

# Hiperkalcemija pri bolniku z rakom

Erika Matos in Bojana Pajk

## Povzetek

Hiperkalcemija je najpogostejša presnovna motnja, ki ogroža bolnika z rakom. Najpogostejša je pri solidnih rakih (rak pljuč, dojke), pogosta pa je tudi pri hematoloških malignomih (zlasti pri multiplem mielomu). Glavni vzrok hiperkalcemije zaradi rakave bolezni je povečana resorpcija kosti in nezadostno izločanje kalcija prek ledvic. Najpogostejši sta osteolitična in humoralna hiperkalcemija. Osteolitična je posledica večje kostne resorpcije, njeni mediatorji pa so različni citokini na mestu zasevka. Humoralna hiperkalcemija je posledica izločanja paratiroidnemu hormonu podobnega peptida (PTH-rP). Prvi znaki hiperkalcemije so žeja, poliurija, slabost, splošna utrujenost in zaprtje. Pri vrednosti serumskega kalcija nad 3,0 mmol/l se začnejo pojavljati znaki prizadetosti osrednjega živčevja, poveča se nevarnost za srčne aritmije, pri daljši času trajajoči hiperkalcemiji lahko pride do okvare ledvic. Uspešno zdravljenje temelji na intenzivni hidraciji s fiziološko raztopino, vzpodbujanju izločanja kalcija z diuretiki po doseženi normovolemiji in zaviranju kostne resorpcije z bisfosfonati (zolendronatom, pamidronatom ali ibandronatom). Vendar pa bomo hiperkalcemijo dolgotrajno uspešno obvladovali le, če bomo sočasno zdravili rakavo bolezen, ki je privedla do nje. Če zdravljenje maligne bolezni ni bilo uspešno, tudi zdravljenje hiperkalcemije ni smiselno.

## Uvod

Hiperkalcemija je najpogostejša presnovna motnja, ki ogroža bolnika z rakom. Predstavlja urgentno stanje, saj neprepoznana lahko vodi do motenj ritma in zavesti, ledvične odpovedi in smrti. Pred obdobjem uporabe bisfosfonatov pri bolnikih s kostnimi zasevki so hiperkalcemijo ugotavljali pri 20–30 % bolnikov z rakom. Danes je ta odstotek manjši, vendar natančnih podatkov ni. Povečane vrednosti kalcija v serumu (upoštevamo korigirani kalcij) pogosto ugotovimo pri bolnikih s plazmocitomom, nedrobnoceličnim rakom pljuč in ledvic ter pri bolnicah z razsejanim rakom dojke. Vsak zdravnik mora pri bolniku z rakom ob poslabšanju kliničnega stanja pomisliti tudi na možnost hiperkalcemije in mora ustrezno ukrepati, da prepreči njeno napredovanje. Potrebno je takojšnje zdravljenje, ki mu mora čim prej slediti zdravljenje raka.

## Vzroki

Hiperkalcemija pri bolniku z rakom je posledica zvečanega sproščanja kalcija iz kosti zaradi povečane resorpcije kosti, zmanjšanega izločanja kalcija prek ledvic in čezmerne črevesne absorpcije kalcija. Glede na vzrok ločimo več tipov hiperkalcemije. Najpogostejši sta humoralna (80 %) in osteolitična hiperkalcemija (20 %). Manj pogosta je hiperkalcemija zaradi izločanja aktivne oblike vitamina D in redka zaradi ektopičnega izločanja PTH. Humoralna hiperkalcemija

nastane zaradi sproščanja paratiroidnemu hormonu podobnega peptida (PTH-rP) iz rakavih celic. Ta peptid posnema delovanje PTH ter spodbuja aktivnost osteoklastov in tubulno reabsorpcijo kalcija. Taka hiperkalcemija je pogosta pri raku pljuč in drugih skvamoznoceličnih rakih, pri raku ledvic, endometriji, pa tudi pri limfomih in raku dojke. Kostni zasevki niso nujni. Osteolitična hiperkalcemija je pogostejša pri bolnikih z obsežnimi zasevki v kosteh. V tem primeru rakave celice, zlasti pri raku dojk, pljuč in plazmocitomu, sprožijo osteolizo z lokalno destrukcijo kosti in s sproščanjem citokinov, kot so tumor nekrosis faktor (TNF), interlevkini, makrofagni inflamatorni protein in drugi, ki spodbujajo diferenciacijo makrofagov v osteoklaste, kar vodi v nadaljnjo resorpcijo kosti in hiperkalcemijo. Redkejša je hiperkalcemija zaradi zvečanega nastajanja kalcitriola (presnovka vitamina D<sub>3</sub>), kar je možen vzrok hiperkalcemije pri Hodgkinovi bolezni in Nehodgkinovih limfomih.

## Klinična slika

O blagi hiperkalcemiji govorimo, ko je koncentracija serumskega kalcija 2,6–2,9 mmol/l, o srednje hudi pri 3,0–3,4 mmol/l in o hudi pri več kot 3,5 mmol/l. Pojav simptomov je odvisen tudi od hitrosti nastanka hiperkalcemije.

Prva znaka sta navadno žeja in poliurija, pozneje pa tudi slabost, izguba apetita in bruhanje, kar vodi v izsušenost. Poleg tega bolniki navajajo utrujenost in zaprtje. Ob vrednostih serumskega kalcija nad 3,0 mmol/l se pojavijo znaki prizadetosti osrednjega živčevja. Pri manjših vrednostih kalcija se lahko pojavijo, če hiperkalcemija nastaja hitro, pri starejših bolnikih z nevrološkimi ali kognitivnimi motnjami in pri tistih, ki prejemajo sedative in narkotike. Zmedenosti in somnolenciji lahko sledi možganska koma. Pojavijo se lahko tudi motnje srčnega ritma. Daljši čas trajajoča hiperkalcemija okvari ledvice in vodi v ledvično odpoved.

