



IV CONGRESSO NAZIONALE CLUB SIE

Programma

www.endo-onco.com



ENDOCRINOLOGIA ONCOLOGICA

Ferrara

15-16 novembre 2018

Aula Magna Facoltà di Giurisprudenza
Corso Ercole d'Este, 37



Evento del Club di Endocrinologia Oncologica
della Società Italiana di Endocrinologia



**Università
degli Studi
di Ferrara**



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



**Ordine dei
Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri
della provincia di
FERRARA**



Club SIE Endocrinologia Oncologica

Coordinatori: *E. Arvat, A. Colao*

Comitato Scientifico: *E. Arvat, A. Colao, A. Faggiano, P. Ferolla, D. Ferone, F. Grimaldi, A. Lenzi*

Comitato Organizzatore Locale

M.C. Zatelli - Coordinatore

M.R. Ambrosio, M. Bondanelli, P. Franceschetti, S. Lupo, M. Rossi, R. Rossi

Consiglio Direttivo SIE

P. Vitti - Presidente

F. Giorgino - Presidente Eletto

D. Ferone - Segretario Generale

L. Di Luigi - Tesoriere

Consiglieri

R. Buzzetti, A. Calogero, F. Dotta, K. Esposito, C. Foresta, E. Giannetta,

R. Granata, G. Mantovani, U. Pagotto, D. Salvatore, L. Vignozzi





Giovedì

Programma

15 novembre

12:30 - 13:00

Registrazione partecipanti

13:00 - 13:30

Introduzione
Saluto delle Autorità

13:30 - 14:30

Tavola Rotonda
Aspetti endocrini della gestione del paziente oncologico - dai gruppi multidisciplinari alle reti oncologiche

Moderatori: *E. Arvat (Torino), R. Bonadonna (Parma), S. Cannavò (Messina), T. Carradori (Ferrara), F. Giorgino (Bari), S. Guerra (Ferrara), A. Lenzi (Roma), M. Simoni (Modena), B. Urbini (Ferrara), M.C. Zatelli (Ferrara),*

14:30 - 15:40

Simposio
Gestione integrata dei tumori aggressivi della tiroide

Moderatori: *D. Giuffrida (Catania), S. Pelucchi (Ferrara)*

14:30 - 14:50

Il trattamento del carcinoma differenziato della tiroide iodio refrattario: dalla l-tiroxina ai TKI
C. Durante (Roma)

14:50 - 15:10

Oltre la prima linea di terapia medica nel carcinoma midollare della tiroide
R. Elisei (Pisa)

15:10 - 15:30

Approcci alternativi
A. Faggiano (Napoli)

15:30 - 15:40

Discussione

15:40 – 16:50

Simposio

Integrazione endocrinologo-oncologo

Moderatori: R. Baldelli (Roma),
V. Montesarchio (Napoli)

15:40 - 16:00

Iponatriemia: quando pensare all'iposurrenalismo?

Quale approccio terapeutico

R. Berardi (Ancona), A. Peri (Firenze)

16:00 - 16:20

La terapia con check-point inhibitors: quando serve l'endocrinologo

M.R. Ambrosio (Ferrara), B. Urbini (Ferrara)

16:20 - 16:40

Il carcinoma del surrene: a game for two

A. Berruti (Brescia), M. Terzolo (Torino)

16:40 - 16:50

Discussione

16:50 - 17:10

Coffee break

17:10 - 18:20

Simposio

Bone targeted therapy in endocrinologia oncologica

Moderatori: A. Giustina (Milano),
U. Pagotto (Bologna), M. Simoni (Modena)

17:10 - 17:30

L'osso come bersaglio endocrino

G. Mazziotti (Mantova)

17:30 - 17:50

Inquadramento delle metastasi ossee da neoplasia endocrina

A. Piovesan (Torino)

17:50 - 18:10

Prevenzione e terapia degli eventi scheletrici

F. Bertoldo (Verona)

18:10 - 18:20

Discussione

18:20 - 19:00

Letture Magistrali

Moderatori: A. Conti (Ferrara), A. Pontecorvi (Roma)

Splicing & endocrine cancer

J.P. Castano (Cordoba, Spagna)



Venerdì

16 novembre

08:30 - 09:30

SESSIONI IN PARALLELO

Aula Magna (Palazzo Mosti)

Comunicazioni orali - Neoplasie Neuroendocrine

Moderatori: *M. Gallo (Torino), F. Grimaldi (Udine)*

OC01 - I tumori neuroendocrini ad insorgenza in età senile - *F. de Cicco, R. Modica, F. Lo Calzo, B. Altieri, F. Bottiglieri, A. Colao, A. Faggiano*

OC02 - Valutazione dell'applicabilità del NEP score in una casistica di pazienti con NEN al iv stadio
M. Tarquini, M.R. Ambrosio, F. D'Ercole, P. Franceschetti, M. Bondanelli, M. C. Zatelli

OC03 - Ruolo prognostico dello stato nutrizionale nei tumori neuroendocrini gastro-entero-pancreatici (GEP-NET) - *B. Altieri, L. Barrea, G. Muscogiuri, D. Laudisio, A. Colao, S. Savastano, A. Faggiano*

OC04 - Terapia radiorecettoriale neoadiuvante in un caso di carcinoma neuroendocrino pancreatico metastatico - *F. D'Ercole, M.R. Ambrosio, M. Bondanelli, P. Franceschetti, M. Falconi, M. Bartolomei, M. Giganti, A. Frassoldati, M.C. Zatelli*

OC05 - Approccio multidisciplinare al tumore neuroendocrino: un caso di sindrome di Cushing ectopico - *E. Lavezzi, N. Betella, V. Smioldo, P. Spaggiari, V. Pedicini, D. Pini, E. Biamonte, A. Lania*

OC06 - Studio dei fattori predittivi di progressione/recidiva di malattia in una casistica di 83 pazienti con neoplasia neuroendocrina - *A. Mella, C. Boldrin, M.R. Ambrosio, M. Bondanelli, P. Franceschetti, G. Lanza, M. Bartolomei, M. Giganti, A. Frassoldati, G. Pansini, N. Fusetti, S. Panareo, M.C. Zatelli*

OC07 - Caratteristiche clinico-patologiche, modalità di trattamento e sopravvivenza di pazienti affetti da insulinoma maligno: dati preliminari da uno studio multicentrico - *E. Cosaro, S. Cingarlini, A. Faggiano, S. Pusceddu, F. Spada, N. Fazio*

M.C. Zatelli, A. Pia, D. Campana, A. Piovesan, A. Ragni, E. M. Grossrubatscher, A. Filice, A. Versari, L. De Marinis, P. Razzore, M. Toiari, M. Vittoria Davì

OC08 - NET duodenopancreatici associati a sindrome MEN1: inquadramento iniziale e follow-up a lungo termine in una serie multicentrica italiana - R. Modica, B. Altieri, M.V. Davì, E. Cosaro, D. Campana, N. Brighi, S. Massironi, C. Eller Vainicher, S. Pusceddu, M.C. Zatelli, M. Albertelli, P. Malandrino, I. De Luca, F. Grimaldi, A. Colao, A. Faggiano

OC09 - L'errore diagnostico nei tumori neuroendocrini: l'importanza di un approccio multidisciplinare - F. Bottiglieri, R. Modica, F. de Cicco, F. Lo Calzo, B. Altieri, A. Faggiano

OC10 - Vitamin D deficiency in patients with neuroendocrine neoplasia: prevalence and prognostic implications - E. Ambrosetti, E. Nazzari, C. Teti, M. Bochetti, M. Giusti, D. Ferone, M. Albertelli

08:30 - 09:30

Sala Consiliare (Palazzo Giordani)

Comunicazioni Orali - Complicanze endocrine in oncologia

Moderatori: M. Bondanelli (Ferrara),
C. Martini (Padova)

OC11 - Effetti endocrini e metabolici della terapia adiuvante con mitotane: esperienza dell'ospedale San Luigi - V. Basile, A. Calabrese, S. Puglisi, G. Reimondo, A. Pia, L. Saba, P. Perotti, M. Terzolo

OC12 - L'iponatremia cronica altera la proliferazione e l'invasività di cellule tumorali umane - G. Marroncini, B. Fibbi, A. Peri

OC13 - Sicurezza ed efficacia, a breve e lungo termine, del tolvaptan nei nostri pazienti affetti da iponatremia da SIAD - A. Smerilli, M. Martino, G. Salvio, C. Gianfelice, A. Taccaliti, G. Arnaldi

OC14 - Fertilità e stato ormonale gonadico in una coorte di sopravvissuti a tumore del testicolo
M. Ghezzi, E. Faggian, L. De Toni, M. Menegazzo,
I. Cosci, G. Romanato, C. Foresta, A. Garolla

OC15 - Complicanze endocrino-metaboliche indotte dal trattamento con inibitori del checkpoint immunitario (ICPis): l'esperienza dell' A.O.U. maggiore della carità di Novara - *M.T. Samà, M. Ferrari, C. Mele, L. De Marchi, V. Bullara, S. Genestroni, G. Borra, D. Rondonotti, A. Pietro Sponghini, A. Mosca, A. Gennari, G. Aimaretti*

OC16 - Tossicità endocrina nella terapia con checkpoint inhibitors: risultati di uno studio multicentrico - *E.M. Presotto, G. Rastrelli, S. Gunnella, M. Brugia, E. Vaccher, A. Peri*

OC17 - Le tireopatie correlate alla immunoterapia oncologica: analisi retrospettiva - *V. Lo Preiato, S. Salvagni, C. Gianni, A. Repaci, V. Vicennati, D. Ribichini, A. Ardizzoni, U. Pagotto, C. Pelusi*

OC18 - Diabete e nivolumab: 2 casi clinici a confronto - *V. Lo Preiato, S. Salvagni, D. Ribichini, C. Gianni, A. Repaci, V. Vicennati, A. Ardizzoni, U. Pagotto, C. Pelusi*

OC19 - Possono una valutazione endocrinologica ed una ecografia preliminari predire l'insorgenza di tireopatie in pazienti trattati con immunoterapia? *S. Gay, G. Rossi, G. Corica, C. Genova, E. Rijavec, M. Giusti, F. Grossi*

OC20 - Tossicità endocrine di nivolumab in pazienti con NSCLC avanzati - *M. Albertelli, G. Rossi, E. Nazzari, E. Ambrosetti, E. Rijavec, F. Biello, M. Boschetti, M. Giusti, F. Grossi, D. Ferone, C. Genova*

09:30 - 10:40

Simposio EnGiol

Moderatori: *D. Santi (Modena)*

09:30 - 09:50

Funzionalità gonadica in giovani adulti guariti da tumori dell'età pediatrica: analisi retrospettiva monocentrica
F. Felicetti (Torino)

09:50 - 10:10

Inibina B: sono necessari nuovi valori di riferimento per i pazienti sottoposti ad orchietomia monolaterale per tumore testicolare?
F. Pallotti (Roma)

10:10 - 10:30	Aspetti ultrasonografici e ginecologici in giovani donne sottoposte a terapia adiuvante con exemestane e analoghi del GnRH <i>A. Conforti (Napoli)</i>
10:30 - 10:40	Discussione
10:40 - 11:00	<i>Coffee break</i>
11:00 - 13:10	Simposio Tumori neuroendocrini: non solo terapia medica Moderatore: <i>D. Ferone (Genova), F. Trimarchi (Messina)</i>
11:00 - 11:20	La terapia medica della next generation <i>P. Ferolla (Perugia)</i>
11:20 - 11:40	La chirurgia adiuvante: quale ruolo per il debulking? <i>S. Partelli (Milano)</i>
11:40 - 12:00	La terapia radiante: solo metastasi ossee? <i>F. Fiorica (Ferrara)</i>
12:00 - 12:20	Gli approcci radiometabolici <i>M. Bartolomei (Ferrara)</i>
12:20 - 12:40	La radiologia interventistica <i>F. Fiore (Napoli)</i>
12:40 - 13:00	Nuove frontiere <i>M. Albertelli (Genova)</i>
13:00 - 13:10	Discussione
13:10 - 14:00	<i>Light lunch</i>
14:00 - 15:10	Simposio Quando il genere fa la differenza Moderatori: <i>A. Carè (Roma), R. Manfredini (Ferrara)</i>
14:00 - 14:20	Epidemiologia <i>G. Muscogiuri (Napoli)</i>

14:20 - 14:40

Comportamento biologico della neoplasia

G. Vitale (Milano)

14:40 - 15:00

I farmaci su misura: un approccio di genere

K. Varani (Ferrara)

15:00 - 15:10

Discussione

15:10 - 16:20

Simposio

Le sindromi da ipersecrezione ormonale

Moderatori: *A. Isidori (Roma), A. Lania (Milano)*

15:10 - 15:30

Sindrome da carcinoide

G. Fanciulli (Sassari)

15:30 - 15:50

Sindrome da Zollinger-Ellison

P. Malandrino (Catania)

15:50 - 16:10

Sindromi ipoglicemiche

M.V. Davì (Verona)

16:10 - 16:20

Discussione

16:20 - 17:20

SESSIONI IN PARALLELO

Aula Magna (Palazzo Mosti)

Comunicazioni orali - Ipofisi, surrene, tiroide

Moderatori: *A. di Sarno (Napoli), P. Razzore (Torino)*

OC21 - Il benzene modifica la risposta farmacologica all'octreotide in cellule di adenoma ipofisario GH-secernenti - *V. Zunino, L. Rinella, M.G. Catalano, E. Arvat, N. Fortunati*

OC22 - Effetti inibitori e apoptotici degli antagonisti del growth hormone-releasing hormone (GHRH) nelle linee cellulari di adenoma ipofisario ACTH- e GH-secernente - *A. Fanciulli, I. Gesmundo, G. Gamba, V.C. Alvarez, A.V. Schally, E. Ghigo, R. Granata*

OC23 - Protocollo prolungato con Temozolomide: esperienza real-life sul trattamento degli adenomi ipofisari aggressivi - *L. Lizzul, G. Lombardi, M. Barbot, F. Ceccato, C. Scaroni, M. Losa*

OC24 – Caratterizzazione epidemiologica, clinica, radiologica e terapeutica dei tumori ipofisari aggressivi: esperienza di un singolo centro
R.S. Auriemma, R. Pirchio, C. Pivonello, R. Patalano, A. Colao, R. Pivonello

OC25 – La terapia adiuvante del carcinoma surrenalico con mitotane in Italia: analisi del database lysosafe - S. Puglisi, L. Saba, P. Perotti, A. Calabrese, V. Basile, M. Torlontano, R. Pivonello, S. Cannavò, G. Arnaldi, A. Stigliano, C. Scaroni, P. Malandrino, S. Della Casa, L. Canu, P. Loli, M. Terzolo

OC26 – Utilizzo del mitotane nella terapia del carcinoma surrenalico avanzato in Italia: analisi del database lysosafe - S. Puglisi, L. Saba, P. Perotti, A. Calabrese, V. Basile, G. Arnaldi, S. Cannavò, A. Stigliano, L. Canu, P. Loli, R. Pivonello, P. Malandrino, G. Badalamenti, M. Torlontano, S. Della Casa, C. Scaroni, M. Terzolo

OC27 – Effetto antineoplastico del trattamento combinato mitotane/radiazioni ionizzanti nel carcinoma corticosurrenalico - A. Stigliano, L. Cerquetti, B. Bucci, G. Carpinelli, P. Lardo, G. Rindi, E. Petrangeli, V. Toscano

OC28 – La dose assorbita addominale (DAA) dopo terapia radiometabolica con ^{131}I nel carcinoma differenziato della tiroide e' inferiore dopo stimolo con rhTSH rispetto al trattamento in ipotiroidismo - A. Campenni, E. Amato, L. Auditore, R. Laudicella, S.A. Pignata, F. Trimarchi, S. Baldari, R.M. Ruggeri

OC29 – Case report di un microcarcinoma papillare tiroideo con persistenza di malattia sottocutanea in sede atipica riscontrata all'esame obiettivo cervicale - G. Spaggiari, A. Ansaloni, F. Piccinini, B. Madeo, L. Zirilli, M. Simoni, D. Santi

OC30 - Valutazione di indici predittivi di bilateralità nel carcinoma papillare della tiroide: ruolo della diagnostica molecolare - A. Crociara, L. Damiani, P. Borges De Sousa, M. Rossi, R. Rossi, S. Lupo, P. Franceschetti, I. Gagliardi, M.C. Zatelli

Comunicazioni Orali - Miscellanea

Moderatori: *F. Fabbian (Ferrara), C. Pozza (Roma)*

OC31 - DKK1 controlla la crescita e la migrazione di cellule di tumore prostatico resistenti alla castrazione - *L. Rinella, F. Marano, R. Frairia, O. Bosco, V. Zunino, N. Fortunati, E. Arvat, M.G. Catalano*

OC32 - Ripristino della sensibilità all'everolimus (eve) da parte della vitamina d in cellule di epatocarcinoma resistenti attraverso l'attivazione della transizione epitelio-mesenchimale (EMT) e del MIR-375 - *C. Pivonello, D.P. Provisiero, M. Negri, G. Di Gennaro, C. de Angelis, R. Patalano, G. Galdiero, C. Simeoli, R.S. Auriemma, M.C. De Martino, A. Colao, R. Pivonello*

OC33 - Effetti delle onde d'urto extracorporee (ESW) sulla modulazione dello stroma "reattivo" nel carcinoma prostatico avanzato - *L. Rinella, R. Frairia, B. Pizzo, V. Zunino, N. Fortunati, E. Arvat, M.G. Catalano*

OC34 - Influenza della massa corporea e ossea sulla densità mammaria dopo la menopausa - *S. Filippini, D. Iacobelli, E. Di Cesare, L. Penniello, S. Rea, M.L. Jaffrain-Rea*

OC35 - Il diabete nel paziente oncologico: esperienza di gestione clinica in un centro di riferimento - *A. Ragni, A.C. Fracchia, A. Nervo, V. D'Angelo, E. Arvat, M. Gallo*

OC36 - Fattori prognostici nei pazienti affetti da carcinoma corticosurrenalico non metastatico: l'esperienza dell'ospedale San Luigi Gonzaga - *A. Calabrese, S. Puglisi, V. Basile, P. Perotti, A. Pia, E. Gramaglia, L. Saba, P. Berchialla, G. Reimondo, M. Terzolo*

OC37 - Uno dei volti dell'ipoglicemia: la sindrome di hirata - *V. Cambria, A. Nervo, L. Marinelli, V. D'Angelo, E. Grossi, E. Arvat, M. Gallo, A. Piovesan*

OC38 – Fertilità spontanea e integrità spermatica in un paziente con melanoma metastatico in terapia con vemurafenib. - M. Ghezzi, L. De Toni, M. Menegazzo, S. Magagna, I. Cosci, C. Foresta, A. Garolla

OC39 – Carcinoma papillare della tiroide e sindrome di Cowden tipo 7: presentazione e discussione caso clinico - G. Angeletti, P. Prontera, G. Stangoni

OC40 - Incidenza e sopravvivenza delle neoplasie endocrine del tratto gastroenteropancreatico: studio monocentrico multidisciplinare di una serie chirurgica dal 2003 al 2017
E. Ghisellini, F. D'Ercole, R. Gafà, M. Tilli, M. Bartolomei, M.C. Zatelli, A. Frassoldati, M.R. Ambrosio, G. Pansini

17:30 - 18:00

Premiazione comunicazioni orali
e chiusura lavori

Comunicazioni Orali

01 - I TUMORI NEUROENDOCRINI AD INSORGENZA IN ETÀ SENILE

F. de Cicco¹, R. Modica¹, F. Lo Calzo¹, B. Altieri¹, F. Bottiglieri¹, A. Colao¹, A. Faggiano¹

¹Endocrinologia Federico II Napoli

Introduzione: le neoplasie neuroendocrine (NEN) sono tumori eterogenei che insorgono più frequentemente nella quinta-sesta decade, ma l'età di insorgenza è variabile.

