

IPERCALCEMIA PARANEOPLASTICA NEI TUMORI NEUROENDOCRINI: CASE SERIES DA SEI CENTRI DI RIFERIMENTO ITALIANI

Franz Sesti¹, Elisa Giannetta¹, Roberta Modica², Erika Maria Grossrubatscher³, Valentina Guarnotta⁴, Alberto Ragni⁵, Isabella Zanata⁶, Annamaria Colao², Andrea M. Isidori¹, Antongiulio Faggiano¹; on behalf of NIKE



¹Dipartimento di Medicina Sperimentale, "Sapienza" Università di Roma, Italia; ²Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università "Federico II" di Napoli, Italia; ³Unità di Endocrinologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano, Italia; ⁴Dipartimento PROMISE, UOC Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione, Università di Palermo, Italia; ⁵Unità di Endocrinologia Oncologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza, Università di Torino, Italia; ⁶Sezione di Endocrinologia e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara, Italia.



INTRODUZIONE

L'ipercalcemia paraneoplastica può verificarsi nel 10% dei pazienti con neoplasie avanzate, nella maggior parte dei casi per secrezione di peptide correlato al paratormone (PTHrP) e in una minoranza di casi per secrezione ectopica di ormone paratiroideo (PTH) o di 1-25-diidrossivitamina D. Nei tumori neuroendocrini (NET) l'ipercalcemia paraneoplastica è estremamente rara ed è principalmente associata a NET gastro-entero-pancreatici (GEP).

CASE SERIES

La presente serie comprende tutti i pazienti con NET e ipercalcemia paraneoplastica provenienti da 6 centri italiani. Sono stati valutati 847 pazienti (517 GEP-NET e 119 NET polmonari). Sono stati riscontrati 4 casi di ipercalcemia paraneoplastica (0.5%), rispettivamente in 3 NET pancreatici (P-NET) G2 (n.2) - G1 (n.1) e in 1 NET polmonare (carcinoide atipico). Nei due P-NET G2 e nel carcinoide polmonare, l'ipercalcemia era associata a PTHrP; nel P-NET G1 a 1-25-diidrossivitamina D. Nei casi del carcinoide atipico e del P-NET G1 si è ottenuta una normalizzazione della calcemia dopo l'intervento chirurgico. Nei due casi di P-NET G2 abbiamo osservato: in un nel caso la normalizzazione dei livelli di calcio dopo terapia con denosumab e PRRT, effettuata in seconda linea per scarso controllo della malattia con lanreotide. Nel secondo caso il paziente è deceduto per peggioramento del suo performance status nonostante le diverse linee di trattamento utilizzate per raggiungere la stabilità di malattia (analoghi della somatostatina, everolimus, PRRT) e la normalizzazione della calcemia (idratazione, diuretici dell'ansa, zoledronato, corticosteroidi, denosumab).

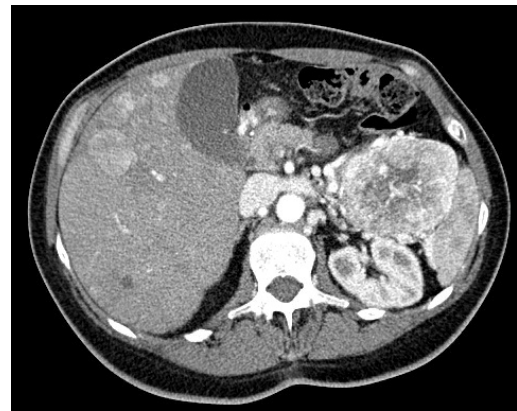


Fig. 1 TC total body del paziente n.1

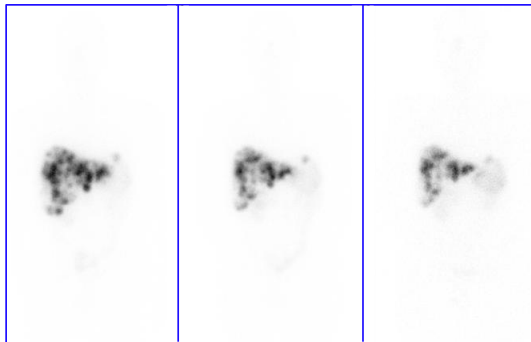


Fig. 2A Scintigrafia total body con radiofarmaco 177 Lu-Lutathera - proiezione anteriore dopo I, II e III ciclo di terapia del paziente n.1

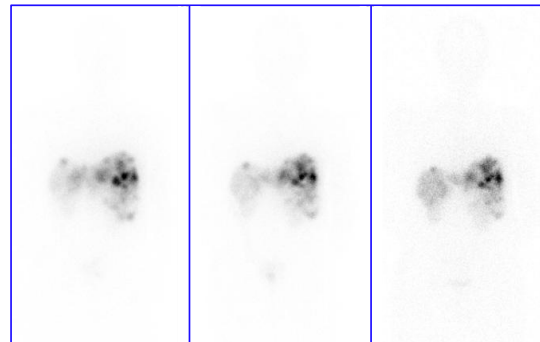


Fig. 2B Scintigrafia total body con radiofarmaco 177 Lu-Lutathera - proiezione posteriore dopo I, II e III ciclo di terapia del paziente n.1

CONCLUSIONI

I NET con ipercalcemia paraneoplastica sono scarsamente descritti in letteratura. Dalle osservazioni provenienti da questo studio possiamo concludere che la sindrome da ipercalcemia paraneoplastica si verifica principalmente nei NET pancreatici. Nella maggior parte dei casi, come confermato in letteratura, l'ipercalcemia era secondaria alla secrezione di PTHrP, mentre più raramente è dovuta alla secrezione di 1-25-diidrossivitamina D. In tutti i casi, il trattamento antitumorale per il NET associato al trattamento specifico per l'ipercalcemia paraneoplastica ha portato alla normalizzazione del calcio sierico.

BIBLIOGRAFIA

1. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005
2. 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
3. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2018
4. Dimitriadis GK, Angelousi A, Weicker MO, Randeva HS, Kaltsas G, Grossman A. Paraneoplastic endocrine syndromes. *Endocr Relat Cancer.* 2017
5. Daskalakis K, Chatzelli E, Tsoli M, Papadopoulou-Marketou N, Dimitriadis GK, Tsolakis AV, Kaltsas G. Endocrine paraneoplastic syndromes in patients with neuroendocrine neoplasms. *Endocrine.* 2019
6. Kamp K, Feelders RA, van Adrichem RC, de Rijke YB, van Nederveen FH, Kwekkeboom DJ, de Herder WW. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) secretion by gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): clinical features, diagnosis, management, and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014