mikä voi aiheuttaa obstruktiotilanteessa munuaisvaurion. Hyperparatyreoosipotilailla on myös suurentunut riski kardiovaskulaaritapahtumien aiheuttamiin kuolemiin. (Insogna, 2018)

Hyperkalseeminen kriisi on harvinainen tila, jossa elimistö ei pysty kompensoimaan hyperkalseemiaa. Tätä voi edeltää pitkäaikainen kompensoitu hyperkalseemia tai se voi aiheutua heti hyperkalseemian ilmaannuttua. Yleisimmin sen aiheuttaa kompensoimaton PHPT. Hyperkalseemisen kriisin oireina ovat muun muassa oliguria tai aunuria, pahoinvointi, oksentelu, lihasheikkous ja rytmihäiriöt. Hyperkalseeminen kriisi on hengenvaarallinen tila ja vaatii välitöntä hoitoa, johon kuuluu nesteytys, diureesin lisääminen ja bisfosfonaattien käyttö. Munuaisvauriossa dialyysi on tarpeellinen. Myös hyperkalseemian syy on selvitettävä ja hoidettava nopeasti. (Ziegler, 2001)

2.5. Diagnostiikka

Primaarinen hyperparatyreoosi on yleisin syy hyperkalseemialle. Useimmiten potilaat diagnosoidaan oireettomina, kun sattumalöydöksenä todetun hyperkalseemian syytä lähdetään selvittämään. PHPT:ssa hyperkalseemian lisäksi todetaan koholla oleva PTH. PTH voi olla myös epätarkoituksenmukaisesti normaali, koska tavallisesti hyperkalseemiassa PTH:n pitäisi olla alhainen. Lisäksi 25-OH-D-vitamiini todetaan usein normaaliksi tai alentuneeksi. 25-OH-D-vitamiini laskee, koska PTH lisää sen konvertoitumista 1,25(OH)₂-D-vitamiiniksi. (Insogna, 2018)

Kohonneen PTH:n syistä pitää poissulkea sekundaarinen ja tertiaarinen hyperparatyreoosi ennen PHPT:n diagnosointia. Näiden poissulkemiseksi on selvitettävä D-vitamiinin määrä (25-OH-D-vitamiini) ja munuaisten toimintakyky (Kreatiniini ja GFR). Sekundaarisessa hyperparatyreoosissa kalsium on matala tai normaali ja tertiaarisessa hyperparatyreoosissa seerumin fosfori on korkea ja vuorokausivirtsan kalsium matala. (Insogna, 2018)

Erotusdiagnostisesti kohonneen kalsiumin ja PTH:n syynä voi olla myös perinnöllinen familiaalinen hypokalsiurinen hyperkalseemia (FHH). Tässä taudissa laboratoriotutkimuksissa todetaan kohtalaisesti

kohonnut seerumin kalsiumpitoisuus sekä vähäinen erityis virtsaan. PTH on joko normaali tai lievästi kohonnut. Nämä potilaat eivät yleensä tarvitse hoitoa, vaan pelkkä seuranta riittää. Tyypin 1 taudissa potilailla on heterotsygoottinen loss-of-function -mutaatio kalsiumia tunnistavassa reseptorissa (CaSR). Tyypit 2 ja 3 on liitetty mutaatioon kromosomissa 19q13. Sukuanamneesi on tärkeä diagnostiikan keino, mutta varman FHH:n diagnoosin saa vain geenitutkimuksella. (Afzal, Kathuria, 2020)

Kuvantaminen ei ole välttämätöntä PHPT:n diagnostiikassa, mutta sen avulla voidaan selvittää mahdollisen lisäkilpirauhasadenooman sijainti. Tämän avulla on mahdollista suorittaa leikkaushoito mini-invasiivisesti. (Insogna, 2018)

Ensisijaisena hyperparatyreoosin kuvantamismenetelmänä on nykyisin käytössä ⁹⁹Tc-sestamibi-SPET-TT. Sen tarkkuudesta adenoomien paikantamiseen on vahva näyttö. Vuonna 2015 tehdyn meta-analyysin mukaan sen herkkyys on kuitenkin vain 63 – 84 %, minkä vuoksi moni tapaus jää epäselväksi. Näissä tilanteissa on jouduttu tekemään lisäkuvantamisia joko TT:lla tai MRI:lla, joilla on saatu vaihtelevia tuloksia. (Kluijfhout, 2016).

