

# 2° Convegno interregionale AME

- Emilia Romagna
- Friuli Venezia Giulia
- Lombardia
- Trentino Alto Adige
- Veneto



## AGGIORNAMENTO IN ENDOCRINOLOGIA ONCOLOGICA: NON SOLO TIROIDE



ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI  
www.associazionemediciendocrinologi.it  
Per la qualità clinica in Endocrinologia

BOLOGNA, Hotel i Portici  
Sabato, 10 Maggio 2014

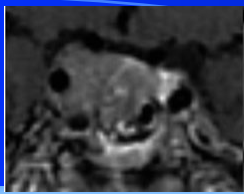
### TUMORI DELL'IPOFISI: TRA CERTEZZE E CRITICITÀ

Forme aggressive - Terapia medica:  
abbiamo nuovi strumenti?

### Maria Rosaria Ambrosio

Sezione di Endocrinologia  
Direttore Prof. Ettore degli Uberti  
Dipartimento di Scienze Mediche  
Università degli Studi di Ferrara  
e.mail:mbrmrs@unife.it





# Forme aggressive - Terapia medica: abbiamo nuovi strumenti?

## ADENOMI IPOFISARI

15% dei tumori intracranici

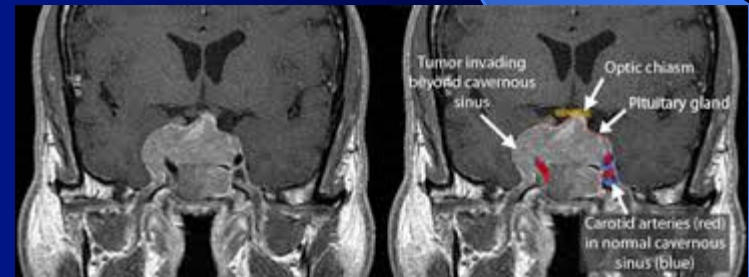
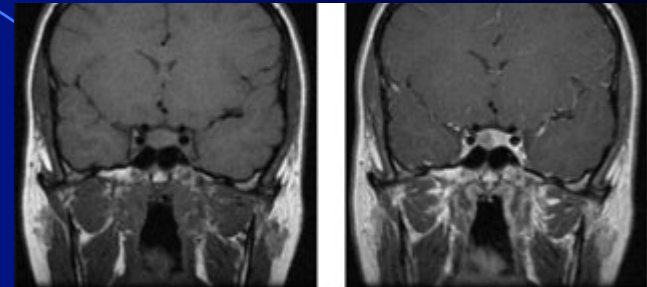
30-40% dei casi invasione macroscopica

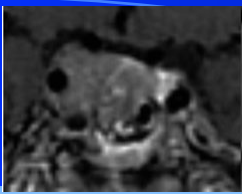
Aggressivi 10-15%

- >>> Dimensioni
- >>> Proliferazione
- >>> Recidive

Crescita invasiva

Resistenza alle terapie





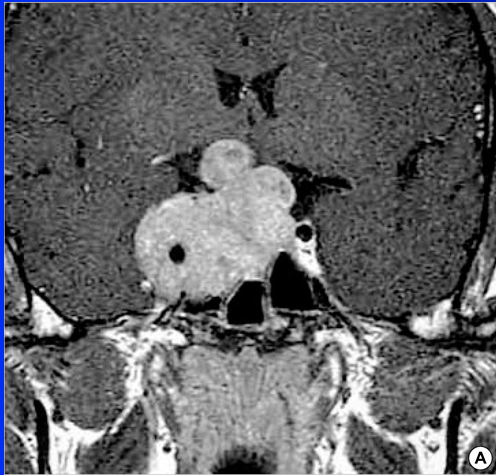
# Forme aggressive - Terapia medica: abbiamo nuovi strumenti?

## Pituitary Tumor Classification

	Typical	Atypical	Carcinoma
WHO criteria	Ki-67 < 3 %	Ki-67 > 3 % Increased mitoses Extensive p53 staining	Ki-67 > 3 % Increased mitoses Extensive p53 staining Metastasis
Size	Micro/ macroadenoma	Micro/ macroadenoma	Macroadenoma
Invasiveness	±	+	+

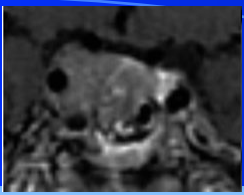


# Forme aggressive - Terapia medica: abbiamo nuovi strumenti?



Il comportamento aggressivo può  
essere previsto da marcatori  
immunoistochimici e molecolari?





# Forme aggressive - Terapia medica: abbiamo nuovi strumenti?

## *Adenomi Ipofisari Aggressivi*

### Aspetti anatomo-patologici

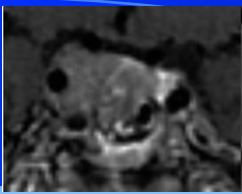
sparsely granulated somatotroph adenomas  
densely granulated lactotroph adenomas  
acidophil stem cell adenomas  
thyrotroph adenomas  
sparsely granulated corticotroph adenomas  
Crooke cell adenomas  
silent subtype 3 adenomas  
null cell adenomas

### Biomarcatori

Ki-67  
p53  
Fibroblast growth factor receptor 4  
Matrix metalloproteinases  
GH receptor mutations  
Loss of chromosome 11p and/or 11q  
Pituitary tumor transforming gene  
miRNAs

- ❑ Non esistono criteri morfologici che distinguono gli adenomi aggressivi dai carcinomi
- ❑ Devono ancora essere identificati biomarcatori prognostici affidabili





Forme aggressive - Terapia medica:  
abbiamo nuovi strumenti?

