

Bölüm 20

MALİGN HİPERKALSEMİ YÖNETİMİ

Hatice Burcu DAĞ¹
Yağmur BAŞHAN²

GİRİŞ

Hiperkalsemi serum kalsiyum seviyesinin 10,5 mg/dL üzerinde olması olarak olarak tanımlanır ve önemli bir klinik sorundur (1). Ayırıcı tanısında birçok patoloji düşünülebilir, ancak etiyojilerin görülme sıklığı göz önüne alındığında primer hiperparatiroidizm ve malign hiperkalsemi öncelikle akla gelir (2).

Hiperkalsemi, kanser hastalarında nispeten yaygındır ve vakaların yaklaşık %30'unda görülür. Malign bir hastalık hiperkalsemiye neden olduğu zaman klinik olarak aşıkardır ve bu durum kötü prognoza işaret eder. Semptomlar genellikle serum kalsiyumunun seviyesi ve değişim hızı ile koreledir. Hafif hiperkalsemi, asemptomatik olabilir veya letarji, kas-iskelet ağrısı gibi hafif nonspesifik semptomlarla ilişkilidir. Aksine, şiddetli, hızla ilerleyen hiperkalsemi, önemli volüm deplesyonu ve akut böbrek yetmezliği ile hafif bozulmuş zihinsel durumdan komaya kadar değişen dramatik nörokognitif semptomlarla prezente olur (3-5).

MALİGN HİPERKALSEMİDE ETYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Malign hiperkalseminin birkaç ana mekanizması vardır. Bu mekanizmalar başlıca dört gruba ayrılabilir.

1. Tümör Hücreleri Tarafından Paratiroid Hormonu ile İlişkili Peptidin (PTHrP) Aşırı Üretimi (Malignitenin Humoral Hiperkalsemi-

si): Maligniteye bağlı hiperkalsemilerin yaklaşık % 80'ini oluşturan ana mekanizmaya PTHrP üretimi aracılık eder (3). Hem PTH hem de PTHrP aynı reseptörler üzerine etki eder ve etkileri sürekli olarak çakışır. PTHrP'nin biyokimyasal yapısı PTH'ninkine çok benzer. Bununla birlikte, PTHrP'nin 1,25-dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol) üretimi üzerinde etkisi yok gibi görünmektedir (6). PTHrP, osteoblastlar üzerinde etki ederek RANKL sentezinin artmasına yol açar, takip eden osteoklast aktivasyonu ve kemik rezorpsiyonu ile kan dolaşımına kalsiyum salınımı olur. PTHrP'nin hiperkalsemiye yol açtığı başka bir mekanizma da böbreklerden artmış renal kalsiyum reabsorpsiyonudur. Skuamöz hücreli kanserler, üriner sistem kanserleri (böbrek ve mesane kanseri), meme kanseri, nonHodgkin lenfoma ve over kanseri, PTHrP yoluyla hiperkalsemiye yol açan malignitelerin çoğunu oluşturur (3).

2.Lokal Sitokin Salınımı ile Osteolitik Metastazlar (Lokal Osteolizis): Kemikten aşırı kalsiyum salınımı, maligniteye bağlı hiperkalseminin yaklaşık %20'sini oluşturur. Meme kanseri ve multipl miyelom, osteolitik hiperkalsemi vakalarının büyük çoğunluğunu oluşturur (3). Osteolitik metastazlarda gözlenen kemik yıkımına öncelikle osteoklastlar aracılık eder ve tümör hücrelerinin doğrudan bir etkisi yoktur. Bunun yerine, tümörler osteoklast üretimini ve aktivitesini uyarıcı birçok lokal faktör üretir, bu da artmış iskelet rezorpsiyonu ve hiperkalsemiye neden olur (7).

¹ Uzm. Dr. Hatice Burcu DAĞ İstanbul Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, burcuudag@gmail.com

² Uzm. Dr. Yağmur BAŞHAN İstanbul Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, bashanygmr2918@hotmail.com

Glukokortikoidler: Artmış ekstrarenal kalsitriol üretimi olan ve multipl miyelomun neden olduğu hiperkalsemiyi tedavi etmek için verilir. Tümör tarafından üretilen lokal olarak aktif sitokinlerin üretimini azaltarak ve doğrudan tümörolitik etkilere sahip olarak osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Genellikle 10 gün boyunca 40-60 mg/gün prednizon verilir (26). Prednizon ile 10 günlük tedavi sonrasında yanıt alınmazsa, kesilmelidir.

