

# Maligna hiperkalcemija u krvnim tumorima

---

**Dokoza, Magdalena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:438981>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-29**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine  
Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Magdalena Dokoza**

# **Maligna hiperkalcemija u krvnim tumorima**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom prof.dr.sc. Rajka Kušeca, dr.med. i predan na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## POPIS KRATICA

CT – kompjuterizirana tomografija

DKK1 (eng. *Dickkopf-related protein 1*) – Dickkopf srodan protein 1

ECOG (eng. *Eastern Cooperative Oncology Group*) – naziv radne skupine

FISH (eng. *fluorescent in-situ hybridisation*) – fluorescentna in-situ hibridizacija

HCM (eng. *hypercalcemia of malignancy*) - maligna hiperkalcemija

HHM (eng. *humoral hypercalcemia of malignancy*) - humoralna maligna hiperkalcemija

IgA - imunoglobulin teškog lanca razreda A

IgD - imunoglobulin teškog lanca razreda D

IgG - imunoglobulin teškog lanca razreda G

IgM - imunoglobulin teškog lanca razreda M

ISS (eng. *International staging system*) – međunarodna klasifikacija za stupnjeve bolesti

IMWG (eng. *International Myeloma Working Group*) – međunarodna radna skupina za mijelom

LDH – enzim laktat dehidrogenaza

MGUS (eng. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) – monoklonalna gamopatija neutvrđenog značenja

MM - multipli mijelom

MR – magnetska rezonancija

NHL - non.Hodgkin limfom

NF- $\kappa$ B (eng. *nuclear factor  $\kappa$ B*) – nuklearni (jezgrin) čimbenik kapa B

OPG – osteoprotegerin

PH - primarni hiperparatireoidizam

PTHrP (*eng. parathyroid related protein*) - protein srodan paratireoidnom hormonu

PTH- paratireoidni hormon

RANK (*eng. receptor activator of NF- $\kappa$ B*) – receptor za aktivaciju NF- $\kappa$ B

RANKL - RANK ligand

ZA (*engl. zoledronat acid*) -- zoledronatna kiselina

# SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1.</b>	<b>Maligna hiperkalcemija</b> .....	<b>1</b>
1.1.1.	Definicija .....	1
1.1.2.	Metabolizam i regulacija kalcija .....	2
1.1.3.	Mehanizam maligne hiperkalcemije .....	5
1.1.4.	Kliničke manifestacije hiperkalcemije .....	11
1.1.5.	Dijagnostički pristup .....	14
1.1.6.	Liječenje maligne hiperkalcemije .....	17
<b>1.2.</b>	<b>Multipli mijelom</b> .....	<b>22</b>
1.2.1.	Definicija .....	22
1.2.2.	Hiperkalcemija u multiplom mijelomu .....	22
1.2.3.	Klinička slika .....	24
1.2.4.	Dijagnoza .....	24
1.2.5.	Klasifikacija .....	25
1.2.6.	Liječenje .....	29
<b>1.3.</b>	<b>Non-Hodgkin limfom</b> .....	<b>30</b>
<b>1.4.</b>	<b>Leukemije</b> .....	<b>31</b>
<b>2.</b>	<b>Ciljevi rada</b> .....	<b>32</b>
<b>3.</b>	<b>Metode i ispitanici</b> .....	<b>33</b>
<b>3.1.</b>	<b>Statistički testovi</b> .....	<b>35</b>
<b>4.</b>	<b>Rezultati</b> .....	<b>36</b>
<b>4.1.</b>	<b>Hi kvadrat test</b> .....	<b>36</b>
<b>4.2.</b>	<b>Mann-Whitney U test</b> .....	<b>43</b>
<b>4.3.</b>	<b>Kaplan-Meier</b> .....	<b>47</b>
<b>4.4.</b>	<b>Spearmanov koeficijent korelacije</b> .....	<b>56</b>
<b>5.</b>	<b>Rasprava</b> .....	<b>59</b>

<b>6.</b>	<b>Zaključak .....</b>	<b>61</b>
<b>7.</b>	<b>Zahvale .....</b>	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>Literatura .....</b>	<b>63</b>
<b>9.</b>	<b>Životopis.....</b>	<b>74</b>

# SAŽETAK

## Maligna hiperkalcemija u krvnim tumorima

Magdalena Dokoza

Maligna hiperkalcemija je čest paraneoplastični sindrom koji se javlja u 30% pacijenata sa solidnim i hematološkim neoplazmama, najčešće u multiplom mijelomu i agresivnim limfomima, posebno u uznapredovalom stadiju i povezuje se s lošim ishodom. U literaturi nije nađena usporedba pacijenata s dijagnozom *multiplom mijeloma* i tzv. *ne-mijelomskih* pacijenata (limfomi, leukemije) koji su tijekom svoje bolesti razvili bar jednu epizodu hiperkalcemije. Cilj ove studije bio je usporediti ove dvije skupine pacijenata i utvrditi ima li razlike u kliničkim i laboratorijskim parametrima te preživljenju, preživljenju unutar mijelomskih pacijenata s obzirom na dob, ISS stadij, blagu i umjereno povišenu koncentraciju ukupnog kalcija te kappa ili lambda tipu lakih lanaca. U ovu retrospektivnu analizu bilo je uključeno ukupno 30 pacijenata, 21 s dijagnozom multiplom mijeloma i 9 *nemijelomskih* liječenih u Kliničkom bolničkom centru Dubrava na Odjelu za hematologiju od 2003. do trećeg mjeseca 2019. U našem uzorku pacijenata dobiveni su rezultati gdje možemo reći da nema razlike u preživljenju pacijenta s dijagnozom mijelomom i *nemijelomskih* pacijenata ( $p=0,703$ ). Medijan preživljenja pacijenata s mijelomom je 30 mjeseci, a pacijenata s leukemijama i limfomima 20 mjeseci, što je klinički značajno. 90,5% pacijenata s mijelomom koji su razvili hiperkalcemiju imaju povišenu razinu kreatinina u usporedbi s 55,5% *nemijelomskih*. Polovica pacijenata s MM (52,4%) ima povišenu koncentraciju proteina, dok većina (44,4%) *nemijelomskih* ima sniženu. Unutar *mijelomske* skupine pacijenata nismo dobili razliku u preživljenju s obzirom na spol, ISS stadij i kappa i lambda tip multiplom mijeloma. *Spearmanovim* koeficijentom korelacije dobivena je pozitivna povezanost laboratorijskih parametara kreatinina i  $\beta$ 2-mikroglobulina, ukupnog kalcija i  $\beta$ 2- mikroglobulina, a negativna korigiranog kalcija i albumina. Kako do sada u literaturi nije objavljena slična studija, uspoređivanje sa prethodnim podacima nije moguće.

Ključne riječi: maligna hiperkalcemija, preživljenje, multipli mijelom, limfomi, leukemije



## SUMMARY

### Malignant hypercalcemia in hematopoietic malignancies

Magdalena Dokoza

Malignant hypercalcemia is a common paraneoplastic syndrome that occurs in 30% of the patients with solid and hematologic neoplasms, most commonly in a multiple myeloma and aggressive lymphomas, especially in the advanced stage. It is associated with poor outcome. No comparisons have been published between patients with multiple myeloma (MM) and non-myeloma patients (lymphomas, leukemias) who developed at least one episode of hypercalcemia during their illness. The aim of this study was to compare these two groups of patients and determine if there were differences in clinical and laboratory parameters and survival as well as survival within myeloma patients considering age, ISS stage, mild and moderately elevated total calcium concentrations and kappa or lambda light chain concentrations. This retrospective study included 30 patients, 21 diagnosed with MM, and 9 with non-myeloma from Clinical Hospital Dubrava in Zagreb, Division of Hematology, treated from 2003 to March 2019. The study shows that there is no difference in the survival of myeloma patients and non-myeloma patients ( $p=0,703$ ). The median survival of myeloma patients is 30 months and the survival of patients with leukemias and lymphomas is 20 months, which can be clinically significant. 90.5% of the myeloma patients who have developed hypercalcaemia have elevated creatinine levels compared with 55.5% of the non-myeloma. Half of the MM patients (52.4%) have elevated protein concentrations, while most (44.4%) of the non-myeloma patients have a low protein concentration. Within the myeloma patient group, we did not find a difference in survival with respect to gender, ISS stage, and kappa and lambda type multiple myeloma ( $p>0,05$ ). A positive correlation between laboratory parameters of creatinine and  $\beta$ 2-microglobulin as well as total calcium and  $\beta$ 2-microglobulin has been obtained by using the *Spearman* correlation coefficient. However, the correlation between correction of calcium and albumin was negative. The similar study in the literature has not been published up to this date, meaning that comparison with previous data is not possible.

Key words: malignant hypercalcemia, survival, multiple myeloma, lymphomas, leukemias

# 1. UVOD

## 1.1. Maligna hiperkalcemija

### 1.1.1. Definicija

Hiperkalcemija se definira kao koncentracija serumskog kalcija iznad referentnih vrijednosti od 10.5 mg/dL ili 2.5 mmol/L od kojih 40-45% ukupnog serumskog kalcija obuhvaća ioniziranu frakciju kalcija (1). Prevalencija hiperkalcemije ovisi o populacijama u kojima su provedene studije. Perzistentna hiperkalcemija zabilježena je u 1% ukupne populacije (2,3).

Diferencijalna dijagnoza hiperkalcemije obuhvaća široki spektar patoloških entiteta, od čega su najčešći uzroci primarni hiperparatireoidizam, hiperkalcemija udružena s malignim neoplazmama te kronično bubrežno zatajenje (4). Maligna hiperkalcemija (*hypercalcemia of malignancy*, HCM) je čest paraneoplastični sindrom determiniran kao loš prognostički čimbenik kod pacijenta s malignomom. Procjenjuje se da maligna hiperkalcemija javlja u 30% pacijenata s zloćudnom neoplazmom (4,5). Suprotno tome, HCM se javlja mnogo rjeđe kod dječjih zloćudnih bolesti, a procjene se kreću u rasponu od 0,4% do 1,3% (5,6), a javljaju se kod svih vrsta hematoloških i solidnih tumora (5). U inicijalnoj fazi karcinoma incidencija HCM je niža, 1-5%, ali se dramatično povećava u uznapredovalim i terminalnim fazama karcinoma (7). Čak štoviše, medijan preživljavanja za pacijente s HCM je samo 2-6 mjeseci od pojave hiperkalcemije (7,8). U SAD-u i Europi primarni tumori pluća i dojke (9–11) i multipli mijelom (12) najčešći su malignom povezani s hiperkalcemijom, slijedi karcinom pločastih stanica glave i vrata (SCCHN), rak bubrega i jajnika. HCM je povezana s skvamoznom histologijom, a rijetko se nađe u bolesnika s kolorektalnim karcinomom i rakom prostate (9,12). Rak pluća, rak dojke i multipli mijelom čine > 50% svih slučajeva HCM-a među pacijentima kojima je dijagnosticiran rak (13). Najnovija istraživanja pokazuju da ukupna prevalencija HCM posljednjih godina opada, što se pripisuje povećanoj uporabi profilaktičkih doza intravenskih (IV) bisfosfonata kod malignih neoplazmi visokog rizika, posebno u slučajevima metastaza u kostima i multiplog mijeloma (14,15).

Međutim, HCM se i dalje ubraja u češća hitna stanja u onkologiji koji zahtijeva odgovarajuću i brzu intervenciju radi poboljšanja ishoda bolesti.

### **1.1.2. Metabolizam i regulacija kalcija**

Kalcij (Ca) je neophodan za primjerenu mišićnu kontrakciju, za živčano provođenje, za otpuštanje hormona i za zgrušavanje krvi. Osim toga, Ca sudjeluje u nadzoru niza enzima.

Postojanost tjelesnih spremišta Ca ovisi o dijetnom unosu, apsorpciji Ca iz probavnog trakta i o izlučivanju preko bubrega. Pri uravnoteženoj dijeti dnevno se unosi oko 1 g Ca, oko 0,2 g se gubi preko žuči i drugih probavnih sokova, a 0,2–0,4 g se apsorbira iz crijeva, ovisno o koncentraciji vitamina D, posebno 1,25-(OH)<sub>2</sub>D (1,25–dihidroksikolekalciferol, kalcitriol ili hormonski aktivni vitamin D, koji nastaje u bubregu iz inaktivnog 25(OH)D vitamina). Preostalih 0,8–1 g nalazi se u stolici. Ravnotežu Ca održavaju bubrezi izlučivanjem prosječno 0,2 g/dan. Stanične i izvanstanične koncentracije Ca su pod strogim nadzorom dvosmjernog transporta Ca kroz membranu stanica i staničnih organela, poput endoplazmatskog ili sarkoplazmatskog retikuluma, odnosno mitohondrija. Citosolni ionizirani Ca održava se u uskim μmol granicama (gotovo 0,01% plazmatske koncentracije). (16) Kako bih se naglasila važnost ioniziranog kalcija treba ukratko navesti njegove funkcije. Ionizirani Ca djeluje u stanici kao drugi prijenosnik: uključen je u kontrakciju skeletnih mišića, u vezanje ekscitacije s kontrakcijom u miokardu te u aktiviranju proteinskih kinaza i fosforiliranju enzima. Ca je uključen i u djelatnost drugih staničnih prijenosnika, poput cAMP i inozitol 1,4,5–trifosfata, pa tako posreduje i stanične odgovore na niz hormona, uključujući ADH, adrenalin, glukagon, kolecistokinin i sekretin (16).

Unatoč važnim staničnim ulogama, oko 99% tjelesnog Ca se nalazi u kostima, pretežno u obliku kristala hidroksiapatita. Oko 1% koštanog Ca se slobodno izmjenjuje s vanstaničnom tekućinom i dostupno je za puferiranje otklona u ravnoteži Ca. Normalne razine Ca u plazmi iznose 2,2–2,6 mmol/L (8,8–10,4 mg/dl). Približno 40% ukupnog Ca u krvi vezano je o plazmatske bjelančevine, najviše o albumine. Preostalih 60% otpada na ionizirani Ca i onaj u kompleksu s fosfatom i citratom. Klinički laboratoriji obično određuju ukupni Ca (tj. vezan o proteine, kompleksirani i ionizirani dio), premda bi bolje bilo mjeriti ioniziranu ili slobodnu frakciju jer je to fiziološki aktivan oblik Ca u plazmi. To je zbog

tehničkih poteškoća ograničeno na bolesnike u kojih se sumnja na bitne otklone u vezanju o plazmatske bjelančevine. Općenito se drži da na ionizirani dio otpada oko 50% ukupnog Ca u plazmi (16).

Metabolizam Ca usko je povezan s fosforom ( $PO_4$ ) a njihova je ravnoteža pod utjecajem parathormona (PTH), vitamina D i, nešto manje, kalcitonina. PTH luče paratireoidne žlijezde. Pokazuje više učinaka, no najvažniji je izgleda zaštita od hipokalcijemije. Paratireociti osjete pad razine Ca u plazmi i otpuštaju već stvoreni PTH u krvotok. PTH podiže kalcijemiju u nekoliko minuta poticanjem bubrežne i crijevne apsorpcije Ca i mobiliziranjem Ca i  $PO_4$  iz kosti (resorpcija kosti). Bubrežno izlučivanje Ca ide usporedo s izlučivanjem natrija i pod utjecajem je istih čimbenika koji nadziru promet natrija u proksimalnom tubulu. PTH međutim pojačava reapsorpciju Ca u distalnom tubulu neovisno o natriju i smanjuje reapsorpciju  $PO_4$  te povećava renalni gubitak  $PO_4$ . PTH povećava razine Ca u plazmi i tako što potiče pretvorbu D vitamina u aktivni oblik 1,25(OH) $_2$ D, koji povećava apsorpciju Ca iz crijeva. Usprkos povećanoj apsorpciji Ca, dugotrajni porast PTH dovodi do daljnje resorpcije kosti jer inhibira osteoblaste, a potiče aktivnost osteoklasta. PTH i vitamin D predstavljaju stoga bitne regulatore rasta i remodeliranja kosti. U procjeni paratireoidne funkcije radioimunološki se mjere razine PTH u krvotoku te izlučivanje ukupnog i nefrogenog cAMP u mokraći. Danas se urinarni cAMP rijetko određuje jer su široko dostupne pouzdane analize intaktne PTH molekule.

Kalcitonin luče parafolikulske stanice štitnjače (C stanice); snižava Ca u plazmi povećanim preuzimanjem u stanice, bubrežnim izlučivanjem i ugrađivanjem u kost. Ti učinci na metabolizam kosti su međutim znatno slabiji od onih koje pokazuju PTH ili vitamin D (16). Kalcitonin je jedna od terapijskih opcija u liječenju HMC. Koštana mineralizacija je balansirani proces koji se bazira na neprekidnim procesima koštane gradnje, stimulirane osteoblastima i razgradnje, posredovane osteoklastima. PTH potiče osteoklastičnu aktivnost i koštanu resorpciju, ali to se odvija neizravnim mehanizmom. Osteoklasti koji resorbiraju kost nemaju receptore za PTH. Umjesto toga osteoblasti daju signal osteoklastičnim prekursorima da stvore zrele osteoklaste. Dva osteoblastična proteina odgovorna za to signaliziranje su ligand aktivacijskog receptora za jezgrin čimbenik  $\kappa$ -B (RANKL, prema engl. receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ -B ligand) i

čimbenik poticanja makrofagnih kolonija. Čini se da su oba proteina nužna za stvaranje zrelih osteoklasta. PTH se veže za receptore na obližnjim osteoblastima, potičući sintezu citokina RANKL, nazvanog i osteoprotegerin-ligand (OPGL). RANKL se veže za svoje receptore (RANK) na preosteoklastičnim stanicama, uzrokujući njihovu diferencijaciju u zrele multi nuklearne osteoklaste. Zreli osteoklasti zatim stvaraju čupavi rub te oslobađaju enzime i kiseline koji potiču koštanu resorpciju. Osteoblasti luče i osteoprotegerin (OPG), koji nazivamo i čimbenikom inhibicije osteoklastogeneze (OCIF, prema engl. osteoclastogenesis inhibitory factor); to je citokin koji koči koštanu resorpciju. OPG djeluje kao »lažni« receptor koji se veže za RANKL i tako sprječava njegovo reagiranje s prirodnim receptorom, pa je diferencijacija preosteoklasta u zrele osteoklaste koji resorbiraju kost inhibirana. OPG se suprotstavlja resorpcijskom učinku PTH na kost. Vitamin D i PTH potiču stvaranje zrelih osteoklasta na dva načina: kočenjem stvaranja OPG i poticanjem stvaranja RANKL. Glukokortikoidi također pospešuju aktivnost osteoklasta i koštanu resorpciju, tako što potiču stvaranje RANKL i smanjuju stvaranje OPG. S druge strane, hormon estrogen potiče stvaranje OPG. Stoga, ravnoteža osteoblastičnog stvaranja OPG i RANKL ima važnu ulogu u određivanju aktivnosti osteoklasta i koštane resorpcije (17).

### 1.1.3. Mehanizam maligne hiperkalcemije

Malignu hiperkalcemiju najčešće uzrokuju sljedeća tri mehanizma:

- a) tumorska sekrecija proteina sličnog s paratireoidnim hormonom (PTHrP prema engl. parathyroid hormon related protein)
- b) osteolitične metastaze s lokalnim oslobađanjem citokina tumorska produkcija 1,25 dihidroksivitamina D (kalcitriola) (18)

Ektopična tumorska sekrecija PTH također je još jedan od mogućih mehanizama uzroka HMC, iako rjeđi od prethodna tri (18).

Iako se u literaturi, radi lakšeg razumijevanja, tumorski učinak na kosti kategorizira na gore navedeni način, važno je navesti da značajan broj karcinomskih pacijenata ima kombinaciju mehanizama, načešće humoralnog i osteolitičkog (lokalnog) (19).

