

Sindromi paraneoplastiche correlate a tumori dell'apparato uro-genitale: rassegna d'aggiornamento

C. ALBERTI

RIASSUNTO: Sindromi paraneoplastiche correlate a tumori dell'apparato uro-genitale: rassegna d'aggiornamento.

C. ALBERTI

Le sindromi paraneoplastiche indotte da produzione inappropriata-ectopica di ormoni, citochine, fattori di crescita e, perciò, non direttamente mediate da infiltrazione locale o dalla metastatizzazione, occorrono approssimativamente nel 10% dei malati di tumore maligno in fase iniziale. I pazienti con sindromi paraneoplastiche sono sovente affetti da piccoli tumori occulti che possono essere diagnosticati soltanto all'autopsia. L'inappropriata secrezione di peptidi ormonali costituisce la più comune causa di sindromi paraneoplastiche. Sulla base di un aggiornamento della letteratura, l'articolo prende in considerazione meccanismi patogenetici, aspetti diagnostici e principali provvedimenti terapeutici delle sindromi da secrezione inappropriata di ACTH/CRH, PTHrp, TRH/TSH, ADH e MSH. Inoltre sono descritte, a grandi linee, le sindromi paraneoplastiche associate a produzione di citochine e fattori di crescita da parte sia delle cellule tumorali sia dei monociti e macrofagi del microambiente ospitante il tumore (ipoglicemia da IGF-2, acanthosis nigricans, fibrosi maligna).

SUMMARY: Paraneoplastic syndromes associated with urogenital tumours: an up-to-date review.

C. ALBERTI

Paraneoplastic syndromes induced by inappropriate-ectopic production of hormones, cytokines and growth factors, therefore not mediated directly by local infiltration or metastatic spread, occur in approximately 10 per cent of patients with malignant disease in initial phase. Subjects with paraneoplastic syndromes often are affected by small occult tumors which may be diagnosed only at autopsy. Inappropriate secretion of peptide hormones is the commonest cause of paraneoplastic syndromes. On the basis of an up-to-date review of the literature, this article discusses pathogenetic mechanisms, diagnostic features and essential therapeutic measures concerning the syndromes of inappropriate ACTH/CRH, PTHrp, TRH/TSH, ADH and MSH secretion. Moreover, some of paraneoplastic syndromes, that are associated with production of cytokines and growth factors by either tumor- or non malignant host microenvironment -cells, are briefly outlined.

KEY WORDS: Sindromi paraneoplastiche - Tumori - Chirurgia - Endocrinologia - Urologia.
Paraneoplastic syndromes - Tumours - Surgery - Endocrinology - Urology.

Premessa

La nota, estremamente sintetica tanto da risultare riduttiva della complessità dell'argomento, deriva dalla extrapolazione - con modalità di ricerca proprie del "pensiero nomade" e di elaborazione a tipo sincretistico - dalle varie sistematizzazioni della materia consegnate alla trattatistica oncologica-endocrinologica e dai contributi della letteratura, di quegli elementi conoscitivi che possono costituire motivo di particolare inte-

resse per l'urologo (1-10). Unico apporto personale di chi scrive è, pertanto, aver estratto nozioni originali da repertori disponibili ed averle riordinate secondo una scansione intesa a far emergere le implicanze dei tumori urogenitali in questo contesto patologico.

Tra le diverse sindromi paraneoplastiche assumono maggior rilevanza in urologia, per incidenza e singolarità di aspetti patogenetici e clinici, quelle correlate a produzione inappropriata (Tab. 1) di 5-HT (serotonina), peptidi ormonali (ACTH/CRH, PTHrp, TSH/TRH, ADH, MSH), fattori di crescita e citochine (TGF- α e - β , EGF, IGF-2, IL-1, IL-6).

Da questa analisi sono escluse *tout court* le condizioni paraneoplastiche sostenute sia da meccanismi immunomediati, per sviluppo di anticorpi antitumorali cross-reagenti con siti epitopici di tessuti normali, pre-

TABELLA 1 - PRODOTTI TUMORALI POTENZIALMENTE RESPONSABILI DI SINDROMI PARANEOPLASTICHE.

AMINE BIOGENE	5-HT	5-hydroxytryptamine (serotonin)	
ORMONI			
a) Polipeptidici	CRH	Corticotropin-releasing hormone	
	POMC	Pro-opiomelanocortin	
		e i suoi derivati bioattivi, per frammentazione molecolare:	
	β-LPH	(β-lipotrophin)	
	γ-LPH		
	β-endorphin		
	β-MSH	(β-melanocyte-stimulating hormone)	
	Big-ACTH	(Big-adrenocorticotropin hormone)	
	ACTH		
	α-MSH		
	CLIP	(corticotropin-like intermediate peptide)	
	γ3-MSH		
	γ1-MSH		
	GHRH	Growth hormone releasing hormone	
	GH	Growth hormone	
	C	Calcitonin	
	CGrp	Calcitonin gene-related peptide	
	PTHrp	Parathyroid hormone-related peptide	
	ADH	Anti-diuretic hormone	
	ANP	Atrial natriuretic peptide	
	TRH	Thyrotropin-releasing hormone	
b) Glicoproteici dimerici (costituiti da due subunità: α, comune a tutti gli ormoni glicoproteici ipofisari, e β, ormono-specifica)	FSH	Follicle-stimulating hormone	prodotti infrequentemente da tumori extraipofisari
	LH	Luteinizing hormone	
	TSH	Thyroid stimulating hormone	
	hCG	Human chorionic gonadotropin	prodotta da tumori trofoblastici, gonadici e extragonadici, nonché da tumori non trofoblastici (tumori ubiquitari a differenzia- zione neuroendocrina)
FATTORI DI CRESCITA	IGF-2	Insulin-like growth factor-2	
	TGF-α	Transforming growth factor-α	
	TGF-β	Transforming growth factor-β	
	FGF	Fibroblast growth factor	
	VEGF	Vascular endothelial growth factor	
	PDGF	Platelet-derived growth factor	
	EGF	Epithelial growth factor	

(mod. da C. Alberti, Urol Prat 2004; 3: 55-63)

valentemente nervosi, cutanei, vascolari, sia da espressione anormale del gene dell'eritropoietina, per attivazione dell'omologo fattore trascrizionale (hypoxia-inducible factor), piuttosto frequente nel carcinoma renale ed atta ad indurre policitemia-eritrocitosi (1-3, 11-13).

Sindrome da inappropriata produzione di serotonina

Indotta da anormale sintesi ed immissione in circolo di 5-idrossi-triptamina (5-HT), assieme ad altre sostanze bioattive (istamina, callicreina, bradichinina,

prostaglandine, neuropeptidi), da parte di tumori ubiquitari a differenziazione neuroendocrina, è affatto simile per aspetti clinici - crisi vasomotorie accessionali con chiazze di rossore cutaneo, broncospasmo e dispnea, iperperistaltismo intestinale con dolori crampiformi addominali e diarrea, scompenso cardiaco destro per stenosi fibrosa dell'ostio dell'arteria polmonare ed insufficienza tricuspide, disturbi uro-ostruttivi da fibrosi retroperitoneale - alla *sindrome da tumore carcinoide* a sede tipica (apparato gastro-enterico, polmone, timo). In ambito urogenitale, prevalente incidenza di neoplasie a differenziazione neuroendocrina, atte a sviluppare siffatta sindrome paraneoplastica, si realizza a carico della prostata mentre una loro minor frequenza è rilevabile in sede renale e vescicale (8, 9, 14-22). In ogni caso, la loro accentuata anaplasia è espressa non solo dalle connotazioni istologiche - quasi sempre tumori a piccole cellule - ma anche dall'imaturità di comportamento biochimico, risultandone, talora, incapacità ad elaborare, per difetto di decarbossilasi, la 5-HT dal 5-idrossi-triptofano (5-HTP), che viene abnormemente eliminato, come tale, nell'urina, in luogo dell'acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA), proprio del normale processo metabolico. Sia la sindrome clinica che i reperti di laboratorio - elevati valori sierici e piastinici di 5-HT e/o 5-HTP ed urinari di 5-HIAA o/e, talvolta, di 5-HTP - risultano accentuati quando il volume complessivo tumorale si venga ad ampliare a seguito della metastatizzazione, derivandone una maggior iniezione di sostanze bioattive.