Obiettivo: Descrivere il sottogruppo di pazienti affetti da NEN sporadiche distinguendo i pazienti con età di insorgenza <65 anni da quelli con insorgenza ≥ 65 anni in termini di presentazione clinica, prognosi e terapia.

Materiali e Metodi: Su un totale di 200 NEN afferiti presso il centro NET Napoli Federico II dal 2010 al 2017, sono stati identificati 127 pazienti (63.5 %), con età di insorgenza <65 anni (gruppo 1) e 73 pazienti (36.5%) con insorgenza ≥ 65 anni (gruppo 2), tutti sottoposti a revisione istologica della diagnosi di NEN in accordo alle ultime classificazioni WHO. Di ogni paziente sono stati considerati i dati clinico-patologici, terapia e sopravvivenza.

Risultati: il gruppo 1 includeva 43 NEN pancreatiche (pNEN), 43 gastro-enteriche (GE), 23 toraciche, 1 del tratto genito-urinario (GU), 7 a primitivo sconosciuto; il gruppo 2 includeva 15 pNEN, 34 GE, 11 toraciche, 3 del tratto GU, 3 carcinomi a cellule di Merkel (MCC), 7 a primitivo sconosciuto ($p=0.001$). L'età media alla diagnosi era 46.9 ± 1.1 anni nel gruppo 1 e 72 ± 0.6 nel gruppo 2 ($p=0.0001$), con distribuzione omogenea tra i due sessi in entrambi i gruppi.

L'indice di proliferazione Ki67 risultava in media $8.2 \pm 1.5\%$ nel gruppo 1 e $17.2 \pm 3.8\%$ nel gruppo 2 ($p=0.009$). Le NEN G1, G2 e G3 erano rispettivamente il 40%, 36% e il 5.5% nel gruppo 1 e 32.8%, 27.4% e 16.4% nel gruppo 2 ($p=0.03$).

Nei pazienti del gruppo 1 e 2 rispettivamente la terapia è stata la sola chirurgia nel 47% e nel 54.8% ($p=0.001$), gli analoghi della somatostatina (SSA) nel 38.6% e 35.6%, la target therapy nel 7% e nel 1.37%, la chemioterapia nel 7% e nel 4.1%. La mediana di sopravvivenza era 214 mesi nel gruppo 1 e 87 mesi nel gruppo 2 ($p=0.057$).

Conclusioni: le NEN ad insorgenza in età senile rappresentano il 36.5% del totale nella nostra casistica. Il Ki 67 alla diagnosi è statisticamente più alto nei pazienti anziani e la sede di insorgenza è disomogenea nei due gruppi. La percentuale di pazienti anziani trattati con la sola chirurgia è statisticamente più elevata e l'uso di target therapy e di chemioterapia è riservato quasi esclusivamente ai pazienti giovani. La sopravvivenza è globalmente elevata, nonostante i pazienti anziani giovino di approcci terapeutici a minore aggressività.

02 - VALUTAZIONE DELL'APPLICABILITA' DEL NEP SCORE IN UNA CASISTICA DI PAZIENTI CON NEN AL IV STADIO

M. Tarquini¹, M. R. Ambrosio², F. D'Ercole², P. Franceschetti³, M. Bondanelli², M. C. Zatelli²

¹Sezione di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara, ²Sezione di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara, ³Unità Operativa di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

OBIETTIVI: le neoplasie neuroendocrine (NEN) bene differenziate in stadio IV hanno un comportamento clinico estremamente eterogeneo, con decorso spesso imprevedibile caratterizzato a volte da una breve sopravvivenza. Marcatori prognostici specifici di sopravvivenza in questo sottogruppo di pazienti sarebbero molto utili per meglio definire le strategie terapeutiche. In questo ambito potrebbe essere utile il NEP score, di recente proposto.

METODI: Il campione è composto da 25 pazienti (16 maschi, 9 femmine, età media 59.3 anni) con NEN ben differenziati del tratto gastro-entero pancreatico (GEP) al IV stadio, ove sono state considerate le seguenti caratteristiche del paziente alla diagnosi per calcolare il NEP score al termine del follow-up (NEP-T): età, sito del tumore primitivo, chirurgia del tumore primitivo, presenza di sindrome, Ki67, timing delle metastasi. È stato poi calcolato un NEP score modificato, considerato come NEP score alla diagnosi (NEP-D), poiché non considera la comparsa di nuove metastasi durante il follow-up. I pazienti sono stati suddivisi in base al fatto che fossero vivi o meno al termine del follow-up ed è stato ricercato un valore soglia di NEP score alla diagnosi che fosse in grado di predire la sopravvivenza.

RISULTATI: il NEP-T medio è significativamente più basso nei pazienti vivi ($102,9 \pm 22,4$) rispetto ai pazienti deceduti ($211,4 \pm 18,5$) al termine del follow-up. Questo si verifica anche per il NEP-D medio (pazienti vivi = $82,3 \pm 16,7$; pazienti deceduti = $135,7 \pm 23,3$), che quindi può essere utilizzato come indice prognostico. Abbiamo poi identificato il valore di $NEP-D \geq 90$ come il cut-off che rappresenta il miglior compromesso fra sensibilità e specificità del metodo ed abbiamo verificato che al termine del follow-up risultano deceduti il 72,7% dei pazienti con $NEP-D \geq 90$ (sopravvivenza media = 1 anno) ed il 21,4% dei pazienti con $NEP-D < 90$ (sopravvivenza media = 4,8 anni) ($p < 0,02$).

CONCLUSIONI: Nella nostra casistica il NEP-T si conferma correlare con la prognosi e con la sopravvivenza. Abbiamo inoltre identificato una soglia del NEP-D che predice la sopravvivenza e potrebbe essere utilizzato per definire la migliore strategia terapeutica personalizzata nei GEP-NEN al IV stadio.

03 - RUOLO PROGNOSTICO DELLO STATO NUTRIZIONALE NEI TUMORI NEUROENDOCRINI GASTRO-ENTERO-PANCREATICI (GEP-NET)

B. Altieri¹, L. Barrea¹, G. Muscogiuri¹, D. Laudisio¹, A. Colao¹, S. Savastano¹, A. Faggiano¹

¹Divisione di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgica, Università Federico II, Napoli

Introduzione. I tumori neuroendocrini (NET) sono tumori rari, principalmente derivanti dal tratto gastro-entero-pancreatico (GEP). Ad oggi, solo pochi studi hanno valutato lo stato nutrizionale e l'aderenza alla dieta in pazienti affetti da GEP-NET. Scopo dello studio è stato quello di valutare le possibili differenze dello stato nutrizionale tra pazienti affetti da GEP-NET e soggetti sani e di correlare lo stato nutrizionale, ed in particolare la composizione corporea e l'aderenza alla dieta mediterranea (DM) con l'aggressività della malattia.

Metodi. È stato effettuato uno studio osservazionale, trasversale, caso-controllo, in cui sono stati arruolati 83 pazienti affetti da GEP-NET ben differenziato (grado G1-G2) non funzionante (gruppo sperimentale), e 83 soggetti sani, comparabili per età, sesso e BMI (gruppo controllo). Sono stati valutati i parametri antropometrici, lo stato nutrizionale, attraverso l'analisi della composizione corporea mediante esame bioimpedenziometrico (Bioelectrical Impedance analysis, BIA) con il calcolo dell'angolo di fase (PhA), l'aderenza alla DM attraverso un questionario validato PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) e, nei pazienti con GEP-NET, le caratteristiche clinico-patologiche.

Risultati. I pazienti con GEP-NET consumano meno frequentemente verdura ($p=0.005$), frutta ($p=0.001$), vino rosso ($p=0.013$), pesce ($p=0.005$), noci ($p=0.005$), mentre assumono più frequentemente carne rossa/processata ($p=0.017$), burro o margarina ($p=0.001$) e bevande zuccherate ($p=0.003$) rispetto ai controlli sani. Inoltre, i pazienti con GEP-NET più aggressivo (grado G2, presenza di metastasi alla diagnosi e/o progressione di malattia) hanno riportato una minore aderenza alla DM rispetto ai pazienti con grado G1, malattia localizzata o stabile, libero da malattia ($p<0.001$). Infine, il PhA e il PREDIMED score, correlano negativamente con il grado tumorale G2 ($p<0.001$), con la presenza di metastasi alla diagnosi ($p=0.001$), e con la progressione di malattia ($p=0.005$).

Conclusioni. Questo studio dimostra per la prima volta un diverso stato nutrizionale tra pazienti affetti da GEP-NET e soggetti sani, con una significativa correlazione tra PhA e aderenza alla DM e l'aggressività del tumore. Partendo da questi risultati, possiamo affermare che una maggiore assunzione di cibi tipici della DM potrebbe rappresentare un potenziale strumento di prevenzione contro una maggiore aggressività dei GEP-NET. Pertanto, un Nutrizionista qualificato nella modifica dello stile di vita e nella prescrizione di uno specifico pattern dietetico nel dovrebbe far parte

del team multidisciplinare di gestione dei NET.

04 - TERAPIA RADIORETTORIALE NEOADIUVANTE IN UN CASO DI CARCINOMA NEUROENDOCRINO PANCREATICO METASTATICO

F. D'Ercole¹, M. R. Ambrosio¹, M. Bondanelli¹, P. Franceschetti², M. Falconi³, M. Bartolomei⁴, M. Giganti⁵, A. Frassoldati⁶, M. C. Zatelli¹

¹Sezione di Endocrinologia e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara, ²Unità Operativa di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Azienda Ospedaliero universitaria di Ferrara, ³Unità di Chirurgia del Pancreas, IRCCS Ospedale San Raffaele e Università Vita Salute San Raffaele, Milano, ⁴Unità Operativa di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliero universitaria di Ferrara, ⁵Sezione di Diagnostica per immagini, Dipartimento di Morfologia, chirurgia e medicina sperimentale, Università degli Studi di Ferrara, ⁶Unità Operativa di Oncologia, Azienda Ospedaliero universitaria di Ferrara

I tumori neuroendocrini pancreatici (pNET) rappresentano il 15-20% di tutti i GEP-NET. La terapia radiorettoriale (PRRT) attualmente viene impiegata nei NET in progressione, quando mancano alternative terapeutiche. D'altra parte, può essere utilizzata come trattamento neoadiuvante, consentendo l'intervento chirurgico nei pNET inizialmente non operabili.

Un uomo di 51 anni è giunto alla nostra osservazione nel 2008 per la presenza di disfagia, episodi di diarrea prevalentemente post-prandiali e calo ponderale. L'ecografia dell'addome poneva il sospetto di due lesioni ipocogene al VII ed all'VIII segmento epatico. La TC dell'addome evidenziava una neoformazione pancreatica di 4 cm con lesioni epatiche di tipo replicativo, infiltrazione dell'oliva portale, occlusione completa della vena splenica a monte e formazione di circoli collaterali attraverso le vene gastriche; si rilevava inoltre un nodulo del surrene sinistro di 1 cm. L'Octreoscan evidenziava un intenso iperaccumulo focale rotondeggiante in corrispondenza del corpo pancreatico, più tenui iperaccumuli focali rotondeggianti (almeno 7) con dimensioni massime di circa 2 cm, verosimilmente coincidenti con le note lesioni epatiche. Livelli di cromogranina A=42.90 ng/ml, calcitonina=151 pg/ml. È stato sottoposto a laparoscopia esplorativa con biopsia di tre lesioni epatiche e della lesione pancreatica, con esame istologico compatibile con carcinoma neuroendocrino del pancreas infiltrante, moderatamente differenziato con metastasi epatiche (Ki67<2%), reattività immunoistochimica per calcitonina; positività per i recettori della somatostatina (SSTR1++, SSTR2+, SSTR3++, SSTR4-, SSTR5++). Veniva posto in terapia con analogo della somatostatina a dose piena. Ha poi eseguito PRRT con 90Y-DOTATOC (dose cumulativa 10619 MBq). La TC post-PRRT ha dimostrato la scomparsa delle metastasi epatiche ed una riduzione

dimensionale del 50% della lesione pancreatica, consentendo l'intervento chirurgico. È stato poi sottoposto ad intervento di splenopancreasectomia sinistra con diagnosi istologica di tumore neuroendocrino differenziato delle dimensioni massime di 2 cm, mitosi virtualmente assenti; Ki67:1%; assenza di evidenti invasioni vascolari, presenti quelle perineurali, assenza di necrosi. Nel post-operatorio comparsa di diabete mellito secondario; nella norma l'emocromo, la funzione renale ed epatica.

Dal 2011 i markers, compresa la calcitonina, e l'imaging risultano negativi per recidiva e secondarismi. Sospesa terapia con analogo della somatostatina a luglio 2017.

Queste evidenze indicano che l'uso della PRRT a scopo neoadiuvante rappresenta una valida e promettente opzione terapeutica per i pazienti con pNET avanzati inizialmente non operabili, che esprimono i recettori per la somatostatina, al fine di rendere possibile l'approccio chirurgico e, dunque, prolungare la sopravvivenza di questi pazienti.

05 - APPROCCIO MULTISCIPLINARE AL TUMORE NEUROENDOCRINO: UN CASO DI SINDROME DI CUSHING ECTOPICO

E. Lavezzi¹, N. Betella¹, V. Smiroldo², P. Spaggiari³, V. Pedicini⁴, D. Pini⁵, E. Biamonte¹, A. Lania¹

¹UO Endocrinologia, Humanitas Research Hospital Rozzano, ²UO Oncologia, Humanitas Research Hospital Rozzano, ³UO Anatomia Patologica, Humanitas Research Hospital Rozzano, ⁴UO Radiologia, Humanitas Research Hospital Rozzano, ⁵UO Cardiologia, Humanitas Research Hospital Rozzano

Endogenous Cushing's Syndrome (CS) is an extremely rare condition due to an excessive secretion of glucocorticoids. ACTH-dependent CS represents 80% of cases, only one third of these, is due to an ectopic production of ACTH (ectopic ACTH syndrome, EAS) by extra pituitary neoplasias (like neuroendocrine neoplasia).

A diagnosis of EAS requires biochemical evidence of ACTH excess and the detection of the site of ectopic production. The diagnosis is most late and difficult, furthermore, symptoms and effects due to hormonal hypersecretion, like hypokalemia and arterial hypertension, often, become a priority in the treatment of the tumor, preventing the implementation of the guidelines on the treatment of the primitive.

Case Description:

A 72-year-old woman came to the ER for poorly controlled hypertension, and severe hypokalemia and uncontrolled hypertension. Place the suspicion of syndrome and confirmed by hormonal values.

Subsequent instrumental examinations have diagnosed the presence of neuroendocrine neoplasia, characterized by the presence of ACTH secreting liver metastases from well differentiated gastric neuroendocrine tumor.

With a multidisciplinary approach, we treated before the significant hormone-related symptomatology, with pharmacologic therapy for hypercortisolism, and subsequently by chemoembolization of the hepatic lesions.

We achieved a normalization of hormone levels, allowing her to suspend medications. Considering the improvement of lab exams and clinical performance the patient underwent subtotal gastrectomy to remove the primary tumor obtaining the remission.

Conclusions:

Multidisciplinary approach should be implemented for the management and treatment of NETs, in particularly in all cases characterized by hormone hypersecretion that may increase treatment-related morbidity and mortality.

06 - STUDIO DEI FATTORI PREDITTIVI DI PROGRESSIONE/ RECIDIVA DI MALATTIA IN UNA CASISTICA DI 83 PAZIENTI CON NEOPLASIA NEUROENDOCRINA

A. Mella¹, C. Boldrin¹, M. R. Ambrosio¹, M. Bondanelli¹, P. Franceschetti², G. Lanza¹, M. Bartolomei³, M. Giganti⁴, A. Frassoldati⁵, G. Pansini⁶, N. Fusetti⁷, S. Panareo³, M. C. Zatelli¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara , ²UO Endocrinologia, Ferrara , ³UO Medicina Nucleare , ⁴Sezione di Diagnostica per immagini, Dipartimento di Morfologia, chirurgia e medicina sperimentale, Università degli Studi di Ferrara , ⁵UO Oncologia Ferrara, ⁶Sezione di Clinica Chirurgica, Dipartimento di Morfologia, chirurgia e medicina sperimentale, Università degli Studi di Ferrara , ⁷UO Gastroenterologia Ferrara

La gestione clinica delle neoplasie neuroendocrine (NEN) è di necessità multidisciplinare per rilevare precocemente eventuali recidive o progressioni di malattia, migliorare la gestione clinica dei pazienti durante il follow up e intraprendere il percorso diagnostico-terapeutico più adeguato. L'obiettivo dello studio è ricercare quali variabili influenzino la comparsa di recidiva o progressione di malattia e quali strumenti diagnostici siano maggiormente utili per rilevarle. Abbiamo analizzato 83 pazienti con NEN del tratto gastroenteropancreatico (GEP) afferiti al nostro centro tra il 1995 e il 2017. Per la stadiazione di malattia sono stati utilizzati i criteri ENETS 2006 e i criteri AJCC 2010. Il grading di malattia è stato valutato secondo i criteri WHO 2010. La sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) è stata definita secondo i criteri RECIST 1.1. Per le indagini statistiche è stato utilizzato il test del chi-quadro e l'analisi di Kaplan-Meier è stata utilizzata per stimare la sopravvivenza globale (OS) e la PFS. Abbiamo rilevato che la comparsa di recidiva/progressione si correla al grado di malattia ($p < 0,00001$). L'indagine laboratoristica con maggior associazione statistica con la recidiva/progressione è rappresentata da elevati livelli di 5-HIAA nelle urine delle 24 ore ($p = 0,01$). L'indagine strumentale radiologica

($p < 0,00001$) e medico-nucleare ($p = 0,0015$) rilevano accuratamente la recidiva di malattia, soprattutto Octreoscan (sensibilità 100% per le recidive). La PET con ^{68}Ga DOTATOC è utile per diagnosticare sia le recidive che le progressioni (sensibilità 100%, specificità 40%). La chirurgia prolunga i tempi medi di PFS e OS nei pazienti in recidiva/progressione (PFS 45,8 mesi vs 0 mesi e OS 82,32 mesi vs 28,75 mesi). Nelle pNEN i pazienti recidivanti/in progressione in terapia medica dopo l'intervento chirurgico non hanno tempi medi di PFS maggiori rispetto ai non sono trattati farmacologicamente (32,16 mesi vs 48,5 mesi), ma hanno un aumento dei tempi medi di OS (79,5 mesi vs 68 mesi). I nostri dati indicano che i pazienti in stadio avanzato e con malattia moderatamente o scarsamente differenziata devono essere indagati con imaging morfologico e funzionale, che associati al dosaggio di 5-HIAA nelle urine delle 24 ore permettono di rilevare la ripresa di malattia. Inoltre, è possibile ottenere una maggiore OS nei pazienti operati, nonostante lo sviluppo successivo di recidiva/progressione di malattia, soprattutto se l'intervento chirurgico viene associato alla terapia farmacologica con analoghi della somatostatina.

07 - CARATTERISTICHE CLINICO-PATOLOGICHE, MODALITÀ DI TRATTAMENTO E SOPRAVVIVENZA DI PAZIENTI AFFETTI DA INSULINOMA MALIGNO: DATI PRELIMINARI DA UNO STUDIO MULTICENTRICO

E. Cosaro¹, S. Cingarlini², A. Faggiano³, S. Pusceddu⁴, F. Spada⁵, N. Fazio⁵, M.C. Zatelli⁶, A. Pia⁷, D. Campana⁸, A. Piovesan⁹, A. Ragni⁹, E.M. Grossrubatscher¹⁰, A. Filice¹¹, A. Versari¹¹, L. De Marinis¹², P. Razzore¹³, M. Toiari¹⁴, M. V. Davì¹

¹Medicina Interna Università di Verona, ²Oncologia Università di Verona Verona, ³Endocrinologia Università Federico II Napoli, ⁴Oncologia IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano, ⁵Oncologia Istituto Europeo di Oncologia Milano, ⁶Endocrinologia Università di Ferrara, ⁷Medicina Interna Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga Orbassano (TO), ⁸Oncologia Università di Bologna, ⁹Endocrinologia Oncologica Azienda Ospedaliera Città della Salute Torino, ¹⁰Endocrinologia Ospedale Niguarda Milano, ¹¹Medicina Nucleare AUSL Reggio Emilia, ¹²Endocrinologia Università Cattolica del Sacro Cuore Roma, ¹³Endocrinologia Ospedale Mauriziano Torino, ¹⁴Medicina Interna Ospedale Pederzoli Peschiera del Garda (VR)

Introduzione: L'insulinoma maligno è un tumore neuroendocrino (NET) raro di difficile gestione terapeutica sia per il controllo dell'ipoglicemica che della crescita tumorale. I dati della letteratura sono limitati a case reports.