Maligna hiperkalcemija kao pojam spominje se kad se razvila mogućnost mjerenja kalcija, 1920-tih godina. Fuller Albright je 1941, predložio hipotezu da je za HMC odgovoran PTH. Pet desetljeća nakon, došlo se do spoznaje da je za humoralnu hiperkalcemiju odgovoran čimbenik poput PTH (*PTH like factor*). Godine 1987. PTHrP je izoliran iz karcinoma pluća kod čovjeka (20), karcinoma dojke (21) i karcinoma bubrega (22) u nezavisnim istraživanjima i kloniran nedavno nakon toga (23). PTHrP je najčešći uzrok hiperkalcemije u bolesnika s nemetastatskim solidnim tumorima, te kod nekih bolesnika s non-Hodgkin limfomom. Ovo stanje, koje se naziva i humoralna maligna hiperkalcemija (HHM), najčešća je, procjenjuje se da čak do 80% bolesnika s hiperkalcemijom ima humoralnu malignu hiperkalcemiju (8,24–26). Karcinomi pločastih stanica (pluća, glave i vrata), karcinom bubrega, mjehura, dojke i jajnika najčešći su malignomi s HHM. Većina pacijenata je u uznapredovaloj fazi bolesti i imaju lošu prognozu (27,28).

PTHrP je genski produkt koji se u fiziološkim uvjetima sintetizira u neuroendokrinim, epitelnim i tkivima deriviranim iz mezoderma. To objašnjava zašto, osim pacijenta sa solidnim tumorima, kod pacijenata s non-Hodgkin limfomom (24,29,30), kroničnom mijeloičnom leukemijom (faza blasta) (31) te kod nekih odraslih osoba s T-staničnom leukemijom nalazimo hiperkalcemiju izazvanu PTHrP (24,32,33). Izolacija PTHrP pokazala je da postoji 70% homologija s PTH, i to na N-terminalnom kraju, štoviše prvih

13 aminokiselina je gotovo identično (21). Osim te homologije, PTHrP je jedinstven i ne dijeli više homolognih sekvenci s PTH. Klonalni PTHrP je veći od PTH i postoji tri izoforme PTHrP od 139, 141 i 173 aminokiselina. Također je gen za PTHrP veći i kompleksniji od gena za PTH. Kao rezultat homologije s PTH, PTHrP i PTH se vežu na zajednički PTH/PTHrP receptor (34) i na taj način imaju sličnu biološku aktivnost (35). To objašnjava sposobnost PTHrP da aktivira neke mehanizme kao i PTH, uključujući povećanu resorpciju kosti, reapsorpciju kalcija u distalom tubulu bubrega kao i inhibiciju reapsorpcije fosfata u stanicama proksimalnog tubula (25,36–38)

Razlika u strukturi nakon prvih 13 aminokiselina molekule objašnjava zašto se PTHrP imunološki razlikuje od PTH. PTHrP, također, u manjoj mjeri stimulira proizvodnju 1,25-dihidroksivitamina D od PTH (25,28,39–41). Kao rezultat toga, PTHrP ne povećava crijevnu apsorpciju kalcija.

U bolesnika s HHM dolazi do poremećaja u resorpciji i stvaranju kostiju, što rezultira povećanim otpuštanjem kalcija u cirkulaciju, što u kombinaciji s povećanom bubrežnom reapsorpcijom kalcija, rezultira značajnom hiperkalcemijom koja se javlja u HHM-u. Dakle, hiperkalcemija u HHM nastaje zbog kombiniranog djelovanja PTHrP na bubrege i kosti (25,36,42).

Tipičan laboratorijski nalaz kod pacijenta s HHM uključuje povećan serumski PTHrP, normalan do nizak 1,25-dihidroksivitamin D te veoma nizak ili nemjerljivi serumski PTH jer sekrecija endogenog PTH suprimirana je s PTHrP induciranom hiperkalcemijom (25,43,44). Razina serumskog PTHrP može biti i prognostički pokazatelj; koristan je kao marker za procjenu odgovora na tumorsku terapiju. Prema koncentraciji PTHrP možemo procijeniti koliko će liječenje bifosfonatima biti učinkovito u liječenju hiperkalcemije. Serumske koncentracije PTHrP iznad 12 pmol/L su povezane s manjom šansom da se regulira hiperkalcemija terapijom bifosfonatima te većom šansom da će doći do ponovne pojave hiperkalcemije unutar 14 dana od terapije (27,45,46). Iako je prognoza maligne hiperkalcemije općenito loša, pacijenti koji na bifosfonatnoj terapiji postignu fiziološku koncentraciju kalcija, imaju značajno bolji ishod (prema studiji preživljavanje se povećalo na 53 u usporedbi s 19 dana) (45).

Pokazalo se da je PTHrP važan patogeni čimbenik u razvoju hiperkalcemije u hematološkim malignitetima. Prikazane su neke ukratko neke studije koje su potkrijepile tu tezu. U Kremerovoj kliničkoj studiji provedenoj na 76 bolesnika s različitim hematološkim malignitetima, 50% od 14 hiperkalcemičnih bolesnika imalo je značajno povećanje koncentracije PTHrP u plazmi (47). Od njih, pet je imalo non-Hodgkinov limfom, jedan Hodgkinovu limfom, a jedan MM. Serumske koncentracije 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, kad su mjerene, bile su niske u hiperkalcijskih bolesnika s NHL koji su imali povećanu koncentraciju PTHrP u plazmi. Također je zanimljivo u ovoj studiji činjenica da je nekoliko normokalcijskih bolesnika s NHL, Hodgkinovim limfomom, MM i Waldenstromovom makroglobulinemijom imalo povišenu koncentraciju PTHrP u plazmi izmjerenu NH<sub>2</sub>-terminalnim radioimunoesejem (47). Koristeći osjetljivu *two-site* imunoradiometrijsku analizu, drugi istraživači primijetili su povećanu koncentraciju PTHrP u plazmi kod odraslih bolesnika s T-staničnom leukemijom i B-staničnim limfomom (24).

U dvjema zasebnim studijama, cirkulirajuća koncentracija PTHrP uspoređivana je s koncentracijom koja se razvije u HHM-u, i rezultat je da je PTHrP bio povećan u dva od četiri hiperkalcemična pacijenta s NHL, u tri od devet s MM i u bolesnika s KML u blastičnoj krizi bez osteolitičnih lezija (31,48).

Drugi najčešći uzrok HCM-a poznat je kao osteolitična maligna hiperkalcemija. Obuhvaća 20% slučajeva HCM-a i rezultat je povećanog oslobađanja kalcija iz kostiju kao rezultat infiltracije koštane srži malignim stanicama. Osteoklastična HCM često se nalazi kod solidnih zloćudnih neoplazmi koji imaju tendenciju metastaziranja u kost i to rak dojke te kod MM (18,49,50). Ovaj mehanizam je puno rjeđe opažen kod limfoma i leukemija (18,44). Tipični nalazi u bolesnika s osteolitičnim metastazama uključuju nizak ili nemjerljiv serumski PTH, nizak ili normalan serumski 1,25-dihidroksivitamin D, nizak ili normalan serumski PTHrP (iako metastaze tumora u kosti mogu lokalno lučiti PTHrP, on se obično ne može izmjeriti u serumu) te se slikovnim metodama detektiraju opsežne skeletne metastaze ili infiltracija koštane srži.

Treći mehanizam HCM, povećana proizvodnja 1,25-dihidroksivitamina D (kalcitriola) uzrok je gotovo svih slučajeva hiperkalcemije prisutne u Hodgkinovom limfomu i otprilike jednu trećinu slučajeva HCM u NHL (30,51). Ovaj mehanizam hiperkalcemije također je



opisan u bolesnika s disgerminomom jajnika (52) i limfomatoznom granulomatozom/angiocentričnim limfomom (53) te kroničnim granulomatoznim bolestima, kao što su sarkoidoza i tuberkuloza. U fiziološkim uvjetima, pretvorba 25-hidroksivitamina D (kalcidiol) u 1,25-dihidroksivitamin D (kalcitriol, najaktivniji metabolit vitamina D) događa se putem 1-hidroksilaze u bubregu koja je pod fiziološkom kontrolom PTH i inhibiran je visokom koncentracijom fosfata u serumu putem faktora rasta fibroblasta 23 (FGF-23). Hiperkalcemija suzbija oslobađanje PTH i samim tim proizvodnju 1,25-dihidroksivitamina D. Izostanak supresijske proizvodnje 1,25-dihidroksivitamina D u limfomu nastaje induciranom izvanrenalnom proizvodnjom 1,25-dihidroksivitamina D malignim limfocitima, makrofazima ili oboje. Zbog visoke serumske koncentracije 1,25-dihidroksivitamina D dolazi do pojačane intestinalne apsorpcije Ca, dok manju ulogu ima kalcitriol na resorpciju kosti i posljedičnu povećanu koncentraciju Ca. Pacijenti s povećanom proizvodnjom 1,25-dihidroksivitamina D obično imaju nizak ili nemjerljiv serumski PTH i povišeni 1,25-dihidroksivitamin D (18). Ovaj tip MCH pokazuje dobar odgovor na glukokortikoidnu terapiju.

Opisano je nekoliko slučajeva karcinoma kod kojih dolazi do ektopične sekrecije PTH; karcinom jajnika, karcinom pluća malih stanica i pločastih stanica, primitivni neuroektodermalni tumor, papilarni karcinom štitnjače, metastatski rabdiosarkom i karcinom gušterače (47–54).

Također treba navesti mogućnost da hiperkalcemiju mogu uzrokovati istodobna koegzistencija PH i karcinoma. PH koji dovodi do blage hiperkalcemije može prethoditi umjereno do jako povišenoj koncentraciji kalcija zbog HCM. Na takvu koegzistirajuću patologiju upućuje istodobno povišena koncentracija PTH i PTHrP. Ako je povišen samo PTH onda je velika vjerojatnost da je uzrok hiperkalcemije samo primarni hiperparatireoidizam (55).

**Tablica 1. Mehanizmi maligne hiperkalcemije (Modificirano prema *Table 4 Type of Hypercalcemia Associated with Cancer (56)*)**

Tip	Učestalost (%)	Koštane metastaze	Medijatori	Tumori
Humoralna maligna hiperkalcemija	80	nema ih ili u rijetkim slučajevima	PTHrP	karcinomi skvamoznih stanica, bubrega, jajnika, endometrija, limfom povezan s HTLV, NHL limfomi, karcinom dojke
Osteolitična hiperkalcemija	20	da	citokini, kemokini, PTHrP	karcinom dojke, multipli mijelom, limfomi
1,25-(OH) <sub>2</sub> D	<1	varijabilno	1,25(OH) <sub>2</sub> D	limfomi (svi tipovi)
Ektopična sekrecije PTH	<1	varijabilno	PTH	varijabilno

PTHrP: parathyroid hormone related peptide; 1,25(OH)<sub>2</sub>D: 1,25 dihydroxyvitamin D; HTLV: human T-cell lymphotropic virus

**Tablica 2. Biokemijska obilježja pojedinih tipova maligne hiperkalcemije (Modificirano prema Table 2. Biochemical Features of Patients With Various Categories of Hypercalcemia of Malignancy (57))**

	Humoralna maligna hiperkalcemija	Osteolitična hiperkalcemija	1,25-(OH) <sub>2</sub> D
<b>Serum</b>			
PTH	↓	↓	↓
PTHrP	↑	nemjerljivo	nemjerljivo
1,25-(OH) <sub>2</sub> D	↓	↓	↑
PO <sub>4</sub>	↓	normalno	normalno/↑
<b>Urin</b>			
cAMP	↑	normalno	normalno
bubrežna reapsorpcija PO <sub>4</sub>	↓	normalno	normalno
<b>Crijeva</b>			
Ca apsorpcija	↓	↓	↑

#### **1.1.4. Kliničke manifestacije hiperkalcemije**

Klinički znakovi i simptomi hiperkalcemije mogu varirati, od blagih i teških pa do životno ugrožavajućih, ovisno o težini hiperkalcemije i brzini kojoj se ona razvila. HCM javlja se češće akutno i naglo nego ostali uzroci hiperkalcemije, tako da se kliničke manifestacije HCM češće javljaju u težem obliku (18,56,58). Hiperkalcemija se klasificira u blagu, umjerenu, tešku i životno ugrožavajuću, ovisno o stupnju povećanja koncentracije kalcija u serumu. Kao što je već prije navedeno, samo 1% ukupnog kalcija u našem organizmu nalazi se u unutarstaničnom i ekstrastaničnom prostoru, ostalih 99% je u kostima. U serumu se kalcij nalazi u ioniziranom obliku, koji se filtrira i reapsorbira bubrezima, i vezanom za proteine plazme, koji čini 48% ukupnog serumskog kalcija. Premda se ukupni serumski Ca koristi puno češće nego ionizirani, upravo je ionizirani kalcij fiziološki aktivan i determinira kliničke nuspojave hiperkalcemije. Zato kad god je moguće (ako laboratorij ustanove ima tu mogućnost) trebalo bi odrediti koncentraciju ukupnog i ioniziranog kalcija. Smanjena koncentracija albumina i snižen pH su stanja u kojem je koncentracija ukupnog kalcija u referentnom intervalu, a ionizirani Ca je povećan, pa je hiperkalcemija maskirana. Albumin veže kalcij i vodikove ione pa to objašnjava zašto smanjenje koncentracije albumina dovodi do smanjenja vezanog i povećanja ioniziranog Ca. Isto tako, u acidozi, albumini su dio acidobaznog puferškog mehanizma pa kao bi kompenzirali povećanu serumsku koncentraciju vodika, vežu vodikove ione tako da manje veznih mjesta ostaje za Ca ione i posljedično dolazi do povećanja koncentracije ioniziranog kalcija koji se ne može uvijek detektirati mjerenjem ukupnog serumskog Ca. Ako nije moguće mjeriti ionizirani kalcij, preporuča se korigirati koncentraciju kalcija za serumski albumin tj. izračunati korigirani kalcij (58).

Formula za izračun glasi:

$$\text{Korigirani serumski kalcij (mg/dL)} = \text{ukupni serumski kalcij (mg/dL)} + 0.8 * (4 - \text{serumski albumin (g/dL)})$$

Ovaj pristup također ima nedostataka i može doći do neprecizne procjene. Recimo, u slučaju nekih mijeloma gdje dolazi do produkcije imunoglobulina koji vežu kalcij, može doći do precijenjena koncentracija ioniziranog kalcija (59). Zato se, kad god je moguće, preporuča mjerenje ioniziranog Ca (44). Također su se pojavile u zadnje vrijeme i studije gdje se preporuča napuštanje računanje korigiranog kalcija, i ako se ne može izmjeriti ionizirani kalcij kao standard, ukupni kalcij nije inferioran korigiranom kalciju pri procjeni koncentracije kalcija (60).

**Tablica 3. Klasifikacija hiperkalcemije (Modificirano prema Table 1. Hypercalcemia classifications (58))**

	Ukupni serumski kalcij (mmol/L)	Ionizirani kalcij (mmol/L)
Normalna	2,125 – 2,575	1,125 – 1,4
Blaga	2,625 – 2,975	< 2
Umjerena	3 – 3,475	2 – 2,475
Teška	≥ 3,5	≥ 2,5
Životno ugrožavajuća	≥ 3,7	

U tablici 4. prikazane su ukratko glavne kliničke manifestacije ovisno o težini hiperkalcemije. Osim tih navedenih, mogu se pojaviti svrbež, generalizirana abdominalna bol i koštana bol (18,56,58,61). Posebno je važno prepoznati ovu konstelaciju simptoma u bolesnika kojima prethodno nije dijagnosticiran karcinom, jer pojava hiperkalcemije može biti važan dijagnostički znak koji može upućivati na malignu etiologiju hiperkalcemije (18).

**Tablica 4. Kliničke manifestacije hiperkalcemije (Modificirano prema *Table 2. Common Management Options in the Treatment of Hypercalcemia of Malignancy (62)*)**

	<b>Blaga (2,625-2,975 mmol/L)</b>	<b>Umjerena (3-3,475 mmol/L)</b>	<b>Teška (≥ 3,5 mmol/L)</b>
Kardiovaskularni	Skraćen QT interval	Skraćen QT interval	Aritmije
	Depresija ST spojnice	Depresija ST spojnice	Ventrikularna tahikardija
	Prolongirani PR i QRS interval	Prolongirani PR i QRS interval	Srčani zastoj
Gastrointestinalni	Anoreksija	Mučnina	Pankreatitis
	Konstipacija	Povraćanje	Peptični ulkus
		Kronični gubitak težine	
Bubrežni	Poliurija	Dehidracija	Akutno bubrežno zatajenje
			Bubrežno zatajenje
Neurološki	Anksioznost	Promijenjeno stanje svijesti	Letargija
	Depresija	Hiporefleksija	Konfuzija
	Umor		Stupor
			Koma
Muskuloskeletni	-	Slabost	Slabost

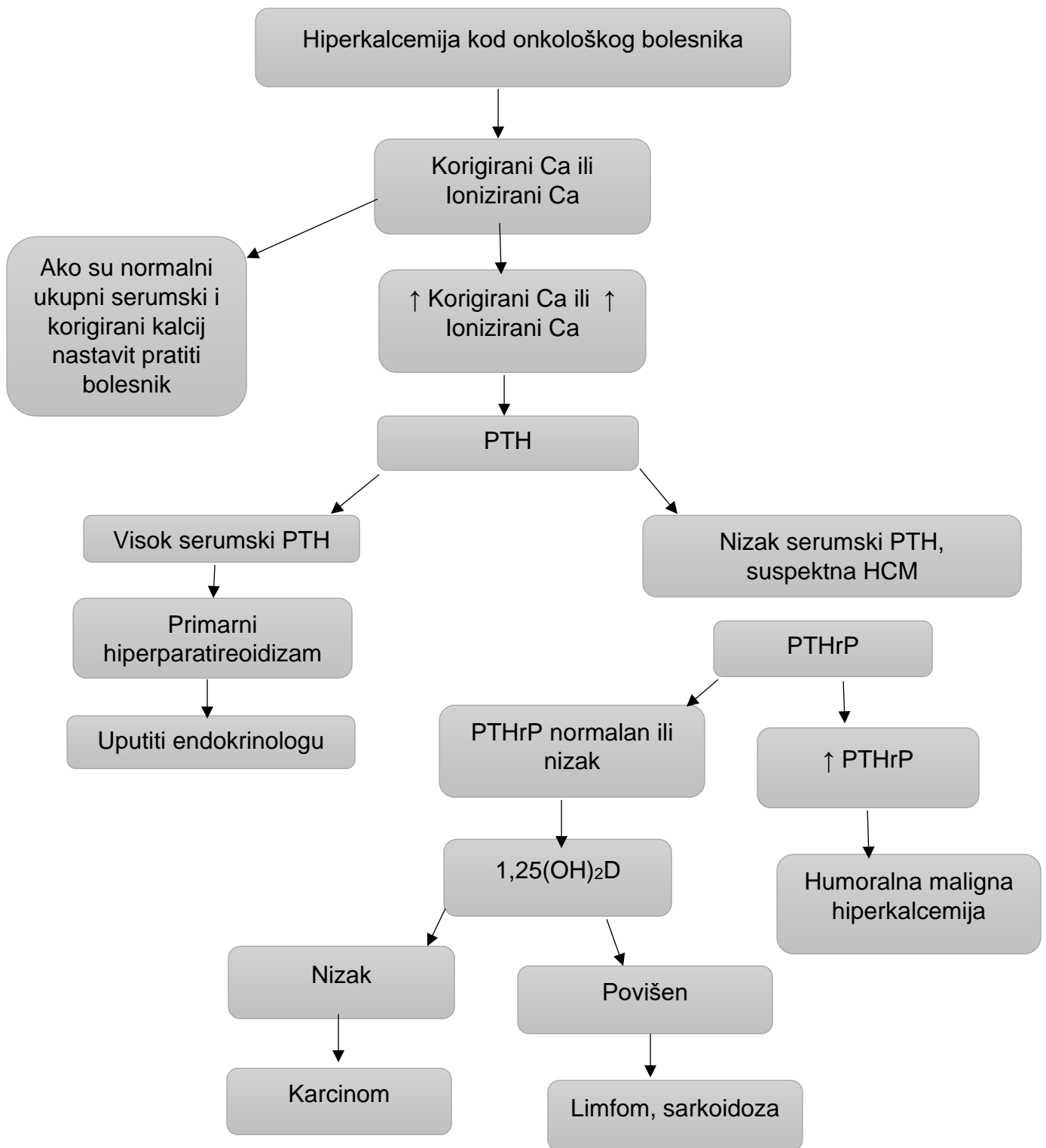
### 1.1.5. Dijagnostički pristup

Možda i najvažnija komponenta procjene je identifikacija hiperkalcemije jer se ona često može previdjeti. Detekcija povišenog kalcija u serumu prvi je korak k daljnjoj dijagnostici Ukupni kalcij u serumu, koji podrazumijeva vezani i nevezani kalcij, najčešće se koristi i najčešće nas upućuje na tu dijagnozu. Već smo u prethodnim odlomcima raspravili da je velik dio kalcija vezan za proteine i da je ionizirana frakcija kalcija zapravo biološki aktivna. Tako da nam je potreban i serumski albumin za interpretaciju razine Ca u serumu, pa ako je on abnormalan, računamo korigirani kalcij. (63). Ako pacijent ima izuzetno poremećenu koncentraciju albumina, paraproteinemiju ili acidozu, treba mjeriti ionizirani kalcij (64). Uzorke za određivanje ioniziranog kalcija treba uzimati u šprice ili kapilare koje sadrže kalcijem izbalansirani heparin kako bi se izbjegli lažno pozitivni rezultati. Ionizirani kalcij obično se mjeri na plinskim analizatorima u krvi pomoću kalcijevih ion-selektivnih elektroda. Ako nije prisutna teška hiperkalcemija i klinički simptomi koji bi nedvojbeno ukazali na hiperkalcemiju, nalaz povišene koncentracije kalcija treba ponoviti kako se potvrdio prethodni nalaz. Kliničari i laboratorijsko osoblje trebaju biti svjesni prednosti i nedostataka svaka od ova tri načina mjerenja Ca te pogrešaka koji se mogu dogoditi prilikom uzimanja, transporta i obrade uzoraka te u skladu s tim ih interpretirati. Serumski albumin nam je također koristan za precizno određivanja ukupnog serumskog i ioniziranog Ca, a rutinski se određuje kao dio metaboličkog panela i procjene općeg zdravstvenog stanja (64).