L'imaging diagnostico (ecotomografia, tomografia computerizzata, risonanza magnetica) consente precisazioni di sede ed estensione del tumore primitivo e delle metastasi. La tomografia radioisotopica da emissione di positroni (PET) dello ^{11}C legato al 5-idrossi-triptofano (^{11}C -5-HTP), intrigante sotto il profilo teorico-speculativo per i riferimenti agli aspetti caratterizzanti il pattern biochimico del carcinoide, presenta limiti applicativi per difficoltà di rilevazione nelle zone d'interesse (tumore prostatico o vescicale e loro metastasi loco-regionali), a causa della considerevole radioattività urinaria, dovuta a prevalente clearance renale dello HTP e dei suoi metaboliti terminali; più vantaggiosa risulta, invece, tale indagine, per il rilievo e la caratterizzazione diagnostica delle localizzazioni carcinoidi metastatiche a distanza, segnatamente epatiche. Ai fini della stadiazione, utile anche la PET con ^{18}F -DOPA. Necessario il ricorso alla ecocardiografia per l'individuazione di CHD, *carcinoid heart disease*.

La gestione terapeutica è orientata, possibilmente, con i limiti imposti per il carcinoma prostatico a differenziazione neuroendocrina da stadi generalmente avanzati della malattia, alla radicalità chirurgica oncologica, non soltanto loco-regionale ma anche nei confronti di localizzazioni metastatiche a distanza (per

quelle epatiche, resezione, termoablazione, HIFU, chemioembolizzazione) al fine di perseguire, col *debulking* tumorale, almeno una giovole palliazione sintomatologica. Qualora le soluzioni chirurgiche non siano praticabili o risultino inefficaci, al controllo dei sintomi si provvede con impiego di farmaci atti a bloccare i mediatori biochimici della sindrome (paraclorofenilalanina, in grado di inibire la triptofano-idrossilasi e, pertanto, la sintesi di 5-HTP, precursore della 5-HT; ciproptadina e metiserigide, interferenti con i recettori serotoninergici) assieme ad analoghi somatostatinici ad azione prolungata (la somatostatina, di per sé, ha effetti immediati ma di brevissima durata), come octreotide, lanreotide, RC 160-vapreotide o SOM 230, dotati di spettro, più o meno ampio, di affinità per i diversi recettori somatostatinici. Il tetraazaciclo-dodecatetraacetato-octreotide, legato a ^{90}Y , β -emittente, trova impiego, quale radiofarmaco, nella terapia metabolica mirata delle neoplasie a differenziazione neuroendocrina con inappropriata produzione di 5-HT, gli effetti delle radiazioni ionizzanti sommandosi a quelli ormonali. La chemioterapia (streptozotocina, fluorouracile, ciclofosfamide, adriamicina, cis-platino, etoposide, ecc.), è attuata, con qualche significativo successo, pur considerata la potenziale nefro- e/o epatotossicità, quando il quadro clinico non risulti responsivo ai farmaci specificamente inibenti i mediatori chimici della sindrome. L'impiego di interferone- α ricombinante è gravato da alta incidenza di effetti collaterali (febbre, spossatezza, nausea, anoressia), che ne hanno deluso gli iniziali interessi terapeutici (1-5, 17).

Sindromi disendocrine da inappropriata produzione di peptidi a valenza ormonale

Sono correlate a produzione di peptidi ormonoattivi da parte di neoplasie sviluppatasi in organi fisiologicamente inadeguati a sintetizzarli. Meccanismi patogenetici di varia natura sono stati adottati per spiegare l'abnorme ormonopoiesi tumorale (1-4, 17, 23):

- assunzione di attitudini secretive ormonali, in popolazioni cellulari neoplastiche, da parte di precursori staminali - *cancer stem cells* -, per *attivazione*, mediata da fattori epigenetici, di specifici geni;
- ripristino della pluripotenzialità biochimico-peptidopoietica, a valenza ormonale, propria delle cellule embrionali di fasi iniziali dell'ontogenesi - *embryonic stem cells* -, risultante da un processo di *derepressione genica*, in oncotipi particolarmente sdifferenziati. Evidenze sperimentali suggeriscono, infatti, che l'abnorme sintesi ormonale possa essere correlata a regressione cel-

lulare fino a fasi precoci, paucidifferenziate, dell'embriogenesi con espressione dei fattori di trascrizione tipici dei primi stadi ontogenetici e riaffioramento di attività geniche represses; così, l'emergenza del fenotipo neuroendocrino, nel carcinoma polmonare a piccole cellule, presupporrebbe la riattivazione dell'omologo embrionale umano dello ASCL (*Achaete-Scute Complex-1*, *Drosophila melanogaster*) che, nel corso del normale sviluppo ontogenetico, viene represso da HES-1 (*Hairy Enhancer of Split-1*), fattore di trascrizione atto a guidare le cellule verso un fenotipo, morfologico e funzionale-biochimico, più differenziato (10, 14);

- rientro "in ciclo", con assunzione di capacità proliferativa ed espansione clonale, di cellule neuroendocrine organo-stanziali, segnatamente broncopulmonari e prostatiche, fino a costituire ammassi neoplastici estremamente sdifferenziati ad esclusiva cellularità neuroendocrina (*undifferentiated small cell-neuroendocrine subset*) (1-4, 20, 21, 25);
- acquisizione del fenotipo neuroendocrino da parte di cellule neoplastiche epiteliali per una sorta di "ibridazione" con cellule neuroendocrine organo-stanziali del gruppo APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*), donde espressione di un "oncotipo misto", epiteliale-neuroendocrino, atto a produrre sostanze ormonoattive. Per i tumori neuroendocrini della prostata, cellule particolarmente sdifferenziate con pattern morfofunzionale a tipo anofocrino - positività immunoistochimica per PSA, PAP e citocheratina associata ad espressione di cromogranina A ed enolasi neuronospecifica - sono proprie delle forme più aggressive (25-27). In un elegante modello sperimentale sviluppato per il carcinoma prostatico a differenziazione neuroendocrina, sono state recentemente riconosciute cellule staminali bivalenti, *bipotential stem cells*, co-esprimenti marker epiteliali, tra cui caratteristicamente la E-caderina, e neuroendocrini, segnatamente la sinaptofisina, assieme ai fattori di trascrizione citotipo-dipendenti, Foxa 1, per l'epiteliale, e Foxa 2, per il neuroendocrino (26).

Nella costituzione del fenotipo neuroendocrino, per la patologia neoplastica della prostata, interverrebbero pure *condizionamenti selettivi iatroindotti*, identificanti col trattamento androgeno-ablativo e/o antiandrogeno, la differenziazione neuroendocrina venendosi a sviluppare in parallelo con l'acquisizione dell'ormono-refrattarietà da parte delle cellule neoplastiche epiteliali per effetto della terapia androgeno-deprivativa. Inibitori non nucleosidici della retrotrascrittasi

endogena, tra cui la nevirapina, ripristinerebbero l'espressione dei geni per il recettore degli androgeni, riemergendo, così, un fenotipo neoplastico più differenziato, responsivo, nuovamente, all'azione antiproliferativa-proapoptotica degli antagonisti recettoriali degli androgeni.

Costituisce peculiarità della produzione inappropriata-ectopica di sostanze ormonoattive la completa disregolazione - *autonomia funzionale* - nei confronti dei meccanismi omeostatici di controllo, documentata pure dalla inefficacia, nelle sindromi disendocrine paraneoplastiche, dei test di stimolazione o soppressione ormonale (1-4, 7, 10).

Pur risultando sovente costituite da catene aminoacidiche anomale rispetto a quelle proprie degli ormoni "maturi" fisiologicamente increti, o, talora, configurandosi, rispetto a questi, come precursori macromolecolari a struttura complessa (esempio paradigmatico, il POMC), le sostanze ormonoattive increte ectopicamente ne sortiscono simili effetti negli organi-bersaglio; ciò consegue alla sovrapponibilità stereochimica di sequenze molecolari funzionalmente efficaci, pur in composti di differenti dimensioni molecolari, motivo per cui si realizzano affinità di legame per identici siti recettoriali. L'ormonopoiesi ectopica viene così a configurarsi come *fraudolenta* nei confronti di quella ortotopica, che progressivamente tende a ridursi.