Scopo dello studio: Valutare le caratteristiche clinico-patologiche, modalità di trattamento e prognosi di pazienti affetti da insulinoma maligno.

Materiali e metodi: studio retrospettivo multicentrico su 31 pazienti (M 61.3%) diagnosticati fra 1988 e 2017.

Risultati: L'età media alla diagnosi era 48 ± 15 anni. In 5 casi (16.1%) la

sindrome ipoglicemica è insorta in media dopo 46 ± 35 mesi dalla diagnosi di NET, in 26 (83.9%) casi ha portato alla diagnosi di NET, di cui 11 casi (42.3%) con ritardo diagnostico medio di 32.7 ± 39.8 mesi. 1 (3.2%) paziente era affetto da MEN1.

La sede più frequente del NET era il corpo-coda pancreatico (78.6%), seguito da testa (10.7%) e processo uncinato (10.7%). Le dimensioni medie del NET erano 41 ± 31 mm (>20 mm nel 65.2%). Considerando il Ki67, 12.5% era NET G1, 70.8% G2, 16.7% G3. Le metastasi erano diffuse nel 40.7%, solo epatiche nel 37%, solo linfonodali nel 18.5%. Durante l'ipoglicemia (media 34 ± 8.3 mg/dL) l'insulina media era 67.2 ± 48.5 mUI/mL e C-peptide 4.36 ± 4 ng/mL. La CgA era elevata nel 78.6%.

Il trattamento chirurgico è stato eseguito in 21/31 (67.7%): solo del NET in 11/21 (52.4%), debulking in 10/21 (47.6%) con controllo dell'ipoglicemia nel 42.9%. La terapia medica per il controllo dell'ipoglicemia è stata eseguita con Diazossido (20/23, 87%), con Analoghi della Somatostatina (SSA) (16/23, 69.6%) ed Everolimus in 5/23 (21.7%), per il controllo tumorale con SSA (25/31, 80.6%) e/o con Everolimus e chemioterapia. La terapia radiometabolica (PRRT) è stata eseguita in 12/31 (38.7%). L'intervallo medio alla progressione era di 41 ± 70 mesi. La sede più frequente di recidiva era epatica e linfonodale (9/18, 50%) ed è stata trattata con SSA (60%). 62.1% dei soggetti era vivo al termine dello studio dopo follow-up medio di 56 ± 46 mesi. Il controllo della sindrome ipoglicemica era completo nel 46.4% dei casi, parziale nel 50%.

I pazienti sottoposti a PRRT hanno mostrato tendenza a maggior sopravvivenza rispetto ai non trattati ($p=ns$) e controllo della sindrome nel 91.6%.

Conclusioni: la sindrome ipoglicemica può insorgere anche dopo anni in NET inizialmente non funzionanti o essere misconosciuta con ritardo diagnostico del NET. L'approccio terapeutico è quasi sempre multimodale e si basa soprattutto sulla chirurgia, diazossido e SSA, meno utilizzata la PRRT che sembra essere promettente nel controllo delle sindromi refrattarie.

08 - NET DUODENOPANCREATICI ASSOCIATI A SINDROME MEN1: INQUADRAMENTO INIZIALE E FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE IN UNA SERIE MULTICENTRICA ITALIANA

R. Modica¹, B. Altieri¹, M. V. Davi², E. Cosaro², D. Campana³, N. Brighi³, S. Massironi⁴, C. Eller Vainicher⁵, S. Pusceddu⁶, M. C. Zatelli⁷, M. Albertelli⁸, P. Malandrino⁹, I. De Luca¹⁰, F. Grimaldi¹¹, A. Colao¹, A. Faggiano¹

¹Sezione di Endocrinologia, Dipartimento di Gastroenterologia, Endocrinologia e Chirurgia Endoscopica, Università degli Studi Federico II Napoli, ²Dipartimento di Medicina, Università di Verona, ³Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Policlinico S. Orsola Malpighi Bologna, ⁴Dipartimento di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Università di Milano, ⁵Dipartimento di Endocrinologia,

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Milano, ⁶Dipartimento di Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano, ⁷Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara, ⁸Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova, ⁹Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, ¹⁰Dipartimento di Oncologia, Università di Palermo, ¹¹Unità di Endocrinologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

I tumori neuroendocrini duodeno-pancreatici (DP NET) rappresentano la seconda patologia più comune nella Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1 (MEN₁), ma la principale per mortalità. Obiettivo di questo studio è descrivere le caratteristiche cliniche e la prognosi a lungo termine della MEN₁ in una serie multicentrica italiana. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati epidemiologici, clinici e radiologici di 392 pazienti affetti da MEN₁, seguiti in 10 centri di riferimento italiani, nel periodo 1981-2018.

In 165 pazienti (42%) era presente uno o più DP-NET, in follow-up medio di 87.7 mesi (range 2-300), rapporto maschi:femmine 0.8. L'età media alla diagnosi di DP NET era 41±14.3 anni (range 12-74) e l'identificazione iniziale era effettuata mediante TC in 72 (44%), RM 45 (27%), ecoendoscopia 34 (21%), Ga-PET/Octreoscan 14 (8%). La CgA sierica valutata in 77 pazienti, era elevata alla diagnosi di DP-NET in 46 (28%). Le lesioni, di dimensione media 20.4±22.6 mm (range 2-170), interessavano il pancreas in 139 (84%) pazienti, il duodeno in 9 (6%), entrambi in 17 (10%). Alla diagnosi, 65 (39%) pazienti avevano 1 lesione, 46 (28%) 2-3, 30 (18%) 4-6, 24 (15%) >6. Il grading era G₁ nel 53%, G₂ nel 44% e G₃ nel 3% dei casi. Alla diagnosi, 28 pazienti (17%) presentavano metastasi linfonodali e 23 (14%) metastasi epatiche. I DP NET erano non funzionanti in 110 (67%) pazienti. Tra i 55 (33%) funzionanti, 43 (78%) ZES, 9 (16%) ipoglicemia iperinsulinemica. La terapia iniziale era solo monitoraggio in 62 (37%), chirurgia 59 (36%), analoghi della somatostatina (SSA) 44 (27%). Altri pazienti erano trattati a progressione: chirurgia 15 pazienti (9%), SSA 47 (28%), di cui 13 ad alte dosi, everolimus 8 (5%), PRRT 8 (5%). Dieci pazienti (6%) sono deceduti, di cui 4 (3%) in relazione al DP NET. La mPFS era 156 mesi (IC 95% 58-254) e l'mOS 408 mesi (IC 95% 57-758). Tra le variabili analizzate, le metastasi epatiche alla diagnosi incidevano negativamente sulla mPFS (19.7 vs 109 mesi, p=0.001) e la presenza di DP NET funzionante sulla mOS (408 vs nr, p=0.04).

In conclusione, I DP NET sono neoplasie ben differenziate con grading medio-basso ed andamento clinico indolente. Il 14% dei casi può presentare forme clinicamente più aggressive con metastasi epatiche alla diagnosi, che impattano sulla PFS. I DP NET funzionanti, presenti in un terzo dei casi, hanno una sopravvivenza significativamente più bassa. La terapia varia tra i centri con chirurgia, SSA e monitoraggio equamente distribuiti.

09 - L'ERRORE DIAGNOSTICO NEI TUMORI NEUROENDOCRINI: L'IMPORTANZA DI UN APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

F. Bottiglieri¹, R. Modica¹, F. de Cicco¹, F. Lo Calzo¹, B. Altieri¹, A. Faggiano¹

¹Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università "Federico II" di Napoli

I tumori neuroendocrini (NET) sono spesso caratterizzati da sintomi aspecifici che possono causare ritardo nella diagnosi. Il sospetto diagnostico non confermato rappresenta un problema nella pratica clinica. Obiettivo dello studio è analizzare la presenza di falsi positivi in una serie monocentrica di pazienti, valutando le ragioni alla base del sospetto diagnostico.

Sono stati analizzati retrospettivamente tutti i pazienti con sospetta o definita diagnosi di NET, afferiti per la prima volta tra Gennaio 2016 e Dicembre 2017, presso l'Unità di Endocrinologia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli, Centro di Eccellenza ENETS. Tutti pazienti sono stati sottoposti ad indagini cliniche, biochimiche e radiologiche, nei pazienti con diagnosi istologica è stata effettuata rivalutazione secondo i criteri WHO.

Dei 104 pazienti giunti per la prima volta all' osservazione, la diagnosi di NET non è stata confermata in 25 (24%).

I pazienti non-NET sono stati suddivisi in tre gruppi, in base al sospetto iniziale: NET non funzionanti (NETnf), NET funzionanti (NETf) e feocromocitoma/paraganglioma (Feo/Pgl).

NETnf comprendeva 4 diagnosi istologiche (1 NET gastrico, 1 NET appendicolare, 1 carcinoma neuroendocrino (NEC) pancreatico, 1 NEC renale) e 3 diagnosi radiologiche (1 NET timico, 2 NET pancreatici). NETf comprendeva 12 sospetti insulinomi, 3 sospette sindromi da carcinoide. Feo/Pgl comprendeva 3 sospette ipertensioni arteriose endocrine, 1 sospetto paraganglioma pericardiaco.

Nei NETnf la revisione istologica ha smentito la diagnosi di NET gastrico, NET appendicolare, NEC pancreatico e NEC renale, identificando, rispettivamente, 1 polipo gastrico cistico con GCA, 1 neuroma appendicolare, 1 tumore pseudopapillare solido pancreatico e 1 tumore scarsamente differenziato renale. La revisione radiologica ha smentito la diagnosi di NET timico e di un pancreatico rilevando, rispettivamente, un'iperplasia timica e una pancreatite cronica focale. L'altro sospetto NET pancreatico è stato definito adenocarcinoma pancreatico all'analisi citologica. Nei NETf, i pazienti con sospetto insulinoma sono risultati affetti da: dumping syndrome, sindrome da insulinoresistenza di tipo B, sindrome di Hirata e in nove casi ipoglicemia reattiva. Le sospette sindromi da carcinoide sono state smentite, definendo in un paziente la malattia di Crohn e in due dispepsia.

Nel gruppo Feo/Pgl è stata diagnosticata un'ipertensione arteriosa essenziale in due pazienti, mentre il sospetto paraganglioma pericardiaco si è rivelato lipoma.

Nella diagnosi differenziale dei NET è importante considerare i molteplici fattori che possono favorire falsi positivi. Essendo patologie rare, è preferibile che siano inquadrare e trattate in centri multidisciplinari dedicati.

10 - VITAMIN D DEFICIENCY IN PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE NEOPLASIA: PREVALENCE AND PROGNOSTIC IMPLICATIONS

E. Ambrosetti¹, E. Nazzari¹, C. Teti¹, M. Bochetti¹, M. Giusti¹, D. Ferone¹, M. Albertelli¹

¹Endocrinology IRCCS AOU San Martino IST, University of Genova and Center of Excellence for Biomedical Research Genova

L'ipovitaminosi D nei pazienti con neoplasie neuroendocrine (NEN) è stata solo marginalmente studiata, mentre ci sono molti dati in letteratura in favore di una associazione tra la insufficienza di vitamina D (<20 ng/mL) e peggiore prognosi con ridotta sopravvivenza in pazienti affetti da altre neoplasie (colon, mammella, prostata, melanoma). Il nostro scopo è stato quello di determinare la prevalenza di ipovitaminosi D in una coorte di pazienti con NEN e valutare una possibile correlazione tra livelli di vitamina D, presenza di metastasi e progressione di malattia (PD).

Da un gruppo di 100 pazienti con NEN afferenti al nostro centro tra il 2014 e il 2018 abbiamo preliminarmente selezionato 63 pazienti (32 F e 27M, età media 64 + 4.4 anni) che avessero almeno una determinazione di 25 OH vitamina D, Ca, P, e creatinina.

Pazienti con iperparatiroidismo primitivo, insufficienza renale o epatica sono stati esclusi dallo studio.

I pazienti sono stati suddivisi secondo origine del primitivo in 4 gruppi: gastro-intestinali (n 24), pancreatici (n 23), polmonari (n 9), altre sedi (n 11: occulti 2, 3 carcinoma midollare tiroideo, 4 feocromocitoma/paraganglioma, 1 ovaio, 1 merkeloma).

Il 57% (36/63) dei pazienti nella nostra serie aveva una insufficienza di vitamina D (<20 ng/mL). I livelli medi di vitamina D erano 19.8+3.6 ng/mL. Al momento della valutazione 43% (27/63) dei pazienti avevano metastasi in almeno una sede mentre solo il 17% (11/63) avevano una PD. L'analisi statistica ha mostrato una associazione significativa tra l'ipovitaminosi D e la presenza di malattia metastatica in ogni sito (OR 4.71; p= 0.031, 95% CI 1:38 to 16:04).

Al contrario la correlazione tra l'ipovitaminosi D e la PD non era statisticamente significativa (p= 1), probabilmente a causa del basso numero di pazienti in PD nella nostra casistica, coerentemente con la storia naturale di molte NEN. In conclusione il nostro studio trova una associazione significativa tra insufficienza di vitamina D e presenza di metastasi in pazienti affetti da NEN. I nostri dati, seppur preliminari suggeriscono che, anche nei NEN, l'ipovitaminosi D sia associata con una prognosi peggiore, come già riportato per altri cancri.

11 - EFFETTI ENDOCRINI E METABOLICI DELLA TERAPIA ADIUVANTE CON MITOTANE: ESPERIENZA DELL'OSPEDALE SAN LUIGI

V. Basile¹, A. Calabrese¹, S. Puglisi¹, G. Reimondo¹, A. Pia¹, L. Saba¹, P. Perotti¹, M. Terzolo¹

¹Medicina Interna ¹. AOU San Luigi Gonzaga Orbassano

Il mitotane è il cardine del trattamento farmacologico del carcinoma del surrene. Scopo di questo lavoro è analizzare gli effetti endocrini e metabolici della terapia adiuvante con mitotane e la loro gestione.

Analisi retrospettiva di 74 pazienti trattati con mitotane adiuvante presso il nostro centro dal 2000 con valutazione dei livelli di TSH, FT₄, PRA, aldosterone, testosterone totale, SHBG, LH, FSH, colesterolo totale, HDL e trigliceridi nei primi due anni di trattamento (basale, +6, +12, +24 mesi) e le modalità di un'eventuale terapia correttiva.

I 74 pazienti (35 M/ 39 F), età mediana 46 anni, sono stati trattati dopo l'asportazione radicale del tumore con mitotane adiuvante per una durata mediana di 40 mesi. Si sono osservati un lieve incremento dei valori di PRA durante il trattamento (0.75-1.50-1.45-2.15 ng/ml/h); una sostanziale stabilità di TSH (1.57-1.64-1.78-1.60mUI/l) a fronte di una riduzione di FT₄ (1.04-0.76-0.78-0.76ng/dl); un incremento nei M di testosterone totale (5.4-7.7-7.5-11.5 ng/ml) e di SHBG con conseguente riduzione del testosterone libero calcolato (11.3-5.3-5.3-9.4ng/dl); incremento di FSH (9.2-6.5-11-10.8 UI/l) e di LH (5.0-27.1-35.4-18.1 UI/l). Inoltre, abbiamo osservato un progressivo incremento di colesterolo totale (207-254-253-241 mg/dl) e HDL (51-69-80-76 mg/dl) mentre i valori di colesterolo LDL e di trigliceridi sono rimasti stabili.

Oltre all'iposurrenalismo, il trattamento con mitotane induce ipotiroidismo centrale, e ipogonadismo primitivo nel sesso maschile. Al contrario, nelle donne in età fertile, il ciclo mestruale è sempre conservato benchè possano essere riferite irregolarità mestruali (30%), nel 68% dei casi si osserva la comparsa di cisti ovariche in corso di terapia. La secrezione di aldosterone è interferita in minor misura rispetto al cortisolo. E' evidente una precoce alterazione del quadro lipidico, caratterizzata da un incremento prevalente del colesterolo HDL. E' stato necessario avviare le seguenti terapie sostitutive: fludrocortisone nel 32% dei pazienti dopo un periodo mediano di 15 mesi dall'inizio del mitotane, levotiroxina nel 38% dei pazienti dopo 8.5 mesi, testosterone nel 34% dei maschi dopo 33 mesi. La terapia con statina è stata avviata nel 50% dei pazienti dopo 5 mesi di terapia con mitotane.

In conclusione, il mitotane esercita una pletora di effetti endocrino-metabolici, la cui corretta gestione è importante per migliorare la tollerabilità e l'aderenza alla terapia.

12 - L'IPONATREMIA CRONICA ALTERA LA PROLIFERAZIONE E L'INVASIVITÀ DI CELLULE TUMORALI UMANE

G. Marroncini¹, B. Fibbi¹, A. Peri¹

¹Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio"
Firenze

L'iponatremia, definita come una concentrazione di sodio ($[Na^+]$) sierica <135 mEq/L, è il disturbo elettrolitico più frequente nei pazienti ospedalizzati, e nel 14% dei casi è secondaria ad una patologia tumorale¹. La causa più frequente di iponatremia nel setting oncologico è la sindrome da inappropriata secrezione di ADH, indotta dalla secrezione ectopica dell'ormone da parte delle cellule tumorali o da farmaci (chemioterapici, oppiacei). Anche quando lieve ($[Na^+]$ tra 130 e 134mEq/L) e cronica ($>48h$), l'iponatremia si associa a peggior prognosi e aumento della mortalità nei pazienti neoplastici, costituendo per diversi tipi di tumore un fattore prognostico negativo indipendente, la cui correzione prolunga invece la sopravvivenza globale e libera da malattia². Non è però chiaro se questa disionia rappresenti un semplice marcatore di gravità di malattia, o contribuisca direttamente alla progressione tumorale. Il nostro scopo è stato pertanto studiare gli effetti della riduzione cronica della $[Na^+]$ extracellulare in diverse linee cellulari tumorali umane: adenocarcinoma pancreatico (PANC-1), epatocarcinoma (HepG2), neuroblastoma (SK-N-AS, SH-SY5Y), carcinoma del colon (HCT8), leucemia mieloide cronica (K562). Abbiamo utilizzato un modello in vitro di iponatremia cronica precedentemente messo a punto dal nostro laboratorio, per cui le cellule sono state mantenute in coltura per 7 giorni in $[Na^+]$ extracellulare normali per le cellule utilizzate (153mM) o ridotte (fino a 90mM). I dati preliminari dimostrano in tutte le linee testate una correlazione diretta tra basse $[Na^+]$ e diminuzione dell'adesione ($p \leq 0.002$), aumento dell'invasività ($p \leq 0.002$), aumento della proliferazione ($p \leq 0.004$). L'analisi dei profili di espressione genica (real time RT-PCR) e proteica (Western blot, immunofluorescenza) evidenzia, in presenza di basse $[Na^+]$ extracellulari (127 o 115 mM nelle diverse linee), un aumento significativo dell'espressione di molecole coinvolte in stress ossidativo (HMOX-1), resistenza all'apoptosi (Bcl-2) e migrazione cellulare (CXCR4, RhoA, ROCK1, ROCK2). Inoltre, l'espressione delle proteine ERM (Ezrina e Moesina), VASP e Cofilina, che sono attivate dalla pathway RhoA/ROCK e promuovono l'invasività tumorale attraverso il rimodellamento del citoscheletro di actina e la formazione di lamellipodia, aumenta significativamente in modo inversamente proporzionale alla $[Na^+]$ extracellulare. Complessivamente, questi dati per la prima volta danno spiegazione del fatto che l'iponatremia cronica rappresenti un fattore prognostico negativo nei pazienti oncologici.