2.6. Hoito

Ainoa parantava hoito primaariin hyperparatyreoosiin on liiallisesti toimivan lisäkilpirauhas kudoksen poisto leikkauksella. Onnistunut poisto johtaa verikoearvojen normaalistumiseen ja lopulta vähentää riskiä murtumiin ja virtsakiviin. Myös normokalseemisissa hyperparatyreoosissa on saatu positiivisia tuloksia leikkaushoidolla. Symptomaattisilla potilailla leikkaus on selvästi indikoitu. (Silva et. al. 2018)

Suomessa on yleisesti käytetty Meilahden sairaalan kriteereitä lisäkilpirauhas ten leikkauksessa. Nämä ovat:

- 1) Todettu munuaiskivi
- 2) Osteoporoosi tai osteoporoottinen murtuma
- 3) Vaikea hyperkalsemia (Ca-ion yli 1.50 mmol/l tai fS-Ca yli 2.90 mmol/l)
- 4) Munuaisten vajaatoiminnan paheneminen
- 5) Nopeasti kehittyvät neuropsykologiset oireet
- 6) Työikäisellä oireettomalla potilaalla toistetusti Ca-ion yli 1.40 mmol/l
- 7) Raskautta suunnitteleva naispotilas
- 8) Hyperkalsiuria (dU yli 10 mmol/l)

Vaikka leikkaushoito on ainoa parantava hoito, voidaan hyperparatyreoosin hyperkalsemiaa hoitaa myös lääkkeellisesti. Lääkkeellisesti pyritään vähentämään seerumin kalsiumpitoisuutta estämällä luun

hajottamista, lisäämällä munuaisten kalsiumineritystä tai vähentämällä kalsiumin imeytymistä suolistosta. Optimaalisin tapa riippuu hyperkalsemian aiheuttajasta ja vakavuudesta. Lievää oireetonta hyperkalsemiaa ei tarvitse välittömästi hoitaa, mutta potilaiden pitäisi kuitenkin välttää tekijöitä, jotka lisäävät hyperkalsemiaa. Keskivaikeassa hyperkalsemiassa hoidon tarve riippuu oireista ja hyperkalsemian kehittymisnopeudesta. Vaikeassa hyperkalsemiassa tarvitaan välitöntä kalsiumia alentavaa hoitoa. (Shane, Berenson, 2020)

Bisfosfonaatit kiinnittyvät luun hydroksiapatiittiin ja häiritsevät osteoklastien toimintaa, mikä johtaa luun hajotuksen vähenemiseen. Bisfosfonaatit tehoavat hyperkalsemian hoitoon, jos sen syynä on liiallinen luuston hajotus. (Shane, Berenson, 2020)

Denosumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG2-vasta-aine, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja erittäin spesifisesti vaikutuskohteeseensa RANK-ligandiin ja estää RANK-ligandin reseptorin RANK:n aktivoitumisen osteoklastien esiasteiden ja osteoklastien pinnalla. Estettäessä RANKL:n ja RANK:n vuorovaikutus, osteoklastien muodostuminen ja toiminta vähenevät ja niiden elinikä lyhenee. Tämä johtaa luun hajotuksen ja edelleen seerumin kalsiumpitoisuuden vähenemiseen. Denosumabi on vaihtoehto bisfosfonaateille munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, sillä se ei ole munuaistoksinen kuten bisfosfonaatit. (Thosani, Hu, 2015)

