



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

THIS YEAR IN ... IPOFISI

Benedetta Zampetti

Renato Cozzi

ASST OSPEDALE NIGUARDA CA' GRANDA
MILANO



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

WHAT'S NEW THIS YEAR IN ... CUSHING



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial

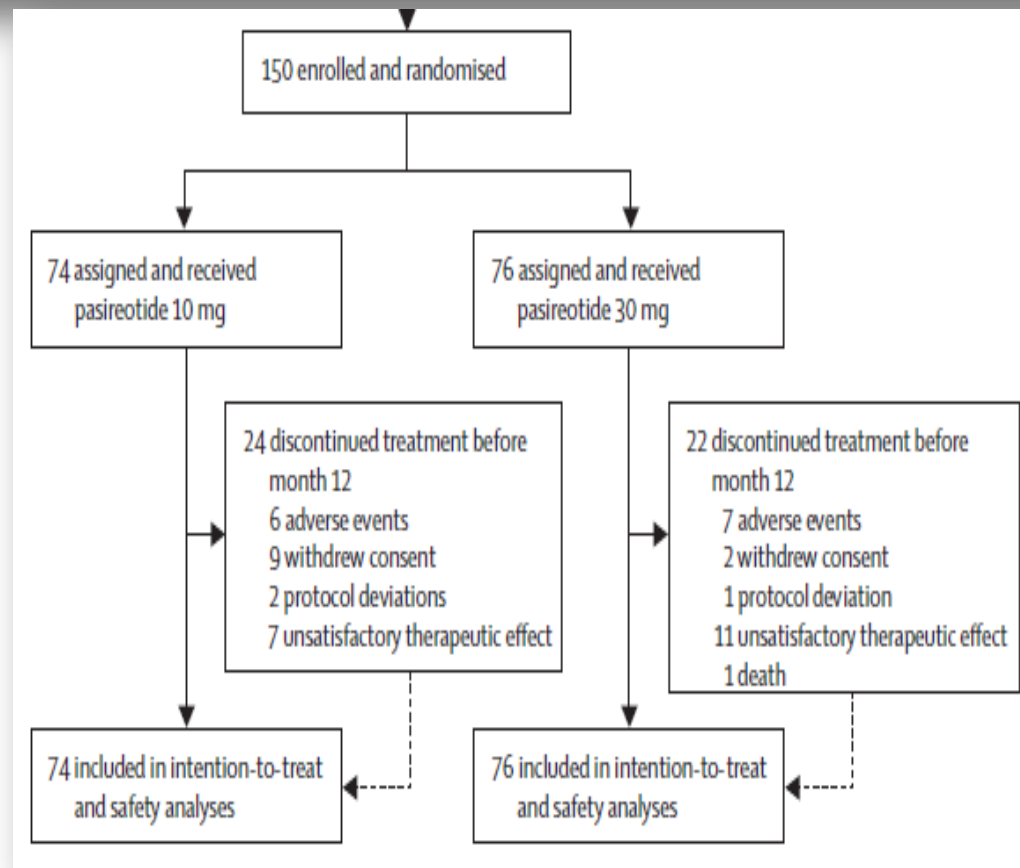
*André Lacroix, Feng Gu, Wilson Gallardo, Rosario Pivonello, Yerong Yu, Przemysław Witek, Marco Boscaro, Roberto Salvatori, Masanobu Yamada, Libuse Tauchmanova, Michael Roughton, Shoba Ravichandran, Stephan Petersenn, Beverly M K Biller, John Newell-Price, for the Pasireotide G2304 Study Group**

- Studio multicentrico, fase 3
- 150 pz m. di Cushing, persistente, recidivo o de-novo
- mUFC 24 ore: 1.5–5.0 ULN
- Mai trattati con pasireotide
- No mitotane negli ultimi 6 mesi
- No tp radiante ipofisaria negli ultimi 10 aa



Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial

*André Lacroix, Feng Gu, Wilson Gallardo, Rosario Pivonello, Yerong Yu, Przemysław Witek, Marco Boscaro, Roberto Salvatori, Masanobu Yamada, Libuse Tauchmanova, Michael Roughton, Shoba Ravichandran, Stephan Petersenn, Beverly M K Biller, John Newell-Price, for the Pasireotide G2304 Study Group**