Kad smo dokazali hiperkalcemiju, treba odrediti uzrok kako bi uzrok mogli adekvatno liječiti. Treba što prije isključiti nemaligne uzroke kao liječenje tiazidskim diureticima koji povećavaju bubrežnu reapsorpciju Ca, milk alkali sindrom, intoksikaciju vitaminom A ili D, PH i sl (63,64). Idući korak je mjerenje PTH koji je najvažniji test za diferencijalnu dijagnozu. PTH je obično suprimiran u HMC, a povećan u PH. Kliničari trebaju biti svjesni da PH može koegzistirati s karcinomom i dovesti do normalnog ili povišenog PTH unatoč karcinomu. Kombinacija niskog PTH i visokog fosfata sugeriraju da hiperkalcemija nije uzrokovana PTH. Nizak PTH i niski fosfati upućuju na paraneoplastičan sindrom uzrokovan PTHrP. Visok PTH može nastati i kao uzrok nedostatka vitamina D. Pretrage koje se mogu zatražiti u nekim nejasnim slučajevima je 25(OH)D se kao procjena vitaminskog statusa i može pomoći pri razlikovanju PH od hiperkalcemije povezane s

vitaminom D (64). Povišen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  nas pak upućuje na intoksikaciju vitaminom D, neprepoznati limfom te granulomatozne bolesti. PTHrP je ključan medijator u HHM, razina se određuje imunokemiluminometrijskim testom primjenom dva kozja protutijela imunizirana s PTHrP (65). Najčešće razinu PTHrP nije ni potrebno mjeriti jer se javlja uglavnom kod pacijenta koji imaju prije dijagnosticiran malignom, metoda je komplicirana i nedostupna većini ustanova. Ostali biokemijski testovi mogu biti korisni pri diferencijalnoj dijagnozi hiperkalcemije te procjene funkcije ostalih organa. Aciodobazni status, pH te elektroliti, bi trebao biti određen, posebno u akutizaciji bolesti. Magnezij te fosfati imaju utjecaj na izlučivanje PTH, a snižen fosfat je čest nalaz u PH te HHM posredovanoj PTHrP. Kompletna i diferencijalna krvna slika mogu ukazati na anemiju kronične bolesti i hematološkim tumorima. Sedimentacija eritrocita i C reaktivni protein mogu također biti povišeni u malignitetima. Serumski urin i kreatinin određuju se za određivanje stupnja dehidracije, procjenu renalne funkcije kao i za interpretaciju razinu PTH. Elektroforeza proteina u serumu ili urinu i omjer slobodnih kappa/slobodnih lambda lakih lanaca mjere se u MM kao jednom od uzroka hiperkalcemije. Korisne su nam i neke druge pretrage, kao RTG skeleta za primarne i metastatske karcinome kosti, denzitometrija za procjenu koštane mase te biopsija koštane srži za dijagnozu MM, leukemija te ostalih hematopoetskih i koštanih bolesti (64).





Slika 1. Prikazan je dijagnostički algoritam maligne hiperkalcemije (Modificirano prema Figure 2. Diagnostic algorithm of hypercalcemia in the oncology setting (61))

### 1.1.6. Liječenje maligne hiperkalcemije

Pacijente s asimptomatskom ili blagom simptomatskom hiperkalcemijom ne treba hitno liječiti. Savjetuje se da izbjegavaju čimbenike koji pogoršavaju hiperkalcemiju, npr. tiazidne diuretike, litijev karbonatom, dehidraciju, neaktivnost i prehranu bogatu kalcijem (> 1000 mg/dan). Preporuča se adekvatna hidracija (6-8 čaša vode dnevno) kako ne bi došlo do nefrolitijaze.

Asimptomatski ili umjereno simptomatski pacijenti s kroničnom umjerenom hiperkalcemijom također ne zahtijevaju urgentno liječenje. Vrijede preporuke i savjeti kao i za asimptomatsku/blagu hiperkalcemiju. Ako dođe do akutnog povećanja koncentracije kalcija koja dovodi do poremećaja svijesti (letargija, stupor) treba započeti agresivnu terapiju s fiziološkom otopinom i bifosfonatima.

Teška hiperkalcemija zahtjeva agresivniju terapiju, kao i onih kod kojih dođe do poremećaja svijesti:

- terapija za tešku hiperkalcemiju obuhvaća: volumna nadoknada izotoničnom fiziološkom otopinom s početnom brzinom od 200 do 300 mL/h, koja se podešava kako bi se održala količina urina od 100 do 150 mL/h.
- ako pacijent nema bubrežno ili srčano zatajenje, ne preporučuje se terapija diureticima petlje za izravno povećavanje izlučivanja kalcija zbog potencijalnih komplikacija te dostupnosti lijekova koji inhibiraju resorpciju kosti, što je prvenstveno odgovorno za hiperkalcemiju.
- kalcitonin (4 internacionalne jedinice / kg) i ponovljeno mjerenje serumskog kalcija u nekoliko sati. Ako je uočen hipokalcemični odgovor, tada je pacijent osjetljiv na kalcitonin i kalcitonin se može ponavljati svakih 6 do 12 sati (4 do 8 internacionalnih jedinica / kg). Pacijenti mogu razviti tahifilaksu kalcitonina nakon 24 do 48 sati, pa je terapija obično ograničena na ovo vremensko razdoblje, a zatim se prekida.
- zoledronatna kiselina (zoledronat acid) 4 mg intravenski (IV) tijekom 15 minuta.
- ako je terapija bifosfonatima kontraindicirana (kod teškog bubrežnog zatajenja), indiciran je denosumab ili kalcitonin
- izbjegavati hranu i pića koja sadrže kalcij i vitamin D

Terapija kalcitoninom i fiziološkom reduciraju serumsku koncentraciju kalcija unutar 12 do 48h. Bifosfonati su učinkoviti od 2 do 4 dana i za terapiju održavanja. Hemodijaliza je samo iznimno potrebna i to kod pacijenata s koncentracijom kalcija od 4,5 do 5 mmol/L i izraženim neurološkim simptomima, ali hemodinamski stabilnima te kod onih s teškom hiperkalcemijom kompliciranom zatajenjem bubrega. Daljnje terapija usmjerena je na sprječavanje recidiva hiperkalcemije. U bolesnika s HMC može doći do progresije hiperkalcemije s progresijom tumora. Ako pacijenti imaju koštane metastaze dobit će preventivno ZA IV svaka tri do četiri tjedna radi sprječavanja ponavljajućih epizoda hiperkalcemije. Za pacijente s teškom, simptomatskom malignom hiperkalcemijom refraktornom na ZA, alternativna opcija je denosumab (inicijalna doza 60mg supkutano, doza se ponavlja ovisno o odgovoru) (66–68).

Pacijenti s HCM imaju pojačanu osteoklasnu aktivnost i povećanu bubrežnu reapsorpciju kalcija. Terapija bi primarno trebala biti usmjerena na inhibiciju osteoklasne aktivnosti i povećanja bubrežne ekskrecije kalcija te redukcija intestinalne reapsorpcije kalcija posebno kod onih s povećanom ekstrarenalnom produkcijom  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (19).

Kao što je već navedeno, inicijalna terapija uključuje simultanu primjenu otopine NaCl, kalcitonina i bifosfonata. Izotonična otopina korigira gubitak tekućine zbog povećane ekskrecije Na i Cl bubrezima inducirane hiperkalcemijom i u, nekim slučajevima, povraćanjem. Hipovolemija pogoršava hiperkalcemiju smanjujući bubrežnu ekskreciju kalcija (69). Brzina infuzije fiziološke otopine ovisi o nekoliko čimbenika: ozbiljnosti hiperkalcemije, starosti pacijenta i prisutnosti komorbiditeta (srčane ili bubrežne bolesti). Ako nema edema, daje se izotonična fiziološka otopina s početnom brzinom od 200 do 300 ml/h, koja se tada titrira kako bi se održalo bubrežno izlučivanje urina od 100 do 150 ml/h. Terapija fiziološkom otopinom zahtijeva pažljivo monitoriranje jer može dovesti do preopterećenja tekućinom u bolesnika koji ne mogu izlučivati tekućinu i NaCl zbog oštećenja bubrežne funkcije, što može biti inducirano hiperkalcemijom ili zatajenjem srca. U osoba s bubrežnom insuficijencijom ili zatajivanjem srca, treba posebno pažljiv nadzor i oprezna upotreba diuretika iz petlje kako bi se spriječilo preopterećenje tekućinom (69). Agresivna nadoknada tekućine brzo poboljšava hiperkalcemiju. Unutar nekoliko sati,

serumska razina kalcija se smanji za 0,5 mmol/L (70). Parenteralna nadoknada tekućine osobito je efikasna kod pacijenata s akutnim bubrežnim zatajenjem te kod onih sa smanjenom GFR (69). Terapija samo fiziološkom otopinom neće normalizirati hiperkalcemiju, osim kod pacijenata s blagom hiperkalcemijom nego moraju se primijeniti lijekovi koji inhibiraju koštanu reapsorpciju, dakle bifosfonate i kalcitonin. Bifosfonati su lijekovi koji imaju široku primjenu, dobro su istraženi i relativno su sigurni u preporučenim dozama. Bifosfonati su sintetski analozi pirofosfata (prirodnog regulatora koštanog metabolizma i primarno djelovanje im je u ekstracelularnom koštanom matriksu gdje inhibiraju diferencijaciju osteoklastnih prekursora, inducirajuću apoptozu osteoklasta i stimulirajući osteoblaste na oslobađanje osteoklastnog inhibitornog faktora (71).

Najčešće korišteni bifosfonati su klodronat, pamidronat, ibandronat i zoledronatna kiselina. Zoledronska kiselina (bisfosfonat koji sadrži dušik) u dozi od 4 mg IV tijekom 15 minuta odobrena je u SAD-u i Europskoj uniji za liječenje maligne hiperkalcemije i prevencije promjena na skeletu u pacijenata s koštanim metastazama (72). U toj dozi, reducirat će serumsku koncentraciju kalcija unutar 2-3 dana (18). Zoledronatna kiselina pokazala je veću efikasnost od pamidronata u randomizirajućoj, dvostruko slijepoj studiji u 3 fazi kliničkog ispitivanja gdje je bilo uključeno 275 pacijenata s umjerenom i teškom hiperkalcemijom. Rezultati su pokazali da brže normalizira koncentraciju kalcija i duže traje odgovor na liječenje (73). No, zoledronatna kiselina ima za nuspojavu veće bubrežno oštećenje, stoga se ne preporučuje ako je klirens kreatinina manji od 30 ml/min (72). Ibandronat, također bifosfonat koji sadrži dušik, najveću efikasnost je pokazao kod pacijenata s MM i bubrežnim oštećenjem (74). Iako nije trenutno indiciran za liječenje HCM, može se koristiti kao alternativna terapija kod pacijenata s oštećenim bubrezima (74). Iako se IV bisfosfonati uglavnom dobro podnose, nuspojave mogu uključivati simptome slične gripi (vrućica, artralgijske, mialgija, umor, bol u kostima), uveitis, hipokalcemiju, hipofosfatemiju, oslabljenu bubrežnu funkciju, nefrotski sindrom, osteonekrozu čeljusti i atipični prijelomi bedrene kosti (u bolesnika kojima je potrebna dugotrajna terapija). Nuspojave su najčešće povezane zbog većih doza i dugotrajnijeg korištenja kod pacijenata s karcinomom u usporedbi s onima s osteoporozom (75–77).

Denosumab je indiciran kod pacijenata s hiperkalcemijom refrakternom na zoledronat, čestih relapsa i kod pacijenata kod kojih su bifosfonati kontraindicirani zbog bubrežnog oštećenja. Denosumab je humano monoklonsko IgG2 protutijelo koje se veže na RANKL receptor prevenira sazrijevanje, aktiviranje i funkcioniranje osteoklasta posredovano tumorskim medijatorima. Ne izlučuje se preko bubrega, tako da se može koristiti kod pacijenata s oštećenjem bubrega (58). U 2018. godini FDA je proširila indikacije za upotrebu denosumaba kao prevenciju ubrzane reapsorpcije kosti inducirane tumorom kod pacijenata s multiplim mijelomom koji su razvili metastaze u kostima (78). Denosumab se generalno dobro tolerira, najčešće nuspojave su artralgiya i blaga dispneja te sklonost razvoju hipokalcemije (18).

Kalcitonin je siguran i relativno netoksičan (osim blage mučnine i rijetke reakcije preosjetljivosti). Iako relativno slabo sredstvo, djeluje brzo, snižavajući koncentraciju kalcija u serumu za najviše 0,3 do 0,5 mmol/L, djeluje od 4 do 6h nakon primjene (66,79,80). Stoga je koristan u kombinaciji s fiziološkom otopinom u početnoj fazi liječenja teške hiperkalcemije. Učinkovitost kalcitonina ograničena je na prvih 48 sati jer se razvija tahifilaksija, vjerojatno zbog smanjenja regulacije receptora (66,81). Zbog ograničenog trajanja djelovanja, kalcitonin je najpovoljniji kod simptomatskih bolesnika s kalcijem >3,5 mmol/L, u kombinaciji s hidratacijom i bisfosfonatima (ili denosumabom, kod bolesnika koji ne podnose bisfosfonat). Kalcitonin i fiziološka omogućuju brzo smanjenje koncentracije kalcija u serumu, dok bisfosfonat ima dugotrajniji učinak.

Kortikosteroidi su terapija izbora u 1,25-dihidroksivitamin D (kalcitriol) posredovanih hiperkalcemija. Steroidi inhibiraju pretvorbu 1- $\alpha$ -hidroksilaze 25-hidroksivitamina D (kalcidiol) u 1,25-dihidroksivitamin D (kalcitriol) čime smanjuju crijevnu apsorpciju kalcija. U nedostatku randomiziranih pokusa, liječenje se obično sastoji od intravenskog hidrokortizona 200–400 mg/dan u trajanju od 3 do 5 dana, praćenog oralnim prednisonom 10–20 mg/dan tijekom dodatnih 7 dana (82). Uz dijetu s malo kalcija, studija slučaja ukazuju na povoljan odgovor na gore navedeni režim s padom serumskog kalcija od 0,75 mmol/L unutar 1 tjedna od započinjanja terapije. Trajanje odgovora na liječenje nije točno poznato, prema dotadašnjim saznanjima 1 tjedan (83). Nuspojave kortikosteroida

uključuju hiperglikemiju, hipertenziju, mišićnu slabost, peptični ulkus, psihijatrijske poremećaje, imunosupresiju te mnoge druge.

Postoje i nove mogućnosti liječenja HCM. Cinacalcet (kalcimimetik), djeluje smanjujući proizvodnju PTH. Smanjuje serumsku koncentraciju kalcija u bolesnika s teškom hiperkalcemijom induciranom paratiroidnim karcinomom i kod pacijenata na hemodijalizi te pacijenata sa sekundarnim hiperparatiroidizmom. Kalcimimetici su također korišteni za liječenje primarnog hiperparatiroidizma, ali nisu standardna terapija (18,70). Nuspojave su minimalne i uključuju mučninu, povraćanje i glavobolju. Istražuju se daljnje indikacije za njegovu primjenu (70). Testiraju se i novi lijekovi, kimerična protutijela na PTHrP, za liječenje rezistentnih hiperkalcemija. Rezultati testiranja na životinjama pokazuju da je uočena korekcija hiperkalcemije kao i supresija citokina induciranih tumorom (TNF) i mnogih interleukina. Citokinska supresija povezuje se s poboljšanjem apetita, težine i energije (84). I na kraju, treba spomenuti da su sve ove opcije namijenjene stabilizaciji pacijenta, a hiperkalcemija se regulira tako da se liječi osnovni uzrok.

Osvrnuti ću se detaljnije na osobitosti hiperkalcemije u krvnim tumorima, odnosno one dijagnoze koje su uključene u analizu.

**Tablica 5. Hematološke neoplazme povezane s hiperkalcemijom (Modificirano prema TABLE 2 Hematologic Malignancies Associated with Hypercalcemia (30))**

Dijagnoza	Incidencija (%)
T- stanični limfom/leukemija	50-90
Multipli mijelom	20-40
Maligni limfomi	<10
Hodgkinov limfom	<1
Kronična limfocitna leukemija	<1
Kronična mijeloična leukemija	<1
Akutna leukemija	<1

## **1.2. Multipli mijelom**

### **1.2.1. Definicija**

Multipli mijelom je maligna bolest plazma stanica koja je uzrokovana nekontroliranom proliferacijom monoklonalnih plazma stanica u koštanoj srži. Oblici multiplog mijeloma razlikuju se prema vrsti protutijela ili dijelova protutijela (imunoglobulina – Ig) koja stvaraju: IgG (60% bolesnika), IgA (20%), IgD (2%), IgE (<0,1%) te laki lanci kappa ili lambda (18%). Obuhvaća 1% svih tumora i oko 10% svih hematoloških neoplazmi te je druga najčešća hematološka neoplazma u odraslih nakon limfoma, a najčešći karcinom kosti kao primarnim mjestom. Nešto češće se javlja kod muškog spola i prosječna dob pri kojoj se dijagnosticira je 65 godina, mada neki statistički podatci pokazuju da se sve češće javlja i kod osoba mlađe dobi (85,86). Godišnje se dijagnosticira 15 000 novih slučajeva, a čini 1 do 2% ukupne smrtnosti svih neoplazmi. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) učestalost mijeloma u Hrvatskoj iznosi 4,2 do 4,8 bolesnika na 100.000 stanovnika godišnje, što znači da u Hrvatskoj godišnje oboli između 225 i 260 osoba.