Sinakalseetti on positiivnen allosteerinen kalsiumia aistivan reseptorin (CaSR) säätelijä. Se pienentää suoraan PTH-pitoisuutta lisäämällä CaSR:n herkkyyttä solunulkoiselle kalsiumille ja vähentää munuaisten kalsiumin takaisinimeytymistä. PTH:n väheneminen ja lisääntynyt kalsiumin erityminen munuaisissa johtaa seerumin kalsiumpitoisuuden pienenemiseen. Sinakalseetti on vaihtoehtoinen hoito potilaille, joita ei voi leikata. (Manaka et. al. 2019) Sinakalseetin maksimaalinen pitoisuus kehossa saadaan 2-6 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta. Sen puoliintumisaika on 20,5 tuntia ja tasainen hoitovaikutus saadaan 7 vuorokauden kuluessa. Sinakalseetti eliminoituu pääosin munuaisten kautta ja pieni osa ulosteen mukana. (Eidman, Wetmore, 2018)

Puutokset D-vitamiinissa ja ravinnosta saatavassa kalsiumissa voivat pahentaa hyperparatyreoosia. Suosituksena on, että hyperparatyreoosia sairastavat potilaat saisivat ravinnosta riittävästi kalsiumia (1000–1200 mg päivässä) ja ylläpitäisivät riittäviä D-vitamiinitasoja tarvittaessa lisäravinteiden avulla. Myös riittävä nesteytys on tärkeää, sillä se estää hyperkalsemian pahenemista ja vähentää riskiä munuaiskiviin. (Insogna, 2018)

2.7. Seuranta

Leikkauksen jälkeen potilasta tulisi seurata vähintään kuusi kuukautta. Tämän aikana seurataan PTH-, kalsium- ja 25-OH-D-vitamiinitasoja. Normaali D-vitamiini postoperatiivisesti auttaa kalsiumin imeytymisessä ja PTH-tasojen normalisoitumisessa sekä voi parantaa luuntiheyttä. Leikkauksen jälkeen

kalsiumin saanti tulisi olla riittävää ja D-vitamiinipuutteisilla tarvitaan D-vitamiinilisää. Kuuden kuukauden kuluttua leikkauksesta arvioidaan taudin parantuminen ja mahdolliset pitkäaikaiset komplikaatiot. (Wilhelm et. al. 2016)

Leikkauksen tavoitteena on taudin paraneminen. Todennäköisyys taudin paranemiselle ensimmäisellä leikkauksella on 95–98 %. Paranemisen kriteerinä ovat kalsiumin ja PTH:n palautuminen normaalitasolle kuuden kuukauden aikana leikkauksesta. Jos leikkauksen jälkeen normokalseemisella potilaalla on toistuvasti koholla oleva PTH, on poissuljettava sekundaarisen hyperparatyreoosin syyt. Jos sekundaarisen hyperparatyreoosin syytä ei todeta, on tilannetta pidettävä taudin uusiutumisenä. (Wilhelm et. al. 2016)

Jos hyperparatyreoosi uusiutuu, suositellaan uudelleenleikkausta. Uudelleenleikkauksen todennäköisyys taudin paranemiseen on pienempi (82–98 %) ja riskit komplikaatioille suuremmat. Leikkauskriteerit uudelleenleikkaukselle ovat tiukemmat. (Wilhelm et. al. 2016)

3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tutkimuksemme tavoitteena oli selvittää, voidaanko magneettikuvantamisella parantaa sekä ensivaiheen, että leikkauksen jälkeen uusiutuneen PHPT:n kuvantamisdiagnostiikkaa ja tarkemman lisäkilpirauhasadenooman paikallistamisen myötä ennen kaikkea helpottaa myös kirurgista hoitoa ja parantaa leikkaustuloksia. Lisäksi vertasimme ¹¹C-MET-PET-MRI:n diagnostista tarkkuutta ensivaiheen kuvantamistutkimuksena käytettyyn kaksoisisotooppikuvantamiseen.