1. Onitilo et al., Clin Med Res 2007, 5:228-237

2. Castillo et al., Clin Lung Cancer 2016, 17:e29

13 - SICUREZZA ED EFFICACIA, A BREVE E LUNGO TERMINE, DEL TOLVAPTAN NEI NOSTRI PAZIENTI AFFETTI DA IPONATRIEMIA DA SIAD

A. Smerilli¹, M. Martino¹, G. Salvio¹, C. Gianfelice¹, A. Taccaliti¹, G. Arnaldi¹

¹Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo Ancona

Introduzione: l'iponatriemia è la disionia più comune, con forte e negativo impatto sulla popolazione neoplastica (21%). Frequentemente causata dalla sindrome da inappropriata antidiuresi (SIAD) per secrezione paraneoplastica ed alterato rilascio di AVP da stress, dolore, farmaci; il cancro più frequente è il microcitoma (SCLC), seguono i tumori cerebrali, testa-collo, mammari e prostatico.

Scopo, materiali: analisi retrospettiva di sicurezza ed efficacia, a breve e lungo termine, del Tolvaptan (TLV), su 48 pazienti, affetti da iponatriemia da SIAD, trattati negli Ospedali Riuniti di Ancona in 5 anni.

Risultati: 31 maschi (64%), 17 femmine, età media $69,5 \pm 13,8$ anni. Eziologia della SIAD: neoplastica (37.5%), trauma cranico, idiopatica, iatrogena, da sepsi, malattie SNC, multifattoriale. Neoplasie più frequenti: SCLC (40%), colon-carcinoma, linfomi, NET, tumori urogenitali. Prima del TLV, il campione presentava sodiemia (Na^+) basale 126 ± 4.9 mEq/l, osmolalità plasmatica 269 ± 15 mOsm/kg, urinaria 455 ± 196 mOsm/kg. Durata del trattamento con TLV 67 giorni (mediana), 25° perc: 20 giorni, 75° perc: 410 giorni. Solo 6/41 soggetti hanno riportato una Na^+ , dopo 24 ore dal TLV > 10 mEq/l, nessuno > 18 mEq/l nelle prime 48 ore. Con un limite di 8 mEq/l, 27% di variazione eccessiva della Na^+ a 24 ore. Il trattamento è stato ben tollerato, 2 casi di poliuria, nessuno di mielinolisi osmotica; nel lungo termine solo 4 casi di ipernatriemia (< 150 mEq/l), nessuna epatopatia. E' emersa una correlazione negativa tra

Na^+ in risposta al TLV e Na^+ basale, osmolalità plasmatica, azotemia, età dei pazienti, e dose a regime di TLV, sia a 24 che a 48 ore. Le altre variabili testate (peso, BMI, BSA, sodio e osmolalità urinaria, proADH, creatinina, eGFR, uricemia, glicemia, dose iniziale TLV) non hanno mostrato un'associazione significativa. Non c'è differenza nelle medie delle

Na^+ a 24 ore in considerazione del sesso ($p = 0.977$) e dell'eziologia ($p = 0.268$). Na^+ basale ed osmolalità plasmatica sono risultati i più forti predittori di ipercorrezione: laddove Na^+ ed osmolalità plasmatica erano contemporaneamente inferiori alla mediana (rispettivamente < 126 mEq/l e < 271 mOsm/kg), la Na^+ a 24 ore era significativamente maggiore rispetto al gruppo con $\text{Na}^+ > 126$ e Osmolalità > 271 (7.29 ± 3.60 mEq/l vs. 2.00 ± 3.94 , $p = 0.03$).

Conclusioni: il TLV è risultato sicuro ed efficace nei pazienti con SIAD, una categoria a maggior rischio d'ipercorrezione sono i pazienti giovani con iposodiemia severa ed osmolalità plasmatica ridotta, indipendentemente dall'eziologia della SIAD.

14 - FERTILITÀ E STATO ORMONALE GONADICO IN UNA COORTE DI SOPRAVVISSUTI A TUMORE DEL TESTICOLO

M. Ghezzi¹, E. Faggian², L. De Toni², M. Menegazzo², I. Cosci², G. Romanato², C. Foresta², A. Garolla²

¹Istituto Oncologico Veneto, IRCCS Padova, ²Dipartimento di Medicina, UOC Andrologia e Medicina della Riproduzione Padova

Il tumore del testicolo rappresenta la neoplasia solida più frequente nei maschi in età riproduttiva. I trattamenti a disposizione hanno determinato un miglioramento del tasso di sopravvivenza ma pongono la problematica della loro possibile gonado- e/o genotossicità.

Sono stati valutati retrospettivamente 494 soggetti con tumore del testicolo (KT): seminomi (S) (n=290), tumori germinali misti (GM) (n=117) e non seminomi (NS) (n=87) (età media $31,74 \pm 6,79$). 229 pazienti sono stati avviati alla chemioterapia BEP (CT-BEP), 138 a radioterapia (RT), 52 a chemioterapia con carboplatino (CT-CARB), 8 a chemio- e radioterapia combinate (CT-BEP-RT), 67 inclusi in un protocollo di sorveglianza (SURV). I parametri seminali, le aneuploidie spermatiche (cromosomi X,Y,13,18,21) e la funzione ormonale gonadica (FSH, LH e testosterone totale [TT]) sono stati valutati in condizioni basali (To) e annualmente fino a 3 anni dal termine dei trattamenti (T1-T2-T3). Nel gruppo SURV è stato documentato un significativo miglioramento a T3 di tutti i parametri seminali rispetto a To ($p=0,025$). Nel gruppo CT-CARB non si sono riscontrate variazioni dei parametri seminali e delle aneuploidie spermatiche. Nei CT-BEP, RT e CT-BEP-RT, invece, si evidenzia un significativo peggioramento di tutti i parametri seminali a T1 e T2 rispetto a To, che ritornano ai valori basali solo a T3.

Nei soggetti SURV si osserva una riduzione significativa delle aneuploidie spermatiche a T2 mentre un significativo incremento avviene nei CT-BEP ($p<0,01$) e maggiormente nei RT ($p<0,001$) a T1-T2, riportandosi ai valori basali solo a T3. In tutti i gruppi è stato osservato un progressivo aumento dei valori di FSH che a T3 si mantengono aumentati rispetto a To. Per quanto riguarda i livelli di LH e TT, i pazienti SURV e CT-CARB non mostrano variazioni delle concentrazioni per tutta la durata del follow-up. Negli altri gruppi si registra invece un innalzamento significativo della concentrazione di LH già a T1 che si mantiene anche a T3 (CT-BEP, RT $p < 0,001$; CT-BEP + RT $< 0,05$). Parallelamente, in questi ultimi gruppi studiati si è registrata una riduzione dei livelli di TT persistente a T3.

Questi dati confermano la relativa sicurezza riproduttiva del CT-CARB rispetto a CT-BEP ed RT: in questi ultimi due gruppi il tasso di aneuploidie spermatiche ed i parametri seminali rientrano nei limiti solo a T3. Inoltre la CT-BEP e la RT possono determinare un progressivo deterioramento della funzione leydigiana, documentata dalla persistenza di un quadro di ipogonadismo clinico/subclinico a T3.

15 - COMPLICANZE ENDOCRINO-METABOLICHE INDOTTE DAL TRATTAMENTO CON INIBITORI DEL CHECKPOINT IMMUNITARIO (ICPIS): L'ESPERIENZA DELL' A.O.U. MAGGIORE DELLA CARITA' DI NOVARA

M. T. Samà¹, M. Ferrari¹, C. Mele¹, L. De Marchi¹, V. Bullara¹, S. Genestroni², G. Borra², D. Rondonotti², A. P. Sponghini², A. Mosca², A. Gennari², G. Aimaretti¹

¹SCDU Endocrinologia, AOU Maggiore della Carità Novara, ²SCDU Oncologia, AOU Maggiore della Carità Novara

Introduzione

Gli ICPis hanno dimostrato una grande efficacia oncologica. A causa del loro meccanismo d'azione inducono un potenziamento della risposta immunitaria T-cell mediata nei confronti delle cellule tumorali, responsabile tuttavia di effetti collaterali immunomediati a carico di diversi organi, tra cui il sistema endocrino, in particolare la tiroide. Scopo del nostro studio è stato valutare nella pratica clinica quotidiana la prevalenza e gli eventuali predittori del rischio di insorgenza di disfunzioni endocrino-metaboliche indotte da ICPis.

Metodi

Sono stati retrospettivamente selezionati 131 pazienti afferenti alla SCDU Oncologia dell'AOU Maggiore della Carità di Novara trattati con Nivolumab o Pembrolizumab per patologie oncologiche avanzate. Di ogni paziente, oltre alla raccolta dei dati clinici e anamnestici, è stato eseguito il dosaggio di TSH, fT₃, fT₄, anticorpi anti-TPO, glicemia, cortisolo e ACTH ore 8.00, al basale e successivamente con cadenza mensile nei primi 6 mesi, poi bimestrale nel primo anno e successivamente semestrale.

Risultati

Di 131 pazienti, 101 sono risultati in terapia con Nivolumab (69M/32F, età media±DS 65.09±10.83 anni; 28 con melanoma cutaneo, 58 con carcinoma polmonare, 12 con carcinoma renale, 2 con carcinoma testa/collo), e 30 in terapia con Pembrolizumab (13M/17F, età media±DS 67.23±9.69 anni; 29 con melanoma cutaneo, 1 con carcinoma polmonare). Complicanze endocrino-metaboliche sono state osservate in 16/101 (15.84%) pazienti in terapia con Nivolumab e in 3/30 (10.00%) pazienti in terapia con Pembrolizumab. La più comune è stata l'ipotiroidismo autoimmune (13/16 in corso di Nivolumab e 3/3 in corso di Pembrolizumab), che ha richiesto l'avvio di terapia sostitutiva in 13/19 casi. Tre pazienti hanno sviluppato ipertiroidismo, che ha richiesto l'avvio di terapia tireostatica in 2/3. Nessun paziente ha sviluppato ipocorticosurrenalismo o diabete mellito immunomediato. La latenza media di insorgenza è risultata di 3.00±1.93 e 4.00±1.00 mesi dopo l'avvio di Nivolumab e Pembrolizumab, rispettivamente.

Età, sesso, patologia neoplastica, linea di terapia e pre-esistenza di patologie endocrino-metaboliche non sono risultate associate all'aumento del rischio

di comparsa di effetti collaterali. La pregressa terapia con inibitori delle tirosin-kinasi e/o ipilimumab è risultata correlata ad un maggior rischio di insorgenza di complicanze tiroidee, nei pazienti in terapia con Nivolumab (OR 16.3; $p < 0.0001$).

CONCLUSIONI

La prevalenza di disfunzioni tiroidee associate agli ICPis, rende indispensabile la cooperazione tra il team oncologico e endocrinologico, per un tempestivo riconoscimento e trattamento di tali condizioni, che possono avere un impatto negativo sull'outcome clinico e sulla qualità della vita dei pazienti, con particolare attenzione ai pazienti precedentemente sottoposti a targeted therapy.

16 - TOSSICITÀ ENDOCRINA NELLA TERAPIA CON CHECKPOINT INHIBITORS: RISULTATI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO

E.M. Presotto¹, G. Rastrelli¹, S. Gunnella², M. Brugia³, E. Vaccher⁴, A. Peri¹

¹unità di endocrinologia - Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche Mario Serio Firenze, ²Melanoma & Skin Cancer unit, Tuscany Central district Firenze, ³Dipartimento di scienze della salute, SOD oncologia traslazionale Firenze, ⁴Dipartimento di oncologia medica e dei tumori immunocorrelati - centro di riferimento oncologico di Aviano (CRO) IRCCS Aviano - Pordenone

L'immunoterapia con gli inibitori dei checkpoint (ICPI) sta rivoluzionando la terapia di molte neoplasie in fase avanzata, con un miglioramento significativo della sopravvivenza. Gli ICPI sono anticorpi monoclonali diretti contro molecole inibitorie del sistema immunitario, i checkpoint, espressi sulla membrana dei linfociti T-citossici, che svolgono fisiologicamente una funzione inibitoria sul linfocita attivato, salvaguardando l'organismo dai processi di autoimmunità. Un'iperespressione dei checkpoint è uno dei principali meccanismi con cui i tumori evadono l'immunosorveglianza dell'ospite. Il blocco dell'asse inibitorio mediato dagli ICPI ripristina la risposta immune contro le cellule neoplastiche.

La tossicità degli ICPI è completamente diversa da quella delle terapie oncologiche convenzionali ed è caratterizzata da reazioni autoimmuni o autoinfiammatorie, etichettate come eventi avversi immuno-correlati (irAE). Gli irAE più comuni coinvolgono anche il sistema endocrino, ed includono la tiroide, l'ipofisi, il pancreas endocrino e i surreni. Esistono ancora molte incertezze sull'epidemiologia, la storia naturale e la gestione degli irAE endocrini; i dati emersi dagli studi registrativi sono spesso incompleti ed imprecisi e l'attuale sistema classificativo della tossicità secondo la scala CTCAE è inadeguato per classificarne la gravità. Lo scopo dello studio è stato valutare gli irAE endocrini in un'ampia casistica di pazienti oncologici in terapia con ICPI. Sono stati valutati 207 pazienti di 5 differenti centri ospedalieri della provincia di Firenze e Pordenone, trattati per differenti patologie oncologiche con nivolumab o pembrolizumab.

Nel 30.7% di questi si è verificata una tossicità endocrina, di cui il 96.3% dei casi riguarda la tiroide, riscontrata più per nivolumab (34.6%) che per pembrolizumab (21.2%). Nel 13.4% dei pazienti è stato riscontrato ipotiroidismo, mentre nel 16.1% una tireotossicosi, più frequente nel sesso maschile, che nell'8.9% è virato poi verso ipotiroidismo permanente. Il sesso maschile va più frequentemente incontro a una tireotossicosi, con risoluzione spesso spontanea. La percentuale di tireopatie aumenta notevolmente (71.0%) nei pazienti con disfunzioni tiroidee preesistenti basali che vanno infatti strettamente monitorati. Nella nostra casistica abbiamo anche riscontrato un caso di DM₁ di nuova insorgenza ed un caso di ipofisite. Il 43.6% degli irAE endocrini si sono verificati nel primo mese di terapia con ICPI. Alla luce di questi risultati è da raccomandare un regolare monitoraggio ormonale dei pazienti in terapia con ICPI, in particolare della funzione tiroidea, in modo da intervenire con le misure terapeutiche più appropriate. Infine, l'insorgenza di irAE, e quindi anche di tireopatie, assume anche valore prognostico, in quanto si sono dimostrati essere un marker di efficacia della terapia antitumorale.

17 - LE TIREOPATIE CORRELATE ALLA IMMUNOTERAPIA ONCOLOGICA: ANALISI RETROSPETTIVA

V. Lo Preiato¹, S. Salvagni², C. Gianni², A. Repaci¹, V. Vicennati¹, D. Ribichini¹, A. Ardizzoni², U. Pagotto¹, C. Pelusi¹

¹U.O. Endocrinologia, Policlinico di Sant'Orsola, Alma Mater Studiorum Bologna, ²U.O. Oncologia, Policlinico di Sant'Orsola, Alma Mater Studiorum Bologna

Premessa

Gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICIs) sono un trattamento validato ed in continua espansione per numerosi tipi di tumore in stadio avanzato. Queste terapie sono gravate da effetti avversi immuno-relati che interessano diversi organi.

Obiettivi

Scopo di questo studio è caratterizzare tipo ed insorgenza delle tireopatie ICIs-relate.

Materiali e metodi

Valutazione retrospettiva di 80 pazienti con patologia tumorale avanzata in trattamento con ICIs (30 soggetti affetti da carcinoma polmonare, 39 da melanoma, 7 da carcinoma renale, 3 da linfoma e 1 da epatocarcinoma). Tutti i pazienti sono stati trattati con dosi e tempi di somministrazione nel rispetto di quanto approvato dalle Autorità Regolatorie.

Risultati

Degli 80 pazienti esaminati, 54 sono stati trattati con Nivolumab, 17 con Pembrolizumab, 6 con Ipilimumab, 2 con Ipilimumab+Nivolumab e 1 con Nivolumab+Brentuximab. Nessun soggetto presentava storia pregressa di tireopatia. Durante il trattamento con immunoterapia, 11

pazienti (13,8%) hanno sviluppato una tireotossicosi (7 in terapia con Nivolumab, 1 con Pembrolizumab, 2 con Ipilimumab+Nivolumab e 1 con Nivolumab+Brentuximab). Le tireotossicosi si sono verificate mediamente alla terza somministrazione del farmaco (6 settimane per Nivolumab, 9 settimane per Pembrolizumab). La diagnosi di tireotossicosi è stata formulata al riscontro di TSH soppresso, con valori medi di fT₄ di 19,5 pg/mL (minimo: 10,2 pg/mL, massimo: 32,6 pg/mL). Gli anticorpi anti TSH-recettore sono risultati negativi in tutti i casi. In un paziente si è riscontrata positività solo degli anticorpi anti-tireoperossidasi, in altri due soggetti sia degli anticorpi anti-tireoglobulina sia anti-tireoperossidasi. Nonostante il quadro laboratoristico, i pazienti risultavano paucisintomatici; obiettivamente, non tremori, non tachicardia (frequenza cardiaca compresa tra 66 bpm e 92 bpm). Alla luce del quadro clinico sfumato, in nessun caso è stato necessario instaurare terapia specifica né interrompere il trattamento oncologico; è stato sufficiente uno stretto follow-up clinico-laboratoristico. La durata media delle tireotossicosi è stata di 5 settimane (minimo: 2 settimane, massimo: 12 settimane). Delle 11 tireotossicosi verificatesi, 5 sono evolute in eutiroidismo, 6 sono repentinamente virate in ipotiroidismo conclamato per cui è stato necessario iniziare terapia sostitutiva con L-tiroxina.

Conclusioni

Alla luce dell'andamento clinico-laboratoristico, le tireotossicosi ICI-indotte risultano essere forme transitorie verosimilmente distruttive. Tutti i casi di tireopatia ICIs-indotta sono stati gestiti senza dover interrompere il trattamento oncologico. La stretta collaborazione tra Endocrinologo ed Oncologo risulta fondamentale per una corretta gestione delle tireopatie ICIs-indotte.

18 - DIABETE E NIVOLUMAB: 2 CASI CLINICI A CONFRONTO

V. Lo Preiato¹, S. Salvagni², D. Ribichini¹, C. Gianni², A. Repaci¹, V. Vicennati¹, A. Ardizzoni², U. Pagotto¹, C. Pelusi¹

¹U.O. Endocrinologia, Policlinico di Sant'Orsola, Alma Mater Studiorum Bologna, ²U.O. Oncologia, Policlinico di Sant'Orsola, Alma Mater Studiorum Bologna

Gli anticorpi monoclonali contro la proteina Programmed cell death-1 (PD-1) costituiscono un nuovo rivoluzionario trattamento per alcune forme tumorali in stadio avanzato. È noto che l'inibizione di PD-1 induce un aumento della risposta immunitaria nei confronti delle cellule tumorali a scapito, tuttavia, di una maggiore tossicità autoimmune.

In questo lavoro, descriviamo due casi di diabete mellito Nivolumab-indotto.

