

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20191> holds various files of this Leiden University dissertation.

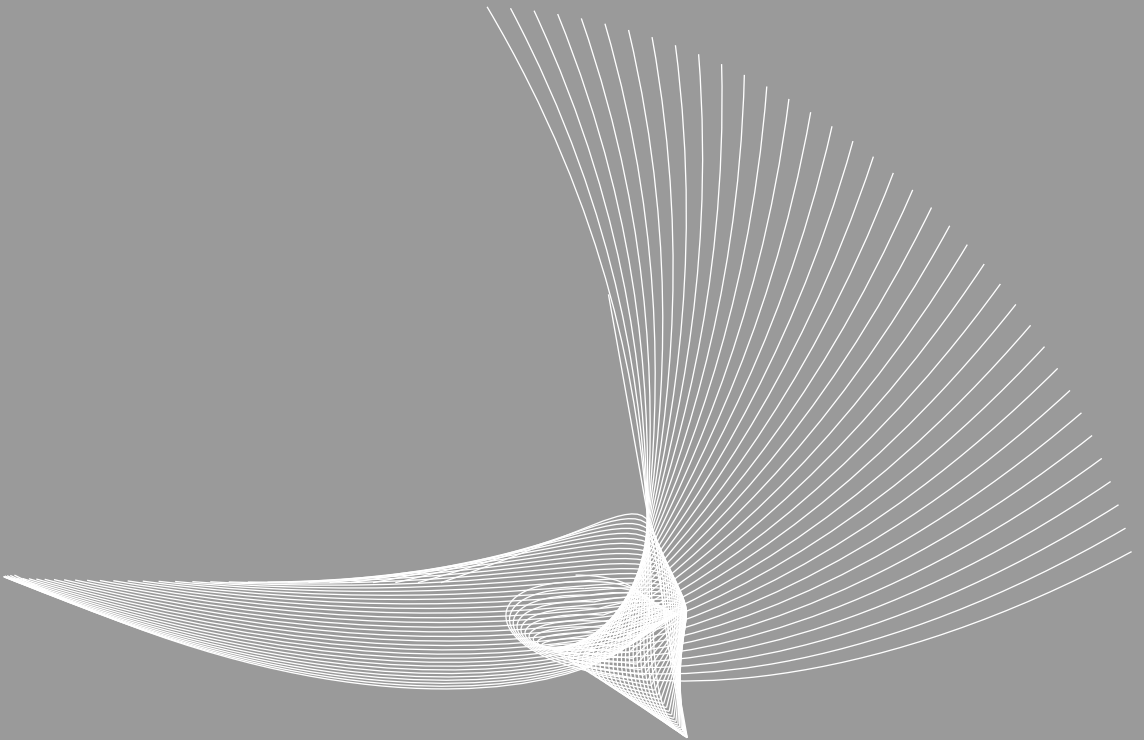
Author: Witteveen, Janneke Egbertine

Title: Primary hyperparathyroidism : challenges and pitfalls in management

Issue Date: 2012-11-27



Nederlandse samenvatting



INHOUDSOPGAVE

- I. Introductie
- II. Genezing na parathyreoïdectomie voor primaire hyperparathyreoïdie
- III. Lokalisatie studies in persisterende primaire hyperparathyreoïdie
- IV. Complicaties van chirurgische behandeling van primaire hyperparathyreoïdie
- V. Aspecten van osteocyt functie in primaire hyperparathyreoïdie
- VI. Klinische en moleculaire aspecten in primaire hyperparathyreoïdie
- VII. Zorg voor patiënten met persisterende primaire hyperparathyreoïdie
- VIII. Conclusie

I. Introductie

Primaire hyperparathyreoïdie (PHPT) is de meest voorkomende oorzaak van hypercalciëmie in de algemene bevolking. De klinische presentatie van PHPT is over de laatste decennia drastisch veranderd, van een symptomatische ziekte met verminderde botdichtheid, verhoogde kans op fracturen, nierstenen, en psychische symptomen, naar een bijna asymptomatische ziekte. Vooruitgang in pre-operatieve lokalisatie studies, chirurgische technieken, en intra-operatieve PTH (IOPTH) metingen hebben er voor gezorgd dat de genezingspercentages voor initiële operatie voor PHPT gestegen zijn naar 93-100% (1-3). Ondanks deze vorderingen in initiële behandeling van PHPT, blijft de behandeling van persisterende en recidiverende primaire hyperparathyreoïdie een uitdagende taak.

In dit proefschrift rapporteren we de incidentie van persisterende PHPT na initiële operatie voor PHPT in ons ziekenhuis over een periode van 24 jaar. We beschrijven de demografische, klinische, biochemische, chirurgische en pathologische karakteristieken van patiënten met persisterende PHPT na initiële operatie voor sporadische PHPT. Tevens evalueren we de waarde van pre-operatieve lokalisatie studies voor revisie chirurgie en de skelet en post-operatieve complicaties van chronisch verhoogde concentraties van serum PTH. Verder bespreken we de behandeling van recidiverende hyperparathyreoïdie in patiënten

met bijschildklier carcinoom, en het effect van moleculaire veranderingen in het *HRPT2* en *CASR* gen op de prognose van deze patiënten.

II. Genezing na parathyreoïdectomie voor primaire hyperparathyreoïdie

Chirurgische verwijdering van alle pathologische bijschildklieren is de enige behandeling om patiënten met primaire hyperparathyreoïdie definitief te genezen. Na een succesvolle operatie is er een significante post-operatieve stijging in botmassa (4-6), ontstaan er geen nieuwe nierstenen (4,7) en verbeteren verschillende parameters van kwaliteit van leven (8-12). Genezingspercentages van 93-100% zijn gerapporteerd voor bilaterale halsoperaties en minder invasieve operaties, meer dan 6 maanden na parathyreoïdectomie (PTx) (13-22). Op basis van deze bevindingen is het gangbaar geworden om patiënten te controleren tot 6 maanden na de operatie. Echter, tijdens een 5 jarige controle periode van 91 patiënten die succesvol geopereerd waren voor PHPT, rapporteerde Westerdahl *et al.* een recidief percentage van 4%, wat voornamelijk bleek te berusten op niet eerder gediagnosticeerde kiembaan mutaties in het *MEN-1* gen (23). In **Hoofdstuk 2** hebben we daarom gekeken naar het genezingspercentage na PTx op de korte (3 en 6 maanden) en lange termijn (1-24 jaar) in 73 patiënten met sporadische PHPT die een initiële operatie ondergingen tussen 1984 en 2008. Tevens hebben we gekeken naar voorspellende factoren voor genezing in patiënten met sporadische PHPT.