### **1.2.2. Hiperkalcemija u multiplom mijelomu**

MM je jedinstven po osteolitičkim sklonostima, pri čemu 80% pacijenata pati od razorne i progresivne koštane destrukcije, što rezultira komplikacijama koje su odgovorne za visoku stopu morbiditeta i mortaliteta povezanih s MM. Te komplikacije, koje uključuju jaku i neprestanu bol u kostima, patološke prijelome, kompresiju leđne moždine i hiperkalcemiju su značajan klinički problem koji i dalje predstavljaju terapijske izazove. Hiperkalcemija, koja može biti u rasponu od blage do teške i opasne po život, najčešća je metabolička komplikacija mijeloma i javlja se kod otprilike jedne trećine bolesnika (85). Također, nađe se kod 15% novodijagnosticiranih pacijenata i nalaz HCM povezan je s agresivnijim tijekom bolesti (85). U bolesnika s mijelomom osnovni uzrok hiperkalcemije je destrukcija kosti uzrokovana tumorima. Koštane lezije u MM uzrokovane su proliferacijom tumorskih stanica, aktiviranjem osteoklasta koji reapsorbiraju kosti i suzbijanjem osteoblasta koji tvore novu kost. Pojačana aktivnost osteoklasta posredovana je faktorima aktiviranja osteoklasta (OAF) koji stvaraju stanice mijeloma

(aktivnost OAF može biti posredovana s nekoliko citokina, uključujući IL-1, limfotoksin, VEGF, aktivator receptora NF- $\kappa$ B (RANK) ligand, faktor inhibicije makrofaga (MIP) -1 $\alpha$  i faktor nekroze tumora (TNF) (86). Sve je veći dokaz da je Dickkopf (DDK1), koji pripada obitelji proteina koji djeluju kao vanstanični antagonisti Wnt signalizacijskog puta i za koji se pokazalo da je povećano eksprimiran kod pacijenata s mijelomom, također moćan stimulator aktivnosti osteoklasta. RANKL je konačni zajednički posrednik osteoklastične resorpcije kosti, neovisno o molekuli koja ga aktivira. Smatra se zapravo da je patogeneza hiperkalcemije u MM složenija jer ne razvijaju svi pacijenti s MM hiperkalcemiju, i čak kod pacijenata kod koje se razvije, to bude najčešće u kasnijoj fazi bolesti. Hiperkalcemiju češće razvijaju pacijenti s većom tumorskom masom, bez obzira na koncentraciju PTHrP. Razlozi nisu poznati, predložene teorije su da veća tumorska masa ima veći litički potencijal kao i povećanu tubularnu resorpciju kalcija jer mijelomski pacijenti imaju često oštećenu bubrežnu funkciju. Hiperkalcemija najčešće uzrokuje bubrežnu disfunkciju (mijelomski bubreg), također ona nastaje i zbog taloženja lakih lanaca imunoglobulina (Bence Jonesovih proteina) tzv. nefropatija lakih lanaca i amiloidoze te je djelomično reverzibilna s odgovarajućom terapijom. Isto tako, pacijenti s MM imaju veću sklonost razvoju akutnog bubrežnog zatajenja ako su dehidrirani (85). Postoje razlike između hiperkalcemije koja se javlja u MM i klasične HHM kod bolesnika s čvrstim tumorima. Prvo, za razliku od mijelomskih bolesnika s hiperkalcemijom kod kojih se povećan PTHrP javlja samo sporadično, kod HHM gotovo uvijek nastaje zbog pretjeranog izlučivanja PTHrP-a induciranog tumorom, pa je kod njih uvijek povišena koncentracija PTHrP. Drugo, kod mijelomskih pacijenata gotovo uvijek postoji smanjena funkcija bubrega i povećani serumski fosfat koji je povezan s smanjenom brzinom glomerularne filtracije. Treće, markeri stvaranja kostiju kao što je alkalna fosfataza u serumu obično nisu povišeni u bolesnika s mijelomom, jer u MM ne dolazi do stvaranja kosti, nego je još i suprimirano djelovanjem Dickkopf 1. I na kraju, razlika je u odgovoru na liječenje. Mijelomski pacijenti jako brzo reagiraju na liječenje kortikosteroidima, jer oni smanjuju mijelomsku tumorsku masu, dok HHM ima bolji odgovor na bifosfonate (85). Dijagnostika i liječenje MM odgovara generalnim načelima opisanim u prethodnim odlomcima.



### 1.2.3. Klinička slika

Klinička slika je u početku nespecifična, najčešći simptomi su osjećaj slabosti (82%), bol u kostima, i to prilikom kretanja, (58%), umor (32%), gubitak tjelesne težine (24%). Rjeđe se javljaju simptomi poput pojačane sklonosti krvarenju po koži i sluznicama (13%), hiperviskoznost, recidivirajuće infekcije (13%), različit stupanj bubrežnog oštećenja (20%). Često se u kliničkoj praksi koriste akronim CRAB (od eng. C - calcium, R - renal, A - anemia, B - bone) za opis najčešćih laboratorijskih i/ili kliničkih manifestacija: hiperkalcemija, bubrežno oštećenje, anemija i koštane lezije koje definiraju simptomatski mijelom (87).

Anemija nastaje kada nenormalne plazma stanice izguraju normalne stanice koje proizvode crvene krvne stanice u koštanoj srži. Bakterijske infekcije nastaju zbog toga što su nenormalna protutijela neučinkovita protiv infekcija. U rijetkim slučajevima MM dovodi do sindroma hiperviskoziteta što dovodi do otežanog protoka krvi u koži, prstima na rukama i nogama i nosu, a nedovoljan dotok krvi u mozak može se očitovati neurološkim simptomima kao što su zbunjenost, letargija, problemi s vidom i glavobolje, a ti isti simptomi mogu biti i posljedica hiperkalcemije (88).

### 1.2.4. Dijagnoza

Za postavljanje dijagnoze treba uzeti anamnezu i napraviti fizikalni pregled. U pretragama krvi često se otkrije anemija. Sedimentacija eritrocita je također jako visoka, u 1/3 pacijenata kao što je navedeno, može se naći hiperkalcemija, povišen kreatinin i viskoznost seruma. Analiza uzorka koštane srži punkcija i biopsija su temelj za postavljanje dijagnoze MM. Ključne dijagnostičke pretrage su elektroforeza i imunoelektroforeza serumskih bjelančevina, kako bi se otkrila prisutnost M komponente i/ili lakih lanaca koje se nalazi u oko 85% ljudi s MM. Elektroforeza i imunoelektroforeza mokraće mogu otkriti Bence Jonesove bjelančevine koje se nalaze u 30% do 40% pacijenata. RTG pokazuju gubitak gustoće kosti (osteoporoza) i rupičasta područja razorene kosti. Od slikovnih pretraga također se mogu napraviti kompjutorizirana tomografija (CT), magnetska rezonancija (MRI) te pozitronska emisijska tomografija (PET CT) (88). Sve veću važnost dobivaju i citogenetska i molekularna analiza koštane srži (florescentna in situ hibridizacija – FISH), obzirom na sve veći broj dokaza da određene

promjene u kariotipu (delecija kromosoma 13, translokacije 4;14 i 14;16 i drugo) imaju prognostičko značenje (86).

Dijagnoza simptomatskog multiplog mijeloma postavlja se ako su zadovoljeni slijedeći kriteriji prema *International Myeloma Working Group* smjernicama:

1) monoklonske plazma stanice u koštanoj srži  $\geq 10\%$  i/ili prisutnost biopsijom dokazanog plazmocitoma.

2) monoklonski protein u serumu i/ili urinu, odnosno kod nesekretornog mijeloma udio plazma stanica u koštanoj mora biti  $\geq 30\%$ .

3) organsko oštećenje vezano uz mijelom (1 ili više):

(C) hiperkalcemija

(R) renalna insuficijencija (kreatinin  $> 170$   $\mu\text{mol/L}$ )

(A) anemija (Hb  $< 100$  g/L ili 20g/L  $<$  normale)

(B) koštane lezije (litičke lezije ili osteoporoza s patološkim frakturama) (86)

Za dijagnozu simptomatske bolesti uz prisutnost monoklonskog proteina i povećanog broja plazma stanica u koštanoj srži, potrebno prisustvo oštećenja barem jednog organa. Ako nema oštećenja organa, nego su zadovoljena samo prva dva kriterija, govorimo o asimptomatskom multiplom mijelomu, koji ne zahtjeva aktivno liječenje ili o premalignom stadiju bolesti tzv. monoklonoj gamopatiji neutvrđenog značenja (MGUS) (86).

### 1.2.5. Klasifikacija

Za klasifikaciju MM su se najčešće koristile 2 klasifikacije. Starija klasifikacija je po Durie-Salmonu kojom se može procijeniti veličina tumorske mase i uznapredovalost bolesti te novija, prognostička Međunarodna klasifikacija za stupnjeve bolesti, ISS (*International Staging System*) temeljenu na dva parametra,  $\beta_2$ -mikroglobulinu i albuminu. Danas se preporuča tzv. revidirana ISS klasifikaciju, R-ISS (*Revised International Staging System*), gdje je dodan serumski LDH i citogenetička analiza (FISH).

**Tablica 6. Međunarodna klasifikacija za stupnjeve bolesti (Modificirano prema *Table 2 (87)* . *New International Staging System (89)*)**

Stadij	% bolesnika	Medijan preživljavanja (mjeseci)
Stadij 1 <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta</math>2-mikroglobulin &lt;3,5 g/mL</li> <li>• serumski albumin <math>\geq</math>35g/L</li> </ul>	28	62
Stadij 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta</math>2-mikroglobulin &lt;3,5 g/mL</li> <li>• serumski albumin &lt;35 g/L ili <math>\beta</math>2-mikroglobulin 3,5–5,5 g/mL</li> </ul>	33	44
Stadij 3 <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta</math>2-mikroglobulin <math>\geq</math>5,5 g/mL</li> </ul>	39	29

**Tablica 7. Revidirana Međunarodna klasifikacija za stupnjeve bolesti (Modificirano prema TABLE 4 Revised international staging system for myeloma (85) i Table 4. The Revised-International Staging System is one of the best stratification methods; it is based on routinely available cytogenetic and biochemical tests (Palumbo et al.) (88))**

Stadij	% bolesnika	OS (5 godina)	Medijan OS (mjeseci)	PFS (5 godina)	Medijan PFS (mjeseci)
<b>R-ISS stadij 1</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>serumski albumin <math>\geq 35\text{g/L}</math></li> <li><math>\beta 2</math>-mikroglobulin <math>&lt;3,5\text{ g/mL}</math></li> <li>nema visokorizične citogenetike</li> <li>normalan LDH</li> </ul>	871 (28%)	82%	NP	36%	66
<b>R-ISS stadij 2</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>ne zadovoljava kriterije niti za stadij 1 niti za stadij 3</li> </ul>	1894 (62%)	62%	83	36%	42
<b>R-ISS stadij 3</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\beta 2</math>-mikroglobulin <math>\geq 5,5\text{ g/mL}</math></li> <li>visokorizična citogenetika ([t(4;14), t(14;16), ili del(17p)]</li> <li>povišen LDH</li> </ul>	295(10%)	40%	43	24%	29

LDH-laktat dehidrogenaza, OS-overall survival, PFS-progression free survival

Prognostički čimbenici mogu se podijeliti u tri grupe: svojstva samih bolesnika (opće stanje bolesnika procjenjeno ECOG ili Kranofsky klasifikacijom, dob, bubrežna funkcija), veličina tumorske mase (definirana Durie Salmon i/ili ISS klasifikacijom), te citogenetska i molekularna analiza koštane srži (florescentna in situ hibridizacija – FISH) obzirom na sve veći broj dokaza da određene promjene u kariotipu (delecija kromosoma 13, translokacije 4;14 i 14;16 i drugo) imaju prognostičko značenje (87).

Serumski  $\beta$ 2-mikroglobulin jedini je najmoćniji prediktor preživljavanja možemo i samo na temelju njegove vrijednosti približe odrediti preživljenje pacijenata. Pacijenti s razinom  $\beta$ 2-mikroglobulina  $<0,004$  g / L imaju srednji preživljenje od 43 mjeseca, a oni s razinama  $>0,004$  g / L, preživljenje od samo 12 mjeseci. Kombinacija razine  $\beta$ 2-mikroglobulina i albumina u serumu osnova je trodijelnog Međunarodne klasifikacije za stupnjeve bolesti (*International staging system - ISS*). Litičke lezije u kostima, koncentracija slobodnih lakih lanaca i njihovog omjer, tip lakih lanaca (lambda se povezuje s lošijom prognozom), visoka koncentracija laktatne dehidrogenaze (LDH), također su loši prognostički pokazatelji (87).

### 1.2.6. Liječenje

Liječenje se temelji na uvodnoj terapiji, transplantaciji autolognih matičnih stanica, dvostrukoj (tandem) transplantaciji autolognih matičnih stanica, terapiji konsolidacije i održavanja, terapiji refraktornog mijeloma i mijeloma u relapsu, transplantaciji alogenih matičnih stanica, terapiji koštane bolesti u mijelomu i terapiji komplikacija.

Sadašnji standard liječenja obuhvaća:

- samo simptomatski bolesnici trebaju liječenje (u tijeku su ispitivanja liječenja ranijih faza)
- početno liječenje bolesnika mlađih od 65 godina s dobrom funkcijom organa ((visokodozna terapija (melfalan) i transplantacija autolognih matičnih stanica))
- druge aktivne terapijske opcije za uvodno liječenje i liječenje relapsa bolesti
  - alkilirajući agensi: ciklofosfamid, melfalan
  - kortikosteroidi: deksametazon, prednison
  - imunomodulatorni agensi: talidomid, lenalidomid, pomalidomid
  - inhibitori proteasoma: bortezomib, karfilzomib, iksazomib
  - antraciklini: doksorubicin, pegilirani liposomalni doksorubicin
  - monoklonska protutijela (86)

### 1.3. Non-Hodgkin limfom

Non-Hodgkinovi limfomi su heterogena skupina nodalnih ili ektranodalnih tumora T i B loze. Prema tijeku bolesti, mogu biti indolentni, agresivni i vrlo agresivni. Najbolji i najreproducibilniji prognostički indeks za limfome B, T i NK stanica je još uvijek Međunarodni prognostički indeks (IPI). Po dosad objavljenim studijama, u tijeku svoje bolesti, između 7 i 34% pacijenata s NHL razvit će hiperkalcemiju. Etiologija hiperkalcemije u NHL B staničnog tipa je sama po sebi heterogena, najčešće se pripisuje povišenim razinama 1,25-dihidrokokolefalciferola (kalcitriola), ili s PTHrP, ali u rjeđim slučajevima. Kod NHL T tipa najčešće zastupljeni mehanizam je povećana razina PTHrP i rjeđe, osteolitične lezije (90). Literatura koja to podržava u početku je utemeljena na izoliranim slučajevima ili u nizu slučajeva (52,57,91,92). Prvo prospektivno kliničko istraživanje koje je potvrdilo ove navode je iz 1994. godine od strane Seymoura i sur. koji su identificirali 22 pacijenta (8,1%) s hiperkalcemijom od 345 pacijenata s NHL tijekom jedanaestomjesečnog nadzora. Otkriveno je da dvanaest (55%) od 22 osobe ima povišenu razinu kalcitriola. Među NHL najčešći je bio DLBCL. Najnovija studija iz 2017. Shalis i sur. (90) pokazuju nešto drugačije rezultate. 22,6 % je imalo povišen kalcitriol. Zanimljiv je rezultat da 61,1% pacijenata uključenih u studiju nemaju povišen serumski kalcitriol, niti porast PTHrP. Također, pacijenti bez povišene razine kalcitriola imali su razinu kalcija veću od 14,5 mg/dL. (3,625 mmol/L). Takav nalaz implicira drugi mehanizam ili niz mehanizama pomoću kojih se razvija većina hiperkalcemije kod NHL. Ova opažanja nisu u skladu s prethodnim podacima o dominantnom mehanizmu hiperkalcemije u NHL-u koji kalcitriol postavlja kao glavni uzrok HCM. 12.5% je imalo povišen PTHrP, što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima, da samo 9 do 40% imaju kao dominantan mehanizam povećanu PTHrP. Podatci o preživljavanju pacijenata s hiperkalcemijom i NHL nema puno studija. Prema Majumdaru iz 2002 (93), medijan preživljavanja pet pacijenata s agresivnim B-NHL (DLBC) u uznapređovalom stadiju i HCM bio je 10 mjeseci. To je bilo značajno kraće od 47 ostalih bolesnika s uznapređovalim stadijem bolesti (21 mjesec) koji nisu imali hiperkalcemiju. Medijan preživljavanja svih osam pacijenata (ostali su imali folikularni limfom-FCC i 2 s HGGM) s HCM bio je samo devet mjeseci. Svi pacijenti imali su uznapređovali stadij bolesti. Prema ovoj studiji, pacijenti s povišenim kalcitriolom imaju smanjeni medijan preživljenja bez

progresije bolesti (PFS), ali ne utječe na ukupno preživljavanje (OS). Prema ovoj studiji, hiperkalcemija se javlja u agresivnim oblicima limfoma (DLBC) i limfomima rezistentnim na terapiju. Ghazi i sur., 2010 (93) također su dobili rezultate koji pokazuju da je hiperkalcemija manifestacija uznapredovale bolesti i, kao što je slučaj i sa drugim slučajevima (HHM), ukazuje na lošu prognozu. Svi bolesnici, osim pacijenta koji je još u remisiji, umrli su između dva do 11 mjeseci nakon pojave hiperkalcemije. Prema ovim studijama možemo zaključiti da hiperkalcemija, kao i u ostalim karcinomima je povezana s lošom prognozom i češće se javlja kod pacijenata s uznapredovalim stadijem bolesti i da nije tako rijedak nalaz kod pacijenata s NHL, posebno kod agresivnih limfoma, kao što se prije smatralo.

#### **1.4. Leukemije**

Kronična limfocitna leukemija (KLL) je najčešći oblik leukemije na zapadnoj hemisferi s pojavom prividno zrelih, zloćudnih, abnormalno dugovjekih limfocita. Obuhvaća 11% hematoloških neoplazmi kod odraslih i 24% svih leukemija. Prognostički faktori su  $\beta_2$ -mikroglobulin, dob pacijenta, spol, apsolutan broj limfocita, spol, broj zahvaćenih limfnih čvorova i Rai klasifikacija. (94) Rijedak je nalaz kod pacijenata s KLL i točan mehanizam nastanka nije poznat. Opisano je 8 slučajeva KLL s osteolitičkim lezijama i hiperkalcemijom, dvogodišnjim preživljavanjem što je kraće nego kod pacijenata bez koštanih lezija i hiperkalcemije. Akutna limfocitna leukemija je najčešća neoplazma kod djece, a rijetka kod odraslih, javlja se 1000 novih slučajeva svake godine u Europi, obuhvaća 15% leukemije kod odraslih. Češća je kod muškaraca i u polovici bolesnika se pojavljuje prije 50-te godine (95). Patogenetski mehanizma nije točno poznat, opisani su pedijatrijski slučajevi gdje je povećan PTHrP nađen kod pacijenata s hiperkalcemijom i osteolitičkim lezijama (96), kao i slučaj gdje je PTHrP nađen kod 62-godišnje pacijentice s ALL i hiperkalcemijom (97), ali i slučajevi s HCM i osteolitičkim lezijama gdje nije PTHrP bio povišen tako da je mehanizam, kao i utjecaj HCM na preživljavanje, nepoznat. Zabilježeno je da je hiperkalcemija kod pedijatrijske populacije čak povezana s boljim ishodom, dok kod odraslih s lošim (98).



## 2. Ciljevi rada

Ispitati:

- preživljenje *mijelomskih* i *nemijelomskih* pacijenata (limfomi, leukemije)
- preživljenje *mijelomskih* pacijenata s obzirom na dob, ISS stadij i tip lakih lanaca
- preživljenje mijelomskih pacijenta s blagom i umjereno povišenom koncentracijom kalcija (*break point*: 3 mmol/L)
- koeficijente korelacije između prikupljenih vrijednosti

### 3. Metode i ispitanici

U ovu retrospektivnu analizu bilo je uključeno ukupno 30 pacijenata liječenih u Kliničkom bolničkom centru Dubrava na Odjelu za hematologiju liječenih od 2003. do trećeg mjeseca 2019. godine. U istraživanje je bilo uključeno 21 pacijent s dijagnozom multiplog mijeloma, od čega 9 ženskog spola i 12 muškog spola, i 9 tzv. *nemijelomskih* pacijenata., 5 muškog spola i 4 ženskog spola. U skupini pacijenata s *nemijelomskim* neoplazmama, 1 od 9 je imao akutnu limfocitnu leukemiju (ALL), 1 kroničnu limfocitnu leukemiju (KLL), 4 Non-Hodgkinov limfom (NHL) (podtip nije specificiran), 2 s NHL DLBCL (difuzni B-velikostanični limfom) te 1 s NHL i karcinomom kolona kao komorbiditetom. Medijan dobi pri dijagnozi *mijelomskim* pacijenata bio je 65,6 godina, a za *nemijelomske* 68,0 godina.