## Diagnoza

Hiperkalcemijo potrdimo laboratorijsko. Običajno v serumu izmerimo celotni kalcij. Pomembno se je zavedati, da je za pravo oceno pomembni ionizirani kalcij, ki ga v nekaterih laboratorijih že avtomatsko izmerijo. Njegovo vrednost lahko dokaj natančno ocenimo tudi z enačbo:

$$\text{korigirani Ca (mmol/l)} = \text{izmerjeni Ca (mmol/l)} - 0,025 \times \text{albumini (g/l)} + 1$$

Poleg kalcija smo pozorni na druge elektrolite, dušične retente, albumine in fosfor v serumu.

Pri bolnikih, pri katerih maligni vzrok hiperkalcemije ni očit, pomislimo tudi na druge vzroke (npr. primarni hiperparatiroidizem, uporaba tiazidnih diuretikov, granulomatoza).

Če sumimo, da gre za primarni hiperparatiroidizem, izmerimo intaktni PTH, pri bolnikih, pri katerih diferencialno diagnostično prihaja v poštev sarkoidoza ali druga granulomatoza ali pri nepojasneni hiperkalcemiji pri bolniku z limfomom, pa izmerimo 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)2D).

Pri bolniku z rakom in hiperkalcemijo opravimo tudi scintigrafijo okostja in druge slikovne preiskave kosti za oceno obsega bolezni v kosteh.

### Zdravljenje

Optimalno zdravljenje hiperkalcemije je usmerjeno na stopnjo hiperkalcemije in njen vzrok.

#### Splošni ukrepi

So zelo pomembni, čeprav se nanje pogosto pozabi. Pomembno je, da se ob postavitvi diagnoze takoj odstrani kalcij, npr. iz parenteralne prehrane, preneha s peroralnimi zdravili, kot so kalcijeve tablete, s kalcitriolom, vitaminom D, litijem, tiazidi, če je možno tudi z uporabo sedativov in narkotikov. Tako se poveča bolnikova mobilnost. Pri hipofosfatemiji je pomembno peroralno nadomeščanje fosforja, saj je znano, da lahko vodi v hiperkalcemijo.

#### Hidracija in kalciureza

V primeru mejnih vrednosti kalcija v serumu moramo bolnika spodbujati, da čim več pije (vsaj 2500 ml). Če so vrednosti kalcija večje ali so že izraženi klinični znaki hiperkalcemije, je potrebna intenzivna hidracija s fiziološko raztopino, s katero zmanjšamo simptome dehidracije in hipovolemije, izboljšamo ledvično delovanje in preprečimo tubulno reabsorpcijo kalcija. Bolnika vedno hidriramo s fiziološko raztopino, ker je kalciuretik. Ko dosežemo normalno glomerulno filtracijo, lahko povečamo izločanje kalcija s furosemidom, kar omogoča nadaljevanje intenzivne hidracije s fiziološko tekočino in izločanje kalcija. Ves čas skrbno spremljamo bolnikovo kardiovaskularno stanje in ledvično delovanje.

#### Bisfosfonati

Za učinkovito zdravljenje hiperkalcemije so danes poleg hidracije bolnika nedvomno najpomembnejša zdravila

**parenteralno** dani bisfosfonati (npr. zolendronat, pamidronat, ibandronat). Ta zdravila delujejo tako, da zavirajo resorpcijo kosti. Zdravljenje začemo čim prej po začetku hidracije.

Če ledvice slabše delujejo, dajemo bifosfonate v nespremenjenem odmerku, vendar v podaljšani infuziji. Odgovor na zdravljenje lahko pričakujemo po 2–4 dneh; približno 60–90 % bolnikov ima normalen kalcij 4.–7. dan po začetku zdravljenja. Normokalcemija traja 1–3 tedne.

#### Druga zdravila

Druga zdravila za zdravljenje hiperkalcemije se danes uporabljajo redko, navadno če so bisfosfonati neučinkoviti ali kontraindicirani. Uporaba glukokortikoidov je smiselna pri zdravljenju bolnikov z limfomi, če imajo večje vrednosti vitamina D 1,25(OH)2. Kalcitonin zniža kalcij hitreje od drugih zdravil, vendar je znižanje le kratkotrajno.

#### Sistemska zdravljenje raka

Čeprav je zdravljenje hiperkalcemije pri rakavih bolnikih dokaj učinkovito in se vrednosti serumskega kalcija ob pravilnem zdravljenju že v nekaj dneh lahko povsem normalizirajo, pa je normokalcemijo zelo težko vzdrževati, če ne zdravimo osnovnega vzroka hiperkalcemije, torej rakave bolezni. Pomembno se je tudi zavedati, da zdravljenje hiperkalcemije ni smiselno, če je sistemsko zdravljenje rakave bolezni izčrpano.

#### Viri

1. Oncological emergencies. V: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer-principles and practice of oncology. Philadelphia Lippincot; 2005.
2. Kosmidis PA, Schrijvers D, Andre F, Rottey S, eds. ESMO Handbook of oncological emergencies. Taylor & Francis 2005.
3. Stewart AF. Hypercalcemia Associated with Cancer, N Engl J Med 2005, 352: 373–379.

