

M. QUESADA, M. DE LA HIGUERA, D. FERNÁNDEZ, R. REYES,
M. PALMA, P. ROZAS, E. QUEVEDO, M. MUÑOZ Y F. ESCOBAR

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico
Universitario de Granada. Granada. España.*

Las neoplasias y el hiperparatiroidismo primario son las causas más frecuentes de hipercalcemia y comprenden el 90% de éstas. Hace casi medio siglo que se describió el síndrome de la hipercalcemia humoral tumoral y 15 años que se identificó su agente etiológico, la proteína relacionada con la paratirina (PTHrP), y se introdujo su medida en la práctica clínica y de investigación. El desarrollo de la hipercalcemia humoral tumoral constituye un signo de mal pronóstico. Disponemos de nuevos y potentes fármacos hipocalcémiantes (fundamentalmente bifosfonatos) para el tratamiento de estas situaciones, lo que permite a los pacientes mejorar su calidad de vida en fases a menudo terminales de la enfermedad.

HYPERCALCEMIA OF MALIGNANCY

Malignancy and primary hyperparathyroidism are the most common causes of hypercalcemia, accounting for more than 90% of hypercalcemic patients. It has been half a century since humoral hypercalcemia of malignancy was first described and fifteen years since its etiological agent (PTHrP) was identified and introduced into medical and research activities. Humoral hypercalcemia of malignancy appears to be an ominous prognostic sign. New and potent anti-hypercalcemic agents (mainly bisphosphonates) are available to treat these situations allowing the patients to be in less discomfort during the terminal stage of their illness.

Key words: Hypercalcemia. Primary hyperparathyroidism. Malignancy. Bisphosphonate.

INTRODUCCIÓN

El calcio es un elemento vital para el correcto funcionamiento del organismo¹. Participa como modulador del desarrollo embrionario², en los sistemas de coagulación sanguínea, en el mantenimiento de membranas, como cofactor enzimático, de segundo mensajero, en la integridad del sistema esquelético³, etc. El esqueleto constituye su principal reservorio (99%)⁴. Del 1% restante, la fracción libre o ionizada es la funcionalmente más importante y, por tanto, la sometida a un exquisito sistema de homeostasis. Cambios en las concentraciones fisiológicas del calcio inducen las correspondientes respuestas secretorias sobre la paratirina (PTH), la calcitonina y la 1,25- dihidroxivitamina D para retornar la calcemia a la normalidad⁵.

HIPERCALCEMIA

Se puede clasificar la hipercalcemia según su origen en absorptiva (por aumento de la absorción intestinal de calcio, como por ejemplo, en las enfermedades granulomatosas), renal (las tiazidas al incrementar la reabsorción tubular), facticia (por hiperproteíнемia) y reabsortiva (por aumento de la reabsorción ósea en las metastasis esqueléticas). En general los 4 mecanismos descritos suelen combinarse, si bien con el predominio de alguno de ellos.

Correspondencia: Dr. M. Quesada.
Dr. Martín Lagos, 4, 7.º A. 18005 Granada. España.
Correo electrónico: charneco@saludalia.com

Palabras claves: Hipercalcemia. Hiperparatiroidismo primario. Cáncer. Bifosfonato.

Manuscrito recibido el 9-2-2004; aceptado para su publicación el 8-3-2004.

TABLA 1. Causas de hipercalcemia

Causas poco frecuentes	
Enfermedades endocrinas:	tirotoxicosis
Enfermedades granulomatosas:	sarcoidosis
Iatrogenia:	intoxicaciones por vitamina D, litio, vitamina A, aminofilina y aluminio
	Uso de estrógenos y antiestrógenos
Miscelánea:	inmovilización, insuficiencia renal, nutrición parenteral
Causas raras	
Enfermedades endocrinas:	feocromocitoma y vipoma
	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
Enfermedades granulomatosas:	tuberculosis, histoplasmosis, lepra, coccidioidomicosis
Miscelánea:	síndrome leche-alcálinos e hipofosfatasa

El diagnóstico diferencial de los síndromes hipercalcémicos es amplio⁶ (tabla 1). No obstante, desde un punto de vista clínico, el hiperparatiroidismo primario en el medio ambulatorio y la hipercalcemia tumoral en el hospitalario comprenden el 90% de los casos de hipercalcemia⁷.

