

Tomasz Buss¹, Aleksandra Modlińska¹, Monika Lichodziejewska-Niemierko¹,
Marek Niedoszytko², Marta Chełmińska²

¹Zakład Medycyny Paliatywnej Akademii Medycznej w Gdańsku

²Klinika Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Hiperkalcemia a kontrola objawów w zaawansowanej chorobie nowotworowej

Hypercalcemia and symptom management in advanced cancer

Streszczenie

Hiperkalcemia jest najprawdopodobniej najczęstszym zaburzeniem metabolicznym w przebiegu choroby nowotworowej. Jej objawy są nietypowe i często mylone z symptomami pojawiającymi się w przebiegu zaawansowanej choroby nowotworowej. Obecność hiperkalcemii pogarsza kontrolę objawów somatycznych i psychicznych. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjenta z zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego przekazanego pod opiekę hospicjum domowego z nierozpoznaną hiperkalcemią i złą kontrolą objawów. Rozpoznanie hiperkalcemii i właściwe postępowanie terapeutyczne znacząco poprawiło jakość życia chorego.

Słowa kluczowe: hiperkalcemia, nowotwór, rozpoznawanie, leczenie

Abstract

Hypercalcemia is probably the most common metabolic complication of cancer. Symptoms of hypercalcemia of malignancy are nonspecific and often mistakenly taken for those of advanced cancer. Presence of hypercalcemia deteriorates somatic and psychiatric symptoms control. In this case report we describe advanced bladder cancer patient with unrecognized hypercalcemia and poor symptoms control. Correct diagnosis of hypercalcemia and appropriate treatment considerably improved patient's quality of life.

Key words: hypercalcemia, cancer, diagnosis, treatment

Wstęp

Hiperkalcemia (HM, *hypercalcemia of malignancy*) jest najprawdopodobniej najczęstszym zaburzeniem metabolicznym w przebiegu choroby nowotworowej. Jej objawy są nietypowe i często mylone z symptomami pojawiającymi się w przebiegu zaawansowanej choroby nowotworowej [1].

Obecność podwyższonego stężenia wapnia w surowicy utrudnia kontrolę objawów zarówno somatycznych, jak i psychicznych, tj. bólu, nudności, wymiotów, dezorientacji, pobudzenia psychoruchowego. Nierozpoznana i nieleczona hiperkalcemia znacząco pogarsza jakość życia pacjentów, a nierzadko doprowadza do wcześniejszej śmierci niż wynikałoby to z rozwoju samej choroby podstawowej. W przy-

Adres do korespondencji: lek. Tomasz Buss

Zakład Medycyny Paliatywnej AMG

ul. Dębinki 2, 80–210 Gdańsk, tel. +48 (58) 349 15 73, faks +48 (58) 349 15 75, e-mail: tomaszbuss@amg.gda.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2006, 5, 1, 34–38
Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1644–115X

padku zobrazowanego za pomocą dodatkowych badań przerzutu do kości możliwość wystąpienia HM wydaje się bardziej oczywista. Warto jednak pamiętać, że HM występuje również u chorych bez obecności przerzutów w układzie kostnym.

Hiperkalcemia dotyczy 1–4% pacjentów objętych podstawową opieką zdrowotną. W tej grupie główną przyczyną jest pierwotna nadczynność przytarczyc. U chorych hospitalizowanych występuje w 0,2–3% wszystkich przypadków, a w 30–50% jej powodem jest choroba nowotworowa. W ogólnej populacji chorych z nowotworami problem ten dotyka 5–10% osób; jest on rzadszy u pacjentów z niedawno zdiagnozowaną chorobą i wynosi ok. 1%. Wraz z progresją nowotworu zwiększa się występowanie HM i w zaawansowanym stadium obserwuje się ją u 20–40% chorych [2]. Hiperkalcemia jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo, a 80% pacjentów z HM umiera w ciągu roku. Średni czas przeżycia z HM to 3–4 miesiące [3]. Jak wynika z powyższych danych, w populacji pacjentów objętych opieką paliatywną prawdopodobieństwo wystąpienia hiperkalcemii jest znaczne.

