

Hiperkalcemia jest jednym z najczęstszych zagrażających życiu powikłań metabolicznych w przebiegu choroby nowotworowej. Występuje ona u ok. 10–20 proc. wszystkich chorych z nowotworem złośliwym. Hiperkalcemia jest najczęściej związana ze szpiczakiem mnogim, rakiem płaskonabłonkowym płuca i rakiem piersi. Białko podobne do parathormonu (PTH-RP) jest silnym mediatorem hiperkalcemii. Małe ilości PTH-RP wytwarzane w normalnych tkankach działają lokalnie w charakterze cytokiny. Jeżeli PTH-RP jest produkowany w dużych ilościach przez tkankę nowotworową, to dostaje się on do krążenia ogólnego i działa jak klasyczny hormon. Zidentyfikowano wiele innych czynników humoralnych, które są silnymi stymulatorami resorpcji kości i rozwoju hiperkalcemii w przebiegu poszczególnych nowotworów. Transformujące czynniki wzrostu (TGFs) działają autokrynnie w wielu nowotworach oraz regulują przebudowę tkanki kostnej. Aktywne metabolity witaminy D mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju hiperkalcemii, towarzyszącej chłoniakom i szpiczakowi. Również prostaglandyny mogą mieć duże znaczenie w stymulacji resorpcji kości. Interleukina-6 działa jako autokrynnny czynnik wzrostu w szpiczaku, ponadto może być związana z rozwojem hiperkalcemii w przebiegu raka nerki. Dane doświadczalne i kliniczne sugerują, że ligand receptora aktywującego czynnik transkrypcyjny NF-kappaB (RANKL) może być ważnym czynnikiem odpowiedzialnym za niszczenie tkanki kostnej i hiperkalcemię u chorych ze szpiczakiem. Pacjenci z rozwijającą się hiperkalcemią najczęściej skarżą się na zmęczenie, senność, zaparcie, nudności oraz oddawanie dużych ilości moczu. Intensywne nawodnienie przy pomocy dożylnych wlewołów fizjologicznego roztworu NaCl jest bardzo użyteczne jako wstępny etap leczenia hiperkalcemii. Stosowanie furosemidu powinno być ogra-

# Hiperkalcemia w chorobie nowotworowej

– patofizjologia, diagnostyka, leczenie

*Hypercalcemia in malignant disease*

– *pathophysiology, diagnosis and treatment*

Wojciech Z. Pawlak<sup>1</sup>, Marlena Wawrocka-Pawlak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa; <sup>2</sup>Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej, Akademia Medyczna, Warszawa

Jako powikłanie choroby nowotworowej hiperkalcemia została opisana po raz pierwszy w roku 1924 przez Zondeka i wsp. [1], natomiast w roku 1936 Gutman i wsp. opublikowali wyniki pierwszej analizy dużej serii przypadków [2]. Hiperkalcemia jest – obok kacheksji – najczęstszym powikłaniem metabolicznym w przebiegu choroby nowotworowej. Częstość hiperkalcemii jest oceniana na 10–20 proc. wszystkich chorych z rozpoznanym nowotworem złośliwym. Z kolei nowotwór jest najczęstszą przyczyną hiperkalcemii spotykanej w praktyce klinicznej. Niektóre nowotwory wykazują szczególną predylekcję do rozwoju hiperkalcemii. Najczęstszy nowotwór pierwotny rozwijający się w układzie kostnym, czyli szpiczak mnogi, jest powikłany rozwojem hiperkalcemii w 20–40 proc. przypadków [3]. Inny nowotwór wywodzący się z komórek układu odpornościowego, któremu w ponad 50 proc. przypadków towarzyszy hiperkalcemia, to chłoniak T-komórkowy indukowany retrowirusem typu C [4]. Spośród guzów litych hiperkalcemia najczęściej widać przebieg raka piersi (z częstością zbliżoną do stwierdzanej w szpiczaku), niedrobnokomórkowego raka płuca (ok. 10 proc. przypadków) i raka nerki [5–7]. Co ciekawe, zarówno rak prostaty, jak

i drobnokomórkowy rak płuca rzadko są przyczyną hiperkalcemii, chociaż należą do nowotworów najczęściej przerzutujących do kości. Również rak jelita grubego, który jest jednym z czterech najczęstszych nowotworów złośliwych, rzadko jest wiązany z rozwojem hiperkalcemii.

## GOSPODARKA WAPNIOWA ORGANIZMU

Obecność przerzutów nowotworowych w układzie kostnym nie jest warunkiem koniecznym do rozwoju hiperkalcemii w przebiegu nowotworu złośliwego. Jednakże kości są głównym źródłem nadmiarowego wapnia obecnego we krwi obwodowej. Zwiększone wchłanianie zwrotne tego pierwiastka w cewkach nerkowych odgrywa w tym przypadku znacznie mniejszą rolę.

Organizm dorosłego człowieka zawiera ok. 1 kg wapnia. Z tej ilości 99 proc. jest zmagazynowane w tkance kostnej. Pula wapnia kostnego jest bardzo stabilna – jedynie ok. 500 mg/d podlega wymianie z płynem zewnątrzkomórkowym (jest to tzw. pula wapnia łatwo wymienialnego). Pozostały wapń zgromadzony w kościach tworzy tzw. pulę niewymienialną o bardzo wolnym obrocie – wymiana połowy wapnia z tej puli u osoby dorosłej trwa przez ok. 4 la-

niczone do chorych prawidłowo nawodnionych lub przewodnionych, u których bilans wodny jest zrównoważony. Dwufosfoniany są lekami najczęściej używanymi w leczeniu hiperkalcemii. Wlew dożylny 4 mg kwasu zoledronowego jest bardziej skuteczny od infuzji pamidronianu.

Słowa kluczowe: hiperkalcemia, rak, nowotwór, diagnostyka, leczenie, dwufosfoniany.

ta [8]. Wapń obecny w surowicy krwi tworzy 2 podstawowe frakcje:

- ▶ wapń przesączalny, który stanowi ok. 60 proc. całkowitej ilości zgromadzonej w osoczu, oraz
- ▶ wapń nieprzesączalny, który stanowi pozostałe 40 proc.

Z kolei frakcja wapnia przesączalnego dzieli się na:

- ▶ wapń zjonizowany – ok. 50 proc. wapnia w surowicy, oraz
- ▶ wapń kompleksowy, czyli związany z innymi jonami, głównie fosforanowymi, cytrynianowymi i dwuwęglanowymi – ok. 10 proc. wapnia w surowicy.

Natomiast pulę wapnia nieprzesączalnego tworzy wapń związany z białkami, przy czym ponad 80 proc. z tej puli jest związane z albuminami [9].

Ze względu na silne powinowactwo wapnia do albumin jego stężenie we krwi podlega bardzo istotnym wahaniom, zależnie od ilości białek wiążących. Zatem w przypadku znacznej hipoalbuminemii pozornie niskie stężenie wapnia w surowicy może oznaczać coś zupełnie przeciwnego. W celu uniknięcia błędnych decyzji terapeutycznych w każdym przypadku współistnienia zaburzeń gospodarki białkowej należy obliczyć tzw. skorygowane stężenie wapnia [10]. Do tego celu można użyć następującego wzoru:

$$\begin{aligned} \text{skorygowane stężenie wapnia (mg/dl)} &= \\ &= \text{zmierzone stężenie wapnia (mg/dl)} - \\ &- \text{stężenie albumin (g/dl)} + 4,0 \end{aligned}$$

Dopiero tak przeliczone stężenie wapnia może stanowić podstawę do ewentualnego rozpoznania hiperkalcemii w przypadku współistnienia hipoalbuminemii.

Homeostaza wapniowa jest utrzymywana dzięki precyzyjnemu współdziałaniu trzech głównych regulatorów: parathormonu (PTH), kalcytoniny i 1,25-dihydroksycholekalcyferolu [1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]. Każda z wymienionych substancji ma ściśle określone

miejsce i charakter działania. PTH jest głównym stymulatorem resorpcji tkanki kostnej i przemieszczania wapnia do płynu zewnątrzkomórkowego [11]. Głównym antagonistą PTH jest w tym przypadku kalcytonina. Ponadto PTH zwiększa resorpcję zwrotną wapnia w cewkach nerkowych – to działanie jest również antagonizowane przez kalcytoninę [12]. PTH jest również głównym stymulatorem syntezy 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, który zwiększa wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego, nasila resorpcję tkanki kostnej oraz ułatwia wchłanianie zwrotne wapnia w cewkach nerkowych (ryc.).