Caso 1: uomo di 73 anni affetto da melanoma in stadio avanzato BRAF-V600K mutato in trattamento con Nivolumab (240 mg IV ogni 2 settimane). L'uomo era normopeso (BMI: 21,6 Kg/mq), non presentava

storia personale e familiare di diabete mellito o malattie autoimmuni. Dopo 15 mesi dall'inizio dell'immunoterapia, comparivano alterazioni della glicemia a digiuno: 105 mg/dL alla 32° infusione del farmaco, 139 mg/dL alla 33° iniezione. Al 34° ciclo di Nivolumab, il paziente lamentava comparsa di letargia, poliuria e polidipsia associate a rapido decremento ponderale. Gli esami laboratoristici evidenziavano severa iperglicemia (726 mg/dl), iperkaliemia (5,5 mmol/l), ipercreatininemia (1,9 mg/dl), glicosuria e chetonuria, parametri indicativi di chetoacidosi diabetica. Gli anticorpi anti-glutammato decarbossilasi, anti-insulina ed anti-insula pancreatica erano e sono sempre rimasti negativi, tuttavia i valori di peptide C apparivano estremamente ridotti (0,4 ng/ml).

Caso 2: donna di 52 anni affetta da carcinoma polmonare in stadio avanzato in trattamento con Nivolumab (150 mg IV ogni 2 settimane). La donna era normopeso (BMI: 19,5 Kg/mq), non presentava storia personale e familiare di diabete o malattie autoimmuni. Alla 3° infusione di Nivolumab (6° settimana), si rilevava glicemia pari a 346 mg/dL ed emoglobina glicata pari a 66 mmol/M. Gli anticorpi anti-glutammato decarbossilasi risultavano positivi (22,82 U/mL), anti-insulina ed anti-insula pancreatica erano negativi.

In entrambi i casi, il diabete ha avuto un esordio repentino e conclamato, ma differiva in maniera significativa per la tempistica di insorgenza. Alla comparsa delle alterazioni glicemiche, è stato sospeso il trattamento oncologico ed impostata immediatamente la terapia insulinica basal-bolus, che ha permesso una rapida stabilizzazione dei profili glicemici e quindi la ripresa della immunoterapia.

Conclusioni

Il diabete mellito rappresenta un effetto collaterale raro dell'immunoterapia, la cui insorgenza può avvenire con tempistiche estremamente variabili. Ad oggi, le basi patogenetiche di questo effetto collaterale sono ancora sconosciute, tuttavia si può rilevare come la negatività del profilo anticorpale non ne possa escludere una genesi immunomediata. La stretta collaborazione tra Oncologo ed Endocrinologo può permettere una corretta gestione del diabete ed una rapida ripresa dell'immunoterapia.

19 - POSSONO UNA VALUTAZIONE ENDOCRINOLOGICA ED UNA ECOGRAFIA PRELIMINARI PREDIRE L'INSORGENZA DI TIREOPATIE IN PAZIENTI TRATTATI CON IMMUNOTERAPIA?

S. Gay¹, G. Rossi², G. Corica¹, C. Genova², E. Rijavec², M. Giusti¹, F. Grossi²
¹U.O. Endocrinologia Genova, ²U.O. Oncologia Medica Genova

Background. La terapia con inibitori di immuno-checkpoints rappresenta uno degli aspetti più promettenti in oncologia clinica. Gli effetti collaterali di tale terapia sono frequenti e possono limitarne l'uso in un numero significativo di pazienti: tra i maggiormente riscontrati figurano quelli sul sistema endocrino ed in particolare le patologie tiroidee. Ad oggi non

è possibile prevedere quali pazienti in terapia svilupperanno tali effetti collaterali. Scopo dello studio è quello di valutare l'utilità e le potenzialità di una valutazione endocrinologica completa prima dell'avvio della terapia e la necessità di uno stretto follow up.

Materiali e metodi. A 28 pazienti affetti da neoplasia polmonare ed arruolati in un protocollo di trattamento con ipilimumab e nivolumab è stata fornita una valutazione endocrinologica prima dell'avvio di terapia, comprensiva di anamnesi, esame obiettivo, esami ematochimici ed ecografia tiroidea. Gli esami ormonali sono stati poi ripetuti ogni due settimane ed un'altra visita endocrinologica programmata dopo tre cicli di terapia.

Risultati. In 14 pazienti (50%) è stata riscontrata, durante la valutazione preliminare, una patologia tiroide precedentemente non nota (12 gozzi multi-nodulari, 2 ipertiroidismi). Sette pazienti (25%) svilupparono una tireopatia franca durante il periodo di follow up, per lo più rappresentate da tiroiditi distruttive. Una associazione significativa è stata trovata tra lo sviluppo di tale alterazione e la diffusa ipoecogenicità (RR=5,00, P=0,027) ed un volume maggiore delle ghiandole (P=0,0063).

Uno score clinico comprensivo della valutazione di anticorpi anti-tireoperossidasi (TPOAb) e delle terapie concomitanti si è dimostrato altamente predittivo della patologia (spec 95%, sens 100%; P<0,0001).

Conclusioni. Una valutazione endocrinologica completa prima dell'avvio di immunoterapia è consigliabile al fine di impostare una migliore gestione del paziente. Dati incoraggianti sembrano emergere riguardo la possibilità di predizione di una tireopatia ed di un possibile follow-up personalizzato di questi pazienti. Essi tuttavia necessitano di essere confermati ed approfonditi mediante studi ulteriori e più estesi.

20 - TOSSICITÀ ENDOCRINE DI NIVOLUMAB IN PAZIENTI CON NSCLC AVANZATI

M. Albertelli¹, R. Giovanni², E. Nazzari¹, E. Ambrosetti¹, E. Rijavec², F. Biello², M. Boschetti¹, M. Giusti¹, F. Grossi², D. Ferone¹, C. Genova²

¹Endocrinologia, DiMI Ospedale Policlinico San Martino, Università di Genova,

²Lung Cancer Unit, Oncologia, Ospedale Policlinico San Martino Genova

Gli inibitori degli immuno-checkpoint anti PD-1/PD-L1 hanno rivoluzionato la gestione delle forme avanzate di non-small cell lung cancer (NSCLC). Questi farmaci, sono caratterizzati da una peculiare tossicità immuno-correlata, che può coinvolgere il sistema endocrino.

Il nostro scopo era quello di valutare prospetticamente gli effetti avversi endocrini (AEs) in una coorte di pazienti trattati con nivolumab per NSCLC. Un gruppo di 74 pazienti affetti da NSCLC avanzati, chemiotrattati, hanno ricevuto nivolumab. Sono stati raccolti campioni ematici al basale, e ad ogni ciclo di terapia, per monitorare la funzione ipofisaria, tiroidea, surrenalica, gonadica, inclusa la prolattina, così come l'autoimmunità tiroidea. Lo studio è stato approvato dal comitato etico locale.

Undici pazienti su 74 presentavano una tireopatia preesistente la terapia con anti PD-1. Per nessuno di questi 11 pazienti è stato registrato un peggioramento della patologia endocrina di base, tuttavia sono stati esclusi dall'analisi statistica finale riguardante la tossicità tiroidea. Un'alterata funzione tiroidea è stata registrata nel 25,3% dei pazienti (n=16 su 63 valutabili). Di questi 16 casi, 8 hanno presentato una tireotossicosi transitoria moderata che è evoluta in ipotiroidismo franco in 4 pazienti e, di questi ultimi, il 75% dei casi presentava livelli aumentati di autoanticorpi. Altri 8 casi hanno sviluppato un ipotiroidismo senza tireotossicosi transitoria, con autoimmunità negativa.

I dati riguardanti la prolattina e il cortisolo non sono stati considerati affidabili a causa dell'utilizzo concomitante di terapie interferenti, indispensabili per la gestione della patologia oncologica di base. Nella nostra coorte non è stato registrato nessun caso di ipofisite, o di deficit isolato di ACTH, indotto da un meccanismo immuno-correlato (ir).

Nonostante il valore di p ai limiti della significatività statistica ($p=0.06$), la curva di sopravvivenza dei pazienti con IGF-I ridotto al baseline, o che abbiano mostrato una riduzione di IGF-I durante il trattamento, ha mostrato un chiaro trend verso una sopravvivenza mediana ridotta rispetto a coloro che presentavano livelli di IGF-I normali/alti. In conclusione, il nostro studio rappresenta la più ampia casistica prospettica di pazienti trattati con nivolumab nei quali sia stata valutata la tossicità endocrina. Le anomalie della funzione tiroidea sono l'ir-AE più frequentemente riscontrato durante terapia con nivolumab in NSCLC. Tuttavia, ulteriori studi saranno necessari al fine di chiarire il meccanismo eziopatogenetico alla base degli irAE endocrini, senza una base biochimica autoimmune. È interessante notare che bassi livelli di IGF-I potrebbero rappresentare un fattore prognostico negativo, durante la terapia con nivolumab in questo setting di neoplasie.

21 - IL BENZENE MODIFICA LA RISPOSTA FARMACOLOGICA ALL'OCTREOTIDE IN CELLULE DI ADENOMA IPOFISARIO GH-SECRERNENTI

V. Zunino¹, L. Rinella¹, M. G. Catalano¹, E. Arvat¹, N. Fortunati²

¹Scienze Mediche Torino, ²SC Endocrinologia Oncologica Torino

Sempre maggiore attenzione è rivolta all'impatto che l'inquinamento ambientale ha sulla salute umana. Studi epidemiologici hanno evidenziato che la presenza d'inquinanti ambientali è legata a una maggiore insorgenza di adenomi ipofisari, in particolare quelli GH-secernenti, causa di acromegalia. Nostri precedenti studi hanno dimostrato che il benzene (BZ) è in grado di modificare l'aggressività di cellule di adenoma ipofisario di ratto GH-secernenti (GH₃), aumentando la secrezione di GH e alterando la sintesi di molecole implicate nella via di segnalazione della somatostatina. L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di studiare il ruolo del BZ nella

resistenza alla terapia con octreotide (OCT), appartenente alla classe degli analoghi della somatostatina (SSA).

A tal fine, le cellule GH₃ sono state trattate con solo OCT, solo BZ o con l'associazione di OCT e BZ. Dopo il trattamento sono stati valutati: la vitalità cellulare; l'espressione e secrezione di GH; l'espressione di ZAC₁ e di SSTR₂, importanti mediatori dell'azione della somatostatina. Il BZ contrasta l'azione anti-proliferativa dell'OCT. L'espressione genica del GH, non modificata dall'OCT, rimane elevata nelle cellule trattate con BZ e con l'associazione di BZ e OCT; la secrezione di GH nel terreno cellulare, ridotta dall'OCT, è invece incrementata dalla presenza di BZ anche in associazione con OCT. La combinazione di BZ e OCT riduce notevolmente l'espressione genica di ZAC₁ e SSTR₂; tale fenomeno è presente anche a livello proteico.

Per meglio comprendere il meccanismo alla base dell'interazione tra BZ e OCT, abbiamo valutato i livelli proteici del fattore di trascrizione STAT₃ e della sua forma fosforilata. Infatti, l'iperattivazione di STAT₃ è correlata a fenomeni di proliferazione e sopravvivenza cellulare ed anche ad alterazioni nella sintesi del GH. Il trattamento delle cellule GH₃ con BZ provoca un incremento di STAT₃ totale e della sua forma fosforilata. In presenza di BZ, OCT non è in grado di ridurre i livelli della proteina fosforilata che rimangono significativamente elevati.

I nostri risultati quindi suggeriscono che il BZ possa avere un ruolo importante nei fenomeni di resistenza al trattamento farmacologico degli adenomi ipofisari con analoghi della somatostatina, puntando l'attenzione al ruolo che l'inquinamento ambientale potrebbe avere non solo sull'insorgenza e sul comportamento biologico degli adenomi ipofisari ma anche sulla loro sensibilità alla terapia farmacologica.

22 - EFFETTI INIBITORI E APOPTOTICI DEGLI ANTAGONISTI DEL GROWTH HORMONE-RELEASING HORMONE (GHRH) NELLE LINEE CELLULARI DI ADENOMA IPOFISARIO ACTH- E GH-SECERNENTE

A. Fanciulli¹, I. Gesmundo¹, G. Gamba¹, V. C. Alvarez², A. V. Schally³, E. Ghigo¹, R. Granata¹

¹Divisione di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino, ²Dipartimento di Fisiologia, CIMUS, Università di Santiago de Compostela, Spagna, ³Dipartimento di Patologia, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida

Introduzione: Gli adenomi ipofisari (PAs), che rappresentano circa il 10-15% delle neoplasie intracraniche, sono lesioni benigne che originano dall'adenoiipofisi. I PAs si classificano in adenomi non secernenti clinicamente non funzionanti (NFPA) e adenomi secernenti prolattina (PRL), ormone della crescita (GH) e ormone adrenocorticotropo (ACTH). Il principale trattamento è costituito dalla resezione chirurgica, mentre

chemioterapia e radioterapia sono utilizzate prevalentemente in caso di recidive o metastasi. In molti casi i PAs non rispondono ai trattamenti, rendendo quindi necessario lo sviluppo di nuove terapie. Il growth hormone-releasing hormone (GHRH), oltre a stimolare la secrezione del GH dall'ipofisi, esercita vari effetti periferici, promuovendo la proliferazione e inibendo l'apoptosi in diverse linee cellulari tumorali e non, mentre i suoi antagonisti sintetici esercitano effetti antitumorali in diverse neoplasie. Studi precedenti hanno dimostrato che gli antagonisti del GHRH sono in grado di inibire la secrezione del GH in modelli di PAs GH-secernente, ma esistono ancora pochi dati riguardo al loro effetto in altri tipi di PAs. Scopo del lavoro: In questo lavoro abbiamo valutato gli effetti degli antagonisti del GHRH di nuova generazione MIA-602 e MIA-690 su sopravvivenza, proliferazione, apoptosi e secrezione ormonale nelle cellule murine di adenoma ipofisario ACTH-secernenti (AtT-20) e di adenoma ipofisario PRL- e GH-secernenti. Risultati: I nostri risultati mostrano come MIA-602 e MIA-690 siano in grado di ridurre, in modo dose-dipendente, la sopravvivenza (valutata mediante saggio MTT) in entrambi i modelli cellulari. Gli antagonisti del GHRH inoltre, inducono l'apoptosi (analizzata in citofluorimetria tramite marcatura con Annessina-V) sia nelle cellule AtT-20 sia nelle cellule GH₃ esprimenti il recettore umano del GHRH (hGHRH-R). Inoltre, nelle cellule AtT-20, inducono l'espressione della proteina proapoptotica BAX, dell'oncosoppressore p53 e inibiscono la proteina antiapoptotica Bcl-2 (valutate mediante Western blot). MIA-602 e MIA-690 riducono anche la proliferazione, attraverso l'inibizione dell'oncoproteina c-Myc e della formazione delle colonie. Gli antagonisti del GHRH, infine, potenziano gli effetti citotossici del temozolomide, il principale chemioterapico utilizzato per il trattamento dei PAs e riducono la secrezione dell'ACTH (quantificata mediante kit ELISA) nelle cellule AtT-20. Conclusione: Questi risultati suggeriscono un possibile utilizzo di MIA-602 e MIA-690 nel trattamento degli adenomi ipofisari, con potenziale riduzione dei dosaggi dei chemioterapici, miglioramento delle aspettative di sopravvivenza e della qualità di vita nei pazienti con PAs.

23 - PROTOCOLLO PROLUNGATO CON TEMOZOLOMIDE: ESPERIENZA REAL-LIFE SUL TRATTAMENTO DEGLI ADENOMI IPOFISARI AGGRESSIVI

L. Lizzul¹, G. Lombardi², M. Barbot¹, F. Ceccato¹, C. Scaroni¹, M. Losa³

¹U.O.C. Endocrinologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova,

*²Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS Padova, ³U.O. Neuroendocrinocirurgia
Dipartimento di Neurochirurgia IRCCS Ospedale San Raffaele Milano*

Introduzione e scopo: Gli adenomi ipofisari aggressivi (AIA) e i carcinomi ipofisari (CI) risultano spesso di difficile gestione per la loro natura invasiva, la resistenza alle terapie standard e per gli alti tassi di ricorrenza. La Temozolomide (TMZ), alchilante orale, è utilizzata dal 2006 con diversi gradi di successo e un buon profilo di tollerabilità in AIA e CI; nella maggioranza dei casi per non più di 12 cicli consecutivi. L'appropriata lunghezza di trattamento è, tuttavia, dibattuta ed i dati riguardanti protocolli prolungati sono scarsi.

Materiali e Metodi: Riportiamo le osservazioni fatte su una coorte di 8 pazienti affetti da AIA e CI, trattati con TMZ per più di 12 cicli consecutivi seguiti presso i centri di Padova e Milano.

Risultati: Otto pazienti (1F; 7M), con età mediana alla diagnosi di 40,5 anni (30-69) 7 affetti da AIA (5 ACTH+, 1 PRL-GH secernente, 1 non secernente) e 1 CI (ACTH silente). Età mediana di inizio trattamento di 55,5 anni (39-69). Sei casi precedentemente operati almeno due volte (resezione parziale o totale), uno sottoposto a biopsia stereotassica, uno mai operato per la presenza di adenoma gigante invasivo. Sei pazienti sono stati sottoposti ad almeno un trattamento radioterapico. La Temozolomide è stata utilizzata come agente singolo (150-200 mg/m² die per os, 5 giorni ogni 28) con un numero di cicli compreso tra 13 e 45; nessun paziente ha sospeso la terapia per progressione di malattia (PM), in base ai criteri mRECIST. Due pazienti hanno ottenuto risposta completa (RC) entro 6 cicli di trattamento e due risposta parziale (RP) entro 9 cicli. Quattro casi hanno mantenuto malattia stabile (MS) in corso di trattamento. Dopo la sospensione, due pazienti hanno sviluppato PM dopo 18 mesi, due persistono in MS a 6 e 12 mesi. In un caso di RP si è registrata crescita dopo 29 mesi.

Conclusioni: La Temozolomide può considerarsi utile, sicura e ben tollerata in pazienti affetti da AIA e CI. Come già riportato in letteratura, una risposta completa è raramente raggiunta e si manifesta dopo i primi cicli. Molti casi, tuttavia, raggiungono una stabilità. Quest'ultima può essere considerata anch'essa un elemento positivo per l'attitudine rapidamente progressiva di tali lesioni e apre un interrogativo su quale sia la lunghezza di trattamento più opportuna. La nostra serie enfatizza il potenziale beneficio dell'utilizzo di protocolli prolungati in particolare nei tumori ACTH+ e quando ulteriori tentativi terapeutici risulterebbero rischiosi.

24 - CARATTERIZZAZIONE EPIDEMIOLOGICA, CLINICA, RADIOLOGICA E TERAPEUTICA DEI TUMORI IPOFISARI AGGRESSIVI: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

R. S. Auriemma¹, R. Pirchio¹, C. Pivonello¹, R. Patalano¹, A. Colao¹, R. Pivonello¹
¹Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Endocrinologia, Università "Federico II" Napoli

Le conoscenze sui tumori ipofisari aggressivi (APT) sono ancora scarse. Il presente studio si prefiggeva di valutare le caratteristiche cliniche, ormonali, radiologiche e le terapie eseguite nei pazienti (pz) con APT. Pertanto, 21 pz con APT (9F, 11M, età 43 ± 10 anni, 7 NFA, 10 PRL-omi, 1 GH-oma, 2 ACTH-oma, 1 carcinoma GH/PRL-secernente) sono stati arruolati. In tutti i pz sono state registrate le caratteristiche cliniche (crescita/recidiva tumorale) e radiologiche (dimensioni, invasività, presenza di metastasi), e le terapie somministrate. Il 55% dei pz presentava malattia in fase attiva, il 20% recidiva e il 25% remissione. Il 10% dei pz mostrava un microadenoma e il 90% presentava un macroadenoma, di cui tumori giganti (diametro >4 cm) nel 25% e adenomi ACTH-secernenti >1 cm nel 5% dei casi. La recidiva tumorale si riscontrava nel 40% dei casi. L'estensione tumorale era laterosellare nel 60%, sovrasellare nel 80% (con interessamento del terzo ventricolo nel 20%) e sottosellare nel 80% dei casi. L'invasione dei seni cavernosi era presente nel 80% dei casi. I pz presentavano cefalea nel 20%, deterioramento del campo visivo nel 55%, perdita improvvisa della vista nel 15% e perdita di liquido cefalo-rachidiano nel 5%. L'ipocortisolismo era presente nel 45%, l'ipotiroidismo nel 35%, l'ipogonadismo nel 15%, il GHD nel 10%, il panipopituitarismo nel 10% dei casi. Il 60% dei pz era resistente al trattamento medico convenzionale ed il 15% alla polifarmacoterapia. L'80% dei pz era stato sottoposto a chirurgia e il 15% a radioterapia. La prevalenza di attività di malattia ($p=0.009$), invasione dei seni cavernosi ($p=0.002$), e deterioramento del campo visivo ($p=0.009$) era significativamente maggiore nei pz con massimo diametro tumorale (MDT) superiore alla mediana (24 mm, Gruppo 1, 9 pz) rispetto a quelli con $MDT < 24$ mm (Gruppo 2, 11 pz), mentre la prevalenza di remissione ($p=0.03$) era significativamente maggiore nel Gruppo 2 rispetto al Gruppo 1. Non si riscontravano significative differenze nella prevalenza di estensione tumorale, ipopituitarismo e resistenza alle terapie tra i due gruppi. In conclusione, l'attività di malattia e l'invasività tumorale sono maggiori nei pz con APT >24 mm di diametro. La politerapia medica, la chirurgia e la radioterapia rimangono gli approcci terapeutici più frequentemente utilizzati nei pz con APT, sebbene con scarso successo. Sono comunque necessari ulteriori studi per meglio definire le caratteristiche cliniche, ormonali, radiologiche, patologiche e terapeutiche dei pz con APT.