Przedstawiony przypadek kliniczny obrazuje, jak ważne jest prawidłowe zidentyfikowanie hiperkalcemii i wdrożenie leczenia przyczynowego. Wskazuje również na konieczność znajomości i prawidłowego leczenia bólu nowotworowego według zasad Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*).

Opis przypadku

Pacjenta w wieku 74 lat w terminalnej fazie choroby nowotworowej pęcherza moczowego przekazano pod opiekę hospicjum domowego z powodu braku skuteczności leczenia przeciwbólowego oraz zaburzeń świadomości w postaci narastającej senności i okresowego pobudzenia psychoruchowego, szczególnie w godzinach wieczornych. Objawy te narastały od kilku dni. Na podstawie wywiadu ustalono, że 3 miesiące wcześniej pojawił się masywny krwimocz. Wyniki cystoskopii pęcherza moczowego wykazały zmiany w ścianie pęcherza, z których pobrano wycinki. W badaniu histopatologicznym potwierdzono zmiany o charakterze nowotworowym — *carcinoma urotheliale*. W badaniu tomokomputerowym jamy brzusznej i miednicy mniejszej uwidoczniono nieoperacyjny nowotwór pęcherza moczowego. Pacjenta zdyskwalifikowano z zabiegu operacyjnego i skierowano do poradni onkologicznej, gdzie z powodu krwimoczu zastosowano paliatywną radioterapię i włączono etamsylat. Kilka tygodni przed przekazaniem pod opiekę hospicyjną z powodu bólu w okolicy biodrowej lewej, nasilają-

cego się szczególnie podczas chodzenia, wykonano badanie RTG tej okolicy. Wykazano zmianę o charakterze osteolitycznym w kości udowej bez złamania patologicznego. W scyntygrafii kośćca nie uwidoczniono innych, poza kością udową, ognisk gromadzenia znacznika. Pacjent początkowo przyjmował doraźnie, w razie bólu ketoprofen w dawce 100 mg z niezadowalającym efektem. Z powodu pojawienia się wymiotów i pogorszenia się stanu ogólnego odstawiono ketoprofen oraz włączono fentanyl w dawce 25 µg/h i promazynę w dawce 100 mg na noc. Pomimo włączenia leków stan pacjenta nadal pogarszał się. Chory miał jakościowe i ilościowe zaburzenia świadomości w postaci nasilonej senności w dzień i pobudzenia psychoruchowego w nocy, z towarzyszącymi objawami psychotycznymi. Nadal utrzymywały się wymioty i ból, nasilając rozdrażnienie chorego. Na podstawie wywiadu uzyskanego od rodziny ustalono, że pacjent nigdy nie przyjmował regularnie leków przeciwbólowych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i nie podejmowano próby włączenia do terapii tramadolu. Pojawienie się wymiotów i pogorszenie samopoczucia łączono z działaniem niepożądanym stosowanego doraźnie ketoprofenu oraz progresją choroby nowotworowej. Odstawiono ketoprofen i włączono fentanyl w plastrze przeskrórnym 25 µg/h. Obserwowano nasilenie zaburzeń świadomości, które nie ustąpiły mimo zastosowania doustnie promazyny w dawce 50 mg wieczorem. Po przeanalizowaniu dokumentacji medycznej i dotychczasowego leczenia odstawiono fentanyl i włączono diklofenak (2 × 75 mg *i.m.*), omeprazol (2 × 20 mg *p.o.*) oraz haloperydol *s.c.* W razie bólu dodatkowo podawano tramadol (25–50 mg *s.c.*). Przy ciśnieniu tętniczym około 115/70 mm Hg z powodu cech odwodnienia podano *i.v.* 500 ml 0,9-procentowego chlorku sodu z 1 ampułką furosemidu 40 mg. Zlecono kontrolę stężenia wapnia. Nazajutrz stan pacjenta był nieznacznie lepszy — chory nie wymiotował, ból był mniejszy, nadal utrzymywała się senność, ale bez zaburzeń psychotycznych. Stężenie wapnia całkowitego w surowicy wynosiło 16,7 mg/dl (4,17 mmol/l; mg/ml × 0,25 = mmol/l). Chory otrzymał pamidronian dwusodowy w jednorazowej dawce 90 mg doustnie; pacjent nie wyraził zgody na dalsze podawanie kroplówek. Stosowano intensywne nawadnianie doustne 2,5–3 l/24 h. Podczas kolejnej wizyty pacjent zachowywał pełny kontakt słowno-logiczny, korzystał z toalety. Dolegliwości bólowe pojawiały się tylko podczas obciążania kończyny dolnej lewej. Ból kontrolowano jedynie za pomocą NLPZ i tramadolu w płynie przyjmowanym doraźnie. Chory nie wymagał stosowania innych środków przeciw-

