

Leczenie hiperkalcemii w przebiegu raka przytarczyc nowowprowadzonym kalcimimetykiem: cinacalcetem (Mimpara[®], Amgen). Opis przypadku

Waldemar Misiorowski

Rak przytarczyc stanowi rzadką przyczynę pierwotnej nadczynności przytarczyc. Manifestuje się przede wszystkim objawami nadmiernej produkcji parathormonu, a w obrazie klinicznym choroby dominują konsekwencje hiperkalcemii, zaś podstawowym wyzwaniem terapeutycznym staje się jej objawowe zwalczanie. Przedstawiono przypadek 55-letniej kobiety z rakiem przytarczyc, z przetrwałą hiperkalcemią po czterech eksploracjach i rozległym wycięciu tkanek szyi. Wobec braku skuteczności stosowanego postępowania objawowego: nawodnienia dożylnego, pamidronianu i zolendronianu oraz zagrożenia przełomem hiperkalcemicznym podjęto próbę leczenia nowowprowadzonym kalcimimetykiem: cinacalcetem (Mimpara[®]), pierwszym z nowej klasy leków aktywnych wobec receptora wapniowego. Po tygodniu stosowania cinacalcetu w dawce 30 mg doustnie co 12 godzin, uzyskano obniżenie stężenia wapnia w surowicy z wartości ponad 16 mg% przed leczeniem do 11,24 mg% oraz stężenia PTH odpowiednio z 1176 pg/mL do 332 pg/mL. Stężenia te pozostały stabilne przez następne dwa tygodnie, co umożliwiło wypisanie chorej do domu. Cinacalcet wydaje się być lekiem wysoce skutecznym w zwalczaniu hiperkalcemii w przebiegu raka przytarczyc.

Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent: cinacalcet (Mimpara[®], Amgen). A case study

Parathyroid carcinoma is an uncommon cause of PTH-dependent hypercalcemia. The clinical features of parathyroid carcinoma are due, primarily, to the effects of excessive secretion of PTH. Thus, signs and symptoms of hypercalcemia often dominate the clinical picture. The therapeutic goal at this point is to control the hypercalcemia. We present the case of a 55-year woman with parathyroid carcinoma and with persistent hypercalcemia who had undergone four consecutive surgical attempts at wide excision of the involved area. She was treated with saline hydration, furosemide, pamidronate, and zoledronate. This was ineffective and, eventually, a calcimimetic Cinacalcet (Mimpara[®]), the first of a new class of compounds with activity at the calcium-sensing receptor; at a dose of 30 mg, orally, every 12 h has been used to treat. Mean daily precalcimimetic treatment values of serum calcium and PTH were above 16 mg% and 1176 pg/mL, respectively. After the first week of the treatment, calcium and PTH decreased to 11.24 mg% and 332 pg/mL, and remained stable for the next two weeks, until the patient was discharged. Cinacalcet appears to have been highly effective at controlling hypercalcemia in patients with parathyroid carcinoma.

Słowa kluczowe: rak przytarczyc, hiperkalcemia, kalcimimetyki, cinacalcet

Key words: parathyroid carcinoma, hypercalcemia, calcimimetics, cinacalcet

Rak przytarczyc stanowi rzadką przyczynę pierwotnej nadczynności przytarczyc. W literaturze anglojęzycznej od roku 1930 do dziś opisano jedynie około 400 przypadków tej choroby [1-28]. Manifestuje się on przede wszystkim objawami nadmiernej produkcji parathormonu, a nie klasycznymi objawami zaawansowanej choroby nowotworowej [1-6, 9, 10, 12, 18, 27, 28]. Przeciwnie niż u większości współczesnych pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc, w obrazie klinicznym raka przytarczyc dominują konsekwencje hiperkalcemii, zaś podstawowym wyzwaniem terapeutycznym staje się jej

objawowe zwalczanie. Postępowanie w ostrej, zagrażającej życiu hiperkalcemii (przełom hiperkalcemiczny) w przebiegu raka przytarczyc nie różni się od postępowania w przełomie hiperkalcemicznym z jakiegokolwiek innej przyczyny [28-30], jednak ze względu na stale wysoką sekrecję PTH, a w konsekwencji ogromną intensywność resorpcji kostnej, na ogół nawodnienie dożylne i diuretyki pętlowe nie wystarczają do opanowania hiperkalcemii. W opisywanym przypadku również zastosowanie najsilniejszych znanych inhibitorów osteoklastycznej resorpcji kości, bisfosfonianów, nie spowodowało obniżenia stężenia wapnia w surowicy. Dopiero po zastosowaniu leku z nowej grupy terapeutycznej – kalcimimetyka Ci-

nacalcetu (Mimpara[®], Amgen) uzyskano zadowalające obniżenie kalcemii.