25 - LA TERAPIA ADIUVANTE DEL CARCINOMA SURRENALICO CON MITOTANE IN ITALIA : ANALISI DEL DATABASE LYSOSAFE

S. Puglisi¹, L. Saba¹, P. Perotti¹, A. Calabrese¹, V. Basile¹, M. Torlontano², R. Pivonello³, S. Cannavò⁴, G. Arnaldi⁵, A. Stigliano⁶, C. Scaroni⁷, P. Malandrino⁸, S. Della Casa⁹, L. Canu¹⁰, P. Loli¹¹, M. Terzolo¹

¹Dpt di Scienze Clin. e Biol. - S.C.D.U. Med. Int. - A.O.U. S.Luigi Gonzaga- Univ. di Torino Orbassano, ²U.O. di Endocrinologia, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo, ³Dpt di Med. Clin. e Chirurgica, Sez. di Endocrinologia, Univ. Federico II Napoli, ⁴Dpt di Patol. Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi", Univ. di Messina, ⁵Clinica di Endoc. e Malattie del Metab., Dpt di Scienze Clin. e Molec. (DISCLIMO), Univ. Politecnica delle Marche Ancona, ⁶Endocrinologia, Dpt di Med. Clin. e Molec. Ospedale Sant'Andrea, Sapienza, Università di Roma, ⁷Endocrinologia, Dpt di Med., DIMED, Univ. di Padova, ⁸Endocrinologia, Dpt di Med. Clin. e Sperimentale, ARNAS Garibaldi, Univ. di Catania, ⁹Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore Roma, ¹⁰Dpt di Scienze Biomediche Sper. e Clin. "Mario Serio", A.O.U. Careggi, Univ. di Firenze, ¹¹Endocrinologia, Ospedale Niguarda Milano

Introduzione E Obiettivi: Il mitotane è ampiamente impiegato come trattamento adjuvante post-operatorio del carcinoma surrenalico, sebbene la gestione della terapia sia largamente empirica. L'obiettivo di questo lavoro è l'analisi del suo utilizzo in centri esperti in Italia, estrapolando i dati dal database LYSOSAFE.

Metodi: Analisi retrospettiva dei pazienti inseriti nel database, con almeno 6 mesi di terapia e 3 misurazioni di mitotanemia durante il follow-up. I dati sono espressi come mediana e range.

Risultati: Sono stati identificati 110 pazienti (F/M=67/43, età 47, 16-80 anni), trattati con mitotane adjuvante per una durata di 48 mesi (7-215) e posologia di 2.0 g/die (1.0-4.5). Nel 94.1% dei casi la terapia con mitotane è stata avviata entro 3 mesi dalla chirurgia. Il raggiungimento di valori di mitotanemia in range (14-20 mg/L) ha richiesto 8 mesi (1-75) dall'inizio della terapia. Il trattamento adjuvante ha avuto termine in 88 casi, dei quali 36 (40.9%) per fine del trattamento (dopo 58, 24-142 mesi), 29 (32.9%) recidiva e 5 (5.7%) tossicità. Solo 14 pazienti (12.7%) non hanno alcun valore di mitotanemia >14 mg/L, mentre i rimanenti 96 hanno mitotaneemie in range nel 40% (7-100%) delle misurazioni, e 40 pazienti (41.7%) hanno più del 50% di mitotaneemie a target. In un modello di regressione multipla le variabili che correlano con la dose mediana di mitotane sono il sesso (le donne assumono dosi inferiori; $b = -0.23$, $p = 0.02$) e il BMI (pazienti con BMI più elevato assumono dosi maggiori; $b = 0.22$, $p = 0.02$). Al contrario, la percentuale di misurazioni in range non correla con sesso, BMI, età o dose. Non appaiono differenze di dosi o livelli di mitotane tra pazienti che recidivano e non.

CONCLUSIONI: I risultati della presente analisi documentano un precoce

inizio della terapia adiuvante con mitotane, che è proseguita a lungo nella maggior parte dei casi, con un attento monitoraggio biochimico. E' solitamente impiegato un regime terapeutico con dosi non elevate di mitotane ed il range terapeutico è raggiunto spesso dopo diversi mesi. La tossicità del farmaco è accettabile, richiedendo una sospensione definitiva del trattamento in una minoranza di casi. La grande maggioranza dei pazienti raggiunge livelli di mitotanemia in range, sebbene con rilevanti oscillazioni durante il follow-up. Sesso e BMI influenzano la posologia del mitotane ma non il raggiungimento del range terapeutico, che sembra essere pertanto dipendente da fattori individuali, ancora non identificati.

26 - UTILIZZO DEL MITOTANE NELLA TERAPIA DEL CARCINOMA SURRENALICO AVANZATO IN ITALIA : ANALISI DEL DATABASE LYSOSAFE

S. Puglisi¹, L. Saba¹, P. Perotti¹, A. Calabrese¹, V. Basile¹, G. Arnaldi², S. Cannavò³, A. Stigliano⁴, L. Canu⁵, P. Loli⁶, R. Pivonello⁷, P. Malandrino⁸, G. Badalamenti⁹, M. Torlontano¹⁰, S. Della Casa¹¹, C. Scaroni¹², M. Terzolo¹

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche - S.C.D.U. Medicina Interna - A.O.U. San Luigi Gonzaga - Università di Torino Orbassano, ²Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari (DISCLIMO) A.O.U. di Ancona, Università Politecnica delle Marche Ancona, ³Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi", Università di Messina, ⁴Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare Ospedale Sant'Andrea, Sapienza, Università di Roma, ⁵Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", A.O.U. Careggi, Università di Firenze, ⁶Endocrinologia, Ospedale Niguarda Milano, ⁷Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Endocrinologia, Università Federico II di Napoli, ⁸Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, ARNAS Garibaldi, Università di Catania Catania, ⁹Dipartimenti di Oncologia, A.O.U. Policlinico Paolo Giaccone, Università di Palermo, ¹⁰Unità Operativa di Endocrinologia, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo, ¹¹Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore Roma, ¹²Endocrinologia, Dipartimento di Medicina, DIMED, Università di Padova

Introduzione E Obiettivi: Il mitotane è l'unica terapia medica codificata per il trattamento del carcinoma surrenalico in fase metastatica. Tuttavia, poche evidenze sono disponibili sulla gestione pratica della terapia palliativa con mitotane, e sull'utilizzo combinato con chemioterapia e radioterapia. Lo scopo del lavoro è valutare la pratica clinica nei centri esperti in Italia, mediante l'utilizzo del database LYSOSAFE.

Metodi: Analisi retrospettiva dei pazienti con carcinoma avanzato inseriti nel database LYSOSAFE, trattati per almeno 3 mesi di terapia e con almeno 2 misurazioni di mitotanemia durante il follow-up. I dati sono espressi come mediana e range.

Risultati: Sono stati identificati 90 pazienti (F/M=61/29, età 50, 18-75 anni). Un gruppo di 29 pazienti aveva precedentemente effettuato terapia con mitotane a scopo adiuvante, mentre 61 pazienti hanno iniziato de novo la terapia con mitotane a scopo palliativo. La durata del trattamento con mitotane a scopo palliativo è stata di 28 mesi (3-212). La posologia mediana è stata 2.5 g/die (1.0-5.5) e il primo valore di mitotanemia in range è stato raggiunto dopo 7 mesi (0-92), tenendo conto che all'avvio della terapia palliativa solo 2 pazienti erano già in range per la pregressa terapia adiuvante. Il trattamento con mitotane ha avuto termine in 64 casi, di cui 50 per decesso e 9 per progressione, mentre in nessun caso il farmaco è stato sospeso per tossicità. Un gruppo di 21 pazienti ha praticato solo terapia con mitotane, mentre in 69 pazienti il mitotane è stato utilizzato in combinazione con chemioterapia e/o radioterapia. Tra i 69 pazienti trattati con terapia combinata, 22 sono stati sottoposti a un trattamento chemioterapico, 21 a 2 trattamenti e 26 a >3 trattamenti (regimi di chemioterapia differenti e/o radioterapia). I regimi più utilizzati erano a base di platino (61/69 pazienti). Ventuno pazienti non avevano alcun valore di mitotanemia >14 mg/L, mentre i rimanenti 69 avevano mitotaniemie in range nel 35% (7-100%) delle misurazioni, e solo 18 avevano più del 50% di mitotaniemie a target. Al termine del follow-up, 59/90 pazienti risultano deceduti.

CONCLUSIONI: La terapia con mitotane nel carcinoma surrenalico avanzato è solitamente utilizzata in combinazione con chemioterapia o radioterapia, ma questo non sembra compromettere l'assunzione del farmaco o peggiorarne la tossicità. La durata del trattamento è rilevante. La maggior parte dei pazienti raggiunge livelli di mitotanemia in range, sebbene con rilevanti oscillazioni durante il follow-up. La mortalità rimane tuttavia molto elevata.

27 - EFFETTO ANTINEOPLASTICO DEL TRATTAMENTO COMBINATO MITOTANE/RADIAZIONI IONIZZANTI NEL CARCINOMA CORTICOSURRENALICO

A. Stigliano¹, L. Cerquetti¹, B. Bucci², G. Carpinelli³, P. Lardo¹, G. Rindi⁴, E. Petrangelis⁵, V. Toscano¹

¹Medicina Clinica e Molecolare Sapienza Università di Roma Roma, ²Ospedale San Pietro Roma, ³Istituto Superiore di Sanità Roma, ⁴Patologia Università Cattolica Roma, ⁵Medicina Molecolare Sapienza Università di Roma Roma

Il mitotane (MTT) è il farmaco utilizzato nel trattamento adiuvante e avanzato del carcinoma surrenalico (CCS). Recentemente l'uso delle radiazioni ionizzanti (RI) è stato riconsiderato anche se l'azione biologica rimane sconosciuta. Precedentemente, abbiamo dimostrato che il trattamento combinato MTT/RI in vitro inibisce la crescita cellulare e induce un arresto irreversibile del ciclo cellulare nella fase G₂/M. Questo studio ha lo scopo di indagare l'effetto antineoplastico del MTT e RI in un modello xenograft di CCS.

Topi nudi sono stati infettati con le cellule H295R. Le masse, valutate con RM, sono state trattate rispettivamente con: RI, MTT da solo e MTT/RI in combinazione. Gli animali sono stati sacrificati a 3,7,14 giorni dall'inizio del trattamento. Sangue e tessuti neoplastici sono stati raccolti per eseguire il dosaggio ormonale e per l'analisi del ciclo cellulare mediante citometria a flusso (FCM) rispettivamente.

I tumori esposti a regime combinato MTT/RI hanno mostrato rispetto a quelli trattati con le singole terapie, una regressione persistente della neoplasia: 100% dopo 3 giorni ($p < 0,001$), 108,3% dopo 7 e 14 giorni ($p < 0,0001$) coerentemente con l'imaging. L'MTT, come previsto, riduceva il livello di corticosterone nei topi rispetto al controllo non trattato ($p < 0,005$). È interessante notare che il trattamento combinato MTT/RI potenziava l'effetto inibitorio sul livello di corticosterone ($p < 0,001$).

L'analisi FCM rivelava un persistente accumulo di G2 nel tumore ottenuto da topi trattati con IR da soli a 14 giorni, al contrario, in cellule tumorali MTT/IR è stato osservato un significativo esaurimento delle cellule dalla fase G2 ($p < 0,001$). Per studiare i meccanismi molecolari alla base dell'accumulo di G2 indotto dalle RI, abbiamo analizzato l'espressione della ciclina B e della sua subunità catalitica Cdc2 nelle cellule tumorali provenienti dal tumore xenograft. I livelli di ciclina B/Cdc2 sono aumentati dopo l'esposizione RI a 7 giorni ($p < 0,01$), indicando che il trattamento con RI induceva una stabilizzazione della ciclina B/Cdc2 a causa del blocco della progressione G2-M.

Il MTT sembra avere proprietà radiosensibilizzanti e quando somministrato in associazione con RI è in grado di promuovere un'inibizione della crescita neoplastica con una significativa riduzione della dimensione del tumore nell'ACC.

28 - LA DOSE ASSORBITA ADDOMINALE (DAA) DOPO TERAPIA RADIOMETABOLICA CON ¹³¹I NEL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE E' INFERIORE DOPO STIMOLO CON RHTSH RISPETTO AL TRATTAMENTO IN IPOTIROIDISMO

A. Campenni¹, E. Amato¹, L. Auditore¹, R. Laudicella¹, S. A. Pignata¹, F. Trimarchi², S. Baldari¹, R. M. Ruggeri³

¹Unit of Nuclear Medicine, Department of Biomedical and Dental Sciences, and Morpho-Functional Images Messina, ²Accademia Peloritana dei Pericolanti, University of Messina, ³Unit of Endocrinology, Department of Clinical and Experimental Medicine Messina

Scopo: Nei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide (CDT), la terapia con ¹³¹I (RAIT) è un importante strumento terapeutico sia a scopo ablativo che adiuvante. Due strategie di stimolazione sono disponibili per eseguire la RAIT: (I) sospensione della terapia con Levo-Tiroxina (L-T4); (II) stimolazione con rhTSH che si è dimostrata altrettanto efficace della sospensione sia a scopo ablativo che adiuvante. Questo studio retrospettivo

ha confrontato la dose assorbita addominale (DAA) dai pazienti sottoposti a RAIT dopo stimolazione con rhTSH ovvero in sospensione di L-T₄.

Pazienti e Metodi: Sono state valutate retrospettivamente le cartelle di 63 pazienti (F=51, M=12) affetti da CDT tutti sottoposti a RAIT. Sono stati individuati due gruppi: Gruppo A, n=36, trattato dopo stimolazione con rhTSH; Gruppo B, n=27 trattato dopo sospensione della L-T₄. Una attività di 2220 MBq è stata somministrata a 33 pazienti di cui 18 dopo stimolazione con rhTSH mentre 30 pazienti (18 dopo stimolazione con rhTSH) sono stati trattati con 3700 MBq di ¹³¹I.

In tutti i pazienti, una scintigrafia totale corporea post-terapia (pT-WBS) era ottenuta 5 giorni dopo la RAIT. L'analisi visiva del pT-WBS ha evidenziato il residuo tiroideo in tutti i pazienti mentre nessuno presentava metastasi iodocaptanti loco-regionali e/o a distanza.

In tutti i pazienti era apprezzata la presenza di "attività intestinale" non patologica. L'analisi quantitativa del pT-WBS è stata eseguita disegnando 7 regioni di interesse (ROI) sull'addome: fegato (F), stomaco (S), colon-ascendente (CA), colon-trasverso (CT), discendente-colon (CD), retto (R), intestino tenue (IT). Per ogni regione, abbiamo valutato l'attività incorporata nel pT-WBS. Per stimare la DAA, le emivite effettive di 15.7 e 10.5 ore sono state utilizzate per i pazienti del Gruppo B ed A, rispettivamente.

Risultati: La DAA per F, S, CA, CT, CD, R, IT valutata nei pazienti del Gruppo B era maggiore che nei pazienti del Gruppo A con valori di rapporto di 3.62, 4.16, 4.34, 3.19, 2.93, 3.66 e 3.48, rispettivamente. Inoltre, le attività medie valutate su F, S, CA, CT, CD, R, IT dei pazienti del Gruppo B erano significativamente più elevate rispetto ai pazienti del Gruppo A con valori p di 0.000, 0.000, 0.001, 0.000, 0.022, 0.007, 0.002, rispettivamente.

Conclusioni: I nostri dati suggeriscono di utilizzare la stimolazione con rhTSH per eseguire la RAIT in quanto la dose assorbita addominale è significativamente inferiore rispetto a quella registrata nei pazienti trattati in ipotiroidismo. Ciò riduce il rischio di tumori secondari radio-indotti (dose dipendenti) e di disfunzione epatica.

29 - CASE REPORT DI UN MICROCARCINOMA PAPILLARE TIROIDEO CON PERSISTENZA DI MALATTIA SOTTOCUTANEA IN SEDE ATIPICA RICONTRATA ALL'ESAME OBIETTIVO CERVICALE

G. Spaggiari¹, A. Ansaloni², F. Piccinini¹, B. Madeo², L. Zirilli², M. Simoni¹, D. Santi¹

¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, ²Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Ospedale Civile Sant'Agostino Estense Modena

Contesto:

I secondarismi a primitività tiroidea diffondono tipicamente per via linfonodale andando ad interessare le stazioni linfonodali cervicali, mentre gli istotipi a prognosi peggiore possono raggiungere per via ematogena organi a distanza quali polmone, osso, fegato e sistema nervoso centrale. Estremamente rare sono le metastasi a livello di cute e sottocute (0.7–2% dei casi), tra le quali, le più frequenti interessano il cuoio capelluto e la regione anteriore del collo. In letteratura, si riscontra un numero limitato di case report che descrivono localizzazioni cutanee/sottocutane con primitività tiroidea, ancor più come prima manifestazione/persistenza di malattia.

Descrizione Del Caso:

Uomo di 56 anni, precedentemente seguito presso altra Sede, accedeva al nostro Servizio nel 2017 riportando valori persistentemente dosabili ed oscillanti di tireoglobulina (da minimo 3.8 ng/ml nel 2011 a massimo 10.7 ng/ml nel 2017) in esiti di tiroidectomia totale nel 1994. Dalla ricostruzione anamnestica, si evinceva l'asportazione di un nodulo sottocutaneo di 1 cm in sede cervicale anteriore, istologicamente compatibile con metastasi di carcinoma papillare tiroideo. La primitività tiroidea risultava essere un microcarcinoma papillare intraparenchimale di 2 mm, ecograficamente non evidente. Nel corso degli anni, eseguiva tre trattamenti con radioiodio (dose totale erogata 478 mCi), in assenza di localizzazioni scintigrafiche evidenziate.

Alla palpazione cervicale ambulatoriale, si apprezzava un nodulo di consistenza aumentata, di 1 cm, mobile, non dolente, lateralmente al Vb livello destro di Robbins, risultato citologicamente compatibile con localizzazione tiroidea. Alla valutazione imaging (ecografia e TC), non emergevano ulteriori alterazioni. L'asportazione della lesione ha confermato la natura metastatica da carcinoma papillare tiroideo BRAF positivo e N-RAS negativo. Successivamente all'atto chirurgico, i valori di tireoglobulina sierica si negativizzavano (<0.5 ng/ml).