Tabela 1. Objawy kliniczne hiperkalcemii nowotworowej [2, 3]**Table 1. Clinical features of hypercalcemia of malignancy [2, 3]**

Ogólne i nerkowe	Żołądkowo-jelitowe	Neuropsychiatryczne i mięśniowe	Sercowo-naczyniowe
<ul style="list-style-type: none"> • Odwodnienie • Polidypsja, wzmożone pragnienie • Poliuria • Świąd • Obniżona filtracja kłębuszkowa, nefrokalcynoza 	<ul style="list-style-type: none"> • Anoreksja • Utrata masy ciała • Nudności i wymioty • Zaparcia, podnieżność • Ostre zapalenie trzustki 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmęczenie • Dezorientacja, depresja, zaburzenia pamięci, psychoza, śpiączka • Miopatia, osłabienie mięśni proksymalnych • Zmniejszenie nasilenia odruchów neurologicznych, drgawki, skurcze • Obniżony próg bólowy 	<ul style="list-style-type: none"> • Bradykardia, asystolia • Artytmia przedsionkowa • Arytmia komorowa • Skrócenie odstępu QT, szerokie załamki T

bólowych w spoczynku; nie wymiotował, przyjmował małe ilości pokarmów. Kontrolne stężenie wapnia po tygodniu wynosiło 2,9 mmol/l. W takim stanie ogólnym pacjent żył jeszcze 2 tygodnie.

Dyskusja

Na podstawie opisanego przypadku można stwierdzić, że nie zawsze szybko pogarszający się stan ogólny pacjenta z chorobą nowotworową wynika z jej progresji. Zawsze warto pamiętać o możliwości wystąpienia HM, szczególnie w zaawansowanej fazie nowotworu.

Objawy HM są nietypowe (tab. 1). Zależą od szybkości powstawania HM oraz od stężenia wapnia zjonizowanego w osoczu. W przewlekłej hiperkalcemii, tj. w przypadku pierwotnej nadczynności przytarczyc, do jej najczęstszych objawów należą: depresja, zaburzenia pamięci, osłabienie, zaparcia. Arytmie występują rzadko, głównie jeśli stężenie wapnia przekracza 3,5–4 mmol/l. W przypadku szybko narastającej HM objawy są bardziej gwałtowne i mogą obejmować wszystkie symptomy wymienione w tabeli 1, łącznie z asystolią. Warto pamiętać, że HM zwiększa wrażliwość na naporstnicę, co wiąże się z koniecznością zmniejszenia dawki lub odstawienia leku. Podział kliniczny hiperkalcemii w zależności od stężenia wapnia przedstawia się następująco [2]:

- lekka (< 3,2 mmol/l) — objawy niecharakterystyczne: anoreksja, utrata masy ciała, zaparcia, nudności, osłabienie, zaburzenia funkcji psychicznych;
- umiarkowana (3,2–3,4 mmol/l) — objawy jak powyżej, bardziej wyrażone; zwiększa się ryzyko wytrącenia wapnia w nerkach i innych narządach;
- ciężka (> 3,4 mmol/l) — dominują nudności, dezorientacja, niekiedy zaburzenia psychotyczne, ostra niewydolność nerek; stan wymagający szybkiego i intensywnego leczenia;

— przełom hiperkalcemiczny — stan zagrażający życiu ($\geq 3,7$ mmol/l). Może spowodować zatrzymanie akcji serca oraz śpiączkę. Wymaga natychmiastowego leczenia oraz intensywnego nadzoru. W wybranych przypadkach niezbędna jest dializa z użyciem koncentratu niskowapniowego.