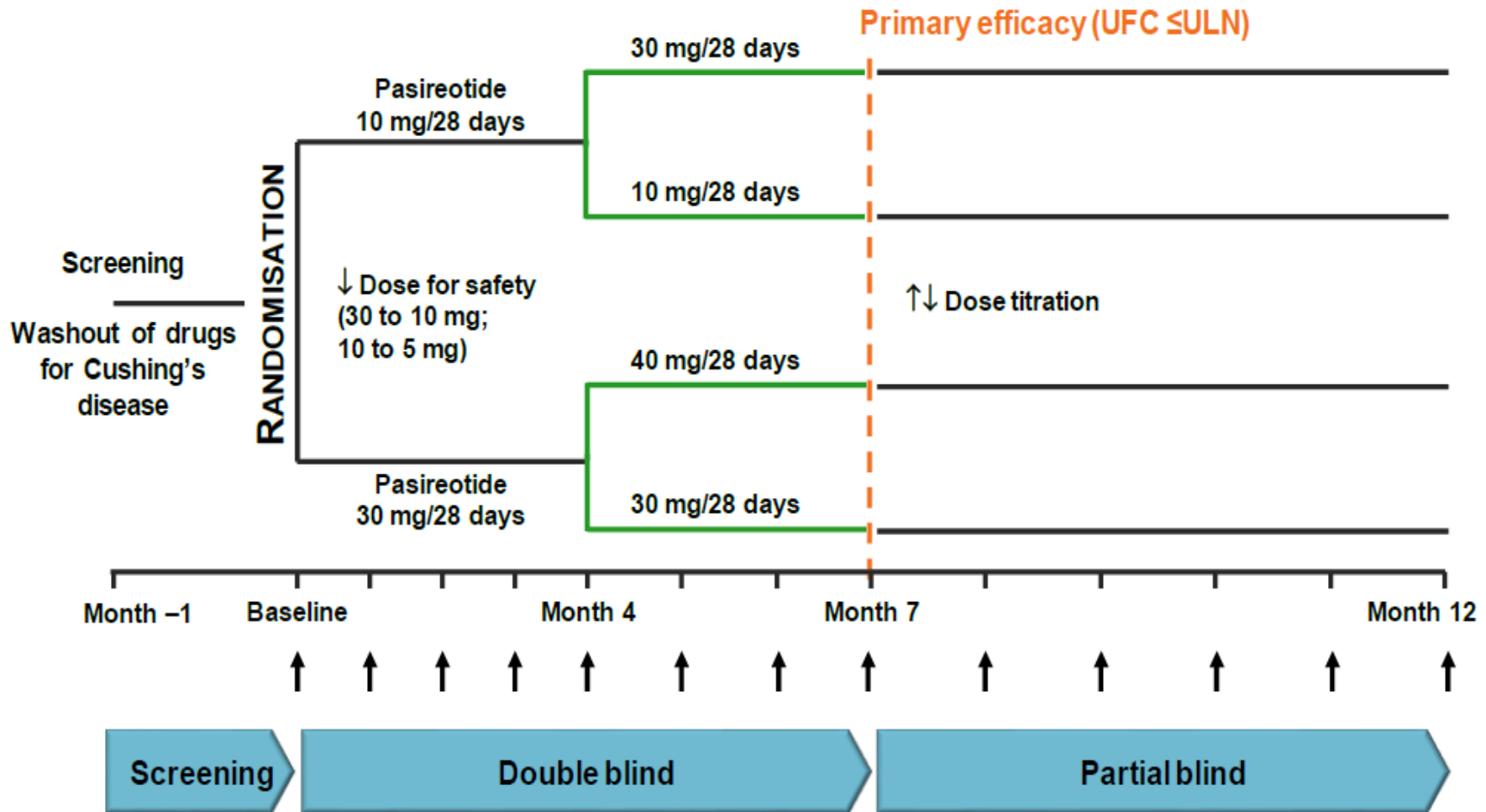
Pasireotide LAR

Disegno dello studio



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018





Pasireotide LAR: normalizzazione CLU



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

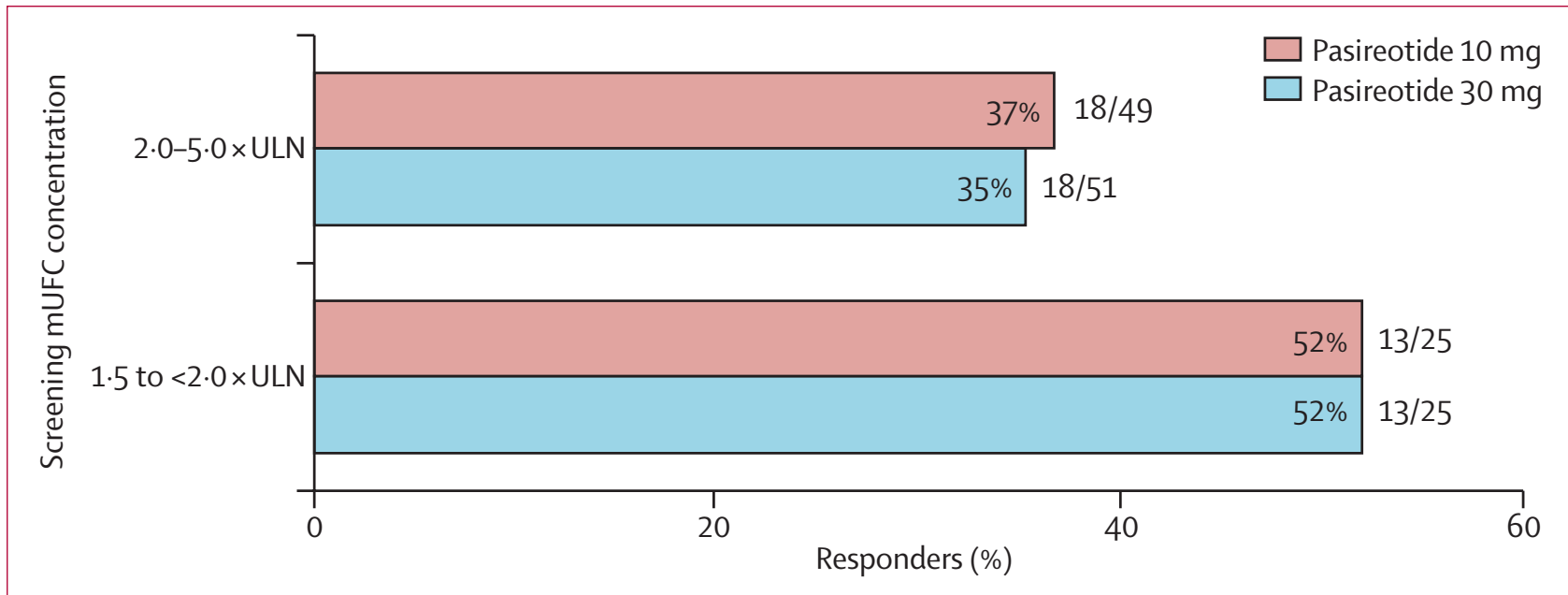


Figure 3: Proportion of patients with an mUFC concentration of less than or equal to the ULN at month 7, according to mUFC stratum

mUFC=mean urinary free cortisol. ULN=upper limit of normal.

