

Hiperkalcemia w wybranych nowotworach limfo- i mieloproliferacyjnych – patofizjologia, diagnostyka i leczenie

Hypercalcaemia in selected lympho- and myeloproliferative malignancies – – pathophysiology, diagnostic approach and treatment

Dariusz Kata¹, Magdalena Sawicka², Karolina Torba², Sławomira Kyrzcz-Krzemień¹

¹ Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Wydziału Lekarskiego w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

² Koło Naukowe Studenckiego Towarzystwa Naukowego przy Katedrze i Klinice Hematologii
i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Hiperkalcemia jest poważnym powikłaniem metabolicznym rozwijającym się w przebiegu wielu chorób nowotworowych – w hematologii najczęściej spotykana jest w szpiczaku plazmocytowym, rzadziej w chłoniakach niehodgkinowskich i chorobie Hodgkina oraz w ostrych i przewlekłych schorzeniach mieloproliferacyjnych. Mechanizm patogenetyczny hiperkalcemii jest złożony – za kluczowy proces uważa się wzrost aktywności osteoklastów, wynikający z zaburzeń w układzie: ligand receptora aktywującego czynnik transkrypcyjny NF-kappaB (RANKL), jego receptor (RANK) i osteoprotegeryna (OPG). Poza tym zidentyfikowano wiele innych czynników, w różnym stopniu zaangażowanych w rozwój hiperkalcemii, w zależności od typu choroby – hormony (m.in. białko podobne do parathormonu), aktywne metabolity witaminy D, cytokiny/chemokiny i ich receptory oraz czynniki transkrypcyjne. W pracy przedstawiono współczesne poglądy na patogenezę hiperkalcemii, symptomatologię oraz aktualnie stosowane i pozostające w fazie badań metody jej leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE

patogeneza, leczenie, hiperkalcemia, nowotwory hematologiczne

ABSTRACT

Hypercalcaemia is a serious metabolic complication of neoplastic diseases. Among hematological malignancies, hypercalcaemia is particularly associated with multiple myeloma, it has rarely been reported in patients with non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas, or in cases of acute and chronic myeloproliferative diseases. The pathogenetic mechanism of hypercalcaemia is complex. A key process is an increase in osteoclast activity as a result of disturbances in the NF-kB ligand (RANKL) receptor activator system, its receptor (RANK) and osteoprotegerin. In addition, many

Received: 19.03.2014

Revised: 07.05.2014

Accepted: 26.05.2014

Published online: 24.03.2015

Adres do korespondencji: Dr n. med. Dariusz Kata, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Wydziału Lekarskiego w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Dąbrowskiego 25, 40-032 Katowice, tel. 32 259 13 15, e-mail: dkata@wp.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl

other humoral factors were identified – hormones (for example the parathyroid hormone related peptide), vitamin D active metabolites, cytokines/chemokines and their receptors, and also transcription factors which are responsible for bone resorption and the development of hypercalcaemia in cases of particular neoplasms. This article presents the current opinions on the pathogenesis, symptomatology and current treatment methods of hypercalcaemia. Besides that, new experimental methods of therapy are described.

KEY WORDS

pathogenesis, treatment, hypercalcaemia, hematological malignancies

WSTĘP

Hiperkalcemia jest poważnym powikłaniem pojawiającym się w przebiegu wielu nowotworów. Definiuje się ją jako stężenie wapnia całkowitego w surowicy krwi, przekraczające 2,6 mmol/l (10,5 mg/dl) lub stężenie wapnia zjonizowanego powyżej 1,25 mmol/l (5,0 mg/dl) [1]. Hiperkalcemia szczególnie często towarzyszy guzom litym, takim jak rak piersi, rak drobnokomórkowy płuca czy rak prostaty. Wśród nowotworów hematologicznych podwyższone stężenie wapnia w surowicy spotyka się najczęściej w szpiczaku plazmocytowym i chłoniaku/białaczce T-komórkowej dorosłych (*adult T-cell leukemia/lymphoma* – ATLL). Rzadsze natomiast są doniesienia o hiperkalcemii w przebiegu ostrej białaczki szpikowej (OBSz), ostrej białaczki limfoblastycznej (OBL), przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz), chłoniaków, w tym chłoniaka Hodgkina (*Hodgkin lymphoma* – HL) czy też zespołu Richtera (*Richter's syndrome* – RS). Rozpoznanie hiperkalcemii może w związku z tym nastręczać pewnych trudności w wymienionych schorzeniach.

Homeostaza wapniowa

Zawartość wapnia w ustroju człowieka wynosi ok. 20–25 g/kg beztłuszczowej masy ciała, co stanowi 1,4–1,6% ogólnej masy ciała. Prawie cały wapń znajduje się w przestrzeni pozakomórkowej (99,85% w kościach, a 0,05% w płynie pozakomórkowym). Płyn śródkomórkowy zawiera zaledwie 0,1% ogólnoustrojowego wapnia. Tylko 1% wapnia odkładanego w kościach może ulec szybkiej wymianie. Frakcja ta, wraz z wapniem płynu pozakomórkowego, tworzy tzw. szybko wymienialną pulę wapniową [1]. Pozostała część tego pierwiastka, zgromadzona w kościach, stanowi pulę niewymienialną o bardzo wolnym obrocie metabolocznym, fizjologicznie trwającym około czterech lat [2]. Kluczowym elementem równowagi wapniowej jest regulacja wymiany wapnia między substancją mineralną szkieletu a płynem zewnątrzkomórkowym. Homeostaza wapniowa jest ściśle związana z procesem przebudowy wewnętrznej tkanki kostnej i polega na jej cyklicznej resorpcji i odtwarzaniu. Wapń obecny w surowicy tworzy dwie frakcje:

przesączalną (60% wapnia w surowicy) i nieprzesączalną (40%). Frakcję wapnia przesączalnego dzieli się na wapń zjonizowany (50% wapnia w surowicy) oraz kompleksowy, czyli związany z innymi jonami – głównie fosforanowymi, cytrynianowymi i dwuwęglanowymi (10%). Pulę wapnia nieprzesączalnego tworzy wapń związany z białkami, w tym 80% z albuminami [3]. Ze względu na silne powinowactwo wapnia do albumin jego stężenie podlega sporym wahaniom uzależnionym od ilości białek wiążących, w związku z tym przy znacznej hipalbuminemii możemy uzyskać fałszywie zaniżone stężenie wapnia w surowicy. W takim przypadku należy obliczyć tzw. skorygowane stężenie wapnia (mg/dl) ze wzoru: zmierzone stężenie wapnia (mg/dl) – stężenie albumin (g/dl) + 4,0 [2].

Dopiero tak przeliczone stężenie może stanowić podstawę rozpoznania ewentualnej hiperkalcemii w przypadku współistniejącego obniżonego stężenia albumin.

Zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy wapniowej odgrywają parathormon (PTH) oraz kalcytriol – aktywna forma witaminy D, natomiast mniejszą kalcytonina [4]. Parathormon (PTH) oraz PTHrP, którego stężenie silnie wzrasta w niektórych typach choroby nowotworowej, poprzez stymulację osteoklastów, powoduje resorpcję tkanki kostnej, podwyższając w ten sposób stężenie wapnia w surowicy krwi. W kanalikach nerkowych hormon ten pobudza resorpcję zwrotną wapnia oraz stymuluje powstawanie kalcytriolu ((1,25-dihydroksycholekalcyferol; 1,25(OH)₂D₃) z prekursora – 25-hydroksykalcyferolu w mechanizmie 1- α -hydroksylacji, przez enzym hydroksylazę. Kalcytriol z kolei stymuluje resorpcję zwrotną wapnia ze światła jelit oraz pobudza resorpcję tkanki kostnej. Kalcytonina pobudza resorpcję zwrotną wapnia w kanalikach nerkowych oraz hamuje aktywność osteoklastów, zmniejszając w ten sposób stężenie wapnia w surowicy krwi. Jej działanie jest w związku z tym antagonistyczne do PTH [5].