## TERAPIA MULTIMODALE

CHIRURGIA

RADIOTERAPIA  
RADIO CHIRURGIA

TERAPIA MEDICA



controllare eccessiva  
secrezione ormonale

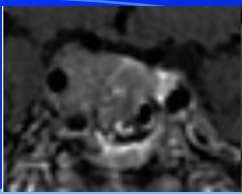
inibire la crescita del tumore  
prevenire le recidive

Effetto  
anti-secreto

Effetto  
anti-proliferativo

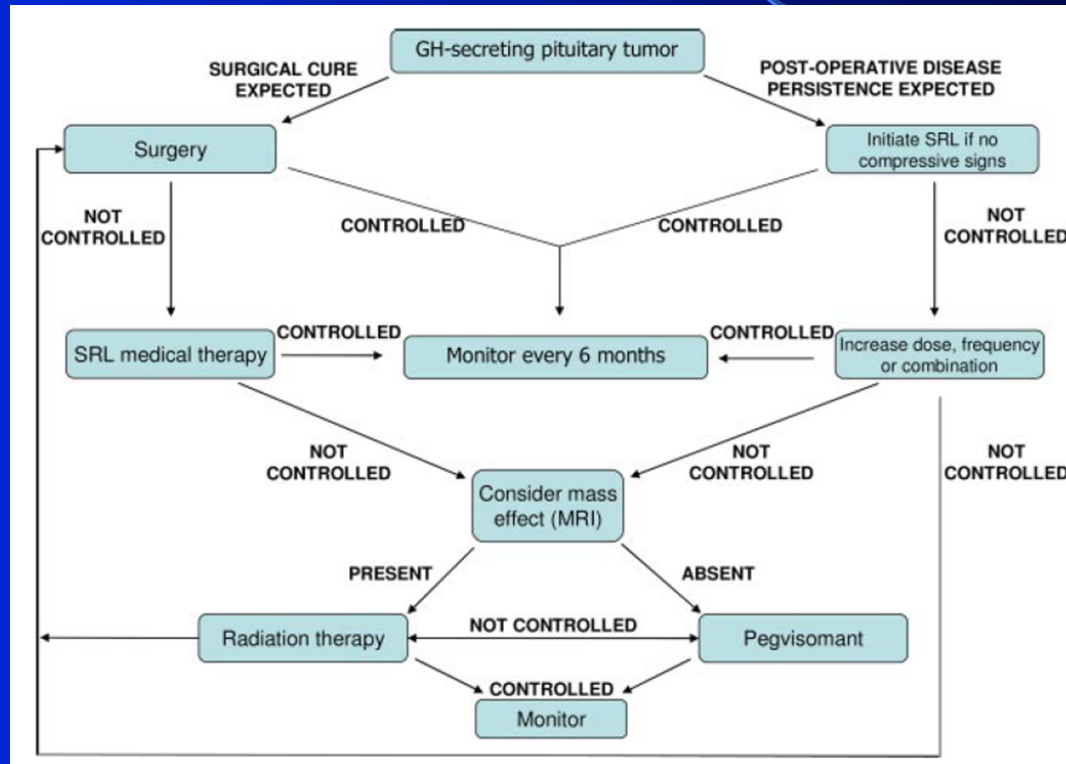






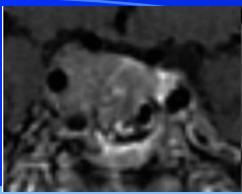
# Forme aggressive - Terapia medica: abbiamo nuovi strumenti?

