

Ipercalcemie Paraneoplastiche

**Giovanni Partesotti
M.O. di DH oncologico**

**Nuovo Ospedale
Sassuolo**



SINDROMI PARANEOPLASTICHE

- Termine con cui vengono indicate diverse manifestazioni cliniche (segni, sintomi, alterazioni biopchimiche) che si osservano a volte in pazienti portatori di una [neoplasia](#).
- Manifestazioni che non sono dovute a fenomeni irritativi o distruttivi locali dipendenti dal [processo neoplastico](#) primitivo o dalle sue [metastasi](#), ma che dipendono dall'attività metabolica del [tessuto](#) tumorale e dalla produzione dallo stesso di sostanze biologicamente attive.

SINDROMI PARANEOPLASTICHE

IMPORTANTI perché:

- Possono determinare una urgenza vitale
- Possono ridurre la qualità di vita dei pazienti

Ma soprattutto perché:

- ***Nei due terzi dei casi esse compaiono PRIMA che la neoplasia sottostante sia stata diagnosticata***
- ***Il loro riconoscimento precoce può potenzialmente portare ad una diagnosi in stadio precoce e curabile***
- ***Regrediscono se la neoplasia viene asportata o “curata” e ricompaiono in caso di recidiva che permettono pertanto di riconoscere precocemente***

SINDROMI PARANEOPLASTICHE

- Incidenza variabile: 8-15-30% a seconda della letteratura

Aumenta in modo rilevante se comprendiamo manifestazioni di ordine generale:

- **calo ponderale,**
- **sindrome anoressia-cachessia,**
- **Febbre**

da ritenersi in senso stretto paraneoplastiche in quanto espressione dell'azione a distanza che il tumore esercita sull'ospite

Peloso e Gerber, Paraneoplastic Syndromes, an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proc. 2010

Momenti patogenetici

- **Teoria degli abbozzi embrionali comuni** (la produzione di ormoni/citochine deriverebbe da cellule originate dalla primitiva cresta neurale, tipo cellule APUD)
- **Teoria della “riattivazione o derepressione” genica** (ri-acquisizione di una pluripotenzialità di sintesi proteica)
- **Ipotesi “autoimmune”**: attivazione immunitaria indotta dal contatto tra mesenchima e cellule epiteliali o del neuroectoderma invase dal tumore (suffragata dalle sindromi per le quali è disponibile la documentazione di una serie di autoanticorpi: **neurologiche, nefrologiche, dermatologiche** in particolare)
- **Cause sconosciute**

CLASSIFICAZIONE delle SP

- SP neurologiche (10%)
- SP reumatologiche-osteoarticolari (15%)
- SP dermatologiche (15%)
- SP ematologico vascolari (15%)
- SP nefrologiche (5%)
- **SP endocrino-metaboliche (40%)**

Ipercalcemia paraneoplastica

(Hypercalcemia of malignancy)

- Sicuramente la più frequente SP (**10-30%** dei pazienti con tumore)
- Generalmente **correlata a cattiva prognosi** (la sopravvivenza a 30 gg dei pazienti con tumore solido ed ipercalcemia è di circa il 50%)

La Medicina Oncologica (La Bianca, Cascinu: settembre 2013)

Meccanismi patogenetici

1. Ipercalcemia maligna propriamente detta (80% dei casi circa). Legata alla produzione da parte del tumore di un fattore ipercalcemizzante, **il peptide correlato al paratormone (PTHrP)**, formato da 135-173 amminoacidi, che mostra un'omologia con il frammento N-terminale dell'ormone paratiroideo (PTH) mimandone gli effetti biologici. Ha la funzione fisiologica di regolare lo sviluppo osseo, mammario e dei denti. E' chiamata anche **HHM (Humoral Hypercalcemia of Malignancy)**.

PTHrP è dosabile e prodotto soprattutto nei tumori di MAMMELLA, POLMONE, RENE, OVAIO, ENDOMETRIO, CARCINOMI SQUAMOSI (testa-collo), VESCICA, LINFOMI HTLV-1, LMC, alcuni casi di LINFOMA .

ALTRI meccanismi patogenetici

- 2. Ipercalcemia legata alla attività osteolitica locale da parte di numerose citochine** attivanti gli osteoclasti: **linfotossina, IL-1, IL-3, IL-6, PTHrP, HGF** (Hepatocyte Growth Factor), **MIP-1** (Macrophage Inflammatory Protein), **RANKL** (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, noto anche come TNF ligand superfamily member 11 :**TNFSF11**, oppure come osteoclast differentiation factor (**ODF**))

Questo meccanismo è sottostante circa al 20% delle ipercalcemie in pazienti oncologici e riguarda particolarmente i tumori di **MAMMELLA, PROSTATA, POLMONE** , alcuni **LINFOMI** e, soprattutto il **MIELOMA**

ALTRI meccanismi patogenetici

3. Iperparatiroidismo ectopico legato alla produzione di PTH da parte di un tumore non paratiroideo (molto raro).

Descritto in alcuni **NET** e tumori di **OVAIO, POLMONE (microcitoma e squamoso), carcinoma papillifero della TIROIDE, TIMOMI, RABDOMIOSARCOMI, carcinomi del PANCREAS e LEUCEMIE**

ALTRI meccanismi patogenetici

4. Ipercalcemia legata ad attività extrarenale di 1,25-OH D α -idrossilasi secreta dal tumore che porta alla sintesi di CALCITRIOLO (raro)

Meccanismo riscontrato in alcune **NEOPLASIE EMATOLOGICHE: molti casi di LH e circa in un terzo dei casi di LNH, in casi di disgerminoma ovarico e granulomatosi linfomatoide**