Con maggior frequenza occorrono, specie per la patologia neoplastica urogenitale, le sindromi paraneoplastiche da produzione inappropriata di polipeptidi ormonoattivi (POMC/ACTH, ADH, PTHrp, TRH, ecc.) piuttosto che di glicoproteine dimeriche (LH, FSH, TSH, ecc) la cui produzione coinvolge meccanismi biochimici complessi (sintesi di subunità proteiche, glicosilazione, assemblaggio dimerico) raramente disponibili in sede extraipofisaria. Inoltre, per carenza, nelle neoplasie extrasurrenali, con l'eccezione dei linfomi, di enzimi citocromo P450-associati propri della steroidogenesi, risulta impossibile la produzione ectopica di ormoni steroidei e, conseguentemente, anche di adrenalina data la dipendenza catalizzatrice della catecol-N-metil-transferasi dai glicocorticoidi (4, 6, 10, 23).

Per motivi eterogenei (ormonogenesi ectopica ad andamento intermittente o non tale, per quantità, da indurre eclatanti quadri sintomatologici; inadeguata sensibilità clinica del medico o sua inattitudine a ricorrere a sincretismi culturali nel procedimento diagnostico) l'incidenza della patologia disendocrina paraneoplastica risulta sottostimata; si ritiene che costituisca circa un terzo delle sindromi paraneoplastiche globalmente considerate, che, a loro volta, sarebbero presenti nel 10% dei soggetti affetti da tumore in fase iniziale, fino a raggiungere il 50% dei casi in fase avanzata (1, 3, 5). Sviluppi conoscitivi recenti consentono, però, una miglior caratterizzazione delle varie espressioni sin-

dromiche, rendendone possibili puntuali correlazioni con gli specifici effetti dei diversi prodotti ormonoattivi tumorali. Assumono, così, significato probatorio di ognuna delle diverse disendocrinie paraneoplastiche, in presenza di elementi indiziari semeiologici, interessanti rilievi di ordine speculativo prima ancora che diagnostico:

- gradiente arterovenoso in ascesa (*arteriovenous step-up gradient*) di un determinato ormone in un organo, di per sé privo di attitudine ormono-cretiva, quando sia sede di patologia neoplastica, primitiva o metastatica;
- espressione di peptidi a valenza ormonale e/o di mRNA che ne guidano la sintesi, nel materiale biotico tumorale;
- attitudine ormonopoietica delle cellule, prelevate dal tumore e coltivate *in vitro*, o del tumore, *tout court*, trapiantato in animale da esperimento.

Sotto un profilo epicritico grossolano, la risoluzione del quadro sindromico disendocrino dopo trattamento radicale oncologico costituisce, assieme al successo terapeutico, la conferma di una sua dipendenza causale dagli increti del tumore. Le modificazioni dei valori dei marker ormonali tumorali sono consensuali con la risposta alla terapia, eventuali incrementi, nei pazienti trattati, indicando presenza di patologia tumorale residua occulta (2-4,10, 28).

Diagnostica dei tumori responsabili di disendocrinie paraneoplastiche

Alle indagini di laboratorio - dai rilievi ematochimici ai reperti di biologia molecolare, gli uni e gli altri correlati ai diversi fenotipi ormonopoietici - necessarie per una loro precisa definizione diagnostica, si affiancano, oggi, nell'offrire parametri semeiologici atti ad orientare almeno sulla natura neuroendocrina del tumore, tecniche di imaging funzionale-radioisotopico:

- scintigrafia recettoriale somatostatina, con octreotide-DTPA (pentetreotide), dotato di emivita più lunga della somatostatina, marcato con ^{111}In . Il significato clinico dell'indagine va al di là della diagnosi di natura tumorale, poiché dall'entità della captazione del radiofarmaco da parte della neoplasia, è possibile dedurre elementi predittivi circa la risposta all'impiego terapeutico dell'analogo somatostatino;
- PET con impiego di: ^{68}Ga -DOTA-octreotide, ^{11}C -5-idrossitriptofano, ^{18}F -diidrossifenilalanina (DOPA);
- immunoscintigrafia "three step" con anticorpi monoclonali anticromogranina-A biotinati, successivamente legati dall'avidina e, quindi, dalla ^{111}In -biotina;
- scintigrafia funzionale con ^{123}I o ^{131}I -MIBG

(metaradioiodobenzilguanidina, derivata dalla guanetidina, analogo strutturale catecolaminico): elettivamente indicata per i tumori neuroendocrini a derivazione dalla cresta neurale, segnatamente per i feocromocitomi surrenali ed extrasurrenali, risulta pressoché anodina per i tumori non catecolaminopoietici responsabili di sindromi paraneoplastiche;

- tecniche multimodali di *fusion* o *hybrid imaging*, per associare il reperto biochimico-funzionale (PET, SPECT) a quello morfologico (TC), recentemente estese anche alla RM (PET/RM; SPECT/RM).

Pure l'approccio chirurgico, con finalità curative o meramente esplorative, può essere guidato da traccianti radioattivi specifici per i tumori neuroendocrini (per es., ^{111}In -pentetreotide), secondo criteri di *radioguided surgery* ampiamente adottati in chirurgia oncologica.

Ecotomografia, talvolta perendoscopica o intraoperatoria, risonanza magnetica o tomografia computerizzata, pur non dotate di valenza diagnostica circa la natura del tumore, ne offrono precisi rilievi di sede ed estensione con la possibilità di prelievi biotici mirati. Esami di imaging, assieme alle indagini di laboratorio (test funzionali di stimolazione o soppressione ormonale), permettono anche di escludere una patologia iperplastica o neoplastica primitiva delle ghiandole endocrine. Così, nella diagnosi differenziale delle sindromi ipercalcemiche, onde escludere l'iperparatiroidismo primario, si ricorre alla SPECT (*single photon emission computerized tomography*) con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestaMIBI (metossi-isobutil-isonitrile) o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmina oppure ^{201}Tl ; negli ipercorticismi, il sospetto di neoplasia primitiva dell'ipofisi può essere risolto con tomografia computerizzata o/è risonanza magnetica diencefalo- ipofisaria mentre l'iperglicocorticismo primario può essere escluso sulla base dei reperti della scintigrafia con ^{131}I -metil-19-norcolesterolo (29-33).

Sindrome da inappropriata produzione di ACTH e/o CRH

Suggerita dalla sintomatologia di una donna affetta da tumore broncogeno, la prima descrizione di tale sindrome si deve, nel 1928, a Brown (34), precedendo, di quattro anni, l'identificazione, da parte di Cushing, della sindrome eponimica di origine surrenale. L'incremento dei rilievi di ipercorticismo paraneoplastico, da allora progressivamente riscontrato (l'incidenza è pari al 40% circa di tutte le forme di ipercorticismo), è attribuibile, per un verso, alla più lunga sopravvivenza dei soggetti affetti da tumore date terapie più efficaci, cui consegue maggior probabilità di emergenza delle attitudini ormonopoietiche neoplastiche, e, per altro lato, alla disponibilità di mezzi diagnostici sempre più potenti. Responsabili di tale sindrome

sono, soprattutto, i carcinomi polmonari a piccole cellule (*oat cell lung carcinoma*) e, in misura decrescente, tumori carcinoidi ubiquitari nonché neoplasie prostatiche ed uroteliali particolarmente sdifferenziate (2, 3, 20, 21, 34-40).

L'emergenza di ipercorticossurrenalismo paraneoplastico può risultare, per distinti meccanismi patogenetici convergenti però nell'indurre ipercrezione di glicocorticoidi, da condizioni eterogenee di inappropriata ormonopoesi tumorale: increzione ectopica di CRH (Tab. 1), cui consegue iperplasia ipofisaria corticotropa (produzione abnorme di ACTH), oppure, per altro verso, di POMC, pro-opiomelanocortina, grosso polipeptide (PM = 31 kDa), da cui derivano, sequenzialmente, per scissione, pro-ACTH (o "big ACTH", PM = 22 kDa), bioattivo, in grado di sostenere, di per sé, il quadro biomichimo o clinico (35-38) della malattia di Cushing, e, quindi, ACTH 1-39.