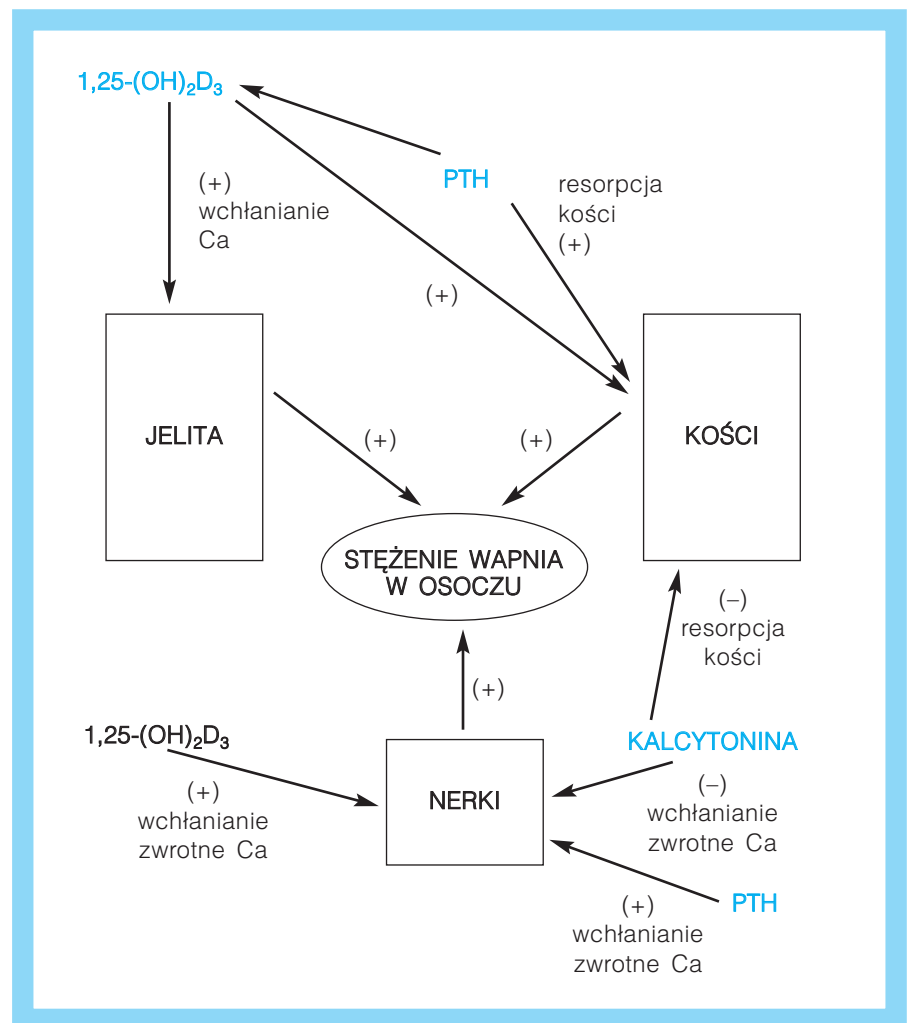
Układ kostny jest magazynem wapnia zużywanego na potrzeby ogólnoustrojowe, zatem regulacja wymiany tego pierwiastka między substancją mineralną szkieletu a płynem zewnątrzkomórkowym jest kluczowa dla utrzymania homeostazy wapniowej. Regulacja stężenia wapnia we krwi jest ściśle związana z procesem przebudowy wewnętrznej tkanki kostnej (ang. *bone remodeling*). Proces ten polega na cyklicznej resorpcji (zwanej osteolizą) i odtwarzaniu (zwanym osteogenezą) tkanki kostnej. Za osteolizę są odpowiedzialne osteoklasty, natomiast osteoblasty spełniają zadania komórek kościotwórczych. Stymulacja osteoklastów prowadzi do wzrostu resorpcji substancji mineralnej kości, co powoduje zwiększenie stężenia wapnia w płynie zewnątrzkomórkowym i wtórnie we krwi. Najsilniejszym hormonalnym stymulatorem osteoklastów jest PTH [13–15].

## PATOFIZJOLOGIA HIPERKALCEMII

Zwiększenie resorpcji tkanki kostnej jest główną przyczyną rozwoju hiperkalcemii u chorych z nowotworami złośliwymi. W niektórych przypadkach, szczególnie w przebiegu szpiczaka oraz innych chorób limfoproliferacyjnych, istotne znaczenie ma zaburzenie funkcji nerek w zakresie regulacji gospodarki wapniowej. Jak wspomniano powyżej, obecność przerzutów do kości nie

Hypercalcemia is one of the most common life-threatening metabolic complications in patients with cancer. It occurs in approximately 10 to 20 percent of patients with malignant disease. Hypercalcemia is most commonly seen in association with multiple myeloma, squamous carcinoma of the bronchus, and breast cancer. Parathyroid hormone-related protein (PTH-RP) is a potent mediator of hypercalcemia. Small amounts of PTH-RP produced by normal tissues act locally as cytokines. When produced in large amounts by cancers, PTH-RP circulates in blood in sufficiently large amounts to act as classic hormones. A number of other soluble factors have been isolated that are potent inducers of bone resorption and hypercalcemia in particular cancers. Transforming growth factors (TGFs) are released in an autocrine manner by many cancer cells and regulate bone resorption and formation of normal bone. Active metabolites of vitamin D may be involved in the development of hypercalcemia in patients with lymphoma and myeloma. Prostaglandins may have an important role in cancer-related osteolysis. Interleukin-6 acts as an autocrine growth factor in myeloma, and may be associated with hypercalcemia in kidney cancer. Experimental and clinical data suggest that a receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) may be an important factor mediating the bone destruction and hypercalcemia in patients with myeloma. In patients with evolving hypercalcemia, fatigue, lethargy, constipation, nausea, and polyuria are the most common initial complaints. Volume expansion with normal saline is a useful first treatment of hypercalcemia. The use of furosemide should be restricted to balancing fluid intake and urinary output in patients who have been fully rehydrated. Bisphosphonates have become the most commonly used drugs in the treatment of hypercalcemia. Intravenous infusion of 4 mg of zoledronic acid is more effective than infusion of pamidronate.

**Key words:** hypercalcemia, cancer, malignant disease, diagnosis, treatment, bisphosphonates



**Ryc. Regulacja stężenia wapnia we krwi obwodowej.**

**PTH** – parathormon; **1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>** – 1,25-dihydroksycholekalcyferol; (+) – działanie prowadzące do zwiększenia stężenia wapnia w osoczu; (-) – działanie prowadzące do zmniejszenia stężenia wapnia w osoczu.

jest warunkiem koniecznym do wystąpienia hiperkalcemii. Dzieje się tak, ponieważ stymulatory osteolizy są wytwarzane w dużych ilościach przez guz zlokalizowany poza układem kostnym. Następnie stężenie tych substancji w płynach ustrojowych jest na tyle duże, że działają one w całym organizmie, w tym również w obrębie układu kostnego.

U chorych z nowotworami złośliwymi – podobnie jak w warunkach przebudowy tkanki kostnej u ludzi zdrowych – komórkami odpowiedzialnymi za resorpcję kości są osteoklasty. Dotychczas zidentyfikowano kilkadziesiąt związków biologicznie czynnych, które bezpośrednio lub pośrednio stymulują czynność osteoklastów – najważniejsze spośród nich wymieniono w tab. 1. Kilka substancji zasługuje na szczególną uwagę w kontekście patome-

chanizmów odpowiedzialnych za rozwój hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej.

### Białko podobne do parathormonu

Wyniki badań laboratoryjnych przeprowadzanych u chorych z hiperkalcemią w przebiegu choroby nowotworowej sugerują, że głównym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój tego stanu klinicznego jest nadmierna produkcja PTH. U wielu pacjentów stwierdza się hipofosfatemię, fosfaturię, zwiększone wchłanianie zwrotne wapnia w cewkach nerkowych oraz zwiększone wytwarzanie cyklicznego monofosforanu adenozy (cAMP) przez nerki. Wymienione objawy są charakterystyczne dla nadczynności przytarczyc. Jako próbę wyjaśnienia takiego stanu rzeczy wysunięto

**Tab. 1. Najważniejsze endogenne związki biologicznie czynne stymulujące osteoklasty**

– PARATHORMON (PTH)
– BIAŁKO PODOBNE DO PARATHORMONU (PTHrP)
– 1,25-DIHYDROKSYCHOLEKALCYFEROL [1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> ]
– LIGAND RECEPTORA AKTYWUJĄCEGO CZYNNIK TRANSKRYPCYJNY NF-κB (RANKL)
– PŁYTKOWOPOCHODNY CZYNNIK WZROSTU (PDGF)
– CZYNNIK WZROSTU HEPATOCYTÓW (HGF)
– TRANSFORMUJĄCY CZYNNIK WZROSTU-ALFA (TGF-α)
– INSULINOPODOBNY CZYNNIK WZROSTU-IV (IGF-IV)
– BIAŁKO ZAPALNE MAKROFAGÓW (MIP-1alfa)
– CZYNNIKI MARTWICY NOWOTWORÓW (TNF)
– INTERLEUKINA-1, -3, -6, -11, -18
– M-CSF i GM-CSF
– METALOPROTEINAZY (MMP1, MMP2, MMP9)
– PROSTAGLANDYNY
– GLIKOKORTYKOIDY
– HORMONY TARCZYCY

hipotezę o rozwoju rzekomej nadczynności przytarczyc u chorych z nowotworami złośliwymi [16]. Kluczowym elementem tej hipotezy była ektopowa produkcja dużych ilości PTH przez komórki nowotworowe. Późniejsze badania zaprzeczyły istotnej roli PTH w rozwoju hiperkalcemii indukowanej przez nowotwór. Przede wszystkim okazało się – wbrew wcześniejszym doniesieniom [16] – że ekspresja PTH jest rzadko obecna w komórkach nowotworów wywodzących się spoza przytarczyc [17]. Oznaczanie mRNA dla PTH dawało zwykle wynik ujemny, w przeciwieństwie do wcześniejszych badań, w których przy pomocy metod immunoenzymatycznych wykrywano obecność białka.