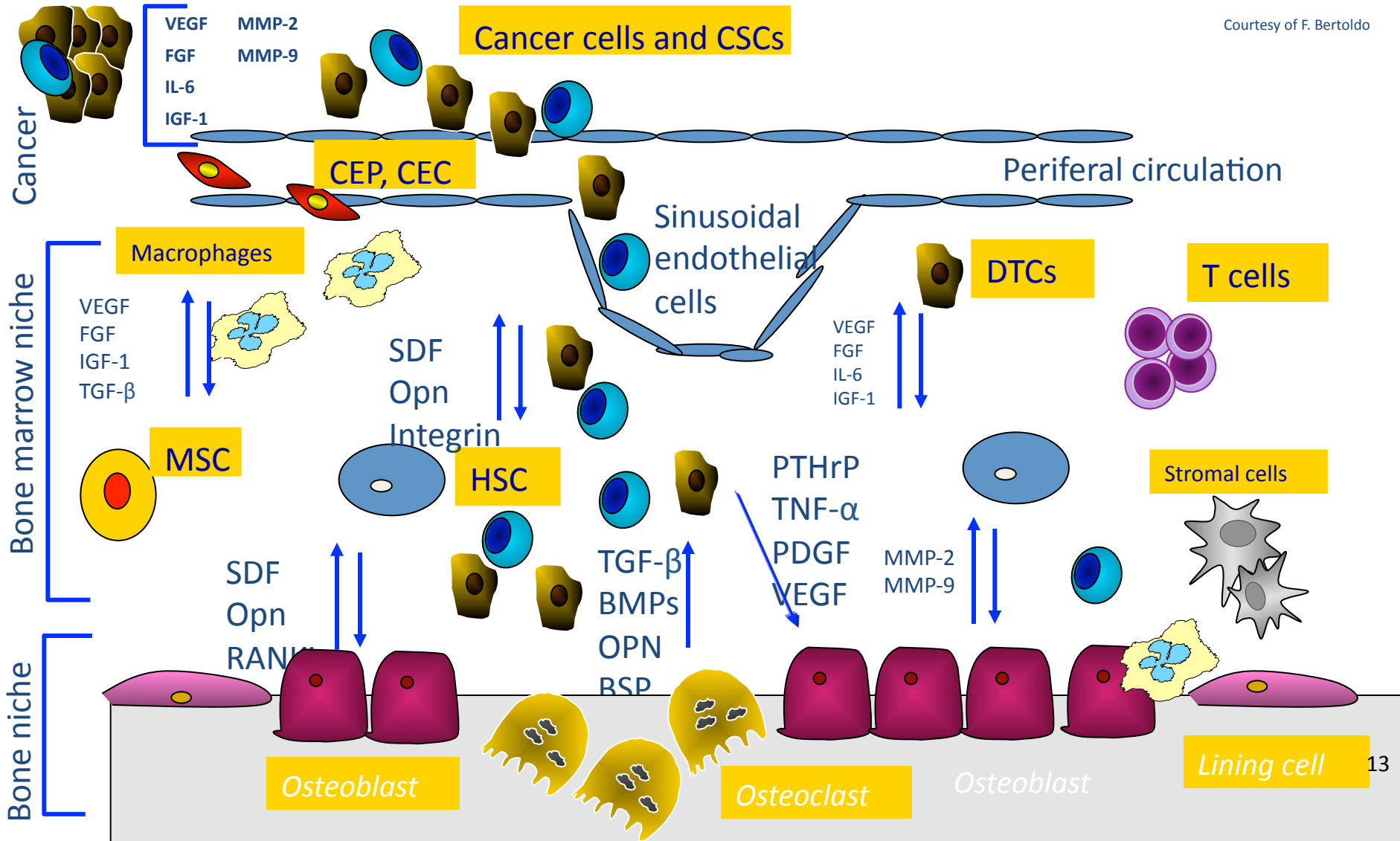
(anche in casi di sarcoidosi e altre granulomatosi)

Malignancies associated with hypercalcemia

Osteolytic metastases:
Breast cancer
Multiple myeloma
Lymphoma
Leukemia
Humoral hypercalcemia (PTHrP):
Squamous cell carcinomas
Renal carcinomas
Bladder carcinoma
Breast cancer
Ovarian carcinoma
Non-Hodgkin lymphoma
CML
Leukemia
Lymphoma
1,25-dihydroxyvitamin D:
Lymphoma (Non-Hodgkin, Hodgkin, lymphomatosis/granulomatosis)
Ovarian dysgerminomas
Ectopic PTH secretion:
Ovarian carcinoma
Lung carcinomas
Neuroectodermal tumor
Thyroid papillary carcinoma
Rhabdomyosarcoma
Pancreatic cancer

The "Pre-Metastatic Niche": Within Bone and Beyond

Courtesy of F. Bertoldo



RANK –RANKL e OSTEOPROTEGERINA (OPG)

- L'interazione tra RANK-RANKL e Osteoprotegerina (OPG) è ritenuta determinante nella regolazione del riassorbimento osseo. In particolare, il **RANK-Ligand**, proteina prodotta dagli osteoblasti e che viene attivata dai linfociti T, si lega al **RANK** (recettore attivante dell'**NF- κ B**, presente sugli osteoclasti e su tutte le cellule della linea monocitaria) portando alla trasduzione di un segnale diretto all'**NF- κ B** (fattore nucleare di trascrizione che regola la produzione di molte citochine pro-infiammatorie) che, a sua volta, induce alla **differenziazione, allo sviluppo e all'attivazione degli osteoclasti**. Successivamente l'unione di più osteoclasti forma una cellula gigante attiva, la quale provoca assorbimento e perdita di osso.
- Per interrompere questo circuito è necessario bloccare l'interazione del RANKL con il RANK tramite la **OPG**, la quale è pure prodotta dagli osteoblasti: **OPG: è una glicoproteina inibitrice del riassorbimento osseo**. OPG si lega come *recettore "esca"* al RANKL e ne diminuisce la disponibilità per il recettore RANK. **OPG, quindi, controbilancia gli effetti biologici del RANKL.**