W przypadku chorób nowotworowych można wyróżnić dwa podstawowe mechanizmy hiperkalcemii: lokalny – miejscowe oddziaływanie guza, oraz humoralny – ogólnoustrojowe działanie peptydów i cytokin. W wielu przypadkach te dwie komponenty nakładają się.

Stopnie hiperkalcemii i objawy

Nie zawsze szybko pogarszający się stan ogólny pacjenta z chorobą nowotworową wynika z jej progresji. Należy wziąć też pod uwagę, szczególnie w zaawansowanej fazie nowotworu, możliwość wystąpienia hiperkalcemii, która – nierozpoznana i nieleczona – pogarsza jakość życia pacjentów, czasem doprowadzając nawet do śmierci wcześniejszej, niż wynikałoby to z rozwoju samego schorzenia zasadniczego.

W przypadku nowotworów hematologicznych przeważają sytuacje, w których ujawnia się ona w sposób ostry [6]. U pacjentów z hiperkalcemią o niewielkim nasileniu (stężenie wapnia całkowitego w surowicy krwi < 3,0 mmol/l) jest ona bezobjawowa, toteż stan ten jest najczęściej odkryciem przypadkowym [7]. Pierwszymi objawami, które mogą sugerować obecność hiperkalcemii są zmiany w elektrokardiogramie (bradykardia, skrócenie odstępu QT, blok przedsionkowo-komorowy), dlatego badanie to powinno być szczególnie częste u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. Przewlekła nieleczona hiperkalcemia prowadzi do wapnienia przerzutowego i niewydolności wielonarządowej [8].

W umiarkowanej hiperkalcemii (3,0–3,5 mmol/l) występują niecharakterystyczne objawy, dotyczące wielu narządów [9]. Hiperkalcemia przekraczająca 3,5 mmol/l (według niektórych autorów > 4 mmol/l), określana mianem przełomu hiperkalcemicznego, jest stanem zagrożenia życia. Dominuje wówczas symptomatologia związana z ośrodkowym układem nerwowym – postępujące zaburzenia zdolności poznawczych, stupor i śpiączka [10]. Zmiany w czynności nerek (niezdolność do zageszczania moczu powodująca wielomocz) i przewodu pokarmowego (brak łaknienia, nudności i wymioty) prowadzą do odwodnienia i nasilenia hiperkalcemii. Jej kliniczny obraz dopełniają zmiany w układzie krążenia (nadciśnienie tętnicze) oraz osłabienie mięśni, bóle kości i stawów (tab. I).

PATOMECHANIZMY HIPERKALCEMII W WYBRANYCH NOWOTWORACH HEMATOLOGICZNYCH

Szczyzak plazmocytowy

Szczyzak plazmocytowy jest najczęstszym nowotworem hematologicznym wśród pierwotnie lokalizujących się w obrębie układu szkieletowego. Destrukcja kości ca występuje u 80% chorych i jest związana z obecnością takich powikłań, jak hiperkalcemia, złamania patologiczne czy uszkodzenie rdzenia kręgowego na skutek złamań kompresyjnych kręgow. Powikłania te znacznie pogarszają jakość życia chorych, są przyczyną dolegliwości bólowych, zaś hiperkalcemia może stanowić bezpośrednie zagrożenie zgonem.

Szczyzak plazmocytowy jest statystycznie najczęstszym nowotworem, w przebiegu którego występuje w różnym stopniu nasilona hiperkalcemia, nie jest ona jednak obecna u wszystkich pacjentów, nawet z bardzo zaawansowanymi zmianami kostnymi, i dotyczy ok. 30% wszystkich chorych. Obserwowana jest częściej przy dużej masie guza, podwyższonym stężeniu PTHrP oraz w stadium białaczki plazmocytovej – wówczas jednak produkcja czynników humoralnych związanych z resorpcją kości jest mniejsza, a za główny powód hiperkalcemii uważa się niewydolność nerek.

Hiperkalcemia w przebiegu szczyzaka jest efektem zaburzenia równowagi między liczbą i funkcjonowaniem osteoblastów a kościoreSORPCJĄ [11]. Za wzmoczoną aktywację komórek kościogubnych odpowiada wiele czynników, zbiorczo określanych jako czynniki aktywujące osteoklasty (*osteoclast activating factors* – OAF), spośród których za najbardziej istotne uznaje się cytokinę RANKL oraz chemokinę MIP-1 α (*macrophage inflammatory protein-1* – białko zapalne makrofagów-1 alfa) [12].

Układ RANK/RANKL/OPG

System ten jest uznawany za kluczowy w patogenezie hiperkalcemii [11]. Białko RANKL (*receptor activator*

Tabela I. Objawy kliniczne hiperkalcemii
Table I. Clinical signs of hypercalcaemia

Zaburzenia czynności nerek	Objawy ze strony przewodu pokarmowego	Zaburzenia sercowo-naczyniowe	Objawy mózgowe	Objawy nerwowo-mięśniowe
Wielomocz	nudności	zaburzenia rytmu	ból głowy	osłabienie siły mięśniowej
Odwodnienie	wymioty	skrócenie odstępu QT w EKG	depresja	wzmoczenie odruchów ścięgni- stych
Polidypsja	zaparcie	nadwrażliwość na glikozydy	zaburzenia koncentracji	dysfagia
Wzmoczone pragnienie	brak apetytu	naparstnicy	senność	
	choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	nadciśnienie tętnicze	śpiączka	
	ostre zapalenie trzustki			

of nuclear factor kappa B [NF- κ B] ligand), zwane również TRANCE (*tumor necrosis factor* [TNF] – *related activation induced cytokine*) obecne jest na powierzchni osteoblastów oraz komórkach podścieliska, a jego ekspresję regulują m.in. PTH, PTHrP, kalcetriol, IL-1, IL-6, IL-11 oraz prostaglandyny [13]. Receptorem dla TRANCE/RANKL jest inny członek rodziny receptorów TNF, określony mianem RANK, którego obecność stwierdzono na powierzchni osteoklastów. Bezpośrednia interakcja między osteoblastami a osteoklastami poprzez system RANKL/RANK doprowadza do stymulacji osteoklastów. Na powierzchni osteoblastów i komórkach macierzy stwierdzono również istnienie fałszywego receptora dla RANKL, zwanego osteoprotegeryną (OPG), który łącząc się z RANKL/TRANCE zapobiega wiązaniu się tego liganda z receptorem RANK. Zastosowanie przeciwciał z obecnością domen odpowiadających RANK lub OPG w mysich modelach szpiczaka plazmocytozowego prowadziło do znacznej redukcji zmian kostnych [12]. W stanie fizjologii stymulacja osteoklastów i resorpcja kości są wypadkową istnienia delikatnej równowagi między TRANCE/RANKL a OPG [14]. U chorych ze szpiczakiem plazmocytozowym równowaga ta jest całkowicie zaburzona. Pod wpływem komórek nowotworowych dochodzi do obniżenia produkcji OPG przez prawidłowe komórki szpiku oraz nadekspresji RANKL. Uważa się również, że czynnik ten może być obecny także na samych komórkach szpiczakowych, przez co mogą one bezpośrednio aktywować osteoklasty.

Badania wykazały, że w kokulturach komórek szpiczakowych i komórek podścieliska dochodzi do spadku produkcji OPG przez komórki stromalne oraz zwiększenia ilości RANKL zarówno na ich powierzchni, jak i na patologicznych komórkach plazmatycznych. Za przyczynę tych zjawisk uważa się bezpośrednie oddziaływanie między komórkami nowotworowymi a komórkami podścieliska. Białkami zaangażowanymi w tę interakcję są integryna $\alpha 4\beta 1$ komórek szpiczakowych i cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonna 1 (*vascular cell adhesion molecule 1* – VCAM-1) obecna na komórkach podścieliska. Zdziałanie rozpuszczalną postacią VCAM-1 na hodowlę komórek nowotworowych prowadziło do pobudzenia ekspresji RANKL, z kolei zastosowanie przeciwciała neutralizującego przeciwko integrynie hamowało ją. Efekt ten jest obecnie badany pod kątem zastosowania w leczeniu hiperkalcemii u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym [12].