Opis przypadku

Objawową pierwotną nadczynność przytarczyc rozpoznano u 55-letniej kobiety w 2002 r. Już w chwili rozpoznania zwracały uwagę wybitnie wysokie stężenia wapnia (14-16 mg%) i PTH (1000-1500 pg/ml) w surowicy. W trakcie operacji usunięto lewy płat tarczycy z guzem przytarczycy lewej dolnej. W badaniu histopatologicznym usuniętej przytarczycy stwierdzono obecność wieloogniskowego nowotworu z rozległymi polami martwicy, z monotypowych komórek bez cytologicznych cech złośliwości (atypii, mitoz, czy powiększonych jąder), ale z wyraźną angioinwazją i naciekaniem na tkankę łączną włóknistą torebki. Obraz mikroskopowy nie jest zatem jednoznaczny: nie są spełnione wszystkie kryteria dla ustalenia zmiany złośliwej, ale brak atypii komórkowej nie wyklucza tu złośliwości.

Po operacji uzyskano jedynie przejściowo obniżenie stężenia wapnia w surowicy, bez normalizacji stężenia PTH. Po 3 miesiącach od operacji zarówno stężenia kalcemii, jak i PTH wróciły do wartości stwierdzanych przed zabiegiem. W dalszym przebiegu leczenia pacjentka była trzykrotnie operowana w nadziei usunięcia patologicznej tkanki przytarczyc. Badaniem mikroskopowym, w usuwanym materiale rozpoznawano prawidłowe przytarczycy lub nie stwierdzano obecności utkania przytarczyc, zaś obraz biochemiczny choroby nie ulegał zmianie.

Wobec narastania kalcemii, powyżej 16 mg%, z towarzyszącymi poliurią, polidypsją i nasilającym się osłabieniem mięśniowym, podjęto próbę leczenia objawowego nawadnianiem dożylnym i Furosemidem oraz stosowanymi dożylnie bisfosfonianami: pamidronianem (Aredia[®]), a następnie zolendronianem (Zometa[®]), nie uzyskując jednak jakiegokolwiek efektu terapeutycznego. W sytuacji zagrożenia przełomem hiperkalcemicznym zastosowano nowy lek, mimetyk receptora wapniowego Cinacalcet (Mimpara[®], Amgen), zarejestrowany w USA w 2005 r. do objawowego leczenia hiperkalcemii w przebiegu raka przytarczyc. Po podaniu leku w najmniejszej zalecanej dawce 30 mg 2 x dziennie, uzyskano szybkie zmniejszanie się kalcemii, która po tygodniu leczenia spadła do 11,24 mg% i na tym poziomie ustabilizowała się. Umożliwiło to zaprzestanie nawadniania dożylnego, co nie wpłynęło na stężenie wapnia w surowicy. Po dwóch tygodniach leczenia stwierdzono także spadek stężenia PTH: odpowiednio z 1176 pg/ml przed leczeniem, do 332 pg/ml.

Omówienie

Rak przytarczyc charakteryzuje się powolnym rozwojem i raczej niskim potencjałem złośliwości, jednak wykazuje tendencję do wzrastania z naciekaniem otaczających tkanek. Przerzuty odległe występują późno w rozwoju choroby, szerzą się drogą zarówno limfatyczną, jak i krwiopochodną. Najczęstszymi narządami, w których występują

przerzuty, są płuca (40%) i wątroba (10%), rzadziej kości, opłucna, osierdzie i trzustka [19]. Najbardziej skuteczną formę leczenia stanowi kompletne wycięcie pierwotnego guza [2-6, 10, 22, 23, 27, 28]. W przypadku lokalizacji w obrębie szyi zabieg operacyjny powinien obejmować usunięcie *en block* guza wraz z ipsilateralnym płatem tarczycy i jej cieśnią, oszkieletowanie tchawicy i usunięcie wszystkich tkanek bezpośrednio przylegających do guza. Należy także wyciąć węzły chłonne przytchawicze i tchawiczo-przełykowe. W przypadku obejmowania przez guz nerwu krtaniowego wstecznego należy go resektować. Rozległe boczne wycięcie szyi powinno jednak być rezerwowane do przypadków przebiegających z udokumentowanym rozsiewem do przednich węzłów szyjnych.