Conclusione:

Abbiamo riportato un raro caso di metastasi sottocutanea di microcarcinoma papillare intratiroideo, che è risultata essere la primaria manifestazione, nonché l'unica localizzazione di persistenza di malattia a distanza di oltre 20 anni dalla tiroidectomia totale. Nonostante l'apparente basso rischio di malattia all'esordio, si sono sviluppate localizzazioni solide in sede sottocutanea, in assenza di apparente diffusione loco-regionale per via linfatica. La riscontrata presenza di mutazione del gene BRAF a livello della metastasi giustifica parzialmente la natura più aggressiva della neoplasia originaria. Allo stesso tempo, tuttavia, la malattia non ha osservato franca progressione in oltre 20 anni. Inoltre, il mero esame obiettivo ha permesso di guidare il percorso diagnostico-terapeutico, laddove altre metodiche di imaging (ecografia, scintigrafia, TC, PET) non erano risultate

dirimenti nell'identificare una persistenza di malattia fino a quel momento misconosciuta.

30 - VALUTAZIONE DI INDICI PREDITTIVI DI BILATERALITA' NEL CARCINOMA PAPILLARE DELLA TIROIDE: RUOLO DELLA DIAGNOSTICA MOLECOLARE

A. Crociara¹, L. Damiani², P. Borges De Sousa², M. Rossi¹, R. Rossi¹, S. Lupo¹, P. Franceschetti¹, I. Gagliardi³, M. C. Zatelli²

¹UO Endocrinologia, ²Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara,

³Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara

Obiettivi: le nuove linee guida indicano che il carcinoma papillare della tiroide (PTC) unifocale di dimensioni ≤ 4 cm può essere trattato con la lobectomia. Tuttavia, è noto che il PTC può essere multifocale e bilaterale, pertanto l'intervento di lobectomia potrebbe lasciare in loggia tiroidea focolai neoplastici non visibili all'ecografia. Socpo del nostro studio è quindi valutare possibili parametri predittivi di bilateralità del PTC che possano guidare il clinico a scegliere la soluzione terapeutica migliore per il paziente.

Metodi: Sono stati valutati 11946 pazienti sottoposti a citoaspirato tiroideo eco guidato ed analisi molecolare da novembre 2007 a giugno 2018. Fra questi pazienti, 703 sono risultati portatori di PTC e sono stati sottoposti a tiroidectomia totale. Sono stata quindi valutate le seguenti caratteristiche: uni- o bilateralità istologica del PTC, età e sesso, caratteristiche ecografiche, sede del prelievo, dimensioni, fattori di rischio (in particolare familiarità e tiroidite), status mutazionale del gene BRAF, classe citologica, esame istologico definitivo.

Risultati: I PTC unilaterali sono 523 (74,4% dei PTC) mentre quelli bilaterali sono 180 (25,6% dei PTC). Abbiamo verificato che, nel nostro campione, età, sesso, familiarità, presenza di tiroidite, caratteristiche ecografiche e dimensioni del nodulo non si associano in modo statisticamente differente alla presenza di un PTC unilaterale o bilaterale. Abbiamo invece rilevato che la mutazione somatica BRAFV600E si associa significativamente ($p < 0.005$) alla presenza di un PTC bilaterale. Infatti, il 73% dei PTC bilaterali presenta la mutazione somatica BRAFV600E, che è presente solo nel 60% dei PTC unilaterali.

Conclusioni: Nella nostra casistica la ricerca della mutazione somatica BRAFV600E eseguita sul citoaspirato tiroideo eco guidato prima della tiroidectomia si è rivelata uno strumento importante per predire la bilateralità della malattia, proponendosi come uno strumento potenzialmente utile per la decisione sul tipo di intervento chirurgico da indicare nei pazienti con PTC di dimensioni ≤ 4 cm.

31 - DKK1 CONTROLLA LA CRESCITA E LA MIGRAZIONE DI CELLULE DI TUMORE PROSTATICO RESISTENTI ALLA CASTRAZIONE

L. Rinella¹, F. Marano¹, R. Frairia¹, O. Bosco¹, V. Zunino¹, N. Fortunati², E. Arvat¹, M. G. Catalano¹

¹Scienze Mediche Torino, ²SC Endocrinologia Oncologica Torino

Il carcinoma prostatico è il tumore più frequente nella popolazione maschile dei Paesi occidentali ed è la quinta causa di morte per tumori. In Italia si registrano circa 35.000 nuovi casi/anno, con una mortalità che si attesta intorno ai 15/16 decessi ogni 100.000 abitanti/anno. Nei tumori metastatici, la terapia di deprivazione androgenica rappresenta la prima scelta, ma spesso si sviluppa resistenza e la necessità, quindi, di utilizzare la chemioterapia, con risultati che sono però molto deludenti. Per tali motivi si rendono necessari nuovi approcci terapeutici per il trattamento dei carcinomi resistenti alla castrazione (CPRC). DKK1 è un inibitore della via di segnalazione di Wnt e la sua espressione è aumentata in diversi tipi di tumore. In pazienti con carcinoma prostatico che hanno sviluppato metastasi ossee, si osserva un aumento di DKK1 sia a livello serico, sia nel tessuto prostatico; questo suggerisce che DKK1 possa essere un target per lo sviluppo di una nuova terapia dei CPRC.

Scopo del presente lavoro è stato quello di valutare il ruolo di DKK1 nella crescita e migrazione di due linee di CPRC, le cellule PC3 e DU145, che esprimono elevati livelli di DKK1. A tal fine, si è proceduto al silenziamento genico di DKK1 utilizzando dei siRNA specifici. Dopo il silenziamento, sono stati valutati: 1) l'espressione di DKK1 mediante Real-Time PCR e i relativi livelli proteici tramite Western Blotting; 2) la crescita cellulare mediante test colorimetrico con WST-1; 3) il ciclo cellulare mediante citometria a flusso; 4) l'induzione di apoptosi utilizzando un kit ELISA per la quantificazione dei nucleosomi; 5) l'espressione di geni p21 e Bcl-2 tramite Real-Time PCR e i relativi livelli proteici tramite Western Blotting; 6) la migrazione cellulare su Transwell; 7) l'espressione di Caderina-E tramite Real-Time PCR e i relativi livelli proteici tramite Western Blotting. I risultati dimostrano che, dopo il silenziamento, in entrambe le linee cellulari si riducono significativamente i livelli di DKK1. Da un punto di vista funzionale, questo determina una riduzione della vitalità cellulare con induzione di apoptosi, aumento dei geni pro-apoptotici e riduzione di quelli anti-apoptotici. Infine, nelle cellule silenziate, si riduce significativamente la migrazione e aumentano i livelli di Caderina-E.

In conclusione, i dati in vitro dimostrano che il silenziamento di DKK1 potrebbe rappresentare un promettente approccio di target therapy per il trattamento dei CPRC. Solo successivi studi in vivo ne confermeranno le possibilità applicative in pazienti con tumore della prostata in stadio avanzato.

32 - RIPRISTINO DELLA SENSIBILITA' ALL'EVEROLIMUS (EVE) DA PARTE DELLA VITAMINA D IN CELLULE DI EPATOCARCINOMA RESISTENTI ATTRAVERSO L'ATTIVAZIONE DELLA TRANSIZIONE EPITELIO-MESENCHIMALE (EMT) E DEL MIR-375

C. Pivonello¹, D. P. Provvissiero¹, M. Negri¹, G. Di Gennaro¹, D. A. Cristina¹, R. Patalano¹, G. Galdiero¹, C. Simeoli¹, R. S. Auriemma¹, M. C. De Martino¹, A. Colao¹, R. Pivonello¹

¹Medicina Clinica E Chirurgia Napoli

L'epatocarcinoma è un tumore che ha generalmente una prognosi infausta. La resistenza alle terapie biologiche, tra cui inibitori dell'mTOR, a seguito del trattamento cronico rappresenta ancora una sfida. L'utilizzo della vitamina D (VitD), singolarmente o in combinazione con altri farmaci, si è mostrato efficace per contrastare diversi tumori. Lo scopo di questo lavoro, è di comprendere se la VitD ha un ruolo nella re-sensibilizzazione di cellule resistenti all'Eve, utilizzando due linee cellulari di epatocarcinoma, PLC/PRF/5 e JHH-6, rese resistenti all'Eve (PLC/PRF/5 EveR e JHH-6 EveR). Le linee cellulari EveR sono state ottenute dopo 4 mesi di trattamento con Eve 10-8M. L'espressione del recettore della VitD (VDR) è stata valutata tramite RT-qPCR e WB. Il DNA assay è stato eseguito per valutare l'effetto dell'Eve (da 10-14M a 10-8M) sulla proliferazione in cellule EveR e sensibili all'Eve dopo pre-trattamento con VitD (10-7M). I markers di EMT sono stati valutati mediante immunofluorescenza prima e dopo trattamento con VitD. Inoltre, l'effetto di 12h di pre-trattamento con VitD sui livelli di miRNAs nelle cellule sensibili ed EveR è stato investigato mediante l'utilizzo del MiScript MiRNA PCR Array Il miFinder kit. L'esposizione a lungo termine con Eve, ha portato ad un aumento dell'espressione di mRNA e della proteina VDR nelle PLC/PRF/5 EveR ma non nelle JHH-6 EveR. Nelle cellule sensibili, Eve riduce significativamente la proliferazione cellulare in modo dose-dipendente dopo 6 giorni di trattamento e la VitD non migliora l'effetto dell'Eve. Di contro, nelle linee EveR, 12h e 24h di pre-trattamento con VitD sono sufficienti a ripristinare in modo significativo l'efficacia dell'Eve. Nelle cellule EveR, il trattamento cronico con Eve10-8M, aumenta l'espressione proteica dei marcatori mesenchimali, ma il pre-trattamento con VitD ripristina l'espressione proteica dei marcatori epiteliali. L'analisi dell'espressione dei miRNA nelle cellule EveR ha evidenziato una down-regolazione del miR-375 rispetto alle cellule sensibili; al contrario, le cellule EveR pre-trattate con VitD per 12h, hanno mostrato up-regolazione del miR-375 rispetto alle cellule EveR. Inoltre, il pre-trattamento con VitD è in grado di down-regolare nelle cellule EveR l'espressione di Metaderina e Yes Associated Protein 1, geni coinvolti nella resistenza farmacologica e geni bersaglio del miR-375. Questi dati in vitro suggeriscono che l'uso di VitD è potenzialmente utile nel superare la resistenza all'Eve in pazienti

con epatocarcinoma, ripristinando a livello cellulare l'EMT e diminuendo l'espressione di geni coinvolti nella resistenza farmacologica attraverso la regolazione del miR-375.

33 - EFFETTI DELLE ONDE D'URTO EXTRACORPOREE (ESW) SULLA MODULAZIONE DELLO STROMA "REATTIVO" NEL CARCINOMA PROSTATICO AVANZATO

L. Rinella¹, R. Frairia¹, B. Pizzo¹, V. Zunino¹, N. Fortunati², E. Arvat¹, M. G. Catalano¹

¹Scienze Mediche Torino, ²SC Endocrinologia Oncologica Torino

Il carcinoma della prostata (PCa) è il tumore più frequente nel sesso maschile. Il microambiente stromale, il cosiddetto "stroma reattivo", promuove l'invasione e la metastatizzazione del tumore. Lo stroma reattivo è composto da "fibroblasti attivati", anche detti CAF (Carcinoma-Associated Fibroblasts) che sostengono la sopravvivenza, la proliferazione e la migrazione delle cellule epiteliali del tumore, attraverso la secrezione di fattori di crescita e citochine. I CAF sono molto simili ai fibroblasti coinvolti nel processo di riparazione delle ferite; essi, infatti, esprimono elevati livelli di alfa-SMA (Smooth Muscle Actin) e collagene di tipo I.

Le Onde d'Urto Extracorporee (ESW) sono utilizzate per il trattamento di diverse patologie ortopediche, grazie ai loro effetti antalgici e anti-infiammatori. Inoltre, esse sono efficaci nel trattamento di cicatrici ipertrofiche, per la loro capacità di modulare i processi di fibrosi cellulare. Sulla base di questo razionale, l'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare: 1) l'effetto delle ESW sullo stato di attivazione dei CAF; 2) l'influenza dei CAF sulla crescita delle cellule epiteliali di carcinoma prostatico.

A tal fine, sono state allestite colture primarie di CAF, preparate da neoplasie di pazienti sottoposti a intervento chirurgico di prostatectomia radicale per PCa ad alto rischio. Dopo l'isolamento, i CAF sono stati caratterizzati per l'espressione dei marcatori alfa-SMA e collagene I. I CAF sono stati poi trattati con ESW (livello energetico da 0,15 a 0,50 mJ/mm², numero d'impulsi da 250 a 1000). Dopo il trattamento, è stata valutata, nei CAF, l'espressione dei marcatori di attivazione stromale.

Successivamente, due diverse linee stabilizzate di carcinoma prostatico androgeno-resistenti (PC3 e DU145) sono state trattate con i terreni prodotti dai CAF sia in assenza che dopo trattamento con ESW. A tempi diversi, si è proceduto alla valutazione della vitalità e dell'invasività delle cellule PC3 e DU145.

I risultati dimostrano che il trattamento con ESW riduce l'espressione genica di alfa-SMA e collagene I nei CAF; i dati sono stati confermati anche a livello proteico. Il trattamento delle PC3 e delle DU145 con i terreni condizionati dei CAF, prodotti dopo il trattamento con ESW, determina una riduzione della loro crescita e del potenziale invasivo.

In conclusione, i dati ottenuti dimostrano che le ESW sono in grado di modulare l'ambiente stromale del carcinoma prostatico a favore di un ambiente meno "reattivo", con conseguente rallentamento della crescita e invasione del tumore.

34 - INFLUENZA DELLA MASSA CORPOREA E OSSEA SULLA DENSITÀ MAMMARIA DOPO LA MENOPAUSA

S. Filipponi¹, D. Iacobelli², E. Di Cesare³, L. Penniello², S. Rea¹, M. Jaffrain-Rea¹

¹Fondazione Carlo Ferri Monterotondo; DISCAB Università dell'Aquila,

²Fondazione Carlo Ferri Monterotondo, ³DISCAB Università

dell'Aquila Introduzione: L'elevata densità mammaria è un fattore di rischio riconosciuto e indipendente per lo sviluppo di carcinoma mammario, la cui prevalenza aumenta dopo la menopausa nelle donne obese. La densità mammografica può essere calcolata come percentuale di tessuto denso rispetto all'area mammaria totale (PMD), e vi sono discrepanze in letteratura circa i fattori determinanti tale densità fra cui l'età, il peso (valutato come Body Mass Index, BMI) o la densità minerale ossea (valutata come Bone Mineral Density BMD, quale indice di esposizione agli estrogeni), con risultati contrastanti probabilmente legati all'eterogeneità delle popolazioni studiate e delle metodiche utilizzate. Scopo del nostro lavoro è quello di valutare i fattori che influenzano la PMD in una serie di donne caucasiche in età post-menopausale studiate presso un singolo centro, escludendo casi di menopausa precoce. Materiali e metodi: negli ultimi 6 mesi sono state incluse in maniera preliminare 57 donne di età mediana 63 anni (range 51-81), età mediana alla menopausa 50 anni (43-57), BMI mediano 30,12 Kg/cm² (18,75-41,62). Tramite esame di proiezioni mammografiche bidimensionali della mammella sinistra è stata calcolata la PMD. Inoltre tramite MOC DEXA (Lunar, GE) sono state valutate le BMD espresse in g/cm² in sede lombare e femorale. L'analisi statistica è stata eseguita con JMP software 11.0 (SAS, USA). Risultati: nella nostra popolazione la PMD non è risultata correlare in maniera significativa con età anagrafica, età alla menopausa, durata della menopausa, BMI o BMD nei vari distretti analizzati, mentre una correlazione positiva lineare molto significativa si osservava fra BMI e BMD nei vari siti (P< 0.0001, P=0.0001 e P=0.0002, rispettivamente per BMD lombare, femorale e del collo femorale). Suddividendo la popolazione in base al BMI (<30 o >30 kg/m²), la PMD si è dimostrata tendenzialmente più bassa nel sottogruppo delle obese (n=28, mediana 7.4%) rispetto alle non-obese (n=29, mediana 21.5%) (P=0.059). Nel solo sottogruppo delle donne obese si evidenziava una correlazione lineare positiva significativa tra PMD e BMD lombare (P=0.0076). Conclusione: questi dati preliminari suggeriscono che nelle donne obese in fase post-menopausale è presente una maggiore adiposità mammaria mentre la componente fibrogliandolare si associa con una maggiore estrogenizzazione. Ci proponiamo quindi di estendere questo

studio a una maggiore numero di donne in fase post-menopausale, analizzando i potenziali fattori endocrino-metabolici coinvolti (estrogeni, insulinemia, citochine adipocitarie e pro-infiammatorie).

35 - IL DIABETE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO: ESPERIENZA DI GESTIONE CLINICA IN UN CENTRO DI RIFERIMENTO

A. Ragni¹, A. C. Fracchia¹, A. Nervo¹, V. D'Angelo¹, E. Arvat¹, M. Gallo¹

¹Endocrinologia Oncologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino

Obiettivo dello studio L'aumento della prevalenza del diabete mellito e delle patologie tumorali rende frequente la necessità di gestire pazienti affetti da entrambe le condizioni. Tuttavia, nella pratica clinica si riscontrano diverse criticità nella gestione della patologia diabetica nel paziente oncologico, non essendo al momento disponibili linee guida specifiche sull'argomento. Questo studio ha lo scopo di valutare l'attività di un ambulatorio specificamente dedicato alla gestione del diabete nel paziente oncologico.

Disegno e metodi Sono stati analizzati in modo retrospettivo 167 pazienti consecutivi afferenti all'ambulatorio "Urgenze endocrino-metaboliche del paziente oncologico" dell'AOU Città della Salute di Torino tra gennaio 2013 e dicembre 2017. Per ogni paziente sono state valutate le caratteristiche cliniche di presentazione, i trattamenti oncologici effettuati e la gestione clinico-terapeutica del diabete. L'analisi dell'attività del centro è stata eseguita tramite la valutazione delle terapie prescritte alla prima visita e in corso di follow-up, attraverso gli indicatori di processo e di outcome descritti nel PDTA aziendale.

Risultati Le caratteristiche cliniche della popolazione in studio sono risultate molto eterogenee: circa la metà dei pazienti aveva già una diagnosi di diabete precedente a quella oncologica; nell'ambito della terapia antitumorale, il 77% dei pazienti assumeva terapia steroidea, mentre l'11% era sottoposto a targeted therapies potenzialmente diabetogene. L'insulina è risultata la terapia antidiabetica più prescritta, sia alla prima visita che nel follow-up. Gli indicatori di processo e di outcome valutati sono stati tutti rispettati.

Conclusioni La gestione del diabete nel paziente oncologico appare particolarmente complessa, essendo legata a molte variabili quali le caratteristiche cliniche del paziente, i trattamenti antitumorali e le terapie di supporto, in primis quella steroidea. In questi casi, scopo della gestione del diabete deve essere il supporto delle esigenze metabolico-nutrizionali del paziente; di conseguenza, il target glicemico e la terapia devono essere individualizzati sulla base della prognosi. L'insulina è risultato il farmaco più usato per raggiungere questi obiettivi, grazie alla sua flessibilità ed efficacia. La gestione integrata tra oncologi e diabetologi risulta fondamentale, oltre che per l'aspetto clinico, anche per definire un percorso terapeutico-assistenziale appropriato per il singolo paziente.

36 - FATTORI PROGNOSTICI NEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA CORTICOSURRENALICO NON METASTATICO: L'ESPERIENZA DELL'OSPEDALE SAN LUIGI GONZAGA

A. Calabrese¹, S. Puglisi¹, V. Basile¹, P. Perotti¹, A. Pia¹, E. Gramaglia¹, L. Saba¹, P. Berchiarella¹, G. Reimondo¹, M. Terzolo¹

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche Università degli Studi di Torino

I pazienti affetti da carcinoma corticosurrenalico (CCS) operati mediante surrenectomia radicale, vengono frequentemente sottoposti a terapia adiuvante con mitotane a causa dell'elevato rischio di recidiva. Esiste tuttavia un importante dibattito su quali possano essere i più importanti fattori prognostici di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza globale e quali categorie di pazienti possano trarre maggior beneficio dal trattamento adiuvante con mitotane.