Zauważono również wzrost ekspresji RANKL na powierzchni osteoblastów pod wpływem interleukiny-11, która stymuluje osteoklastogenezę oraz hamuje nowotworzenie kości. Jest ona produkowana przez osteoblasty oraz komórki podścieliska szpiku kostnego. Sekrecja IL-11 może być indukowana przez czynnik wzrostu hepatocytów (*hepatocyte growth*

factor – HGF), produkowany przez plazmocyty. Wysokie stężenia HGF w surowicy związane są z niepożądanym rokowaniem [15].

Dodatkowymi czynnikami odpowiedzialnymi za przebieg procesów związanych z aktywacją RANKL są produkowane przez plazmocyty i aktywne złuszczenie z ich powierzchni syndekanu-1 (CD138), który inaktywuje OPG, oraz wiązanie, internalizacja i degradacja OPG przez komórki nowotworowe [11].

MIP-1 α

MIP-1 α należy do rodziny chemokin CC i odpowiada za różnicowanie i aktywację osteoklastów w mechanizmie zależnym od systemu RANK/RANKL. Jego stężenie jest znacząco podwyższone nie tylko w porównaniu ze stężeniem u osób zdrowych, ale również u pacjentów cierpiących na inne nowotwory hematologiczne. Dotyczy to 70% pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym i koreluje zarówno ze stopniem zaawansowania zmian kostnych, jak i aktywnością samej choroby [13]. W przypadku szpiczaka do wzrostu stężenia MIP-1 α dochodzi zarówno na skutek bezpośredniej produkcji przez komórki nowotworowe, jak i pod wpływem wytwarzanych przez nie IL-1 i TNF- α , które stymulują komórki podobne do osteoblastów do wzmożonego wytwarzania chemokiny. Oprócz wpływu na różnicowanie i aktywność osteoklastów, MIP-1 α , przez receptory CCR-1 i CCR-5, wzmacnia adhezję między komórkami nowotworowymi a komórkami podścieliska, przyczyniając się do dysregulacji produkcji RANKL oraz IL-6. Zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciwko MIP-1 α lub receptorom CCR-1 i CCR-5 w mysich modelach szpiczaka ograniczało progresję choroby i zmian litycznych w kościach, co być może znajdzie zastosowanie w przyszłości w terapii tego nowotworu i związanej z nim hiperkalcemii [11].

MIP-1 β

Jest chemokiną należącą do RANTES (*regulated on activation, normal t-cell expressed and secreted*). Istnieją doniesienia wskazujące na jej udział w proliferacji i różnicowaniu komórek w kierunku osteoklastów [11].

SDF-1/CXCR4

Czynnik pochodzenia zrębowego-1 (*stromal-derived factor-1* – SDF-1) należy do rodziny chemokin CXC i wraz ze swym receptorem CXCR4 pełni podstawową rolę w migracji i różnicowaniu komórek szpiczakowych. Udział kompleksu SDF-1/CXCR4 wiąże się także ze wzrostem aktywności osteoklastów poprzez indukcję ekspresji genów RANKL, RANK, TRAP (*tartrate-resistant acid phosphatase*), MMP-9 (*matrix*

metalloprotease-9), CA-II (*carbonic anhydrase II*) i katepsyny K [11].

Inne czynniki aktywujące osteoklasty

Do innych czynników aktywujących osteoklasty (OAF) w przebiegu szpiczaka należą również TNF- α oraz TNF- β (*tumor necrosis factors- α , - β*). Zwiększona aktywność osteoklastów prowadzi ponadto do uwalniania przez macierz kostną cytokin, takich jak IL-6, TGF- β (*transforming growth factor- β*), IGF (*insulin-like growth factor*) oraz FGF (*fibroblasts growth factor*). Cytokiny te bezpośrednio lub pośrednio stymulują wzrost komórek szpiczakowych oraz powodują wydzielanie PTHrP (*parathyroid hormone related peptide*). Białko to stymuluje produkcję TRANCE/RANKL, a także nasila absorpcję wapnia w nerkach. W efekcie końcowym dochodzi do powstania błędnego koła, w którym komórki szpiczakowe stymulują resorpcję kości, a resorpcja kości przez uwolnienie cytokin prowadzi do proliferacji komórek szpiczakowych [16].

Zaburzenia różnicowania i aktywności osteoblastów

Za progresję zmian litycznych w kośćcu odpowiada nie tylko wzmożona aktywność osteoklastów, ale również spadek liczby osteoblastów i ich zdolność do kościotworzenia, co związane jest m.in. z takimi czynnikami, jak Dickkopfs (Dkks), sFRP (*secreted frizzled related proteins*), IL-3, Runx-2 (*runt-related transcription factor-2*), HGF oraz TGF- β [11].

Szlak sygnałowy Wnt

Szlak ten (*wingless-type like signaling*) związany jest z różnicowaniem, aktywacją, przeżyciem prekursorów i dojrzałych osteoblastów oraz z modulacją ekspresji RANKL i OPG, prowadząc do zahamowania osteoklastogenezy [12]. Istnieje wiele czynników będących antagonistami tej drogi przewodzenia sygnałów, należą do nich m.in. Dkk, sFRP2 (*secreted frizzled related protein 2*) oraz Wif-1 (*Wnt inhibitory factor 1*), których zaburzona ekspresja w szpiczaku plazmacytowym przyczynia się do progresji zmian osteolitycznych i hiperkalcemii [11].

Dickopf1 (DKK1) jest białkiem produkowanym w komórkach podścieliska, osteoblastach, osteocytach oraz komórkach szpiczakowych i w przypadku obecności tych ostatnich, osiąga bardzo wysokie stężenia, zarówno w szpiku kostnym, jak i we krwi. Wykazano, *in vivo* oraz *in vitro*, dodatni wpływ DKK1 na resorpcję kości, a także hamowanie różnicowania osteoblastów [11]. Zastosowanie przeciwciał blokujących DKK1 na mysich modelach szpiczaka prowadziło

do zmniejszenia osteoklastogenezy, co próbuje się wykorzystać w terapii eksperymentalnej [12]. Białka sFRP również należą do inhibitorów szlaku Wnt i ulegają wzmożonej ekspresji w obecności komórek plazmatycznych. Zarówno sFRP 3, jak i sFRP2 są związane z rozwojem zmian osteolitycznych, ponadto zauważono wpływ sFRP2 na hamowanie różnicowania osteoblastów [11].

Czynnik transkrypcyjny Runx2

Jest czynnikiem odpowiadającym za różnicowanie komórek mezenchymalnych w osteoblasty; jego kluczową rolę w tym mechanizmie wykazano na modelach mysich, gdzie pozbawienie genu Runx2 prowadziło do całkowitego braku osteoblastów. W kulturach ludzkich komórek progenitorowych osteoblastów i komórek plazmatycznych wykazano zahamowanie tworzenia się osteoblastów, czego przejawem był także brak ekspresji osteokalcyny, kolagenu typu I i fosfatazy zasadowej, będących markerami osteogenezy. Wpływ Runx2 na osteoblasty związany jest z IL-7 oraz bezpośrednimi interakcjami międzykomórkowymi. Czynnikiem prowadzącym do supresji Runx2 i hamowania różnicowania komórek w osteoblasty jest HGF [11].

Ścieżka ubikwityna – proteasom

Ścieżka ta odpowiada za degradację białek zaangażowanych m.in. w regulację cyklu komórkowego, stan zapalny, transkrypcję, replikację DNA i apoptozę. Na podstawie badań *in vitro* i *in vivo* sugeruje się jej udział w różnicowaniu osteoblastów i osteosyntezie poprzez regulację szlaku Wnt i czynnika Runx2. System ten, ze względu na rolę w degradacji różnych białek, jest też związany z proliferacją i przeżyciem komórek plazmatycznych [11].