Hipoteza zakładająca istnienie rzekomej nadczynności przytarczyc u chorych z hiperkalcemią indukowaną przez nowotwór została odrzucona. Przez 5 lat trwały poszukiwania alternatywnego rozwiązania problemu. Odpowiedź nadeszła w roku 1987, gdy trzy zespoły badawcze niemal równocześnie doniosły o wykryciu hormonu polipeptydowego, produkowanego przez guzy nowo-

tworowe wywołujące hiperkalcemię [18–20]. Wykryta substancja okazała się być znanym już wcześniej białkiem podobnym do parathormonu (ang. *parathyroid hormone-related protein*, PTHrP). (Uwaga w sprawie nazewnictwa: dosłowne tłumaczenie nazwy angielskiej daje w tym przypadku nazwę *białko odpowiadające parathormonowi*. Termin ten bardzo ściśle oddaje biologiczne właściwości PTHrP jako substancji homologicznej w odniesieniu do PTH. Jednakże zaproponowana nazwa *białko podobne do parathormonu* wydaje się być bardziej estetyczna, przy zachowaniu znaczenia nazwy angielskiej.) Dalsze badania pozwoliły na szczegółowe poznanie budowy oraz czynności PTHrP – od sekwencji i lokalizacji genu do wiązania się białka z receptorem [21–23]. Oba białka są kodowane przez odrębne geny. Gen kodujący PTH jest obecny w obrębie chromosomu 11, podczas gdy gen dla PTHrP zlokalizowano na chromosomie 12. Zasadnicze podobieństwo PTHrP i PTH polega na 70-procentowej homologii odcinka NH<sub>2</sub>-końcowego – 8 spośród 13 początkowych aminokwasów jest identycznych

w obu cząsteczkach. Co więcej, homologia ta ma kluczowe znaczenie dla funkcji PTHrP, ponieważ odcinek NH<sub>2</sub>-końcowy jest w tym przypadku odpowiedzialny za wiązanie się zarówno PTH, jak i PTHrP ze swoistym receptorem dla PTH.

Badania przeprowadzone u chorych z hiperkalcemią towarzyszącą chorobie nowotworowej potwierdziły kluczową rolę PTHrP w indukowaniu zwiększonego stężenia wapnia. Podwyższone stężenie PTHrP we krwi obwodowej wykrywano u 30–55 proc. chorych z hiperkalcemią towarzyszącą guzom litym [24–29]. Jednocześnie wykazano, że PTHrP nie odgrywa istotnej roli w indukowaniu hiperkalcemii w przebiegu szpiczaka i innych chorób limfoproliferacyjnych.

Wykrycie ekspresji PTHrP w tkankach prawidłowych miało kluczowe znaczenie dla zrozumienia sposobu, w jaki wywiera ono wpływ na czynność osteoklastów nawet w przypadku braku przerzutów do kości. W normalnych warunkach PTHrP jest wykrywany m.in. w mózgu, mięśniówce przedsionków serca, nerkach, pęcherzu moczowym, macicy, skórze i przytarczycach [30–33]. Ponadto wysoka ekspresja PTHrP została wykryta w prawidłowej tkance gruczołu sutkowego [34]. Fizjologiczna rola PTHrP polega na regulacji wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia i w tym zakresie nie różni się od funkcji pełnionej przez PTH. Wiele danych wskazuje na istotne znaczenie ekspresji PTHrP w takich procesach fizjologicznych, jak laktacja, rozwój układu sercowo-naczyniowego, regulacja kurczliwości mięśni gładkich naczyń krwionośnych, utrzymywanie prawidłowego ciśnienia tętniczego, czy też wydalanie moczu [35–37]. Jednakże w normalnych warunkach PTHrP działa miejscowo w sposób auto- lub parakryny i osiąga jedynie śladowe stężenie we krwi obwodowej. Natomiast w przypadku nadekspresji w tkance nowotworowej PTHrP dostaje się w dużych ilościach do krążenia i wykazuje odległe działanie endokryne. Ponieważ PTHrP wiąże się

z receptorami dla PTH, a także pobudzenie receptorów przez oba związki wywiera ten sam wpływ na metabolizm komórkowy, działanie PTHrP na układ kostny jest tożsame z działaniem PTH. Przypadki, w których hiperkalcemia towarzysząca chorobie nowotworowej jest indukowana przez nadmiar *prawdziwego* PTH są niezwykle rzadkie – wyjątek stanowi jedynie rak przytarczyc.

Istnieje co najmniej jedna dobrze udokumentowana praca, która opisuje indukcję ekspresji PTHrP przez zmiany genetyczne immanentnie związane z rozwojem nowotworu złośliwego. Okazało się, że transformacja nowotworowa komórek dokonana poprzez wprowadzenie kopii onkogenów Ha-ras lub *v-src* pociąga za sobą bardzo duże zwiększenie ekspresji PTHrP [38]. A zatem gen kodujący PTHrP jest celem dla działania białek kodowanych przez przynajmniej niektóre onkogeny, co wyjaśnia jego nadekspresję w komórkach nowotworowych.

## Pochodne witaminy D

1,25-dihydroksycholekalcyferol [1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] jest główną biologicznie czynną pochodną witaminy D, która odgrywa istotną rolę w regulacji gospodarki wapniowej. Część przypadków hiperkalcemii rozwijających się w przebiegu choroby nowotworowej może być wyjaśniona poprzez stwierdzenie zaburzeń w funkcjonowaniu szlaków metabolicznych kontrolowanych przez 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Dotyczy to szczególnie pacjentów z białaczką T-komórkową indukowaną wirusem HTLV typu C, oraz chorych ze szpiczakiem, ziarnicą złośliwą lub chłoniakami niezłośliwymi. U większości chorych z wymienionymi nowotworami i towarzyszącą im hiperkalcemią wykrywano zwiększone stężenie 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> we krwi obwodowej [39–44]. Bardzo ciekawa jest kazuistyczna obserwacja opublikowana przez Heliksona i wsp. [45]. U chorego z dużym guzem wywodzącym się z komórek plazmatycznych rozwinęła się hiperkalcemia. W badaniach labo-

ratoryjnych stwierdzono wysokie stężenie 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> we krwi obwodowej. Ponadto wykazano, że komórki guza miały zdolność przekształcania 25-hydroksycholekalcyferolu w 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

## Cytokiny

Szereg substancji regulujących wymianę wapnia pomiędzy tkanką kostną i płynem zewnątrzkomórkowym należy do cytokin. Stymulacja osteolizy przez cytokiny jest prawdopodobnie głównym mechanizmem rozwoju hiperkalcemii w tych przypadkach chorób nowotworowych, w których nie stwierdza się istotnych zaburzeń w zakresie układu PTH-kalcytonina-1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Dotyczy to przede wszystkim przypadków z obecnością przerzutów do kości. Wydaje się, że krążące cytokiny odgrywają niewielką rolę w powstawaniu hiperkalcemii – chodzi tu głównie o działanie auto- i parakryne w obrębie samej tkanki kostnej.

Szczególne role jest przypisywana transformującym czynnikom wzrostu (TGFs). Z jednej strony dwa związki należące do tej rodziny mają przeciwny wpływ na tkankę kostną. Podczas gdy TGF- $\alpha$  stymuluje resorpcję kości, TGF- $\beta$  reguluje wzrost i różnicowanie osteoblastów, przez co indukuje kościotworzenie [46, 47]. Z drugiej strony duże ilości TGFs są zdeponowane w substancji pozakomórkowej tkanki kostnej. Podczas osteolizy dochodzi do uwolnienia tego depozytu. TGFs są silnymi stymulatorami wzrostu komórek nowotworowych, które z kolei produkują duże ilości czynników stymulujących osteolizę, przede wszystkim PTHrP oraz interleukin (IL-1, IL-6, IL-11). Zjawisko dodatniego sprzężenia zwrotnego pomiędzy komórkami nowotworowymi i osteoklastami stanowi podstawę hipotezy  *błędnego koła*, która ma wyjaśnić kluczowe mechanizmy zaangażowane w powstawanie i rozwój przerzutów nowotworowych do kości [48]. Kluczowe znaczenie w tej hipotezie przypisuje się właśnie TGFs.

Od pewnego czasu duże znaczenie w resorpcji tkanki kostnej i wtró-

nym rozwoju hiperkalcemii przypisuje się interleukinie-6 (IL-6). W badaniach *in vitro* wykazano, że cytokina ta posiada właściwości indukowania resorpcji tkanki kostnej [49]. Z kolei hiperkalcemia indukowana przez IL-6 jest znoszona poprzez podanie przeciwciał anti-IL-6 [50]. Ponieważ IL-6 działa jako autokryny czynnik wzrostu plazmacytów, przypisuje się jej szczególną rolę w patogenezie hiperkalcemii w przebiegu szpiczaka [51], choć może ona odgrywać ważną rolę również w patogenezie hiperkalcemii w przebiegu raka nerki [52]. Plazmocyty produkują duże ilości IL-6, która obok działania autokrynnego stymuluje ekspresję liganda receptora aktywowującego NF- $\kappa$ B (RANKL). Ligand ten, należący do rodziny czynników martwicy nowotworów (TNF), występuje na powierzchni osteoblastów i komórek podścieliska szpiku kostnego [53]. Jego receptor (RANK) jest obecny na powierzchni osteoklastów. Pobudzenie tego receptora powoduje ekspresję czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B, który z kolei aktywuje geny odpowiedzialne za stymulację czynności kościogubnej osteoklastów [54]. Układ RANKL/RANK jest pośrednikiem w osteolitycznym działaniu nie tylko IL-6, ale również innych związków biologicznie czynnych stymulujących resorpcję tkanki kostnej [53, 55]. Naturalnym regulatorem aktywności RANKL i jego wiązania się z RANK jest osteoprotegeryna (OPG), która podobnie jak RANK należy do nadrodziny receptorów TNF [56, 57]. OPG występuje w postaci rozpuszczalnej w płynie zewnątrzkomórkowym i pełni rolę pułapkowego receptora RANKL. Związanie się OPG z RANKL uniemożliwia temu ligandowi interakcję z RANK obecnym na osteoklastach. Badania prowadzone na myszach transgenicznym wykazały, że nadekspresja OPG jest przyczyną ciężkiej osteopetrozy (skutek zahamowania resorpcji tkanki kostnej i przesunięcia równowagi w kierunku kościotworzenia), podczas gdy brak ekspresji OPG powoduje osteopenię jako skutek nasilonej osteolizy [58].