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati di 152 pazienti seguiti presso l'Ospedale San Luigi Gonzaga con diagnosi di CCS non metastatico. Mediante analisi univariata e multivariata sono stati valutati i seguenti fattori prognostici: sesso, età, secrezione ormonale, stadio tumorale secondo ENSAT, tipo di chirurgia e stato dei margini di resezione, Weiss score, indice di proliferazione (Ki67) e trattamento adiuvante con mitotane. L'effetto della terapia adiuvante con mitotane è stato valutato stratificando i pazienti in base alla secrezione (sì vs no), allo stadio tumorale (stadio I-II vs III) e al Ki67 ($\leq 10\%$ vs $>10\%$).

L'analisi univariata ha rilevato tra i fattori prognostici di recidiva: la secrezione ormonale, lo stadio tumorale, il Weiss score, il Ki67 e il trattamento adiuvante con mitotane. Sono stati confermati all'analisi multivariata la secrezione ormonale [HR 2.78, 95%CI 1.61-4.76, $p < 0.001$], il Weiss score [HR 1.69, 1.24-2.32, $p = 0.001$], il Ki67 [HR 1.71, 1.23-2.38, $p = 0.001$] e il trattamento adiuvante con mitotane [HR 2.79, 1.58-4.91, $p < 0.001$]. Per quanto riguarda la sopravvivenza globale, l'analisi univariata ha documentato, tra i fattori prognostici sfavorevoli, lo stadio, il Weiss score e il Ki67, che sono stati confermati all'analisi multivariata [rispettivamente: HR 2.26, 1.20-4.25, $p = 0.01$; HR 1.47, 1.02-2.12, $p = 0.04$; HR 1.73, 1.16-2.60, $p = 0.008$], e ai quali si è aggiunta la secrezione ormonale [HR 2.08, 1.11-4.00, $p = 0.02$]. I tumori secernenti sono stati associati ad un Ki67 $\geq 20\%$ ($p = 0.025$). È stato dimostrato inoltre come il trattamento adiuvante con mitotane riduca significativamente il rischio di recidiva ($p = 0.02$) e di morte ($p = 0.005$) nei pazienti con Ki67 $> 10\%$ e il rischio di morte nei pazienti in stadio III ($p = 0.02$).

Nei pazienti affetti da CCS e sottoposti ad asportazione chirurgica radicale possono essere considerati fattori prognostici di recidiva la presenza di secrezione ormonale, elevati valori di Weiss score e Ki67. Lo stadio tumorale localmente avanzato influisce sulla sopravvivenza globale. I tumori secernenti potrebbero essere più aggressivi dal momento che sono associati ad un più alto Ki67. Il mitotane dovrebbe essere preso in

considerazione come trattamento adiuvante nei pazienti con Ki67>10% e in stadio III alla diagnosi.

37 - UNO DEI VOLTI DELL'IPOGLICEMIA: LA SINDROME DI HIRATA

V. Cambria¹, A. Nervo¹, L. Marinelli¹, V. D'Angelo¹, E. Grossi¹, E. Arvat¹, M. Gallo¹, A. Piovesan¹

¹SC Endocrinologia Oncologica U Torino

Un uomo di 70 anni con recente diagnosi di acromegalia (macroadenoma ipofisario senza ipopituitarismo) viene ricoverato per sospetto insulinoma. Nei mesi precedenti si erano verificati alcuni episodi d'ipoglicemia documentata (HGT fino a 46 mg/dl) con necessità di ricovero presso altro nosocomio. In tale occasione, in concomitanza di un'ipoglicemia sintomatica (40-45 mg/dl) si osservavano elevati livelli d'insulina (201.9 µUI/ml) e c-peptide (9 ng/ml), senza evidenza di alterazioni dell'imaging a livello addominale (ETG + TC con mdc). In considerazione della presenza di adenoma GH secernente e del sospetto clinico di insulinoma, viene ipotizzata una MEN-1, seppur tardiva, senza familiarità e anomalie del metabolismo calcio-fosforico.

Al termine del test del digiuno si raggiunge il nadir di glicemia (44 mg/dl; insulinemia 28.3 µUI/ml, c-peptide 4.9 ng/ml), senza sintomi. Nessun episodio d'ipoglicemia spontanea in corso di ricovero. Cromogranina A di norma (60.4 ng/ml). Gli approfondimenti radiologici per la localizzazione dell'insulinoma (RM addome con mdc + ecoendoscopia) non rilevano lesioni focali del pancreas o adenopatie correlabili. Due differenti dosaggi degli anticorpi anti-insulina (IAA) risultano entrambi positivi (41.1 e >50 UA/ml, rispettivamente).

Seppur l'utilizzo d'integratori e farmaci contenenti gruppi sulfidrilici fosse stato inizialmente negato dal paziente, una più attenta e approfondita anamnesi farmacologica porta alla luce l'assunzione di acido α -lipoico (ALA) per alcune settimane due mesi prima del ricovero. Il dato anamnestico consente di interpretare il caso clinico come sindrome di Hirata. Questa rara causa d'ipoglicemia iatrogena si può associare all'utilizzo d'integratori a base di ALA attraverso un meccanismo fisiopatologico non ancora definitivamente chiarito, ma che si ipotizza possa essere legato ai gruppi tiolici che riducono i legami disulfidrilici che legano le due catene dell'insulina e, quindi, rendono tale ormone più immunogenico, con conseguente produzione di IAA. La crisi ipoglicemica si ritiene possa essere scatenata dalla improvvisa dissociazione degli immunocomplessi, soprattutto in fase post-prandiale per la progressiva riduzione dei livelli di insulina libera. La sindrome va incontro a remissione spontanea e normalizzazione di IAA dopo 3 mesi dalla sospensione della causa scatenante.

CONCLUSIONI

Il caso clinico sottolinea l'importanza di esplorare anche le ipotesi più rare

nell'algoritmo diagnostico dell'ipoglicemia e di prestare attenzione a ogni elemento anamnestico, anche farmacologico, senza dimenticare prodotti apparentemente innocui e sottovalutati come gli integratori.

38 - FERTILITÀ SPONTANEA E INTEGRITÀ SPERMATICA IN UN PAZIENTE CON MELANOMA METASTATICO IN TERAPIA CON VEMURAFENIB

M. Ghezzi¹, L. De Toni², M. Menegazzo², S. Magagna², I. Cosci², C. Foresta², A. Garolla²

¹Istituto Oncologico Veneto, IRCCS Padova, ²Dipartimento di Medicina, UOC Andrologia e Medicina della Riproduzione Padova

Introduzione. Il melanoma rappresenta una tra le più frequenti neoplasie nei maschi in età riproduttiva: fra essi il 10% circa presenta metastasi loco-regionali e/o a distanza.

Negli ultimi anni l'armamentario terapeutico per la cura del melanoma metastatico (MM) si è arricchito di numerose molecole: fra queste i BRAF inibitori (vemurafenib e dabrafenib) si sono rivelati efficaci nell'indurre remissione neoplastica nei casi BRAF V600E/K/D mutati. L'aumento della sopravvivenza dei soggetti con MM incrementa il loro desiderio di paternità e pone il medico di fronte al dilemma della possibile gonado- e/o genotossicità di tali farmaci.

Caso clinico. Giovane attualmente di 36 anni giunge alla nostra osservazione nel 2015 per desiderio di prole. In anamnesi nel 2002 intervento di asportazione di melanoma paravertebrale sinistro seguito da numerosi interventi per recidive intercalate a chemioterapie concluse nel 2011. Nel novembre 2011 a seguito del riscontro di mutazione di BRAF V600 inizia trattamento con vemurafenib 1440 mg/die (alte dosi) con stabilizzazione del quadro di malattia. La valutazione seminale in corso di terapia mostrava parametri di base ed integrità spermatica nella norma (concentrazione spermatica 90.3 milioni, conta 225.75 milioni, motilità progressiva 58%, vitalità 90%, forme tipiche 18%, aneuploidie spermatiche nella norma, anilina test 72%, test di condensazione 67%, 81% di vitalità all'annessina V, spermatozoi con normale funzionalità mitocondriale – JC1 91%, cellule con DNA integro dell'82% orange acridine test, 93% TUNEL test e 95% gammaH2AX). Veniva eseguita crioconservazione preventiva degli spermatozoi e dato nulla osta alla ricerca di gravidanza. Dopo circa un mese la partner, 38 anni, intraprendeva gravidanza spontanea con decorso regolare, normale cariotipo fetale maschile e parto a termine.

Discussione e conclusioni. Come già documentato nei ratti e nei cani, il trattamento con vemurafenib non sembra determinare gonadotossicità e genotossicità neanche nell'uomo, anche ad alte dosi. Tuttavia questa evidenza richiede ulteriori conferme dal momento che dabrafenib, BRAF inibitore con analogo uso nel MM, determina un danno potenzialmente irreversibile sulla spermatogenesi nel ratto ed è teratogenico anche a basse

dosi. In pazienti affetti da MM che devono intraprendere terapia con vemurafenib è comunque precauzionalmente indicata la crioconservazione preventiva del seme. Questi dati suggeriscono di preferire, laddove possibile, l'utilizzo di vemurafenib a dabrafenib nel maschio con MM in età riproduttiva.

39 - CARCINOMA PAPILLARE DELLA TIROIDE E SINDROME DI COWDEN TIPO 7: PRESENTAZIONE E DISCUSSIONE CASO CLINICO

G. Angeletti¹, P. Prontera², G. Stangoni³

¹Casa di Cura Liotti (accredita e convenzionata) Perugia, ²Servizio Genetica Medica -Azienda ospedaliera Universitaria Perugia, ³Servizio Genetica Medica-Azienda Ospedaliera Universitaria Perugia

Introduzione

Nell'ambito delle patologie endocrine oncologiche sono descritte varie sindromi, sostenute da mutazioni genetiche. Il caso clinico presentato è relativo all'associazione del carcinoma papillare tiroide con sindrome di Cowden tipo7 (CWS7), della quale i casi descritti in letteratura sono pochi. La CWS7 comprende l'associazione del carcinoma papillare tiroide con tumori del seno, endometrio, pelle, oltre a trachillemomi, poliposi gastro-intestinale, emangiomi, papillomi mucosa orale e macrocefalia.

Descrizione caso clinico

A.G., paziente sesso femminile (nata 1949), con manifestazione neoplastica esordiente (carcinoma papillare tiroide con metastasi polmonari) diagnosticata e trattata età circa 32 anni. Nell'anamnesi familiare: genitori consanguinei (cugini II grado), deceduti a tarda età. Patologie neoplastiche riferite: cugino paterno deceduto per carcinoma gastrico, figlio di una cugina paterna deceduto per tumore cerebrale, una figlia della paziente deceduta per medulloblastoma età 12 anni. Dopo 10 anni dalla diagnosi di tumore tiroideo e negli anni successivi, nella paziente si manifestano altre patologie: Schwannoma retroperitoneale, aneurisma arteria splenica, neoformazione benigna del seno, adenoma pleomorfo parotide sx, ripetuti basaliomi cuoio capelluto ed epitelomi cutanei, lesioni neoplastiche del SNC e SNP: meningioma cerebrale della grande falce parasagittale sin, neurinomi multipli: cerebrale V°nervo cranico sin, rachide C4-C5, C7-D1, processo espansivo intramidollare(C7) cavità siringomiela(C4-C7). La graduale comparsa di patologie neoplastiche fece sospettare una lesione genetica sottostante: Escluse le sindromi MEN1-MEN2. Nella ricerca di sindromi più rare, sono state eseguite analisi molecolari mediante sequenziamento dei geni PTCH1, TP53, NF2, SMARCB1, LZTR1, SUFU, risultati tutti negativi.

Riconsiderando il quadro clinico vengono analizzati i geni: CHEK2, SEC23B, SDHA, MLH1, PTCH2. Si identifica la mutazione patogena c.40c>T (p.Arg14Trp) a carico del gene SEC23B, allo stato eterozigote.

Questa mutazione è descritta in letteratura come responsabile di CWS7. Inoltre identificate due varianti in eterozigosi, di significato clinico incerto, a carico dei geni CHEK2 (mutazioni associate a suscettibilità tumore del seno) e SDHA (mutazioni responsabili di sviluppo di paraganglioma tipo 5).

Evidenziata la mutazione genetica, sono state esaminate le due figlie, entrambe risultate portatrici del gene mutato materno, di cui la maggiore, 40aa, già presenta basaliomi.

Conclusione

La CWS7 è rara ma clinicamente devastante, il tumore papillare della tiroide è relativamente frequente. E' consigliabile un follow-up prolungato nei pazienti con tumore della tiroide per l'eventuale comparsa di altri tumori associabili alla CWS7 e dove già posta diagnosi di CWS7, ricercare il tumore papillare della tiroide.

40 - INCIDENZA E SOPRAVVIVENZA DELLE NEOPLASIE ENDOCRINE DEL TRATTO GASTROENTEROPANCREATICO: STUDIO MONOCENTRICO MULTIDISCIPLINARE DI UNA SERIE CHIRURGICA DAL 2003 AL 2017

E. Ghisellini¹, F. D'Ercole², R. Gafa², M. Tilli³, M. Bartolomei², M. C. Zatelli², A. Frassoldati², M. R. Ambrosio², G. Pansini¹

¹Dipartimento Chirurgico, Azienda Ospedaliero Universitaria Ferrara,

²Dipartimento Oncologico Medico Specialistico, Azienda Ospedaliero Universitaria Ferrara, ³Dipartimento di Radiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Ferrara

Incidenza e prevalenza delle neoplasie neuroendocrine gastroenteropancreatiche (GEP-NENs) sono in aumento, riflettendo i progressi effettuati nell'ambito diagnostico-terapeutico; i dati epidemiologici aggiornati sono tuttavia carenti.

L'obbiettivo del nostro studio è valutare il trend epidemiologico e verificare l'effettivo valore prognostico dei fattori identificati in letteratura quali predittivi di sopravvivenza libera da malattia.

Il campione include tutti i pazienti con diagnosi istologica primaria di malattia formulata tra il 2003 e il 2017, cui è concomitata o seguita resezione della lesione, chirurgica o endoscopica.

Abbiamo considerato la localizzazione anatomica, le dimensioni e l'invasione locale della lesione (ovvero il "tumor", parametro considerato dalla stadiazione TNM, 8th ed, 2017), il grading (considerando la classificazione WHO 2010 per il tratto gastrointestinale e WHO 2017 per i pNENs), l'età alla diagnosi (suddividendo la nostra popolazione in tre clusters: 15-49, 50-69, 70-95 anni), nonché la presenza di metastasi epatiche sincrone; abbiamo indagato la distribuzione organo-specifica della malattia metastatica.

I dati sono stati raccolti in un database ed elaborati utilizzando fogli di

calcolo elettronico ad espansione computerizzata (Microsoft Excel) per l'analisi dell'incidenza, dell'Overall Survival (OS) a breve medio e lungo termine e il programma STATA per la formulazione delle curve di Kaplan Meier.

Abbiamo osservato una sopravvivenza media di 113 mesi (calcolata sulla frazione di popolazione con diagnosi formulata entro il 2008), un incremento costante dell'incidenza di nuove diagnosi in tutto il periodo considerato, a cui si accompagna un aumento dei casi di diagnosi precoci a fronte di un numero quasi invariato di pazienti con malattia metastatica epatica.

La frazione di neoplasie ben differenziate si attesta al 57% e quella di lesioni al I stadio al 36%, facendo propendere verso un quadro tendenzialmente indolente. Le curve di Kaplan Meier e l'OS mostrano come grading, tumor, età e metastasi epatiche sincrone siano fattori predittivi di sopravvivenza; l'esito non è altrettanto chiaro per quel che riguarda la localizzazione anatomica. Abbiamo identificato in alcune comorbidità le cause di exitus dissociabili dalle NENs. Questo dato può aver influenzato l'analisi, per cui non possiamo escludere che anche il sito di malattia possa avere un valore prognostico.

I dati ottenuti sono coerenti con quanto riportato in letteratura e confermano la condizione dinamica di crescita che sta caratterizzando questa malattia: ci uniamo ai colleghi che sostengono la necessità di un registro internazionale di queste neoplasie, così da avere gli strumenti necessari per seguire lo sviluppo di tale fenomeno nel tempo.

Informazioni Generali

Sede

Aula Magna	Sala Consiliare
Facoltà di Giurisprudenza	Facoltà di Giurisprudenza
Palazzo Mosti	Palazzo Giordani
Corso Ercole d'Este 37	Corso Ercole d'Este 44
44121 Ferrara	44121 Ferrara

Quote di Iscrizione (IVA 22% inclusa)

Socio SIE*-Socio AIOM	380,00
Non Socio	500,00
Socio SIE-Socio AIOM under35/ dottorando/specializzando**	150,00
Non Socio under35/ dottorando/specializzando**	220,00
Biologi/Infermieri	150,00

*In regola con il pagamento delle quote associative

**Allegare attestazione

La quota comprende: ammissione ai lavori scientifici, kit congressuale, attestato di partecipazione, crediti ECM, coffee break e lunch del 16 novembre.

Coffee e lunch

Sono previsti coffee break e lunch presso la sala studio Acquario (Palazzo Giordani) con i seguenti orari:

giovedì 15 novembre

coffee break h. 16.50-17.10

venerdì 16 novembre

coffee break h. 10.40-11.00

lunch h. 13.10-14.10

Cena Sociale

La cena Sociale si terrà giovedì 15 novembre alle ore 20:30 presso l'Antica Trattoria Il Cucco. È possibile acquistare la cena presso la segreteria al costo di € 50,00, previa disponibilità. Per l'ingresso è indispensabile esibire l'invito al personale addetto

Informazioni Scientifiche

Centro Slide

Il centro slide è ubicato all'interno dell'Aula Magna. Il personale tecnico sarà a disposizione dei relatori per tutta la durata del Congresso.

Relatori

Per esigenze tecniche, i relatori sono pregati di consegnare al centro slide le diapositive in power point per windows o pen drive almeno 1 ora prima dell'inizio della relazione. Per evitare disagi tecnici non è ammesso l'utilizzo di portatili personali.

Moderatori

I moderatori sono pregati di far rispettare i tempi messi a disposizione per ciascuna relazione.

Comunicazioni Orali

Le Comunicazioni Orali hanno la durata di 5 minuti di presentazione + 1 minuto di discussione. Si raccomanda di rispettare il tempo a disposizione.

ECM – Educazione Continua in Medicina

Il congresso è accreditato in un unico percorso formativo; numero di crediti formativi: **12**.
Figure professionali accreditate:
Biologo, Infermiere e Medico Chirurgo specialista in chirurgia generale, endocrinologia, gastroenterologia, malattie metaboliche e diabetologia, medicina interna, medicina nucleare, oncologia, radiodiagnostica, radioterapia.

Metodo di verifica e informazioni ECM

La documentazione ECM dovrà essere riconsegnata al termine dei lavori.

Per conseguire i crediti è necessario:

- garantire la propria presenza in sala per il 90% della durata dell'evento
- aver risposto correttamente al 75% dei quesiti del questionario di apprendimento
- aver consegnato il questionario di valutazione dell'evento compilato in ogni sua parte
- aver compilato in ogni sua parte con i propri dati la scheda necessaria ai fini ECM

Attestato ECM

Verrà spedito all'indirizzo di posta elettronica indicato sul modulo dopo aver effettuato le verifiche.

Provider ECM



4Educational Srl
Tel. 06 97605630 | fax 06 97605650
info@4educational.it | www.4educational.it

Con il contributo non condizionato di



Note

A series of horizontal dashed lines, spaced evenly down the page, intended for writing notes. The lines are light red and extend across the width of the page.

Elaborazione grafica a cura di FASI

FASI S.r.l.
Via R. Venuti, 73 - 00162 Roma
Tel. 0697605615 | Fax 0697605650
p.marozzi@fasiweb.com | www.fasiweb.com