Mentre concentrazioni ematiche molto elevate di ACTH (200÷10000 pg/mL, in condizioni basali), senza significativo decremento dopo somministrazione di desametasone ad alto dosaggio (8 mg, *midnight-suppression test*), sono tipiche della sindrome di Cushing paraneoplastica, nella malattia di Cushing propriamente ipofisaria, invece, l'ACTH-emia di base si discosta poco dal range di norma (≤ 60 pg/mL) e risente del feed-back negativo correlato al test soppressivo ormonale. Autonomia funzionale, dunque, della sindrome paraneoplastica, del tutto svincolata dal controllo ipotalamico, rilevabile pure dall'insensibilità al test stimolativo con CRH, inadeguato nell'incrementare l'ACTH-emia, al sampling del seno petroso inferiore, nel sangue refluo dall'ipofisi, diversamente da quanto avviene nella malattia di Cushing (2, 10, 38-40). Differenziano la sindrome paraneoplastica da quella, primitivamente surrenale, di Cushing, i bassi valori ematici, in quest'ultima, di ACTH e CRH, a causa della soppressione funzionale ipofisaria indotta, in feed-back, dall'elevata cortisolemia. Inoltre, il metirapone, atto a bloccare la sintesi di cortisolo per inibizione competitiva della 11- β -idrossilasi-, e a determinare, pertanto, incremento, per feed-back compensativo, dell'ACTH-emia nella sindrome di Cushing propriamente detta - è del tutto inefficace, in tal senso, nella sindrome paraneoplastica. Risulta, poi, caratterizzante quest'ultima, il rilievo di elevata concentrazione ematica di CLIP, *corticotropin-like intermediate lobe polypeptide* (sequenza 18-39 dello ACTH), in quanto la sua produzione, per ulteriore scissione dell'ACTH, si attua soltanto nei tumori extraipofisari (4, 10, 36-40).

L'ipercorticossurrenalismo paraneoplastico può presentarsi con gli aspetti clinici conclamati dell'iperglicocorticismo proprio della sindrome di Cushing (obesità di tipo centrale, diabete, riduzione della massa muscolare, osteoporosi, ecc.) oppure, in modo meno eclatan-

te (ipertensione arteriosa, ipokaliemia, alcalosi metabolica), per prevalente ipermineralcorticismo risultante da produzione di corticoglomerulotropina da parte del tumore. Raro l'irsutismo mentre l'increzione ectopica di MSH può essere in grado di indurre intensa pigmentazione scura cutanea (1-3, 7, 36, 40).

Il trattamento risolutivo della sindrome paraneoplastica da CRH/ACTH si identifica con l'ablazione del tumore ormonosecerno. La presenza di metastasi non controindica, di per sé, il *debulking* tumorale diretto alla attenuazione dei sintomi; allo stesso scopo sono finalizzate chemio- e radioterapia. Quando, con queste risorse terapeutiche, non si consegue il controllo dei sintomi, si ricorre a trattamento con inibitori della steroidogenesi (aminoglutetimide, mitotane-DDD, chetoconazolo, metirapone, ecc.), steroido-antagonisti (mifepristone), analoghi somatostatinici (octreotide, lanreotide, SOM230, ecc.). La refrattarietà alla terapia farmacologica corticoinibitoria rende necessaria la surrenectomia bilaterale con l'adozione tempestiva di trattamento sostitutivo corticosteroido (1, 3, 40-45).

Sindrome da inappropriata produzione di PTHrp

L'ipercalcemia associata a patologia tumorale maligna (*malignancy-associated humoral hypercalcemia*, MHH) è riferibile a diffuso riassorbimento osseo, pur in assenza di metastasi scheletriche, causato da inappropriata elaborazione e dismissione in circolo di PTHrp, *PTH-related protein*, da parte di neoplasie ubiquitarie a differenziazione neuroendocrina, prevalentemente, però, a sede polmonare (*oat cell carcinoma*), cefalo-cervicale (tumori epidermoidi-squamosi), renale, mammaria, ovarica, vescicale (2-4, 46, 47). Correlazioni patogenetiche con un increto ormonale simile, per effetti, al PTH (*humoral hypercalcemia of malignancy factor*), erano già state prospettate da Albright (1941), autore della prima descrizione della sindrome (48). Strutturalmente omologo al PTH 1-84 - peptide ormonale "maturo" composto da 84 aminoacidi e con peso molecolare di 9.6 kDa - per 8 dei primi 13 aminoacidi della porzione N-terminale, il PTHrp, che ne è progenitore polipeptidico costituito da 141 aminoacidi e con peso molecolare di 16 kDa, ne induce identici effetti su osteoclasti e cellule tubulari renali, causando, con la mediazione dell'adenilciclastasi (sintesi di cAMP), riassorbimento osseo del calcio e sua riassunzione in circolo da parte del rene a fronte di un incremento della dismissione urinaria del fosforo. Diversamente dal PTH, il PTHrp non promuove sintesi renale di 1,25-diidrossivitamina D (calcitriolo), i cui valori plasmatici risultano non elevati, a differenza di quanto avviene nell'iperparatiroidismo primario, né assorbimento intestinale del calcio (2, 10).

Per i tumori a differenziazione neuroendocrina,

l'attitudine a produrre PTHrp è riferibile ad attivazione della cascata trasduttiva Ras-MAPK, *mitogen-activated protein-kinase*, fino all'espressione nucleare di L-myc, fattore trascrizionale originariamente individuato proprio nell'oat-cell carcinoma polmonare (10, 49, 50). Similmente al PTH, il PTHrp induce effetti osteoclastici, determinando, a livello degli osteoblasti, sia l'espressione di RANKL, *receptor activator of NF-kB ligand*, in grado di attivare la maturazione dei macrofagi in osteoclasti, sia il blocco della produzione di osteoprotegerina, recettore solubile del RANKL, nei cui confronti si comporta come "decoy receptor" ("tranello recettoriale"), venendone ad impedire lo stimolo, in senso osteoclastogeno, sui macrofagi (51). Data l'attitudine del PTHrp ad impegnare competitivamente gli stessi siti recettoriali, ossei e tubulo-renali, del PTH, ed a causa della risultante ipercalcemia, le paratiroidi divengono ipofunzionanti con conseguente decremento della PTH-emia, la produzione aberrante di PTHrp configurandosi, nei confronti di quella ortotopica-paratiroidea di PTH, come *ormonopoesi fraudolenta* (2-4, 6, 7, 52, 53).

Altri fattori circolanti - citochine, quali IL-1, IL-6, TNF- α , e fattori di crescita, quali TGF- α e - β , PDGF-prodotti dalle cellule tumorali nonché da monociti e macrofagi del microambiente ospitante (*tumour- and host-derived factors*) concorrono al riassorbimento osseo con meccanismi diretti oppure mediati dalle prostaglandine-E, derivandone incremento del turnover calcico (2, 3). Il FGF23 è, invece, atto a determinare perdita renale di fosfati (dove ipofosfatemia), ridotta sintesi di calcitriolo ed osteomalacia, senza apprezzabile aumento della calcemia (54).

L'iperparatiroidismo paraneoplastico ha connotazioni umorali pressoché sovrapponibili a quelle dell'iperparatiroidismo primario: ipercalcemia, ipofosforemia, iperfosfatemia, incremento del cAMP urinario, ipocloremia, alcalosi metabolica. Se ne differenzia, invece, per l'elevata PTHrp-emia, a fronte di ridotta o indeterminabile PTH-emia (inferiore a 2 pmol/L, cioè 20 pg/mL), e per i bassi valori sierici di calcitriolo.

