

Aleksandra RACZYŃSKA
Michał NOWICKI

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii
i Transplantologii Nerek Centralnego Szpitala
Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Department of Nephrology, Hypertension and
Kidney Transplantation
Central Clinical Hospital
Medical University of Lodz

Słowa kluczowe:

- hiperkalcemia nowotworowa
- rak gruczołowy żołądka
- przełom hiperkalcemiczny
- bisfosfoniany

Key words:

- hypercalcemia of malignancy
- gastric adenocarcinoma
- hypercalcemic crisis
- bisphosphonates

Przełom hiperkalcemiczny u pacjenta z wywiadem raka gruczołowego żołądka – opis przypadku

Hiperkalcemia jest jednym z najczęstszych, zagrażających życiu powikłań choroby nowotworowej. Rzadko występuje u chorych na nowotwory przewodu pokarmowego, w tym szczególnie na raka żołądka. Najczęstszą przyczyną hiperkalcemii jest wytwarzanie białka podobnego do parathormonu przez komórki nowotworowe, a kolejną jest miejscowa osteoliza związana z przerzutami do kości. Objawy hiperkalcemii początkowo są niecharakterystyczne i mogą sugerować postęp choroby nowotworowej. Przedstawiono przypadek 66-letniego pacjenta z wywiadem niskozróżnicowanego raka gruczołowego żołądka, u którego w trakcie hospitalizacji obserwowano gwałtownie narastające zaburzenia świadomości w przebiegu przełomu hiperkalcemicznego.

(NEFROL DIAL POL 2023; 27: 30-34)

Hypercalcemic crisis in a patient with a history of gastric adenocarcinoma - a case report

Hypercalcemia is one of the most common life-threatening complications of cancer. It rarely affects patients with gastrointestinal cancers, in particular gastric cancers. Its main cause is the production of parathormone-like protein by tumor cells, less commonly local osteolysis associated with bone metastasis. Symptoms of hypercalcemia are initially uncharacteristic and may suggest cancer progression. We describe a case of a 66-year-old patient with a history of poorly differentiated gastric adenocarcinoma who presented with rapidly increasing disturbances of consciousness in the course of hypercalcemic crisis.

(POL NEPHROL DIAL 2023; 27: 30-34)

Wstęp

Hiperkalcemia jest częstym powikłaniem u pacjentów z chorobą nowotworową. Dotyczy około 20-40% pacjentów, szczególnie w późnych okresach choroby. Najczęściej występuje u chorych z rakiem nerki, piersi, niedrobnokomórkowym płuc, gruczołu krokowego oraz szpiczakiem plazmocytowym. U pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego, w tym szczególnie żołądka, hiperkalcemia obserwowana jest rzadko. Monno, Sathosi i wsp. dokonali analizy dokumentacji medycznej 183 chorych na nowotwory przewodu pokarmowego stwierdzając hiperkalcemię u 8% chorych. W tej grupie nie było jednak żadnych pa-

cientów z rakiem żołądka [1,2]. Hiperkalcemia nowotworowa wiąże się z bardzo niekorzystnym rokowaniem - około 50% pacjentów umiera w czasie jednego miesiąca [3].

Wyróżnia się kilka rodzajów hiperkalcemii związanej z nowotworami. Najczęstszą przyczyną stanowiącą ok. 80% przypadków jest hiperkalcemia humoralna (HHM - Humoral Hypercalcemia of Malignancy) związana ze zwiększonym wydzielaniem białka podobnego do parathormonu (PTHrP - parathyroid hormone-related protein). Niecałe 20% przypadków jest wywołanych miejscową osteolizą. Pozanerkowe wydzielanie aktywnej witaminy D (1,25(OH)2D) odpowiada za ok.