Podatke smo prikupljali retrospektivno, preko bolničke baze podataka, iz otpusnih pisama, anamneza te krvnih laboratorijskih nalaza. U Slika 1 i Slika 2 navedeni su podatci koje smo prikupili i analizirali za *mijelomsku* i *nemijelomsku* skupinu pacijenata. Vrijednosti koje su uzete u analizu je povišena koncentracija ukupnog kalcija u kad se pojavila prvi put u tijeku bolesti, a ostale vrijednosti kao što su proteini, albumini, kreatinin, fosfor, ionizirani kalcij,  $\beta_2$ -mikroglobulin su uzeti u periodu kad je zabilježena hiperkalcemija. ISS stadij za mijelomske pacijente određen prema ISS klasifikaciji, tablica 5. Preživljavanje smo računali od datuma dijagnoze do zadnje kontrole. Korigirani kalcij je izračunat prema formuli. Pacijenti su nakon dijagnostičirane hiperkalcemije liječeni prema preporukama za liječenje hiperkalcemije. Osnovna bolest je također liječena prema odgovarajućim protokolima.

	Spol	Dob	DgAT	LastFU	Ishod	CaUK	CaK	Fosfor	Kretinin	Albumini	$\beta 2$	Kost	ISS	MM tip	ProteiniUK	Cal	Preživljavanje
1	M	51	2012-01	2013-05	2	3,1	3,1		452	40	22,3	MOL	3	LL- $\lambda$	91		486
2	M	46	2011-12	2014-02	2	3,12	3,3	2,01	668	33	31	MOL	3	LL- $\lambda$	71		427
3	M	70	2011-07	2013-02	2	3,51	3,8	1,97	471	25	16,4	MOL	3	LL- $\kappa$	91		581
4	F	69	2004-01	2011-08	2	2,95	3,9		368	45	10,2	MOL	3	LL- $\lambda$	78		2769
5	F	77	2010-11	2011-02	2	2,9	3	0,59	348	36	43,9	MOL	3		57		92
6	M	65	2010-08	2013-01	2	3,57	3,9	0,74	322	22	22,1	MOL	3	LL- $\kappa$	113		884
7	M	81	2008-02	2013-05	2	2,71	2,6	1,08	186	43	8,9	O	3	LL- $\kappa$	87		1916
8	F	66	2008-09	2014-04	2	2,73	3	0,81	88	29	3,1	O	3	LL- $\lambda$	108		2038
9	M	79	2012-05	2016-08	2	2,57	2,5		127	44	2,49	MOL	1	LL- $\kappa$	75		1553
10	M	71	2009-02	2013-01	2	2,83	3		99	30	4	MOL	1	LL- $\kappa$	82		1430
11	M	75	2012-11	2014-07	2	3,45	3,5	1,32	334	36	13	O	2	LL- $\kappa$	111		607
12	F	64	2014-01	2016-01	2	2,99	2,9	1,21	115	43	10,77	MOL	3	LL- $\kappa$	68	1,47	730
13	F	78	2014-10	2014-12	2	3,39	3,3	0,63	284	45		MOL		LL- $\kappa$	72		61
14	F	79	2015-11	2018-05	2	3,46	3,5	1,57	334	36	5,69	MOL	3	LL- $\lambda$	85		912
15	F	56	2013-06	2017-09	2	3,45	3,5	2,36	807	40		MOL	3	LL- $\lambda$	74	1,83	1553
16	M	32	2015-03	2019-02	1	2,78	2,7	1,03	134	46	4,61	MOL	2	LL- $\kappa$	77		1433
17	M	78	2017-08	2018-03	2	3,38	3,7		118	23		MOL	2	LL- $\kappa$	125		212
18	M	68	2017-11	2019-03	1	3,26	3,4	1,56	151	35	8,92	MOL	3	LL- $\lambda$	91	1,81	485
19	F	74	2013-06	2013-07	2	2,66	2,7	1,3	84	37	4,16	MOL/F	2	LL- $\kappa$	88		30
20	F	39	2014-06	2017-04	2	2,97	3	2,38	581	40	13,86	MOL	2	LL- $\kappa$	77	1,44	1035
22	M	61	2009-05	2019-02	1	3,48	3,3	1,8	631	47	35,65	MOL	2	LL- $\kappa$	72		3563

**Slika 2. Mijelomski pacijenti**

ID	Spol	Dob	Dijagnoza	DgAT	Last FU	Ishod	CaUK	CaK	Kreatinin	Albumini	Proteini	Preživljavanje
1	F	77	NHL	2012	2019-03	1	4,17	4,20	80	41	88	2556
2	M	81	NHL	2008-11	2009-11	2	3,83	4,00	174	31	55	365
3	M	75	NHL	2011-04	2012-12	2	2,85	2,90	137	39	66	610
4	F	60	NHL	2008-10	2019-02	2	2,77	2,50	70	51	74	3775
5	M	47	ALL	2008-08	2009-07	2	2,87	2,90	129	38	62	334
6	F	74	KLL	2003	2007	2	3,59	3,50	177	42	94	1461
7	M	45	NHL DLBCL	2012-06	2012-10	2	3,25	2,30	40	90	68	122
8	F	74	NHL+ Ca kolona	2015-09	2016-03	2	2,95	3,10	66	35	62	182
9	M	79	NHL DLBCL	2017-01	2019-03	1	3,27	3,40	109	34	58	789

**Slika 3. Nemijelomski pacijenti**

M- muško, F- žensko, CaUK (ukupni kalcij):- 2,14 – 2,53 mmol/L, CaK (korigirani kalcij): 2.1 – 2.6 mmol/L, kreatinin: M 64 – 104  $\mu$ mol/L, F- 49 – 90  $\mu$ mol/L, albumini: 41 – 51 g/L,  $\beta 2$  -mikroglobulin- 0-3  $\mu$ g/mL, fosfor:-0,79 – 1,42 mmol/L, proteiniUK (ukupni proteini): 66 – 81 g/L, Cal (ionizirani kalcij): 2.2- 2.7 mmol/L, preživljavanje- dani, dob- godine, ishod- 1 (živ), 2 (exitus letalis) lastFU- zadnja kontrola, MOL- multiple osteolitičke lezije, F-frakture, O- osteoporoza

### 3.1. Statistički testovi

Prikupljeni podaci statistički su obrađeni upotrebom statističkog programa SPSS (inačica 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD). Rezultati su prikazani su opisnom statistikom, tablicama i grafičkim prikazom. Za usporedbu kvalitativnih obilježja koristio se  $\chi^2$  test, koristeći *Fisherov* egzaktni test kad je bilo potrebno, a za neparametrijske varijable *Mann Whitney* test. Ukupno preživljavanje mjereno je od godine postavljanje dijagnoze do datuma zadnje kontrole. Za izračun kumulativne stope preživljavanja između *mijelomskih nemijelomskih* pacijenata korištena je *Kaplan-Meierova* analiza. Za usporedbu između skupina korišten je *Log Rank test*. P vrijednosti manje od 0,05 smatrali su se statistički značajnim. Kako bi se bolje ispitali odnosi između promatranih varijabli proveden je *Spearmanov* koeficijent korelacije. Vrijednost ovog testa kreće se u intervalu  $-1 \leq r \leq +1$  pri čemu – predznak korelacije označava negativnu (obrnutu) korelaciju, dok + predznak označava pozitivnu korelaciju. Što je vrijednost *Spearmanovog* koeficijenta korelacije veća kažemo da je korelacija između varijabli jača (značajnija).

Također se obično uzima u obzir i ovo:

$r > 0,80$  radi se o jakoj pozitivnoj korelaciji

$0,5 < r \leq 0,80$ , radi se o srednje jakoj pozitivnoj korelaciji

$0 < r \leq 0,5$ , radi se o slaboj pozitivnoj korelaciji

Za potrebe istraživanja komentirati ćemo koeficijente korelacije veće od 0,5,  $r > 0,5$ .

## 4. Rezultati

### 4.1. Hi kvadrat test

Rezultati Hi kvadrat testa prikazani su u tablici 8., 9., 10, 11., 12., 13. i 14.

Tablica 8. Spol i skupina

			skupina		Ukupno	p*
			<i>mijelomski</i> pacijenti	<i>nemijelomski</i> pacijenti		
Spol	žensko	N	9	4	13	1,000
		%	42,9%	44,4%	43,3%	
	muško	N	12	5	17	
		%	57,1%	55,6%	56,7%	
Ukupno		N	21	9	30	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

\* Fisher's Exact Test

Razina signifikantnosti Fisherovog egzaktnog testa između *spola ispitanika* i *promatranih* skupina iznosi 1,000 ( $p > 0,05$ ), dakle nije uočena statistički značajna razlika kod promatranih varijabli.

**Tablica 9. Ishod i skupina**

			skupina		Ukupno	p*
			<i>mijelomski</i> pacijenti	<i>nemijelomski</i> pacijenti		
Ishod	živ	N	3	2	5	0,622
		%	14,3%	22,2%	16,7%	
	EL	N	18	7	25	
		%	85,7%	77,8%	83,3%	
Ukupno		N	21	9	30	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

\* Fisher's Exact Test

Razina signifikantnosti *Fisherovog* egzaktnog testa između ishoda i promatranih skupina iznosi 0,622 ( $p > 0,05$ ), dakle nije uočena statistički značajna razlika kod promatranih varijabli.

**Tablica 10. CaUK i skupina**

			skupina		Ukupno
			<i>mijelomski</i> pacijenti	<i>nemijelomski</i> pacijenti	
CaUK	Povišena vrijednost	N	21	9	30
		%	100,0%	100,0%	100,0%
Ukupno		N	21	9	30
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Nadalje, pogledaju li se podatci za CaUK može se uočiti kako svi *mijelomski* i *nemijelomski* pacijenati imaju povišenu vrijednost pokazatelja.

**Tablica 11. CaK i skupina**

			skupina		Ukupno
			<i>mijelomski</i> pacijenti	<i>nemijelomski</i> pacijenti	
CaK	Referentna vrijednost	N	1	2	3
		%	4,8%	22,2%	10,0%
	Povišena vrijednost	N	20	7	27
		%	95,2%	77,8%	90,0%
Ukupno		N	21	9	30
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Razina signifikantnosti *Fisherovog* egzaktnog testa između pokazatelja CaK i promatranih skupina iznosi 0,207 ( $p > 0,05$ ), dakle nije uočena statistički značajna razlika kod promatranih varijabli.

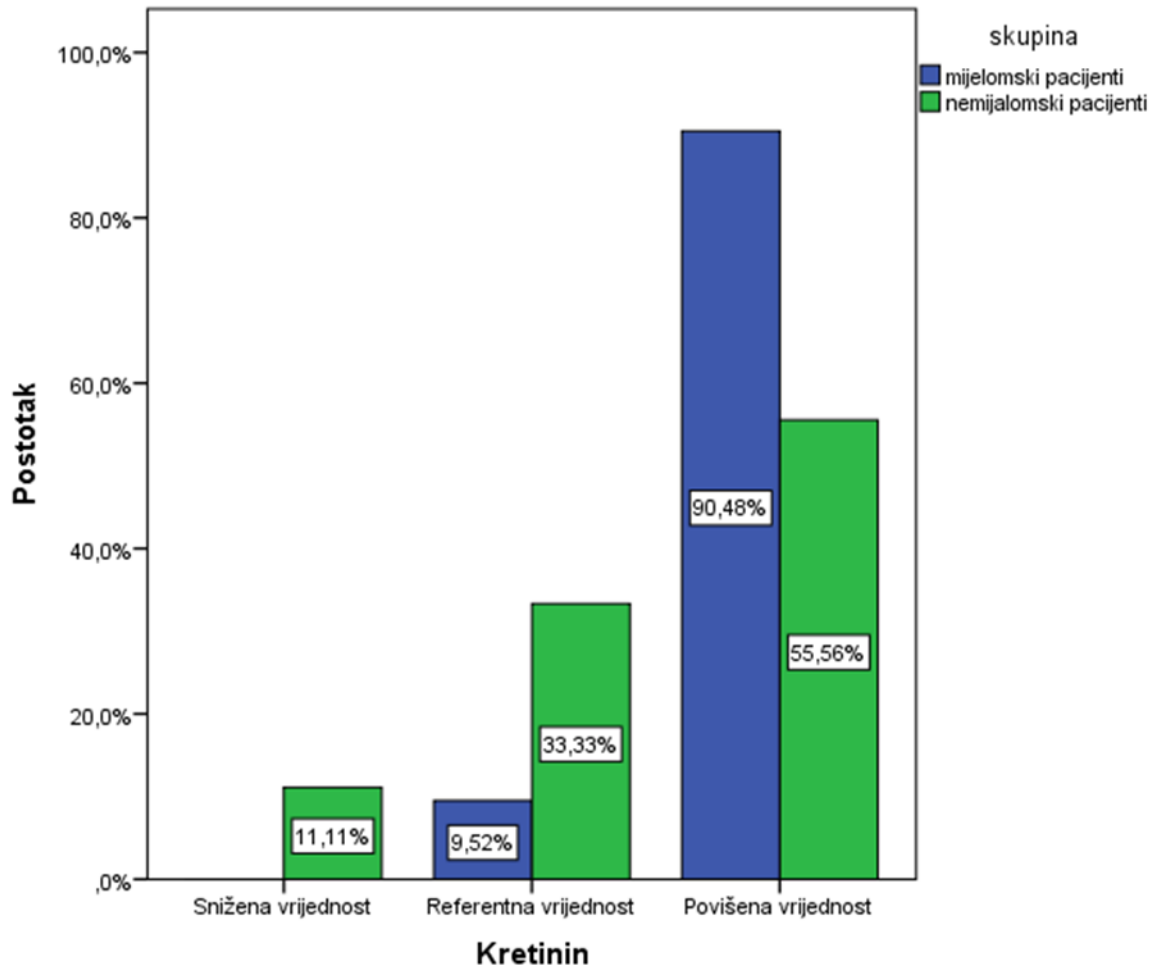
**Tablica 12. Kreatinin i skupina**

			skupina		Ukupno	p*
			<i>mijelomski</i> pacijenti	<i>nemijelomski</i> pacijenti		
Kreatinin	Snižena vrijednost	N	0	1	1	0,049
		%	0,0%	11,1%	3,3%	
	Referentna vrijednost	N	2	3	5	
		%	9,5%	33,3%	16,7%	
	Povišena vrijednost	N	19	5	24	
		%	90,5%	55,6%	80,0%	
Ukupno		N	21	9	30	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

\* Fisher's Exact Test

Pogleda li se razina signifikantnosti kod pokazatelja kreatinin može se uočiti kako vrijednost *Fisherovog* egzaktnog testa iznosi 0,049 ( $p < 0,05$ ), što znači da je uočena statistički značajna razlika kod promatranih skupina (*mijelomski* i *nemijelomski* pacijenti), pri tome 90,5% *mijelomskih* pacijenata ima povišenu vrijednost, u odnosu na 55,6% *nemijelomskih* pacijenata.





Slika 4. Kreatinin kod *mijelomskih* i *nemijelomskih* pacijenata

**Tablica 13. Albumini i skupina**

			skupina		Ukupno	p*
			mijelomski pacijenti	nemijelomski pacijenti		
Albumini	Snižena vrijednost	N	14	5	19	0,0443
		%	66,7%	55,6%	63,3%	
	Referentna vrijednost	N	7	3	10	
		%	33,3%	33,3%	33,3%	
	Povišena vrijednost	N	0	1	1	
		%	0,0%	11,1%	3,3%	
Ukupno		N	21	9	30	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

\* Fisher's Exact Test

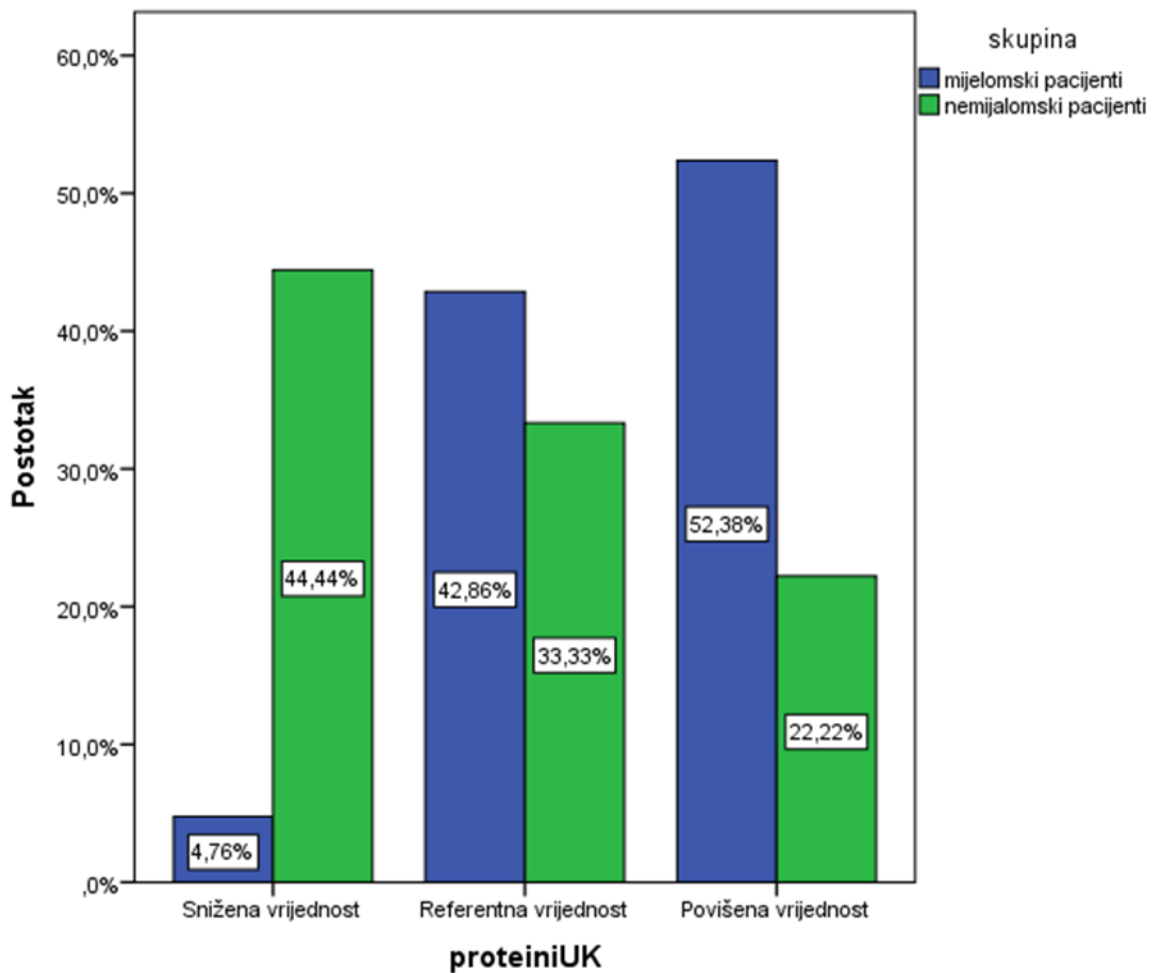
Razina signifikantnosti *Fisherovog* egzaktnog testa između pokazatelja albumin i promatranih skupina iznosi 0,443 ( $p > 0,05$ ), dakle nije uočena statistički značajna razlika kod promatranih varijabli.

**Tablica 14. ProteiniUK i skupina**

			skupina		Ukupno	p*
			mijelomski pacijenti	nemijelomski pacijenti		
proteiniUK	Snižena vrijednost	N	1	4	5	0,027
		%	4,8%	44,4%	16,7%	
	Referentna vrijednost	N	9	3	12	
		%	42,9%	33,3%	40,0%	
	Povišena vrijednost	N	11	2	13	
		%	52,4%	22,2%	43,3%	
Ukupno		N	21	9	30	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

\* Fisher's Exact Test

Pogleda li se razina signifikantnosti kod pokazatelja proteiniUK može se uočiti kako vrijednost Fisherovog egzaktnog testa iznosi 0,027 ( $p < 0,05$ ), što znači da je uočena statistički značajna razlika kod promatranih skupina (*mijelomski i nemijelomski pacijenti*), pri tome 52,4% *mijelomskih* pacijenata ima povišenu vrijednost, u odnosu na 22,2% *nemijelomskih* pacijenata.