**Tab. 2. Objawy kliniczne hiperkalcemii**

1. Objawy ogólne: osłabienie i uczucie zmęczenia, odwodnienie, utrata wagi ciała, świąd.
2. Objawy nerkowe: poliuria z towarzyszącą polidypsją, hipostenuria, hiperkalciuria, hiperkaliuria, objawy niewydolności nerek.
3. Objawy ze strony przewodu pokarmowego: brak apetytu, nudności, wymioty, gorzki lub metaliczny smak w ustach, dysfagia, zaparcie, objawy niedrożności.
4. Objawy ze strony układu krążenia: tachykardia i inne zaburzenia rytmu, wydłużenie odcinka PR, skrócenie odcinka QT oraz szeroki załamek T w elektrokardiogramie.
5. Objawy ze strony układu nerwowego: bóle głowy, zaburzenia orientacji, spowolnienie psychoruchowe, osłabienie odruchów, sennaść, śpiączka.

### Prostaglandyny

Prostaglandyny są metabolitami kwasu arachidonowego, powstającymi w reakcji katalizowanej przez cyklooksygenazę. W badaniach *in vitro* wykazano, że prostaglandyny typu E (PGE) są silnym stymulatorem resorpcji kości [59]. Jednakże badania kliniczne wykazały, że stężenie PGE obserwowane we krwi obwodowej pacjentów z hiperkalcemią indukowaną przez nowotwór jest zbyt małe, żeby wyjaśnić zwiększoną osteolizę [60]. Ponadto inhibitory cyklooksygenazy (pod postacią niesteroidowych leków przeciwzapalnych) rzadko powodują obniżenie stężenia wapnia u chorych z hiperkalcemią [59, 61]. Zatem uzasadnione jest stwierdzenie, że co prawda prostaglandyny (szczególnie PGE) mogą pełnić rolę silnych stymulatorów osteolizy, ale działanie to występuje tylko lokalnie w przypadku obecności przerzutów osteolitycznych w układzie kostnym [62].

### DIAGNOSTYKA HIPERKALCEMII

Rozpoznanie hiperkalcemii jako stanu charakteryzującego się zwiększonym stężeniem wapnia we krwi obwodowej nie nastręcza trudności, pod warunkiem uwzględnienia ewentualnych zaburzeń gospodarki białkowej. W tych przypadkach konieczna jest korekcja zmierzzonego stężenia wapnia, uwzględniająca aktualne stężenie albumin. Natomiast najtrudniejszym etapem w diagnostyce hiperkalcemii jest powzięcie podejrze-

nia, że doszło do jej rozwoju. Prawdą jest, że hiperkalcemia ma bogatą symptomatologię (tab. 2.). Niestety, znakomita większość objawów jest niespecyficzna i nie ukierunkowuje rozpoznania. U chorych z rozpoznaną chorobą nowotworową większość stwierdzanych objawów może być przypisana progresji choroby lub działaniom niepożądanym przebytego leczenia. Sytuacja jest jeszcze trudniejsza u pacjentów, u których hiperkalcemia jest pierwszą kliniczną manifestacją nowotworu złośliwego.

### Badanie podmiotowe

Równoległe występowanie osłabienia, nudności i poliurii jest częstą manifestacją kliniczną hiperkalcemii [63]. Szczególnie niebezpieczna jest kombinacja dwóch ostatnich objawów. Nudności powodują ograniczenie spożywania nie tylko pokarmów stałych, ale również płynów, co w połączeniu z poliurią prowadzi do szybkiego odwodnienia organizmu. Ewentualne wymioty pogłębiają odwodnienie. Wytwarza się mechanizm *błędnej koła*, w którym narastające odwodnienie prowadzi do zwiększenia stężenia wapnia we krwi obwodowej, a to z kolei zwiększa utratę wody z organizmu. Stan taki prowadzi do wystąpienia niewydolności nerek oraz głębokich zaburzeń w funkcjonowaniu układu krążenia i centralnego układu nerwowego.

Niezbyt częstym, ale bardzo do- kuczliwym dla pacjentów objawem jest uogólniony świąd. Współistnienie świądu i wymienionych wyżej obja-

wów (poliuria, nudności, osłabienie) nasuwa podejrzenie hiperkalcemii i wymaga weryfikacji poprzez oznaczenie stężenia wapnia w surowicy. Zaparcie jest innym uciążliwym objawem hiperkalcemii. Jego obecność w obrazie klinicznym może być pomocna w ukierunkowaniu dalszej diagnostyki. Niekiedy pacjenci zgłaszają trudności w polykaniu oraz uczucie metalicznego smaku w ustach. Objawy te są zwykle manifestacją hiperkalcemii o znacznym nasileniu. W skrajnych przypadkach w obrazie klinicznym dominują objawy niedrożności przewodu pokarmowego.

Skargi pacjentów z hiperkalcemią obejmują różne dolegliwości ze strony układu nerwowego. W zależności od stężenia wapnia w surowicy objawy te mają różne nasilenie – od bólów głowy, poprzez uczucie sennaści, aż do zaburzeń orientacji i świadomości. Objawy ze strony centralnego układu nerwowego są czasami mylnie interpretowane jako manifestacja przerzutów nowotworowych do mózgu.

Zaburzenia rytmu serca pod postacią napadowego częstoskurczu lub skurczów dodatkowych mogą dawać objawy opisywane przez pacjentów jako bicie lub zrywanie serca, a nawet ból w klatce piersiowej. Oczywiście, takie skargi same w sobie mogą mieć bardzo dużo przyczyn, ale przy uważnym zestawieniu z całością obrazu klinicznego zwykle ułatwiają podjęcie dalszych decyzji diagnostycznych.

### Badanie przedmiotowe

Niewiele jest objawów, które podczas badania przedmiotowego nasuwają podejrzenie hiperkalcemii. Należą do nich:

- ▶ Postępująca utrata wagi ciała spowodowana zaburzeniami odżywiania w następstwie nudności i/lub wymiotów. W skrajnych przypadkach postępujące chudnięcie sugeruje obecność zespołu wyniszczenia nowotworowego.
- ▶ Przeczosy, które mogą być obecne na skórze osób dotkniętych silnym świądem.

- ▶ W przypadku uporczywego zaparcia w czasie badania palpacyjnego jamy brzusznej można wyczuć zalegające masy kałowe.
- ▶ Badanie układu krążenia może ujawnić obecność zaburzeń rytmu serca.
- ▶ W czasie badania neurologicznego można wykryć osłabienie odruchów.

### Badania dodatkowe

Badanie ogólne moczu może być bardzo pomocne w diagnostyce hiperkalcemii. Stwierdzenie obecności hipostenurii świadczy o utracie zdolności zagęszczania moczu. Objaw ten w zestawieniu z wymienionymi wyżej objawami klinicznymi może w sposób bardzo wyraźny sugerować prawidłowe rozpoznanie.

W badaniu elektrokardiograficznym obok zaburzeń rytmu (tachykardia, skurcze dodatkowe nadkomorowe i komorowe) zwraca uwagę wydłużenie odcinka PR, skrócenie odcinka QT oraz szeroki załamek T.

Najważniejszym i jednocześnie niezwykle prostym badaniem dodatkowym jest oznaczenie stężenia wapnia w surowicy. Górna granica prawidłowego stężenia wapnia jest zwykle określana na poziomie 10,5 mg/dl (dolna granica – 8,5 mg/dl), ale mogą tu występować niewielkie różnice, zależnie od metody oznaczania stosowanej przez dane laboratorium. W przypadku współistnienia hipoalbuminemii zawsze należy pamiętać o skorygowaniu zmierzonego stężenia wapnia wg aktualnego stężenia albumin. Stwierdzenie stężenia wapnia w surowicy powyżej górnej granicy normy jest warunkiem koniecznym i wystarczającym do rozpoznania hiperkalcemii.

### Szczególne postacie hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej

Należy wspomnieć o trzech szczególnych postaciach hiperkalcemii rozwijającej się w przebiegu nowotworu złośliwego. Nie są to przypadki częste, tym niemniej warto o nich pamiętać podczas diagnostyki różnicowej pochodzenia hiperkalcemii.

- ▶ Hiperkalcemia towarzysząca hormonoterapii raka piersi.

Po raz pierwszy została opisana jako działanie niepożądane stosowania androgenów i estrogenów w leczeniu raka piersi przez Herrmanna i wsp. [64]. Podobne przypadki zanotowano w trakcie leczenia tamoksyfenem. Mechanizm rozwoju tej postaci hiperkalcemii pozostaje nieznanym, choć przypuszcza się, że prostaglandyny odgrywają tu istotną rolę [65].