Denosumab: RANKL'ye karşı bir insan monoklonal antikordur, osteoklast aktivitesini ve kemik rezorpsiyonunu azaltarak çalışır (32). Denosumab tedavisinin bisfosfonatlara dirençli hiperkalsemi tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (33-36). Böbrekler tarafından atılmaması bisfosfonatlara göre bir avantajdır. Multipl miyelom ve hiperkalsemi olan hastalarda denosumabın böbrek fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (37, 38). Bununla birlikte, denosumabın etkisi böbrek yetmezliği olan hastalarda daha belirgin olabilir ve bazıları böbrek yetmezliği durumunda yarı dozda verilmesini önermiştir (38). Önerilen denosumab dozu subkutan olarak 120 mg'dır ve doz ilk uygulamayı takiben 1 haftadan daha önce olmamak üzere tekrarlanmalıdır (39). Kalsiyumu düşürücü etkisi tipik olarak uygulamadan 2-4 gün sonra görülür. Denosumab'ın malign hiperkalsemi tedavisi için kullanımı rutin endikasyonları arasına girmemiştir. Bu sebeple geleneksel tedavilere dirençli şiddetli hiperkalsemi vakaları için ayrılmalıdır (32, 40).

Sinakalset: Calcium-sensing reseptörün duyarlılığını artırarak PTH sekresyonunu azaltır. Sinakalset, paratiroid karsinomuna bağlı şiddetli hiperkalsemili hastalarda ve sekonder hiperparatiroidizmi olan hemodiyaliz hastalarında serum kalsiyum konsantrasyonunu azaltmakta kullanılır. Bisfosfonatlara dirençli hiperkalsemi olan hastalar için, bir kalsimimetik ilacın ilave edilmesi yararlı olabilir (41, 42). Şu an için diğer malign hiperkalsemi tipleri için sinakalset rutin kullanıma girmemiştir. Fakat vaka bazında kullanımlar bildirilmiştir (4).

Hemodiyaliz: Son olarak, refrakter şiddetli hiperkalsemi olan ve altta yatan kardiyorenal hastalıkları sebebiyle güvenli bir şekilde hidrate edi-

lemeyen hastalar için hemodiyaliz düşünülmelidir (43, 44).

SONUÇ

Hiperkalsemi olan bir malignite hastasının prognozu kötüdür. İlk basamak tedavilerin ivedilikle uygulanması, hastanın kullandığı ilaçların gözden geçirilmesi gerekir. Takipte altta yatan malignitenin tedavisini ve hiperkalsemi için verilen spesifik tedavilerin belli aralıklarla tekrarını planlamak mevcut kötü prognozu azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Hiperkalsemi, malign hiperkalsemi,

KAYNAKÇA

1. Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(10):1722-9.
2. Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clinical biochemistry*. 2012;45(12):954-63.
3. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(4):373-9.
4. Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Therapeutics and clinical risk management*. 2015;11:1779.
5. Boyce BF, Xing L. The Rankl/Rank/Opg pathway. *Current osteoporosis reports*. 2007;5(3):98-104.
6. Wysolmerski JJ. Parathyroid hormone-related protein: an update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(9):2947-56.
7. Quinn J, Matsumura Y, Tarin D, McGee J, Athanasou N. Cellular and hormonal mechanisms associated with malignant bone resorption. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1994;71(4):465-71.
8. Seymour JE, Gagel RF. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*. 1993;82(5):1383-94.
9. Roodman GD. Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma and lymphoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1997;80(S8):1557-63.
10. Shivnani S, Shelton J, Richardson J, Maalouf N. Hypercalcemia of malignancy with simultaneous elevation in serum parathyroid hormone-Related peptide and 1, 25-dihydroxyvitamin D in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Endocrine Practice*. 2009;15(3):234-9.
11. Yoshimoto K, Yamasaki R, Sakai H, Tezuka U, Takahashi M, Iizuka M, et al. Ectopic production of parathyroid hormone by small cell lung cancer in a patient with hypercalcemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1989;68(5):976-81.
12. Nussbaum SR, Gaz RD, Arnold A. Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by an ovari-