Costituisce condizione singolare per il carcinoma della prostata a differenziazione neuroendocrina, con produzione di PTHrp, la pressoché costante assenza di ipercalcemia (talvolta, anzi, con ridotti valori calcemici, donde insorgenza di sindrome da ipocalcemia), riferibile, da un lato, al massivo richiamo di calcio ematico nei focolai metastatici, caratterizzati da intensa attività osteoplastica-mineralizzante (*bone hunger syndrome*), sotto influenza, in particolare, dell'endotelina-1 (ET-1, prodotta dalle cellule neoplastiche prostatiche, si fissa a specifici recettori ET_A degli osteoblasti attivando la sintesi di proteine della matrice ossea e la sua mineralizzazione) e, per altro lato, all'inattivazione del PTHrp da parte del PSA, proteasi in grado di indurne

il clivaggio enzimatico in un segmento molecolare a dominio funzionale PTH-simile (55, 57). In tale evenienza, la PTH-emia può risultare elevata, per insorgenza di iperparatiroidismo secondario all'ipocalcemia imputabile all'intensa attività mineralizzante ossea. Meno convincente la spiegazione di abbassamento dei valori calcemici sotto influenza di calcitonina e CGrp (Tab. 1), prodotti dai tumori prostatici a differenziazione neuroendocrina.

Astraendo da tale circostanza, l'iperparatiroidismo paraneoplastico si presenta con la sindrome propria dell'ipercalcemia: da espressioni cliniche sfumate quali astenia, cefalea, prurito, apatia, nausea, a segni meglio caratterizzanti come bradicardia, ileo paralitico, vomito, poliuria, polidipsia, fino a sintomi d'allarme, configuranti un'urgenza oncologica, quali stato confusionale-letargico o addirittura comatoso quando i livelli calcemici superino 3.5 mmol/L (12 mg/dL); shock e morte conseguono a valori di Ca²⁺ sierico eccedenti 18 mg/dL (1-5, 58).

La rimozione del tumore, responsabile della sindrome, secondo criteri di radicalità onco-chirurgica, ne comporta la risoluzione (45); così può avvenire a seguito di terapia radiante (radioterapia 3D-conformazionale o a modulazione d'intensità; adroterapia con neutroni, protoni, ioni) o/e chemioterapia antiblastica, se efficaci sotto il profilo oncologico. In caso di irrealizzabilità o/e insuccesso di tali misure terapeutiche, l'iperparatiroidismo paraneoplastico, escluse le condizioni sindromiche severe, non sempre necessita di particolare trattamento farmacologico; feed-back omeostatici-fisiologici (incremento della secrezione tiroidea-midollare di calcitonina, atta ad attenuare il riassorbimento calcico osseo), assieme ad una adeguata idratazione al fine di correggere l'ipovolemia, sono sufficienti, in molti casi, a ricondurre la calcemia entro limiti poco discordanti da quelli normali (8.5 ÷ 10.6 mg/dL pari a 2.12 ÷ 2.75 mmol/L). Deve essere sospeso, se in atto, trattamento con tiazidici, farmaci in grado di favorire il riassorbimento renale del calcio oltre che promuovere la diuresi.

Quando, con questi accorgimenti, l'ipercalcemia non si modifichi significativamente, si ricorre a farmaci interferenti con l'attività osteoclastica: tra questi, i bisfosfonati (zoledronato, pamidronato, ibandronato, strutturalmente analoghi dei pirofosfati endogeni), adottando cautele di dosaggio, specie nei trattamenti prolungati, per la possibile insorgenza di osteonecrosi mascellare, mediata da condizioni ischemiche ossee indotte dai loro effetti anti-angiogenetici (59, 60). Condizioni sindromiche gravi, sostenute da valori calcemici persistentemente elevati (calcemia superiore a 3.5 mmol/L o 12.5 mg/dL), malgrado i provvedimenti sopra accennati, richiedono, in aggiunta ai bisfosfonati, iperidratazione parenterale (150 ÷ 250 ml soluzione fi-

siologica/ora) con monitoraggio della funzione cardiaca e renale, eventualmente associando diuretici dell'ansa (furosemide) che favoriscono la dismissione tubulare del calcio, col rischio, però, di indurre deplezione volumica, nonché impiego di calcitonina (4÷8 U/kg peso corporeo, per via i.m., s.c., due volte/die) (1-3,5). Il ricorso al nitrato di gallio è da riservare, considerata la nefrotossicità, a casi estremi di riassorbimento osseo. La mitramicina (plicamicina) determina rapida ma fugace deflessione dei valori calcemici, pur se molto elevati, col rischio, però, di rebound ipercalcemici gravi; peraltro, la sua notevole epato-nefrotossicità impone una condotta terapeutica di estrema cautela, intervallando le somministrazioni di almeno tre giorni e sconsigliandone l'uso a lungo termine. Per la MHH refrattaria a idratazione, bisfosfonati e calcitonina, sono stati proposti l'impiego di EDTA (etilen-diamino-tetracetato), chelante del calcio, e, per concentrazioni calcemiche molto elevate, l'emodialisi (4, 10, 58). Da studi controllati sembra emergere una certa efficacia anti-osteoclastica da parte sia dell'osteoprotegerina, ottenuta mediante DNA ricombinante, sia degli anticorpi anti-PTHrp (58, 61).

Sindrome da inappropriata produzione di TSH/TRH

L'ipertiroidismo paraneoplastico consegue a produzione aberrante di TSH (Tab. 1) da parte di neoplasie di natura trofoblastica (coriocarcinoma, mola vescicolare, carcinoma embrionale testicolare) oppure, più infrequentemente, di TRH da parte di carcinomi polmonari e prostatici a piccole cellule o melanomi (2, 19, 20).

I sintomi sono quelli propri dell'ipertiroidismo (sudorazione, tachicardia, tremori, incremento termico per aumentato metabolismo basale), per quanto più sfumati rispetto a quelli della malattia di Graves o dell'adenoma tossico. Risultano diagnostici i reperti di laboratorio (incremento della triiodotironina, tetraiodotironina o tiroxina, e del TSH o del TRH; ipercaptazione tiroidea del radioiodio non sopprimibile con somministrazione di ormone tiroideo, a riprova dell'autonomia biochimico-funzionale del tumore) a fronte dell'assenza, in risonanza magnetica e/o tomografia computerizzata, di tumore primitivo diencefalo-ipofisario e, in ecotomografia e/o scintigrafia tiroidea, di patologia neoplastica tiroidea (3, 7, 10, 44, 62, 63).

Condizioni, peraltro infrequenti, di tireotossicosi paraneoplastica possono conseguire a livelli ematici elevati di hCG (Tab. 1), potendo questo ormone cross-reagire con i recettori tiroidei del TSH, data la sovrapposibilità stereochimica della catena α dei due dimeri glicoproteici (2, 10, 64, 65). Per sequenze strutturali diverse della catena β , i due ormoni hCG e TSH sono, invece, differenziati agevolmente in immunoistochimica ed *immunoassay* plasmatico.

Come per altre sindromi paraneoplastiche, il trattamento elettivo consiste nell'ablazione del tumore responsabile della secrezione ectopica di TSH/TRH secondo i principi propri della radicalità oncochirurgica. Se irrealizzabile, si procede a radioterapia e/o chemioterapia (adriamicina, methotrexate) entro i limiti di efficacia, almeno palliativa, consentiti dalla sensibilità tumorale a questi provvedimenti.

Sindrome da inappropriata produzione di ADH (SIADH)

Del tutto elusiva del controllo dei meccanismi omeostatici - feed-back correlati a osmolalità plasmatica, natriemia, sensori barorecettori - l'inappropriata secrezione di ADH (arginina-vasopressina, peso molecolare di 1 kDa) e neurofisine -1 e -2, prodotti, per scissione, dal precursore ormonale proressosifina (peso molecolare di 20 kDa), è realizzata da neoplasie a differenziazione neuroendocrina di organi diversi; in ambito urogenitale, tumore carcinomatoide o a piccole cellule a sede prostatica, vescicale, ureterale.