- ▶ Pseudohiperkalcemia.

Jest rzadko występującym powikłaniem szpiczaka mnogiego i łagodnych gammopatii monoklonalnych. Zwiększone stężenie wapnia w surowicy jest w tym przypadku spowodowane przez nadmierne jego wiązanie z białkami osocza niebędącymi albuminami. Dotyczy to zwykle białek monoklonalnych obecnych u chorych z rozrostem plazmacytów [66]. Oczywiście, w tych przypadkach oznaczanie stężenia wapnia w surowicy daje wynik w granicach normy. Również przeliczanie zmierzonego stężenia wapnia wg stężenia albumin nie daje wiarygodnych wyników.

- ▶ Hiperkalcemia w przebiegu zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN).

Nadczynność przytarczyc, która występuje zarówno w zespole MEN I (90–95 proc. przypadków) oraz w zespole MEN II (20–30 proc. przypadków) jest przyczyną hiperkalcemii o różnym nasileniu. W tych przypadkach zwiększone stężenie wapnia wraz z towarzyszącymi objawami może być pierwszą kliniczną manifestacją zespołu MEN [67].

### Diagnostyka różnicowa przyczyn hiperkalcemii

Poza wymienionymi powyżej szczególnymi przypadkami klinicznymi oraz sytuacją, gdy hiperkalcemia jest pierwszą manifestacją kliniczną nowotworu, bardzo rzadko istnieją wątpliwości co do podłoża

tego powikłania u pacjentów z czynną chorobą nowotworową. Natomiast u chorych z rozpoznaniem nowotworu złośliwym, którzy pozostawali dotychczas w całkowitej remisji, istnieje konieczność uwzględnienia w diagnostyce różnicowej innych potencjalnych przyczyn hiperkalcemii. Jednak w chwili uzyskania potwierdzenia wznowy nowotworu inne podłoże hiperkalcemii staje się niezwykle mało prawdopodobne.

Jak wspomniano we wstępie, choroba nowotworowa jest najczęstszą przyczyną hiperkalcemii w praktyce klinicznej. Choć zwiększone stężenie wapnia w surowicy krwi obwodowej może być elementem obrazu klinicznego wielu jednostek chorobowych, to z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest różnicowanie pomiędzy podłożem nowotworowym a:

- ▶ nadczynnością przytarczyc,
- ▶ hiperkalcemią jatrogenną w przebiegu unieruchomienia i/lub nadmiernego spożycia wapnia oraz witamin A i D,
- ▶ chorobą Pageta.

Podstawowym badaniem laboratoryjnym do różnicowania nowotworowego podłoża hiperkalcemii i nadczynności przytarczyc jest oznaczenie stężenia anionów chlorowych w osoczu. Hiperkalcemia towarzysząca chorobie nowotworowej zwykle przebiega z zasadowicą hipochloremiczną – stężenie chloru wynosi zwykle poniżej 98 mmol/l, podczas gdy w pierwotnej nadczynności przytarczyc zwykle występuje kwasica hipochloremiczna ze stężeniem chloru wynoszącym powyżej 103 mmol/l [68]. Innym badaniem z reguły wyjaśniającym przyczynę hiperkalcemii jest oznaczenie stężenia PTH we krwi obwodowej. Podwyższone stężenie tego hormonu spotyka się bardzo rzadko w przebiegu hiperkalcemii indukowanej przez nowotwór.

Wykrycie jatrogennego podłoża hiperkalcemii jest możliwe poprzez wnikliwe zebranie wywiadów na temat aktywności ruchowej i diety pacjenta. Ograniczenie aktywności ruchowej, częste zwłaszcza u osób

w podeszłym wieku, w połączeniu z przyjmowaniem preparatów witaminowych i odżywek zawierających duże ilości wapnia może prowadzić do podwyższenia stężenia tego pierwiastka w surowicy.

Choroba Pageta zwykle przebiega z deformacjami układu kostnego oraz objawami ucisku nerwów czaszkowych. Obecność objawów radiologicznych, takich jak zwiększenie gęstości i zaburzona architektura kości, zwężenie warstwy korowej, przerosty tkanki kostnej czy też mikrozlamania w obrębie piszczeli lub kości udowej również przemawia za rozpoznaniem tej jednostki chorobowej.

## LECZENIE HIPERKALCEMII

### Kiedy leczyć?

Podstawowe znaczenie dla losów pacjenta z hiperkalcemią rozwijającą się w przebiegu choroby nowotworowej ma możliwość zastosowania leczenia przyczynowego. W 1990 roku Ralston i wsp. opublikowali niezwykle ważną pracę, w której dokonali oceny przeżycia pacjentów zależnie od możliwości zastosowania swoistego leczenia przeciwnowotworowego [69]. Jeżeli takie leczenie nie mogło być zastosowane, to mediana przeżycia chorych z hiperkalcemią wynosiła ok. 40 dni. Natomiast w grupie chorych leczonych przyczynowo mediana przeżycia wyniosła ok. 140 dni. Oczywiście, należy pamiętać, że dane te pochodzą z okresu przed wprowadzeniem dwufosfonianów do powszechnej praktyki klinicznej. Leki te przyczyniły się w decydującym stopniu do poprawy efektów terapeutycznych osiąganych u pacjentów z hiperkalcemią. Jednakże w świetle danych przedstawionych przez Ralstona i wsp. otwartym pozostaje pytanie: czy w każdym przypadku rozpoznania hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej należy bezwzględnie korzystać z całego dostępnego arsenału leków obniżających stężenie wapnia? Racjonalna odpowiedź brzmi: nie. W przypadku, gdy hiperkalcemia jest

jednym z elementów obrazu klinicznego terminalnej fazy choroby nowotworowej, gdy dominują inne objawy świadczące o nadchodzącym końcu, gdy wreszcie stosowanie wszelkich możliwych interwencji medycznych staje się dla chorego bardziej uciążliwe od samej choroby, zasadnym wydaje się ograniczenie działań terapeutycznych do tych, które mogą przynieść istotną ulgę w cierpieniach. Natomiast intensywne leczenie hiperkalcemii jest bezwzględnie konieczne w sytuacji, gdy jest to jedyna lub dominująca manifestacja choroby nowotworowej. W tych przypadkach właśnie hiperkalcemia jest największym zagrożeniem dla pacjenta.

### Gdzie leczyć?

Podjęcie decyzji o hospitalizacji pacjenta z hiperkalcemią w przebiegu choroby nowotworowej jest uwarunkowane całością obrazu klinicznego z uwzględnieniem niektórych czynników socjalnych. Przy podejmowaniu decyzji użyteczny jest schemat zaproponowany przez Warrella [63]. Leczenie w warunkach szpitalnych jest konieczne w przypadku:

- ▀ stężenia wapnia w surowicy  $\geq 12,0$  mg/dl,
- ▀ nudności lub wymiotów,
- ▀ odwodnienia organizmu,
- ▀ zaburzeń ze strony centralnego układu nerwowego,
- ▀ niewydolności nerek,
- ▀ zaburzeń rytmu serca,
- ▀ objawów niedrożności przewodu pokarmowego,
- ▀ brak opieki nad chorym ze strony osób trzecich w miejscu zamieszkania,
- ▀ ograniczonego dostępu (w miejscu zamieszkania) do pomocy medycznej ze wskazań naglących.

Opisane objawy są charakterystyczne dla tzw. hiperkalcemii ostrej. W warunkach ambulatoryjnych mogą być leczone chorzy, u których:

- ▀ stężenie wapnia w surowicy jest mniejsze od 12 mg/dl,
- ▀ nie występują wymioty, a nudności pojawiają się sporadycznie i nie utrudniają znacząco przyjmowania pokarmów stałych i płynów,

- ▀ występuje osłabienie, ale nie ma objawów klinicznych ze strony centralnego układu nerwowego,
- ▀ nie stwierdza się objawów niewydolności nerek,
- ▀ nie stwierdza się zaburzeń rytmu serca,
- ▀ występuje zaparcie o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu,
- ▀ istnieje możliwość opieki ze strony osób trzecich w miejscu zamieszkania,
- ▀ istnieje łatwa możliwość dostępu do doraźnej pomocy medycznej ze wskazań naglących w miejscu zamieszkania.

Po ustąpieniu najbardziej niepokojących objawów klinicznych i ustabilizowaniu stężenia wapnia w surowicy na poziomie poniżej 12 mg/dl, czyli po przejściu hiperkalcemii ostrej w postać przewlekłą, dalsze leczenie pacjentów pierwotnie hospitalizowanych powinno być prowadzone również w warunkach ambulatoryjnych.

### Jak leczyć?

Proponowany schemat postępowania w przypadku hiperkalcemii rozwijającej się na podłożu choroby nowotworowej przedstawia tab. 3. Przed jego omówieniem należy zwrócić uwagę na 2 fakty:

- ▀ w omawianej sytuacji klinicznej najlepszy efekt terapeutyczny daje skuteczne leczenie przyczynowe – systemowe (chemioterapia, hormonoterapia, immunoterapia) lub miejscowe (zabieg operacyjny, radioterapia); zniszczenie tkanki nowotworowej usywa przyczynę hiperkalcemii i zapobiega jej nawrotom;
- ▀ proponowany schemat postępowania nie różni się istotnie w zależności od tego, czy hiperkalcemia występuje u chorego z przerzutami do kości, czy też u osoby bez takich przerzutów.