CLÍNICA

Influyen en la clínica diversos factores como la edad y enfermedades de base del paciente, la rapidez de su instauración y la duración y el valor absoluto de la hipercalcemia⁸. De una forma resumida, se pueden encontrar manifestaciones⁹ renales, como poliuria, polidipsia, diversos grados de deshidratación e insuficiencia renal, nefrolitiasis (más típica del hiperparatiroidismo primario) y nefrocalcinosis; digestivas, como estreñimiento, náuseas y vómitos (la úlcera péptica y la pancreatitis se describen con más frecuencia en el hiperparatiroidismo primario⁶); neuromusculares, que pueden acompañar al 50% de los pacientes¹⁰ y van desde la disminución de la capacidad de concentración, cambios de conducta, fatigabilidad, distimia y debilidad muscular hasta el cuadro confusional y el coma, y otras manifestaciones como prurito, hipertensión arterial, alteraciones del electrocardiograma (intervalo QT corto, bradicardia, bloqueos auriculoventriculares), etc.

En términos generales, los pacientes comienzan a presentar manifestaciones clínicas de hipercalcemia con cifras superiores a los 12 mg/dl. Con concentraciones superiores a 14 mg/dl, la mayoría de los pacientes suelen estar casi siempre sintomáticos⁶.

HIPERCALCEMIA TUMORAL

Entre el 10 y el 20% de los pacientes oncológicos pueden desarrollar hipercalcemia en el curso de su enfermedad¹¹. La hipercalcemia, en dicho contexto, suele ser sinónimo de enfermedad neoplásica avanzada y de corta esperanza de vida¹².

La hipercalcemia tumoral puede producirse por 3 mecanismos básicos, si bien, como sucede de forma

TABLA 2. Hallazgos comparativos entre el hiperparatiroidismo primario (HP) y la hipercalcemia humoral tumoral (HHT)

	HP	HHT
Hipercalcemia de base humoral	+	+
Hipofosforemia	+	+
Fosfatúria	+	+
Aumento de AMPc urinario	+	+
Incremento de la reabsorción osteoclástica	+	+
Incremento de la reabsorción renal de calcio	+	±
Incremento de 1,25-dihidroxivitamina D	+	±
Incremento de la actividad osteoblástica	+	-
Incremento de PTH	+	-
Incremento de PTHrP	-	+
Hipercalcemia debida principalmente a causa renal y digestiva	+	-
Hipercalcemia debida principalmente a un incremento de la reabsorción ósea	-	+

AMPc: adenosinmonofosfato cíclico; PTH: paratirina; PTHrP: proteína relacionada con la PTH.

frecuente en medicina, la combinación de varios de ellos nos proporcionará una mejor visión de la realidad:

1. Osteólisis, que fue el primero en describirse¹³. Se produce por un aumento de la reabsorción ósea inducida por sustancias producidas por el propio tumor (factor de crecimiento epidérmico alfa, interleucinas 1 y 6, prostanglandina, etc.), por el huésped en respuesta a la agresión tumoral (linfotóxina y factor de necrosis tumoral) o por la acción estimulante directa de las células metastásicas sobre los osteoclastos¹⁴. La osteólisis sería responsable del 20% de los cuadros de hipercalcemia asociada al cáncer y es el modelo utilizado por los carcinomas de mama, el mieloma múltiple y ciertos linfomas.

2. Síntesis ectópica de 1,25-dihidroxivitamina D, que se ha descrito en ciertos linfomas y enfermedades granulomatosas¹⁵.