Il quadro clinico estremamente polimorfo (sindrome di Schwartz-Bartter) è mediato da alterazioni idrosaline sistemiche: decremento della osmolalità plasmatica (valori normali = 290 mOsm/kg di acqua) e della natriemia (valori normali = 136 ÷ 145 mEq/L) a fronte di speculare incremento della osmolalità urinaria e della natriuria; può variare da astenia, nausea, vomito, cefalea, per iponatriemia moderata (Na^+ sierico superiore a 120 mEq/L), fino a presentarsi, per accentuata iponatriemia (Na^+ sierico sotto 120 mEq/L), con convulsioni pseudoepilettriche, crampi muscolari, confusione mentale e coma, realizzanti la sintomatologia da intossicazione d'acqua. La morte per iponatriemia sopravviene quando le concentrazioni sieriche di sodio siano inferiori a 110 mEq/L. Nonostante l'iponatriemia, nella SIADH l'ipersecrezione di fattore natriuretico atriale, indotta dall'ipervolemia, accentua la natriuria venendo inibito il riassorbimento tubulare sodico aldosterone-dipendente (2, 3, 66-70). La diagnosi differenziale della SIADH si pone con sindromi iponatriemiche d'altra natura, in particolare con quelle indotte da farmaci (tiazidici, clorpropamide, triciclici, vincristina, cis-platino, ecc.). La terapia risolutiva si identifica con l'ablazione del tumore ormonopoietico; se inattuabile, si procede a trattamento palliativo-patogenetico tramite restrizione dell'apporto liquido (0.5 ÷ 1 L/die), ripristino della normale natriemia mediante soluzione salina ipertonica, promozione della diuresi con impiego di urea, atta ad indurre iperdiuresi soltanto osmotica in modo da consentire una normale idratazione. Il trattamento con demeclociclina (600 ÷ 1200 mg/die), antibiotico tetraciclinico bloccante la sintesi di cAMP, ADH-dipendente, a livello del tubulo distale e, quindi, atto ad indurre diabete insipido renale (re-

versibile), pur se speculativamente interessante per le precise interferenze con lo ADH, è gravato da epatotossicità. La ricerca farmacologica è impegnata nello studio di antagonisti recettoriali dello ADH meglio tollerati (vaptani). I cortisonici (in particolare, fluorocortisone) correggono solo parzialmente l'iponatriemia, col rischio, inoltre, di determinare scompenso cardiaco congestizio (2, 3, 7, 66-70).

Sindromi da abnorme produzione di fattori di crescita e citochine

Fattori di crescita (TGF- α e - β , PDGF, IGF-2, FGF23, ecc.) e citochine (IL-1, IL-6, TNF- α o cacesina, ecc.) prodotti dalle cellule neoplastiche e/o da quelle immunocompetenti del microambiente ospitante il tumore (Tab. 1), sono responsabili, singolarmente o in varia combinazione tra loro nonché in associazione con i prodotti dell'ormonopoesi ectopica, dell'insorgenza di sindromi paraneoplastiche. Tra queste, particolarmente eclatante per le appariscenti espressioni cutanee, l'*acanthosis nigricans*, estriscantesi con formazioni verrucoidi-papillomatose bruno-scure distribuite, solitamente, in modo bilaterale-simmetrico, in regione crurale, ano-genitale, mammaria, cervicale, e correlata a produzione abnorme di fattori di crescita, TGF- α e EGF, assieme ad un peptide con valenze ormonali proprie dello MSH; le formazioni verrucoidi-papillomatose, sviluppatasi per effetto del TGF- α e EGF, fungono da substrato anatomico del deposito di melanina sintetizzata nei melanociti a seguito della interazione tra MSH ed un loro specifico recettore, il *melanocortin-1-receptor* (1-3, 7, 62, 63, 71, 72).

Fascite, processo connettivico dei perimisi fasciali, *pannicolite*, patologia fibrosa del pannicolo sottocutaneo, *fibrosi* di tessuti molli ubiquitari, possono configurarsi, in soggetti affetti da tumori maligni, come manifestazioni paraneoplastiche, mediate da fattori di crescita e citochine (FGF, TGF- α e - β , VEGF, PDGF, bradichinina, calcitreina), assieme, talvolta, a 5-HT (fibrosi retroperitoneale nella sindrome da tumore carcinoidale tipico e nelle neoplasie a differenziazione neuroendocrina simil-carcinoide), in grado, gli uni e le altre, di attivare la sintesi di varie componenti della matrice extracellulare (72-75).

La *sindrome paraneoplastica da ipoglicemia*, associata a tumori extrainsulari e, quindi, non correlata alla secrezione insulinica, descritta per la prima volta da Doege (1930) e successivamente meglio definita da Axelrod e Ron (1988), è riferibile ad abnorme produzione di IGF-2 da parte di tumori di grosse dimensioni, prevalentemente toracomediastinici o retroperitoneali (fibrosarcomi, soprattutto, ma anche neoplasie renali e surrenali) (76, 77). L'immunoistochimica tumorale fa

rilevare sovraespressione di mRNA dello IGF-2 e, talora, del suo precursore, il "big IGF-2". Ne conseguono elevati livelli sierici di IGF-2 (talvolta, anche, di "big IGF-2"), a fronte di decremento di quelli dell'insulina e del GH, mentre si sviluppa intensa attività recettoriale simil-insulinica negli organi-bersaglio (fegato, muscolo, ecc.). Quando non siano realizzabili soluzioni onco-chirurgiche con intenti di radicalità, il controllo farmacologico della sindrome viene attuato con somministrazione di glucosio, glucagone, GH, analoghi somatostatinici (octreotide, lanreotide, SOM 230), nonché con radio- e/o chemioterapia (2, 3, 7, 77-79).

Conclusioni

La differenziazione neuroendocrina di neoplasie ubiquitarie, segnatamente a sede urogenitale, può comportare lo sviluppo di *isotipi similcarcinoidi* in ammassi neoplastici "puri" o in cluster dispersi in un contesto adenocarcinoso; ne derivano condizioni paraneoplastiche riconducibili alla sindrome da tumore carcinoidale a sede tipica (apparato gastroenterico, polmone, timo) (8, 15-22).

La fisionomia nosologica delle varie sindromi paraneoplastiche *disendocrine-dismetaboliche*, pur a fronte della varietà di tumori atti a determinarle, è coerentemente correlata alla specificità di effetti delle sostanze ormono-attive inappropriatamente secrete. Sempre, comunque, risultano caratterizzanti tali sindromi sia l'autonomia funzionale rispetto ai meccanismi omeostatici fisiologici sia la fraudolenza dell'ormonopoesi ectopica nei confronti della secrezione ormonale ortotopica (1-4, 7, 10). Occorre, talora, che l'esordio di una sindrome disendocrina, nell'assenza accertata di una patologia primitiva delle ghiandole endocrine, possa avere significato indiziario di un tumore a sede primitiva ignota, *unknown primary tumor*, e, quindi, ne possa guidare l'identificazione (80, 81).

Oltre che alle cellule neoplastiche, anche all'eterogenea popolazione di cellule del *microambiente tumorale* (monociti, macrofagi, fibroblasti, cellule linfoidi), sono riconosciute attitudini ad elaborare fattori di crescita e citochine in grado di indurre sindromi paraneoplastiche (ipoglicemia da IGF-2, *acanthosis nigricans*, sub-set maligno della fibrosi retroperitoneale, ecc.) e, talvolta, potenziare gli effetti di increti ormonali aberranti (nell'iperparatiroidismo paraneoplastico, per esempio, il riassorbimento osseo, prevalentemente dovuto al PTHrp, è favorito anche da fattori di crescita ed interleuchine, prodotti da cellule del microambiente, soprattutto monociti e macrofagi) (2, 3, 7, 71-75, 82-84).

In un contesto diagnostico sovente difficile per complessità di intrecci patogenetici e profili sintomatologici

ci, affiora, del medico cui difetti la selettività di rifornimento casistico propria dello specialista oncologo o endocrinologo, la perspicacia clinica, alimentata dalla cultura e dall'attitudine a sincretismi semeiologici.