TGF- β

Wykazano jego produkcję przez macierz szpiku kostnego przy kościoreSORPCJI związanej z aktywnością osteoklastów oraz hamujący wpływ na różnicowanie osteoblastów, czemu można było przeciwdziałać przez zastosowanie przeciwciał blokujących [11].

IL-3

Wykazano na modelach zwierzęcych i ludzkich, że IL-3 (której ekspresja jest zaburzona u pacjentów ze szpiczakiem) prowadzi do hamowania różnicowania się komórek podścieliska w osteoblasty, co wzmacnia jeszcze obecność TNF. Ponadto w badaniach *in vitro* IL-3 przyczyniła się do wzrostu formacji i aktywności osteoklastów [11].

Pseudohiperkalcemia

Występuje rzadko w przebiegu szpiczaka plazmocytoowego oraz łagodnej gammapatii, jednak należy pamiętać o niej w diagnostyce różnicowej. Zwiększone stężenie wapnia w surowicy jest w tym przypadku spowodowane przez jego nadmierne wiązanie z białkami osocza innymi niż albuminy. Dotyczy to białek monoklonalnych; w tym przypadku oznaczanie stężenia wapnia w surowicy nie jest wiarygodne, mimo obliczenia stężenia wapnia skorygowanego [17].

Chłoniak/białaczka T-komórkowa dorosłych

Nowotwór ten (*adult T-cell leukemia/lymphoma* – ATLL) wywodzi się z obwodowych limfocytów T, związany z infekcją wirusem HTLV-1; rozpoznawany głównie w krajach azjatyckich. W przypadku agresywnej postaci rokowanie jest zasadniczo złe, zwłaszcza u chorych powyżej 40 r.ż, przy dużej masie komórek nowotworowych, wysokiej aktywności LDH oraz wysokim stężeniu wapnia. Głównymi czynnikami wpływającymi na skrócone przeżycie pacjentów są oporność na prowadzone leczenie, infekcje oraz oporna hiperkalcemia [18], występująca, wraz ze zmianami osteolitycznymi, u ok. 50–70% pacjentów, szczególnie w ostrej postaci choroby, gdy stężenie wapnia nieraz przekracza nawet 20 mg/dl, doprowadzając do śpiączki.

Patogeneza hiperkalcemii w przebiegu ATLL jest związana z nadmierną aktywnością osteoklastów, za co odpowiadają takie czynniki, jak PTHrP, MIP1 α , IL1, IL6 i TNF alfa. Wzrost stężenia tych białek łączony jest ze stymulacją transkrypcji ich genów poprzez wirusowe białko Tax zaangażowane w aktywację replikacji HTLV-1 w limfocytach. Transkrypcja genu dla PTHrP regulowana jest przez trzy miejsca promotorowe P1, P2 i P3. W przypadku obecności białka Tax dochodzi do rekrutacji białek P300/CPB, SP-1, ETS-1 i transkrypcji przez P3, natomiast NF- κ B konstytutywnie aktywny w komórkach ATLL aktywuje transkrypcję genu dla PTHrP przez miejsce promotorowe P2 [19]. Ekspresję białka Tax stwierdza się w 2/3 przypadków ATLL [20]. Nie wykazano przy tym jego wpływu na nadekspresję RANKL, który w szpiczaku wydaje się pełnić główną rolę w generowaniu hiperkalcemii [21]. W przypadku ATLL podkreśla się występowanie bezpośrednich interakcji między komórkami nowotworowymi z własną ekspresją błonową RANKL a prekursorowymi komórkami hemopoetycznymi, które w ich obecności i pod wpływem M-CSF (*macrophage colony-stimulating factor*) różnicują się w osteoklasty.

Badając mechanizm hiperkalcemii w ATLL porównywano ekspresję genów, stężenie białek dla RANKL oraz innych czynników zaangażowanych w hiperkalcemii (PTHrP, TNF i M-CSF) u pacjentów z podwyż-

szonym oraz prawidłowym poziomem wapnia. Wykazano istotny związek między hiperkalcemią a zwiększoną ekspresją tylko dla RANKL. W badaniach *in vitro* wykazano, że zasadniczą rolę w generowaniu hiperkalcemii ma bezpośredni kontakt nowotworowych limfocytów T z nadekspresją błonowej postaci RANKL z prekursorowymi komórkami hemopoetycznymi w obecności M-CSF – komórki te nie różnicowały się w osteoklasty ani podczas ich inkubowania z komórkami pacjentów z ATLL niewykazującymi hiperkalcemii, ani w obecności rozpuszczalnej formy RANKL i czynnika M-CSF. Tym bardziej potwierdza to, że *in vivo*, podczas nacieku szpiku kostnego w zaawansowanych postaciach nowotworu, hiperkalcemia występuje tylko w przypadkach, gdy komórki nowotworowe wykazują ekspresję RANKL [21].

Nadekspresja RANKL, choć wydaje się najistotniejsza bezpośrednio w stosunku do komórek nowotworowych, dotyczy również osteoblastów i powstaje pod wpływem wydzielanego przez zainfekowane limfocyty PTHrP, który jednocześnie prowadzi do zahamowania produkcji OPG. Za spadek stężenia OPG odpowiadają także same limfocyty T, które blokują jej ekspresję w komórkach podścieliska przez wiązanie CD40L/CD40 oraz takie czynniki, jak PTH, PGE2, i 1 α ,25(OH)2D3. Z kolei IL-1, TNF- α oraz TGF- β prowadzą do zwiększonej produkcji OPG [19]. Do innych związków zaangażowanych w regulację ekspresji na powierzchni osteoblastów i komórek macierzy wlicza się IL-11, PGE2 (najistotniejsza obok PTHrP w tworzeniu osteoklastów), IL-1, IL-2 (wzmacnia ekspresję PTHrP), IL-6 (efekt synergistyczny z PTHrP), MIP-1 α , TNF- α , PTH, 1 α ,25(OH)2D3 [22].

Do rozważanych czynników rozwoju hiperkalcemii w ATLL należą także metaloproteiny (MMP). Zauważono wzrost produkcji przez osteoblasty MMP10 oraz MMP9, główną dla migracji prekursorów i dojrziałych osteoklastów [19].

Tak jak w przypadku szpiczaka plazmocytoowego, w ATLL hiperkalcemia może również wiązać się ze zmniejszoną aktywnością osteoblastów – zauważono aktywację białka DKK1 w zainfekowanych i prawidłowych limfocytach T pod wpływem *basic leucine zipper factor* wirusa HTLV-1 [22].

Ostra białaczka szpikowa

Hiperkalcemia w przebiegu OBSz jest zjawiskiem stosunkowo rzadkim. Częściej odnotowywana była w przypadkach, gdy rozwijała się na podłożu zespołu mieloproliferacyjnego, niż gdy ujawniała się *de novo* [23,24]. Postulowane są różne mechanizmy powstawania hiperkalcemii, m.in. intensywna destrukcja tkanki kostnej przez komórki białaczkowe, osteolityczna funkcja PTHrP, aktywacja osteoklastów przez cytokiny prozapalne (TNF- α , IL-6, IL-1 β , M-CSF,

INF- γ) bądź też ektopowa produkcja PTH przez komórki białaczkowe [25]. Zwiększoną resorpcję kostną może powodować ponadto przewlekła toksyczność kwasu retinowego [26]. Jest to związane z większym ryzykiem wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów leczonych z powodu ostrej białaczki promielocytowej kwasem all-trans retinowym (*all-trans retinoic acid* – ATRA), zwłaszcza jeśli dodatkowo są stosowane leki, np. z grupy azoli, działających przez cytochrom P450 [27,28]. Działanie to mija po odstawieniu ATRA, ewentualnie wraz z terapią bisfosfonianami. Nawrotowi hiperkalcemii przy kolejnym leczeniu można zapobiec przez redukcję dawki ATRA i unikanie leków wchodzących z nim w interakcję [29].