Jak wcześniej wspomniano, możliwość wystąpienia hiperkalcemii wydaje się bardziej oczywista w przypadku zobrazowanych zmian metastatycznych w układzie kostnym. Brak przerzutów w badaniach dodatkowych nie upoważnia jednak do pomijania hiperkalcemii jako przyczyny objawów. Ponad 20% przypadków HM pojawia się bez widocznych zmian kostnych [3]. Według Topping [2] HM tylko w 20% zależy od obecności przerzutów do układu kostnego, a w 80% od czynników humoralnych (HHM, *humoral hypercalcemia of malignancy*). Jak wykazano, większa częstość występowania przerzutów do kości w danym rodzaju nowotworu nie zawsze wiąże się z większym prawdopodobieństwem HM. Nowotwory, które najczęściej są przyczyną przerzutów do kości, przedstawiono w tabeli 2. W przypadku szpi-

Tabela 2. Częstość występowania przerzutów do kości w zaawansowanej chorobie nowotworowej [1, 2]**Table 2. Incidence of bone metastases in advanced cancer [1, 2]**

Typ/miejsce nowotworu	Częstość występowania
Szpiczak mnogi	95–100%
Pierś	65–75%
Gruczoł krokowy	65–75%
Tarczycza	60%
Pęcherz moczowy	40%
Płuco	30–40%
Nerka	20–25%
Czerniak	14–45%

czaka mnogiego częstość występowania HM wynosi 30–100% [2–4]. U pacjentek z rakiem piersi HM stwierdza się w 18–42% przypadków [2], a w nowotworach płuc — ok. 15–20% [2, 5]. U osób z gruczolakorakiem prostaty często obserwuje się przerzuty do kości, a mimo to w jego przebiegu rzadko występuje hiperkalcemia [6, 7]. Wynika to z faktu, że HM w tym przypadku zależy raczej od wydzielania białka podobnego do parathormonu (PTHrP) niż lokalnego pobudzenia osteoklastów przez przerzuty [7]. Głównymi czynnikami sprawczymi HM są m.in. cytokiny, PTHrP, witamina D₃ i dużo rzadziej ektopowo wydzielany parathormon (PTH) [3]. Działają one poprzez:

- wzrost resorpcji kości przez pobudzenie osteoklastów;
- zmniejszone wydalanie wapnia przez nerki;
- zwiększoną absorpcję wapnia z jelit.

Powyższe 3 podstawowe mechanizmy mogą występować łącznie w przebiegu choroby nowotworowej.

W wyniku obecności komórek nowotworowych w kości dochodzi do miejscowej stymulacji aktywności osteoklastów oraz ich rekrutacji. Cytokiny produkowane przez komórki nowotworowe zwiększają produkcję enzymów proteolitycznych w osteoklastach, co prowadzi do miejscowej lizy kości i uwalniania wapnia [2]. Produkowane ektopowo przez nowotwory PTHrP oraz witamina 1-25-OH-D₃ działają podobnie jak fizjologiczne PTH i witamina D₃. PTHrP powoduje wzrost wchłaniania wapnia w kanalikach proksymalnych nerek, stymulację 1-25 hydroksylazy w nerkach, zwiększając produkcję witaminy 1-25-OH-D₃. Konsekwencją tego jest wzrost wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego, głównie z dwunastnicy i jelita cienkiego. W dalszej kolejności PTHrP zwiększa również uwalnianie wapnia bezpośrednio z kości [2]. Opisywane przypadki ektopowego wydzielania 1,25(OH)₂D₃ najczęściej spotyka się w ziarnicy złośliwej [3]. W większości przypadków HM obserwuje się niskie stężenia witaminy D₃ i zmniejszone wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego, szczególnie gdy główną przyczyną jest lityczne działanie przerzutów w układzie kostnym.