Data la capacità dei prodotti neuroendocrini di influenzare, pur con valenze diverse, la cinetica cellulare neoplastica - la somatostatina, *growth hormone release-inhibiting factor*, tramite blocco della produzione epatica e stromale, GH-mediata, di IGF-1, configurandosi come agente antiproliferativo-proapoptotico, a fronte degli effetti promitotici-antiapoptotici di bombesina e serotonina - l'impiego di analoghi somatostatinici (octreotide, lanreotide, vapreotide, SOM 230), assieme agli antagonisti della bombesina e serotonina, può affiancarsi, nelle sindromi paraneoplastiche disendocrine, alla chemioterapia antitumorale convenzionale o ai trattamenti con preciso target biomolecolare (inibitori tirosinocinasici o multichinasici; bloccanti mTOR, *mammalian target of rapamycin*; anticorpi monoclonali nei confronti dei fattori di crescita o dei loro recettori; etc) (85, 86). D'altro canto, la "bioterapia"

con analoghi somatostatinici, nell'ambito della patologia tumorale neuroendocrina, risulta pure efficace nel controllo dei sintomi dovuti a ipersecrezione di ormoni e/o amine biogene. Inoltre, sulla base dei reperti della scintigrafia recettoriale somatostatinica, tali farmaci, legati a isotopi radioattivi (⁹⁰Y-DOTA-octreotide, ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate, ecc) trovano impiego nella PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*, "mirata" su volume tumorale complessivo (tumore primitivo e metastasi), i loro effetti antitumorali sommandosi sinergicamente a quelli delle radiazioni ionizzanti (87-89).

Acquisizioni conoscitive ormai consolidate circa la capacità ormonopoietica di tumori ubiquitari a differenziazione neuroendocrina, propongono, in parecchi casi, soluzioni terapeutiche discordanti dagli indirizzi classici della chirurgia oncologica, suggerendo, al fine di eliminare, in tutto o in parte, la fonte di abnormi sostanze bioattive, il ricorso alla chirurgia citoreducente o *debulking* tumorale, anche quando siano superati i limiti, paradigmaticamente assunti, per interventi radicali.

Bibliografia

1. Arnold SM, Lowy AM, Patchell R, Foon KA. Paraneoplastic syndromes. In: De Vita VT jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer, principles and practice in oncology*. 7th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005; 2519-26.
2. Macaulay VM, Smith JE. Paraneoplastic syndromes. In: Peckham M, Pinedo HM, Veronesi U (eds). *Oxford textbook of oncology*. University Press, Oxford 1995; 2228-53.
3. Robustelli della Cuna G. Sindromi paraneoplastiche. In: Bonadonna G, Robustelli della Cuna G, Valagussa P (eds). *Medicina Oncologica*. 8a ed. Elsevier-Masson, Milano 2007; 1635-58.
4. Strewler GJ. Umoral manifestations of malignancy. In: Wilson JD, Forster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds). *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. Saunders Company, Philadelphia 1998; 1693-710.
5. Palmieri G, Pepe S, Contegiacomo A. Le emergenze in oncologia e le terapie di supporto. In: Bianco AR (ed). *Manuale di oncologia clinica*. 4a ed. McGraw-Hill, Milano 2007; 99-104.
6. Kadousek R, Tichy T. Pathology of paraneoplastic syndromes. *Cesk Pathol* 2000; 36: 116-22.
7. Hall TC. Paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997;24: 269-76.
8. Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Prostate* 1999;139:135-41.
9. de Kernion JB, Lowitz B, Casciato D. Urinary tract cancers. In: Casciato D, Lowitz B (eds). *Manual of clinical oncology*. Little Brown Co. Boston 1998:198-219.
10. Cagel RF. Manifestazioni endocrine dei tumori: secrezione ormonale ectopica. In: Goldman L, Bennet JC (eds). *Cecil textbook of Medicine*. Saunders Co. Philadelphia, 2000. Trad. It. a cura di G. Gasbarrini, Verduci Ed. Roma, 2001; 1148-52.
11. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 732-7.
12. Tschernatsch M, Gross O, Kneifel N et al. Autoantibodies against glial antigens in paraneoplastic neurological diseases. *Ann Ny Acad Sci* 2007;1107:104-10.
13. Wiesener MS, Münchenhagen P, Gläser M et al. Erythropoietin gene expression in renal carcinoma is considerably more frequent than paraneoplastic polycythemia. *Int J Cancer* 2007; 121: 2434-42.
14. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340:858-68.
15. Almagro VA, Tieu TM, Remeniuk E et al. Argiophilic carcinoid-like prostatic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:916-20.
16. Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine cells of the prostate and neuroendocrine differentiation in prostate carcinoma. *Urology* 1998; 51:121-4.
17. Frajese GV, Fraiese G. La prostata come organo endocrino recettivo e secretivo. In: Andreoli M (ed). *Manuale medico di endocrinologia e metabolismo*. Il Pensiero scientifico Editore, Roma 2000: 501-10.
18. Slater D. Carcinoid tumor of the prostate associated with inappropriate ACTH secretion. *Br J Urol* 1985;57: 591-2.
19. Oesterling JE, Hauzeur CG, Farrow GM. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: a clinical pathological and immunohistochemical study of 27 cases. *J Urol* 1992;147:804-7.
20. Tagawa ST, Hamid O, Skinner E, Kumar P. Uncommon cancers of the prostate. In: Raghavan D, Breker ML, Johnson DH, Meropol NJ, Moots PL, Rose PG (eds). *Textbook of uncommon cancer*. 3th ed. Wiley and Sons, Ltd. Chichester-West Sussex, 2006:38-61.
21. Siefker-Radtke AO, Czerniak BA, Dinney CP, Millikan RE. Uncommon cancers of the bladder. In: Raghavan D, Breker