Czy istnieją objawy, które mogą sugerować złośliwą etiologię pierwotnej nadczynności przytarczyc [9, 10, 27, 28]? Rak przytarczyc nie wykazuje jednoznacznego związku z płcią: stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 1:1, inaczej niż w pierwotnej nadczynności przytarczyc o łagodnym podłożu, gdzie częściej chorują kobiety (3-4:1). Rak przytarczyc dotyczy też młodszej populacji, przeciętnie w wieku około 40 lat, a więc około 10 lat młodszej niż typowy pacjent z gruczolakiem przytarczyc.

Stężenia wapnia w surowicy chorych na raka przytarczyc są na ogół wysokie, przekraczając przeważnie o 3-4 mg/dL górną granicę normy (tzn. powyżej 14 mg/dL) i w większości przypadków powodują kliniczne objawy hiperkalcemii. Ten obraz kliniczny pozostaje w głębokim kontraście z łagodną, bezobjawową hiperkalcemią (około 1 mg/dL powyżej górnej granicy normy), stwierdzaną obecnie u większości chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc, nierzadko wykrywaną przypadkowo w trakcie rutynowych badań profilaktycznych. Również stężenia PTH w surowicy chorych z rakiem przytarczyc są zazwyczaj znacznie podwyższone, kilku- a nawet kilkunastokrotnie przewyższając górną granicę normy. Tak wysokie wartości stężeń PTH rzadko natomiast stwierdzane są w łagodnej nadczynności przytarczyc, gdzie na ogół nie przekraczają dwu-, trzykrotnej granicy wartości prawidłowych [31-33].

Niezwykle istotnym jest, aby w oparciu o obraz kliniczny brać pod uwagę możliwość raka przytarczyc wśród przyczyn pierwotnej nadczynności, ponieważ rokowania w tej chorobie w ogromnej mierze zależą od zakresu i kompletności wykonanego zabiegu operacyjnego [3, 4, 6, 7, 9, 18, 20, 27, 28]. Niestety, zbyt często rak przytarczyc rozpoznawany jest retrospektywnie, w okresie lokalnej wznowy lub ujawnienia się odległych przerzutów.

Podobnie jak w większości nowotworów wywodzących się z tkanek czynnych hormonalnie, rozpoznanie histopatologiczne raka przytarczyc jest trudne. W 1973 r. Shantz i Castleman określili zestaw kryteriów ułatwiających mikroskopowe rozpoznanie złośliwości guzów przytarczyc [2], jednak żadne z nich nie jest patognomiczne dla raka [7, 34, 35].

Zarówno nawet bardzo mały nawrotowy rak przytarczyc, jak i odległe przerzuty tego nowotworu zachowują zdolność produkcji bioaktywnego PTH, a w konsekwencji powodują hiperkalcemię. Zarówno manifestacja klinicz-

na, jak i rokowanie zależą więc w znacznie większym stopniu od nadprodukcji PTH przez tkankę nowotworową niż od zaawansowania samego nowotworu. Podstawowym wyzwaniem terapeutycznym staje się objawowe zwalczanie hiperkalcemii. Postępowaniem z wyboru zarówno w przypadku wznowy, jak przerzutów raka przytarczyc jest operacyjne wycięcie patologicznej tkanki. W lokalizacji nawrotowego raka przytarczyc w obrębie szyi i górnego śródpiersia najbardziej przydatna wydaje się być scyntygrafia z wykorzystaniem Tc99 m-sestamibi lub badanie subtrakcyjne z talem 201-technetem 99 m [36-38]. Scyntygrafia Tc99 m-sestamibi z wykorzystaniem ręcznej sondy promieniowania γ wydaje się znacząco poprawiać możliwości śródoperacyjnej identyfikacji patologicznej tkanki przytarczyc [16]. Tomografia komputerowa i badanie rezonansu magnetycznego mogą być wykorzystywane zarówno do oceny struktur szyi i śródpiersia, jak i identyfikacji odległych przerzutów raka przytarczyc. Arteriografia i selektywne cewnikowanie układu żylnego mogą okazać się przydatne w przypadkach, w których badania nieinwazyjne okazały się nieskuteczne [28]. W przypadku nawrotowego raka przytarczyc, zlokalizowanego w obrębie szyi, należy wykonać szerokie wycięcie podejrzanego regionu wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi i przylegającymi strukturami. Często jednak, tak jak w opisywanym przypadku, nawet wielokrotne eksploracje szyi pozostają bezskuteczne. W przypadku uogólnienia procesu nowotworowego należy dążyć do paliatywnego wycięcia – jeżeli to możliwe – odległych przerzutów do węzłów chłonnych, a także do wątroby czy płuc [8, 11, 36]. Próby zastosowania radioterapii zarówno w celu zmniejszenia masy guza, jak i zahamowania produkcji PTH okazały się nieskuteczne [2, 4]. Doświadczenie z chemioterapią raka przytarczyc, ze względu na rzadkość występowania tego nowotworu, ogranicza się do różnorodnych opisów przypadków. Nie istnieje jakakolwiek wiarygodna ocena przydatności któregoś z proponowanych schematów leczenia, a podejmowane dotychczas próby kontroli raka przytarczyc za pomocą chemioterapii są zniechęcające [39-43].