## Management strategy for patients with acromegaly



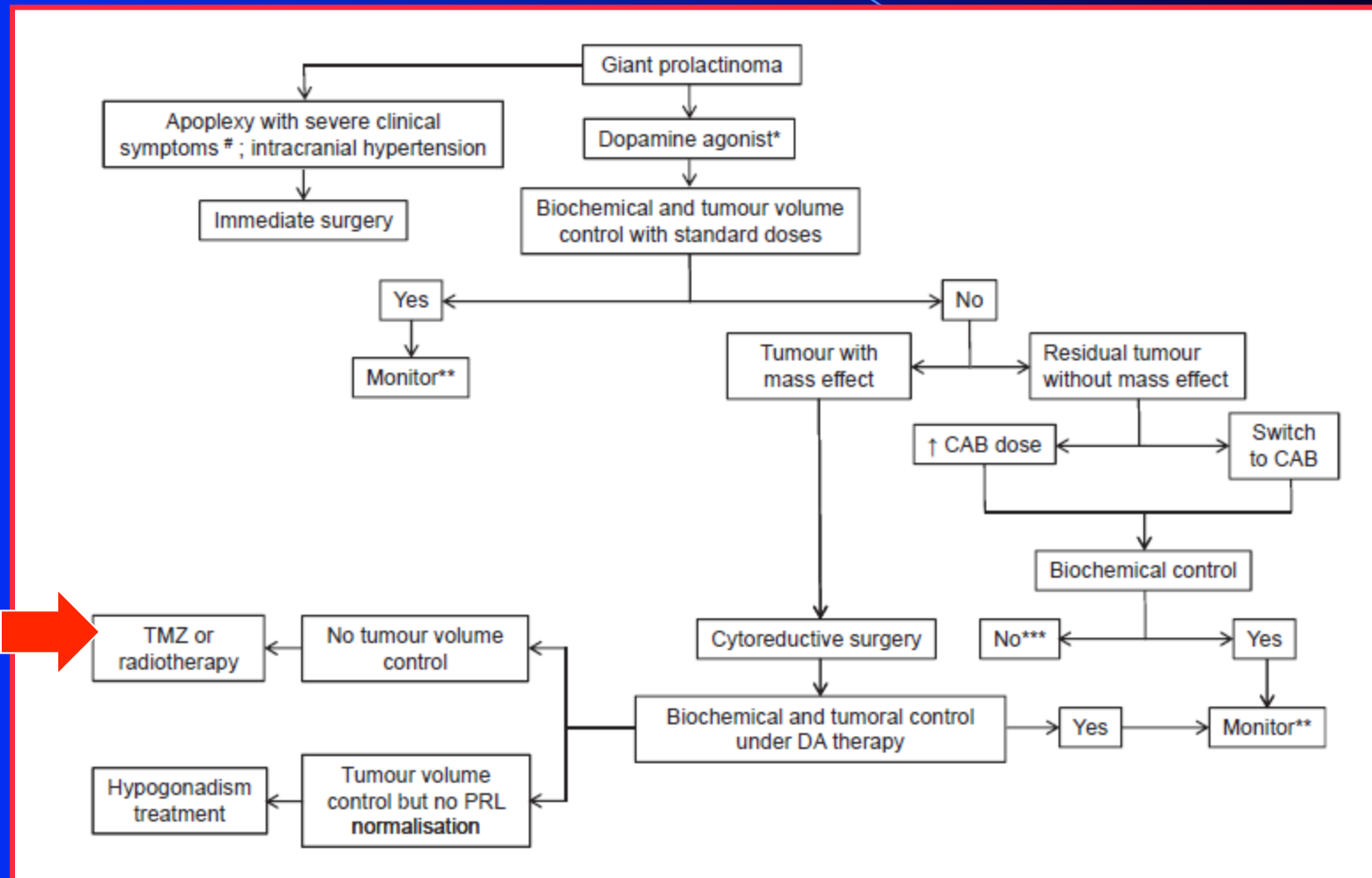
Melmed et al. Guidelines for Acromegaly Management J Clin Endocrinol Metab 2009, 94:1509