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

lek. Aleksandra Raczyńska
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek
Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź, Polska
tel. + 48 42 201 44 00, faks + 48 42 201 44 01
e-mail: aleksandra.raczynska08@gmail.com

1% przypadków, a jeszcze rzadziej przyczyną jest ektopowe wydzielanie parathormonu (PTH) przez sam guz [3,4]. HHM jest wywołana ogólnoustrojowym wydzielaniem PTHrP przez komórki nowotworu złośliwego, co powoduje zwiększoną resorpcję kości i wchłanianie zwrotne wapnia w nerkach. Najczęściej występuje ona w rakach płaskonabłonkowych (głowy, szyi, płuc), nerkowo-komórkowych oraz w rakach jajnika, endometrium i piersi [5]. Hiperkalcemia osteolityczna jest następstwem zwiększenia resorpcji kości przez osteoklasty. Najczęściej obserwowana jest u chorych na raka piersi i płuc. Niektóre chłoniaki wydzielają też aktywną postać witaminy D powodując hiperkalcemię w wyniku osteoklastycznej resorpcji kości i zwiększone wchłanianie wapnia w jelitach [3,6].

Hiperkalcemia jest jednym z najczęstszych, zagrażających życiu powikłań choroby nowotworowej. Jej objawy są niecharakterystyczne i mogą być uznawane za objawy postępu choroby nowotworowej. Wyróżnia się hiperkalcemię łagodną ($Ca < 3 \text{ mmol/l}$), umiarkowaną ($Ca 3-3,5 \text{ mmol/l}$), ciężką ($Ca > 3,5 \text{ mmol/l}$). Łagodna hiperkalcemia może być bezobjawowa lub powodować zmęczenie, nudności, zaparcia, zaburzenia funkcji poznawczych, osłabienie siły mięśniowej, bóle stawowe i kostne [7]. Narastająca hiperkalcemia wywołuje szereg objawów ze strony różnych układów (Tabela 1) [8-10]. Przy stężeniu wapnia przekraczającym $3,75 \text{ mmol/l}$ może rozwinąć się przełom hiperkalcemiczny charakteryzujący się szybkim i nagłym narastaniem objawów (poliuria, polidypsja, gorączka, senność i śpiączka, znaczne odwodnienie, ostre zapalenie trzustki, zaburzenia psychiczne) mogących prowadzić do ostrego uszkodzenia nerek, śpiączki i zgonu [8].

Podstawową metodą leczenia hiperkalcemii z uwagi na szybkość działania jest płynoterapia w połączeniu z podawaniem diuretyku pętlowego w celu zwiększenia wydalania wapnia z moczem. Nie należy natomiast stosować diuretyków tiazy-

Tabela 1

Objawy kliniczne hiperkalcemii. Opracowanie własne na podstawie [8-10]

Ogólne	Ze strony układu moczowego	Żołądkowo-jelitowe	Sercowo-naczyniowe	Nerwowo-mięśniowe
osłabienie	poliuria	nudności	tachykardia	bóle głowy
zmęczenie	polidypsja	wymioty	nadciśnienie tętnicze	zaburzenia orientacji
odwodnienie	hiperkalciuria	brak apetytu	niewydolność serca	spowolnienie psychoruchowe
	niewydolność wydalnicza nerek (ostre lub przewlekłe uszkodzenie nerek)	zaparcie	zaburzenia rytmu serca	osłabienie odruchów
	kamica moczowa	choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	wydłużenie odcinka PQ, skrócenie odcinka QT	senność
	wapnica nerek	ostre zapalenie trzustki	bradykardia	śpiączka

dowych ze względu na ich działanie zwiększające nerkową reabsorpcję wapnia. Najlepiej przebadaną i najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną u pacjentów z hiperkalcemią związaną z nowotworem jest dożylnie podanie bisfosfonianów. W hiperkalcemii nowotworowej szczególnie zalecany jest pamidronian i zoledronian. Mechanizm ich działania polega na blokowaniu resorpcji kości przez osteoklasty [3]. W leczeniu hiperkalcemii stosowane są również glikokortykosteroidy, które hamują osteoklastyczną resorpcję kości poprzez zmniejszenie wytwarzania lokalnie aktywnych cytokin przez nowotwór. Możliwe jest również stosowanie kalcytoniny, która hamuje resorpcję kości przez osteoklasty i zwiększa wydalanie wapnia z moczem. Z uwagi na małą skuteczność stosowana jest głównie jako leczenie wspomagające razem z bisfosfonianami [4]. Atrakcyjną nową opcją terapeutyczną jest denosumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z RANKL i hamuje dojrzewanie, aktywację i funkcję osteoklastów [6]. W przypadku odpornej, zagrażającej życiu hiperkalcemii konieczne może być przeprowadzenie hemodializy z użyciem płynu dializacyjnego o małym stężeniu wapnia [11].