3. Mecanismo humoral: hipercalcemia humoral tumoral (HHT). Consiste en la secreción por parte del tumor de sustancias con actividad hipercalcemiante¹⁶. La afectación ósea en estos casos es nula o mínima para sostener un mecanismo osteolítico¹⁷. Descrito por Albright¹⁸, durante años recibió la denominación de hiperparatiroidismo ectópico o pseudohiperparatiroidismo¹⁹, por la similitud con dicha entidad (hipercalcemia e hipofosforemia) y se atribuyó a la secreción ectópica de PTH por las células tumorales. Sin embargo, los trabajos realizados a partir de los años sesenta pusieron de manifiesto que si bien el hiperparatiroidismo primario y la HHT compartían características comunes, también presentaban diferencias que orientaban a un factor desconocido como causante de su génesis (tabla 2). Tumores de estirpe escamosa como los de piel, pulmón, cérvix uterino y esófago fueron en los que en un principio se describió que utilizaban la vía humoral, si bien otros tipos tumorales como los de riñón, ovario, endometrio, mama y ciertos linfomas se han ido añadiendo con una frecuencia cada vez más creciente.

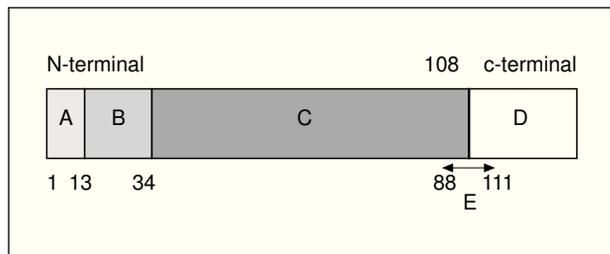


Fig. 1. Estructura básica de la molécula de la proteína relacionada con la paratirina (PTH). Zona A: homología del 70% con la molécula de la PTH. Zona B: unión al receptor de la PTH. Zona C: secuencia estable entre diversas especies animales. Zona D: fragmento C-terminal con secuencias aminoácidas cambiantes entre especies animales. Zona E: área de fragmentación postsíntesis.

Proteína relacionada con la paratirina (PTHrP)

En el año 1987 varios grupos de investigación lograron la purificación y el aislamiento de un péptido que cumplía los requisitos clave para ser considerado responsable de la HHT²⁰⁻²³. El péptido suplantaba las acciones de la PTH endógena actuando sobre sus mismos receptores (incremento de la excreción de adenosinmonofosfato cíclico urinario)²⁴. Además, diversos modelos experimentales animales corroboraron que el péptido aislado era el causante del síndrome de la HHT.

Sus 13 primeros aminoácidos son homólogos en un 70% a la PTH, motivo por el que se denominó PTHrP¹⁶. Además, en dicha porción N-terminal reside la capacidad de estimular a la adenilciclase²⁵. La zona molecular comprendida entre los aminoácidos 14 y 34 confiere a la molécula de la PTHrP la configuración espacial que permite su unión a los mismos receptores de la PTH²⁶. La zona comprendida entre los aminoácidos 35 y 108 presenta una gran estabilidad entre especies, lo que indica importantes funciones biológicas²⁷ (fig. 1).

El gen de la PTHrP se localiza en el cromosoma 12 en posición homóloga al de la PTH, si bien este último se halla en el cromosoma 11²⁸. Sintetizada como preprohormona experimenta fragmentaciones sucesivas y da lugar a productos idénticos hasta el aminoácido 139, para divergir a continuación a péptidos de 139, 141 y 173 aminoácidos en sus formas maduras. En definitiva, los genes de la PTH y la PTHrP parecen tener un origen ancestral común, si bien con una evolución ulterior más compleja por parte de la PTHrP.

Se han elaborado diversos análisis para la determinación tanto plasmática como tisular de PTHrP (radioinmunoanálisis y métodos inmunoradiométricos para las porciones amino, media o C-terminales de la molécula) que muestran su utilidad en el diagnóstico de la hipercalcemia²⁹. Las formas circulantes en los pacientes con hipercalcemia tumoral parecen ser múltiples, fruto quizá de la expresión variable génica del ARNm de la PTHrP en el propio tumor³⁰. El hallazgo de concentraciones elevadas de fragmentos C-terminales en pacientes con insuficiencia renal terminal indica que la PTHrP circula en el plasma de pacientes no ne-

oplásicos y que sus fragmentos C-terminales serían aclarados por el sistema renal³¹.