Entrambi i bracci contengono paz con uptitolazione

Risposta maggiore nei pz con più basse concentrazioni di mUFC



Pasireotide LAR e mUFC



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

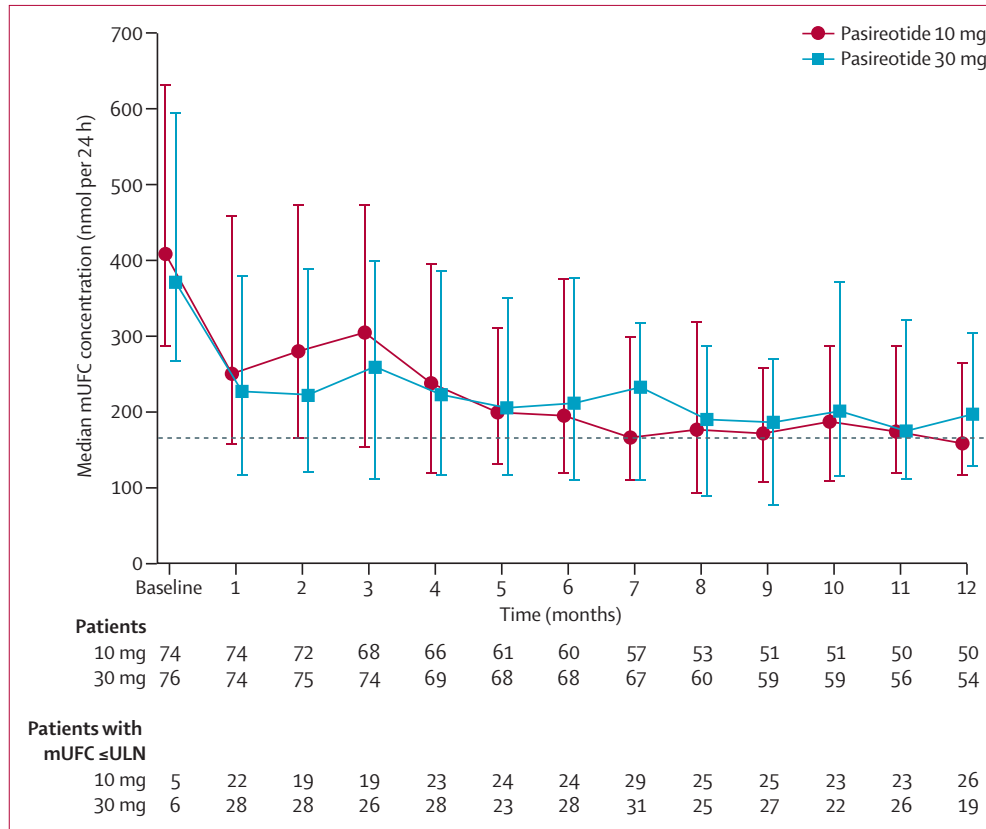


Figure 4: Median mUFC concentration from baseline until month 12

Error bars represent IQRs. The dashed line represents the ULN for urinary free cortisol. mUFC=mean urinary free cortisol. ULN=upper limit of normal.

La UFC media è diminuita precocemente (1 mese) in entrambi i gruppi ed è rimasta inferiore al basale fino al mese 12



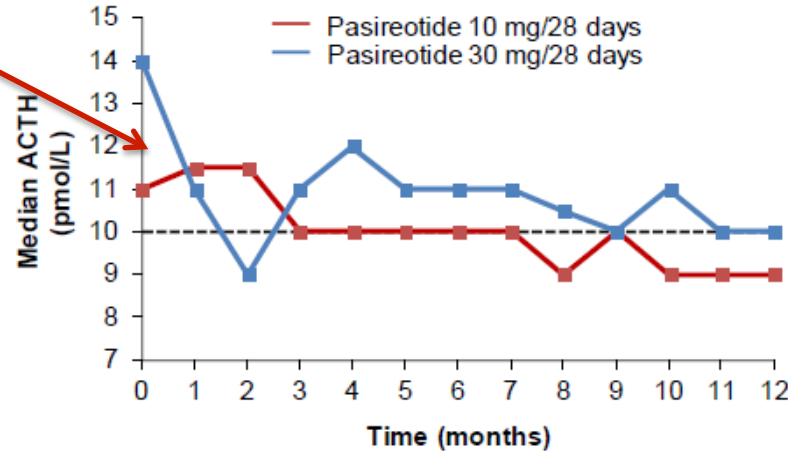
Pasireotide LAR: ACTH, cortisolo pl e salivare



ITALIAN CHAPTER

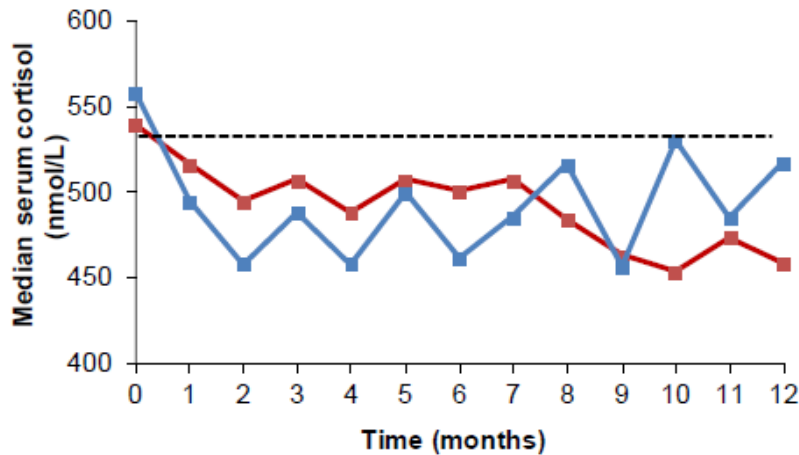
Roma, 8-11 novembre 2018

Riduzione ACTH vs
basale ad 1 m e
mantenimento valori \approx
ULN a 12 m

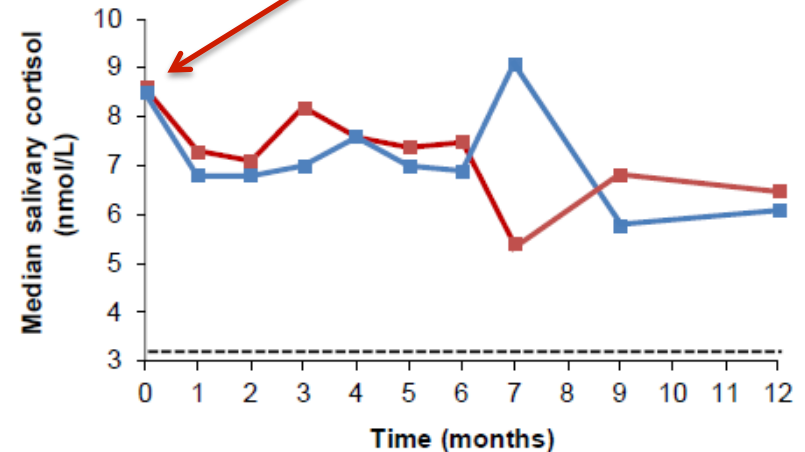


10 mg (N)	72	72	68	68	64	61	60	56	52	51	51	50	45
30 mg (N)	76	75	72	72	69	68	68	65	62	58	59	56	54

90% pz basale: cortisolo
salivare notturno
elevato



10 mg (N)	73	73	69	67	67	61	58	56	53	52	51	50	46
30 mg (N)	76	75	74	72	67	68	68	66	62	60	59	56	54



10 mg (N)	68	68	64	62	60	57	57	53	45	44
30 mg (N)	69	65	67	65	60	57	61	60	51	48



Pasireotide LAR e dimensione tumorale



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

	Pasireotide 10 mg			Pasireotide 30 mg		
	≥20% reduction	<20% change	≥20% increase	≥20% reduction	<20% change	≥20% increase
<6 mm	3/8 (38%)	4/8 (50%)	1/8 (13%)	1/8 (13%)	4/8 (50%)	3/8 (38%)
6 to <10 mm	6/12 (50%)	5/12 (42%)	1/12 (8%)	12/17 (71%)	5/17 (29%)	0/17
≥10 mm	6/15 (40%)	8/15 (53%)	1/15 (7%)	5/13 (38%)	7/13 (54%)	1/13 (8%)
Overall	15/35 (43%)	17/35 (49%)	3/35 (9%)	18/38 (47%)	16/38 (42%)	4/38 (11%)

Data are n/N (%). We categorised patients according to maximum pituitary tumour diameter at baseline (range 3–54 mm). We calculated tumour volume changes for patients with evaluable measurements at both baseline and month 12.