Bij de eerste controle (binnen 3 maanden na operatie) waren 70 van de 73 patiënten (96%) genezen. Bij de 2e controle (6 maanden na operatie) en bij de lange termijncontrole (1-24 jaar) waren 68 van de 73 patiënten (93%) genezen. Er waren geen significante verschillen in geslacht, leeftijd bij presentatie, klinische presentatie, biochemische en pathologische bevindingen tussen patiënten die genezen zijn en diegene met persisterende hyperparathyreoïdie (HPTH) na een initiële operatie. Het was opmerkelijk dat alle 5 patiënten met persisterende HPTH een operatie hadden ondergaan voor 2001 en dat na de implementatie van pre-operatieve lokalisatie studies en intra-operatieve PTH (IOPHT) bepaling als standaard zorg in 2001 het genezingspercentage gestegen is naar 100%.

Onze studie laat zien dat ‘recidiverende’ hyperparathyreoïdie niet voorkomt in sporadische PHPT indien genezing vastgesteld is 6 maanden na PTx. Dit suggereert dat lange termijncontrole niet nodig is in deze patiënten groep. De eerste 6 maanden na PTx is nauwlettende controle wel sterk aanbevolen om definitieve genezing vast te stellen en diegene met achtergebleven klier pathologie in een vroeg stadium te kunnen identificeren.

III. Lokalisatie studies in persisterende primaire hyperparathyreoïdie

In *Hoofdstuk 2* hebben we laten zien dat het genezingspercentage in patiënten met sporadische PHPT die PTx ondergingen, steeg door het gebruik van pre-operatieve lokalisatie studies. Pre-operatieve lokalisatie studies worden niet nodig geacht voor initiële bilaterale nek operaties, omdat een ervaren chirurg in gemiddeld 98% van de gevallen al het pathologische weefsel verwijdert (22,24). Lokalisatie studies zijn wel nodig wanneer de chirurg een unilaterale of minimaal invasieve aanpak kiest en voorafgaand aan re-operatieve PTx voor persisterende HPTH, aangezien een tweede (of volgende) nek exploratie technisch ingewikkelder is dan een initiële en geassocieerd is met een soms drievoudige stijging in morbiditeit (22,25-27). Beperkte data suggereren dat de lokalisatie waarde van Tc99m-MIBI-SPECT lager is voorafgaand aan re-operatieve PTx dan voorafgaand aan initiële PTx (28-30).

In *Hoofdstuk 3* hebben we de voorspellende waarde van Tc99m-MIBI-SPECT in patiënten met persisterende PHPT voorafgaand aan revisie operatie beoordeeld en vergeleken met de voorspellende waarde in patiënten met sporadische PHPT voorafgaand aan initiële operatie.

Tc99m-MIBI-SPECT was in staat 61% van de pathologische bijschildklieren die verwijderd werden tijdens initiële operatie in patiënten met sporadische PHPT accuraat te lokaliseren en 33% van de pathologische bijschildklieren die verwijderd werden tijdens re-operatieve PTx in patiënten met persisterende PHPT. Patiënten met persisterende PHPT hadden vaker hyperplastische klieren (55% vs. 26%), meer ectopisch gelokaliseerde klieren (44% vs. 22%), en kleinere pathologische klieren

(1.21 cm vs. 2.03 cm) dan patiënten met sporadische PHPT die genezen waren na initiële operatie. Tc99m-MIBI-SPECT heeft een lagere sensitiviteit voor het lokaliseren van hyperplastische klieren en klieren met diameter <1.5 cm, wat de lagere diagnostische waarde in patiënten met persisterende PHPT kan verklaren.

De beperkte sensitiviteit van Tc99m-MIBI-SPECT in patiënten met persisterende PHPT voorafgaand aan re-operatieve PTx, is waarschijnlijk het resultaat van verminderde opname van het radiofarmacon door een combinatie van een verstoring in de lokale bloed toevoer door voorafgaande operaties en verschillen in klier pathologie en grootte.

Vanwege de beperkte diagnostische waarde van Tc99m-MIBI-SPECT voorafgaand aan revisie chirurgie voor persisterende PHPT, hebben we in **Hoofdstuk 4** onderzocht of selectieve veneuze sampling (SVS) van bijschildklierhormoon (PTH) kan bijdragen aan een betere pre-operatieve lokalisatie van achtergebleven hyperactief bijschildklierweefsel in patiënten met persisterende HPTH. De diagnostische waarde van SVS is gebaseerd op de aanname dat regionale drainage van elk van de 4 bijschildklieren geschiedt via, respectievelijk, de naastgelegen bovenste, middelste of onderste schildkliervenen (31). Ondanks potentiële anatomische variaties, kan een SVS in 39-93% van de patiënten met PHPT de kant van een pathologische bijschildklier aanwijzen (31-41) en, nog belangrijker, in 66-75% van de patiënten met negatieve non-invasieve lokalisatie studies (36,37,42). De grootste beperking van SVS is dat het gebied van veneuze drainage van een hyperactieve klier wordt aangewezen en niet de exacte anatomische lokalisatie.

We hebben de resultaten geëvalueerd van Tc99m-MIBI-SPECT en SVS, welke verricht waren voorafgaand aan 20 revisie operatie in 18 patiënten met persisterende of recidiverende PHPT of autonome tertiaire hyperparathyreoïdie (THPT) ten gevolge van eind stadium nierfalen. Tc99m-MIBI-SPECT had een sensitiviteit van 30% en SVS had een sensitiviteit van 75% in deze patiënten groep. SVS kon accuraat 10 van de 14 pathologische klieren (71%) lokaliseren die door Tc99m-MIBI-SPECT niet goed gelokaliseerd of compleet gemist waren, terwijl Tc99m-MIBI-SPECT alleen 1 van de 6 pathologische klieren (17%) accuraat kon

lokaliseren die niet goed gelokaliseerd waren door SVS. De lokalisatie sensitiviteit was 100% indien er overeenstemming was tussen SVS en Tc99m-MIBI-SPECT. In overeenstemming met Tc99m-MIBI-SPECT, was de diagnostische waarde van SVS ook verlaagd, hoewel in mindere mate, in het geval van hyperplastische bij schildklieren en klieren met een diameter <1.5 cm. In tegenstelling tot Tc99m-MIBI-SPECT, had SVS een sensitiviteit van 83% voor ectopische bij schildklieren, een frequente oorzaak van persisterende PHPT.