La PTHrP se detecta en muy diversos tejidos fetales (piel, bronquios, páncreas, huesos en formación, paratiroides)³² y en muy diversos tumores (ginecológicos, linfomas y de mama). En estos últimos en concreto, la presencia de PTHrP parece conferir al tumor mayor capacidad de afectación ósea metastásica³³.

La detección de PTHrP en tejidos de pacientes no neoplásicos ha dado lugar a diversos estudios sobre las funciones fisiológicas del péptido, entre las que destacarían actividades auto y paracrinas en la dermis y en el folículo piloso³⁴, reguladora de la homeostasis cálcica en la unidad fetoplacentaria³⁵, crecimiento y diferenciación del tejido cartilaginoso, inductora de la lactancia³⁰ y de la contractibilidad uterina en el parto³³, entre otras muchas.

TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCEMIA TUMORAL

Como es evidente, el tratamiento de elección, aunque no siempre factible, debe ser etiológico. En cualquier caso, la corrección de la hipercalcemia debe considerarse un tratamiento paliativo que mejorará la calidad de vida del paciente³⁶.

Suele ser útil establecer objetivos y pautas de tratamiento según la entidad de la hipercalcemia:

1. Hipercalcemia leve (entre 10,5 y 11,5 mg/dl). Deberían asegurarse una adecuada hidratación y una ingesta cálcica moderada, así como evitar la inmovilización prolongada.

2. Hipercalcemia moderada (entre 11,5 y 13,5 mg/dl). Según el estado general del paciente, optaremos por la aplicación de las medidas del epígrafe 1 (estado general aceptable) o 2 (estado físico más deteriorado).

3. Hipercalcemia grave (superior a 13,5 mg/dl). La hidratación vigorosa es esencial (de 2 a 6 l de suero salino) con control de la presión venosa central y de la diuresis. Sólo tras una adecuada hidratación será posible el uso de diuréticos de asa (furosemida entre 20 y 40 mg cada 2 h), de lo contrario favoreceremos la deshidratación y los trastornos electrolíticos. La hidratación y el empleo de diuréticos pueden lograr un descenso de la calcemia de entre 1,5 y 2,5 mg/dl aproximadamente⁶.

Junto a las medidas básicas mencionadas se considerará el uso de diversos fármacos antirreabsortivos. Entre ellos destacamos:

1. Calcitonina (desde 4 U/kg/12 h hasta 8 U/kg/6 h). Inhibe la reabsorción ósea osteoclástica y favorece la excreción urinaria de calcio. Se le atribuye cierto efecto analgésico por vía parenteral que puede ser de utilidad en metástasis óseas³⁷. Aunque de efecto inicial rápido y potente, su duración es escasa (de 24 a 36 h) y su eficacia reducida con su uso repetido (taquifilaxia)³⁸.

2. Glucocorticoides (prednisona, de 20 a 40 mg/día). Pueden ser útiles en la hipercalcemia de las neoplasias hematológicas y en situaciones caracterizadas por la elevación de las concentraciones séricas de vitamina D (intoxicación por vitamina D, linfomas, ciertas enfermedades granulomatosas)⁹.