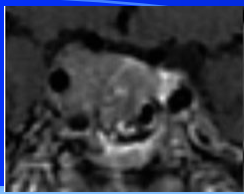


# Forme aggressive - Terapia medica: abbiamo nuovi strumenti?

## Giant prolactinomas: the therapeutic approach



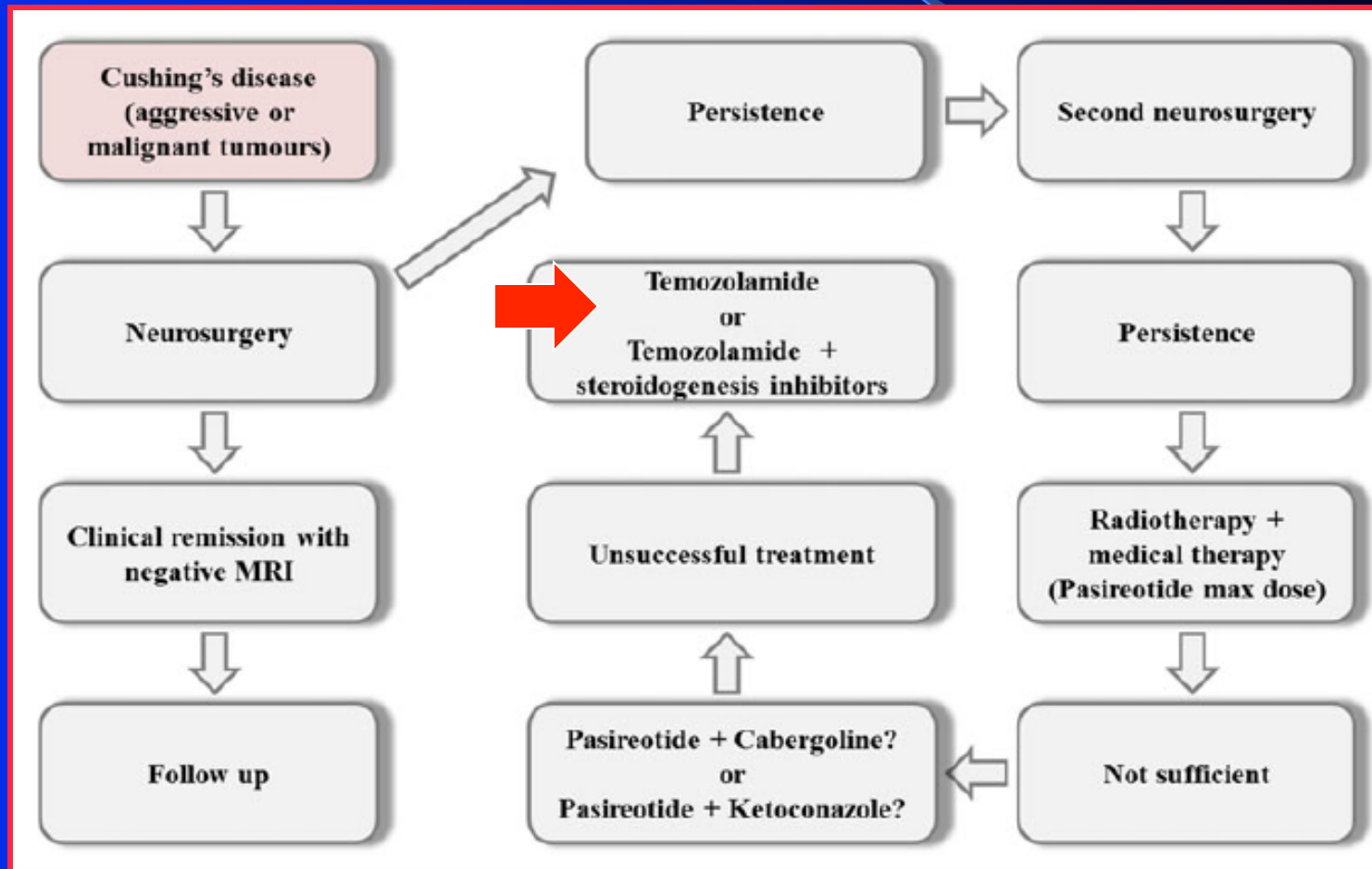




# Forme aggressive - Terapia medica: abbiamo nuovi strumenti?

## Cushing's disease

Algorithm for aggressive and/or malignant tumors



# AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINAZIONE 18 maggio 2011

Aggiornamento dell'elenco dei medicinali, istituito con il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco datato 20 luglio 2000, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648. (11A06856)

## Art. 2

I medicinali inclusi nell'elenco di cui all'art. 1, commi 1 e 2, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, nel rispetto delle estensioni di indicazioni riportate nell'elenco medesimo.

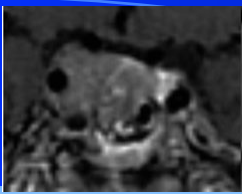
## Art. 3

I medicinali di cui agli allegati 1 - 6 della presente determina sono esentati dall'obbligo della trasmissione dei dati individuati dall'art. 4 (monitoraggio clinico) e dall'art. 6 (spesa farmaceutica) del provvedimento CUF datato 20 luglio 2000, citato in premessa.

### FARMACI CON USO CONSOLIDATO NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI SOLIDI NELL'ADULTO PER INDICAZIONI ANCHE DIFFERENTI DA QUELLE PREVISTE DAL PROVVEDIMENTO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

#### ALLEGATO 1 - Aprile 2011

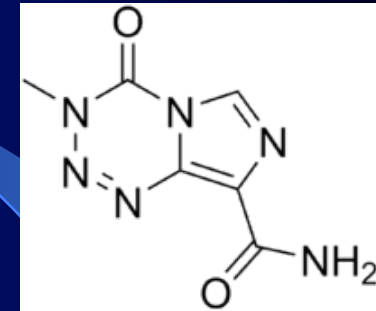
Nome Composto	Indicazioni già autorizzate (AIC)	Estensione di indicazione relativa ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura.
		della ginecomastia indotta da bicalutamida nel carcinoma prostatico.  Utilizzo in monoterapia nel carcinoma ovarico recidivato.
Tegafur/Uracile	Prima linea del carcinoma metastatico del colon retto in combinazione con calcio folinato.	Utilizzo in alternativa al fluorouracile dove non si ritenga opportuno o indicato un trattamento infusionale.
Temozolomide	Tumore cerebrale (glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplastico, che manifestano recidiva o PD dopo terapia standard). Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi.	Utilizzo nel Melanoma Maligno quando non si ritenga opportuno un trattamento con Dacarbazina.  Utilizzo in associazione a radioterapia encefalica nel trattamento delle metastasi cerebrali da neoplasie polmonare e mammaria.  Utilizzo negli Adenomi ipofisari aggressivi o carcinomi ipofisari (AIOM).  Utilizzo nei Carcinomi endocrini avanzati, qualora non si ritenga di praticare streptozotocina.
Toremifene	Trattamento di particolari tipi di tumore della mammella in donne che abbiano già raggiunto la menopausa. Trattamento ormonale di prima linea del carcinoma mammario metastatico ormono - dipendente, in pazienti in post-menopausa. Toremifene non è raccomandato in pazienti affette da tumori con recettore per	Utilizzo nel trattamento del tumore della mammella maschile.



# Forme aggressive - Terapia medica: abbiamo nuovi strumenti?

## TEMOZOLOMIDE

oral chemotherapeutic drug  
alkylating cytotoxic agent

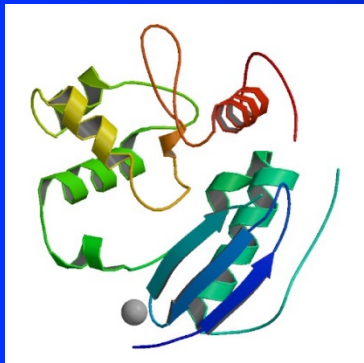


TMZ

↓ DNA repair enzyme  
O6-methylguanine-DNA methyltransferase

↑ DNA damage

↑ apoptosis



MGMT



# Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment

Patients treated by temozolomide for pituitary carcinomas or aggressive pituitary tumours, reported in the literature

Tumour type	ACTH	PRL	NFPA	GH	Total
Total	18	15	8	3	44
Carcinomas	8	7	3	1	19
Aggressive adenomas	10	8	5	2	25
F/M	7/10 (1NA)	4/10 (1NA)	1/2 (5NA)	1/2	13/24 (7NA)
Age (years)	46.7 ± 9.6	49 ± 12.3	28.6 ± 9.0	36 ± 16.9	44.6 ± 12.9
Number of cycles	3–16	3–26	2–15	3	3–26
Hormonal response (%)	67	73	NA	33	60
Tumoural response (%)	56	66	38	33	61

NFPA, nonfunctioning pituitary adenoma; F/M, females/males; NA, not available; PRL, prolactinoma.  
 Number of cycles: 5-day administration of 200 mg/m<sup>2</sup> given daily on a monthly basis.