Table 2: Proportion of patients with a 20% or greater reduction, 20% or greater increase, and less than 20% change (stable) in tumour volume from baseline to month 12, by maximum tumour diameter at baseline

> 1/3 pz macroadenoma: > 20% riduzione nel volume tumorale vs basale

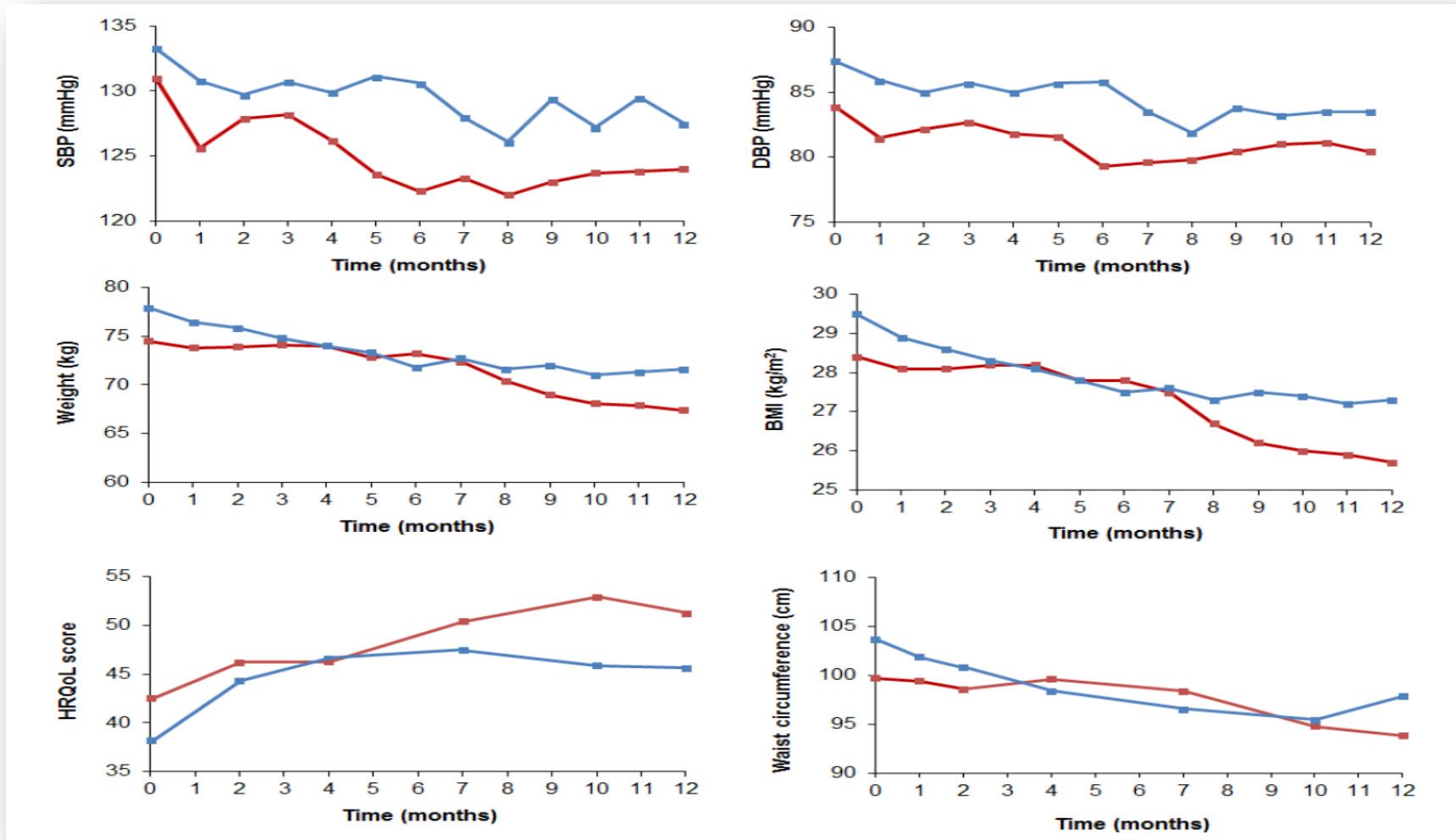


Pasireotide LAR: clinical score



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Miglioramento PA, PC, BMI, circonferenza vita, QOL

Lancet Diabetes Endocrinol
2018; 6: 17-26



Pasireotide LAR ed effetti collaterali



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

	Pasireotide 10 mg (n=74)			Pasireotide 30 mg (n=76)			Overall (n=150)		
	All grades	Grade 1-2	Grade 3-4	All grades	Grade 1-2	Grade 3-4	All grades	Grade 1-2	Grade 3-4
<u>Hyperglycaemia</u>	<u>36 (49%)</u>	30 (41%)	6 (8%)	<u>36 (47%)</u>	33 (43%)	3 (4%)	72 (48%)	63 (42%)	9 (6%)
<u>Diarrhoea</u>	26 (35%)	26 (35%)	0	33 (43%)	33 (43%)	0	59 (39%)	59 (39%)	0
<u>Cholelithiasis</u>	15 (20%)	13 (18%)	2 (3%)	34 (45%)	32 (42%)	2 (3%)	49 (33%)*	45 (30%)	4 (3%)
<u>Diabetes mellitus</u>	<u>14 (19%)</u>	4 (5%)	10 (14%)	<u>18 (24%)</u>	4 (5%)	14 (18%)	32 (21%)	8 (5%)	24 (16%)
Nausea	15 (20%)	14 (19%)	1 (1%)	16 (21%)	16 (21%)	0	31 (21%)	30 (20%)	1 (1%)
Headache	18 (24%)	18 (24%)	0	10 (13%)	9 (12%)	1 (1%)	28 (19%)	27 (18%)	1 (1%)

Iperglicemia: 49% pz 10 mg, 47% pz 30 mg

Diabete: 19% pz 10 mg, 24% pz 30 mg

50% tp con anti-diabetici

Tolleranza gastrointestinale migliore rispetto al Pasireotide bid



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

WHAT'S NEW THIS YEAR IN ... ACROMEGALIA



Efficacy and safety of long-acting pasireotide in patients with somatostatin-resistant acromegaly: a multicenter study