4. AINEISTO JA MENETELMÄT

4.1. Potilaat

Aineistonamme oli 102 hyperparatyreoosipotilasta. Potilaat olivat 18-83 -vuotiaita. Heistä miehiä oli 16 ja naisia 86. Kaikki potilaat oli kuvattu ¹¹C-MET-PET-MRI:lla, jonka jälkeen heidät leikattiin. Potilaista 67 oli kuvattu lisäksi ¹²³I/^{99m}Tc-SPET-TT:lla (n=52) tai ^{99m}Tc-SPET-TT:lla (n=15) ennen PET-MRI-kuvantamista. Kuvaukset tehtiin Turun PET-keskuksessa vuosina 2014-2020.

Tutkimukseen otettiin primaarista hyperparatyreoosia sairastavat potilaat, joiden lisäkilpirauhaset oli kuvattu ¹¹C-MET-PET-MRI:lla ja he olivat olleet lisäkilpirauhasleikkauksessa. Tämä mahdollisti sen, että pystyimme analysoimaan, vastasiko PET-MRI:n löydös todellista leikkauslöydöstä. Kaikki potilaat

olivat Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiristä ja kaikki leikkaukset suoritettiin Turun yliopistollisessa keskussairaalassa.

4.2. Menetelmät

Tutkimukseen osallistuvien potilaiden diagnoosivaiheen Ca-ion, PTH, Krea, dU-Ca ja S-D-25-OH -arvot tilastoitiin. Ca-ion -arvot jaettiin neljään luokkaan: 1) 1.30–1.40, 2) 1.40–1.50, 3) 1.50–1.75 ja 4) yli 1.75. PTH-arvot jaettiin myös neljään luokkaan: 1) 15–65, 2) 65–100, 3) 100–250 ja 4) yli 250.

Osalle potilaista oli lisäksi tehty joko $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SPET-TT tai $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SPET-TT. Näissä todetut löydökset jaettiin radiologin lausunnon perusteella kolmeen luokkaan: negatiivisiin, epäselviin tai positiivisiin. SPET-kuvantamisen ja PET-MRI:n aikaväli tilastoitiin. Lisäksi osalle potilaista oli tehty kaulan ultraäänitutkimus. Joillain potilailla oli leikkausta edeltävästi käytössä sinakalseetti-lääkitys, joka tilastoitiin.

PET-MRI-kuvaukset tehtiin Turun PET-keskuksessa. Kuvantaminen tehtiin antamalla potilaille ^{11}C -metioniini-merkkiainetta suonensisäisesti.

Kuvantamistulokset jaettiin radiologin lausunnon perusteella negatiivisiin, epäselviin ja positiivisiin löydöksiin. Myös kuvantamisessa todettujen leesioiden lukumäärä tilastoitiin. Mahdollisen leesio sijainti jaoteltiin 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

Potilaiden leikkausta edeltävät Ca-ion, Krea ja AFOS tilastoitiin. Leikkauksen jälkeisistä laboratoriotutkimuksista tilastoitiin ensimmäisen postoperatiivisen päivän Ca-ion, postoperatiivinen Ca-ion 0-12 kuukauden kuluttua leikkauksesta sekä postoperatiivinen PTH 1–7 vuorokauden kuluttua leikkauksesta. Ca-ion jaettiin kolmeen luokkaan: 1) alle 1.16, 2) 1.16–1.30 ja 3) yli 1.30. Postoperatiivinen PTH jaettiin neljään luokkaan: 1) alle 15, 2) 15–65, 3) yli 65 ja 4) yli 65, mutta laskenut yli 50 %.

Kaikki potilaat leikattiin PET-MRI-kuvantamisen jälkeen ja selvitettiin, vastasiko leikkaukslöydös PET-MRI:n löydöstä. Lisäksi selvitettiin, oliko leikkaus parantava eli kuratiivinen vai jäikö potilaalle jäännöstauti eli residuaali PHPT. Leikkauksessa otetut näytteet lähetettiin patologille histopatologisia tutkimuksia varten. Histologian mukaan näyte jaoteltiin 1) lisäkilpirauhasen hyperplasiaksi, 2)

adenoomaksi, 3) normaaliksi lisäkilpirauhaskudokseksi, 4) karsinoomaksi tai 5) epäspesifiksi löydökseksi.