# MGMT immunohistochemistry as a predictive marker of temozolomide efficacy

Tumour type	MGMT immunohistochemistry	Patients	Temozolomide efficacy		Positive predictive value
			Yes	No	
ACTH		<i>n</i> = 14	<i>n</i> = 9	<i>n</i> = 5	
	Negative/low	8	7	1	
	Intermediate	2	1	1	
PRL	High/positive	4	1	3	79%
		<i>n</i> = 9	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 4	
	Negative/low	7	5	2	
NFPA	Intermediate	1	0	1	
	High/positive	1	0	1	67%
		<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 3	
GH	Negative/low	1	0	1	
	Intermediate	1	1	1	
	High/positive	6	4	1	25%
GH	Negative	1	1	0	
	Positive	1	0	1	100%
Total		33	20	13	
	Negative/low	17	13	4	
	Intermediate/high	16	7	9	67%

ACTH, corticotroph adenoma; PRL, prolactinoma; NFPA, nonfunctioning pituitary adenoma; GH, somatotroph adenoma; MGMT, O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase.

For immunohistochemistry, our classification was based on the following parameters: absent or focal positive nuclei (<10%) were considered as low, 10–90% positive nuclei as intermediate and diffuse positive staining of more than 90% of tumour nuclei as high expression.

The overall prediction of response to temozolomide based on MGMT expression was correct in 67% cases



# MGMT promoter methylation as a predictive marker of temozolomide efficacy

Tumour type	Temozolomide efficacy	Number <i>n</i> = 19	MGMT promoter methylation		Predictive value
			Yes	No	
ACTH		7	<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 5	57%
	Yes	3	1	2	
PRL	No	4	1	3	
	Yes	7	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 4	57%
NFPA	No	3	1	2	
	Yes	5	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 5	40%
Total	No	2	NA	2	
	Yes	10	3	7	53%
	No	9	2	7	

NFPA, nonfunctioning pituitary adenoma; MGMT, O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase; PRL, prolactinoma.

The overall prediction of response to temozolomide, based on MGMT promoter methylation, was correct in only 53% of cases with no difference between tumour subtypes





# Forme aggressive - Terapia medica: abbiamo nuovi strumenti?

## Published Cases—Temozolomide and Aggressive GH Pituitary Tumors

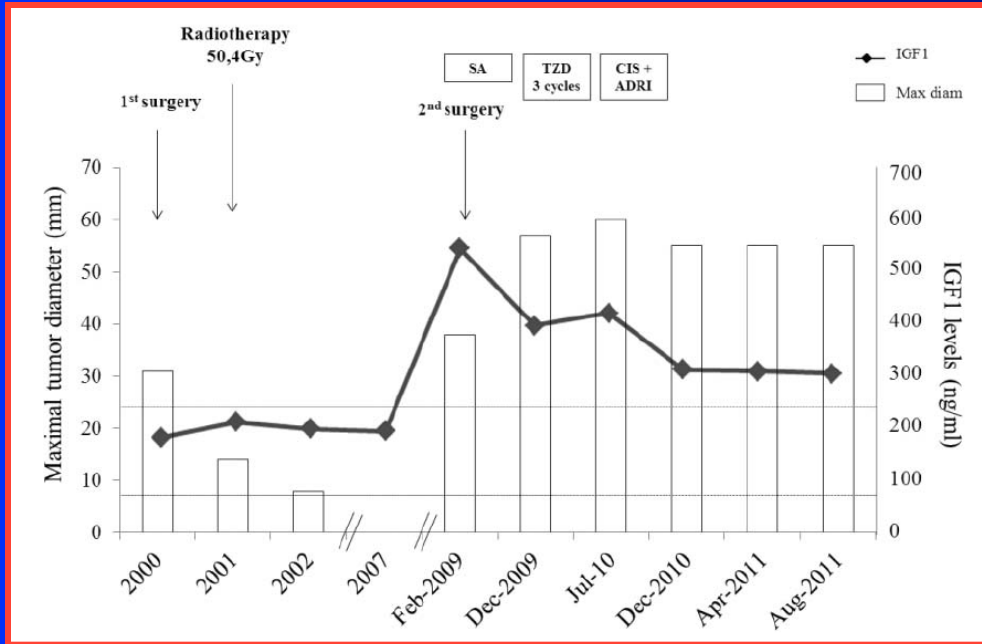
Reference	Sex	Age at Diagnosis (Yr)	Tumor Type	Previous Treatments	Number of Surgery	Radio Therapy	Ki67 (%)	p53 (%)	Mitoses (nb)	Temozolomide Treatment				Promoter Methylation (%)	
										Age	TMZ Regime (Cycle Number)	Hormonal Response	Tumoral Response		MGMT ICC
12)	F	48	GH- and PRL carcinoma	DA, SSA	1	ST(x1)	5	ND	ND	57	150–200 mg/m <sup>2</sup> 5 of 28 days (23)	Yes	Yes	5%	ND
13)	M	22	GH adenoma	SSA	2	ST(x1)	4	ND	Rare	25	200 mg/m <sup>2</sup> 5 of 28 days (5)	No	ND	ND	ND
14)	M	48	GH adenoma	DA, SSA	6	ST(x1)	ND	ND	ND	54	150 mg/m <sup>2</sup> 5 of 28 days (3)	No	No	strong	ND
Our case	M	47	GH adenoma	SSA	2	ST(x1)	6	2	Rare	56	150–200 mg/m <sup>2</sup> 5 of 28 days (3)	No	No	90%	No

Note: M, Male; F, female; DA, dopaminergic agonists; SSA, somatostatin analogs; ST stereotactic radiotherapy; ND, not determined; ICC, immunohistochemistry; nb, number.