Poniżej przedstawiono przypadek chorego z gwałtownie rozwija-

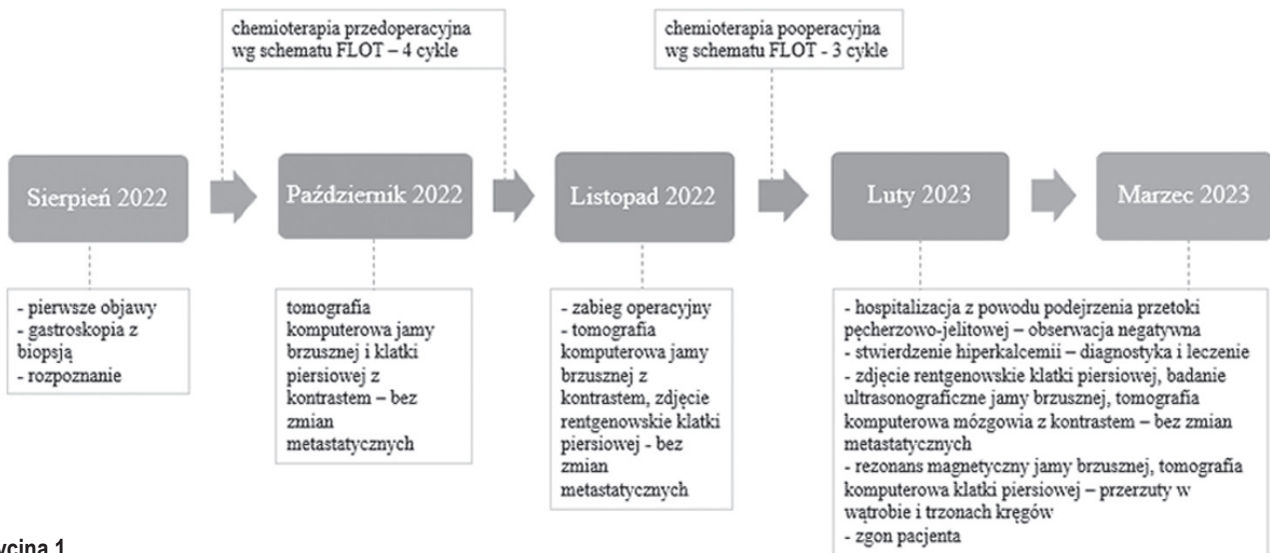
jącymi się objawami przełomu hiperkalcemicznego w przebiegu raka żołądka.

Opis przypadku

66-letni pacjent z wywiadem nadciśnienia tętniczego, po gastrektomii z limfadenektomią z powodu raka gruczołowego żołądka, w trakcie chemioterapii adjuwantowej został przyjęty do oddziału chirurgicznego z uwagi na podejrzenie przetoki jelitowo-pęcherzowej wysunięte w oparciu o wykonane ambulatoryjne badanie rezonansu magnetycznego brzucha i miednicy. Dokładniejsze informacje dotyczące przebiegu choroby podstawowej pacjenta ujęto na rycinie 1.

Przy przyjęciu chory był w dobrym stanie ogólnym, przytomny, w zachowanym logicznym kontakcie słownym, zorientowany auto- i allopsychicznie. Zgłaszał bóle podbrzusza oraz pojawianie się treści kałowej z pęcherzykami powietrza pod koniec mikcji. W badaniu przedmiotowym zauważalna była nieznaczna tkliwość palpacyjna w podbrzuszu. Poza tym bez istotnych odchyleń.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono zwiększoną liczbę leukocytów, neutrofilii, zwiększone stężenie białka CRP (białko C-reaktywne), łagodną niedokrwistość normocytarną, prawidłową czynność



Rycina 1

Przebieg choroby podstawowej

Na rycinie w formie osi czasu przedstawiono przebieg choroby podstawowej pacjenta.