Deze bevindingen hebben aanzienlijke betekenis voor de zorg van patiënten met persisterende PHPT. Vanuit praktisch oogpunt en in overeenstemming met de recente richtlijnen van de Europese Associatie van Nucleaire Geneeskunde (43), laten onze data zien dat het altijd de moeite waard is om een Tc99m-MIBI-SPECT scan te maken als een eerste pre-operatieve lokalisatie studie in patiënten met persisterende PHPT, gevolgd door de invasieve maar betrouwbaardere SVS. Overeenstemming tussen deze beiden technieken leidt tot een geruststellende sensitiviteit van 100%. Onze data laten duidelijk zien dat SVS voor PTH geherintroduceerd zou moeten worden als diagnosticum in de pre-operatieve zorg van patiënten met persisterende PHPT.

IV. Complicaties van chirurgische behandeling van primaire hyperparathyreoïdie

Een chronisch verhoogde waarde van het serum PTH is geassocieerd met verhoogde bot omzetting ten gunste van bot resorptie, wat leidt tot mineraal onttrekking en verminderde botdichtheid (44). Binding van PTH aan zijn specifieke receptor (PTHr1), op stromale/osteoblastische cellen van het beenmerg, stimuleert de productie van RANK ligand en vermindert dat van zijn oplosbare 'lokaasreceptor' osteoprotegerine (OPG) (45-59). Na succesvolle chirurgie zorgt de snelle daling in serum PTH en de pre-operatieve hoge bot omzetting, voor een tijdelijke hypocalciëmie, door instroom van calcium, fosfaat en magnesium in het bot. Ernstige post-operatieve hypocalciëmie, wordt meestal veroorzaakt door het "hungry bone" syndroom, een syndroom dat zelden gezien wordt in patiënten met

sporadische PHPT. Het syndroom wordt met name gezien bij patiënten met ernstige hyperparathyreoïdie geassocieerde bot omzetting, met name in patiënten met bijschildkliercarcinoom. In **Hoofdstuk 5** vatten we de belangrijkste kenmerken en suggesties voor preventie en behandeling samen die voortgekomen zijn uit een systemische review van de literatuur over "hungry bone" syndroom.

De exacte incidentie van patiënten die post-operatief een "hungry bone" syndroom ontwikkelen is onbekend, maar er wordt verondersteld dat het aantal patiënten met deze post-operatieve complicatie gedaald is door een daling in het aantal patiënten met klinische evidente botaanomeningen, zoals osteitis fibrosa cystica, vanwege de eerdere opsporing van veelal asymptomatische PHPT door routinematig screenen van serum calcium (60,61). Risico factoren voor het krijgen van een "hungry bone" syndroom zijn oudere leeftijd bij diagnose, radiologische tekenen van hyperparathyreoïdie geassocieerde bot ziekten, en groter gewicht/volume van de verwijderde bijschildklier(en). Er zijn weinig data over de beste manier om deze ernstige complicatie van PTx te behandelen, minimaliseren of te voorkomen. De behandeling van het "hungry bone" syndroom is in eerste instantie gericht op het aanvullen van het calcium tekort, wat veroorzaakt wordt door het toegenomen calcium verbruik bij het vullen van de velen resorptie holtes in het bot. Op de langere termijn is behandeling gericht op herstel van de calcium homeostase, door tijdelijk het ontbrekende stimulerende effect van PTH op het 1α -hydroxylase enzym te vervangen, door het geven van de actieve vorm van vitamine D, en zodoende de intestinale calcium absorptie te garanderen (61-66). Pre-operatieve normalisatie van bot omzetting door middel van bisfosfonaten en pre-operatieve suppletie van actief vitamine D worden gezien als waardevolle opties om "hungry bone" syndroom te voorkomen, maar er zijn geen prospectieve data om deze aanname te bevestigen (60,67-72).

V. Aspecten van osteocyt functie in primaire hyperparathyreoïdie

De PTH/PTHrP receptor (PTHR1) is ook aangetoond op osteocyten (73). Recente *in vitro* en dierstudies suggereren dat binding van PTH aan de PTHR1 op

osteocytten leidt tot remming van de expressie van het *SOST* gen (74-77). Dit gen codeert voor sclerostine, een eiwit dat alleen in de osteocytten van het skelet gevonden wordt (78), en de botformatie remt door binding aan LRP5/6, met als resultaat remming van Wnt signaal routes in osteoblasten (79,80). Om te bepalen of chronisch verhoogde serum PTH concentraties hetzelfde effect heeft op sclerostine secretie in mensen als in diermodellen, hebben we in **Hoofdstuk 6** de hypothese getest dat chronisch verhoogde serum PTH concentraties, zoals in PHPT, sclerostine secretie verlagen, en dat PTH dus een potentiële regulator van sclerostine productie in mensen is.

Hiervoor hebben we sclerostine gemeten in het serum van 34 patiënten met onbehandelde, persisterende of recidiverende PHPT en in 54 patiënten die genezen waren na PTx voor PHPT (EuPTH). De gemiddelde serum sclerostine concentratie was lager in patiënten met PHPT dan in patiënten met EuPTH (30.5 pg/ml, 95% CI: 26.0-35.1 vs. 45.4 pg/ml, 95% CI: 40.5-50.2; $P < 0.001$). Er was ook een negatieve correlatie tussen sclerostine en PTH wanneer alle patiënten samen genomen werden ($r = -0.44$, $P < 0.001$).

Deze resultaten laten zien dat in mensen, chronisch verhoogde serum PTH concentraties, zoals in patiënten met PHPT, is geassocieerd met een daling in circulerende sclerostine waarden en dat er een negatieve correlatie is tussen PTH en sclerostine spiegels. Samenvattend, suggereren deze bevindingen dat PTH ook een remmend effect heeft op sclerostine productie in mensen, net als in diermodellen. De functionele betekenis van serum sclerostine dient nog verder uitgezocht te worden.

Recente *in vitro* studies hebben ook laten zien dat binding van PTH aan de PTHR1 op osteocytten *fibroblast growth factor 23* (FGF23) mRNA expressie stimuleert (81,82). Het wordt verondersteld dat FGF23 de grootste speler is in de bot-nier as en de fosfaat homeostase reguleert. FGF23 werkt als een fosfaat excretie bevorderende factor via hetzelfde mechanisme als PTH, door het verminderen van NaPi2a en NaPi2c co-transporters in de proximale tubuli van de nieren na het binden aan zijn receptor, FGFR-1, in de aanwezigheid van Klotho (83,84). FGF23

vermindert ook 1,25 (OH)₂D synthese in de proximale tubuli door directe remming van het 1 α -hydroxylase enzym (83-85). Gegevens over de relatie tussen PTH en FGF23 in patiënten met PHPT zijn schaars en vaak tegenstrijdig. De circulerende FGF23 waarden zijn hoger in patiënten met PHPT dan in gezonde vrijwilligers (86,87) en dalen direct na PTx (87), hetgeen het idee ondersteunt dat PTH de FGF23 secretie stimuleert. Het doel van de studie die beschreven wordt in **Hoofdstuk 7** was het bepalen van de relatie tussen PTH en FGF23 in patiënten met PHPT en in patiënten genezen na succesvolle PTx voor PHPT.