Chorzy z przerzutami do kości po opanowaniu hiperkalcemii ostrej powinni być natychmiast leczeni



**Tab. 3. Proponowany schemat leczenia hiperkalcemii**

1. Nawodnienie 0,9-proc. NaCl w ilości uzależnionej od stanu pacjenta.  
W hiperkalcemii przewlekłej – doustne przyjmowanie płynów w ilości 3 000–4 000 ml/dziennie.  
Diureza powinna być utrzymana na poziomie 150–200 ml/godz.  
Wyrównanie współistniejących zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej.
2. Ostrożne stosowanie furosemidu – jeżeli bilans wodny jest zrównoważony lub dodatni i nie udało się uzyskać wystarczającej diurezy.
3. Kwas zoledronowy 4 mg wlew *i.v.* przez 15 min (lub inny dwufosfonian dożylny).  
W hiperkalcemii przewlekłej – do rozważenia kłodronian doustnie (początkowo 2 400–3 200/dobę w dawkach podzielonych, następnie dawka leku powinna być zmniejszona do 1 600 mg/dobę).
4. Glikokortykosteroidy – głównie w przypadku nowotworów wrażliwych na te leki:  
– hydrokortyzon – 250–500 mg *i.v.* co 8 godz.,  
– prednizon – 10–100 mg/dziennie.
5. Jeżeli po zastosowaniu powyższego leczenia nie uzyskano normalizacji stężenia wapnia we krwi obwodowej lub istnieją istotne przeciwwskazania do zastosowania dwufosfonianów (ciężka niewydolność nerek):  
– kalcytonina – *i.v.* 1 j.m./kg m.c./godz. albo podskórnie lub domięśniowo w dawce 100 j.m. 2–4 razy w ciągu doby,  
– plikamycyna (mithramycyna) – 25 µg/kg,  
– azotan galu – 100–200 mg/m<sup>2</sup> w ciągłym wlewie dożylnym,  
– hemodializa lub dializa otrzewnowa.

zgodnie z zasadami postępowania u chorych z tą postacią uogólnionej choroby nowotworowej. Jeżeli stan chorego tego wymaga, należy niezwłocznie wdrożyć postępowanie chirurgiczne lub radioterapię [70].

Na początku należy dokonać oceny wpływu czynników jatrogennych na gospodarkę wapniową. Jeżeli to tylko możliwe, chory nie może pozostawać w łóżku. Unieruchomienie samo w sobie jest silnym czynnikiem stymulującym osteolizę i pogłębiającym hiperkalcemię. Pokarmy zawierające dużą ilość wapnia (np. przetwory mleczne) powinny być czasowo wyeliminowane z diety, należy również przerwać podawanie wszelkich preparatów farmakologicznych i odżywek zawierających wapń oraz witaminy z grup D i A.

Ponieważ podstawowym celem leczenia hiperkalcemii jest obniżenie stężenia wapnia w surowicy, m.in. poprzez zwiększenie jego wydalania z moczem, zasadnicze znaczenie dla powodzenia terapii ma utrzymanie odpowiednio intensywnej diurezy [71, 72]. Postępowanie w tym zakresie obejmuje:

- ▀ Odstawienie – jeśli jest to możliwe – leków z następujących grup:
  - a) tiazydowe leki moczopędne – hamują wydalanie wapnia z moczem,

b) niesteroidowe leki przeciwzapalne i antagoniści receptora histaminowego typu 2 (H<sub>2</sub>) – mogą zmniejszać nerkowy przepływ krwi [63].

- ▀ Nawodnienie pacjenta. Ilość i droga dostarczanych płynów są uzależnione od konkretnej sytuacji klinicznej. U chorych z hiperkalcemią przewlekłą, którzy nie mają klinicznych cech odwodnienia i są leczeni w warunkach ambulatoryjnych, wystarczające jest doustne przyjmowanie płynów (najlepiej wody) w ilości 3–4 litrów dziennie. U chorych odwodnionych w stopniu umiarkowanym konieczne jest dożylne podawanie płynów (najlepiej fizjologicznego roztworu NaCl) w ilości 3–4 litrów na dobę, zwykle przez 48 godz. Następnie ilość tę można zmniejszyć do 2–3 litrów na dobę [68]. U chorych z objawami ciężkiego odwodnienia początkowa podaż płynów infuzyjnych powinna wynosić 300–400 ml/godz. przez 3–4 godz. [63]. Należy pamiętać o stałym uzupełnianiu potasu, kierując się jego aktualnym stężeniem w surowicy. Zwiększenie diurezy pod wpływem nawodnienia powoduje osiągnięcie normokalcemii u ok. 30 proc. pacjentów [73]. Podane powyżej ilości i czas podawania płynów ma-

ją charakter orientacyjny. W każdym przypadku obowiązuje indywidualna ocena sytuacji klinicznej u konkretnego pacjenta i dostosowane do tego postępowanie. Najlepszym wykładnikiem skuteczności leczenia jest zmniejszanie się stężenia wapnia w surowicy. Innym niezmiernie ważnym wskaźnikiem jest wielkość diurezy, która powinna być utrzymywana na poziomie 150–200 ml/godz.

- ▀ Podawanie diuretyków pętlowych. W praktyce chodzi tu o zastosowanie furosemidu jako leku wymuszającego diurezę u pacjentów, u których nie osiągnięto poziomu co najmniej 150 ml/godz. po intensywnym nawodnieniu. Jest to bodaj najbardziej kontrowersyjny problem w leczeniu hiperkalcemii. Z jednej strony furosemid powinien działać bardzo korzystnie poprzez nasilenie natriurezy, która z kolei prowadzi do zwiększenia wydalania wapnia z moczem. Z drugiej strony, wielu pacjentów z hiperkalcemią i towarzyszącym odwodnieniem jest narażonych na pogorszenie stanu klinicznego. Pogłębienie odwodnienia po podaniu furosemidu powoduje zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, co pociąga za sobą zwiększoną reabsorpcję wapnia [63]. Natomiast w przypadku prze-

**Tab. 4. Dwufosfoniany w leczeniu hiperkalcemii**

- **Klodronian** 300 mg/dobę *i.v.* we wlewie 2-godzinny; leczenie należy kontynuować do osiągnięcia normokalcemii (zwykle w ciągu 2–5 dni), jednak nie dłużej niż przez 10 dni;
- **Pamidronian** 30–90 mg *i.v.* we wlewie 2-godzinny; jeżeli w ciągu 3–7 dni nie nastąpi normalizacja stężenia wapnia w surowicy, to można podać kolejną dawkę leku;
- **Kwas zoledronowy** 4 mg *i.v.* we wlewie 15-minutowym; w przypadku utrzymywania się hiperkalcemii dawkę leku można powtórzyć po ok. 7 dniach.

wodnienia, które może być skutkiem podawania dużych ilości płynów, furosemid jest jak najbardziej wskazany. Reasumując, stosowanie furosemidu w leczeniu hiperkalcemii powinno cechować się dużą ostrożnością i rozważą. Dawki powinny być zawsze dobierane indywidualnie i trudno tu o podanie gotowych schematów.

Jeżeli forsowanie diurezy nie przynosi korzystnego efektu klinicznego, lekami z wyboru w hiperkalcemii są dwufosfoniany. Poprzez zahamowanie czynności resorpcyjnej osteoklastów powodują one zmniejszenie transferu wapnia z substancji mineralnej kości do płynu zewnątrzkomórkowego i dalej do osocza krwi.

Etidronian był pierwszym lekiem z tej grupy dopuszczonym do stosowania w chorobach metabolicznych kości (osteoporoza i choroba Page-ta). Następnie wykazano, że lek ten może efektywnie obniżyć stężenie wapnia u pacjentów z hiperkalcemią indukowaną przez chorobę nowotworową [74]. Późniejsze randomizowane badanie kliniczne wykazało, że w zakresie redukcji kalcemii pamidronian jest skuteczniejszy od etidronianu [75]. Również klodronian okazał się być lekiem efektywnie zmniejszającym stężenie wapnia w surowicy u pacjentów z chorobą nowotworową i hiperkalcemią [76]. Ponadto wykazano, że postać doustna tego leku również może być użyta do efektywnej kontroli kalcemii, jednakże w sytuacji naglącej, jaką jest hiperkalcemia ostra przebiegająca z nasilonymi objawami klinicznymi takie postępowanie nie znajduje zastosowania [77]. Natomiast nie ma istotnych przeciwwskazań do leczenia hi-

perkalcemii przewlekłej (bezobjawowej) klodronianem podawanym doustnie. Wyniki randomizowanego badania klinicznego porównującego skuteczność pamidronianu i klodronianu wykazały, że co prawda oba leki powodowały szybką normalizację stężenia wapnia we krwi, ale działanie pamidronianu utrzymywało się istotnie dłużej – nawet po 28 dniach od podania leku stężenie wapnia nadal było niższe od wartości wyjściowych [78].