Pierwsze objawy choroby nowotworowej pod postacią trudności w przełykaniu i okresowych dolegliwości bólowych brzucha wystąpiły w sierpniu 2022 r. Choremu wykonano gastroskopię z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego, w którym rozpoznano raka gruczołowego żołądka. Pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii wg schematu FLOT (fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna i docetaksel) i przeprowadzono 4 cykle chemioterapii przedoperacyjnej. W wykonanej w październiku tomografii komputerowej jamy brzusznej i klatki piersiowej z kontrastem nie stwierdzono zmian metastatycznych. W listopadzie chorego zakwalifikowano i przeprowadzono gastrektomię z limfadenektomią D2 oraz zespolenie przełykowo-jelitowe na pętli Roux-Y. W wykonanych w trakcie hospitalizacji badaniach obrazowych (tomografia komputerowa jamy brzusznej z kontrastem, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej) również nie stwierdzono przerzutów nowotworowych. Następnie kontynuowano rozpoczętą przez zabiegiem chemioterapię (do czasu kolejnej hospitalizacji pacjent miał wykonane 3 cykle). W lutym 2023r chory trafił do szpitala z powodu podejrzenia przetoki pęcherzowo-jelitowej (dalszy opis w tekście).

wydalniczą nerek oraz nieznaczną hiperkalcemię – stężenie wapnia skorygowanego o stężenie albumin wynosiło 2,8 mmol/l. Szczegółowe wyniki badań wykonanych przy przyjęciu zamieszczono w tabeli 2.

W badaniu kolonoskopowym opisano uchyłki okrężnicy oraz zmiany zapalne końcowego odcinka jelita grubego, nie stwierdzono jednak ewidentnych cech przetoki pęcherzowo-jelitowej. W badaniu rentgenowskim klatki piersiowej nie było istotnych odchyłań. W dostarczonych przez chorego wynikach wcześniej wykonanych badań obrazowych nie opisywano zmian przerzutowych w narządach miękkich ani kościach. W związku z niejednoznacznym obrazem klinicznym podjęto decyzję o hospitalizacji chorego w celu dalszej obserwacji.

W kolejnych dobach hospitalizacji obserwowano tendencję do wysokich wartości ciśnienia tętniczego, poliurię, stopniowe pogarszanie się stanu ogólnego chorego z postępującym ogólnym osłabieniem, a następnie z gwałtownie rozwijającymi się zaburzeniami świadomości. Od

9. doby hospitalizacji pacjent był podsypany, okresowo pobudzony, prezentujący objawy psychotyczne. Wykonana tomografia komputerowa głowy z kontrastem nie wykazała istotnych nieprawidłowości. W badaniach kontrolnych stwierdzono na-

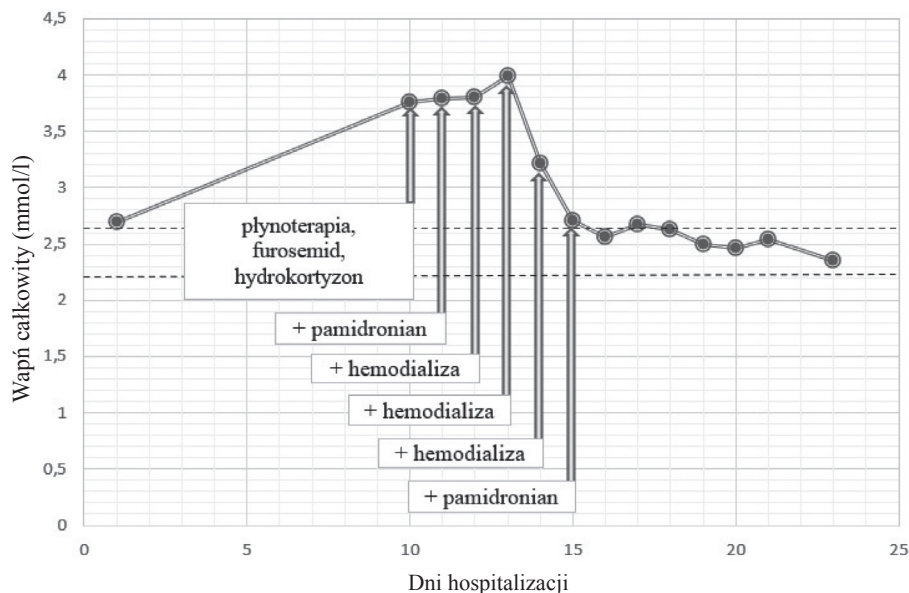
rastającą hiperkalcemię (Rycina 2) - stężenie wapnia całkowitego 3,76 mmol/l. W ramach pogłębionej diagnostyki wykonano badania dodatkowe, w których stwierdzono zmniejszone stężenie w surowicy PTH 0,74 pmol/l (zakres normy: 1,6-6,9