Postępowanie w ostrej, zagrażającej życiu hiperkalcemii (przełom hiperkalcemiczny) w przebiegu raka przytarczyc nie różni się od postępowania w przełomie hiperkalcemicznym z jakiegokolwiek innej przyczyny [29, 30]. Ze względu na stałe wysoką sekrecję PTH, a w konsekwencji ogromną intensywność resorpcji kostnej, nawodnienie dożylnie i diuretyki pętłowe rzadko wystarczają do opanowania hiperkalcemii. Stąd zawsze należy rozważyć zastosowanie leków hamujących osteoklastyczną resorpcję kości. Mithramycyna (plicamycyna) podawana dożylnie w jednorazowej dawce 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ zazwyczaj obniża kalce mię u chorych z rakiem przytarczyc, jednak na ogół nie dochodzi do jej normalizacji, efekt leczenia jest jedynie przejściowy, natomiast skuteczność kolejnych dawek leku spada z każdym powtórzeniem [28, 29, 44]. Ponadto, mithramycyna wykazuje silnie toksyczne działanie na narządy mięsne, zwłaszcza wątrobę i nerki oraz szpik kostny, potęgujące się z każdym podaniem leku. Kalcytocyna, podawana dożylnie w dawkach 400–800 IU/d jedy-

nie przejściowo i nie u wszystkich obniża stężenie wapnia w surowicy chorych z rakiem przytarczyc, zaś dokuczliwe objawy uboczne czynią obecnie tę formę terapii trudną do zaakceptowania [3, 40, 45-47]. Azotan galu hamuje resorpcję kości poprzez uniemożliwianie dysocjacji krystalów hydroksyapatytu. Stosowany w postaci ciągłego pięciodniowego wlewu kroplowego w dawce 200 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dobę}$ obniża kalce mię u części pacjentów z rakiem przytarczyc, jednak jego stosowanie ogranicza znacząca nefrotoksyczność [12, 48].

Bisfosfoniary, stosowane obecnie jako leki pierwszego wyboru w zwalczaniu hiperkalcemii w przebiegu chorób nowotworowych, bezpośrednio hamują aktywność metaboliczną osteoklastów, a niektóre z nich dodatkowo nasilają apoptozę komórek kościogubnych. Wykazano, że klodronian podawany dożylnie obniża stężenie wapnia u chorych z rakiem przytarczyc [49-51]. Wykazujący większą aktywność antyresorpcyjną pamidronian, podawany we wlewie dożylnym w dawkach od 45-90 mg/d , co najmniej przejściowo obniża kalce mię [11, 14, 19, 52-54]. Wiąże się duże nadzieje z nowymi, bardzo aktywnymi bisfosfoniarymi: ibandronianem i zoledronianem, które wykazują wysoką skuteczność w zwalczaniu hiperkalcemii w przebiegu innych chorób nowotworowych. Należy jednak zwrócić uwagę, że w opisywanym przypadku zarówno pamidronian, jak i zoledronian nie wykazywały istotnego wpływu na stężenia wapnia w surowicy pacjentki. Może odzwierciedlać to inne, poza nasileniem osteolizy, mechanizmy działania wysokich stężeń bioaktywnego PTH, przede wszystkim nasilenie reabsorpcji wapnia w cewkach dalszych nerek oraz aktywację 1α -hydroksylazy nerkowej i wzrost syntezy $1,25(\text{OH})_2$ cholekalcyferolu, a w konsekwencji nasilenie jelitowego wchłaniania wapnia.