Pamidronian jest lekiem wysoce skutecznym w leczeniu hiperkalcemii. Jego przydatność została potwierdzona w szeregu badań klinicznych. Wykazano, że lek ten podawany w dawkach od 30 do 90 mg powoduje całkowitą remisję (określaną jako normalizacja stężenia wapnia w surowicy) u nawet 100 proc. badanych osób. Mediana czasu trwania odpowiedzi osiąga wartości od 11 do 28 dni [79, 80]. Jednakże w 2001 roku opublikowano łączne wyniki dwóch równoległych randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność kliniczną kwasu zoledronowego i pamidronianu w leczeniu hiperkalcemii u pacjentów z chorobą nowotworową. Okazało się, że kwas zoledronowy jest skuteczniejszy – powodował on normalizację stężenia wapnia u prawie 90 proc. pacjentów. Natomiast w grupie przyjmującej pamidronian odsetek pacjentów, u których osiągnięto normokalcemię w 10. dniu po podaniu leku wyniósł 69,7 proc. Opi-sywana różnica była znamienna statystycznie [81]. Na podstawie wyników tego badania można przyjąć, że lekiem rekomendowanym do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią ostrą jest kwas zoledronowy w dawce 4 mg. Dawka 2-krotnie

większa (8 mg) powinna być zarezerwowana dla leczenia odpornej lub nawrotowej hiperkalcemii.

Rekomendowane dawki i sposób podawania dwufosfonianów w leczeniu hiperkalcemii towarzyszącej chorobie nowotworowej zestawiono w tab. 4.

W przypadku obecności hiperkalcemii odpornej na leczenie dwufosfonianami oraz u chorych z ciężką niewydolnością nerek, u których przeciwwskazane jest podawanie leków z tej grupy można zastosować kalcytoninę [82, 83]. Lek ten podaje się we wlewie dożylnym (1 j.m./kg m.c./godz.) albo podskórnie lub domięśniowo w dawce 100 j.m. 2–4 razy w ciągu doby.

Glikokortykosteroidy mogą być przydatne w leczeniu hiperkalcemii u chorych z nowotworami, których komórki są wrażliwe na działanie tych leków. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów z rozpoznaniem szpiczakiem lub innym chłoniakiem niezziarnicznym, a także chorych z białaczkami i niekiedy pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi [84, 85]. Redukcja hiperkalcemii po podaniu glikokortykosteroidów jest przede wszystkim wynikiem ich działania przeciwnowotworowego. Ze względu na liczne i poważne działania niepożądane leki te nie są polecane do długotrwałego stosowania w leczeniu hiperkalcemii.

Inne leki stosowane w leczeniu hiperkalcemii to plikamycyna (mithramycyna) i azotan galu. Oba te leki są jednak obarczone większą liczbą działań niepożądanych w porównaniu z preparatami omówionymi powyżej [82, 86]. Ponadto azotan galu jest uciążliwy w stosowaniu, gdyż jego podawanie odbywa się w postaci 24-godzinnego wlewu

dożylnego. Leki te, podobnie jak hemodializa lub dializa otrzewnowa, mogą być stosowane do leczenia hiperkalcemii w przypadku, gdy zawodzą inne metody postępowania.

## PODSUMOWANIE

Hiperkalcemia jest obok kacheksji najczęstszym metabolicznym powikłaniem choroby nowotworowej. Nieleczona prowadzi w krótkim czasie do zgonu, niezależnie od stopnia zaawansowania nowotworu. U podłoża mechanizmów patofizjologicznych zaangażowanych w rozwój hiperkalcemii leży aktywacja resorpcji tkanki kostnej przez czynniki humoralne, produkowane w obrębie komórek nowotworowych. Niszczenie kości odbywa się za pośrednictwem aktywowanych osteoklastów. Najtrudniejszym elementem diagnostyki hiperkalcemii u osób z chorobą nowotworową jest powzięcie odpowiedniego podejrzenia. Symptomatologia hiperkalcemii jest co prawda bardzo bogata, ale żaden pojedynczy objaw nie jest charakterystyczny dla tej jednostki chorobowej. Z kolei diagnostyka laboratoryjna hiperkalcemii jest niezwykle prosta. Wyniki leczenia hiperkalcemii uległy znacznej poprawie od czasu wprowadzenia do powszechnego użytku klinicznego dwufosfonianów. Tym niemniej nadal leczenie tego powikłania rozpoczyna się od usunięcia czynników jatrogennych, które powodują zwiększenie stężenia wapnia w surowicy oraz od zapewnienia właściwego nawodnienia organizmu i intensywnej diurezy.

## PIŚMIENICTWO

- Zondek H, Petow H, Seibert W. *Die Bedeutung der Calciumbestimmung im Blute für die Diagnose der Niereninsuffizienz*. Z Klin Med 1924; 99: 129.
- Gutman AB, Tyson LT, Gutman BE. *Serum calcium, inorganic phosphorus and phosphatase activity in hyperparathyroidism, Paget's disease, multiple myeloma and neoplastic disease of bone*. Arch Intern Med 1936; 57: 379.
- Mundy GR. *Pathogenesis of hypercalcemia of malignancy*. Clin Endocrinol (Oxf) 1985; 23: 705.
- Bunn PA Jr, Schechter GP, Jaffe E, et al. *Clinical course of retrovirus-associated adult T-cell lymphoma in the United States*. N Engl J Med 1983; 309: 257.
- Coleman RE, Rubens RD. *The clinical course of bone metastases from breast cancer*. Br J Cancer 1987; 55: 61.
- Bender RA, Hansen H. *Hypercalcemia in bronchogenic carcinoma. A prospective study of 200 patients*. Ann Intern Med 1974; 80: 205.
- Fisken RA, Heath DA, Bold AM. *Hypercalcaemia – a hospital survey*. Q J Med 1980; 196: 405.
- Parfitt AM. *Equilibrium and disequilibrium hypercalcaemia: new light on an old concept*. Metabolic Bone Dis Rel Res 1979; 1: 279.
- Mundy GR. *Calcium Homeostasis: Hypercalcemia and Hypocalcemia*. London, Martin Dunitz, 1990.
- Payne RB, Carver ME, Morgan DB. *Interpretation of serum total calcium: effects of adjustment for albumin concentration on frequency of abnormal values and on detection of change in the individual*. J Clin Pathol 1979; 32: 56.
- Potts TJ Jr, Kronenberg HM, Rosenblatt M. *Parathyroid hormone: chemistry, biosynthesis and mode of action*. Adv Protein Chem 1982; 35: 323.
- Tashjian AH Jr, Wright DR, Ivey JL, et al. *Calcitonin binding sites in bone: relationship to biological response and „escape”*. Recent Prog Horm Res 1978; 34: 285.
- Dziedzic-Gocławska A. *Tkanka kostna*. W: *Histologia*. K. Ostrowski (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995; 244.
- Roodman GD. *Biology of osteoclast activation in cancer*. J Clin Oncol 2001; 19: 3562.
- Pawlak WZ, Szczylik C. *Mechanizmy rozwoju przerzutów nowotworowych do kości – cel dla nowoczesnego leczenia*. Współczesna Onkologia 2002; 6: 644.
- Lafferty FW. *Pseudohyperparathyroidism*. Medicine 1966; 45: 247.
- Simpson EL, Mundy GR, D'Souza SM, et al. *Absence of parathyroid messenger RNA in nonparathyroid tumors associated with hypercalcemia*. N Engl J Med 1983; 309: 325.
- Burtis WJ, Wu T, Bunch C, et al. *Identification of a novel 17,000-dalton parathyroid hormone-like adenylate cyclase-stimulating protein from a tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy*. J Biol Chem 1987; 62: 7151.
- Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger H, et al. *Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line*. Med Sci 1987; 84: 5048.
- Strewler GJ, Stern PH, Jacobs JW, et al. *Parathyroid hormone like protein from human renal carcinoma cells*. J Clin Invest 1987; 80: 1803.
- Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall REH, et al. *A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression*. Science 1987; 237: 894.
- Mangin M, Webb AC, Dreyer BE, et al. *Identification of a cDNA encoding a parathyroid hormone-like prepeptide from a human tumor associated with humoral of malignancy*. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 597.
- Abol-Samra A-B, Juppner H, Force T, et al. *Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells: a single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol triphosphates and increases intracellular free calcium*. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 2732.
- Budayr AA, Nissenson RA, Klein RF, et al. *Increased serum levels of a parathyroid hormone-like protein in malignancy-associated hypercalcemia*. Ann Intern Med 1989; 111: 807.
- Ratcliffe WA, Hutchesson ACJ, Bundred NJ, et al. *Role of assays for parathyroid hormone-related protein in investigation of hypercalcaemia*. Lancet 1992; 339: 164.
- Wysolmerski JJ, Broadus AE. *Hypercalcemia of malignancy: the central role of parathyroid hormone related protein*. Annu Rev Med 1994; 45: 189.
- Blind E. *Humoral hypercalcemia of malignancy: role of parathyroid hormone-related protein*. Rec Res Cancer Res 1994; 137: 20.
- Rankin W, Grill V, Martin TJ. *Parathyroid hormone-related protein and hypercalcemia*. Cancer 1997; 80: 1546.
- Bucht E, Rong H, Pernow Y, et al. *Parathyroid hormone-related protein in patients with primary breast cancer and eucalcemia*. Cancer Res 1998; 58: 4113.
- Weir EC, Brines ML, Ikeda K, et al. *Parathyroid hormone-related peptide gene is expressed in the mammalian central nervous system*. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 108.