3. Bifosfonatos. Son análogos no hidrolizables del pirofosfato. Se incorporan a la hidroxiapatita de la superficie ósea e interfieren la actividad osteoclástica (inhiben la reabsorción ósea y, por tanto, la liberación de calcio), además de poder inducir apoptosis sobre los mismos³⁹. Constituyen un grupo de fármacos de máxima utilidad en el tratamiento de las enfermedades óseas metabólicas (osteoporosis, enfermedad ósea de Paget, etc.). Se han ido sintetizado de forma progresiva nuevos compuestos de mayor capacidad antirreabsortiva y potencialidad de uso en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral y de otras complicaciones esqueléticas del cáncer (prevención y tratamiento de metástasis y efecto antitumoral)⁴⁰. En dicha línea se ha sintetizado el ácido zoledrónico (bifosfonato heterocíclico, con contenido de nitrógeno), caracterizado por su gran potencia (850 veces mayor que la de los bifosfonatos convencionales)⁴¹. El ácido zoledrónico es en la actualidad el bifosfonato de elección en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral. Permite una mayor facilidad de uso (infusión de 4 mg en 15 min), normaliza la calcemia más rápidamente y la mantiene de forma más prolongada que el pamidronato. Su perfil de tolerabilidad es semejante al del pamidronato, con escasos efectos secundarios, tales como síntomas pseudogripales (fiebre, artralgias, mialgias y dolor óseo), fatiga, clínica digestiva, anemia, debilidad, disnea y edema de forma ocasional⁴².

4. Nitrato de galio. Parece ser efectivo en la hipercalcemia tumoral independientemente de que esté o no mediada por la PTHrP. Su nefrotoxicidad y necesidad de infusión prolongada durante varios días limitan su empleo⁴³.

5. Diálisis. Se considera un tratamiento de última elección en la hipercalcemia neoplásica refractaria a los tratamientos convencionales en pacientes con insuficiencia renal o fallo cardíaco⁴⁴.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Al estudiar neoplasias hematológicas como la leucemia de células T del adulto se encuentra sobreexpresión genética del sistema RANK (receptor de las células hematopoyéticas precursoras de los osteoclastos) y de su correspondiente ligando (RANKL) en los casos de hipercalcemia tumoral. Su bloqueo ofrece nuevas posibilidades terapéuticas^{45,46}, junto con el empleo de análogos no hipercalcemiantes de la vitamina D (22-oxocalcitríol)⁴⁷, de anticuerpos anti-PTHrP⁴⁸, etc.

El uso terapéutico de la PTHrP en diversos campos (osteoporosis, diabetes mellitus), la comprensión del

remodelado óseo y del sistema de la vitamina D en los pacientes con hipercalcemia y cáncer^{49,50} constituyen temas interesantes para investigaciones futuras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown EM. Homeostatic mechanism regulating extracellular and intracellular calcium metabolism. En: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, editors. The parathyroids. New York: Raven Press, 1994; p. 15-54.
2. Raya A, Kawakami Y, Rodríguez-Esteban C, Ibáñez M, Rasskin-Gutman D, Rodríguez-León J, et al. Notch activity acts as a sensor for extracellular calcium during vertebrate left-right determination. *Nature* 2004;427:121-8.
3. Pietrobon D, Di Virgilio F, Pozzan T. Structural and functional aspects of calcium homeostasis in eukaryotic cells. *Eur J Biochem* 1990;120:599-622.
4. Koblin SM, Goldfarb S. Hypocalcemia and hypercalcemia. En: Adrogue HJ, editor. Acid-base and electrolyte disorders. New York: Churchill Livingstone Inc., 1991;1:69-96.
5. Bushinsky DA, Monk RD. Calcium. *Lancet* 1998;352:306-11.
6. Shane E. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, and differential diagnosis. En: Murray JF, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. New York: Raven Press, 1993; p. 153-63.
7. Fiskin RA, Heath DA, Somers S, Bold AM. Hypercalcaemia in hospital patients; clinical and diagnostic aspects. *Lancet* 1981;1:202-7.
8. Bilezikian JP, Singer FR. Acute management of hypercalcemia due to parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein. En: Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R, editors. The parathyroids. New York: Raven Press, 1994; p. 359-72.
9. Nussbaum SR. Pathophysiology and management of severe hypercalcemia. En: Ober KP, editor. Philadelphia: WB Saunders, 1993; p. 343-62.
10. Kaminsky HJ, Ruff RL. Neurologic complications of endocrine diseases. *Clin Neurol* 1989;7:493-95.
11. Rosol TJ, Capen CCSO. Mechanisms of cancer-induced hypercalcemia. *Lab Invest* 1992;67:680-702.
12. Pecherstorfer 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;78:1268-70.
13. Gutman AB, Tyson TL, Gutman EB. Serum calcium, inorganic phosphorus and phosphatase activity in hyperparathyroidism, Paget's disease, multiple myeloma and neoplastic disease of the bones. *Arch Intern Med* 1936;57:379-83.
14. Mundy GR. Hypercalcemia in hematologic malignancies and in solid tumors associated with extensive localized bone destruction. En: Murray JF, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. New York: Raven Press, 1993; p. 173-6.
15. Torres R, De la Piedra C, Rapado A. Osseous and intestinal compartments in the humoral hypercalcemia of malignancy associated to Walker 256 tumor rats. *Oncology* 1993;50:148-52.
16. Martin TJ, Suva LJ. Parathyroid hormone-related protein in hypercalcaemia of malignancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:631-47.
17. Stewart AF. Humoral hypercalcemia of malignancy. En: Favus MJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. New York: Raven Press, 1993; p. 169-73.
18. Albright F. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1941;225:789-91.
19. Lafferty FW. Pseudohyperparathyroidism. *Medicine* 1966;45:247-60.

