

Bölüm 17

Paraneoplastik Hiperkalsemi

Esra AYDIN¹

GİRİŞ

Hiperkalsemi kanserli hastalarda sık görülür. Vakaların %20-30'unda hiperkalsemi görülebilmektedir (1). Hastanede yatan hastalarda en sık hiperkalsemi sebebi malignitelerdir. En sık hiperkalsemi yapan maligniteler lenfoma, multiple myelom, meme, böbrek, prostat ve akciğer kanseridir (2). Hiperkalsemi kötü prognozla ilişkilidir. Hiperkalsemi, osteolitik kemik metastazları ve lokal sitokin salınımına bağlı olarak veya tümörden salgılanan paratiroid hormon ilişkili protein (PTHrP), prostaglandinler, osteoklast aktivite edici faktörler sonucu veya tümörün 1,25 dihidroksivitamin D (kalsitriol) üretimi ile ortaya çıkabilmektedir (3-4).

Maligniteye bağlı hiperkalsemilerin yaklaşık %80'i PTHrP ile ilişkili hümorale hiperkalsemidir. En sık skuamöz hücreli karsinom (akciğer, baş boyun), böbrek, mesane, meme, over kanserlerinde görülür. İleri evre ve kötü prognozla ilişkilidir. Kemik metastazının olmadığı hiperkalsemili kanser hastalarında düşünülmemelidir (5-6). PTHrP, PTH ile yakın benzerlik nedeniyle PTH-1 reseptörlerine bağlanarak kemik rezorpsiyonunu artırır, proksimal tübüler fosfat transportunu azaltır, distal renal tübüler kalsiyum absorpsiyonunu artırır. Laboratuvar olarak PTHrP düzeyinin artması, baskılanmış PTH düzeyi, normal veya düşük D vitamini düzeyi görülür.

Osteolitik kemik metastazlarına bağlı hiperkalsemi malignitelerin yaklaşık %20'sinde görülmektedir (7). Osteolitik metastazlarda kemik destrüksiyonu, direkt kanser hücrelerinin etkisinden ziyade tümör tarafından lokal salgılanan sitokinler aracılığı ile osteoklastların aktive olmasıyla olur (8). Serum PTH, PTHrP ve D vitamini düzeyi normal veya düşüktür. En sık meme kan-

¹ Medikal Onkolog, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği aydne@gmail.com

SONUÇ

Hiperkalsemi, kanserli hastalarda sık görülen, farklı mekanizmalarla oluşabilen, kötü prognozla ilişkili bir paraneoplastik sendromdur. Hiperkalseminin tedavisinde volüm deplezyonunun düzeltilmesi ve altta yatan hastalığın tedavisi gerekmektedir. Akut dönemde hidrasyon ve kalsitonin ile hızlı kalsiyum düşüşü sağlanabilirken, bifosfonatlar 2-4 gün içinde ortaya çıkan daha potent bir etkiye sahiptirler. Bifosfonat kontrendike olan veya bifosfonata refrakter olgularda denosumab kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373.
2. Gastanaga VM, Schwartzberg LS, Jain RK, et al. Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States. *Cancer Med* 2016;5:2091.
3. Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:549.
4. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *N Am J Med Sci* 2015;7:483.
5. Ratcliffe WA, Hutchesson AC, Bundred NJ, Ratcliffe JG. Role of assays for parathyroid-hormone-related protein in investigation of hypercalcaemia. *Lancet* 1992;339:164.
6. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, et al. Direct comparison of sustained infusion of human parathyroid hormone-related protein-(1-36) [hPTHrP-(1-36)] versus hPTH-(1-34) on serum calcium, plasma 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations, and fractional calcium excretion in healthy human volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1603.
7. Horwitz MJ. Non-parathyroid hypercalcemia. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 9th ed, Bilezikian JP (Ed), Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ 2018. p.639.
8. Quinn JM, Matsumura Y, Tarin D, et al. Cellular and hormonal mechanisms associated with malignant bone resorption. *Lab Invest* 1994;71:465.
9. Roodman GD. Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma and lymphoma. *Cancer* 1997;80:1557.
10. Yoshimoto K, Yamasaki R, Sakai H, et al. Ectopic production of parathyroid hormone by small cell lung cancer in a patient with hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:976.
11. Nussbaum SR, Gaz RD, Arnold A. Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by an ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone. *N Engl J Med* 1990;323:1324.
12. Strewler GJ, Budayr AA, Clark OH, Nissenson RA. Production of parathyroid hormone by a malignant nonparathyroid tumor in a hypercalcemic patient. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1373.
13. S Minisola, J Pepe, S Piemonte, C Cipriani The diagnosis and management of hypercalcaemia *BMJ* 2015;350.
14. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3144.
15. Maier JD, Levine SN, Hypercalcemia in the Intensive Care Unit : A review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy. *Journal of Intensive Care Medicine* 2015;30:235-252.