Tutkimuksessamme selvitimme, oliko PET-MRI:sta apua kirurgisessa hoidossa. PET-MRI:n löydöstä verrattiin leikkaukslöydökseen ja selvitettiin, oliko se aito negatiivinen, aito positiivinen, väärä negatiivinen vai väärä positiivinen.

5. TULOKSET

Kuvatuista potilaista suurimmalta osalta löytyi yksi leesio PET-MRI-kuvantamisella (n=77). Kaksi leesiota löytyi kuudelta potilaalta ja lopuilla (n=19) kuvantaminen jäi negatiiviseksi. Leesioiden sijainti jakautui seuraavasti: oikean kilpirauhaslohkon alapooli (n=23), oikean kilpirauhaslohkon yläpooli (n=10), vasemman kilpirauhaslohkon alapooli (n=21), vasemman kilpirauhaslohkon yläpooli (n=8), mediastinum (n=7), trakean edessä/takana (n=12), muu sijainti (n=2) ja ei löydöstä (n=19). 22 potilaalla, joilla kaksoisotopitutkimus jäi negatiiviseksi, PET-MRI:ssä todettiin leesio. Viidellä potilaalla kaksoisotopitutkimus jäi negatiiviseksi, ja PET-MRI:ssä löydös oli epäselvä.

Aito positiivinen Leikkauksessa todettu löydös vastaa PET-MRI:n tulosta. <u>n=69 (67,6 %)</u>	Väärä positiivinen PET-MRI-kuvantaminen osoitti leesion, mutta leikkauksessa sitä ei löytynyt tai se löytyi eri paikasta. <u>n=5 (4,9 %)</u>
Aito negatiivinen Kaikilla potilailla diagnosoitu PHPT, joten aitoja negatiivisia ei ollut. <u>n=0 (0 %)</u>	Väärä negatiivinen PET-MRI jäi negatiiviseksi PHPT-diagnoosista huolimatta. <u>n=27 (26,5 %)</u>

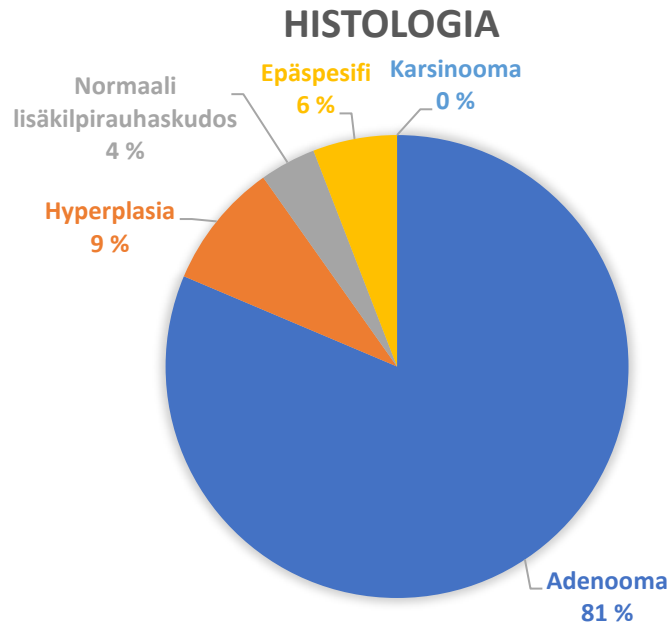
Kuva 1.