Ilan Shimon¹ · Zaina Adnan² · Alexander Gorshtein¹ · Lior Baraf³ · Nariman Saba Khazen⁴ · Michal Gershinsky⁴ · Yulia Pauker⁴ · Ali Abid² · Mark J Niven⁵ · Carmela Shechner⁶ · Yona Greenman⁷



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- 35 pz acromegalici, con malattia attiva, resistenti alla terapia medica con SSA di prima generazione
- 28 macroadenomi
- IGF-1 medio: 1.76 ± 0.9 ULNR prima dell'inizio di tp
- 6/35 pz con cefalea severa
- Pasireotide 40 mg/4 weeks



Efficacy and safety of long-acting pasireotide in patients with somatostatin-resistant acromegaly: a multicenter study



ITALIAN CHAPTER

Ilan Shimon¹ · Zaina Adnan² · Alexander Gorshtein¹ · Lior Baraf³ · Nariman Saba Khazen⁴ · Michal Gershinsky⁴ · Yulia Pauker⁴ · Ali Abid² · Mark J Niven⁵ · Carmela Shechner⁶ · Yona Greenman⁷

- IGF-1 normalizzato in 19/35 pz (54%)
- IGF-1 1-1.2 ULN in 5 pz
- IGF-soppresso in 2 pz
- Nessun effetto in 9 pz

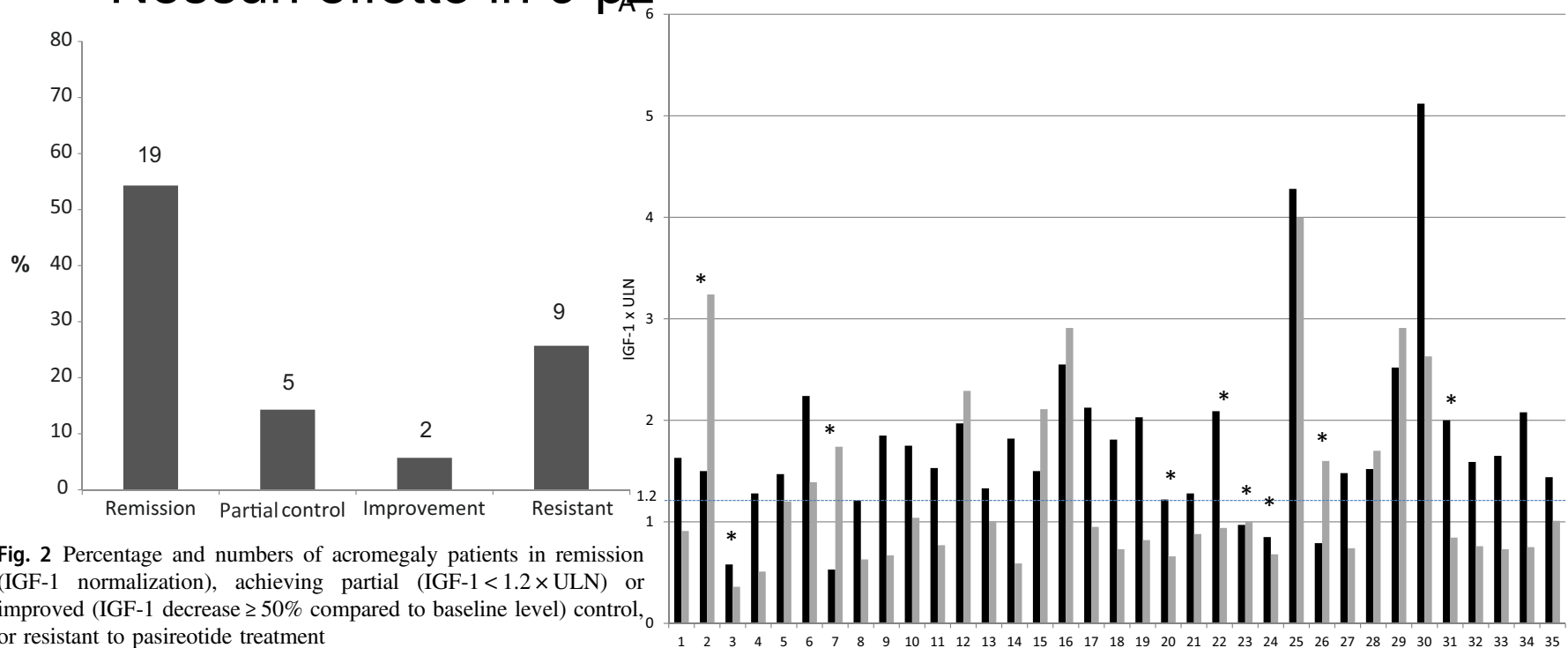


Fig. 2 Percentage and numbers of acromegaly patients in remission (IGF-1 normalization), achieving partial (IGF-1 < 1.2 × ULN) or improved (IGF-1 decrease ≥ 50% compared to baseline level) control, or resistant to pasireotide treatment



Efficacy and safety of long-acting pasireotide in patients with somatostatin-resistant acromegaly: a multicenter study

Ilan Shimon¹ · Zaina Adnan² · Alexander Gorshtein¹ · Lior Baraf³ · Nariman Saba Khazen⁴ · Michal Gershinsky⁴ · Yulia Pauker⁴ · Ali Abid² · Mark J Niven⁵ · Carmela Shechner⁶ · Yona Greenman⁷



ITALIAN CHAPTER

- Cefalea regredita in tutti i pz sintomatici dopo inizio tp (4 regredita totalmente, 2 parzialmente)
- Effetti avversi:
 - colelitiasi sintomatica in 1 pz
 - peggioramento del metabolismo glicidico nel 63% (22/35) pz, con necessità di inizio/intensificazione terapia anti-diabetica in 17
 - chetoacidosi in 1 pz



Roma, 8-11 novembre 2018

Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study



ITALIAN CHAPTER



Andamento nel tempo (1987-1995 vs 2005-2013):

- mortalità ridotta nel tempo (SMR 3.45 1987-1995 vs 1.86 2005-2013)
- tp chirurgica 58% 1987-1995 vs 72% 2005-2013
- tp medica 45% pz nella decade 2005-2013
- mortalità in pz trattati con tp medica > tp medica + radiante > tp chirurgica sola (SMR 2.03 vs 0.98 vs 0.45)
- il numero di eventi è però troppo piccolo ed il quadro clinico di presentazione è stato eccessivamente variabile
- incidenza ipopituitarismo ridotta nel tempo (41% vs 23%)



Roma, 8-11 novembre 2018

Pre-surgical medical treatment, a major prognostic factor for long-term remission in acromegaly