Przewlekła białaczka szpikowa

Hiperkalcemia jest bardzo rzadkim powikłaniem w PBSz, nie zawsze współistnieje ze zmianami osteolitycznymi w kośćcu [30]. Zazwyczaj ujawnia się w postaci przełomu hiperkalcemicznego w stadium przełomu blastycznego i związana jest z niekorzystnym rokowaniem; w niektórych przypadkach współwystępuje z kalcyfikacją płuc, nerek, żołądka, serca czy naczyń [31]. Średni czas przeżycia raportowanych chorych wynosi około 2 miesięcy, choć należy podkreślić, że opisy większości z nich pochodzą z okresu, kiedy nie były jeszcze dostępne inhibitory kinaz tyrozynowych [32]. Hiperkalcemia w PBSz zazwyczaj przypisywana jest destrukcji kości wywołanej przez komórki białaczkowe, choć zaobserwowano też przypadki ektopowej produkcji PTH i zwiększonego stężenia cAMP w moczu – częstszy jest jednak przebieg z prawidłowym stężeniem tych czynników [30]. Raportowano również rozległą martwicę szpiku, towarzyszącą hiperkalcemii w powikłanej PBSz, podwyższone stężenia TGF- α , TGF- β oraz prostaglandyny E2, które mogły spowodować dysregulację ekspresji RANKL; w innym przypadku – podwyższone stężenie PTHrP w surowicy [32,33].

Chłoniaki

Hiperkalcemia częściej występuje u pacjentów z wyższym stopniem zaawansowania choroby. Mediana długości przeżycia chorych z agresywnymi postaciami chłoniaka B-komórkowego z hiperkalcemią w porównaniu z pacjentami z zaawansowaną chorobą bez podwyższonego stężenia wapnia jest znacznie krótsza: 10 miesięcy w porównaniu z 21 [34]. Hiperkalcemia pojawia się głównie w chłoniakach o wysoce agresywnym przebiegu klinicznym, w których jej występowanie sięga nawet 30%. W indolentnych postaciach chłoniaków hiperkalcemia występuje jedynie w 1–2% przypadków. Kalcetriol jest głównym mediatorem hiperkalcemii w prawie wszystkich przy-

padkach HL oraz w 30–40% w innych chłoniakach [35]. Opisywano także przypadek chłoniaka rozlanego z dużej komórki B z umiejscowionymi ogniskami osteolizy i zwiększoną ekspresją MIP-1 α , MIP-1 β oraz RANKL, jako czynnikami aktywującymi osteoklasty [36]. PTHrP jest raportowany również jako czynnik sprawczy hiperkalcemii [35].

Hiperkalcemia jest objawem rzadko towarzyszącą HL i w większości przypadków obserwowana jest w zaawansowanym stadium choroby. Sugerowanymi czynnikami odpowiadającymi za wzrost wapnia są PTHrP i kalcetriol, którego nieprawidłowa pozanerkowa produkcja ma miejsce we wszystkich przypadkach hiperkalcemii w HL [35]. Opisano także przypadek, w którym hiperkalcemia poprzedzała o 8 miesięcy zmiany w węzłach chłonnych, a stężenia tych czynników pozostawały w granicach normy. Obniżenie stężenia wapnia nastąpiło po rozpoczęciu leczenia indometacyną, co sugeruje udział prostaglandyn w indukcji hiperkalcemii [37].

Hiperkalcemia jest opisywana w 60% przypadków chłoniaków T-komórkowych, a jej główną przyczynę upatruje się w bezpośredniej inwazji nowotworu lub w podwyższonym poziomie PTHrP wydzielanym przez jego komórki [38]. W chłoniakach B-komórkowych hiperkalcemia jest spotykana u ok. 7–8% chorych i choć możliwy jest także udział PTHrP w jej rozwoju, to w schorzeniach tych podwyższone stężenie wapnia jest jednak przede wszystkim zależne od nadprodukcji 1,25OH₂D₃ przez komórki nowotworowe lub monocyty/makrofagi [38]. Czynnikiem nasilającym syntezę kalcetriolu przez komórki żerne jest INF- γ , którego ekspresja z kolei związana jest z wydzielaniem IL-1 i TNF- α przez limfocyty T [39]. Rola kalcetriolu w indukcji hiperkalcemii w chłoniakach polega zarówno na zwiększaniu uwalniania wapnia przez tkankę kostną, jak i nasilaniu jego absorpcji w przewodzie pokarmowym i nerkach [39]. Opisano też przypadek, w którym oprócz zwiększonego stężenia PTHrP stwierdzono podwyższone stężenia IL-6 i TNF- α , co wskazywałoby na udział również tych czynników w rozwoju hiperkalcemii w chłoniakach B-komórkowych [38].

Przewlekła białaczka limfocytowa

W przypadku przewlekłej białaczki limfocytowej (*chronic lymphocytic leukemia* – CLL) – hiperkalcemia jest rzadkim zjawiskiem – pojawia się w bardzo późnych etapach choroby, z towarzyszącymi zmianami osteolitycznymi i kojarzona jest z bardzo złym rokowaniem – przeżycie pacjentów sięga kilku tygodni [40,41,42]. Sugerowanymi czynnikami uczestniczącymi we wzroście aktywności osteoklastów i hiperkalcemii są tutaj produkowane przez nowotworowe limfocyty TNF- α i PTHrP [43], brak jednak piśmien-

nictwa jednoznacznie wyjaśniającego patomechanizm hiperkalcemii w tych przypadkach.

Ostra białaczka limfoblastyczna

Hiperkalcemia jest bardzo rzadkim zjawiskiem w przebiegu OBL. Większość chorych wykazywała następujące cechy: wiek 10–20 lat, zaawansowane zmiany osteolityczne, prawidłowa liczba leukocytów z brakiem bądź nielicznymi komórkami blastycznymi w krwi. Opisano przypadek z podwyższonym stężeniem kalcytriolu w krwi oraz inny, z ektopową produkcją PTH, u pozostałych raportowanych pacjentów nie stwierdzono wzrostu stężenia żadnego z tych czynników [44,45].

Zespół Richtera

Sugeruje się, iż hiperkalcemia występująca w przebiegu indolentnych zespołów limfoproliferacyjnych może być czynnikiem prognostycznym rozwoju zespołu Richtera (*Richter syndrome* – RS), chłoniaka o polnym przebiegu, transformującego w chłoniaka agresywnego, zwykle chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B. Za czynniki odpowiedzialne za wzrost aktywności osteoklastów uważa się IL-6, PTHrP oraz TNF- α , jednak nie u wszystkich chorych z RS obserwuje się podwyższoną aktywność tych cytokin, jednocześnie nie u wszystkich chorych z podwyższonymi stężeniami tych cytokin rozwija się hiperkalcemia [43].

LECZENIE HIPERKALCEMII

Leczenie hiperkalcemii w nowotworowych schorzeniach hematologicznych powinno mieć przede wszystkim charakter przyczynowy, a więc polegać na jak najszybszym rozpoczęciu odpowiedniej terapii cytostaticznej oraz wdrożeniu leków wspomagających, hamujących aktywność osteoklastów [46]. Bezobjawowa hiperkalcemia nie wymaga leczenia, jeżeli stężenie wapnia nie przekroczy 3 mmol/l [6].

I etap – płynoterapia

W sytuacjach, w których niezbędne jest wdrożenie leczenia objawowego, podstawą jest dożylnie podanie 0,9% roztworu NaCl, (w leczeniu paliatywnym alternatywą jest nawadnianie podskórne) [47]. Hiperkalcemia prowadzi do odwodnienia, a to z kolei do wzrostu absorpcji sodu i wapnia w obrębie cewek nerkowych, prawidłowe nawodnienie przerywa ten proces i w przypadku niezbyt nasilonej hiperkalcemii jest wystarczające do przywrócenia prawidłowego stężenia wapnia [6].

Szacuje się, że w rozwiniętej hiperkalcemii niedobór płynów może wynosić 3–6 l [47]. Standardowo należy podać dożylnie 3–4 l 0,9% roztworu NaCl w ciągu

pierwszej doby, a w następnych 2–3 l, u pacjentów silnie odwodnionych 300–400 ml/godz. przez pierwsze 3–4 godziny [48]. Postępowanie takie prowadzi do zmniejszenia poziomu wapnia o ok. 1–3 mg/dl [46].