Kaikki potilaat (n=102) leikattiin PET-MRI -kuvantamisen jälkeen ja leikkaukslöydöstä verrattiin kuvantamislöydökseen. Tulokset jaettiin neljään ryhmään. Aidosti positiivisissa kuvantamisissa

löytynyt leesio todettiin olevan leikkaustulosta vastaavassa paikassa (n=69). Kaikilla potilailla oli todettu PHPT, joten aidosti negatiivisia kuvantamistutkimuksia ei ollut. Väärissä positiivisissa

kuvantaminen osoitti leesion, mutta leikkauksessa joko ei löytynyt leesiota tai se löytyi eri paikasta (n=5). Väärissä negatiivisissa kuvantaminen jäi negatiiviseksi (n=28). Osalla potilaista todettiin leikkauksessa enemmän kuin yksi leesio (n=6).

Leikkauksen yhteydessä otetut näytteet tutkittiin histologisesti. Suurimmassa osassa tapauksista tuloksena oli lisäkilpirauhasen adenooma (n=83). Lisäksi todettiin lisäkilpirauhasen hyperplasiaa (n=9), normaalia lisäkilpirauhaskudosta (n=4) ja osan näytteet jäivät epäspesifeiksi (n=6). Karsinoomia ei todettu.



Kuva 2.

Leikkauksista suurin osa oli minimaalisesti invasiivisia paratyreoidektomioita (n=71). Muille potilaille tehtiin laajempi kaulan eksploraatio (n=31). 87 tapauksessa leikkaus oli kuratiivinen eli parantava ja muissa tapauksissa (n=15) PHPT jäi persistoimaan (ns. residuaali PHPT).

6. POHDINTA

Kuvantaminen ei ole välttämätöntä lisäkilpirauhasen liikatoiminnan diagnostiikassa, mutta se on aiheellista siinä vaiheessa, kun suunnitellaan leikkausta. PET-MRI-kuvantamista lisäkilpirauhasadenoomien paikantamisessa on tutkittu vähän verrattuna aikaisempiin kuvantamismenetelmiin. Nykyisin ensisijaisena kuvantamismenetelmänä käytetään kaksoisradioisotopikuvantamista. Tämä kuitenkin jää primaarissa hyperparatyreoosissa usein negatiiviseksi tai epäselväksi, mikä johtaa jatkokuvantamisiin tai siihen, että leikkaushoito joudutaan tekemään laajempina kaulan eksploraationa. Tutkimuksessamme selvitimme Pystytäänkö PET-MRI-

kuvantamisella paremmin selvittämään mahdollisen lisäkilpirauhasadenooman sijainti ja sen johdosta parantaa leikkaustuloksia. Tutkimuksemme hyvänä puolena on se, että kaikki tutkimukseen osallistuneet potilaat leikattiin PET-MRI-kuvantamisen jälkeen, minkä vuoksi pystyimme vertaamaan kuvantamislöydöstä todelliseen leikkauslöydökseen.

Tutkimuksemme osallistuneista potilaista suurimmalla osalla (67,6 %) pystyttiin paikantamaan leesio PET-MRI:lla ja tämän vuoksi leikkaus voitiin suorittaa minimaalisesti invasoivalla tekniikalla. Näissä leikkauksissa komplikaatoriski on pienempi ja leikkaustulos parempi. Potilaat toipuvat paremmin mini-invasiivisesta leikkauksesta ja sen kosmeettinen lopputulos on parempi.

27 potilaalla (26,5 %) PET-MRI-kuvantaminen jäi negatiiviseksi. Tämä on huomattavan iso osa ottaen huomioon sen, että kaikilla potilailla oli jo aiemmin todettu PHPT. Näille potilaille, sekä potilaille, joilla todettiin useampi leesio, tehtiin leikkauksessa laajempi kaulan eksploraatio. Kuitenkin myös suurimmalla osalla näistä potilaista päästiin kuratiiviseen leikkaustulokseen.