We hebben intact FGF23 spiegels gemeten in 22 patiënten met onbehandelde, persisterende, of recidiverende PHPT en in 24 patiënten genezen na succesvolle PTx voor PHPT (EuPTH). De gemiddelde serum FGF23 concentratie was significant hoger in patiënten met PHPT dan in EuPTH patiënten (50.4 ± 27.2 pg/mL vs. 33.1 ± 12.5 pg/mL, $P=0.01$). Er was een positieve correlatie tussen PTH en FGF23 concentraties ($r=0.362$, $P=0.01$), en deze correlatie was behouden en zelfs uitgesprokener na correctie voor 1,25(OH)₂D concentraties ($r=0.422$, $P=0.01$). Er was een negatieve correlatie tussen FGF23 and 1,25(OH)₂D gevonden ($r=-0.780$, $P<0.01$) in patiënten met PHPT. Deze correlatie was ook significant, maar minder uitgesproken in EuPTH patiënten ($r= -0.519$, $P=0.02$).

De data van onze studie laten zien dat FGF23 productie verhoogd is bij patiënten met verhoogde serum PTH waarden en dat deze stijging in FGF23 reversibel is nadat verhoogde serum PTH waarden genormaliseerd zijn na succesvolle PTx. We laten verder zien dat er een negatieve correlatie is tussen FGF23 en 1,25(OH)₂D concentraties, die sterker is in patiënten met PHPT. Door deze sterkere negatieve correlatie tussen FGF23 en 1,25(OH)₂D bij patiënten met PHPT, veronderstellen wij dat de PTH-geïnduceerde stijging in FGF23 concentraties een aanpassingsmechanisme is om serum fosfaat concentraties binnen de normale grenzen te houden, door de potentieel schadelijke 1,25(OH)₂D-geïnduceerde fosfaat retentie te compenseren.

De bevinding dat PTH sclerostin productie remt en FGF23 productie stimuleert laat zien dat de effecten van PTH op bot complexer zijn dan voorheen gesuggereerd

werd en betrekking hebben op verschillende signaal routes in het bot zelf, maar ook in de bijnier. Ondanks de significante voortgang van onze kennis van de effecten van PTH op bot, moeten we toch erkennen dat de cellulaire en moleculaire effecten van PTH nog maar deels ontrafeld zijn en verdere studies zijn nodig om de effecten verder verklaren.

VI. Klinische en moleculaire aspecten in primaire hyperparathyreoïdie

Chirurgische en medicinale ontwikkelingen hebben gezorgd voor een langere overleving in patiënten met een bijniercarcinoom. Om dit te illustreren beschrijven we in *Hoofdstuk 8* de casus van een patiënt met gemetastaseerd bijniercarcinoom met een follow-up van 17 jaar. Tevens hebben we alle originele casus beschrijvingen en case series over patiënten met bijniercarcinoom bekeken, die voldeden aan de WHO criteria, een follow-up van minimaal 6 maanden na PTx hadden en die werden gepubliceerd in de Engelse literatuur, sinds het verschijnen van het laatste grootte overzicht over dit onderwerp in 2001 (88).

De gepresenteerde casus en de in de literatuur beschreven casussen laten zien dat radicale initiële operatie extreem belangrijk is om lokale verspreiding van tumor weefsel te voorkomen en daardoor niet alleen de ziektevrije overleving en overleving te verhogen, maar ook de kans op re-operatie te verkleinen. Invasieve groei van tumor weefsel in naastliggende structuren, zoals de nervus recurrens of de oesofagus, verhoogt het risico op morbiditeit tijdens re-operatie. De gestegen morbiditeit die verbonden is aan re-operaties heeft ervoor gezorgd dat er andere behandelingsopties zijn ontwikkeld, zoals radiotherapie, chemotherapie, radiofrequentie ablatie, embolisatie, het calciummimetica cinacalcet en PTH immunisatie. Bijniercarcinomen zijn relatief resistent voor chemotherapie en radiotherapie (88-93), waardoor het gebruik van deze technieken gedaald is gedurende de afgelopen 10 jaar. Succesvolle embolisatie is alleen beschreven in combinatie met RF ablatie (94) en was niet succesvol in onze patiënt, terwijl RF ablatie wel succesvol was in 3 casussen (95-97) net als in onze patiënt. Het ontstaan

van oncontroleerbare hypercalciëmie is geassocieerd met dodelijke nier en cardiovasculaire complicaties (89,90,98,99) en verhoogde botomzetting met een verhoogd risico op fractures. Wanneer pogingen om het tumor volume te verminderen niet slagen, worden intensieve rehydratie, medicatie zoals bisfosfonaten en calciummimetica en dialyse vaak gebruikt met wisselend resultaat. Een nieuwe potentiële niet-invasieve optie is PTH immunisatie, ondanks dat ervaringen met deze aanpak nog beperkt zijn (100-102).

Concluderend blijft de lange termijn zorg van patiënten met een gemetastaseerd bij schildkliercarcinoom een uitdagende taak, ondanks recente diagnostische, chirurgische en medicinale vooruitgang.

Er zijn verschillende genen ontdekt die een rol spelen bij de ontwikkeling van PHPT, onder andere het *MEN-1*, *HRPT2* en *CASR* gen. Mutaties in het *HRPT2/CDC73* gen, dat codeert voor het eiwit parafibromine (103), zijn geassocieerd met het hyperparathyroidism-jaw tumor syndroom (HPT-JT; OMIM 607393). Patiënten met een HPT-JT syndroom hebben 15-24% kans op het ontwikkelen van een bij schildkliercarcinoom (88,104-106). In patiënten met het HPT-JT syndroom en patiënten met sporadische bij schildkliercarcinomen is een verminderde expressie van het calcium sensing receptor (*CASR*) aangetoond (107). Bovendien, is het bekend dat verminderde *CASR* expressie, mutaties in het *HRPT2/CDC73* gen en verlies van zijn eiwit, parafibromine, waardevolle hulpmiddelen zijn bij het vast stellen van de diagnose bij schildkliercarcinoom. Er zijn echter geen gegevens bekend over de prognostische waarde van deze markers in bij schildkliercarcinomen. In **Hoofdstuk 9** hebben we de prognostische waarde van verminderde *CASR* expressie, verlies van parafibromine kleuring en de aanwezigheid van mutaties in het *HRPT2/CDC73* gen in patiënten met een op WHO criteria gebaseerde diagnose van bij schildkliercarcinoom vastgesteld.