Cinacalcet (Mimpara[®], Amen) jest pierwszym, zarejestrowanym do leczenia allosterycznym modulatorem receptora wapniowego (kalcimimetykiem). Opisany przez Browna receptor wapniowy należy do klasy receptorów błonowych związanych z białkiem G i układem adenylcyklazy, kaskady kinazy białkowej C i fosfolipazy A2 [55]. Znajdowany jest w wielu tkankach, jednak jego obecność na powierzchni komórek głównych przytarczyc warunkuje bezpośrednią kontrolę sekrecji PTH. Aktywacja receptora podwyższonym stężeniem zjonizowanego wapnia powoduje w konsekwencji zahamowanie sekrecji PTH, ale także wydaje się mieć wpływ na hamowanie proliferacji komórek przytarczyc. Opracowanie sekwencji i konformacji przestrzennej, a następnie sklonowanie receptora wapniowego umożliwiło syntezę złożonych cząsteczek aktywujących (kalcimimetyki) i blokujących (kalcilytyki) receptor wapniowy [56]. Większość nich pozostaje na różnym etapie badań farmakologicznych. Pierwszym kalcimimetykiem, który po zakończeniu badań klinicznych został zarejestrowany do leczenia drugorzędowej nadczynności przytarczyc u przewlekle dializowanych chorych ze schyłkową niewydolnością nerek oraz do objawowego zwalczania hiperkalcemii w przebiegu raka przytarczyc jest Cinacalcet (Mimpara[®], Amgen) (chlorowodorek N-[1-(R)-(1-naftylo)etylo]-

-3-[3-(trójfluoroetylo)fenylo]-1-aminopropanu). Łącząc się z przezłonowym fragmentem receptora wapniowego, cinacalcet zmienia jego konformację, zwiększając wrażliwość na wapń i w konsekwencji hamuje sekrecję PTH [57]. Prowadzone wielośrodkowe badania kliniczne wykazują, że lek ten skutecznie obniża stężenie PTH i wapnia w surowicy pacjentów z hiperkalcemią w przebiegu raka przytarczyc, nie powodując istotnych działań niepożądanych [58-61]. Udokumentowano również długotrwałą skuteczność cinacalcetu w objawowym leczeniu łagodnej pierwotnej nadczynności przytarczyc [62]. W opisywanym przypadku ciężkiej hiperkalcemii w przebiegu raka przytarczyc zastosowanie cinacalcetu spowodowało szybkie i trwałe obniżenie stężenia wapnia w surowicy do wartości niezagrażających wystąpieniem przełomu hiperkalcemicznego, umożliwiło zaprzestanie nawadniania dożylnego i w konsekwencji wypisanie pacjentki do domu.

Dr med. Waldemar Misiorowski

Klinika Endokrynologii CMKP
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80
01-809 Warszawa