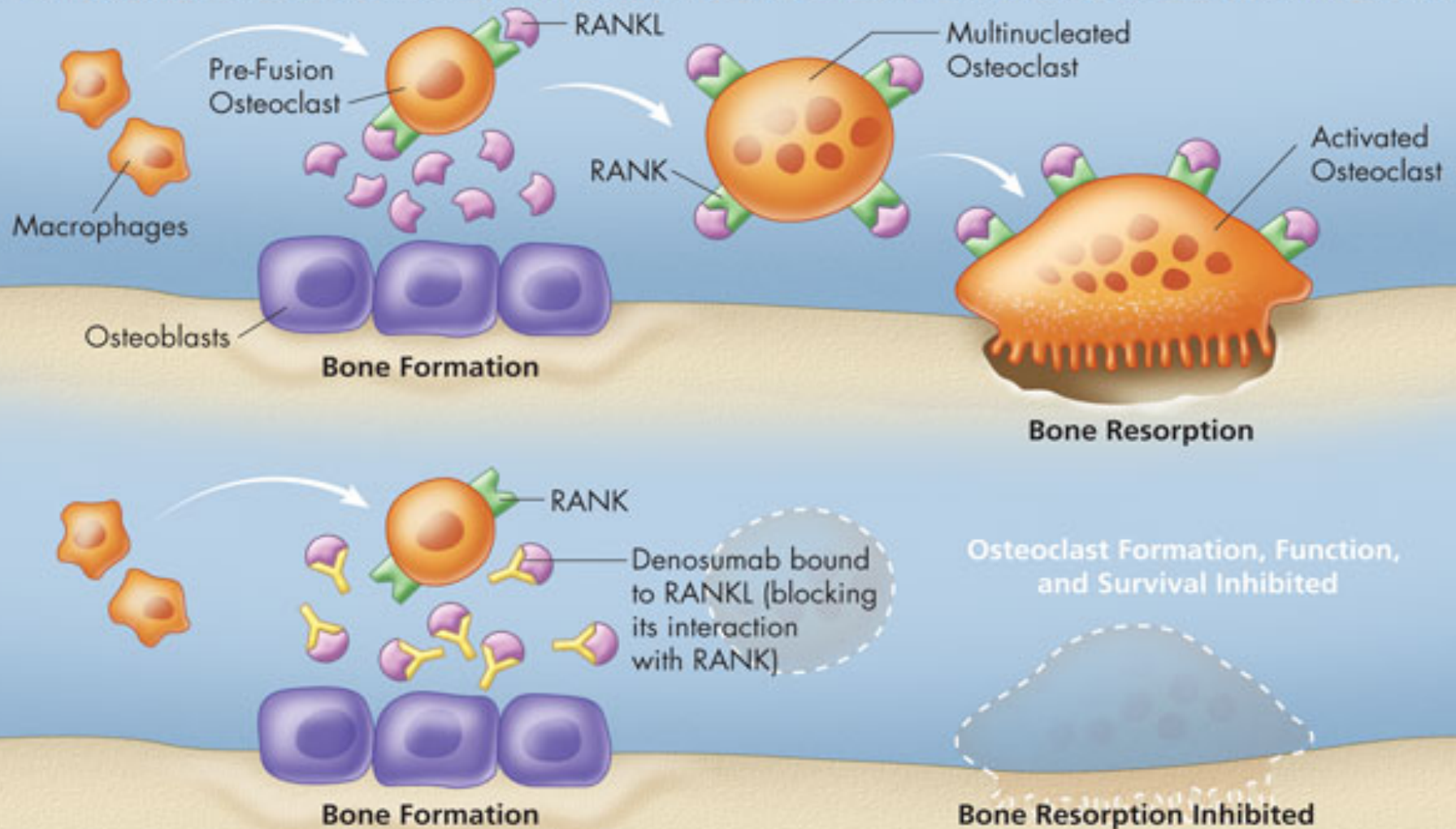
Denosumab (PROLIA, Amgen)

Anticorpo monoclonale completamente umanizzato (IgG2) che lega RANKL (RANK-Ligand) con alta affinità e specificità.

Meccanismo d'azione:

- **Blocco del legame RANKL – RANK (mimando l'effetto della osteoprotegerina)**
- **Risultato: inibizione della genesi e della sopravvivenza degli OSTEOCLASTI**

Figure 1:
Denosumab and Its Role in the Inhibition of Osteoclast Formation, Function, and Survival