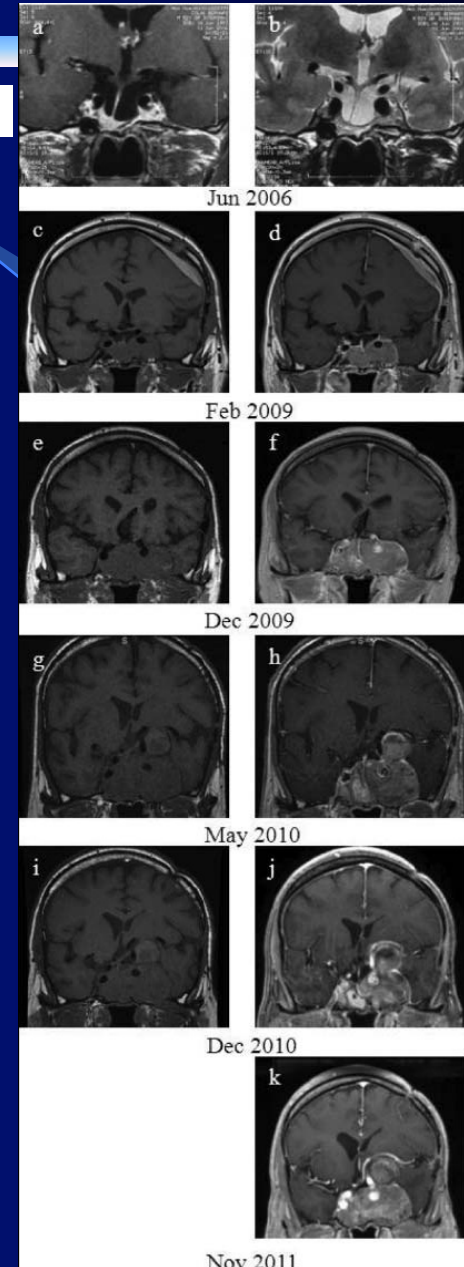


# Aggressive Silent GH Pituitary Tumor Resistant to Multiple Treatments, Including Temozolomide

Pituitary MRI appearances →

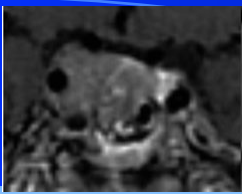


Maximal tumor diameter on MRI and IGF1 levels in the patient during the follow up. Top, timing of surgeries, radiotherapies, and medical treatment. SA: somatostatin analogs, TZD: temozolomide, CIS: cisplatin, ADRI: adriblastin



EFE 2014





# Forme aggressive - Terapia medica: abbiamo nuovi strumenti?

## Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status

### Adverse events

On the whole, temozolomide therapy has been well tolerated. Common side effects include fatigue, nausea and headache. In patients who have developed myelosuppression, a reduction in dose or extension in dosing interval permitted continuation of therapy [61,65]. With regard to serious adverse events, there has been one case of severe agranulocytosis developing after three cycles of therapy necessitating treatment discontinuation [65] and one report of a patient in whom irreversible sensori-neural hearing loss developed [66].





# Forme aggressive - Terapia medica: abbiamo nuovi strumenti?

## TEMOZOLOMIDE

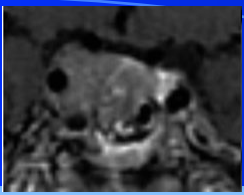
NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE  
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE  
E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

12 Dicembre 2013

**In pazienti trattati con temozolomide sono stati riportati casi di danno epatico, inclusa l'insufficienza epatica fatale.**

- **La tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'inizio del trattamento o dopo l'interruzione del trattamento con temozolomide.**
- **Devono essere effettuati test di funzionalità epatica**
  - **prima di iniziare il trattamento. Qualora fossero anormali, la decisione di iniziare il trattamento con temozolomide deve essere presa valutando attentamente i benefici e i rischi per ogni singolo paziente;**
  - **dopo ogni ciclo di trattamento.**
- **Per i pazienti sottoposti ad un ciclo di trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà del ciclo;**
- **Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica i benefici e i rischi di continuare il trattamento devono essere attentamente valutati.**





## Forme aggressive - Terapia medica: abbiamo nuovi strumenti?

### Central Diabetes Insipidus: A Previously Side Effect of Temozolomide

Central diabetes insipidus is a rare side effect of treatment with TMZ

- Diabetes insipidus in these patients is reversible and responds readily to vasopressin analog replacement therapy
- The prevalence of TMZ-induced diabetes insipidus appears to be rare (0.3%), but it may be underdiagnosed in this patient population
- The recognition and treatment of diabetes insipidus in these patients can potentially improve quality of life and functional capacity





# Forme aggressive - Terapia medica: abbiamo nuovi strumenti?

## TEMOZOLOMIDE

- ❑ Controllo tumorale a lungo termine → 50-60 % dei casi
- ❑ In alcuni tumori si sviluppa resistenza secondaria durante il follow-up

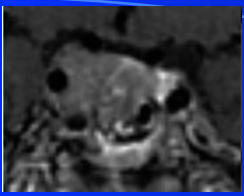
### *NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE*

➔ Temozolomide + altro chemioterapico  
(adriblastina, cis platino, capecitabina)

➔ Temozolomide + pasireotide







## Forme aggressive - Terapia medica: abbiamo nuovi strumenti?

Cytostatics for acromegaly. Marked improvement in a patient with an invasive pituitary tumour