W przypadku rozpoznania hiperkalcemii leczenie należy rozpocząć od uzupełnienia płynów. Najlepiej stosować 0,9-procentowy roztwór soli fizjologicznej, ponieważ często zwiększonemu stężeniu wapnia w surowicy towarzyszy hiponatremia [2]. Szacuje się, że w rozwiniętej hiperkalcemii niedobór płynów wynosi 3–6 l [8]. Standardowo podaje się 3–4 l 0,9-procentowego NaCl w ciągu pierwszych 24 godzin, a w następnych dobach — 2–3 l/24 h.

Tabela 3. Dawkowanie pamidronianu w zwalczaniu hiperkalcemii nowotworowej [2]

Table 3. Pamidronate dosage for the management of hypercalcemia of malignancy [2]

Stężenie wapnia skorygowanego [mmol/l]	Dawka pamidronianu w objętości 0,9% NaCl
< 3,0	30 mg w 250 ml
3,0–3,5	60 mg w 250 ml
> 3,5	90 mg w 500 ml

Dobre nawodnienie jest potrzebne do poprawy przepływu nerkowego oraz pozwala zastosować furosemid w celu obniżenia stężenia wapnia w surowicy. Jednak takie postępowanie jest skuteczne jedynie u 15% pacjentów [8, 9]. Ilość płynów należy dostosować do stanu wydolności krążenia i nerek. Wśród pacjentów hospicyjnych niekiedy zamiast suplementacji *p.o.* czy *i.v.* stosuje się *hypodermoclysis*, czyli nawadnianie podskórne. Kolejnym krokiem w zwalczaniu HM jest zastosowanie bifosfonianów w celu zmniejszenia aktywności osteoklastów. Szczególnie skuteczne są bifosfoniany zawierające azot, tj. pamidronian, alendronian i zoledronian [2, 8, 9]. Dawkowanie pamidronianu (najczęściej stosowanego w Polsce bifosfonianu) przedstawiono w tabeli 3. Kalcytonina jest kolejnym lekiem obniżającym stężenie wapnia w surowicy. Działa ona poprzez hamowanie funkcji osteoklastów oraz powstrzymuje zwrotne wchłanianie wapnia w kanalikach nerkowych. Zwiększone wydalanie wapnia powoduje szybki efekt leczniczy [2]. Ze względu na krótkotrwałe działanie spowodowane tachyfilaksją, która niejednokrotnie pojawia się już po tygodniu, kalcytoninę stosuje się jedynie na początku leczenia lub w połączeniu z bifosfonianem. Terapię skojarzoną rekomenduje się w przypadku hiperkalcemii powyżej 3,5 mmol/l [8]. Zastosowanie kortykosteroidów w HM jest zarezerwowane głównie w przypadkach nadprodukcji witaminy D₃ [8]. Nie zaleca się rutynowego stosowania doustnych fosforanów z powodu możliwości powstawania zwapnień tkankowych oraz biegunki [8].

W opisywanym przypadku przyczyną pojawienia się objawów, tj. nudności i wymiotów, senności i zaburzeń psychicznych, najprawdopodobniej była hiperkalcemia i/lub zastosowanie silnego opioidu — fentanylu. Wstępne podanie 500 ml 0,9-procentowego NaCl oraz leczenie przeciwwymiotne i przeciwpsychotyczne za pomocą haloperydolu spowodowało szybkie zmniejszenie dolegliwości. Pozwoliło to na stosowanie, zgodnie z wolą chorego, intensywnego nawadniania doustnego około 2,5–3 l/24 h. Ponadto w celu zwiększenia diurezy i utraty wapnia