F. Albarel^{1,2}  · F. Castinetti^{1,2} · I. Morange^{1,2} · N. Guibert^{3,4} · T. Graillon⁵ · H. Dufour⁵ · T. Brue^{1,2} 



ITALIAN CHAPTER



- Studio retrospettivo, 105 pz acromegalici, tp chirurgica
- Trattamento medico pre-chirurgico: migliora l'outcome chirurgia nel lungo periodo
- Frequenza di remissione in pz pre-trattati con tp medica 61.1% vs 36.6% non pre-trattati, indipendentemente dalla durata di tp
- Trattamento medico pre-chirurgico migliora outcome soprattutto nei pz con adenoma invasivo e con GH > 35 ng/mL



Roma, 8-11 novembre 2018

Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY



ITALIAN CHAPTER



Michael Buchfelder¹, Aart-Jan van der Lely², Beverly M K Biller³, Susan M Webb⁴, Thierry Brue⁵, Christian J Strasburger⁶, Ezio Ghigo⁷, Cecilia Camacho-Hubner⁸, Kaijie Pan⁹, Joanne Lavenberg⁹, Peter Jönsson¹⁰ and Juliana H Hey-Hadavi⁸

- Studio internazionale su 2090 pz acromegalici trattati con pegvisomant (2004-2016), 89% con IGF-1 elevata al baseline
- 96% già trattati in precedenza con tp medica e/o radiante e/o chirurgica
- Normalizzazione IGF-1: 53% al 1° anno, 73% al 10° anno
- Dose PEG 12.8 mg (1 anno) a 18.9 mg (10 anni)
- Eventi avversi seri nel 22% pz, correlati alla tp 2.3%
- Dimensioni tumore: 72.2% nessun cambio, 16.8% riduzione, 6.8% aumento, 4.3% diminuzione/aumento
- AST/ALT > 3 ULN 3% pz
- **CONCLUSIONI:** i dati dello studio confermano che trattamento cronico con pegvisomant è un trattamento efficace e sicuro nei pz acromegalici



A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes



Shlomo Melmed^{1}, Marcello D. Bronstein², Philippe Chanson^{3,4}, Anne Klibanski⁵, Felipe F. Casanueva⁶, John A. H. Wass⁷, Christian J. Strasburger⁸, Anton Luger⁹, David R. Clemmons¹⁰ and Andrea Giustina¹¹*

- Update sul target e sul management terapeutico dei pz acromegalici vs linee guida del 2014
- **Target biochimico:** normalizzare IGF-1
 - OGTT: cut-off GH di 0.4 ng/mL
 - aspettare almeno 12 settimane per dosare IGF-1
 - non dosare GH durante tp con PEG

•



A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes



Shlomo Melmed^{1}, Marcello D. Bronstein², Philippe Chanson^{3,4}, Anne Klibanski⁵, Felipe F. Casanueva⁶, John A. H. Wass⁷, Christian J. Strasburger⁸, Anton Luger⁹, David R. Clemmons¹⁰ and Andrea Giustina¹¹*

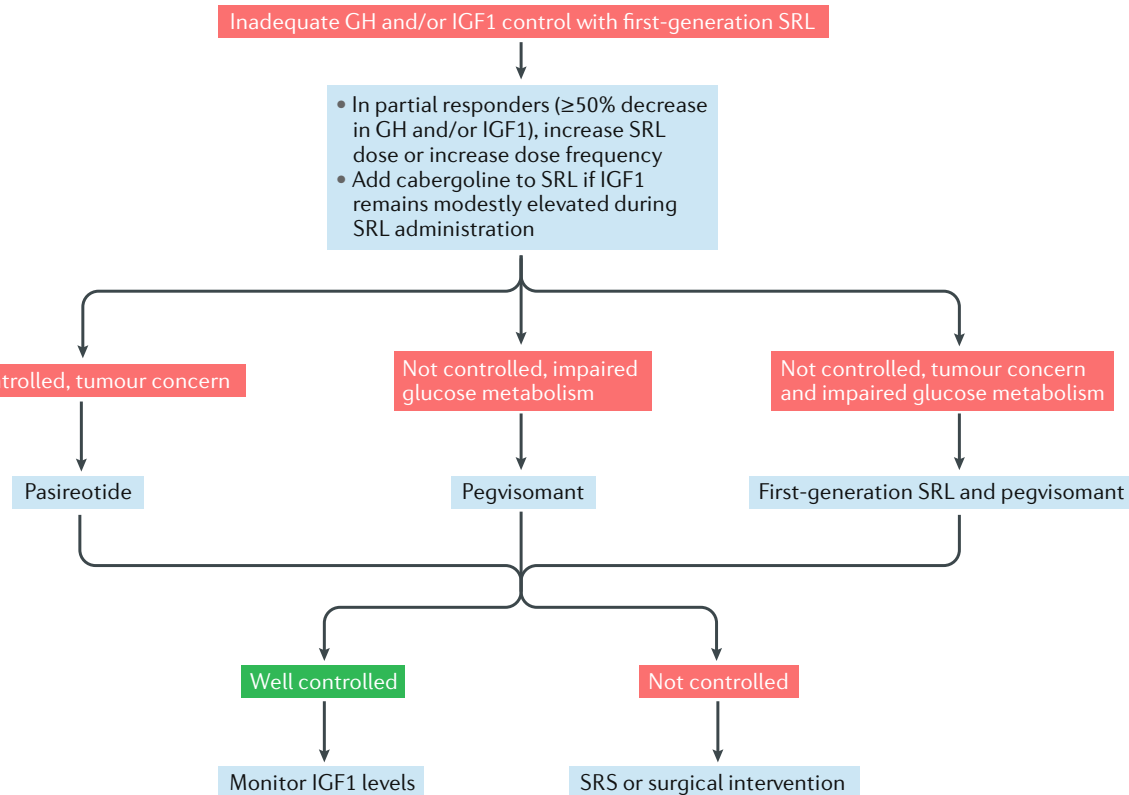
- **Target dimensioni tumore:** riduzione dimensione tumore (cut-off 20–25% → riduzione significativa)
- Ipointensità nelle sezioni T2 → predice la probabilità di riduzione tumore nei pz trattati con SSA
- Si raccomanda di seguire i pz in centri altamente specializzati nella gestione della patologia ipofisaria

A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes

Shlomo Melmed¹*, Marcello D. Bronstein², Philippe Chanson^{3,4}, Anne Klibanski⁵, Felipe F. Casanueva⁶, John A. H. Wass⁷, Christian J. Strasburger⁸, Anton Luger⁹, David R. Clemmons¹⁰ and Andrea Giustina¹¹