Slika 5. Ukupni proteini kod *mijelomskih* i *nemijelomskih* pacijenata

#### 4.2. Mann-Whitney U test

Nadalje, na sljedećim stranicama bit će prikazano testiranje putem *Mann-Whitney U* testa za promatrane pokazatelje na tablicama 15., 16. i 17.

**Tablica 15. Usporedba pokazatelja putem *Mann-Whitney U* testa za promatrane skupine**

	skupina	N	Srednja vrijednost	p*
Dob	<i>mijelomski</i> pacijenti	21	65,6667	0,587
	<i>nemijelomski</i> pacijenti	9	68,0000	
DgAT	<i>mijelomski</i> pacijenti	21	2012,29	0,304
	<i>nemijelomski</i> pacijenti	9	2010,89	
LastFU	<i>mijelomski</i> pacijenti	21	2015,24	0,521
	<i>nemijelomski</i> pacijenti	9	2014,00	
Preživljavanje	<i>mijelomski</i> pacijenti	21	1085,57	0,769
	<i>nemijelomski</i> pacijenti	9	1132,67	

\**Mann-Whitney U* test

Pogleda li se vrijednost signifikantnosti s obzirom na promatrane skupine (*mijelomski* i *nemijelomski* pacijenti) može se uočiti kako signifikantnost testa iznosi više od 5%,  $p > 0,05$  u svim promatranim slučajevima, te se stoga može konstatirati kako nema značajne razlike kod promatranih pokazatelja.

**Tablica 16. Usporedba pokazatelja putem *Mann-Whitney U* testa za promatrane skupine**

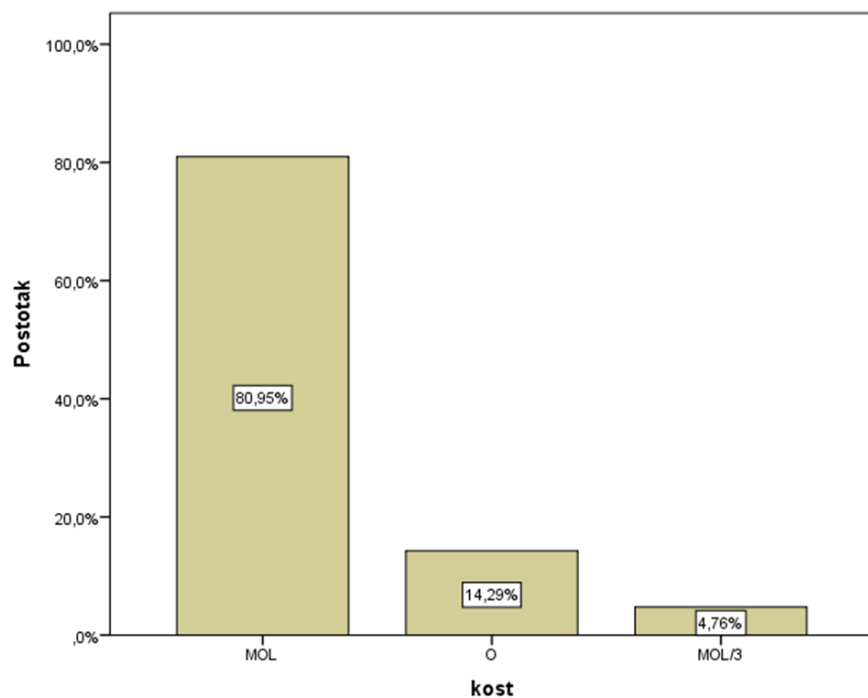
	skupina	N	Srednja vrijednost	p*
CaUK	<i>mijelomski</i> pacijenti	21	3,1076	0,442
	<i>nemijelomski</i> pacijenti	9	3,2833	
CaK	<i>mijelomski</i> pacijenti	21	12,7390	0,982
	<i>nemijelomski</i> pacijenti	9	12,7689	
Kreatinin	<i>mijelomski</i> pacijenti	21	319,14	<b>0,005</b>
	<i>nemijelomski</i> pacijenti	9	109,11	
Albumini	<i>mijelomski</i> pacijenti	21	36,90	0,497
	<i>nemijelomski</i> pacijenti	9	44,56	
β2	<i>mijelomski</i> pacijenti	18	14,5028	-
proteiniUK	<i>mijelomski</i> pacijenti	21	85,38	<b>0,016</b>
	<i>nemijalomski</i> pacijenti	9	69,67	
Cal	<i>mijelomski</i> pacijenti	4	1,6375	-

Pogleda li se vrijednost signifikantnosti za kreatinin, proteiniUK može se uočiti kako p iznosi manje od 5% ( $p < 0,05$ ), dakle može se reći, s razinom pouzdanosti od 95%, kako postoji statistički značajna razlika za kreatinin, proteiniUK s obzirom na promatrane skupine (*mijelomski* i *nemijelomski* pacijenti). Pri tome može uočiti kako su pokazatelji značajno viši za *mijelomske* pacijente.

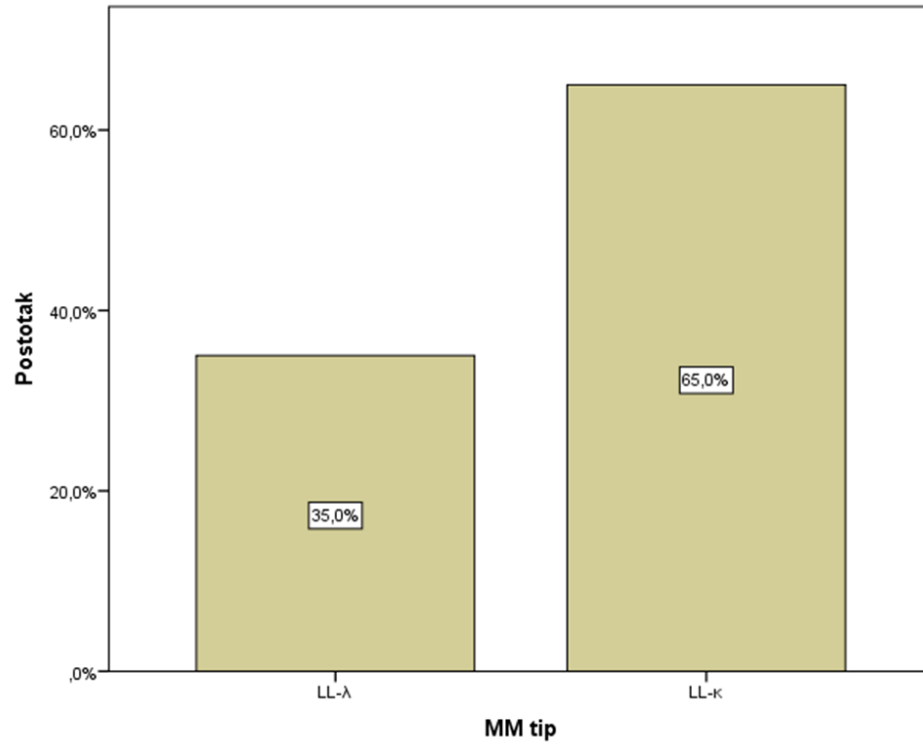
**Tablica 17. Kategorije za promatrane varijable (*mijelomski pacijenti*)**

		N	%
Fosfor	Snižena vrijednost	3	18,8%
	Referentna vrijednost	6	37,5%
	Povišena vrijednost	7	43,8%
	Total	16	100,0%
β2	referentna vrijednost	1	5,6%
	povišena vrijednost	17	94,4%
	Total	18	100,0%
kost	MOL	17	81,0%
	O	3	14,3%
	MOL/F	1	4,8%
	Total	21	100,0%
ISS	0	1	4,8%
	1	2	9,5%
	2	6	28,6%
	3	12	57,1%
	Total	21	100,0%
MM tip	LL-λ	7	35,0%
	LL-κ	13	65,0%
	Total	20	100,0%

Nadalje, pogledaju li se podatci za fosfor može se uočiti kako 18,8% ima sniženu vrijednost, 37,5% ima referentnu vrijednost, dok 43,8% ima povišenu vrijednost, kod β2 može se uočiti kako 5,6% ispitanika ima referentnu vrijednost dok 94,4% ima povišenu vrijednost, kod promatranih kosti može se uočiti kako je kod 81,0% MOL, kod 14,3% je O, dok je 4,8% MOL/F, kod ISS 4,8% je 0, 9,5% je 1, 28,6% je 2, dok je 57,1% 3, kod MM tipa može se uočiti kako 35,0% ima LL-λ, dok 65,0% ima LL-κ.



**Slika 6. Vrste koštanih lezija kod pacijenata s multiplim mijelomom**



**Slika 7. Postotak pacijenata s dijagnozom MM kappa i MM lambda lanaca**

### 4.3. Kaplan-Meier

Na tablicama 18. i 19. prikazana je analiza preživljenja prema *Kaplan-Meier* kriteriju, prikazana je tablica aritmetičke sredine i medijana preživljenja, te usporedba između promatranih skupina (*mijelomski, nemijelomski*).

**Tablica 18. Medijan i srednja vrijednost preživljenja *mijelomskih* i *nemijelomskih* pacijenata**

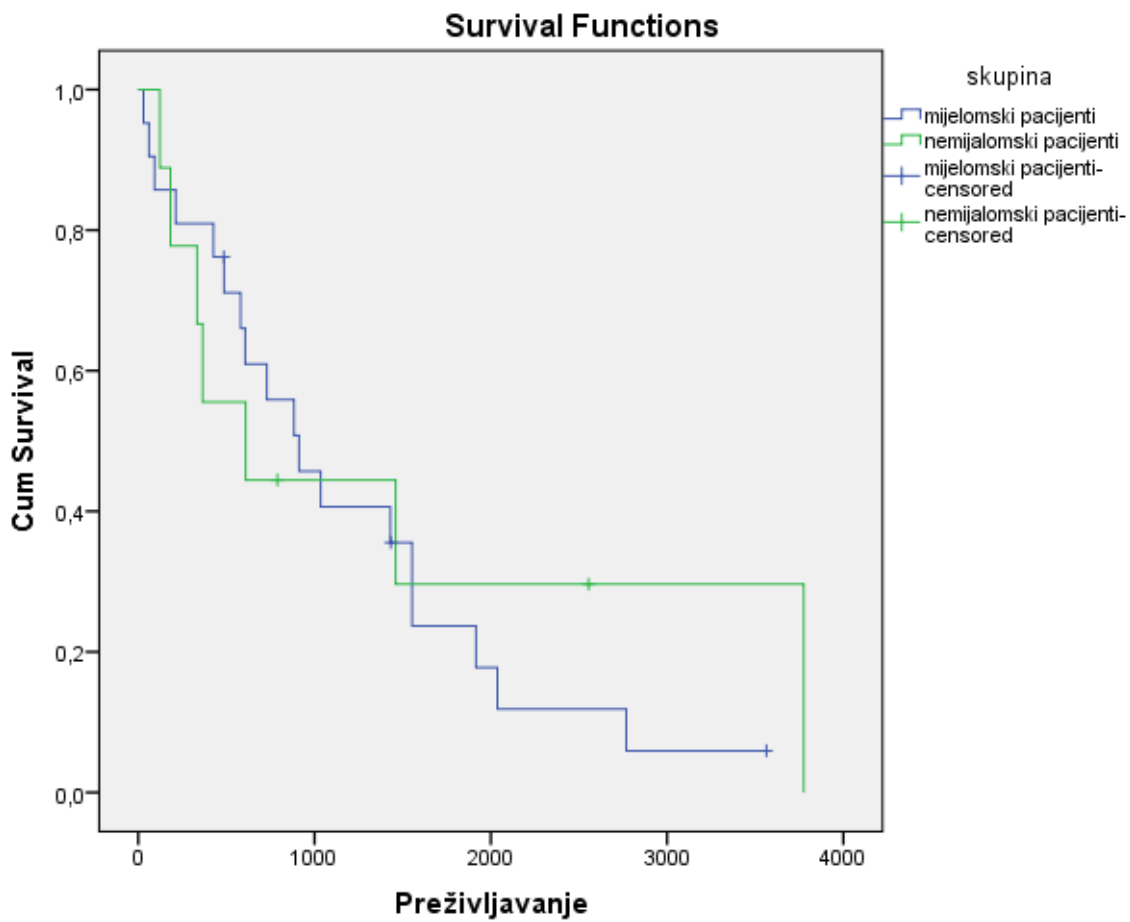
Skupina	Srednja vrijednost (dani)	Median (dani)
<i>Mijelomski</i> pacijenti	1171,283	912,000
<i>Nemijelomski</i> pacijenti	1514,185	610,000
Ukupno	1254,430	884,000

**Tablica 19. Usporedba *mijelomskih* i *nemijelomskih* pacijenata**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,146	1	,703

Pogleda li se vrijednost signifikantnosti *Log Rank (Mantel-Cox)* testa može se uočiti kako vrijednost signifikantnosti iznosi više od 5%, odnosno  $p=0,703$ , dakle može se reći, s razinom pouzdanosti od 95%, kako ne postoji statistički značajna razlika kod ukupnog preživljenja *mijelomskih* i *nemijelomskih* pacijenata.





Slika 8. *Kaplan-Meier* krivulja preživljenja *mijelomskih* i *nemijelomskih* pacijenata (preživljenje je u danima)

Na tablicama 20. i 21. prikazana je analiza preživljenja prema *Kaplan-Meier* kriteriju, prikazana je tablica aritmetičke sredine i medijana preživljenja, te usporedba između promatranih skupina s obzirom na korigirani kalcij.

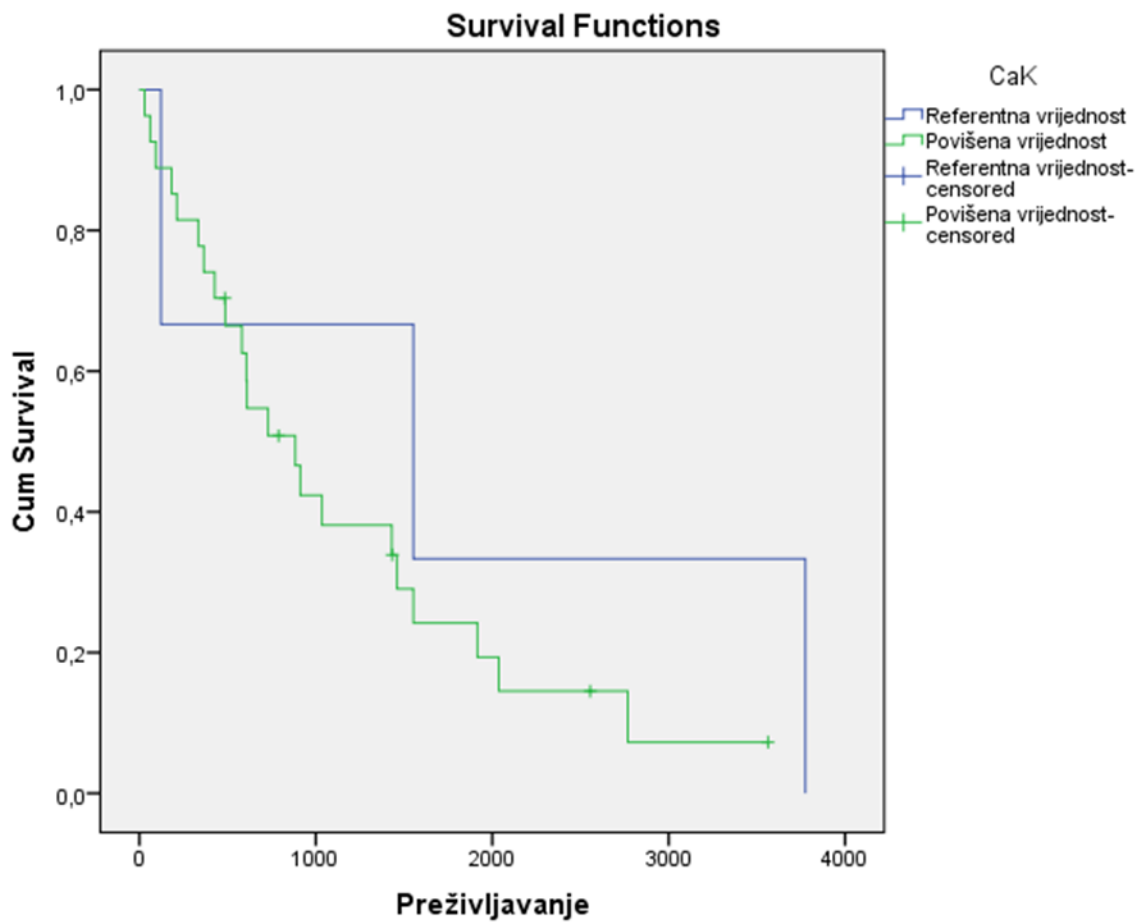
**Tablica 20. Preživljenje pacijenata s obzirom na referentnu i povišenu vrijednost korigiranog kalcija**

CaK	Srednja vrijednost (dani)	Median (dani)
Referentna vrijednost	1816,667	1553,000
Povišena vrijednost	1158,372	884,000
Ukupno	1254,430	884,000

**Tablica 21. Usporedba skupina s referentnom i povišenom vrijednosti korigiranog kalcija**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,765	1	,382

Pogleda li se vrijednost signifikantnosti *Log Rank (Mantel-Cox)* testa može se uočiti kako vrijednost signifikantnosti iznosi više od 5%, odnosno  $p=0,382$ , dakle može se reći, s razinom pouzdanosti od 95%, kako ne postoji statistički značajna razlika kod ukupnog preživljenja *mijelomskih* i *nemijelomskih* pacijenata s obzirom na referentnu i povišenu koncentraciju korigiranog kalcija.



Slika 9. *Kaplan-Meier* krivulja preživljenja s obzirom na vrijednost korigiranog kalcija (preživljenje je u danima)

Na tablicama 22. i 23. prikazana je analiza preživljenja prema *Kaplan-Meier* kriteriju, prikazana je tablica aritmetičke sredine i medijana preživljenja, te usporedba između promatranih skupina (vrijednost kalcija do 2,99 i vrijednost kalcija do >3,0).