PET-MRI-kuvantamisen tarkkuus on hyvä, mutta huonon saatavuuden vuoksi se ei sovellu ainakaan vielä ensilinjan tutkimukseksi. PET-MRI on toisen linjan tutkimusmenetelmänä hyvä, jos ensilinjan kuvantaminen $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SPET-TT:lla tai $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SPET-TT:lla jää negatiiviseksi tai epäselväksi. Tutkimuksemme tulokset tukevat tätä. Tutkimuksen 21 potilaalla kaksoisotooppikuvaus jäi negatiiviseksi, mutta PET-MRI:lla pystyttiin paikantamaan leesio. Viidellä potilaalla kaksoisotooppikuvantaminen jäi negatiiviseksi ja PET-MRI:n löydös jäi epäselväksi. Kuitenkin osalla potilaista PET-MRI:n tulos oli negatiivinen, mutta kaksoisotooppikuvantaminen antoi positiivisen tai epäselvän tuloksen (n=8).

Jos siis potilaalla on todettu primaarinen hyperparatyreoosi ja sen takia lisäkilpirauhasta lähdetään leikkaamaan, on PET-MRI-kuvantamisesta hyötyä. Varsinkin tilanteissa, joissa kaksoisotooppikuvantaminen on jäänyt negatiiviseksi, on PET-MRI järkevä valinta toisen vaiheen kuvantamiseksi. Sillä pystytään suurella todennäköisyydellä paikantamaan lisäkilpirauhasadenooma ja tämän vuoksi mahdollistetaan mini-invasiivinen leikkaus, jolla päästään parempiin leikkaustuloksiin.

LÄHTEET

- Azfar M., P. Kathuria (2020) Familial Hypocalciuric Hypercalcemia. *StatPearls*
- Christov M., H. Jüppner (2018) Phosphate homeostasis disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 32, 5, 685-706
- Cunningham J., F. Locatelli and M. Rodriguez (2011) Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 6, 4, 913-921.
- Eidman K. E., J. B. Wetmore (2018) Treatment of secondary hyperparathyroidism: How do cinacalcet and etelcalcetide differ? *Seminars in Dialysis* 31, 5, 440-444
- Insogna K. L. (2018) Primary Hyperparathyroidism. *The New England Journal of Medicine* 379, 11, 1050-1059.
- Katsunori Manaka, Junichiro Sato, Yuka Kinoshita, Nobuaki Ito, Megumi Fujita, Taroh Iiri, Masaomi Nangaku, Noriko Makita (2019) Effectiveness and safety of cinacalcet for primary hyperparathyroidism: a single center experience. *Endocrine Journal* 66, 8, 683-689
- Kluijfhout W. P., J. D. Pasternak, F. T. Drake, T. Beninato, J. E. Gosnell, W. T. Shen, Q. 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. *Langenbeck's Archives of Surgery* 401, 7, 925-935
- Mohebati A., A. R. Shaha (2011) Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clinical Anatomy* 25, 1, 19-31
- van der Plas W. Y., M. E. Noltes, T. M. van Ginhoven, S. Kruijff (2019) Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. *Scandinavian Journal of Surgery* 109, 4, 271-278
- Shane E., J. R. Berenson (2020) Treatment of hypercalcemia. *UpToDate*, eds. C. J. Rosen, J. E. Mulder
- Silva B. C., N. E. Cusano, J. P. Bilezikian (2018) Primary hyperparathyroidism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 32, 5, 593-607
- Song L. (2017) Calcium and Bone Metabolism Indices. *Adv Clin Chem* 82, 1-46
- Taylor J. G., D. A. Bushinsky (2009) Calcium and Phosphorus Homeostasis. *Blood Purif.* 27, 4, 387-394
- Thosani S., M. Hu (2015) Denosumab: a new agent in the management of hypercalcemia of malignancy. *Future Oncology* 11, 21, 2865-2871
- Walker M. D. & S. J. Silverberg (2017) Primary hyperparathyroidism. *Nature Reviews Endocrinology* 14, 2, 115-125.
- 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. *Annals of Surgery* 257, 6, 1124-1128
- Wilhelm S. M., T. S. Wang, D. T. Ruan, J. A. Lee, S. L. Asa, Q. Y. Duh, G. M. Dorethy, 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 surgery* 151, 10, 959-968
- Ziegler R. (2001) Hypercalcemic Crisis. *Journal of the American Society of Nephrology* 12, 1, S3-S9