We hebben de ziektevrije overleving en overleving bepaald van 23 patiënten die een initiële operatie voor bij schildkliercarcinoom ondergingen in verschillende ziekenhuizen in Nederland gedurende de periode 1985 en 2000. De verwijderde bij schildkliercarcinomen van alle 23 patiënten hadden tijdens een eerdere studie

HRPT2/CDC73 en *MEN-1* gen mutatie analyse (108) en parafibromine en CASR kleuring analyse (104,109) ondergaan.

De 5-jaars ziektevrije overleving en de 5-jaars overleving waren lager in patiënten met verminderde CASR expressie dan in patiënten met normale CASR expressie (81% vs. 0% en 94% vs. 29%, respectievelijk). Zowel de 5-jaars ziektevrije overleving (73% vs nul) als de 5-jaars overleving (79% vs. 50%) waren lager in patiënten met een *HRPT2/CDC73* mutatie dan in patiënten zonder deze mutatie. Zowel de 5-jaars ziektevrije overleving (89% vs. 41%) als de 5-jaars overleving (100% vs. 57%) waren lager bij patiënten met globaal verlies van parafibromine vergeleken met patiënten met focaal parafibromine verlies. Het risico op het ontwikkelen van metastasen lokaal en/of op afstand was 16 keer verhoogd in het geval van verminderde CASR expressie, 7 keer verhoogd in het geval van *HRPT2/CDC73* mutaties en ook 7 keer verhoogd in het geval van globaal parafibromine verlies. De 5-jaars ziektevrije overleving en 5-jaars overleving waren lager in patiënten met somatische *MEN-1* mutaties vergeleken met patiënten zonder deze mutaties (respectievelijk 64% vs. 33% en 80% vs. 33%), maar somatische *MEN-1* mutaties waren niet geassocieerd met een significante stijging in het risico op het ontwikkelen van metastasen lokaal en/of op afstand.

De bevindingen van deze studie hebben verschillende klinische implicaties. Ten eerste, zijn verminderde CASR expressie, *HRPT2/CDC73* mutaties en globaal verlies van parafibromine sterke negatieve determinanten van de maligne potentie van bij schildkliercarcinomen. Ten tweede, de observatie dat somatische *MEN-1* mutaties gevonden worden bij patiënten met bij schildkliercarcinomen, suggereert dat deze mutaties een rol kunnen spelen in het ontstaan van bij schildkliercarcinomen, hoewel ze de prognose niet beïnvloeden. Ten derde, kan de bepaling van CASR expressie ook gebruikt worden om te bepalen of patiënten met bij schildkliercarcinoom behandeld kunnen worden met een calciummimetica.

Op basis van de resultaten beschreven in **Hoofdstuk 9**, bevelen we de bepaling van verminderde CASR expressie, *HRPT2/CDC73* mutaties en globaal verlies van parafibromine aan, niet alleen als diagnostisch hulpmiddel, maar vooral als prognostisch hulpmiddel in de zorg voor patiënten met bij schildkliercarcinomen.

VII. Zorg voor patiënten met persisterende primaire hyperparathyreoïdie

De zorg voor patiënten met persisterende sporadische PHPT vormt een grote klinische uitdaging, die vraagt om een multidisciplinaire aanpak. In *Hoofdstuk 10* beschrijven we de demografische, klinische, biochemische, chirurgische en pathologische karakteristieken van patiënten met persisterende PHPT na initiële parathyreoïdectomie voor sporadische PHPT.

Data van onze studie suggereren dat een gemiste ectopische bij schildklier bij initiële operatie (33%) en gemiste hyperplasie in meerdere bij schildklieren (15%) de meest voorkomende oorzaken van persisterende hyperparathyreoïdie zijn. We hebben parathyromatose gedocumenteerd in 9% van de patiënten. Pre-operatieve studies hebben een slechte sensitiviteit: echografie 18%, Tc99m-MIBI-SPECT 25%, CT 30%, MRI 20%. Selectieve veneuze sampling van PTH heeft echter een sensitiviteit van 50% en een specificiteit van 89%. De daling in intra-operatief PTH was significant minder uitgesproken in patiënten bij wie hyperparathyreoïdie persisteerde in vergelijking tot patiënten die genezen waren na operatie (63 ± 26 vs $89 \pm 11\%$, $P=0.003$). Het risico op complicaties nam toe met elke volgende operatie: 20% na de eerste, 50% na de 2e en 67% na de 3e operatie.

Onze bevindingen van deze serie patiënten laten zien dat de behandeling van patiënten met persisterende hyperparathyreoïdie complex en uitdagend is. Elke heroperatie verlaagt de sensitiviteit van de lokalisatie studies om resterende hyperactieve bij schildklieren accuraat te lokaliseren en verhoogt het risico op complicaties, door verstoring en verlittekening van het chirurgische veld bij eerdere chirurgische interventies. In deze patiënten dient heroperatie zorgvuldig gepland te worden en chirurgische pogingen uitgesteld te worden totdat hyperactief weefsel duidelijk gelokaliseerd kan worden pre-operatief.

VIII. Conclusie

- De kans op persistenten van hyperparathyreoïdie is 7% en dat van recidiveren van hyperparathyreoïdie nul, na initiële operatie voor sporadische PHPT.
- De veel gebruikte, niet-invasieve Tc99m-MIBI-SPECT scan techniek heeft een lagere sensitiviteit in het geval van persistentende PHPT, en deze sensitiviteit is significant lager dan de sensitiviteit van de invasieve SVS techniek.
- Chronische hyperparathyreoïdie heeft een catabool effect op bot, wat zorgt voor mineraal onttrekking van bot. Patiënten met pre-operatieve radiologische tekenen van ernstig hyperparathyreoïdie geassocieerde botziekten lopen post-operatief het risico op het ontwikkelen van "hungry bone" syndroom, wat voorkomen zou kunnen worden door pre-operatieve behandeling met bisfosfonaten en actief vitamine D.
- PTH remt de productie van sclerostine en stimuleert de productie van FGF23, waarschijnlijk om het eigen effect van PTH en dat van $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ op bot tegen te gaan, waardoor nieuwe feedback mechanismen ontstaan.
- Patiënten met bijniercarcinoom hebben in tegenstelling tot patiënten met sporadische PHPT wel een kans op recidiverende PHPT. In deze patiënten, zijn verminderde CASR expressie, *HRPT2/CDC73* mutaties en globaal verlies van parafibromine expressie sterke negatieve determinanten van de ziektevrije overleving en overleving.
- Recente ontwikkelingen in de chirurgische en medicinale behandeling van patiënten met bijniercarcinoom hebben het mogelijk gemaakt een langere overleving te verzekeren voor deze patiënten, zelfs in patiënten met tumoren waarin 2 van de 3 negatieve prognostische factoren gevonden worden.