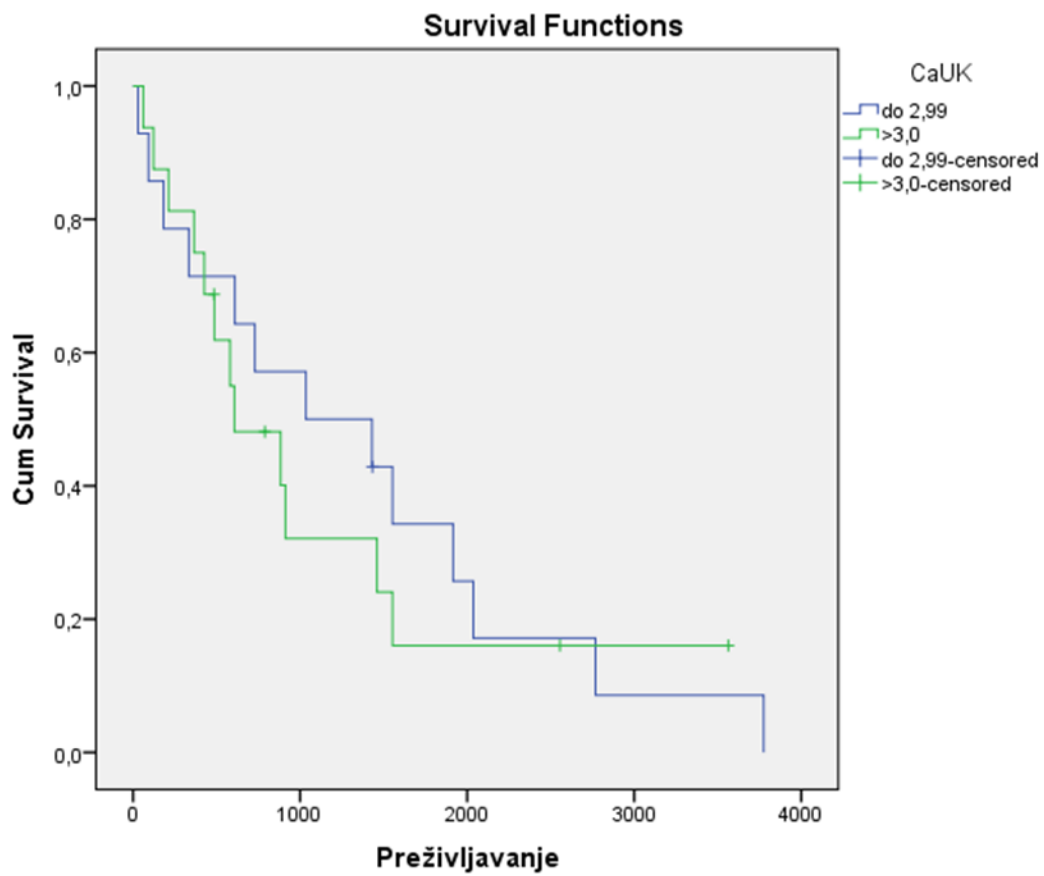
**Tablica 22. Preživljenja pacijenata s koncentracijom ukupnog kalcija do i iznad 3 mmol/L**

CaUK	Srednja vrijednost (dani)	Median (dani)
do 2,99	1350,300	1035,000
>3,0	1146,642	607,000
Overall	1254,430	884,000

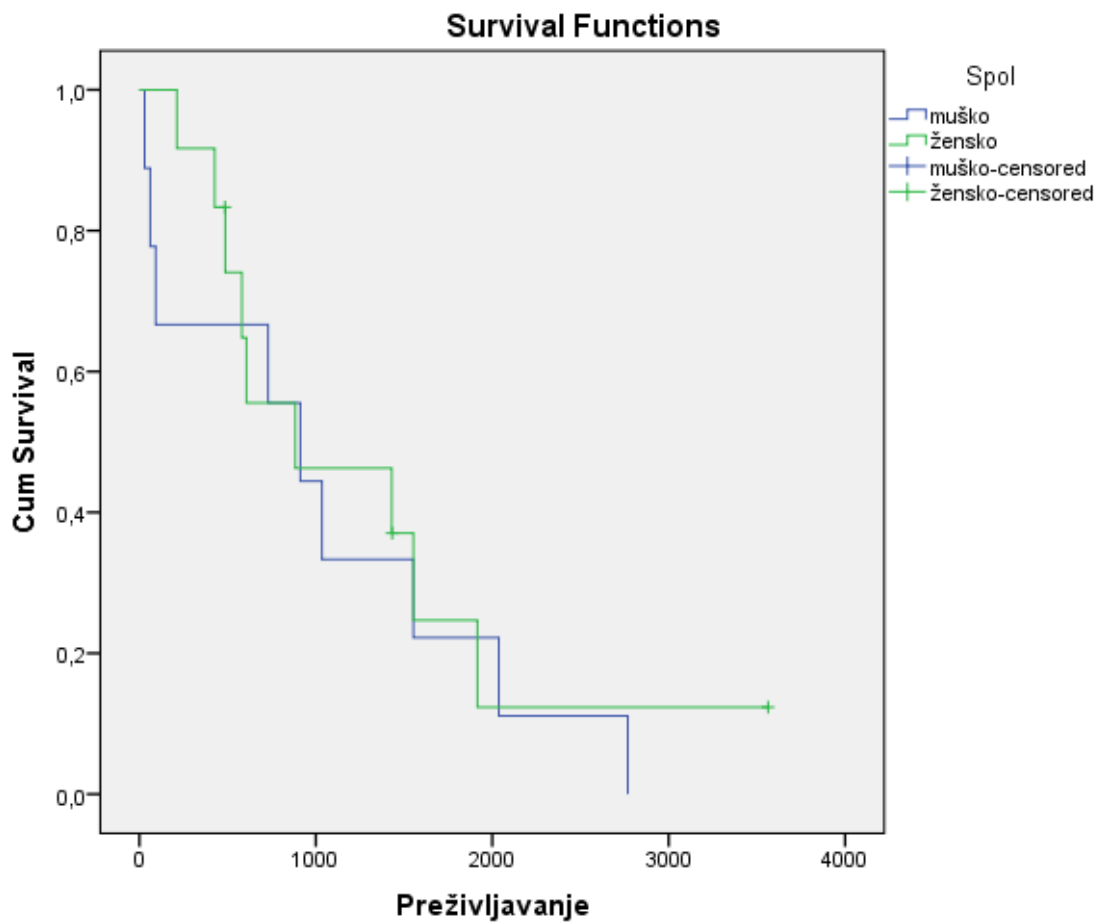
**Tablica 23. Usporedba skupina s koncentracijom ukupnog kalcija do i iznad 3 mmol/L**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,187	1	,666

Pogleda li se vrijednost signifikantnosti Log Rank (Mantel-Cox) testa može se uočiti kako vrijednost signifikantnosti iznosi više od 5%, odnosno  $p=0,666$ , dakle može se reći, s razinom pouzdanosti od 95%, kako ne postoji statistički značajna razlika kod ukupnog preživljenja pacijenata koji imaju vrijednost kalcija do 2,99 i vrijednost kalcija do >3,0.

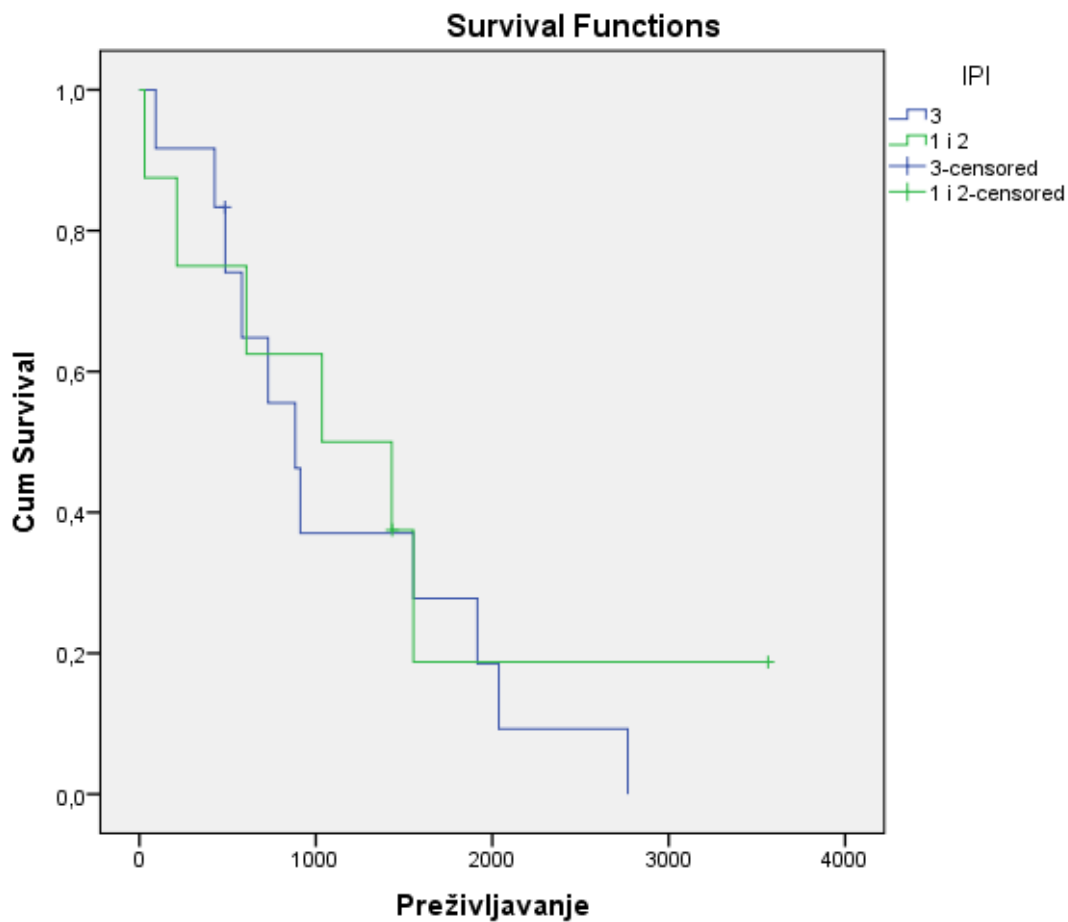


Slika 10. Kaplan- Meier krivulja preživljenja za skupine do i iznad 3 mmol/L ukupnog kalcija (preživljenje je u danima)



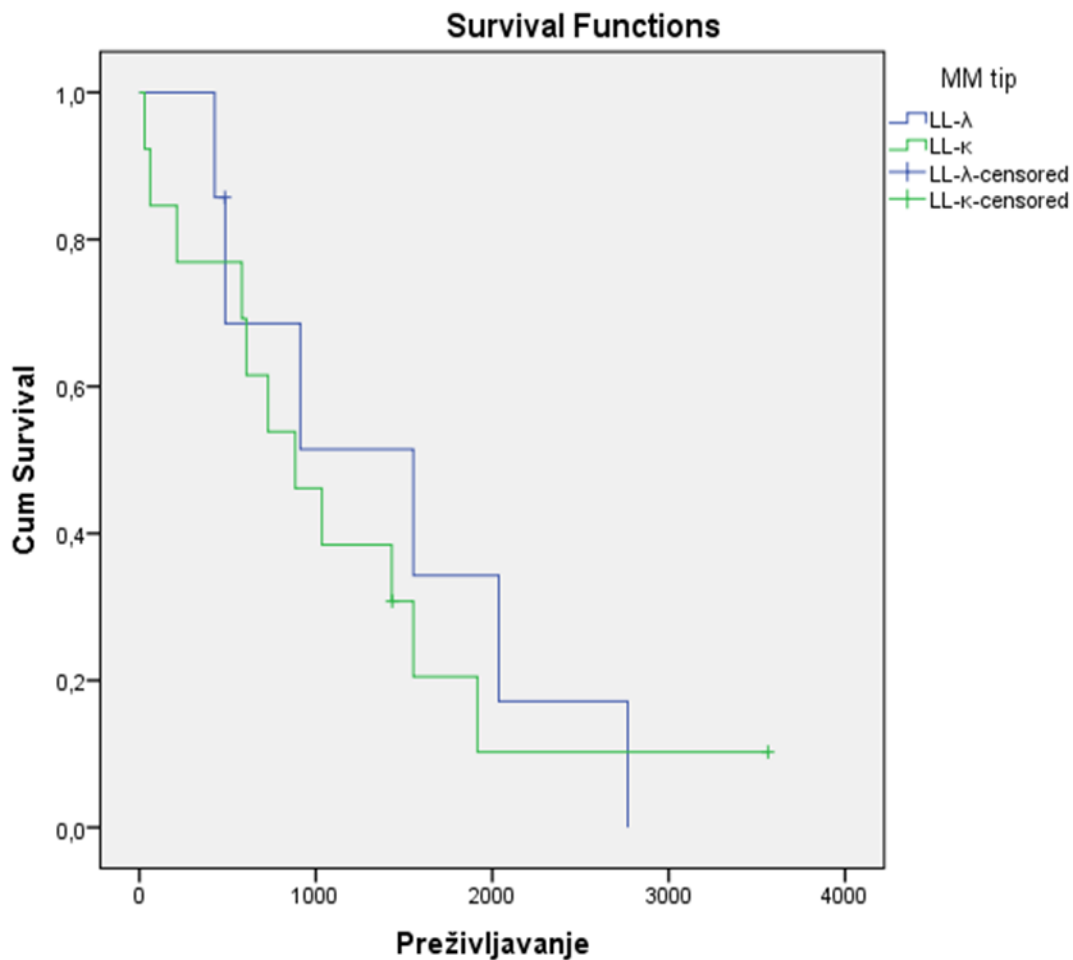
**Slika 11. Kaplan- Meier krivulja preživljenja s obzirom na spol (preživljenje je u danima)**

Vrijednost signifikantnosti *Log Rank (Mantel-Cox)* testa iznosi  $p=0,667$ , što je više od 5%, dakle može se reći, s razinom pouzdanosti od 95%, kako ne postoji statistički značajna razlika kod ukupnog preživljenja pacijenata muškog i ženskog spola.



**Slika 12. Kaplan- Meier s obzirom na ISS faza 3 i faza 1,2 (preživljenje je u danima)**

Vrijednost signifikantnosti *Log Rank (Mantel-Cox)* testa iznosi  $p=0,667$ , što je više od 5%, pa se može reći s razinom pouzdanosti od 95%, kako ne postoji statistički značajna razlika kod ukupnog preživljenja pacijenata s ISS stadijem 3 i onih s ISS-2 i ISS-1.



**Slika 13. Kaplan Meier krivulja preživljenja s obzirom na tip lakih lanaca (preživljenje je u danima)**

Vrijednost signifikantnosti *Log Rank (Mantel-Cox)* testa iznosi  $p=0,640$ , što je više od 5%, pa se može reći s razinom pouzdanosti od 95%, kako ne postoji statistički značajna razlika kod ukupnog preživljenja *mijelomskih* pacijenata s lambda tipom lakih lanaca i *mijelomskih* pacijenata s kappa tipom lakih lanaca.



#### 4.4. Spearmanov koeficijent korelacije

Na tablicama 24. i 25. bit će prikazani rezultati *Spearmanovog* koeficijenta korelacije za mijelomske i nemielomske pacijente.

**Tablica 24. Spearmanov koeficijent korelacije (mijelomski pacijenti)**

		CaUK	CaK	Fosfor	Kreatinin	Albumini	β2	Preživljavanje
CaUK	r	1,000	<b>,901**</b>	,288	<b>,552**</b>	-,274	<b>,645**</b>	-,140
	p	.	,000	,279	,009	,230	,004	,545
	N	21	21	16	21	21	18	21
CaK	r	,901**	1,000	,262	,389	<b>-,579**</b>	<b>,529*</b>	-,305
	p	,000	.	,327	,081	,006	,024	,179
	N	21	21	16	21	21	18	21
Fosfor	r	,288	,262	1,000	,612*	-,021	,209	,194
	p	,279	,327	.	,012	,939	,474	,471
	N	16	16	16	16	16	14	16
Kreatinin	r	,552**	,389	,612*	1,000	,146	<b>,807**</b>	,113
	p	,009	,081	,012	.	,528	,000	,626
	N	21	21	16	21	21	18	21
Albumini	r	-,274	<b>-,579**</b>	-,021	,146	1,000	-,059	,370
	p	,230	,006	,939	,528	.	,816	,099
	N	21	21	16	21	21	18	21
β2	r	<b>,645**</b>	<b>,529*</b>	,209	<b>,807**</b>	-,059	1,000	-,342
	p	,004	,024	,474	,000	,816	.	,165
	N	18	18	14	18	18	18	18
Preživljenj e	r	-,140	-,305	,194	,113	,370	-,342	1,000
	p	,545	,179	,471	,626	,099	,165	.
	N	21	21	16	21	21	18	21

Iz navedene tablice 24. može se uočiti kako je zabilježena pozitivna i negativna korelacija između promatranih varijabli, najveće pozitivne korelacije zabilježene su između varijabli: CaUK i CaK ( $r=0,901$ ;  $p<0,01$ ), zatim kreatinin i  $\beta 2$  ( $r=0,807$ ;  $p<0,01$ ), zatim CaUK i  $\beta 2$  ( $r=0,645$ ;  $p<0,01$ ) s razinom pouzdanosti od 99%, radi o pozitivnim korelacijama srednjeg do jakog intenziteta, dok je jedina značajna negativna korelacija srednjeg intenziteta zabilježena između pokazatelja CaK i albumina ( $r=-0,579$ ;  $p<0,01$ ).

**Tablica 25. Spearmanov koeficijent korelacije (nemijelomski pacijenti)**

		CaUK	CaK	Kretinin	Albumini	Preživljavanje
CaUK	r	1,000	<b>,833**</b>	,267	-,250	,083
	p	.	,005	,488	,516	,831
	N	9	9	9	9	9
CaK	r	,833**	1,000	,500	-,517	,333
	p	,005	.	,170	,154	,381
	N	9	9	9	9	9
Kretinin	r	,267	,500	1,000	-,367	,283
	p	,488	,170	.	,332	,460
	N	9	9	9	9	9
Albumini	r	-,250	-,517	-,367	1,000	,200
	p	,516	,154	,332	.	,606
	N	9	9	9	9	9
Preživljenje	r	,083	,333	,283	,200	1,000
	p	,831	,381	,460	,606	.
	N	9	9	9	9	9

Pogleda li se razina *Spearmanovog* koeficijenta korelacije za CaUK i CaK može se uočiti kako razina koeficijenta korelacije iznosi  $r=0,833$  ( $p<0,01$ ), što predstavlja značajnu pozitivnu korelaciju jakog intenziteta, a što ukazuje na to kako su promatrane varijable pozitivno povezane.

## 5. Rasprava

Dosad je objavljeno više studije o preživljavanju pacijenata s malignom hiperkalcemijom. Ralston i sur. iz 1990. (8) su od 126 pacijenata s karcinomima raznih sjela i HMC, medijan dobi 63 godine uključili 10 hematoloških pacijenata, 8 s MM i 4 s limfomima, dobili da je prosječno preživljenje 30 dana bez antihiperkalcemijske terapije, s tim da je preživljenje hematoloških pacijenata bilo 60 dana bez terapije. Preživljenje svih pacijenata nakon terapije bilo je 135 dana. Gastanaga i sur. (13) u studiji s 7388 uključenih pacijenata s HCM od kojih je 736 imalo dijagnozu MM, 596 NHL i 321 ostale hematološke dijagnoze dobili da je medijan preživljenje 11 mjeseci za sve pacijente, a prosječno vrijeme preživljenja 18.9 mjeseci. Za stupanj 2 (korigirani kalcij 11.5-12.5 mg/dL) medijan je 8 mjeseci, stupanja 3 (CC 12.5-13.5 mg/dL) 7 mjeseci, a stupanj 4 (korigirani kalcij > 13.5 mg/dL) 8 mjeseci. Objavljene su još studije gdje su bili obuhvaćeni samo solidni tumori. Zagouri i sur. (99) objavili su studiju gdje je analizirano preživljenje pacijenata s MM i hiperkalcemijom. U našu studiju su uključeni samo pacijenti s hematološkim malignitetima kod kojih se u tijeku bolesti pojavila hiperkalcemija. U studiju smo uključili pacijente s CaUK >2,53 mmol/L. Također smo računali i korigirani kalcij. Korigirani kalcij, iznad 10,5 mg/dL imalo je 27 pacijenata, dok su 3 imali referentne, 2 u MM i 1 u *nemijelomskoj* skupini pacijenata. Kod svih pacijenta hiperkalcemija se pojavila minimalno jedan puta u tijeku bolesti i liječena odgovarajućim protokolima. Svi pacijenti liječeni su i protokolima za osnovnu dijagnozu. U ovoj analizi uzeli smo najveću izmjerenu koncentraciju kalcija koja se razvila. U literaturi nije nađena analiza preživljavanja između isključivo hematoloških pacijenata s HCM.

S obzirom na različit mehanizam nastanka HMC, usporedili smo preživljenje pacijenata s MM koji imaju dominantno osteolitički mehanizam hiperkalcemije i *nemijelomske* s kalcitriolom ili rjeđe, PTHrP posredovanom hiperkalcemijom. Razlika u preživljenju između skupina nije statistički značajna. Medijan preživljenja *mijelomskih* pacijenata je 912 dana, odnosno 30 mjeseci, a *nemijelomskih* 610 dana, odnosno 20 mjeseci što bi ipak moglo imati kliničku značajnost. Razlike u ovim dvjema skupinama u kategoriji spol, ishod, dob, godina dijagnoze i datumu zadnje kontrole, korigiranom kalciju i albuminima nema, ali je dobili smo statistički značajnu razliku između ovih dviju skupina uočena u

kreatininu, pri tome 90,5% *mijelomskih* pacijenata ima povišenu vrijednost, u odnosu na 55,6% *nemijelomskih* pacijenata, što bi se moglo objasniti činjenicom da bubrežno oštećenje dio kliničke slike MM, čak i ulazi u CRAB dijagnostičke kriterije. Statistički značajna razlika je između skupina je i u ukupnim proteinima, 52,4% *mijelomskih* pacijenata ima povišenu vrijednost, u odnosu na 22,2% *nemijelomskih* pacijenata. Hiperproteinemija je dio kliničke slike MM zbog bujanja plazma-stanica.

Gastanaga i sur.(13) su unutar pacijenata s različitim malignim entitetima s hiperkalcemijom dobili da postoji razlika u preživljenja između stupnjeva hiperkalcemije. Mi smo analizirali *mijelomske* pacijente, *break point* za skupine je 3 mmol/L, odnosno granična vrijednost između blage i umjerene hiperkalcemije. Statistički značajna razlike nema.