II etap – diuretyki

Wyłączna płynoterapia zwykle jest niewystarczająca, dotyczy to ok. 70% pacjentów [48], w związku z czym kolejnym etapem leczenia jest dożylnie podanie furosemidu [49], hamującego transport wapnia w ramieniu wstępującym pętli Henlego [6]. Ze względu na możliwość pogłębienia odwodnienia, podkreśla się obowiązek dobrego nawodnienia pacjenta przed włączeniem do terapii tego leku [46,47,48] oraz kontrolę diurezy, która powinna utrzymywać się na poziomie 150–200 ml/godz. Konieczne jest także kontrolowanie stężenia elektrolitów w związku z ryzykiem wywołania hipokaliemii i hipomagnezemii [47].

III etap – bisfosfoniany

Kolejny etap leczenia stanowi terapia z użyciem bisfosfonianów, które są lekami z wyboru w przypadku hiperkalcemii związanej z chorobami nowotworowymi i nadprodukcją PTHrP [6,46]. Główny mechanizm ich działania polega na wbudowywaniu się w tkankę kostną, szczególnie w obszarach o nasilonym metabolizmie i hamowaniu aktywności, migracji i różnicowania osteoklastów oraz indukcji ich apoptozy. W przypadku szpiczaka plazmocytozy leki te wykazują bezpośredni wpływ na komórki nowotworowe, wywołując ich apoptozę. Hamują również wydzielanie przez komórki podścieliska IL-6, która jest niezbędna do wzrostu i przetrwania komórek szpiczakowych [50].

Poszczególne generacje bisfosfonianów różnią się aktywnością (oraz nefrotoksycznością), zależnie od budowy oraz stopnia, w jakim wiążą się z tkanką kostną, a w jakim ulegają wydaleniu z moczem [51]. Doustnie podawany kłodronian (I generacja bisfosfonianów) wykazuje stosunkowo małą aktywność, większą – stosowany doustnie ibandronian (III generacja) oraz pamidronian (II generacja) w iniekcjach dożylnych lub kwas zoledronowy (III generacja), przy czym ten ostatni wydaje się najbardziej skuteczny [12]. W Polsce najczęściej stosowany jest pamidronian. Jego dawka powinna być dostosowana do poziomu wapnia. Przy stężeniu skorygowanym wapnia < 3 mmol/l stosuje się 15–30 mg leku, przy stężeniu 3–3,5 mmol/l 30–60 mg, a przy stężeniu > 3,5 mmol/l 60–90 mg [52].

Dawkowanie poszczególnych typów bisfosfonianów przedstawia tabela II [14]. Ze względu na działanie nefrotoksyczne, w przypadku niewydolności nerek należy uzależnić rodzaj i dawkę leku od stopnia ich funkcjonowania (tab. III) [49].

Tabela II. Dwufosfoniany w leczeniu hiperkalcemii [14]
Table II. Biphosphonates in treatment of hypercalcemia

Dwufosfonian	Dawka, leczenie
Klodonian	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

Tabela III. Dawkowanie bisfosfonianów w niewydolności nerek [49]
Table III. Doses of biphosphonates in renal insufficiency

Klirens kreatyniny	Klodonat sodu	Pamidronian	Zoledronian
> 60 ml/min	bez modyfikacji	bez modyfikacji	bez modyfikacji
30–60 ml/min	połowa dawki	30 mg	przeciwwskazany
< 30 ml/min	przeciwwskazany	30 mg	przeciwwskazany

Ciężka hiperkalcemia

Kalcytonina

Jest stosowana przy konieczności szybkiego obniżenia stężenia wapnia, gdy przekracza ono 3,5 mmol/l [47] oraz, ze względu na brak działań niepożądanych, w przypadku niewydolności nerek [14]. Kalcytonina redukuje poziom wapnia przez zmniejszenie reabsorpcji w nerkach oraz hamowanie funkcji i liczby osteoklastów [47]. Podanie leku w jednorazowej dawce 4–8 j/kg i.m. lub s.c. prowadzi do spadku poziomu wapnia o 2 mg/kg na kilka godzin; dawkę można powtarzać, jednak w miarę stosowania jej efektywność maleje, czasem już po upływie 24 godzin, w związku z czym konieczne jest podawanie jej łącznie z bifosfonianami; istnieje również możliwość stosowania preparatów donosowych [6].

Glikokortykoidy

Ich zastosowanie, przez bezpośredni efekt antynowotworowy, możliwe jest w przypadkach hiperkalcemii związanej z ektopową produkcją witaminy D (chłoniaki, szpiczak plazmocytowy, niektóre białaczki) [48]. Najczęściej podawane są hydrokortyzon lub prednizon [46]. Ze względu na liczne działania niepożądane, steroidy nie mogą być wykorzystywane w długofalowej terapii [14].

W leczeniu hiperkalcemii mogą być również stosowane glikokortykoidy. Ich działanie polega na inhibicji 1-alfa-hydroksylazy biorącej udział w konwersji postaci 25-hydroksy witaminy D₃ do kalcytriolu, zmniejszeniu absorpcji wapnia w przewodzie pokarmowym i zwiększeniu calciurii oraz zahamowaniu funkcji osteoklastów [47].

Glikokortykosteroidy wykazują specyficzną aktywność w zmniejszaniu hiperkalcemii indukowanej kal-

cytriolem, hamują ponadto tak ważne mediatory, jak INF- γ , IL-1, IL-10 [53].

Leczenie nerkozastępcze

Hemodializa lub dializa otrzewnowa wykorzystywane są w ciężkiej hiperkalcemii, a także u chorych z niewydolnością nerek, u których istnieją zarówno ograniczenia dotyczące płynoterapii, jak i przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów [46]. Stosuje się codzienną przerywaną hemodializę z użyciem płynu dializacyjnego o stężeniu wapnia początkowo 1,5 mmol/l, a następnie 1,25 mmol/l. Jest ona bardziej efektywna niż dializa otrzewnowa (do 682 mg wapnia/godz vs 124 mg/godz.) oraz diureza forsowana (82 mg/godz.) [6].

Azotan galu

Jest bardzo efektywnym związkiem prowadzącym do obniżenia kalcemii u 100% chorych, na drodze hamowania aktywności osteoklastów, przewyższając swoją skutecznością etidronian, kalcytoninę oraz plikamycynę; ze względu na silną nefrotoksyczność oraz uciążliwy sposób podawania (wlew 24 godz.), stosowany jest jedynie przy braku skuteczności innych metod [47].

Plikamycyna (mitramycyna)

Stanowiła niegdyś główną linię zwalczania hiperkalcemii, obecnie, z powodu licznych działań niepożądanych (nudności, wymioty, biegunka, zaburzenia elektrolitowe) oraz niesprecyzowanego czasu utrzymywania się odpowiedzi, wykorzystywana jest jedynie w przypadkach, gdy leczenie innego typu nie przynosi efektów [47].

Standardowy sposób postępowania terapeutycznego u chorych z hiperkalcemią przedstawia tabela IV [14].

Tabela IV. Schemat leczenia hiperkalcemii [14]**Table IV.** Treatment scheme of hypercalcaemia [14]

1. Nawodnienie 0,9% NaCl w ilości uzależnionej od stanu pacjenta
W hiperkalcemii przewlekłej – doustne przyjmowanie płynów w ilości 3000–4000 ml/dz.
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 2400–3200/dobę w dawkach podzielonych, następnie dawka leku powinna być zmniejszona do 1600 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/dobę
5. Jeżeli po zastosowaniu powyższego leczenia nie uzyskano normalizacji stężenia wapnia w krwi obwodowej lub istnieją istotne przeciwwskazania do zastosowania dwufosfonianów (ciężka niewydolność nerek):
 - kalcitonina – dożylnie 1 j.m./kg m.c./godz. albo podskórnie lub domięśniowo w dawce 100 j.m. 2–4 razy w ciągu doby,
 - plikamycyna (mitramycyna) – 25 µg/kg,
 - azotan galu – 100–200 mg/m² w ciągłym wlewie dożylnym,
 - hemodializa lub dializa otrzewnowa

Inne możliwości terapeutyczne

Ze względu na obecność działań niepożądanych dotychczas stosowanej standardowej terapii oraz nie do końca pewnej roli w hamowaniu rozwoju choroby zasadniczej, poszukuje się nowych metod leczenia spełniających obydwie funkcje.