20. Burtis WJ, Wu T, Bunch C, Wysolmerski JJ, Insogna KL, Weir EC, et al. Identification of a novel 17,000-dalton parathyroid hormone-like adenylate cyclase-stimulating protein from a tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. *J Biol Chem* 1987;262:7151-6.
21. Stewart AF, Wu T, Goumas D, Burtis WJ, Broadus AE. N-terminal amino acid sequence of two novel tumor-derived adenylate cyclase-stimulating proteins: identification of parathyroid hormone-like and parathyroid hormone-unlike domains. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;146:672-8.
22. Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger HD, Wettenhall REH, Kemp BE, Suva LJ, et al. Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer line. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:5048-52.
23. Strewler GJ, Stern PH, Jacobs JW, Eveloff J, Klein RF, Leung SC, et al. Parathyroid hormone-like protein from human renal carcinoma cells: structural and functional homology with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1987;80:1803-7.
24. Weir EC, Insogna KL, Brownstein DG, Bander N, Broadus AE. *In vitro* adenylate cyclase-stimulating activity predicts the occurrence of humoral hypercalcemia of malignancy in nude mice. *J Clin Invest* 1988;81:818-21.
25. Rabbani SA, Mitchell J, Roy DR, Hendy GN, Goltzman D. Influence of the amino-terminus on *in vitro* and *in vivo* biological activity of synthetic parathyroid hormone-like peptides of malignancy. *Endocrinology* 1988;123:2709-13.
26. 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;76:1373-5.
27. Orloff JJ, Reddy D, De Papp AE, Yang KH, Soifer NE, Stewart AF. Parathyroid hormone-related protein as a prohormone: posttranslational processing and receptor interactions. *Endocr Rev* 1994;15:40-60.
28. Mallette LE. The parathyroid polyhormones: new concepts in the spectrum of peptide hormone action. *Endocr Rev* 1991;12:110-7.
29. Quesada-Charneco, Muñoz-Torres M, Jódar E, Navarro-Pelayo F, López JA, Morales I, et al. Hipercalcemia aguda sintomática: utilidad de la determinación de la proteína relacionada con la parathormona (PTHrP). *Endocrinol Nutr* 1995;42:193-6.
30. Savage MW, Fraser WD, Bodmer CW, Ginty AF, Gallagher JA, Robinson J, et al. Hypercalcaemia due to parathyroid hormone-related protein: long-term circulating levels may not reflect tumour activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:695-8.
31. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, Erbak JB, Warrell RP Jr, Olson BR, et al. Immunohistochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1106-12.
32. Moseley JM, Hayman JA, Danks JA, Alcorn D, Grill V, Southby J, et al. Immunohistochemical detection of parathyroid hormone-related protein in human fetal epithelia. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:478-84.
33. Bundred NJ, Ratcliffe WA, Walker RM, Coley S, Morrison JM, Ratcliffe JG. Parathyroid hormone related protein and hypercalcaemia in breast cancer. *BMJ* 1991;303:1506-9.
34. De Papp AE, Stewart AF. Parathyroid hormone-related protein. A peptide of diverse physiologic functions. *Trends Endocrinol Metab* 1993;4:181-7.