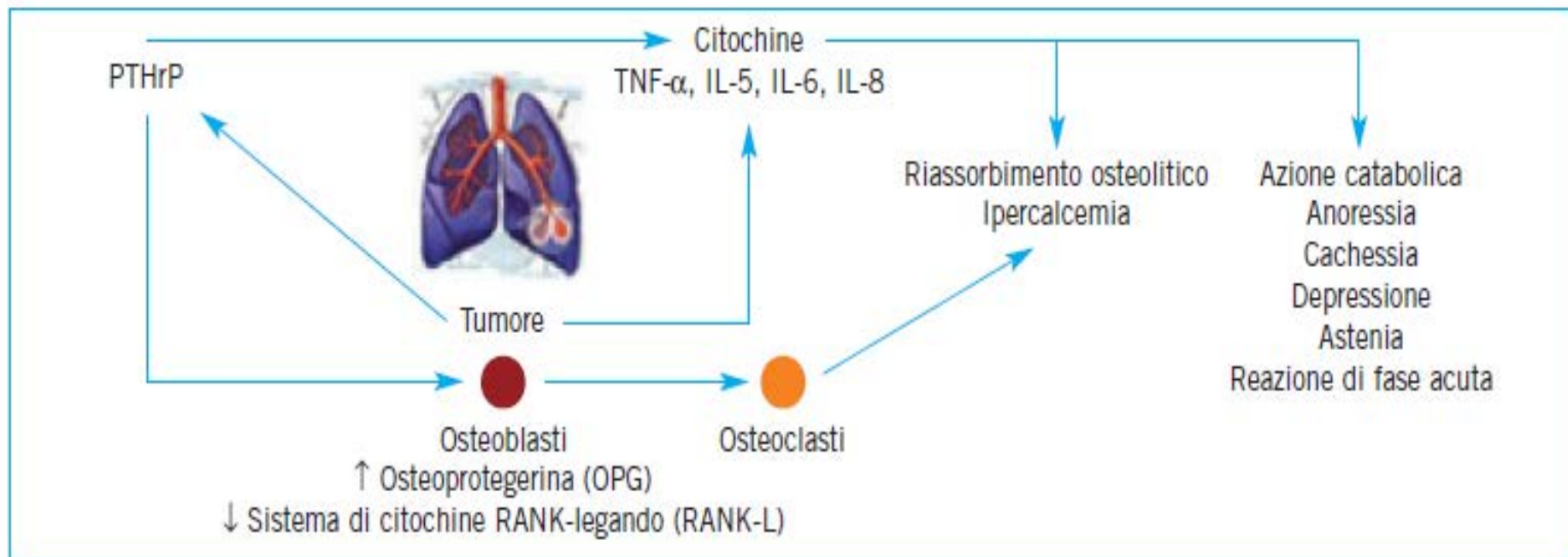


Figura 2 Patogenesi dell'ipercalcemia paraneoplastica mediata dal PTHrP che svolge indirettamente anche altre azioni "negative" tumore-correlate

M. Grandi et Al.: Le sindromi paraneoplastiche endocrino-metaboliche; 2009: Italian Journal of Medicine

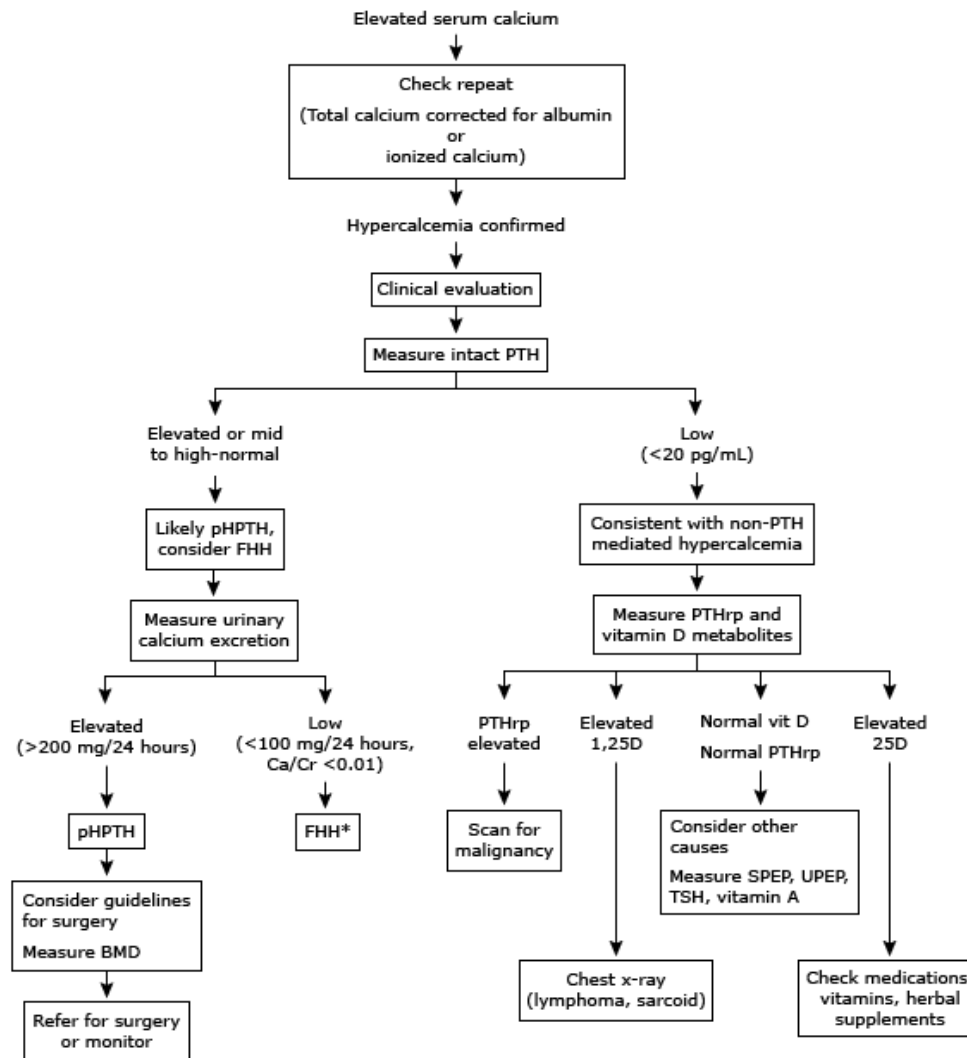
Clinical manifestations of hypercalcemia