Nismo dobili niti statistički značajnu razliku u preživljenju između muškog i ženskog spola kod MM pacijenata s hiperkalcemijom, kao ni između pacijenata s MM tip kappa i pacijenata s MM tip lambda lanaca. Pacijenti s ISS 3 i pacijenti s ISS 2 i 1 nemaju statistički značajnu razliku u preživljenju.

*Spearmanovim* koeficijentom korelacije kod MM dobivena je povezanost kreatinina i  $\beta_2$ , ukupnog kalcija i  $\beta_2$ , dok je jedina značajna negativna korelacija srednjeg intenziteta zabilježena između pokazatelja korigiranog kalcija i albumina.

Limitiranost analize je u malom uzorku pacijenta, posebno *nemijelomskih* pacijenta.

## 6. Zaključak

Hiperkalcemija je jedan od češćih paraneoplastičnih sindroma kod pacijenata s solidnim neoplazmama, hematološkim malignitetima, posebno multiplog mijeloma te se smatra negativan prognostički čimbenik čak i nakon primjene antihiperkalcemijske terapije.

U našem uzorku pacijenata dobiveni su rezultati za koje možemo reći da nema statističke razlike u preživljenju pacijenta s mijelomom i *nemijelomskih* pacijenata ( $p=0,703$ ). Medijan preživlja pacijenata s mijelomom je 30 mjeseci, a pacijenata s leukemijama i limfomima 20, što bi moglo imati kliničku važnost. 90,5% pacijenata s mijelomom koji su razvili hiperkalcemiju imaju povišenu razinu kreatinina u usporedbi s 55,5% *nemijelomskih*. Polovica pacijenata s mijelomom (52,4%) ima povišenu koncentraciju proteina, dok većina (44,4%) *nemijelomskih* ima sniženu, a 42,8% referentnu, a samo 22% povišenu.

Unutar *mijelomske* skupine pacijenata nismo dobili razliku u preživljenju obzirom na spol, ISS stadij i kappa i lambda tip multiplog mijeloma.

*Spearmanovim* koeficijentom korelacije dobivena je pozitivna povezanost laboratorijskih parametara kreatinina i  $\beta_2$ , ukupnog kalcija i  $\beta_2$ , a negativna korigiranog kalcija i albumina.

Kako do sada u literaturi nije objavljena slična studija, uspoređivanje sa prethodnim podacima nije moguće. Zato ovaj rad može biti dobrodošao u budućim usporednim analizama preživljenja između hematoloških pacijenata s hiperkalcemijom kao paraneoplastičnim sindromom, a također i uključivanjem većeg broja pacijenata kako bi mogli dobiti više podataka.

## 7. Zahvale

Zahvaljujem prof.dr.sc. Rajku Kušecu, dr.med., na pomoći i razumijevanju pri pisanju diplomskog rada.

Zahvaljujem i članovima komisije prof.dr.sc. Vlatku Pejši i prof.dr.sc. Jasenki Markeljević.

Hvala dragom Bogu, mojim roditeljima Miliki i Antunu, braći Tomislavu, Ivanu i Luki na nesebičnoj pomoći i podršci tijekom studiranja, Mariji, Željki, Jeleni, Tei, Klaudiji, Mirjam i Domagoju te ostalim prijateljima i rodbini koji su mi bili podrška i pomoć tijekom studija i te kolegama s fakulteta koji su ovaj studentski život učinili ljepšim i lakšim.

## 8. Literatura

1. Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: The pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1722–9.
2. Dent DM, Miller JL, Klaff L, Barron J. The incidence and causes of hypercalcaemia. *Postgrad Med J* [Internet]. 1987;63(743):745–50. Available from: <http://pmj.bmj.com/>
3. Prevalence of hypercalcemia in hospitalised patients: Effects of “correction” for serum albumin values. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(5).
4. Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem* [Internet]. 2012;45(12):954–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.04.025>
5. Kerdudo C, Aerts I, Fattet S, Chevret L, Pacquement H, Doz F, et al. Hypercalcemia and childhood cancer: A 7-year experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;
6. McKay C, Furman WL. Hypercalcemia complicating childhood malignancies. *Cancer*. 1993;72(1):256–60.
7. Vassilopoulou-Sellin R, Newman BM, Taylor SH, Guinee VF. Incidence of hypercalcemia in patients with malignancy referred to a comprehensive cancer center. *Cancer*. 1993;71(4):1309–12.
8. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: Morbidity and mortality - Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med*. 1990;112(7):499–504.
9. Bockman RS. Hypercalcaemia in malignancy. *Top Catal*. 1980;9(2):317–33.
10. Eltayib a LIB. Hypercalcemia of malignancy Hypercalcemia of malignancy ( HCM ). *Endocr Secrets* [Internet]. 2008;142–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-4975-1/00024-3>
11. Heath DA. Hypercalcaemia of malignancy. *Palliat Med*. 1989;3(1):1–11.



12. F. L, A. B, A. R, U. B. Cancer-induced hypercalcemia. *Anticancer Res.* 2009;
13. Gastanaga VM, Schwartzberg LS, Jain RK, Pirolli M, Quach D, Quigley JM, et al. Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States. *Cancer Med.* 2016;5(8):2091–100.
14. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International myeloma working group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol.* 2013;31(18):2347–57.
15. Granacher NCP, Berneman ZN, Schroyens W, Van de Velde ALR, Verlinden A, Gadisseur APA. Adult acute precursor B-cell lymphoblastic leukemia presenting as hypercalcemia and osteolytic bone lesions. *Exp Hematol Oncol.* 2017;6(1):9–12.
16. poremecaji-prometa-kalcija @ [www.msd-prirucnici.placebo.hr](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr) [Internet]. Available from: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/metabolizam-tekucine-i-elektrolita/poremecaji-prometa-kalcija>
17. Hall, Edward J. Guyton and hall textbook of medical physiology thirteenth edition. Elsevier. 2011.
18. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of malignancy: An update on pathogenesis and management. *N Am J Med Sci.* 2015;7(11):483–93.
19. 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(3):549–83.
20. Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger H, Wettenhall RE, Kemp BE, Suva LJ, et al. Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci.* 1987;
21. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, Ersbak JB, Warrell RP, Olson BR, et al. Immunochemical Characterization of Circulating Parathyroid Hormone–Related Protein in Patients with Humoral Hypercalcemia of Cancer. *N Engl J Med.* 2010;

22. Strewler GJ, Stern PH, Jacobs JW, Eveloff J, Klein RF, Leung SC, et al. Parathyroid hormonelike protein from human renal carcinoma cells. Structural and functional homology with parathyroid hormone. *J Clin Invest.* 1987;
23. Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall REH, Hammonds RG, Moseley JM, Diefenbach-Jagger H, et al. A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: Cloning and expression. *Science* (80- ). 1987;
24. Ikeda K, Ohno H, Hane M, Yokoi H, Okada M, Honma T, et al. Development of a sensitive two-site immunoradiometric assay for parathyroid hormone-related peptide: Evidence for elevated levels in plasma from patients with adult T-cell leukemia/lymphoma and B-cell lymphoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(5):1322–7.
25. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Hollis BW, Garcia-Ocaña A, Stewart AF. 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(4):1603–9.
26. Horwitz MJ, Hodak SP, Stewart AF. Chapter 67. Non-Parathyroid Hypercalcemia. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 2010.
27. Wimalawansa SJ. Significance of plasma PTH-rp in patients with hypercalcemia of malignancy treated with bisphosphonate. *Cancer.* 1994;
28. Pecherstorper M, Schilling T, Blind E, Zimmer-Roth I, Baumgartner G, Ziegler R, et al. Parathyroid hormone-related protein and life expectancy in hypercalcemic cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;
29. Ratcliffe WA, Ratcliffe JG, Hutchesson ACJ, Bundred NJ. Role of assays for parathyroid-hormone-related protein in investigation of hypercalcaemia. *Lancet.* 1992;
30. Roodman GD. Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma and lymphoma.

Cancer. 1997;

31. Seymour JF, Grill V, Martin TJ, Lee N, Firkin F. Hypercalcemia in the blastic phase of chronic myeloid leukemia associated with elevated parathyroid hormone-related protein. *Leukemia*. 1993;
32. Inoue D, Matsumoto T, Ogata E, Ikeda K. 22-Oxacalcitriol, a noncalcemic analogue of calcitriol, suppresses both cell proliferation and parathyroid hormone-related peptide gene expression in human T cell lymphotropic virus, type I-infected T cells. *J Biol Chem*. 1993;
33. Nakamura Y, Bando H, Shintani Y, Yokogoshi Y, Saito S. Serum parathyroid hormone-related protein concentrations in patients with hematologic malignancies or solid tumors. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 2009;
34. Abou-Samra AB, Juppner H, Force T, Freeman MW, Kong XF, Schipani E, et al. Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells: a single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol trisphosphates and increases intracel. *Proc Natl Acad Sci*. 1992;
35. Horiuchi N, Caulfield MP, Fisher JE, Goldman ME, McKee RL, Reagan JE, et al. Similarity of synthetic peptide from human tumor to parathyroid hormone in vivo and in vitro. *Science (80- )*. 1987;
36. Rizzoli R, Ferrari SL, Pizurki L, Caverzasio J, Bonjour JP. Actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein. *Journal of endocrinological investigation*. 1992.
37. Esbrit P, Egido J. *Nephrology Dialysis Transplantation* The emerging role of parathyroid hormone-related protein as a renal regulating factor. *Nephrol Dial Transpl*. 2000;15:1109–26.
38. Fraher LJ, Hodsman AB, Jonas K, Saunders D, Rose CI, Henderson JE, et al. A comparison of the in vivo biochemical responses to exogenous parathyroid hormone-(1-34) [PTH-(1-34)] and PTH-related peptide-(1-34) in man. *J Clin*

Endocrinol Metab [Internet]. 1992 Aug [cited 2019 May 11];75(2):417–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1322424>

39. Nakayama K, Fukumoto S, Takeda S, Takeuchi Y, Ishikawa T, Miura M, et al. Differences in bone and vitamin D metabolism between primary hyperparathyroidism and malignancy-associated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(2):607–11.
40. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Syed MA, Garcia-Ocaña A, Bisello A, et al. Continuous PTH and PTHrP infusion causes suppression of bone formation and discordant effects on 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D. *J Bone Miner Res.* 2005;20(10):1792–803.
41. Schweitzer DH, Hamdy NAT, Frolich M, Zwinderman AH, Papapoulos SE. Malignancy-associated hypercalcaemia: Resolution of controversies over vitamin D metabolism by a pathophysiological approach to the syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1994 Aug [cited 2019 May 11];41(2):251–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02538.x>
42. Syed MA, Horwitz MJ, Tedesco MB, Garcia-Ocaña A, Wisniewski SR, Stewart AF. Parathyroid hormone-related protein-(1-36) stimulates renal tubular calcium reabsorption in normal human volunteers: Implications for the pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1525–31.
43. Mundy GR, Edwards JR. PTH-Related Peptide (PTHrP) in Hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(4):672–5.
44. Stewart AF. Hypercalcemia Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(4):373–9.
45. Ling PJ, A'Hern RP, Hardy JR. Analysis of survival following treatment of tumour-induced hypercalcaemia with intravenous pamidronate (APD). *Br J Cancer.* 1995;72(1):206–9.
46. Gurney H, Grill V, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein and response to

- pamidronate in tumour-induced hypercalcaemia. *Lancet*. 1993;341(8861):1611–3.
47. Hibi M, Hara F, Tomishige H, Nishida Y, Kato T, Okumura N, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D-mediated hypercalcemia in ovarian dysgerminoma.[Erratum appears in *Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Sep;25(6): 620. Note: Masahito, Hibi [corrected to Hibi, Masahito]]. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008;
  48. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68(5):976–81.
  49. 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;
  50. Nielsen PK, Rasmussen ÅK, 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;
  51. VanHouten JN, Yu N, Rimm D, Dotto J, Arnold A, Wysolmerski JJ, et al. Hypercalcemia of malignancy due to ectopic transactivation of the parathyroid hormone gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;
  52. Kandil E, Noureldine S, Khalek MA, Daroca P, Friedlander P. Ectopic secretion of parathyroid hormone in a neuroendocrine tumor: A case report and review of the literature. *Int J Clin Exp Med*. 2011;
  53. 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. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;
  54. Wong K, Tsuda S, Mukai R, Sumida K, Arakaki R. Parathyroid Hormone Expression in a Patient with Metastatic Nasopharyngeal Rhabdomyosarcoma and Hypercalcemia. *Endocrine*. 2005;
  55. Casez JP, Pfammatter R, Nguyen QV, Lippuner K, Jaeger P. Diagnostic approach to hypercalcemia: Relevance of parathyroid hormone and parathyroid hormone-

- related protein measurements. *Eur J Intern Med.* 2001;
56. Wijaya I, Oehadian A, Sumantri R. Hypercalcemia of Malignancy: Clinical Characteristics and Treatment Outcome Hiperkalsemia pada Keganasan: Karakteristik Klinik dan Luaran Terapi. *46(2):111–7.*
  57. Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol: The major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood.* 1993;
  58. Dellay B, Groth M. Emergency management of malignancy-associated hypercalcemia. *Adv Emerg Nurs J.* 2016 Jan 28;38(1):15–25.
  59. Ladenson JH, Lewis JW, McDonald JM, Slatopolsky E, Boyd JC. Relationship of free and total calcium in hypercalcemic conditions. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(3):393–7.
  60. Lian IA, Åsberg A. Should total calcium be adjusted for albumin? A retrospective observational study of laboratory data from central Norway. *BMJ Open.* 2018 Apr 1;8(4).
  61. *Adv Pract Oncol J, Malangone S, Campen CJ. Hypercalcemia of Malignancy CASE STUDY.* 2015;
  62. Feldenzer KL, Sarno J. Hypercalcemia of Malignancy. *J Adv Pract Oncol [Internet].* [cited 2019 May 14];9(5):496–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31086686>
  63. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *Am J Nurs.* 2016;
  64. Meng QH, Wagar EA. Laboratory approaches for the diagnosis and assessment of hypercalcemia. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52(3):107–19.
  65. Wu TJ, Taylor RL, Kao PC. Parathyroid-hormone-related peptide immunochemiluminometric assay: Developed with polyclonal antisera produced from a single animal. *Ann Clin Lab Sci.* 1997;
  66. Bilezikian JP. Clinical review 51: Management of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(6):1445–9.

67. Canellos George P, Anderson James R, Propert Kathleen J, Nissen Nis, Cooper M Robert, Henderson Edward S, et al. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at SOUTHAMPTON GEN HOSP HLTH SVC LIB MP883 on April 7, 2012. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1992 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. N Engl J Med. 1992;327(21):1478–84.
68. Fatemi S, Singer FR, Rude RK. Effect of salmon calcitonin and etidronate on hypercalcemia of malignancy. Calcif Tissue Int [Internet]. 1992 Feb [cited 2019 May 16];50(2):107–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1571826>
69. Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. Q J Med. 1981;
70. Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2015.
71. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Cancer. 2000;
72. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. Available from: [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).
73. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol. 2001;19(2):558–67.
74. Henrich D, Hoffmann M, Uppenkamp M, Bergner R. Ibandronate for the treatment of hypercalcemia or nephrocalcinosis in patients with multiple myeloma and acute renal failure: Case reports. Acta Haematol. 2006;116(3):165–72.
75. Edwards BJ, Sun M, West DP, Guindani M, Lin YH, Lu H, et al. Incidence of Atypical Femur Fractures in Cancer Patients: The MD Anderson Cancer Center Experience. J Bone Miner Res. 2016;
76. Zojer N, Keck AV, Pecherstorfer M. Comparative tolerability of drug therapies for

- hypercalcaemia of malignancy. *Drug Safety*. 1999.
77. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Annals of Oncology*. 2006.
  78. Varga C, Laubach JP, Anderson KC, Richardson PG. Investigational agents in immunotherapy: a new horizon for the treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2018;181(4):433–46.
  79. Vaughn CB, Vaitkevicius VK. The effects of calcitonin in hypercalcemia in patients with malignancy. *Cancer*. 1974;
  80. Wisneski LA. Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia. *Calcif Tissue Int*. 1990;
  81. Deftos LJ, First BP. Calcitonin as a drug. *Ann Intern Med*. 1981;
  82. Santarpia L, Koch CA, Sarlis NJ. Hypercalcemia in cancer patients: Pathobiology and management. *Horm Metab Res*. 2010;42(3):153–64.
  83. Seymour JF, Gagel RF, Hagemester FB, Dimopoulos MA, Cabanillas F. Calcitriol production in hypercalcemic and normocalcemic patients with non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med*. 1994;121(9):633–40.
  84. Ogata E. Parathyroid hormone-related protein as a potential target of therapy for cancer-associated morbidity. *Cancer*. 2000;
  85. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(SUPPL.1):1–6.
  86. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93(8):1091–110.
  87. Batinić J, Batinić J. Otkrivanje rezidualne bolesti u bolesnika s multiplim mijelomom [Detection of residual disease in multiple myeloma patients]. 2015 Feb 12;
  88. [Http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-krvi-i-krvotoka/poremecaji-plazma-stanica/multipli-mijelom](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-krvi-i-krvotoka/poremecaji-plazma-stanica/multipli-mijelom). No Title. In.



89. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412–20.
90. Shallis RM, Rome RS, Reagan JL. Mechanisms of Hypercalcemia in Non-Hodgkin Lymphoma and Associated Outcomes: A Retrospective Review. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2018;18(2):e123–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.12.006>
91. Adams JS, Fernandez M, Gacad MA, Gill PS, Endres DB, Rasheed S, et al. Vitamin D metabolite-mediated hypercalcemia and hypercalciuria patients with AIDS- and non-AIDS-associated lymphoma. *Blood*. 1989;
92. Mudde AH, Berg H Van Den, Boshuis PG, Breedveld FC, Markusse HM, Kluin PM, et al. Ectopic production of 1,25-dihydroxyvitamin D by B-cell lymphoma as a cause of hypercalcemia. *Cancer*. 1987;
93. Majumdar G. Incidence and prognostic significance of hypercalcaemia in B-cell non-Hodgkin's lymphoma [3]. *Journal of Clinical Pathology*. 2002.
94. Sagatys EM, Zhang L. Clinical and laboratory prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Vol. 19, *Cancer Control*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute; 2012. p. 18–25.
95. Bassan R, Gatta G, Tondini C, Willemze R. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2004 Jun [cited 2019 May 23];50(3):223–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842803002701>
96. Shimonodan H, Nagayama J, Nagatoshi Y, Hatanaka M, Takada A, Iguchi H, et al. Acute lymphocytic leukemia in adolescence with multiple osteolytic lesions and hypercalcemia mediated by lymphoblast-producing parathyroid hormone-related peptide: A case report and review of the literature. *Pediatric Blood and Cancer*. 2005.
97. Ogihara T, Kikuchi Y, Imai Y, Ohsaka A, Isaka M, Oka Y. Acute lymphoblastic leukemia accompanied by severe hypercalcemia; successful treatment with

bisphosphonate. Rinsho Ketsueki. 1995;

98. Virijević M, Vidović A, Čolović N, Djunić I, Mitrović M, Suvajdžić-Vuković N, et al. Hypercalcemia with multiple osteolytic lesions and increased circulating tumor necrosis factor in an adult patient with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Srp Arh Celok Lek* [Internet]. 2016;144(4):207–10. Available from: [www.srpskiarhiv.rs](http://www.srpskiarhiv.rs)
99. Zagouri F, Kastritis E, Zomas A, Terpos E, Katodritou E, Symeonidis A, et al. Hypercalcemia remains an adverse prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel antimyeloma therapies. *Eur J Haematol*. 2017;99(5):409–14.

## 9. Životopis

Rođena sam u Beogradu, osnovnu i prirodoslovno-matematičku gimnaziju sam završila u Požegi, medicinski fakultet u Zagrebu . Tijekom osnovne i srednje škole sudjelovala sam na natjecanjima iz matematike, kemije, geografije i fizike.

Zanima me klinička farmakologija, hematologija i onkologija.

Govorim engleski (C1) i njemački (B2), talijanski i španjolski.