35. Rodda CP, Kubota M, Heath JA, Ebeling PR, Moseley JM, Care AD, et al. Evidence for a novel parathyroid hormone-related protein in fetal lamb parathyroid glands and sheep placenta: comparisons with a similar protein implicated in humoral hypercalcaemia of malignancy. *J Endocrinol* 1988;117:261-71.
36. Iwase M, Takemi T, Manabe M, Nagumo M. Hypercalcemic complication in patients with oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:174-80.
37. Muñoz-Torres M, Quesada-Charneco M, Jódar E, Escobar-Jiménez F. Valoración de la calcitonina nasal e inyectable en la osteoporosis postmenopausica. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1994;3:9-11.
38. Dumon JC, Magritte A, Body JJ. Nasal human calcitonin for tumor-induced hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 1992;51:18-9.
39. Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD, Schlesinger PH, Blair HCSO. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts *in vitro*. *J Clin Invest* 1990;85:456-61.
40. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;(Suppl 8):1588-94.
41. Green J, Muller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42,446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994;9:745-51.
42. Wellington K, Goa KL. Zoledronic acid: a review of its use in the management of bone metastases and hypercalcaemia of malignancy. *Drugs* 2003;63:417-37.
43. Chitambar CRSO. Gallium nitrate revisited. *Semin Oncol* 2003; 30(2 suppl 5):1-4.
44. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, Kim YS, Yoon YS, Bang BKSO. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron* 1996;72:424-8.
45. Nosaka K, Miyamoto T, Sakai T, Mitsuya H, Suda T, Matsuoka M. Mechanism of hypercalcemia in adult T-cell leukemia: overexpression of receptor activator of nuclear factor kappaβ ligand on adult T-cell leukemia cells. *Blood* 2002;99:634-40.
46. Oyajobi BO, Anderson DM, Traianedes K, Williams PJ, Yoneda T, Mundy GR. Therapeutic efficacy of a soluble receptor activator of nuclear factor kappa β-IgG Fc fusion protein in suppressing bone resorption and hypercalcemia in a model of humoral hypercalcemia of malignancy. *Cancer Res* 2001;61:2572-8.
47. Endo K, Katsumata K, Iguchi H, Kubodera N, Teramoto T, Ikeda K, et al. Effect of combination treatment with a vitamin D analog (OCT) and a bisphosphonate (AHPPrBP) in a nude mouse model of cancer-associated hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 1998;13:1378-83.
48. Kukreja SC, Shevrin DH, Wimbiscus SA, Ebeling PR, Danks JA, Rodda CP, et al. Antibodies to parathyroid hormone-related protein lowers serum calcium in athymic mouse models of malignancy-associated hypercalcemia due to human tumors. *J Clin Invest* 1988;82:1798-802.
49. Michigami T, Yamato H, Suzuki H, Nagai-Itagaki Y, Sato K, Ozono K. Conflicting actions of parathyroid hormone-related protein and serum calcium as regulators of 25-hydroxyvitamin D(3)-1 alpha-hydroxylase expression in a nude rat model of humoral hypercalcemia of malignancy. *J Endocrinol* 2001;171:249-57.
50. Motellón JL, Javort Jiménez F, De Miguel F, Jaras MJ, Díaz A, Hurtado J, et al. Parathyroid hormone-related protein, parathyroid hormone, and vitamin D in hypercalcemia of malignancy. *Clin Chim Acta* 2000;290:189-97.