z moczem stosowano furosemid *per os*. Intensywność nawadniania, choć różniącą się od zaleceń, wystarczyła, aby osiągnąć stopniową poprawę stanu chorego. Wydaje się, że intensywne nawadnianie drogą dożylną pacjentów w terminalnej fazie choroby nowotworowej w warunkach domowych jest problematyczne i nie zawsze konieczne. Wiadomo też, że u wyniszczonych chorych zbyt szybka infuzja płynów może doprowadzić do niewydolności serca, z obrzękiem płuc włącznie. Dożylnie podanie pami-dronianu w dawce 90 mg znacząco poprawiło jakość życia chorego i spowodowało obniżenie stężenia wapnia do 11,6 mg/dl. Wydaje się, że w przypadku leczenia bólu zastosowanie fentanylu u tego pacjenta było przedwczesne oraz niezgodne z zasadami WHO i prawdopodobnie doprowadziło do nasilenia lub pojawienia się objawów psychiatrycznych. Fakt, że ból w spoczynku był dobrze kontrolowany za pomocą NLPZ, oraz wywiad dotyczący sposobu wcześniejszego leczenia przeciwbólowego dodatkowo mogą potwierdzać tę tezę. Jednak należy pamiętać, że nawodnienie i zastosowanie bifosfonianów doprowadziły do zmniejszenia kalcemii. Pami-dronian zaczyna działać po około 2 dniach, a szczyt działania następuje około 6. dnia [9]. Bifosfoniany również mają właściwości przeciwbólowe, co mogło poprawić kontrolę bólu.

W populacji chorych pozostających pod opieką hospicyjną w terminalnej fazie choroby nowotworowej, nawet przy nieobecności przerzutów do kości, zawsze należy pamiętać o możliwości wystąpienia hiperkalcemii. Znajomość nietypowych objawów może pozwolić na właściwe zdiagnozowanie, przyczynowe leczenie oraz poprawę jakości życia cho-

rych. Brak właściwej kontroli bólu zawsze wymaga dokładnego zebrania wywiadu dotyczącego dotychczasowej terapii analgetycznej. Leczenie zgodne z drabiną analgetyczną w większości przypadków daje gwarancję skutecznego zwalczania dolegliwości bólowych. Zbyt pochopne włączanie silnych opioidów, często tylko z powodu istnienia zaawansowanej choroby nowotworowej, może być powodem wystąpienia licznych działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Coleman R.E. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80: 1588–1594.
2. Topping O. Hiperkalcemia w przebiegu nowotworu złośliwego i innych stanach chorobowych. *Accurat Information AB* 2005.
3. Bower M., Cox S. Endocrine and metabolic complications of advanced cancer. W: Doyle D., Hanks G., Cherny N.I., Calman K. red. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford University Press; 687–702.
4. Mansoor S., Siddiqui I., Adil S., Kakapeto G.N., Fatmi Z. Frequency of hypercalcemia in patients of multiple myeloma in Karachi. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2005; 15: 409–412.
5. Lazaretti-Castro M., Kayath M., Jamnik S., Santoro I.L., Tadokoru H., Vieira J.G. Prevalence of hypercalcemia in patients with lung cancer. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 1993; 39: 83–87.
6. Barkin J., Crassweller P.O., Roncari D.A., Onrot J. Hypercalcemia associated with cancer of prostate without bony metastases. *Urology* 1984; 24: 368–3671.
7. Wu C.H., Lan Y.J., Wang C.H., Wu M.S. Hypercalcemia in prostate cancer with positive neuron-specific enolase stain. *Ren. Fail.* 2004; 26: 325–327.
8. Kovacs C.S., MacDonald S.M., Chik C.L., Bruera E. Hypercalcemia of malignancy in the palliative care patient: a treatment strategy. *J. Pain Symptom. Manage.* 1995; 10: 224–232.
9. Ralston S.H., Coleman R., Fraser W.D. i wsp. Medical management of hypercalcemia. *Calcif. Tissue. Int.* 2004; 74: 1–11.