31. Thiede MA, Daifotis AG, Weir EC, et al. *Intrauterine occupancy controls expression of the parathyroid hormone-related peptide gene in preterm rat myometrium*. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 6969.
32. Yamamoto M, Harm SC, Grasser WA, et al. *Parathyroid hormone-related protein in the rat urinary bladder: a smooth muscle relaxant produced locally in response to mechanical stretch*. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 5326.
33. Deftos LJ, Burton DW, Brandt DW. *Parathyroid hormone-like protein is a secretory product of atrial myocytes*. J Clin Invest 1993; 92: 727.
34. Thiede MA, Rodan GA. *Expression of a calcium-mobilizing parathyroid hormone-like peptide in lactating mammary tissue*. Science 1988; 242: 278.
35. Grill V, Hillary J, Ho PMW, et al. *Parathyroid hormone-related protein: a possible endocrine function in lactation*. Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 37: 405.
36. Maeda S, Sutliff RL, Qian J, et al. *Targeted overexpression of parathyroid hormone-related protein (PTH-RP) to vascular smooth muscles in transgenic mice lowers blood pressure and alters vascular contractility*. Endocrinology 1999; 140: 1815.
37. Qian J, Lorenz JN, Maeda S, et al. *Reduced blood pressure and increased sensitivity of the vascular to PTH-RP in transgenic mice overexpressing PTH/PTH-RP receptor in vascular smooth muscle*. Endocrinology 1999; 140: 1826.
38. Li X, Drucker DJ. *Parathyroid hormone-related peptide is a downstream target for ras and src activation*. J Biol Chem 1994; 269: 6263.
39. Breslau NA, McGuire JL, Zerwekh JE, et al. *Hypercalcemia associated with increased serum calcitriol levels in three patients with lymphoma*. Ann Intern Med 1984; 100: 1.
40. Rosenthal N, Insogna KL, Godsall JW, et al. *Elevations of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in three patients with lymphoma-associated hypercalcemia*. J Clin Endocrinol Metab 1985; 60: 29.
41. Seymour JF, Gagel RF. *Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma*. Blood 1993; 82: 1383.
42. Seymour JF, Gagel RF, Hagemester FB, et al. *Calcitriol production in hypercalcemic and normocalcemic patients with non-Hodgkin lymphoma*. Ann Intern Med 1994; 121: 633.
43. Cox M, Haddad JG. *Lymphoma, hypercalcemia, and the sunshine vitamin*. Ann Intern Med 1994; 121: 709.
44. Adams JS, Fernandez M, Gacad MA, et al. *Vitamin D metabolite-mediated hypercalcemia and hypercalciuria in patients with AIDS and non-AIDS-related lymphoma*. Blood 1989; 73: 235.
45. Helikson MA, Havey AD, Zerwekh JE, et al. *Plasma-cell granuloma producing calcitriol and hypercalcemia*. Ann Intern Med 1986; 105: 379-381.
46. Ibbotson KJ, Twardzik DR, D'Souza SM, et al. *Stimulation of bone resorption in vitro by synthetic transforming growth factor- $\alpha$* . Science 1985; 228: 1007.
47. Guise TA, Yoneda T, Yates AJ, et al. *The combined effect of tumor-produced parathyroid hormone-related protein and transforming growth factor- $\alpha$  enhance hypercalcemia in vivo and bone resorption in vitro*. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 40.
48. Mundy GR. *Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities*. Nature Rev 2002; 2: 584.
49. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, et al. *IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption*. J Immunol 1990; 145: 3297.
50. Yoneda T, Nakai M, Moriyama K, et al. *Neutralizing antibodies to human interleukin-6 reverse hypercalcemia associated with a human squamous carcinoma*. Cancer Res 1993; 53: 737.
51. Bataille R, Jourdan M, Zhang X-G, et al. *Serum levels of interleukin-6, a potent myeloma cell growth factor, as a reflection of disease severity in plasma cell dyscrasias*. J Clin Invest 1989; 84: 604.
52. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. *Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANK ligand*. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 3597.
53. Tsukii K, Shima N, Mochizuki S, et al. *Osteoclast differentiation factor mediates an essential signal for bone resorption induced by 1- $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>, or parathyroid hormone in the microenvironment of bone*. Biochem Biophys Res Commun 1998; 246: 337.
54. Hofbauer LC, Heufelder AE. *Osteoprotegerin and its cognate ligand: A new paradigm of osteoclastogenesis*. Eur J Endocrinol 1998; 139: 152.
55. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. *Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density*. Cell 1997; 89: 309.
56. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. *Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): A Mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro*. Endocrinology 1998; 139: 1329.
57. Mizuno A, Amizuka N, Irie K, et al. *Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin*. Biochem Biophys Res Commun 1998; 247: 610.
58. Weissglas MG, Schamhart DH, Lowik CW, et al. *The role of interleukin-6 in the induction of hypercalcemia in renal cell carcinoma transplanted into nude mice*. Endocrinology 1997; 138: 1879.
59. Brenner BE, Harvey HA, Lipton A, et al. *A study of prostaglandin E<sub>2</sub>, parathormone, and response to indomethacin in patients with hypercalcemia of malignancy*. Cancer 1982; 49: 556.
60. Robertson RB, Baylink DJ, Metz SA, et al. *Plasma prostaglandin E in patients with cancer with and without hypercalcemia*. J Clin Endocrinol Metab 1976; 43: 1330.
61. Metz SA, McRae JR, Robertson RP, et al. *Prostaglandins as mediators of paraneoplastic syndromes: review and update*. Metabolism 1981; 30: 299.
62. Bringhurst FR, Bierer BE, Godeau F, et al. *Humoral hypercalcemia of malignancy: release of a prostaglandin-stimulating bone-resorbing factor in vitro by human transitional-cell carcinoma cells*. J Clin Invest 1986; 77: 456.
63. Warrell RP Jr. *Metabolic Emergencies*. In: Cancer. Principles and Practice of Oncology. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (red.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001; 2633.
64. Herrmann JB, Kirsten E, Krakauer S. *Hypercalcemic syndrome associated with androgenic and estrogenic therapy*. J Clin Endocrinol 1949; 9: 1.
65. Valentin-Opran A, Eilon G, Saez S, et al. *Estrogens and antiestrogens stimulate release of bone resorbing activity by cultured human breast cancer cells*. J Clin Invest 1985; 75: 726.
66. Merlini G, Fitzpatrick LA, Siris ES, et al. *A human myeloma immunoglobulin G binding four moles of calcium associated with asymptomatic hypercalcemia*. J Clin Immunol 1984; 4: 185.
67. Fitzpatrick LAP. *Hypercalcemia in the multiple endocrine neoplasia syndromes*. Endocrinol Metab Clin North Am 1989; 18: 741.

68. Twycross R. *Symptom Management in Advanced Cancer*. Radcliffe Medical Press, Oxon 1997; 134.
69. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, et al. *Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality*. *Ann Intern Med* 1990; 112: 499.
70. Pawlak WZ, Szczylik C. *Zasady rozpoznawania i leczenia przerzutów nowotworowych do kości*. *Standardy Medyczne* 2002; 3: 544.
71. Chisholm MA, Mulloy AL, Taylor AT. *Acute management of cancer-related hypercalcemia*. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 507.
72. Barri YM, Knochel JP. *Hypercalcemia and electrolyte disturbances in malignancy*. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 775.
73. Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. *Rehydration in the treatment of severe hypercalcemia*. *Q J Med* 1981; 200: 473.
74. Jung A. *Comparison of two parenteral diphosphonates in hypercalcemia of malignancy*. *Am J Med* 1982; 72: 221.
75. Gucałp R, Ritch P, Wiernik PH, et al. *Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia*. *J Clin Oncol* 1992; 10: 134.
76. Witte RS, Koeller J, Davis TE, et al. *A randomized study in the treatment of cancer-related hypercalcemia*. *Arch Intern Med* 1987; 147: 937.
77. Chapuy MC, Meunier PJ, Alexandre CM, et al. *Effects of disodium dichloromethylene diphosphonate on hypercalcemia produced by bone metastases*. *J Clin Invest* 1980; 65: 1243.
78. Vinholes J, Guo Ch-Y, Purohit OP, et al. *Evaluation of new bone resorption markers in a randomized comparison of pamidronate or clodronate for hypercalcemia of malignancy*. *J Clin Oncol* 1997; 15: 131.
79. Gucałp R, Theriault R, Gill I, et al. *Treatment of cancer-associated hypercalcemia: Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone*. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1935.
80. Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, et al. *Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: Comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages*. *Am J Med* 1993; 95: 297.
81. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. *Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials*. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558.
82. Warrell RP Jr, Israel R, Frisone M, et al. *A randomized double-blind study of gallium nitrate versus calcitonin for acute treatment of cancer-related hypercalcemia*. *Ann Intern Med* 1988; 108: 669.
83. Wisneski LA. *Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia*. *Calcif Tissue Int* 1990; 46: S26.
84. Percival RC, Yates AJP, Grey RES, et al. *Role of glucocorticoids in the management of malignant hypercalcemia*. *BMJ* 1984; 289: 287.
85. Kristensen B, Ejlertsen B, Holmegaard SN, et al. *Prednisolone in the treatment of severe malignant hypercalcemia in metastatic breast cancer: a randomized study*. *J Intern Med* 1992; 232: 237.
86. Green L, Donehower RC. *Hepatic toxicity of low doses of mithramycin in hypercalcemia*. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 1379.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Wojciech Z. Pawlak**  
 Klinika Onkologii  
 Wojskowy Instytut Medyczny  
 ul. Szaserów 128  
 00-909 Warszawa  
 tel./faks 0 (prefiks) 22 610 30 98  
 e-mail: wojpaw@wim.mil.pl