Renal
Polyuria
Polydipsia
Nephrolithiasis
Nephrocalcinosis
Distal renal tubular acidosis
Nephrogenic diabetes insipidus
Acute and chronic renal insufficiency
Gastrointestinal
Anorexia, nausea, vomiting
Bowel hypomotility and constipation
Pancreatitis
Peptic ulcer disease
Musculoskeletal
Muscle weakness
Bone pain
Osteopenia/osteoporosis
Neurologic
Decreased concentration
Confusion
Fatigue
Stupor, coma
Cardiovascular
Shortening of the QT interval
Bradycardia
Hypertension



DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Diagnostic approach to hypercalcemia



PTH: parathyroid hormone; pHPATH: primary hyperparathyroidism; FHH: familial hypocalciuric hypercalcemia; PTHrP: parathyroid hormone-related peptide; 1,25D: 1,25-dihydroxyvitamin D; 25D: 25-hydroxyvitamin D; SPEP: serum protein electrophoresis; UPEP: urine protein electrophoresis; TSH: thyroid stimulating hormone.

* Further evaluation with measurement of 25-hydroxyvitamin D may be needed to differentiate FHH from primary hyperparathyroidism with concomitant vitamin D deficiency.

IPERCALCEMIA

Valgono tutte le considerazioni fatte dal relatore precedente nell'inquadramento generale:

- Correzione della calcemia per l'**albuminemia** (tumori avanzati con problemi epatici, intestinali, renali, nutrizionali, ecc.)
- Attenzione alla "**Pseudoipercalcemia**" nel Mieloma

TERAPIA

Ovviamente:

Terapia della neoplasia in causa

(chirurgia, chemioterapia, radioterapia, terapie ormonali, biologiche, ecc....)

TERAPIA

E nell'immediato?

NON tutti i pazienti con ipercalcemia richiedono un approccio terapeutico aggressivo.

Pazienti con ipercalcemia asintomatica o leggermente sintomatica (stipsi) con valori **<12 mg/dl** (3 mmol/L) non richiedono immediato trattamento

Analogamente una calcemia fra **12-14 mg/dl** (da 3 a 3,5 mmol/L) può essere ben tollerata cronicamente e non richiedere immediato trattamento.

Occorre invece intervenire rapidamente quando l'ipercalcemia sia **sintomatica** o comunque **per valori di calcemia >14 mg/dl**, limite considerato "pericoloso" per la sopravvivenza.

TERAPIA

- **Sospensione o sostituzione dei farmaci che contribuiscono alla ipercalcemia**
- **Interruzione dei farmaci che possono aggravare la sintomatologia neurologica: benzodiazepine, tranquillanti maggiori, oppioidi (se possibile) alla luce anche della funzione renale, spesso compromessa.**

Treatment of hypercalcemia

Intervention	Mode of action	Onset of action	Duration of action
Isotonic saline hydration	Restoration of intravascular volume Increases urinary calcium excretion	Hours	During infusion
Calcitonin	Inhibits bone resorption via interference with osteoclast function Promotes urinary calcium excretion	4 to 6 hours	48 hours
Bisphosphonates	Inhibit bone resorption via interference with osteoclast recruitment and function	24 to 72 hours	2 to 4 weeks
Loop diuretics*	Increase urinary calcium excretion via inhibition of calcium reabsorption in the loop of Henle	Hours	During therapy
Glucocorticoids	Decrease intestinal calcium absorption Decrease 1,25-dihydroxyvitamin D production by activated mononuclear cells in patients with granulomatous diseases or lymphoma	2 to 5 days	Days to weeks
Gallium nitrate	Inhibits osteoclast-mediated bone resorption	3 to 5 days	2 weeks
Calcimimetics	Calcium sensing receptor agonist, reduces PTH (parathyroid carcinoma, secondary hyperparathyroidism in CKD)	2 to 3 days	During therapy
Dialysis	Low or no calcium dialysate	Hours	During treatment

* Loop diuretics should not be used routinely. However, in patients with renal insufficiency or heart failure, judicious use of loop diuretics may be required to prevent fluid overload during saline hydration.

Data from: Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (Sixth Edition)*. American Society of Bone and Mineral Research 2006; 179.

IDRATAZIONE (sol. Fisiologica)

- Corregge la eventuale disidratazione (vomito).
- Aumenta la filtrazione glomerulare e inibisce il riassorbimento renale di calcio.
- La infusione deve essere correlata a gravità della ipercalcemia, età, comorbidità del paziente, particolarmente cardiache o renali.
- In assenza di edema viene suggerito di iniziare con 200-300 ml/H aggiustandosi poi su di una diuresi oraria di 10-150 ml/H.
- **Diuretici dell'ansa**: associati di consueto **(da modificare e adattare al paziente: squilibri elettrolitici, presenza di edemi, cardiopatie !!)**.
Recenti protocolli aggressivi prevedono infusione anche di 10 L di liquidi/die con intensiva somministrazione di FUROSEMIDE (80-100 mg in 1-2 ore).

CALCITONINA

- **Rapido inizio di azione**, poco tossica (rara nausea e reazioni di ipersensibilità) e può essere usata in pazienti con insuff. renale.
- Posologia: 4 UI/Kg ogni 12 ore per via IM o SC. In casi di particolare gravità o di emergenza: infusione EV fino a 10 UI/kg di peso corporeo in 500 ml di soluzione di sodio cloruro allo 0,9% può essere somministrata in un arco di tempo di almeno 6 ore.
- Svantaggio: effetto ipocalcemizzante si riduce brevemente per tachifilassi dopo le prima 48 ore (**pertanto la combinazione con BIFOSFONATI consente di mantenere successivamente l'effetto ipocalcemizzante**).