ITALIAN CHAPTER



- Se fallimento tp medica: radiochirurgia o chirurgia

A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes

Shlomo Melmed^{1}, Marcello D. Bronstein², Philippe Chanson^{3,4}, Anne Klibanski⁵, Felipe F. Casanueva⁶, John A. H. Wass⁷, Christian J. Strasburger⁸, Anton Luger⁹, David R. Clemmons¹⁰ and Andrea Giustina¹¹*



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Box 3 | Key 2018 consensus recommendations

- We recommend patients be treated at pituitary tumour centres of excellence, where possible, to receive the best and most cost-effective care.
- Surgical resection of the pituitary adenoma by an experienced neurosurgeon is recommended where possible and represents the best opportunity for cure.
- Medical therapy is recommended for patients with persistent disease despite surgical resection of the adenoma as well as patients in whom surgery is not appropriate.
- For patients with persistent disease after surgery, a first-generation long-acting somatostatin receptor ligand (SRL) is recommended as first-line therapy.
- If clinically relevant residual tumour that is unsuitable for resection is present, patients not adequately controlled on first-generation SRLs could be considered for switching to pasireotide long-acting release.
- If there is pre-existing clinically relevant impaired glucose metabolism, patients not adequately controlled on first-generation SRLs should be switched to pegvisomant.



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

WHAT'S NEW THIS YEAR IN ... COMPLICANZE POST CHIRURGIA IPOFISARIA



A practical method for prevention of readmission for symptomatic hyponatremia following transsphenoidal surgery

William T. Burke^{1,2} · David J. Cote^{2,3} · Sherry I. Iuliano^{2,3} · Hasan A. Zaidi^{2,3} · Edward R. Laws^{2,3}



ITALIAN CHAPTER

- Studio retrospettivo su 788 pz con adenoma ipofisario operati con TSS, per valutare l'efficacia della restrizione idrica (1 l/die per una settimana) sulla frequenza di iponatremia post-chirurgica vs introduzione di liquidi secondo sete (controllo)
- Nessun ricovero per iponatremia nella settimana successiva all'intervento nel gruppo restrizione idrica vs 3.4% nel gruppo di controllo
- Sodio post-op: 140.1 mEq/L gruppo di intervento vs 137.5 mEq/L gruppo di controllo
- La restrizione idrica è un intervento semplice ed economico, associato ad una ridotta frequenza di ricovero post-chirurgico per iponatremia nei pz sottoposti a TSS



Roma, 8-11 novembre 2018

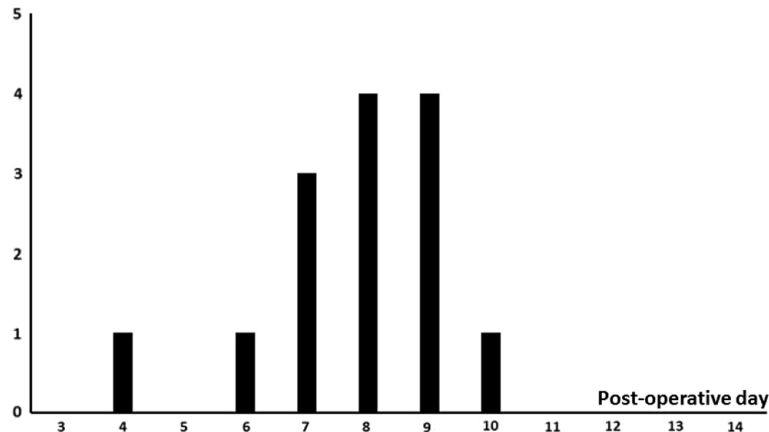
Transsphenoidal surgery for pituitary tumours: frequency and predictors of delayed hyponatraemia and their relationship to early readmission



ITALIAN CHAPTER



- Studio retrospettivo 2008-2016, 522 pz con adenoma ipofisario operati con TSS
- 56/522 (10.7%) pz riammessi entro 30 gg post TSS, iposodiemia in 14/56 (25%), sodio medio alla riammissione: 122 nmol/L (\pm 5.7)



522 patients underwent transsphenoidal surgery and 14 (2.8%) were readmitted with hyponatremia within the first 30 post-operative days.

I 14 pz con iposodiemia sono stati riammessi fra i 7 e i 10 gg post-op

Figure 1

Distribution of 14 readmissions with hyponatraemia after transsphenoidal surgery in 522 patients.



Roma, 8-11 novembre 2018

Transsphenoidal surgery for pituitary tumours: frequency and predictors of delayed hyponatraemia and their relationship to early readmission



ITALIAN CHAPTER



- Tumore a contatto con le vie ottiche: fattore predisponente (odds ratio 2.4)
- Rischio di iposodiemia > ogni riduzione di 1 mmol/l nel primo giorno post-op (odds ratio 1.16)

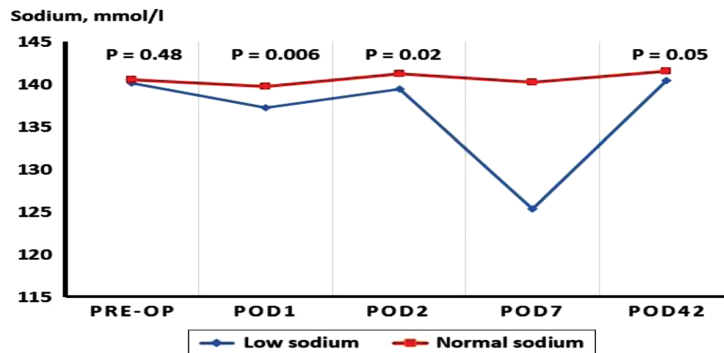


Figure 2

Mean sodium levels and mean plasma osmolality after transsphenoidal surgery stratified by normal sodium ($n=288$) or low sodium ($n=26$) levels at the 7th post-operative day (POD). A full colour version of this figure is available at <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-17-0879>.

