

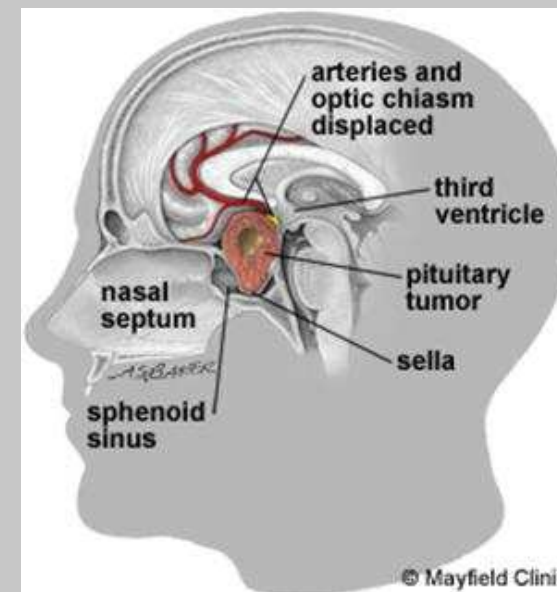


1° CORSO NAZIONALE DI AGGIORNAMENTO I PER[CORSI] AME



Roma,
9-11 novembre 2012

CASO CLINICO 1



Maria Rosaria Ambrosio

Università degli Studi di Ferrara

Dipartimento di Scienze Mediche

Sezione di Endocrinologia

Direttore Prof. Ettore degli Uberti



EFE 2012

Paziente ♀ di 30 anni

A 12 anni comparsa di
cefalea persistente fronto-temporale sx
ptosi palpebrale in OS e diplopia
esegue RMN cerebrale risultata negativa



Viene posta diagnosi di
cefalea a grappolo



A 17 anni, per amenorrea primaria,
su indicazione ginecologica
esegue dosaggio della prolattina



>200 ng/ml
(4527 ng/ml)

e



CASO CLINICO 1

RMN diencefalo - ipofisaria con m.d.c.

Loggia sellare e seno cavernoso di sinistra occupati da un processo espansivo che presenta al suo interno, sul lato destro, area focale iperintensa nelle immagini pre-contrasto come per la presenza di detriti ematici in fase subacuta; tale formazione si estrinseca verso il basso all'interno del seno sfenoidale e verso l'alto inglobando al suo interno il peduncolo ipofisario e in parte l'infundibolo; la lesione giunge in contatto con la parte centrale del chiasma ottico



A 17 anni

TERAPIA con BROMOCRIPTINA
con scarsa tolleranza



Terapia con CABERGOLINA fino a 0.5 mg/die



Dopo 2 mesi di terapia

PRL=1210 ng/ml



Dopo altri 6 mesi

asportazione di lesione ipofisaria per via TNS con
approccio allargato maxillo-facciale



diagnosi istologica di prolattinoma:

“frammenti di neoplasia costituita da una
proliferazione organizzata in nidi e travate, di
elementi rotondeggianti monomorfi privi di atipie,
con immunoistochimica positiva per prolattina”



Nel post-intervento



- Ipocorticosurrenalismo secondario
- Ipotiroidismo secondario



Inizia terapia con cortisone acetato
e L-tiroxina



Dopo 3 mesi (18 anni)

RMN sellare con mdc

Persistenza di residuo adenomatoso principalmente a livello dei seni cavernosi bilateralmente (sx > dx); il peduncolo appare deviato a destra; regolare il chiasma ottico

PRL=740 ng/ml in terapia con cabergolina 0.5 mg/die



A 19 anni

Esegue OCTREOSCAN che mostra intensa
captazione ipofisaria



Sospende terapia con cabergolina
ed inizia terapia con **octreotide LAR**



Dopo 3 mesi

PRL=430 ng/dl in terapia con
Octreotide LAR 20 1 fl i.m. ogni 28 gg



A 20 anni

Per la scarsa risposta ormonale alle terapie farmacologiche e allo scopo di ridurre il più possibile il residuo adenomatoso all'età di 20 anni la paziente viene nuovamente sottoposta ad intervento chirurgico



Alla RMN sellare di controllo dopo 4 mesi persistenza di tessuto adenomatoso in corrispondenza dei seni cavernosi

Dai 20 ai 26 anni (2002-2008) esegue periodici controlli RMN con residuo adenomatoso sempre invariato ed assume cabergolina con livelli di prolattina costantemente non controllati



agosto 2010

Giunge alla nostra osservazione all'età di 28 anni

Anamnesi familiare:

- Familiarità per diabete
- Non familiarità nota per patologie ipofisarie tiroidee paratiroidee e neoplasie

Anamnesi fisiologica:

Amenorrea primaria; mai eseguito trattamento sostitutivo

Anamnesi patologica remota:

- Trait beta-talassemico
- Intervento chirurgico per piede piatto nel 2010



Alla valutazione ormonale :