Kasperlik-Zaluska Aan et al. Acta Endocrinol 1987 ;116:347

Administration of cytostatics, such as doxorubicin (Adriamycin) and lomustine (Belustine), resulted in distinct clinical improvement associated with a seven-fold decrease in the serum growth hormone concentration. The visual field became normal and the intracranial mass on a CT scan decreased markedly. As a result the patient was able to resume work

Malignant growth hormone-secreting pituitary adenoma with hematogenous dural metastasis: case report

Asai A et al Neurosurgery. 1988 ;22:1091

A GH-secreting carcinoma with CNS metastases responds to the combination of methotrexate and 5-fluorouracil; the subsequent follow-up after 2 years did not reveal any tumor recurrence



# PASIREOTIDE

FDA Approvals: Pasireotide for Cushing's Disease **CME**

CME Released: 01/15/2013

**SIGNIFOR**

Italia

Determinazione AIFA 31 agosto 2012

Inserimento del medicinale «Pasireotide» (Signifor) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il "trattamento di pazienti con malattia di Cushing nei quali la terapia medica sia appropriata"

## **CRITERI DI INCLUSIONE**

PAZIENTI ADULTI CON MALATTIA DI CUSHING PER I QUALI L'INTERVENTO CHIRURGICO NON E' INDICATO O SI E' RIVELATO INEFFICACE

## **CRITERI DI ESCLUSIONE**

NO BAMBINI E ADOLESCENTI

PAZIENTI CON COMPROMISSIONE EPATICA

NO GRAVIDANZA

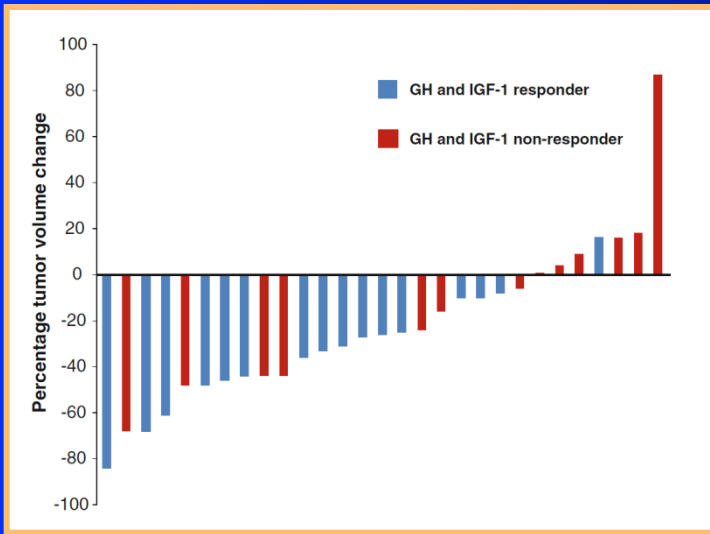
ALLERT PER PAZIENTI DIABETICI IN SCARSO CONTROLLO



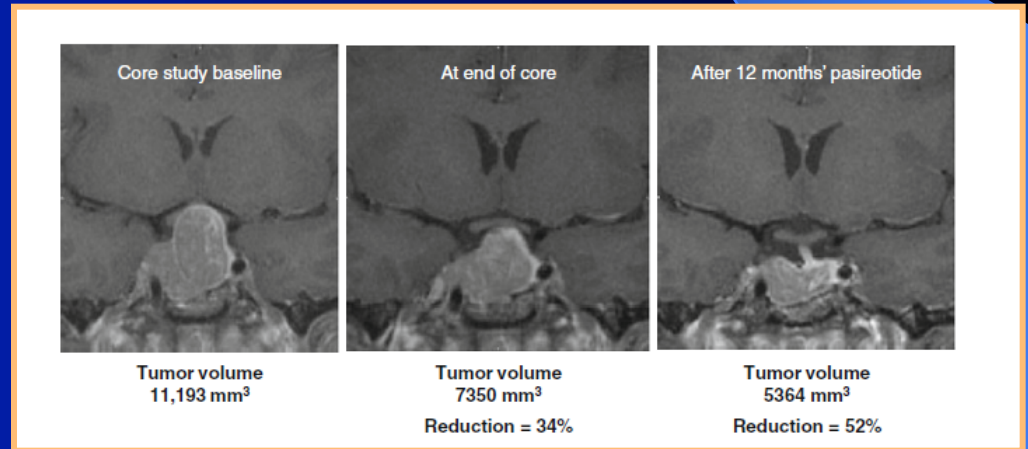
# Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide in acromegaly: results from an open-ended, multicenter, Phase II extension study

9 months of pasireotide therapy  
(3 months in the core study  
and 6 months in the extension study)

23 % (6/26) of patients achieved biochemical control  
(defined as GH  $\leq$  2.5  $\mu$ g/L and IGF-1  
within age- and sex matched limits)



12/16 (75.0 %) responders  
5/13 (38.5 %) non-responders had at least a  $\geq$  20 % decrease  
in tumor volume  
one non-responder had a  $\geq$ 20 % increase in tumor volume



Coronal T1 MR images of a patient, illustrating significant tumor volume reduction during treatment with pasireotide