Piśmiennictwo

- Holmes E, Morton D, Ketcham A. Parathyroid carcinoma: a collective review. *Ann Surg* 1969; 169: 631-40.
- Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Cancer* 1973; 31: 600-5.
- Shane E, Bilezikian J. Parathyroid carcinoma: a review of 62 patients. *Endocr Rev* 1982; 3: 218-26.
- Cohn K, Silverman M, Corrado J i wsp. Parathyroid carcinoma: The Lahey Clinic experience. *Surgery* 1985; 98: 1095-110.
- Wang C, Gaz R. Natural history of parathyroid carcinoma: diagnosis, treatment, and results. *Am J Surg* 1985; 149: 522-7.
- Shane E, Bilezikian J. Parathyroid carcinoma. W: Williams CJ, Green MR, Raghaven D, (red.) *Textbook of uncommon cancer*. New York: Wiley & Sons; 1987; 763-771.
- Obara T, Fujimoto Y. Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review. *World J Surg* 1991; 15: 738-44.
- Sandelin K, Thompson NW, Bondeson L. Metastatic parathyroid carcinoma: dilemmas in management. *Surgery* 1991; 110: 978-86.
- Wynne A, Heerden Jv, Carney J i wsp. Parathyroid carcinoma: clinical and pathological features in 43 patients. *Medicine* 1992; 71: 197-205.
- Hakaïm AG, Esselstyn CB, Jr. Parathyroid carcinoma: 50-year experience at The Cleveland Clinic Foundation. *Cleve Clin J Med* 1993; 60: 331-5.
- Obara T, Okamoto T, Ito Y i wsp. Surgical and medical management of patients with pulmonary metastasis from parathyroid carcinoma. *Surgery* 1993; 114: 1040-8.
- Vetto JT, Brennan MF, Woodruff J i wsp. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical history. *Surgery* 1993; 114: 882-92.
- Cryns VL, Rubio MP, Thor AD i wsp. p53 abnormalities in human parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1320-4.
- de Papp AE, Kinder B, LiVolsi V i wsp. Parathyroid carcinoma arising from parathyroid hyperplasia: autointeraction following intravenous treatment with pamidronate. *Am J Med* 1994; 97: 399-400.
- Rosen IB, Young JE, Archibald SD i wsp. Parathyroid cancer: clinical variations and relationship to autotransplantation. *Can J Surg* 1994; 37: 465-9.
- Martinez DA, King DR, Romshe C i wsp. Intraoperative identification of parathyroid gland pathology: a new approach. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1306-9.
- Miki H, Sumitomo M, Inoue H i wsp. Parathyroid carcinoma in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Surgery* 1996; 120: 897-901.
- Mendoza V, Hernandez AF, Marquez ML i wsp. Primary hyperparathyroidism due to parathyroid carcinoma. *Arch Med Res* 1997; 28: 303-6.
- Vainas IG, Tsilikas C, Grecu A i wsp. Metastatic parathyroid carcinoma (mPCa): natural history and treatment of a case. *J Exp Clin Cancer Res* 1997; 16: 429-32.
- Chow E, Tsang RW, Brierley JD i wsp. Parathyroid carcinoma – the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 569-72.
- Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP i wsp. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1083-8.
- Cordeiro AC, Montenegro FL, Kulcsar MA i wsp. Parathyroid carcinoma. *Am J Surg* 1998; 175: 52-5.
- Favia G, Lumachi F, Polistina F i wsp. Parathyroid carcinoma: sixteen new cases and suggestions for correct management. *World J Surg* 1998; 22: 1225-30.
- Yoshimoto K, Endo H, Tsuyuguchi M i wsp. Familial isolated primary hyperparathyroidism with parathyroid carcinomas: clinical and molecular features. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 67-72.
- Boyle NH, Ogg CS, Hartley RB i wsp. Parathyroid carcinoma secondary to prolonged hyperplasia in chronic renal failure and in coeliac disease. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 100-3.
- Bradwell AR, Harvey TC. Control of hypercalcaemia of parathyroid carcinoma by immunisation. *Lancet* 1999; 353: 370-3.
- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM i wsp. 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: 538-44.
- Shane E. Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 485-93.
- Bilezikian J. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992; 326: 1196-1203.
- Shane E. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis and management. W: Favus M (red.). *ASBMR primer on metabolic bone disease*. Wyd. 4. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999; 183-6.
- Heath H, Hodgson S, Kennedy M. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980; 302: 189-93.
- Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L i wsp. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 283-91.
- Bilezikian J, Silverberg S, Shane E. Primary hyperparathyroidism in the 1980's. W: Kleerekoper MKS (red.). *Clinical disorders of bone and mineral metabolism*. New York: Mary Anne Liebert; 1989; 359-365.
- Holck S, Pedersen N. Carcinoma of the parathyroid gland. A light and electron microscopic study. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1981; 89: 297-302.
- Smith J, Coombs R. Histological diagnosis of carcinoma of the parathyroid gland. *J Clin Pathol* 1984; 37:1370-8.
- Fujimoto Y, Obara T, Ito Y i wsp. Localization and surgical resection of metastatic parathyroid carcinoma. *World J Surg* 1986; 10: 539-47.
- Johnston LB, Carroll MJ, Britton KE i wsp. The accuracy of parathyroid gland localization in primary hyperparathyroidism using sestamibi radionuclide imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 346-52.
- Obara T, Fujimoto Y, Tanaka R i wsp. Mid-mediastinal parathyroid lesions: preoperative localization and surgical approach in two cases. *Jpn J Surg* 1990; 20: 481-6.
- Calandra D, Chejfec G, Foy B i wsp. Parathyroid carcinoma: Biochemical and pathologic response to DTIC. *Surgery* 1984; 96: 1132-7.
- Bukowski R, Sheeler L, Cunningham J i wsp. Successful combination chemotherapy for metastatic parathyroid carcinoma. *Arch Int Med* 1984; 144: 399-400.
- Chahinian A, Holland J, Nieburgs H i wsp. Metastatic nonfunctioning parathyroid carcinoma: ultrastructural evidence of secretory granules and response to chemotherapy. *Am J Med Sci* 1981; 282: 80-4.
- Sigurdsson G, Woodhouse N, Taylor S i wsp. Stilboestrol diphosphate in hypercalcemia due to parathyroid carcinoma. *Br Med J* 1973; 1: 27-8.
- Goepfert H, Smart C, Rochlin D. Metastatic parathyroid carcinoma and hormonal chemotherapy: case report and response to hexestrol. *Ann Surg* 1966; 164: 917-8.
- Singer FR, Neer RM, Murray TM i wsp. Mithramycin treatment of intractable hypercalcemia due to parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1970; 283: 634-6.