Tabela 2

Wyniki badań laboratoryjnych krwi wykonanych przy przyjęciu chorego do szpitala

Typ badania	Wynik	Zakres normy
Leukocyty	10,67 x 10 ³ /ul	4,00 – 11,00 x 10 ³ /ul
Hemoglobina	10,4 g/dl	14,0 – 18,0 g/dl
Hematokryt	31,2 %	40,0 – 55,0 %
Płytki krwi	237 x 10 ³ /ul	150 – 400 x 10 ³ /ul
Mocznik	5,12 mmol/l	2,8 – 7,2 mmol/l
Kreatynina	64,4 umol/l	64,0 – 104,0 umol/l
eGFR	97,8 ml/min/1,73 m ²	>60 ml/min/1,73 m ²
CRP	18,3 mg/l	0,0 – 5,0 mg/l
Białko całkowite	66,6 g/l	66,0 – 83,0 g/l
Albuminy	33,0 g/l	35,0 – 52,0 g/l
Wapń całkowity	2,7 mmol/l	2,20 – 2,65 mmol/l
Wapń skorygowany o stężenie albumin	2,8 mmol/l	2,20 – 2,65 mmol/l
Fosforany nieorganiczne	1,42 mmol/l	0,81 – 1,45 mmol/l

eGFR - szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej, CRP - białko C-reaktywne



Rycina 2

Wykres zmian stężenia wapnia w trakcie hospitalizacji

Na wykresie przedstawiono krzywą ilustrującą zmiany stężenia wapnia w czasie hospitalizacji. Przerwanymi liniami zaznaczono górną i dolną granicę normy dla stężenia wapnia. Strzałki wskazują stosowane leczenie w kolejnych dniach hospitalizacji. Początkowo włączono płynoterapię, leczenie moczopędne diuretykami pętlowymi oraz sterydoterapię. Kolejnego dnia podano bisfosfonian. W następnych dniach pacjent wymagał zabiegów hemodializ. Po analizie wyników badań zdecydowano o podaniu kolejnej dawki bisfosfonianu. Zastosowanym leczeniem uzyskano normalizację stężenia wapnia.

pmol/l), fosforanów nieorganicznych 1,25 mmol/l (zakres normy: 0,81-1,45 mmol/l), witaminy D3 18,6 ng/ml i kalcytriolu <5 pg/ml (zakres normy: 20-79 pg/ml). Stężenie PTHrP w osoczu było nieoznaczalne (<0,5 pmol/l przy normie <1,3 pmol/l). W wykonanej immunofiksacji nie stwierdzono w surowicy obecności białka monoklonalnego. W proteiogramie opisano hipoproteinemię z hypoalbuminemią oraz cechy sugerujące ostry stan zapalny.

W związku z prawdopodobnym rozpoznaniem przełomu hiperkalcemicznego wdrożono początkowo leczenie zachowawcze – intensywną płynoterapię 0,9% NaCl z forsowaniem diurezy, dożylną sterydoterapię podając hydrokortyzon 100 mg co 6 godzin, podano również pamidronian disodowy 60 mg dożylnie (Rycina 2).

Pomimo stosowanego leczenia obserwowano postępujące zaburzenia świadomości z dalszym pogarszaniem się stanu ogólnego, narastaniem parametrów nerkowych (wzrost stężenia kreatyniny z 64,4 umol/l do maksymalnie 245 umol/l) oraz utrzymującą się hiperkalcemią.