REFERENTIES

1. Calva-Cerqueira D, Smith BJ, Hostetler ML, Lal G, Menda Y, O'Doriso TM, Howe JR. Minimally invasive parathyroidectomy and preoperative MIBI scans: correlation of gland weight and preoperative PTH. *J Am Coll Surg* 2007;205(4 Suppl):S38-S44.
2. Palmer RM, Lokey JS. Is minimally invasive parathyroidectomy reasonable in the nonuniversity setting? *Am J Surg* 2006;192(6):865-868.
3. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdaal J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2002;236(5):543-551.
4. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, Udesky J et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3462-3470.
5. Hagstrom E, Lundgren E, Mallmin H, Rastad J, Hellman P. Positive effect of parathyroidectomy on bone mineral density in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Intern Med* 2006;259(2):191-198.
6. Nomura R, Sugimoto T, Tsukamoto T, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Yamaguchi T et al. Marked and sustained increase in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism; a six-year longitudinal study with or without parathyroidectomy in a Japanese population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60(3):335-342.
7. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999;341(17):1249-1255.
8. Talpos GB, Bone HG, III, Kleerekoper M, Phillips ER, Alam M, Honasoge M, Divine GW et al. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery* 2000;128(6):1013-1020.
9. Mihai R, Sadler GP. Pasieka's parathyroid symptoms scores correlate with SF-36 scores in patients undergoing surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2008;32(5):807-814.
10. Coker LH, Rorie K, Cantley L, Kirkland K, Stump D, Burbank N, Tembreull T et al. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann Surg* 2005;242(5):642-650.
11. Pasieka JL, Parsons LL. Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1998;22(6):513-518.
12. Adler JT, Sippel RS, Schaefer S, Chen H. Preserving function and quality of life after thyroid and parathyroid surgery. *Lancet Oncol* 2008;9(11):1069-1075.
13. Chiu B, Sturgeon C, Angelos P. What is the link between nonlocalizing sestamibi scans, multigland disease, and persistent hypercalcemia? A study of 401 consecutive patients undergoing parathyroidectomy. *Surgery* 2006;140(3):418-422.
14. Calva-Cerqueira D, Smith BJ, Hostetler ML, Lal G, Menda Y, O'Doriso TM, Howe JR. Minimally invasive parathyroidectomy and preoperative MIBI scans: correlation of gland weight and preoperative PTH. *J Am Coll Surg* 2007;205(4 Suppl):S38-S44.
15. Jones JM, Russell CF, Ferguson WR, Laird JD. Pre-operative sestamibi-technetium subtraction scintigraphy in primary hyperparathyroidism: experience with 156 consecutive patients. *Clin Radiol* 2001;56(7):556-559.
16. Palmer RM, Lokey JS. Is minimally invasive parathyroidectomy reasonable in the nonuniversity setting? *Am J Surg* 2006;192(6):865-868.
17. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdaal J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2002;236(5):543-551.
18. Westerdaal J, Bergenfelz A. Sestamibi scan-directed parathyroid surgery: potentially high failure rate without measurement of intraoperative parathyroid hormone. *World J Surg* 2004;28(11):1132-1138.

19. Moka D, Voth E, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H. Technetium 99m-MIBI-SPECT: A highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. *Surgery* 2000;128(1):29-35.
20. Goldstein RE, Billheimer D, Martin WH, Richards K. Sestamibi scanning and minimally invasive radioguided parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone measurement. *Ann Surg* 2003;237(5):722-730.
21. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002;235(5):665-670.
22. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC, Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132(3):359-372.
23. Westerdahl J, Bergenfelz A. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2007;246(6):976-980.
24. Simental A, Ferris RL. Reoperative parathyroidectomy. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41(6):1269-74, xii.
25. Shen W, Duren M, Morita E, Higgins C, Duh QY, Siperstein AE, Clark OH. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1996;131(8):861-867.
26. Hasse C, Sitter H, Brune M, Wollenteit I, Nies C, Rothmund M. Quality of life and patient satisfaction after reoperation for primary hyperparathyroidism: analysis of long-term results. *World J Surg* 2002;26(8):1029-1036.
27. Gough I. Reoperative parathyroid surgery: the importance of ectopic location and multigland disease. *ANZ J Surg* 2006;76(12):1048-1050.
28. Rotstein L, Irish J, Gullane P, Keller MA, Sniderman K. Reoperative parathyroidectomy in the era of localization technology. *Head Neck* 1998;20(6):535-539.
29. Chen CC, Skarulis MC, Fraker DL, Alexander R, Marx SJ, Spiegel AM. Technetium-99m-sestamibi imaging before reoperation for primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 1995;36(12):2186-2191.
30. Fayet P, Hoefel C, Fulla Y, Legmann P, Hazebroucq V, Luton JP, Chapuis Y et al. Technetium-99m sestamibi scintigraphy, magnetic resonance imaging and venous blood sampling in persistent and recurrent hyperparathyroidism. *Br J Radiol* 1997;70(833):459-464.
31. Dunlop DA, Papapoulos SE, Lodge RW, Fulton AJ, Kendall BE, O'Riordan JL. Parathyroid venous sampling: anatomic considerations and results in 95 patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Radiol* 1980;53(627):183-191.
32. Reidel MA, Schilling T, Graf S, Hinz U, Nawroth P, Buchler MW, Weber T. Localization of hyperfunctioning parathyroid glands by selective venous sampling in reoperation for primary or secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2006;140(6):907-913.
33. Mariette C, Pellissier L, Combemale F, Quievreux JL, Carnaille B, Proye C. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383(2):174-179.
34. Nilsson BE, Tisell LE, Jansson S, Zackrisson BF, Lindstedt G, Lundberg PA. Parathyroid localization by catheterization of large cervical and mediastinal veins to determine serum concentrations of intact parathyroid hormone. *World J Surg* 1994;18(4):605-610.
35. Jaskowiak N, Norton JA, Alexander HR, Doppman JL, Shawker T, Skarulis M, Marx S et al. A prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missed parathyroid adenoma. *Ann Surg* 1996;224(3):308-320.
36. Jones JJ, Brunaud L, Dowd CF, Duh QY, Morita E, Clark OH. Accuracy of selective venous sampling for intact parathyroid hormone in difficult patients with recurrent or persistent hyperparathyroidism. *Surgery* 2002;132(6):944-950.
37. Sugg SL, Fraker DL, Alexander R, Doppman JL, Miller DL, Chang R, Skarulis MC et al. Prospective evaluation of selective venous sampling for parathyroid hormone concentration in patients undergoing reoperations for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1993;114(6):1004-1009.
38. Yen TW, Wang TS, Doffek KM, Krzywda EA, Wilson SD. Reoperative parathyroidectomy: an algorithm for imaging and monitoring of intraoperative parathyroid hormone levels that results in a successful focused approach. *Surgery* 2008;144(4):611-619.