- an carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone. *New England Journal of Medicine*. 1990;323(19):1324-8.
13. Strewler GJ, Budayr AA, Clark O, Nissenson R. Production of parathyroid hormone by a malignant nonparathyroid tumor in a hypercalcemic patient. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;76(5):1373-5.
 14. Nielsen P, Rasmussen A, Feldt-Rasmussen U, Brandt M, Christensen L, Olgaard K. Ectopic production of intact parathyroid hormone by a squamous cell lung carcinoma in vivo and in vitro. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(10):3793-6.
 15. Vacher-Coponat H, Opris A, Denizot A, Dussol B, Berland Y. Hypercalcaemia induced by excessive parathyroid hormone secretion in a patient with a neuroendocrine tumour. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(12):2832-5.
 16. Pi J, Kang Y, Smith M, Earl M, Norigian Z, McBride A. A review in the treatment of oncologic emergencies. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2016;22(4):625-38.
 17. Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 2006;26:176.
 18. Bilezikian JP. Clinical review 51: management of hypercalcemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;77(6):1445-9.
 19. Hosking D, Cowley A, Bucknall C. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1981;50(4):473-81.
 20. Levi M, Ellis MA, Berl T. Control of renal hemodynamics and glomerular filtration rate in chronic hypercalcemia: role of prostaglandins, renin-angiotensin system, and calcium. *The Journal of clinical investigation*. 1983;71(6):1624-32.
 21. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(18):1196-203.
 22. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Annals of internal medicine*. 2008;149(4):259-63.
 23. Vaughn CB, Vaitkevicius VK. The effects of calcitonin in hypercalcemia in patients with malignancy. *Cancer*. 1974;34(4):1268-71.
 24. Wisneski LA. Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia. *Calcified tissue international*. 1990;46(1):S26-S30.
 25. Austin LA, Heath III H. Calcitonin: physiology and pathophysiology. *New England Journal of Medicine*. 1981;304(5):269-78.
 26. Clines G, Guise T. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocrine-related cancer*. 2005;12(3):549-83.
 27. Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosch K-H, Blaschke S, Gründker C, et al. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;291(3):680-6.
 28. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen H, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *Journal of clinical oncology*. 2001;19(2):558-67.
 29. Reagan P, Pani A, Rosner MH. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(1):141-7.
 30. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(17):2464-72.
 31. Attivi D, Kosmalski G, Zeghmouli C, Gibaud S. Effect of intravenous hydration in patients receiving bisphosphonate therapy. *International journal of clinical pharmacy*. 2014;36(6):1277-81.
 32. Hanley D, Adachi J, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *International journal of clinical practice*. 2012;66(12):1139-46.
 33. Tong C, Hussein Z, Noor NM, Mohamad M, Ng W. Use of denosumab in parathyroid carcinoma with refractory hypercalcemia. *QJM*. 2015;108(1):49-50.
 34. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of malignancy: an update on pathogenesis and management. *North American journal of medical sciences*. 2015;7(11):483.
 35. Adhikaree J, Newby Y, Sundar S. Denosumab should be the treatment of choice for bisphosphonate refractory hypercalcaemia of malignancy. *Case Reports*. 2014;2014:bcr2013202861.
 36. Karupiah D, Thanabalasingham G, Shine B, Wang LM, Sadler GP, Karavitaki N, et al. Refractory hypercalcaemia secondary to parathyroid carcinoma: response to high-dose denosumab. *European journal of endocrinology*. 2014;171(1):K1-K5.
 37. Bech A, de Boer H. Denosumab for tumor-induced hypercalcemia complicated by renal failure. *Annals of internal medicine*. 2012;156(12):906-7.
 38. Cicci JD, Buie L, Bates J, van Deventer H. Denosumab for the management of hypercalcemia of malignancy in patients with multiple myeloma and renal dysfunction. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2014;14(6):e207-e11.
 39. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, Insogna K, Gucalp R, Misiorowski W, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(9):3144-52.
 40. Saad F, Brown J, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer S, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of oncology*. 2011;23(5):1341-7.
 41. Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP, Silverberg SJ, Spiegel AM, Marx SJ. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(4):1083-8.
 42. Silverberg SJ, Rubin M, Faiman C, Peacock M, Shoback D, Smallridge RC, et al. Cinacalcet hydrochloride

reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(10):3803-8.

43. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, Kim YS, Yoon YS, Bang BK. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron*. 1996;72(3):424-8.
44. Leehey DJ, Ing TS. Correction of hypercalcemia and hypophosphatemia by hemodialysis using a conventional, calcium-containing dialysis solution enriched with phosphorus. *American journal of kidney diseases*. 1997;29(2):288-90.