Imatinib i dazatynib

Leki te stosowane są w leczeniu PBSz. *In vitro* wykazano pozytywny wpływ imatinibu na układ szkieletowy przez hamowanie PDGFR osteoblastów, co prowadzi do zmniejszenia poziomu ich proliferacji oraz ekspresji genów związanych z kościotworzeniem. Ponadto imatinib hamuje aktywność osteoklastów oraz zdolność do indukcji ich apoptozy. Dazatynib ma nieco większy zakres aktywności niż imatinib – jest inhibitorem fosforylacji c-Kit, c-Src oraz PDGFR-β (*platelet derived growth factor receptor-β*), związanym z różnicowaniem i aktywnością osteoblastów oraz osteoklastów poprzez szlak Wnt. Wykazano jego hamujący wpływ na osteoklasty głównie przez inhibicję c-Fms w ich prekursorach, a także dodatkowo hamowanie różnicowania osteoklastów na skutek obniżenia ekspresji c-Fos i NFATc1 (*nuclear factor of activated T cells 1*) oraz ich aktywności poprzez przerwanie pierścienia F-aktyny, spadek ekspresji katepsyny K, integryny αVβ3 oraz CCR1. Ponadto wykazano indukcję przez dazatynib procesu kościotworzenia, co również może mieć korzystny wpływ na leczenie pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których sugeruje się nie tylko nadmierną aktywność osteoklastów, ale również zmniejszenie liczby i zaburzenie funkcjonowanie osteoblastów [54].

Lenalidomid

Jest lekiem działającym przez hamowanie proliferacji i niszczenie samych komórek nowotworowych w mechanizmie blokowania angiogenezy i dzięki właściwościom immunomodulującym. W badaniach *in vitro* dowiedziano jednak, że może także hamować tworzenie osteoklastów i ich aktywność, co – biorąc pod uwagę, że zasadniczym sposobem zwalczania hiperkalcemii jest leczenie przyczynowe – może potęgować jego działanie terapeutyczne [11].

Bortezomib

Jest inhibitorem proteasomów, skutecznym w monoterapii lub skojarzonej terapii szpiczaka plazmocytowego. Podczas stosowania bortezomibu zauważono podwyższenie stężenia fosfatazy zasadowej i osteokalcyny, potwierdzając hipotezę jego korzystnego wpływu na osteogenezę. Ponadto w badaniach *in vitro* wykazano dodatkowy mechanizm oddziaływania bortezomibu na kościotworzenie przez hamowanie aktywności DKK1 [11]. Poza zastosowaniem w terapii szpiczaka plazmocytowego, bortezomib może być skuteczny także w leczeniu ATLL. Podawanie razem z tym lekiem przeciwciała monoklonalnego anti-IGF-1R wzmacnia wywoływaną przez niego apoptozę [20].

Denosumab

Jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym anti-RANKL. Początkowo występował w formie izotypu IgG1 (AMG161), jednak ze względu na to, że wykazywał właściwości cytotoksyczne wobec komórek ekspresjonujących RANKL (osteoblasty,

komórki macierzy, limfocyty T) został zmodyfikowany do postaci IgG2 (AMG162) [55]. W badaniach porównawczych z bisfosfonianami u kobiet w okresie pomenopauzalnym z niską gęstością kości stwierdzono jego zdolność do hamowania kościorepcji i poprawę parametrów gęstości kości, natomiast w przypadku pacjentów ze szpiczakiem – zdolność do hamowania aktywności osteoklastów, jednak bez wpływu na osteoblasty [11].

Postępowanie eksperymentalne:

- wielolekowa terapia szpiczaka plazmocytozy – połączenie kwasu zoledronowego z anabolicznym działaniem BHQ880, przeciwciałami anty-DKK1 i bortezomibem [51],
- doustni, biodostępni antagoniści CCR1 i CCR5 [12],
- anty-aktywina A [51],
- przeciwciała przeciwko integrynie $\alpha 4\beta 1$ obecnej na powierzchni komórek szpiczakowych, uniemożliwiające interakcje z VCAM-1 komórek macierzy i indukcję ekspresji RANKL; skuteczne w mysich modelach szpiczaka [12],
- IIC3; Enzo Biochem – inhibitor DKK1 [12],

- analogi somatostatyny – obniżenie poziomu PTHrP i kalcemii [18],
- przeciwciała przeciwko PTHrP [18],
- leczenie antyretrowirusowe w przypadku ATLL (HTLV1 nie tylko jako czynnik związany z rozwojem nowotworu, ale również przez białko Tax bezpośrednio zaangażowany w indukcję białek aktywnujących osteoklasty) [18],
- przeciwciała przeciwko receptorowi dla IGF [56].

PODSUMOWANIE

Hiperkalcemia należy do najczęstszych powikłań w onkohematologii. Nieleczona stanowi stan zagrożenia życia w mechanizmie niewydolności nerek, zatrzymania akcji serca czy też śpiączki.

Pomimo bogatej symptomatologii największym problemem jest wysunięcie podejrzenia hiperkalcemii, gdyż żaden z objawów nie jest charakterystyczny.

Wprowadzenie bisfosfonianów poprawiło wyniki leczenia hiperkalcemii, jednak dokładne poznanie patomechanizmów jej powstawania w poszczególnych jednostkach chorobowych powinno przyczynić się do wprowadzenia leków celowanych.