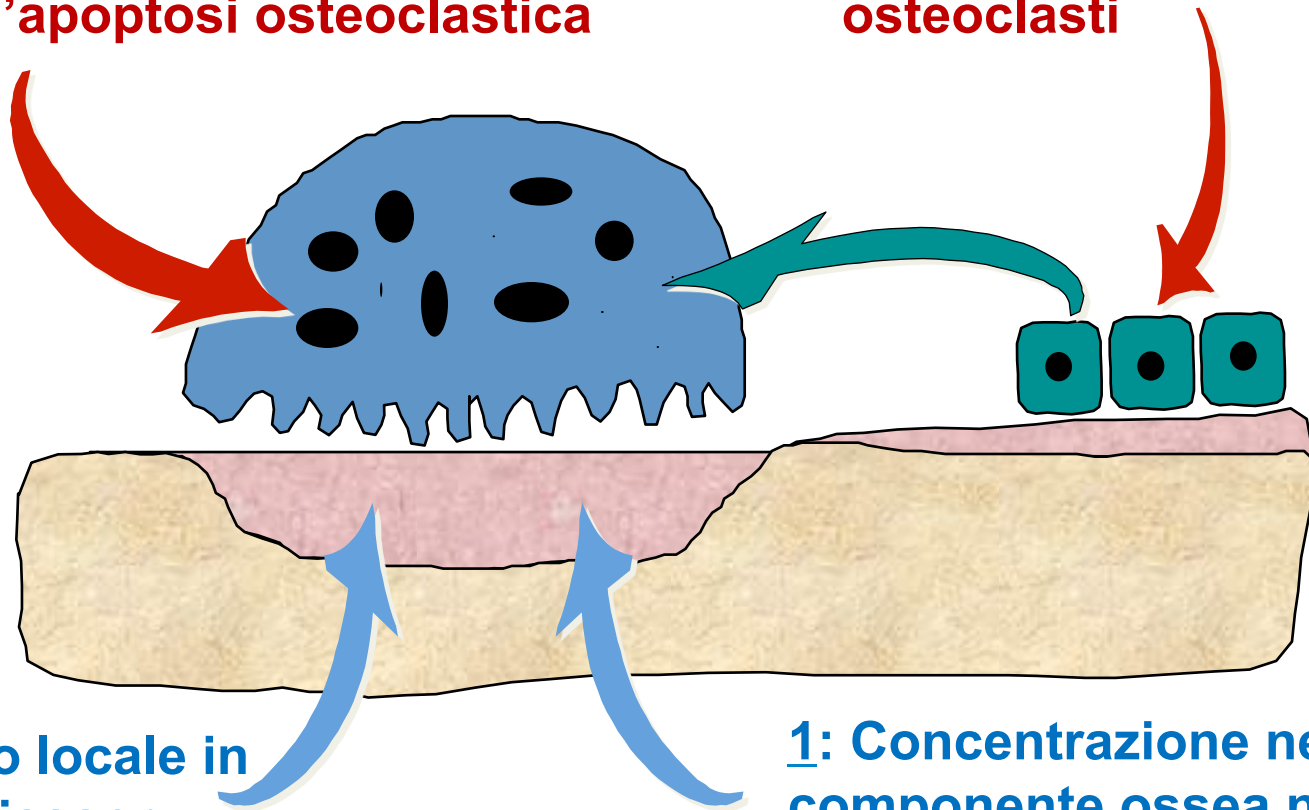
Bifosfonati

- Composti chimici analoghi del pirofosfato inorganico con elevata affinità per calcio e idrossiapatite.
- Si legano nei siti ossei in fase di riassorbimento, ove la sostanza inorganica è maggiormente esposta, **inibiscono il rilascio del calcio ed interferiscono con la attività degli osteoclasti.**
- Vengono incorporati nello scheletro e vi rimangono per molti anni . L'emivita dell'alendronato è di oltre 10 anni

Attività dei bisfosfonati

Inibizione formazione-migrazione e attività degli osteoclasti; promozione dell'apoptosi osteoclastica

Modulazione del segnale osteoblasti-osteoclasti

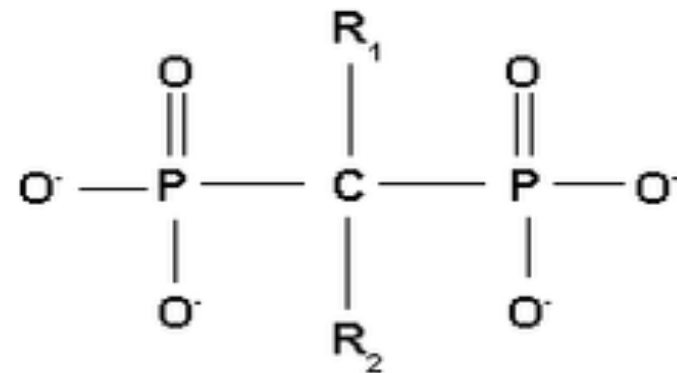
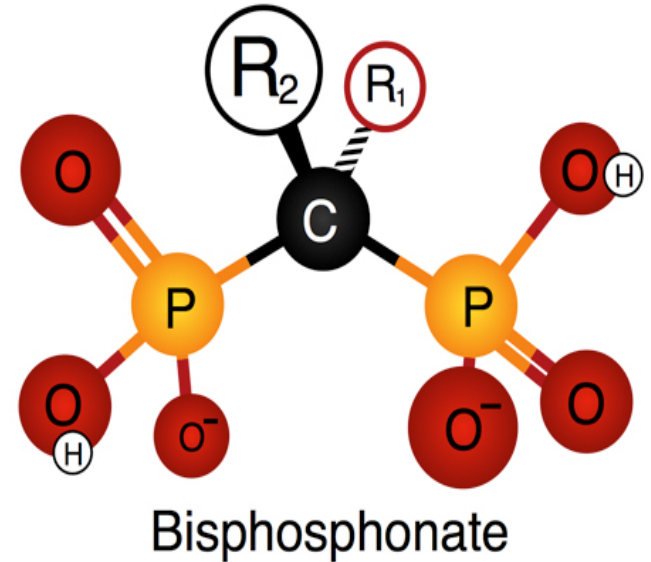