39. Estella E, Leong MS, Bennett I, Hartley L, Wetzig N, Archibald CA, Harper JS et al. Parathyroid hormone venous sampling prior to reoperation for primary hyperparathyroidism. *ANZ J Surg* 2003;73(10):800-805.
40. Satava RM, Jr., Beahrs OH, Scholz DA. Success rate of cervical exploration for hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1975;110(5):625-628.
41. Hessman O, Stalberg P, Sundin A, Garske U, Rudberg C, Eriksson LG, Hellman P et al. High success rate of parathyroid reoperation may be achieved with improved localization diagnosis. *World J Surg* 2008;32(5):774-781.
42. Clark OH, Okerlund MD, Moss AA, Stark D, Norman D, Newton TH, Duh QY et al. Localization studies in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *Surgery* 1985;98(6):1083-1094.
43. Hindie E, Ugur O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Urena P, Kettle A et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(7):1201-1216.
44. Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(1):1-19.
45. Huang JC, Sakata T, Pflieger LL, Bencsik M, Halloran BP, Bikle DD, Nissenson RA. PTH differentially regulates expression of RANKL and OPG. *J Bone Miner Res* 2004;19(2):235-244.
46. Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation. *Endocrinology* 1999;140(8):3552-3561.
47. Locklin RM, Khosla S, Turner RT, Riggs BL. Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. *J Cell Biochem* 2003;89(1):180-190.
48. Ma YL, Cain RL, Halladay DL, Yang X, Zeng Q, Miles RR, Chandrasekhar S et al. Catabolic effects of continuous human PTH (1--38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology* 2001;142(9):4047-4054.
49. Hamdy NA. Denosumab: RANKL inhibition in the management of bone loss. *Drugs Today (Barc)* 2008;44(1):7-21.
50. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004;292(4):490-495.
51. Udagawa N, Takahashi N, Yasuda H, Mizuno A, Itoh K, Ueno Y, Shinki T et al. Osteoprotegerin produced by osteoblasts is an important regulator in osteoclast development and function. *Endocrinology* 2000;141(9):3478-3484.
52. Fu Q, Jilka RL, Manolagas SC, O'Brien CA. Parathyroid hormone stimulates receptor activator of NFkappa B ligand and inhibits osteoprotegerin expression via protein kinase A activation of cAMP-response element-binding protein. *J Biol Chem* 2002;277(50):48868-48875.
53. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93(2):165-176.
54. Jimi E, Akiyama S, Tsurukai T, Okahashi N, Kobayashi K, Udagawa N, Nishihara T et al. Osteoclast differentiation factor acts as a multifunctional regulator in murine osteoclast differentiation and function. *J Immunol* 1999;163(1):434-442.
55. Stilgren LS, Rettmer E, Eriksen EF, Hegedus L, Beck-Nielsen H, Abrahamsen B. Skeletal changes in osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand mRNA levels in primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy and association with bone metabolism. *Bone* 2004;35(1):256-265.
56. Kudlacek S, Schneider B, Woloszczuk W, Pietschmann P, Willvonseder R. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. *Bone* 2003;32(6):681-686.
57. Nakagawa N, Kinoshita M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Yano K, Morinaga T et al. RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;253(2):395-400.
58. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinoshita M, Mochizuki S, Tomoyasu A et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(7):3597-3602.

59. Hamdy NA. Targeting the RANK/RANKL/OPG signaling pathway: a novel approach in the management of osteoporosis. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8(4):299-303.
60. Graal MB, Wolffenbuttel BH. Consequences of long-term hyperparathyroidism. *Neth J Med* 1998;53(1):37-42.
61. Natsui K, Tanaka K, Suda M, Yasoda A, Shigeno C, Konishi J, Nakao K. Oxyphil parathyroid adenoma associated with primary hyperparathyroidism and marked post-operative hungry bone syndrome. *Intern Med* 1996;35(7):545-549.
62. Zamboni WA, Folse R. Adenoma weight: a predictor of transient hypocalcemia after parathyroidectomy. *Am J Surg* 1986;152(6):611-615.
63. Falko JM, Bush CA, Tzagourmis M, Thomas FB. Case report. Congestive heart failure complicating the hungry bone syndrome. *Am J Med Sci* 1976;271(1):85-89.
64. Jones CT, Sellwood RA, Evanson JM. Symptomatic hypomagnesaemia after parathyroidectomy. *Br Med J* 1973;3(5876):391-392.
65. Ahuja MM, Chopra IJ. Coexistent hyperthyroidism and hyperparathyroidism. *Metabolism* 1968;17(10):854-866.
66. Davies DR, Friedman M. Complications after parathyroidectomy. Fractures from low calcium and magnesium convulsions. *J Bone Joint Surg Br* 1966;48(1):117-126.
67. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med* 1988;84(4):654-660.
68. Brossard JH, Garon J, Lepage R, Gascon-Barre M, D'Amour P. Inhibition of 1,25(OH)₂D production by hypercalcemia in osteitis fibrosa cystica: influence on parathyroid hormone secretion and hungry bone disease. *Bone Miner* 1993;23(1):15-26.
69. Boyle IT, Fogelman I, Boyce B, Thomson JE, Beastall GH, McIntosh WB, McLennan I. 1 α -hydroxyvitamin D₃ in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7 Suppl:215s-222s.:215s-222s.
70. Kumar A, Ralston SH. Bisphosphonates prevent the hungry bone syndrome. *Nephron* 1996;74(4):729.
71. Malabu UH, Founda MA. Primary hyperparathyroidism in Saudi Arabia: a review of 46 cases. *Med J Malaysia* 2007;62(5):394-397.
72. Lee IT, Sheu WH, Tu ST, Kuo SW, Pei D. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 2006;24(3):255-258.
73. Galitzer H, Ben-Dov I, Lavi-Moshayoff V, Naveh-Many T, Silver J. Fibroblast growth factor 23 acts on the parathyroid to decrease parathyroid hormone secretion. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2008;17(4):363-367.
74. Bellido T, Ali AA, Gubrij I, Plotkin LI, Fu Q, O'Brien CA, Manolagas SC et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology* 2005;146(11):4577-4583.
75. Keller H, Kneissel M. SOST is a target gene for PTH in bone. *Bone* 2005;37(2):148-158.
76. O'Brien CA, Plotkin LI, Galli C, Goellner JJ, Gortazar AR, Allen MR, Robling AG et al. Control of bone mass and remodeling by PTH receptor signaling in osteocytes. *PLoS One* 2008;3(8):e2942.
77. Silvestrini G, Ballanti P, Leopizzi M, Sebastiani M, Berni S, Di VM, Bonucci E. Effects of intermittent parathyroid hormone (PTH) administration on SOST mRNA and protein in rat bone. *J Mol Histol* 2007;38(4):261-269.
78. van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, van dW-P, de WE, Karperien M, Hamersma H et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med* 2004;199(6):805-814.
79. Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, Harris SE et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2005;280(20):19883-19887.
80. Ellies DL, Viviano B, McCarthy J, Rey JP, Itasaki N, Saunders S, Krumlauf R. Bone density ligand, Sclerostin, directly interacts with LRP5 but not LRP5G171V to modulate Wnt activity. *J Bone Miner Res* 2006;21(11):1738-1749.
81. Rhee Y, Farrow E, Lee R, Bivi N, Lazcano V, Plotkin L, White K et al. FGF23 expression is upregulated by PTH receptor activation in osteocytes in vitro and in vivo: a parathyroid-bone link influencing the endocrine function of osteocytes. *J Bone Miner Res* 2009;24(S1).

82. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Many T. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2010.
83. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *The Journal of Clinical Investigation* 2008;118(12):3820-3828.
84. Liu S, Gupta A, Quarles LD. Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone-kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2007;16(4):329-335.
85. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004;19(3):429-435.
86. Yamashita H, Yamashita T, Miyamoto M, Shigematsu T, Kazama JJ, Shimada T, Yamazaki Y et al. Fibroblast growth factor (FGF)-23 in patients with primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2004;151(1):55-60.
87. Kobayashi K, Imanishi Y, Miyauchi A, Onoda N, Kawata T, Tahara H, Goto H et al. Regulation of plasma fibroblast growth factor 23 by calcium in primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2006;154(1):93-99.
88. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):485-493.
89. Shane E, Bilezikian JP. Parathyroid carcinoma: a review of 62 patients. *Endocr Rev* 1982;3(2):218-226.
90. Wynne AG, van HJ, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(4):197-205.
91. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer* 1973;31(3):600-605.
92. August DA, Flynn SD, Jones MA, Bagwell CB, Kinder BK. Parathyroid carcinoma: the relationship of nuclear DNA content to clinical outcome. *Surgery* 1993;113(3):290-296.
93. Chow E, Tsang RW, Brierley JD, Filice S. Parathyroid carcinoma--the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(3):569-572.
94. Artinyan A, Guzman E, Maghami E, Al-Sayed M, D'Apuzzo M, Wagman L, Kim J. Metastatic parathyroid carcinoma to the liver treated with radiofrequency ablation and transcatheter arterial embolization. *J Clin Oncol* 2008;26(24):4039-4041.
95. Iguchi T, Yasui K, Hiraki T, Gobara H, Mimura H, Sato S, Fujiwara H et al. Radiofrequency ablation of functioning lung metastases from parathyroid carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19(3):462-464.
96. Tochio M, Takaki H, Yamakado K, Uraki J, Kashima M, Nakatsuka A, Takao M et al. A case report of 20 lung radiofrequency ablation sessions for 50 lung metastases from parathyroid carcinoma causing hyperparathyroidism. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(3):657-659.
97. Hiraki T, Sakurai J, Tsuda T, Gobara H, Sano Y, Mukai T, Hase S et al. Risk factors for local progression after percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors: evaluation based on a preliminary review of 342 tumors. *Cancer* 2006;107(12):2873-2880.
98. Kebebew E. Parathyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2(4):347-354.
99. Kebebew E, Arici C, Duh QY, Clark OH. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Arch Surg* 2001;136(8):878-885.
100. Betea D, Bradwell AR, Harvey TC, Mead GP, Schmidt-Gayk H, Ghayee B, Daly AF et al. Hormonal and biochemical normalization and tumor shrinkage induced by anti-parathyroid hormone immunotherapy in a patient with metastatic parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3413-3420.
101. Bradwell AR, Harvey TC. Control of hypercalcaemia of parathyroid carcinoma by immunisation. *Lancet* 1999;353(9150):370-373.
102. Horie I, Ando T, Inokuchi N, Mihara Y, Miura S, Imaizumi M, Usa T et al. First Japanese Patient Treated with Parathyroid Hormone Peptide Immunization for Refractory Hypercalcemia Caused by Metastatic Parathyroid Carcinoma. *Endocr J* 2010.
103. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Bailey-Wilson J, Simonds WF et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet* 2002;32(4):676-680.

104. Tan MH, Morrison C, Wang P, Yang X, Haven CJ, Zhang C, Zhao P et al. Loss of parafibrin immunoreactivity is a distinguishing feature of parathyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(19):6629-6637.
105. Iacobone M, Masi G, Barzon L, Porzionato A, Macchi V, Ciarleglio FA, Palu G et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: a report of three large kindred. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394(5):817-825.
106. Marx SJ, Simonds WF, Agarwal SK, Burns AL, Weinstein LS, Cochran C, Skarulis MC et al. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expressions and special managements. *J Bone Miner Res* 2002;17 Suppl 2:N37-N43.
107. Haven CJ, Howell VM, Eilers PH, Dunne R, Takahashi M, van PM, Furge K et al. Gene expression of parathyroid tumors: molecular subclassification and identification of the potential malignant phenotype. *Cancer Res* 2004;64(20):7405-7411.
108. Haven CJ, van PM, Tan MH, Teh BT, Fleuren GJ, van WT, Morreau H. Identification of MEN1 and HRPT2 somatic mutations in paraffin-embedded (sporadic) parathyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67(3):370-376.
109. Haven CJ, van PM, Karperien M, Fleuren GJ, Morreau H. Differential expression of the calcium sensing receptor and combined loss of chromosomes 1q and 11q in parathyroid carcinoma. *J Pathol* 2004;202(1):86-94.

