

DENOSUMAB NELL'IPERCALCEMIA NEOPLASTICA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

L'**ipercalcemia neoplastica (IN)** è la causa **più frequente** di ipercalcemia **nel paziente ospedalizzato**. Si osserva più comunemente nel mieloma e nel carcinoma polmonare e mammario (10-30% dei pazienti in stadio avanzato di malattia) (1,2) e rappresenta **un indice prognostico negativo** (sopravvivenza a 1 mese fino al 50%). L'IN è generalmente dovuta alla **secrezione endocrina da parte del tumore** primitivo di **PTHrP**, con effetto di aumentato riassorbimento osseo e renale di calcio (ipercalcemia paraneoplastica vera e propria) o alla **produzione locale**, da parte di lesioni secondarie ossee, di **citochine**, incluso il PTHrP. In rari casi alcune neoplasie primitive producono direttamente PTH o calcitriolo.

Il **quadro clinico è correlato all'entità e alla rapidità di insorgenza dell'ipercalcemia**. A seconda della gravità del quadro, si possono osservare:

- **forme lievi**, in cui sono comuni astenia, ipotonia muscolare, anoressia, nausea, vomito, stipsi, dolore addominale, poliuria insipida nefrogena;
- **forme gravi**, di solito con calcemia > 14 mg/dL, in cui si possono osservare **disidratazione** fino a un quadro di insufficienza renale acuta oligo-anurica e **sintomi neurologici**, quali iporefflessia, atassia, confusione mentale, disorientamento, rallentamento ideo-motorio, sonnolenza fino al coma. Possono essere rilevate **alterazioni elettrocardiografiche** quali accorciamento dell'intervallo QT, bradi-aritmie, depressione del segmento S-T, ampie onde T, blocco AV, aumentata sensibilità agli effetti della digitale e arresto cardiaco. Nonostante la severa disidratazione e ipovolemia, i **livelli pressori** possono mantenersi **normali** o addirittura **elevati** per un effetto diretto vasoattivo esercitato dall'ipercalcemia.

La **terapia causale** dell'IN è rivolta al trattamento della neoplasia ed è di pertinenza oncologica. È spesso necessario instaurare anche una **terapia per il controllo dei sintomi** legati all'IN stessa.

La **terapia corrente** (tabella 1) comprende essenzialmente:

1. l'**idratazione**, mediante infusione di salina che aumenta la calciuresi;
2. l'uso di **bisfosfonati ev**, quali zoledronato, pamidronato e ibandronato, farmaci anti-riassorbitivi che, inibendo l'attività osteoclastica, riducono il rilascio di calcio dall'osso. La **dose** dei bisfosfonati deve essere **adeguata al grado di filtrazione glomerulare (3)** e il loro impiego è **controindicato nell'insufficienza renale grave** (tabella 2).

Tabella 1 Terapia dell'ipercalcemia severa	
Terapia	Dosaggio
Idratazione	NaCl 0.9% 2-4 L/die
Ibandronato	2-6 mg ev
Pamidronato	60-90 mg ev in 2-6 h
Zoledronato	3-4 mg ev in 15 minuti
Glucocorticoidi	Idrocortisone: 200-300 mg/die ev Prednisone: 40-60 mg/die ev
Calcitonina	4 UI/kg/die sc o im o ev (100-400 UI ogni 6-8 ore)
Diuretici dell'ansa	Furosemide 20-60 mg/die
Dialisi	



Tabella 2			
Schema di adattamento secondo il grado di filtrazione renale del dosaggio dei bisfosfonati ev nel trattamento dell'ipercalcemia neoplastica			
Farmaco	Dosaggio		Intervallo
	Clearance creatinina		
	> 60 mL/min	30-60 mL/min	
Ibandronato	6 mg ev in 15 min	6 mg ev in 60 min	3-4 settimane
Pamidronato	90 mg ev in 2-3 h	60-90 mg ev in 2-3 h	3-4 settimane
Zoledronato	4 mg ev in 15 minuti	3-3.5 mg ev in 15 minuti	3-4 settimane