2: Rilascio locale in corso di riassorbimento osseo

1: Concentrazione nella componente ossea neoformata

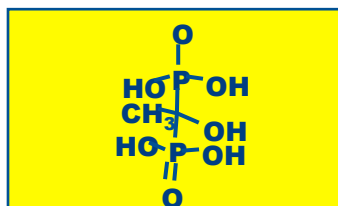
Bisfosfonati

- Gruppo Fosforo-Carbonio-Fosforo (P-C-P) unite da legame covalente non idrolizzabile all'atomo di carbonio
- 2 catene laterali R1 ed R2:
 - R1: responsabile della affinità alla componente minerale dell'osso
 - R2: (*catena lunga*) determina la capacità dei BPs di inibire il processo di riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti (potenza!)



Generazioni di bisfosfonati a confronto

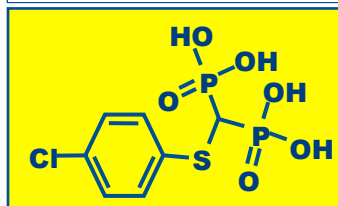
1° generazione



etidronato

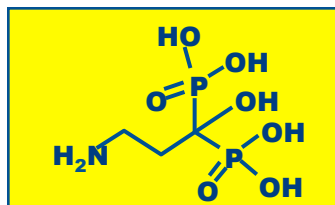


clodronato

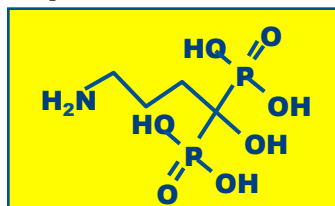


tiludronato

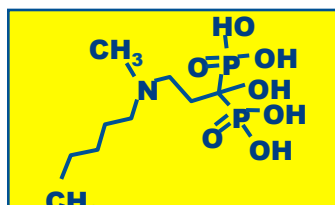
2° generazione



pamidronato



alendronato



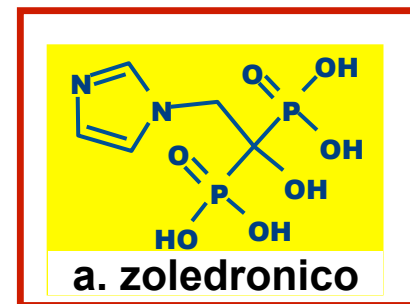
ibandronato



risedronato

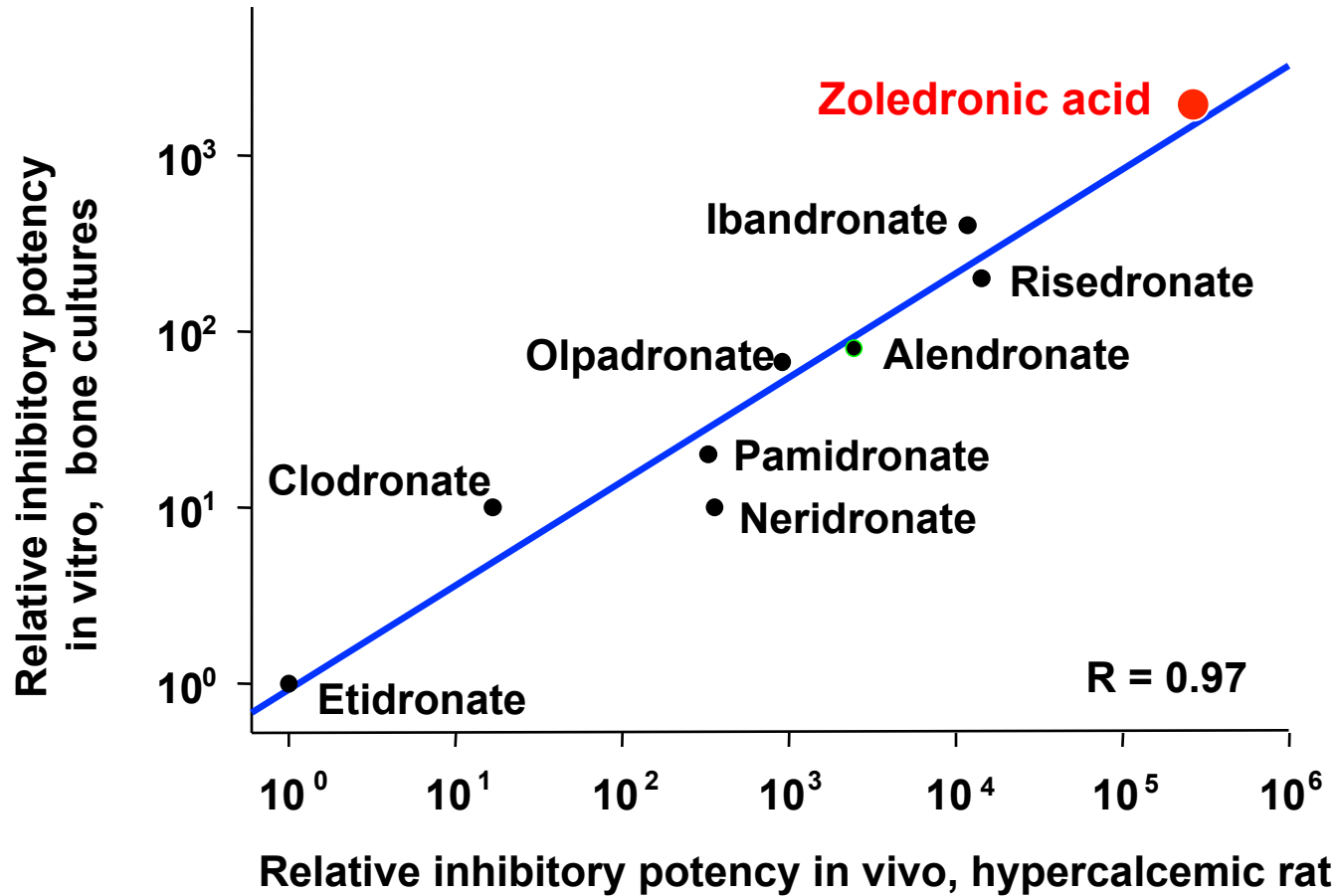
R2 contenente composti azotati (aminobisfosfonati)