Pz con iposodiemia il giorno 7 post-op: valori di sodiemia simili nel pre-op ma significativamente più bassi nei giorni +1 e +2 post-op



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

WHAT'S NEW THIS YEAR IN ... TUMORI AGGRESSIVI E CARCINOMI IPOFISARI



Roma, 8-11 novembre 2018

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas



ITALIAN CHAPTER



- Review su trattamento di prima e seconda linea nei tumori ipofisari aggressivi (recidive locali multiple > 2, 2.5-10% nelle serie chirurgiche) e nei carcinomi ipofisari (metastatici, 0.2% dei tumori ipofisari)
- 14 studi (116 pz), la > su tp con temozolomide (11 pz, 106 pz): efficacia nel 47% dei pz



Roma, 8-11 novembre 2018

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas



ITALIAN CHAPTER



- Team multidisciplinare esperto
- Diagnosi di tumore ipofisario aggressivo basata su caratteristiche cliniche e comportamento tumore:
 - tumore invasivo \neq tumore aggressivo
 - EI: valutazione immunoistochimica per identificare istotipi ormonali e valutazione di ki67: se ki67 > 3%, valutare anche p53 e conta mitotica. Ki67 > 10% \rightarrow malignità?
- Espressione di MGMT per predire risposta a temozolomide \rightarrow bassa espressione di MGMT, alta risposta a TMZ
- Analisi genetica nei pz giovani, storia familiare di tumore ipofisario o neoplasia endocrina



Roma, 8-11 novembre 2018

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas



ITALIAN CHAPTER



- Tp chirurgica ad opera di chirurgo esperto
- Tp medica standard nelle forme secretorie: alle dosi massime tollerate per controllare la crescita/ secrezione tumorale (cabergolina, SSA, PEG)
- Radiotp adiuvante nei casi resistenti alla tp medica e chirurgica o persistenza di malattia aggressiva post-chirurgia
- Radiotp frazionata o sterotassica ad opera di radiotp esperto



Roma, 8-11 novembre 2018

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas



ITALIAN CHAPTER



- La temozolomide (TMZ) è la chemiotp di prima linea dopo il fallimento delle tp standard; dopo 3 cicli di trattamento (150–200 mg/m² per 5 gg/mese) è possibile identificare responder/non responder sulla base della riduzione alla RM
- SAFETY: necessario follow-up periodico di emocromo, funzione epatica e quadro clinico
- Nei pz responder alla TMZ è raccomandata la tp per almeno 6 mesi; nei responder al primo ciclo di TMZ e recidivati successivamente, raccomandato ulteriore tentativo di tp
- Nei non responder indicati tentativi con altri chemiotp; considerando l'eterogeneità dei trattamenti disponibili e la mancanza di evidenze forti, non sono suggeriti schemi tp specifici



Roma, 8-11 novembre 2018

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas



ITALIAN CHAPTER



- TMZ + RT in caso di rapida crescita tumorale
- TMZ + altri chemiotp in caso di resistenza alla sola TMZ
- In casi resistenti a TMZ: peptide receptor radionuclide therapy (PPRT)/ target tp (inibitori tirosin-chinasi/inib VEGF)
- Nei pz con metastasi: raccomandate tp loco-regionali
- Follow-up: life-long, radiologico ed ormonale, ogni 3-12 mesi a seconda della clinica, della crescita tumorale e della localizzazione



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

WHAT'S NEW THIS YEAR IN ... SINDROME DI NELSON



Roma, 8-11 novembre 2018

A prospective longitudinal study of Pasireotide in Nelson's syndrome

Eleni Daniel¹ · Miguel Debono¹ · Sharon Caunt¹ · Constantine Girio-Fragkoulakis² · Stephen J. Walters³ · Scott A. Akker⁴ · Ashley B. Grossman⁵ · Peter J. Trainer⁶ · John Newell-Price¹



ITALIAN CHAPTER



- Trial multicentrico su efficacia di pasireotide nella s di Nelson su ACTH e dimensione tumore
- 3 steps/31 weeks: -1) test di risposta acuta a pasireotide 600 µg s.c. vs placebo;
-2) pasireotide 300-600 µg s.c. x 2 vv/die (4 w)
-3) pasireotide LAR 40-60 mg mensile (28 w)
- Riduzione di ACTH significativa
- Risposta acuta a Pasireotide sc predittiva della risposta a Pasireotide LAR
- Nessun effetto sul volume tumorale
- Iperglicemia in 6/7 trattati
- Drop-out in 4 pz



Roma, 8-11 novembre 2018

A prospective longitudinal study of Pasireotide in Nelson's syndrome

Eleni Daniel¹ · Miguel Debono¹ · Sharon Caunt¹ · Constantine Girio-Fragkoulakis² · Stephen J. Walters³ · Scott A. Akker⁴ · Ashley B. Grossman⁵ · Peter J. Trainer⁶ · John Newell-Price¹



ITALIAN CHAPTER

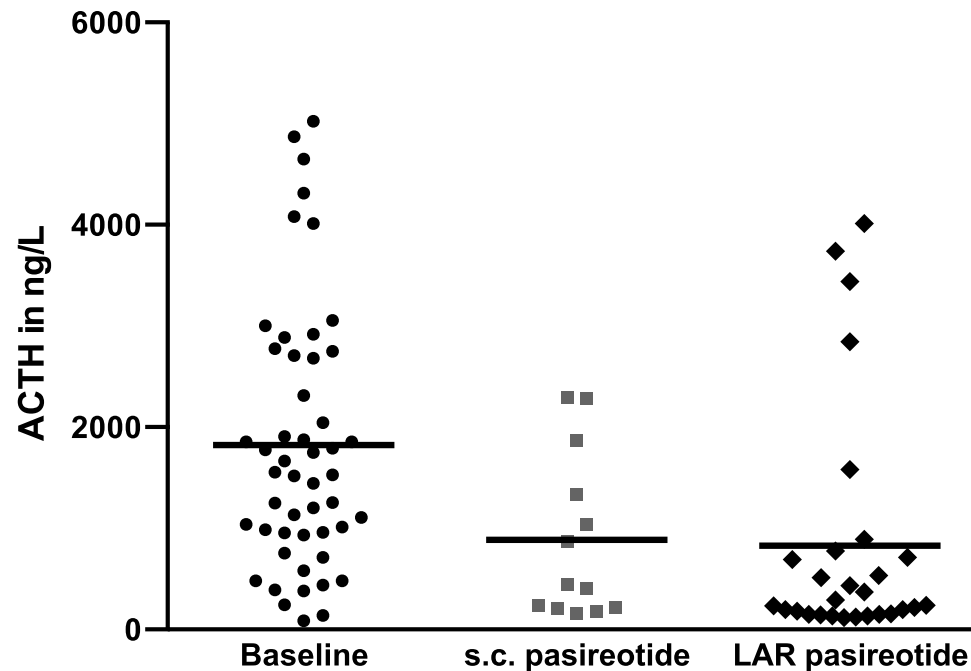


Fig. 2 Mean plasma ACTH at 0 h prior to the morning dose of glucocorticoids improved during pasireotide treatment (mean baseline 1823 ± 1286 ng/l vs. 888.0 ± 812.8 ng/l during the s.c. phase and vs. 829.0 ± 1171 ng/l during the LAR phase, $p < 0.0001$)