I **corticosteroidi**, ev o im, potenziano l'escrezione renale e riducono l'assorbimento intestinale di calcio e la **calcitonina**, im o sc o ev, è dotata di un rapido effetto di riduzione della calcemia mediante effetto anti-risorbitivo osseo e calciuretico; entrambi i farmaci possono essere associati alla terapia reidratante e ai bisfosfonati. La **furosemide** ev con effetto calciuretico è utilizzabile dopo adeguata idratazione e viene riservata soprattutto ai casi in cui si verifica un sovraccarico di volume (3). Nei casi di oligo-anuria bisogna ricorrere all'**emodialisi**.

Recenti evidenze fanno prospettare un ruolo importante del **denosumab nel trattamento dell'ipercalcemia resistente ai bisfosfonati**. Si tratta di un anticorpo monoclonale, diretto contro il fattore RANK-L prodotto dagli osteoblasti, di cui impedisce il legame al recettore (RANK) sulla membrana delle cellule progenitrici degli osteoclasti e degli osteoclasti maturi, determinando, rispettivamente, l'inibizione della differenziazione osteoclastica e dell'attività di riassorbimento osseo. Denosumab non è soggetto a metabolismo o escrezione renale e **può pertanto essere impiegato** nei casi di **insufficienza renale**.

In questo lavoro multicentrico internazionale di fase II (4) sono stati reclutati 33 pazienti affetti da malattia neoplastica (73% tumori solidi e 27% emopatie maligne) metastatica (91% dei casi, con localizzazioni ossee nel 39%). I pazienti presentavano ipercalcemia severa (calcio sierico corretto per i livelli di albumina > 12.5 mg/dL), non responsiva al trattamento con bisfosfonati ev (zoledronato e pamidronato), somministrati 8-30 giorni prima dell'inizio dello studio, e lamentavano sintomi correlabili all'ipercalcemia nel 58% dei casi.

I pazienti sono stati trattati con Denosumab 120 mg sc secondo uno schema già consolidato nei pazienti affetti da metastasi ossee che prevede la somministrazione di denosumab ogni 4 settimane. Nel presente studio sono state aggiunte due ulteriori dosi nei giorni 8 e 15, per raggiungere concentrazioni sieriche stabili e ridurre rapidamente i livelli di calcemia.

Dopo la seconda somministrazione (**entro 10 giorni**) il **64% dei pazienti** (n = 21) ha raggiunto livelli di **calcemia corretta ≤ 11.5 mg/dL** e il 33% (n = 12) ≤ 10.8 mg/dL. Nel corso dell'intero studio tali *cut-off* sono stati raggiunti, rispettivamente, dal 70% (n = 23) e dal 64% (n = 21) dei pazienti.

La mediana della durata di risposta calcolata è stata di 104 giorni.

Circa **la metà dei pazienti sintomatici** (n = 10) **ha riportato miglioramento** o risoluzione di almeno un sintomo correlato all'ipercalcemia e un terzo di loro (n = 6) di tutti i sintomi.

Gli eventi avversi più comuni, non correlabili al denosumab, sono stati peggioramento dell'ipercalcemia (15%) e dispnea (9%).

In conclusione, nei pazienti con ipercalcemia neoplastica resistente ai bisfosfonati, il **denosumab** ha ridotto efficacemente gli elevati livelli di calcemia e i sintomi correlati. Pertanto, **rappresenta una potenziale arma terapeutica dell'ipercalcemia neoplastica non responsiva ai bisfosfonati o quando questi ultimi sono controindicati come nell'insufficienza renale.**

Bibliografia

1. Vescini F. Ipercalcemia paraneoplastica. [Endowiki](#).
2. Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* **2011**, *18*: 339-46.
3. Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol* **2012**, *7*: 1722-9.
4. Hu MI, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* **2014**, *99*: 3144-52.