3° generazione



R2 contenente gruppo imidazolico (potenza 100-10.000 volte rispetto agli altri BPs)

Efficacia dei diversi bisfosfonati



BISFOSFONATI nel trattamento dell'IPERCALCEMIA

- **CLODRONATO** : dose singola 900-1500 mg/die (in 4 ore) o in dose di 300-500 mg/die per 5 giorni consecutivi:
normalizzazione della calcemia in 48-72 ore (persistente x 2 settimane)
- **PAMIDRONATO**: dose singola 90 mg in 2 ore:
normalizzazione della calcemia in 1 giorno (persistente x 4 settimane)
- **IBANDRONATO**: dose singola 4-6 mg in 1-2 ore:
normalizzazione della calcemia entro 7 giorni (persistente x 18-26 giorni)
- **ZOLEDRONATO**: dose singola 4 mg in 15 minuti:
normalizzazione della calcemia in 4-7 giorni (persistente x 4 settimane)

Bisfosfonati

EFFETTI COLLATERALI



Osteonecrosi della mandibola

Osteonecrosis of the jaw (ONJ)

- Prima review (36 casi) sulla osteonecrosi della mascella da BPs: **effetto collaterale a lungo termine !!**

Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (ZOMETA) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg **2003**,61: 1115-1117



Bisfosfonati: effetti collaterali e precauzioni

- Flu-like (febbre, artralgie, mialgie, fatigue, dolori ossei).
- Uveite.
- Ipocalcemia, ipofosfatemia.
- Insufficienza renale (**NEFROTOSSICITA'**)
- Sindrome nefrosica

Nell'uso cronico successivo necessità di preliminarare e costante controllo di creatinemia e calcemia (supplementazione di calcio e Vit. D)

CORTICOSTEROIDI

- Riduzione del riassorbimento gastrointestinale del calcio
- Massima efficacia in linfomi e mieloma per effetto citolitico diretto

NITRATO di GALLIO

- **Inibisce l'attività degli osteoclasti** in parte attraverso l'inibizione di una pompa protonica ATPasi-dipendente, con conseguente effetto tossico.
- **Inibisce la secrezione del paratormone** (in cellule delle paratiroidi in vitro).
- Molto efficace nelle ipercalcemie mediate da PTHrP
- Superiore al Pamidronato in un RCT, ma non comparato allo Zoledronato
- Potenzialmente nefrotossico.
- 100-200 mg/mq/die x 5 gg in IC per ottenere normalizzazione della calcemia incirca 10 gg.

CALCIOMIMETICI (CINACALCET)

Solo CINACALCET (MIMPARA-Amgen) attualmente disponibile: agisce mimando l'azione del calcio e attivando allostericamente i recettori di membrana per tale elemento, espressi in vari organi e tessuti. Indicato:

1. nelle severe ipercalcemie da carcinoma delle paratiroidi
2. In pazienti in emodialisi con ipercalcemia da iperparatiroidismo secondario

Sporadici “case report” in oncologia (T. polmone con ipercalcemia mediata da PTHrP)

Non è una “standard Therapy” per l’iperparatiroidismo primitivo né per l’ipercalcemia paraneoplastica

DIALISI

- Trattamento da “ultima spiaggia”
- Indicata in pazienti con ipercalcemia, grave IRA o scompenso cardiaco che controindichino la idratazione

Terapia delle “crisi” ipercalcemiche: somministrazione simultanea di:

Idratazione	125-165 mL/ora (3-4 L/die) di soluzione fisiologica 0,9%
Pamidronato* o zolendronato**	* 90 mg in 500 mL di soluzione fisiologica a 125 mL/ora giorni 1 e 28 ** 4 mg in 250 mL di soluzione fisiologica a 125 mL/ora giorni 1 e 30
Calcitonina	100-200 UI in 100 mL di soluzione fisiologica per soli 3-4 giorni
Furosemide	In base al bilancio idrico, di norma 40-60 mg/die in infusione continua
Metilprednisolone	40-60 mg/die per 5-7 giorni

L'ipercalcemia deve
SEMPRE essere
considerata in un
paziente oncologico:
paradosso della
terapia MDB



GRAZIE per l'ATTENZIONE