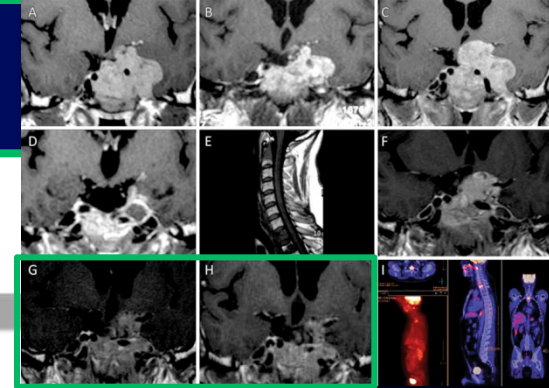
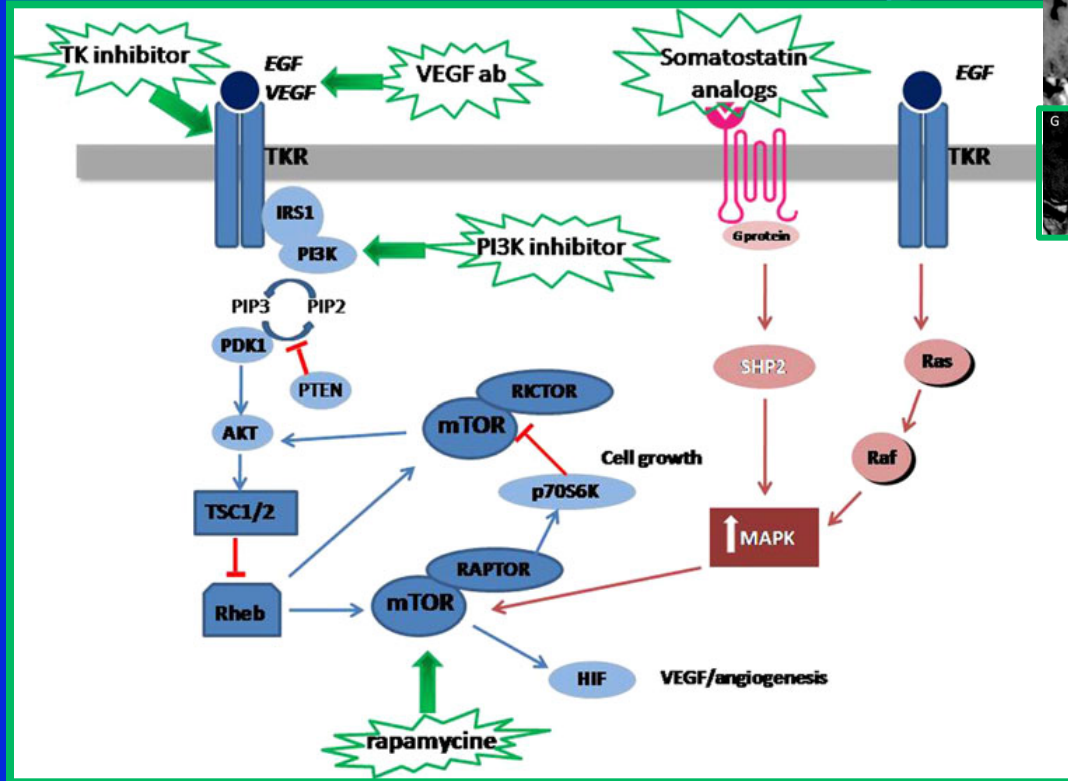


# Future opzioni terapeutiche

Adenoma ipofisario aggressivo ACTH silente sottotipo 2  
Controllo di malattia dopo 24 mesi

BEVACIZUMAB

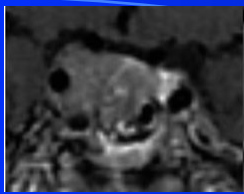
EVEROLIMUS



Ortiz L et al. Pituitary.2012 ;15:445

Gorshtein A et al. End Rel Cancer. 2009 ;16: 1017  
 Zatelli MC et al. J Clin End Met. 2010; 95: 968  
 Cooper O et al. End Rel Cancer 2011; 18: R197  
 Vlotides G et al. Cancer Research 2008; 68 :6377  
 Fukuoka H et al. Jour Clin Invest. 2011; 121:4712  
 Raverot G et al Eur J of Endocrinol.2014:170, R121





# Forme aggressive - Terapia medica: abbiamo nuovi strumenti?

## In pratica

I tumori ipofisari aggressivi sono caratterizzati da un gestione complessa e richiedono una terapia multimodale

I tumori ipofisari aggressivi possono beneficiare del trattamento con temozolomide. Nell'acromegalia i risultati non sono promettenti.

L'espressione di MGMT, rappresenta teoricamente un fattore predittivo di risposta alla temozolomide; tuttavia, almeno fino ad ora, questo parametro non dovrebbe influenzare la decisione clinica di un trattamento.

La temozolomide al dosaggio di 200 mg/m<sup>2</sup> al giorno per 5 giorni ogni 28 giorni risulta ben tollerata.

È necessario effettuare i test di funzionalità epatica prima, durante e dopo il trattamento.

La durata ottimale del trattamento rimane poco chiara.

Il farmaco è prescrivibile in Italia secondo disposizione AIFA.







# Grazie per l'attenzione



Bondanelli Marta  
Franceschetti Paola  
Rossi Roberta  
Trasforini Giorgio  
Zatelli Maria Chiara

Tagliati Federico  
Buratto Mattia  
Bruni Stefania



Ettore degli Uberti

Bellio Maria Enrica  
Calabrò Veronica  
**Celico Mariella**  
**Guerra Alessandra**  
Lodi Micol  
Lupo Sabrina  
Malaspina Alessandra  
Rossi Martina

Maria Rosaria Ambrosio [mbrmrs@unife.it](mailto:mbrmrs@unife.it) 0532 236574  
Ambulatorio Patologie Ipofisarie 0532 236519