

# UN RARO CASO DI IPERCALCEMIA PARANEOPLASTICA DA NEOPLASIA NEUROENDOCRINA G2 TRATTATO CON DENOSUMAB E PRRT



Pandozzi C<sup>1</sup>, Sesti F<sup>1</sup>, Feola T<sup>1,2</sup>, Puliani G<sup>1,3</sup>, Centello R<sup>1</sup>, Di Vito V<sup>1</sup>, Verrico M<sup>4</sup>, Bagni O<sup>6</sup>, Lenzi A<sup>1</sup>, Isidori A.M<sup>1</sup>, Faggiano A<sup>5</sup>, Giannetta E<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma, Italia; <sup>2</sup> Neuroendocrinologia, Neuromed, IRCCS, Pozzilli, Italia; <sup>3</sup> Unità di Endocrinologia Oncologica, IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Roma, Italia; <sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomico-Pathologiche, Sapienza Università di Roma, Italia; <sup>5</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma, Italia. <sup>6</sup> Unità di Medicina Nucleare, Ospedale Santa Maria Goretti, Latina, Italia.



## INTRODUZIONE

L'ipercalcemia paraneoplastica è un'alterazione che si verifica nel 10% dei pazienti con neoplasie avanzate e la secrezione di peptide correlato al paratormone (PTHrP) ne rappresenta la causa più frequente. Nei tumori neuroendocrini (NET) è rara ed è principalmente associata a NET gastro-entero-pancreatici.

## CASO CLINICO

Un paziente di 40 anni veniva ricoverato per ipostenia agli arti inferiori e confusione mentale associate a sazieta' precoce e calo ponderale di 20 Kg negli ultimi mesi. Gli esami ematici mostravano ipercalcemia e rialzo dei marcatori di colestasi. L'ecografia addominale identificava numerose lesioni epatiche iperecogene e la successiva TC total-body confermava metastasi epatiche multiple, nonché una lesione a livello della coda pancreatica e impianti metastatici linfonodali; evidenti inoltre sospette lesioni ossee ripetitive. Il paziente veniva quindi sottoposto a biopsia epatica, con diagnosi di NET G2. Tra i marcatori tumorali circolanti, calcitonina e cromogranina A risultavano elevati. La PET/TC con 68Ga-DOTATOC evidenziava captazione a livello della lesione pancreatica e delle metastasi.

Pertanto, iniziava terapia con lanreotide 120 mg/28 giorni e, considerate le sospette lesioni ossee e l'ipercalcemia di verosimile origine paraneoplastica, veniva somministrato denosumab 120 mg/28 giorni e dosato il PTHrP, risultato marcatamente elevato. Tre mesi dopo, la TC mostrava progressione epatica, per cui il paziente eseguiva 4 cicli di terapia radiorecettoriale (PRRT) con 177Lu-LUTATHERA (7400 MBq). Il trattamento è stato ben tollerato, con buona risposta clinica e biochimica. Dopo il primo ciclo, il PTHrP mostrava una riduzione > 50%; alla valutazione TC dopo 3 cicli, la dimensione delle lesioni epatiche target risultava significativamente ridotta. Attualmente, il paziente è in follow-up biochimico e strumentale con stabilità morfologica di malattia. Ciononostante, l'andamento fluttuante della calcemia necessita di continuo monitoraggio ed eventuale terapia medica.



Fig. 1 Scansione TC total body.



Fig. 2 Andamento della calcemia.

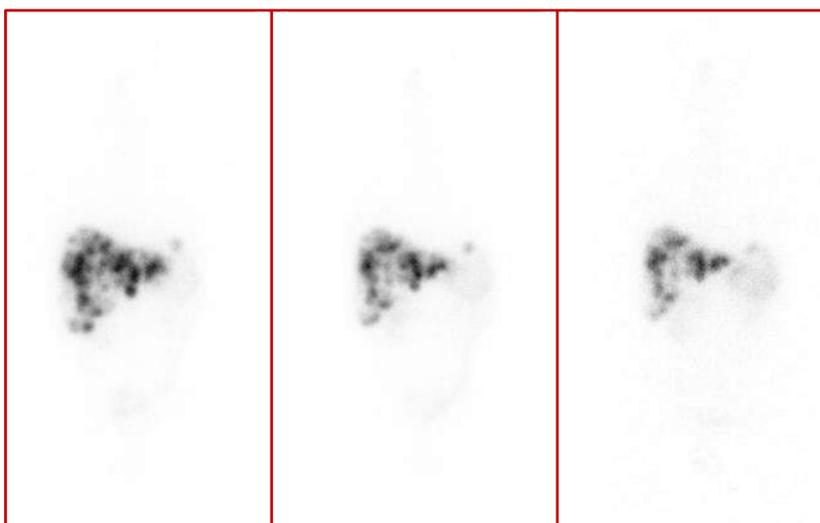


Fig. 3A Scintigrafia total body con radiofarmaco 177 Lu-Lutathera - proiezione anteriore dopo I, II e III ciclo di terapia.

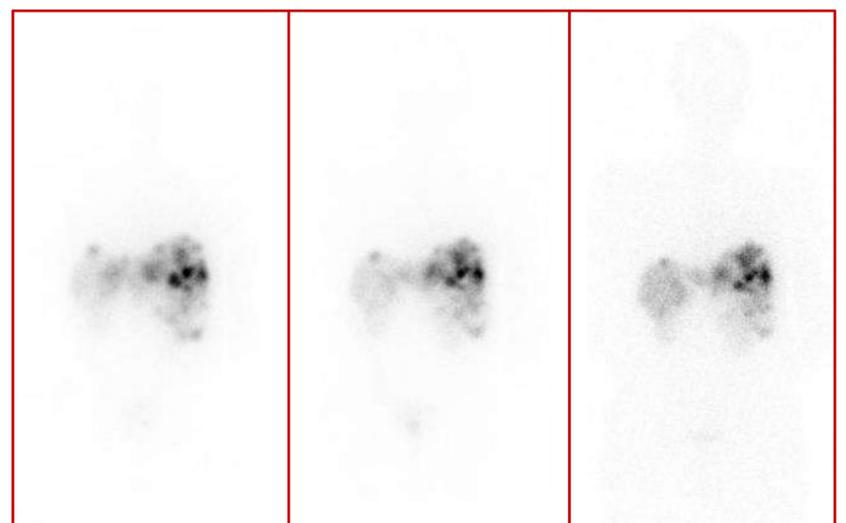


Fig. 3B Scintigrafia total body con radiofarmaco 177 Lu-Lutathera - proiezione posteriore dopo I, II e III ciclo di terapia.

## CONCLUSIONI

La secrezione di PTHrP deve essere presa in considerazione nei pazienti con NEN e ipercalcemia. Il trattamento acuto deve mirare ad una riduzione dei livelli di calcio. Il controllo a lungo termine può essere ottenuto mediante citoreduzione tumorale con inibizione del rilascio di PTHrP. Denosumab e PRRT possono essere impiegate per tale scopo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Stewart AF, Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med. 2005
2. Ferrel B, Franko J, Tee MC. Rare case of pancreatic neuroendocrine tumour presenting as paraneoplastic hypercalcaemia. BMJ Case Rep. 2021
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, Weickert MO, Randevo HS, Kaltsas G, Grossman A. Paraneoplastic endocrine syndromes. Endocr Relat Cancer. 2017
5. Daskalakis K, Chatzelis 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