45. Dubost C, Jehanno C, Lavergne A i wsp. Successful resection of intrathoracic metastases from two patients with parathyroid carcinoma. *World J Surg* 1984; 8: 547-51.
46. Lake M, Kahn S, Favus M i wsp. Case report: clinical pathological correlations in a case of primary parathyroid carcinoma. *Ann Clin Lab Sci* 1984; 14: 458-63.
47. Trigonis C, Cedermark B, Willems J i wsp. Parathyroid carcinoma – Problems in diagnosis and treatment. *Clin Oncol* 1984; 10: 11-9.
48. Warrell R, Isaacs M, Alcock N i wsp. Gallium nitrate for treatment of refractory hypercalcemia from parathyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 1987; 197: 683-6.
49. Jungst D. Disodium clodronate is effective in management of severe hypercalcemia caused by parathyroid carcinoma. *Lancet* 1984; 1: 1043.
50. Jacobs T, Siris E, Bilezikian J i wsp. Hypercalcemia of malignancy: treatment with intravenous dichloromethylene diphosphonate. *Ann Intern Med* 1981; 94: 312-6.
51. Shane E, Jacobs T, Siris E i wsp. Therapy of hypercalcemia due to parathyroid carcinoma with intravenous dichloromethylene diphosphonate. *Am J Med* 1982; 72: 939-44.
52. Mann K. Oral bisphosphonate therapy in metastatic parathyroid carcinoma. *Lancet* 1985; 1:101-102.
53. Sandelin K, Thompson N, Bondeson L. Metastatic parathyroid carcinoma: dilemmas in management. *Surgery* 1992; 110: 978-88.
54. Weinstein R. Parathyroid carcinoma associated with polycythemia vera. *Bone* 1991; 12: 237-9.
55. Brown EM. Calcium receptor and regulation of parathyroid hormone secretion. *Rev Endocrinol Metab Dis* 2000; 1: 307-15
56. Nemeth EF, Fox J. Calcimimetic compounds; a direct approach to controlling plasma levels of parathyroid hormone in hyperparathyroidism. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 66-71.
57. Nemeth EF, Heaton WM, Miller M i wsp. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 308: 627-35
58. Silverberg SJ, Bone III HG, Marriott TB i wsp. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium – receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1997; 337: 1506-10.
59. Silverberg SJ, Faiman C, Bilezikian JP i wsp. The effects of Cinacalcet HCl (AMG 073) on serum calcium levels in patients with parathyroid carcinoma or recurrent primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy. *26th Annual Meeting of the ASBMR*, 2003; Abstract SA 420
60. Silverberg SJ, Faiman C, Bilezikian JP i wsp. Cinacalcet HCl effectively treats hypercalcemia in patients with parathyroid carcinoma. *25th Annual Meeting of the ASBMR*; 2004, Abstract SA495.
61. Rubin MR, Sliney J, Silverberg SJ i wsp. Clinical Course of 10 Patients with Inoperable Parathyroid Carcinoma Treated with the Calcimimetic Cinacalcet HCl. *26th Annual Meeting of the ASBMR*; 2004, Abstract SA 497.
62. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS i wsp. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 135-41.

Otrzymano: 9 października 2006 r.

Przyjęto do druku: 19 lutego 2007 r.