- ML, Johnson DH, Meropol NJ, Moots PL, Rose PG (eds). Textbook of uncommon cancer. 3th ed. Wiley and Sons, Ltd. Chichester-West Sussex 2006:18-26.
22. Tash J, Reuter V, Russo P. Metastatic carcinoid tumor of the prostate. *J Urol* 2002;167:2526-7.
 23. Gkonos PJ, Krongrad A, Roos BA. Neuroendocrine peptides in the prostate. *Urol Res* 1995;23:81-7.
 24. Borges M, Linnoila RI, van der Velde HJK et al. An achaete-scute omologue essential for neuroendocrine differentiation in the lung. *Nature* 1997;386: 852-5.
 25. Helpap BB, Kollerman J, Ochler U. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: histogenesis, biology, clinical relevance and future therapeutic perspectives. *Urol Int* 1999;62:133-8.
 26. Chiaverotti T, Couto SS, Donjacour A et al. Dissociation of epithelial and neuroendocrine carcinoma lineages in the transgenic adenocarcinoma of mouse prostate model of prostate cancer. *Am J Pathol* 2008;172:236-46.
 27. Vanleenders GJ, Schalken JA. Stem cell differentiation within human prostate epithelium: implications for prostate carcinogenesis. *BJU Int* 2001;88 (suppl 2):435-42.
 28. Lau JH, Drake W, Matson M. The current role of venous sampling in the localization of endocrine disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:555-70.
 29. Biering H, Pirlich M, Bauditz J et al. PET-scan in occult ectopic ACTH syndrome: a useful tool? *Clin Endocrinol* 2003;59:404-5.
 30. Adams S, Baum RP, Hertel A et al. Intraoperative γ -probe detection of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 1998; 30: 1155-60.
 31. Spieth ME, Lin G, Nguyen TT. Diagnosis and treatment small-cell carcinoma of prostatic origin. *Clin Nucl Med* 2002;27:11-7.
 32. Linke R, Volty R. FDG-PET in paraneoplastic syndromes. *Rec Results Cancer Res* 2008;170:203-11.
 33. Rutherford GC, Dineen RA, O'Connor A. Imaging in the investigation of paraneoplastic syndromes. *Clin Radiol* 2007;62:1021-35.
 34. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome: diabetes of bearded woman. *Lancet* 1928;2:1022.
 35. Newell-Price J. Proopiomelanocortin gene expression and DNA methylation: implications for Cushing's syndrome and beyond. *J Endocrinol* 2003;177:365-72.
 36. Formento AE, Hernandez M. Paraneoplastic Cushing's syndrome. *An Med Intern* 2003;20:388-9.
 37. Hale AC, Besser GM, Rees LH. Characterization of proopiomelanocortin-derived peptides in pituitary and ectopic adrenocorticotrophin-secreting tumours. *J Endocrinol* 1986;108:49-56.
 38. Bondioni S, Mantovani G, Polentarutti N et al. Evaluation of proopiomelanocortin mRNA in the peripheral blood from patients with Cushing's syndrome of different origin. *J Endocrinol Invest* 2007;30:828-32.
 39. Castinetti F, Morange I, Dufour H et al. Desmopressin test during petrosal sinus sampling: a valuable tool to discriminate pituitary or ectopic ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007;157:271-7.
 40. Servonnet A, Delacour H, Roux X et al. Ectopic ACTH syndrome and severe hypokalaemia. *Ann Biol Clin* 2007; 65: 425-30.
 41. Sartor O, Cutler GB. Mifepristone treatment of Cushing's syndrome. *Clin Obstetr Gynecol* 1996;39:506-10.
 42. Winquist EW, Laskey J, Crump M. Ketoconazole in the management of paraneoplastic Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH production. *J Clin Oncol* 1995;13:157-61.
 43. Farwell AP, Devlin JT, Stewart JA. Total suppression of cortisol excretion by ketoconazole in the therapy of the ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Am J Med* 1988; 84:1063-6.
 44. Ambrosi B. Sindromi endocrine paraneoplastiche. In: Faglia G (ed). *Malattie del sistema endocrino e del metabolismo*. 2a ed. McGraw-Hill Italia, Milano 1997;355-62.
 45. Mozzillo N, Prisco B, Amore A, Mazzeo M, Mori S. Le sindromi paraneoplastiche. In: Mazzeo F, Forestieri P (eds). *Trattato di chirurgia oncologica*. Piccin, Padova 2003;76-86.
 46. Blind E. Humoral hypercalcemia of malignancy. In: Raue F (ed). *Hypercalcemia of malignancy*. Rec Results Cancer Res. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1994;20-43.
 47. Rankin W, Grill V, Martin TJ. Parathyroid hormone related peptide and hypercalcemia. *Cancer* 1997;80:1564-71.
 48. Albright F. Case records of the Massachusetts General Hospital (case 27401) *N Engl J Med* 1941; 225:789-91.
 49. Clegg N, Ferguson C, True LD et al. Molecular characterization of prostatic small-cell neuroendocrine carcinoma. *Prostate* 2003;55:55-64.
 50. Kamai T, Arai K, Koga F et al. Higher expression of Kras is associated with PTHrP-induced hypercalcemia in renal cell carcinoma. *BJU International* 2001;88:960-6.
 51. Compston JE, Rosen CJ. Bone remodelling and repair. *Science* 2000;289:1497-504.
 52. Trias I, Algaba F, Condom E. Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur Urol* 2001;39:85-90.
 53. Kim HL, Bellendegrun AS, Freitas DG et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications and prognosis. *J Urol* 2003;170: 742-46.
 54. Hannan FM, Athanasou NA, Teh J et al. Oncogenic hypophosphatemic osteomalacia: biomarker roles of FGF23, 1,25 (OH)2 D3 and lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1. *Eur J Endocrinol* 2008;158:265-71.
 55. Hamdy FC. Endothelin and skeletal metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2003;2:15-9.
 56. Cramer SD, Chen Z, Peehl D. Prostate specific antigen cleaves PTHrP in the PTH-like domain. *J Urol* 1996;156:526-30.
 57. Rico H, Uson A, Herandey ER et al. Hyperparathyroidism in metastases of prostate carcinoma: biochemical hormonal and histomorphometric study. *Eur Urol* 1990;17:35-40.
 58. Body JJ. Comment traiter l'hypercalcemie tumorale? *Rev Practicien* 2003;53:2128-35.
 59. Migliorati CA. Biphosphonates and oral cavity avascular necrosis of bone. *J Clin Oncol* 2003;21:4253-4.
 60. Gaglioti D, Breccia M, Colasanti U et al. Profilassi dell'osteonecrosi dei mascellari nei pazienti con cancro in terapia con bifosfonati. *Giorn It Oncol* 2007;27:23-6.
 61. Body JJ, Greipp P, Coleman R. Phase I study of AMGN-0007, a recombinant osteoprotegerin in patient with multiple myeloma or breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:887-92.
 62. Fabbri M. Sindromi paraneoplastiche. In: Amadori D, Golfieri R, Grilli S (eds). *Manuale di semeiotica e diagnostica oncologica*. Poletto Edizioni, Milano 2004;422-31.
 63. Fiorentino MV, Koussis H. Sindromi e sintomi di origine pa-

- raneoplastica. In: Fiorentino MV (ed). *Diagnostica integrata di oncologia clinica*. 2a ed. Piccin, Padova 2001;275-92.
64. Fierro V, Freeman JS. Choriocarcinoma-induced thyrotoxicosis: report of a case and review of the literature. *J Am Ost Ass* 1988 88:525-7.
 65. Voigt W, Maher G, Wolf HH, Schmoll HJ. HCG-induced hyperthyroidism in germ cell cancer: a case presentation and review of the literature. *Onkologie* 2007;30:330-4.
 66. Swartz WB, Bennet W, Curelop S. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of ADH. *Am J Med* 1957;23:529-42.
 67. Ghandur-Mnaimneh L, Satterfield S, Block NL. Small cell carcinoma of the prostate gland with inappropriate ADH secretion: morphological immunohistochemical and clinical expressions. *J Urol* 1986; 135: 1263-6
 68. Miller M. Inappropriate ADH secretion. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997;6:206-10.
 69. Ishikawa S, Koyama T, Kumagai A et al. A case of small cell carcinoma of the ureter with SIADH-like symptoms. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2004;95:725-8.
 70. Strensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of ADH in malignant disease. *J Intern Med* 1995;238:97-110.
 71. Moore RL, Devere TS. Epidermal manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin* 2008;26:17-29.
 72. Weenig RH, Mehrany K. Dermal and pannicular manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin* 2008;26: 31-43.
 73. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008;214:199-120.
 74. Alberti C. Retroperitoneal fibroses: aetiopathogenesis and taxonomic assessment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11:375-82.
 75. Nashitz JE, Yeshurum D, Zuckerman E et al. Cancer-associated fasciitis-panniculitis. *Cancer* 1994; 73: 231-5
 76. Doege KW. Fibrosarcoma of the mediastinum. *Ann Surg* 1930;92:955-6
 77. Axelrod L, Ron D. Insulin-like growth-factor2 and the riddle of tumor induced hypoglycemia. *N Engl J Med* 1988;319:1477-9.
 78. Lowe WL jr, Robert CT Jr, Le Roith D. IGF-2 in non-islet cell tumor associated with hypoglycemia: increased levels of mR-NA. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:110-5.
 79. Hoff AO, Vassilopoulou Sellin R. The role of glucagon administration in diagnosis and treatment of patients with tumor hypoglycemia. *Cancer* 1998;82:1585-92.
 80. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR et al. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors. *J Clin Oncol* 1994;12:1272-80.
 81. Alberti C. Unknown primary carcinoma in Urology. *Acta Urol Ital* 1995;1:35-8.
 82. Algun E, Alici S, Topal C et al. Coexistence of subacute thyroiditis and renal cell cancer: a paraneoplastic syndrome. *CMAJ* 2003;168:985-6.
 83. Kaplan RN, Rafii S, Lyden D. Preparing the soil: the premetastatic niche. *Cancer Res* 2006;66:11089-93.
 84. Blansfield JA, Caragacianu D, Alexander HR et al. Combining agents that target the tumor microenvironment improves the efficacy of anticancer therapy. *Clin Cancer Res* 2008;14:270-80.
 85. Barcena DG, Schally AV, Buehfil MV et al. Response of patients with advanced prostatic cancer to administration of somatostatin analog RC 160 (vapreotide) at the time of relapse. *Prostate* 2003;56:183-91.
 86. Bicknell R. The realization of targeted antitumor therapy. *Br J Cancer* 2006;92 (suppl 1):2-5.
 87. Koopmans KP, de Vries EG, Kema IP et al. Staging of carcinoid tumors with 18F-DOPA-PET. *Lancet* 2006;7: 728-34.
 88. Orlefors H, Sundin A, Garske U et al. Wholebody 11C-5-hydroxytryptophane as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3392-400.
 89. Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S et al. Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in association with aminoacid infusion. *Eur J Nucl Med Imaging* 2003;30:207-16.
-