PIŚMIENNICTWO

1. Kokot F. Gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa w stanach fizjologii i patologii, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005, s. 129.
2. Parfitt A.M. Equilibrium and disequilibrium hypercalcaemia: new light on an old concept. *Metabolic Bone Dis. Rel. Res.* 1979; 1: 279.
3. Mundy G.R., Martin T.J. The hypercalcaemia of malignancy: pathogenesis and 4. management. *Metabolism* 1982; 31: 1247–1277.
4. Clines G.A., Guise T.A. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocr. Relat. Cancer* 2005; 12: 549–583.
5. Tashjian A.H Jr, Wright D.R., Ivey J.L., Pont A. Calcitonin binding sites in bone: relationships to biological response and "escape". *Recent Prog. Horm. Res.* 1978; 34: 285–334.
6. Gellert R. Hipo- i hiperkalcemia – patogeniza i problemy terapeutyczne. *Forum Nefrol.* 2011; 4: 373–382.
7. Ralston S.H., Coleman R., Fraser W.D. i wsp. Medical management of hypercalcaemia. *Calcif. Tissue Int.* 2004; 74: 1–11.
8. Daisley H., Charles W.P. Hypercalcaemia associated with Adult Cell Leukemia/Lymphoma. *J. Natl. Med. Assoc.* 1996; 88: 263–312.
9. Carroll M.F., Schade D.S. A practical approach to hypercalcaemia. *Am. Fam. Phys.* 2003; 67: 1959–1966.
10. Farias M.L. Hypercalcaemia of malignancy: clinical features, diagnosis and treatment. *Arq Bras. Endocrinol. Metabol.* 2005; 49: 816–824.
11. Papadopoulou E.C., Batzios S.P., Dimitriadou M., Perifanis V., Garipidou V. Multiple myeloma and bone disease: pathogenesis and current therapeutic approaches. *Hippokratia* 2010; 14: 76–81.
12. Oyajobi B.O. Multiple myeloma/hypercalcaemia. *Arthritis Res. Ther.* 2007; 9 (suppl 1): S4.
13. Roodman G.D. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia* 2009; 23: 435–441.
14. Wawrocka-Pawlak M., Pawlak W.Z. Hiperkalcemia w chorobie nowotworowej – patofizjologia, diagnostyka, leczenie. *Współcz. Onkol.* 2003; 7: 482–496.
15. Hjertner O., Torgersen M.L., Seidel C. i wsp. Hepatocyte growth factor (HGF) induces interleukin-11 secretion from osteoblasts: a possible role for HGF in myeloma-associated osteolytic bone disease. *Blood* 1999; 94: 3883–3888.
16. Tricot G. New insights into role of microenvironment in multiple myeloma. *Lancet* 2000; 355(9200): 248–250.
17. Merlini G., Fitzpatrick L.A., Siris E.S. i wsp. A human myeloma immunoglobulin G binding four moles of calcium associated with asymptomatic hypercalcaemia. *J. Clin. Immunol.* 1984; 4: 185–196.
18. Lyell V., Khatamzas E., Allai T. Severe hypercalcaemia and lymphoma in an HTLV-1 positive Jamaican woman: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2007; 1: 56.
19. Shu S.T., Martin C.K., Thudi N.K., Dirksen W.P., Rosol T.J. Osteolytic bone resorption in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 2010; 51: 702–714.
20. Matsuoka M., Jeang K.T. Human T-Cell Leukemia Virus Type I at Age 25: A Progress Report. *Cancer Res.* 2005; 65: 4467.
21. Nosaka K., Miyamoto T., Sakai T., Mitsuya H., Suda T., Matsuoka M. Mechanism of hypercalcaemia in adult T-cell leukemia: overexpression of receptor activator of nuclear factor κB ligand on adult T-cell leukemia cells. *Blood* 2002; 99: 2634–2640.
22. Senba M., Kawai K., Mori N. Pathogenesis of metastatic calcification and acute pancreatitis in Adult T-Cell Leukemia under hypercalcaemic state. *Leuk. Res. Treatment* 2012; 2012: 128617.
23. Kurosawa M., Iwasaki H. Megakaryoblastic transformation of polycythemia vera with hypercalcaemia. *Ann. Hematol.* 2002; 81: 668–671.
24. Vinti H., Taillan B., Pesce A., Michiels J.F., Bayle J., Cassuto J.P. Megakaryoblastic transformation of essential thrombocythemia, hypercalcaemia and lytic bone lesions. *Acta Haematol.* 1990; 83: 53.
25. Kounami S., Yoshiyama M., Nakayama K. i wsp. Severe hypercalcaemia in a child with acute nonlymphocytic leukemia: the role of parathyroid hormone-related protein and proinflammatory cytokines. *Acta Haematol.* 2004; 112: 160–163.
26. Lips P. Hypervitaminosis A and fractures. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 347–349.
27. Bennett M.T., Sirrs S., Yeung J.K., Smith C.A. Hypercalcaemia due to all trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia potentiated by voriconazole. *Leuk. Lymphoma* 2005; 46: 1829–1831.
28. Cordoba R., Ramirez E., Lei S.H. i wsp. Hypercalcaemia due to an interaction of all-trans retinoic acid (ATRA) and itraconazole therapy for acute promyelocytic leukemia successfully treated with zoledronic acid. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64: 1031–1032.
29. Nakahata T., Komiyama A. Hypercalcaemia associated with all-trans-retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Leuk. Res.* 1993; 17: 441–443.

30. Sharma N., Jain S., Kumari S., Varma S. Hypercalcaemia with radiographic abnormalities in chronic myeloid leukaemia. *Postgrad. Med. J.* 1998; 74: 301–303.
31. Kwak H.S., Sohn M.H., Lim S.T., Kwak J.Y., Yim C.Y. Technetium-99m MDP bone scintigraphic findings of hypercalcaemia in accelerated phase of chronic myelogenous leukemia. *J. Korean Med. Sci.* 2000; 15: 598–600.
32. Noguchi M., Oshimi K. Extensive bone marrow necrosis and symptomatic hypercalcaemia in B cell blastic transformation of chronic myeloid leukemia: report of a case and review of the literature. *Acta Haematol.* 2007; 118: 111–116.
33. Seymour J.F., Grill V., Martin T.J., Lee N., Firkin F. Hypercalcaemia in the blastic phase of chronic myeloid leukemia associated with elevated parathyroid hormone-related protein. *Leukemia* 1993; 7: 1672–1675.
34. Majumdar G. Incidence and prognostic significance of hypercalcaemia in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55: 637–638.
35. Seymour J. F., Gagel R. F. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcaemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1993; 82: 1383–1394.
36. Matsuhashi Y., Tasaka T., Uehara E. i wsp. Diffuse large B-cell lymphoma presenting with hypercalcaemia and multiple osteolysis. *Leuk. Lymphoma* 2004; 45: 397–400.
37. Laforga J.B., Vierna J. Aranda F. I. Hypercalcaemia in Hodgkin's disease related to prostaglandin synthesis. *J. Clin. Pathol.* 1994; 47: 567–568.
38. Ghazi A.A., Attarian H., Attarian S. i wsp. Hypercalcaemia and huge splenomegaly presenting in an elderly patient with B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a case report. *J. Med. Case Reports* 2010; 4: 330.
39. Burney I.A., Nirmala V., Al-Moundhri M.S., Woodhouse N.J. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma presenting as severe hypercalcaemia: a case report. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2007; 7: 247–251.
40. Littlewood T.J., Lydon A.P., Barton C.J. Hypercalcaemia and osteolytic lesions associated with chronic lymphatic leukemia (CLL). *J. Clin. Pathol.* 1990; 43: 877.
41. Macintyre E.A. Hypercalcaemia in chronic lymphatic leukaemia. *Postgrad. Med. J.* 1986; 62: 393–394.
42. McMillan P., Mundy G., Mayer P. Hypercalcaemia and osteolytic bone lesions in chronic lymphocytic leukaemia. *Br. Med. J.* 1980; 25: 281: 1107.
43. Beaudreuil J., Lortholary O., Martin A. i wsp. Hypercalcaemia may indicate Richter's syndrome. *Am. Cancer* 1997; 6: 1211–1215.
44. Soni P.N. Hypercalcaemia and multiple osteolytic lesions in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Postgrad. Med. J.* 1993; 69: 483–485.
45. Laffan M.A., Talavera J.G., Catovsky D. Hypercalcaemia in T cell acute lymphoblastic leukaemia: report of two cases. *J. Clin. Pathol.* 1986; 39: 1143–1146.
46. Makras P., Papapoulos S. Medical treatment of hypercalcaemia. *Hormones* 2009; 8: 83–95.
47. Kovacs C.S., MacDonald S.M., Chik C.L., Bruera E. Hypercalcaemia of malignancy in the palliative care patient: a treatment strategy. *J. Pain. Symptom. Manage* 1995; 10: 224–232.
48. Lumachi F., Brunello A., Roma A. Medical treatment of malignancy-associated hypercalcaemia. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15: 415–421.
49. Czyż J., Warzocha K. Szpiczak plazmocytowy – zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transplantologii. *Hematologia* 2012; 3: 255–266.
50. Tamburelli F.C., Proietti L., Scaramuzza L., De Stefano V., Logroscino I C.A. Bisphosphonate therapy in multiple myeloma in preventing vertebral collapses: preliminary report. *Eur. Spine J.* 2012; 21(Suppl 1): 141–145.
51. Pozzi S., Raje N. The Role of bisphosphonates in multiple myeloma: mechanisms, side effects, and the future. *Oncologist* 2011; 16: 651–662.
52. Ralston S.H., Coleman R., Fraser W.D. i wsp. Medical management of hypercalcaemia. *Calcif Tissue Int.* 2004; 74: 1–11.
53. Bilezikian J.P. Management of acute hypercalcaemia. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1196–1203.
54. Garcia-Gomez A., Ocio E.M., Crusoe E. i wsp. Dasatinib as a bone-modifying agent: anabolic and anti-resorptive effects. *PLoS One* 2012; 7: e34914.
55. Body J., Facon T., Coleman R. i wsp. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 1221–1228.
56. Lacy M.Q., Alsina M., Fonseca R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the antiinsulinlike growth factor type I receptor monoclonal antibody in patients with multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3196–3203.