Z tego powodu pacjenta zakwalifikowano do leczenia nerkozastępczego i przeniesiono do ośrodka nefrologicznego. Przeprowadzono trzy zabiegi hemodializy, a następ-

kontynuowano leczenie zachowawcze.

Z uwagi na niezadawalający efekt dotychczas stosowanej terapii przyjęto decyzję o podaniu dodatkowej dawki pamidronianu 30 mg. planowano również podanie pojedynczej dawki denosumabu, jednak z uwagi na obserwowaną szybką normalizację stężenia wapnia odstąpiono od podaży leku. Wyniki kontrolnych badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 3. Po wyrównaniu stężenia wapnia w surowicy pacjent powrócił do oddziału chirurgicznego celem dalszego leczenia.

W wykonanym badaniu rezonansu magnetycznego jamy brzusznej ze wzmocnieniem kontrastowym opisano rozlane zmiany ogniskowe w wątrobie, a w przeglądowej tomografii komputerowej klatki piersiowej liczne przerzuty w obrębie trzonów kręgów piersiowych oraz lędźwiowych (Rycina 3). Nie uwidoczniiono ubytków ciągłości ściany pęcherza.

Pomimo stabilnych, utrzymujących się w zakresie normy stężeń wapnia oraz leczenia przeciwpsychotycznego, u pacjenta nadal występowały zaburzenia świadomości. Dalszy pobyt powikłany był m.in. szpitalnym zapaleniem płuc z odmą

Tabela 3

Wyniki badań laboratoryjnych krwi wykonanych po wyrównaniu stężenia wapnia

Typ badania	Wynik	Zakres normy
Leukocyty	17,18 x 10 ³ /ul	4,00 – 11,00 x 10 ³ /ul
Hemoglobina	7,7 g/dl	14,0 – 18,0 g/dl
Hematokryt	23,0 %	40,0 – 55,0 %
Płytki krwi	123 x 10 ³ /ul	150 – 400 x 10 ³ /ul
Mocznik	23,63 mmol/l	2,8 – 7,2 mmol/l
Kreatynina	106,7 umol/l	64,0 – 104,0 umol/l
eGFR	64,4 ml/min/1,73 m ²	>60 ml/min/1,73 m ²
CRP	21,1 mg/l	0,0 – 5,0 mg/l
Białko całkowite	60,3 g/l	66,0 – 83,0 g/l
Albuminy	32,5 g/l	35,0 – 52,0 g/l
Wapń całkowity	2,49 mmol/l	2,20 – 2,65 mmol/l
Wapń skorygowany o stężenie albumin	2,6 mmol/l	2,20 – 2,65 mmol/l
Fosforany nieorganiczne	0,73 mmol/l	0,81 – 1,45 mmol/l

eGFR - szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej, CRP - białko C-reaktywne



Rycina 3
Obraz tomografii komputerowej klatki piersiowej bez kontrastu.
 Białą strzałką oznaczono niejednorodną strukturę kostną trzonu kręgu zmienionego przez przerzuty nowotworowe.

opłucnową. Pomimo intensywnego leczenia stan chorego nie ulegał poprawie i doszło do zgonu.

Dyskusja

Prezentowany powyżej przypadek stanowi przykład hiperkalcemii osteolitycznej, która jest drugą co do częstości przyczyną hiperkalcemii nowotworowej i występuje u ok. 20% chorych. U chorego hiperkalcemia była wynikiem przerzutów raka żołądka do trzonów kręgow. Należy zauważyć, że częstość występowania przerzutów raka żołądka do kości jest mała i stanowi ok. 0,9-13,4% przypadków [12].

Objawy hiperkalcemii zależą od jej zaawansowania oraz szybkości narastania stężenia wapnia w surowicy. U chorego obserwowano gwałtownie rozwijający się przełom hiperkalcemiczny w postaci narastających zaburzeń świadomości, hipertensji, poliurii z odwodnieniem prowadzących do ostrego uszkodzenia nerek.

W czasie wstępnej diagnostyki nie zawsze można ustalić przyczynę zaburzeń. W początkowych badaniach obrazowych u chorego nie opisywano przerzutów do kości. W badaniach laboratoryjnych wykluczono najczęstsze przyczyny

hiperkalcemii, w tym jej postać humoralną, pierwotną nadczynność przytarczyc, szpiczaka plazmocytoowego oraz nadmierne wydzielanie witaminy D. Dopiero w toku dalszej diagnostyki u chorego stwierdzono liczne przerzuty w trzonach kręgow.

Pomimo włączenia typowego leczenia zachowawczego hiperkalcemii stan chorego ulegał dalszemu, szybkemu pogarszaniu, a stężenie wapnia narastało. Zdecydowano o podaniu bisfosfonianów, szczególnie zalecanych w hiperkalcemii nowotworowej, które swój efekt działania rozwijają w czasie 2-4 dni [4]. Wdrożono również leczenie nerkozastępcze przeprowadzając serię zabiegów o stopniowo wydłużanym czasie trwania. W trzeciej dobie po podaży pamidronianu disodowego oraz intensyfikacji terapii obserwowano reakcję na stosowane leczenie i stopniowe obniżanie się stężenia wapnia (Rycina 2).

Na podstawie opisanego przez nas przypadku chorego warto zaznaczyć, że rozwijające się zaburzenia poznawcze u pacjentów z chorobą nowotworową mogą świadczyć nie tylko o jej postępie, ale też mogą być objawem rozwijających się zaburzeń elektrolitowych, w tym rzadko podejrzewanej i diagnozowanej w tych przypadkach hiperkalcemii. Pomiar stężenia

wapnia całkowitego w surowicy powinien stanowić jeden z elementów podstawowej diagnostyki u osób z rozpoznaną chorobą nowotworową.

Piśmiennictwo

1. **Vassilopoulou-Sellin R, Newman BM, Taylor SH, Guinee VF.** Incidence of hypercalcemia in patients with malignancy referred to a comprehensive cancer center. *Cancer*. 1993 Feb 15; 71(4): 1309-12. doi: 10.1002/1097-0142(19930215)71:4<1309::aid-cnrcr2820710423>3.0.co;2-m.
2. **Monno S, Nagata A, Furuta S.** Hypercalcemia of cancer in the digestive tract. *J Clin Gastroenterol*. 1987 Feb; 9(1): 78-82. doi: 10.1097/00004836-198702000-00020.
3. **Stewart AF.** Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jan 27; 352(4): 373-9. doi: 10.1056/NEJMcp042806.
4. **Goldner W.** Cancer-related hypercalcemia. *J Oncol Pract*. 2016 May; 12(5): 426-32. doi: 10.1200/JOP.2016.011155.
5. **Kumar M, Kumar A, Kumar V, Kaur S, Maroules M.** Hypercalcemia as initial presentation of metastatic adenocarcinoma of gastric origin: a case report and review of the literature. *J Gastric Cancer*. 2016 Sep; 16(3): 191-194. doi: 10.5230/jgc.2016.16.3.191.
6. **Rosner MH, Dalkin AC.** Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7(10): 1722-1729. doi:10.2215/CJN.02470312
7. **El-Hajj Fuleihan G, Clines GA, Hu MI, et al.** Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023; 108(3): 507-528. doi:10.1210/clinem/dgac621
8. **Błachowicz A, Franek E.** Hiperkalcemia — przyczyny i leczenie. *Choroby Serca i Naczyń*. 2005; 2(1): 51-56. doi:10.5603/chsin.12225
9. **T Buss, A Modlińska, M Lichodziejewska-Niemierko, M Niedożytko, M Chelmińska.** Hiperkalcemia a kontrola objawów w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Pol Med Paliat*. 2006; 5(1): 34-8.
10. **Wawrocka-Pawlak M, Z. Pawlak W.** Hypercalcemia in malignant disease – pathophysiology, diagnosis and treatment. *Współcz Onkol*. 2003; 7(7): 482-496.
11. **Carroll MF, Schade DS.** A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician*. 2003; 67(9): 1959-1966.
12. **Sun P, Antwi SO, Sartorius K, Zheng X, Li X.** Tumor Microenvironment, Clinical Features, and Advances in Therapy for Bone Metastasis in Gastric Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(19): 4888. Pdoi:10.3390/cancers14194888