- Livelli di prolattina=931,16 ng/ml in terapia con cabergolina 0.5 mg/die
- Livelli serici di cortisolo=17.1 mcg/dl dopo sospensione di cortone acetato
- Livelli di FT4=14.1 pg/ml in terapia con L-tiroxina 100 mcg/die alterno a 75 mcg/die
- Livelli di LH=0.1 mUI/ml FSH=0.3 mUI/ml Estradiolo= 5 pg/ml
- Livelli di IGF-1=78 ng/ml

Nei limiti i livelli di PTH, calcio, fosforo, i markers neuroendocrini



Si esegue una rivalutazione dei preparati istologici dei pregressi interventi chirurgici



Immunoistochimica:

TSH: negativo

FSH: negativo

LH: negativo

ACTH: negativo

GH: negativo

PROLATTINA: diffusamente positiva

MIB-1= 2 %

D2 + SSTR1± SSTR2+ SSTR3- SSTR4- SSTR5+



Alla scintigrafia con octreotide

Assenza di iperaccumuli del radiofarmaco riferibili a neoformazioni dotate di elevata concentrazione di recettori per la somatostatina nei distretti corporei esaminati ed in particolare in sella turcica

RMN sellare con m.d.c.

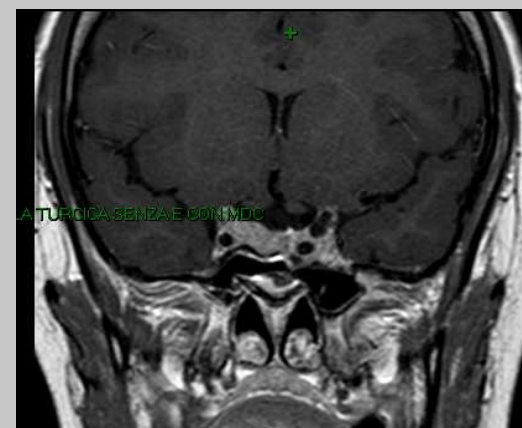
L'obiettività radiologica risulta sostanzialmente sovrapponibile a precedente controllo del 12/11/2008, in particolare appare invariata per morfovolumetria e caratteristiche di segnale la nota formazione adenomatosa ipofisaria, che presenta minute areole iperintense nelle sequenze ponderate in T2 compatibili con formazioni microcistiche.

La suddetta lesione presenta parziale estrinsecazione extrasellare verso i seni cavernosi, giungendo a contatto con i sifoni carotidei, peraltro regolarmente pervi.

Il peduncolo ipofisario appare modicamente deviato verso destra; regolare per sede, morfologia e caratteristiche di segnale il chiasma ottico.



T2



T1 con m.d.c.

Eseguite analisi genetiche per ricerca
mutazioni di AIP e MEN 1
risultate negative

Terapia

- Cabergolina 0.5 mg/die
- L- tiroxina 100 mcg alterna a 75 mcg
- Etinil-estradiolo poi aggiunta di diidroprogesterone acetato
- Calcifediolo





CASO CLINICO 1



Roma,
9-11 novembre 2012

Giugno 2011

Livelli di prolattina= 582.6 ng/dl in terapia con
cabergolina 0.5 mg/die

Campimetria nella norma

Si prospetta alla paziente la possibilità di
trattamento con temozolomide



Immunoistochimica per MGMT



Negativa

In giugno 2012 inizia terapia con temozolomide
200 mg/m² al giorno per 5 giorni ogni 28 giorni

Peso=65 Kg, h=157 cm, superficie corporea= 1,7 m²
dose=340 mg





CASO CLINICO 1


Roma,
9-11 novembre 2012

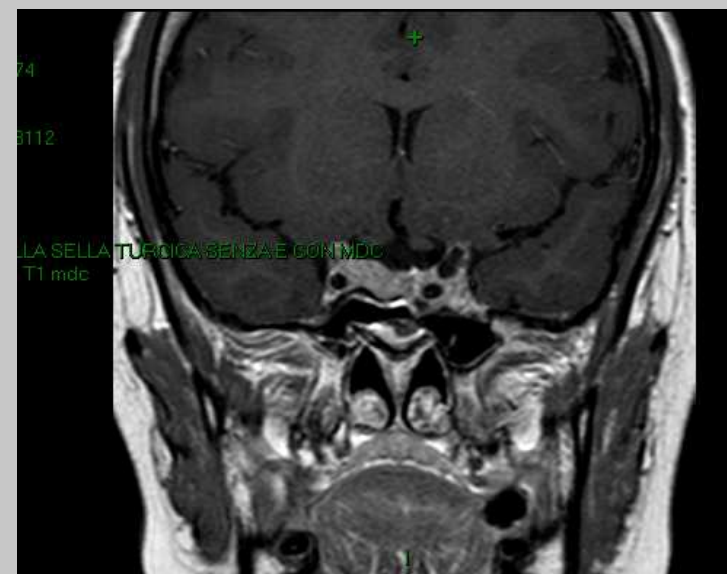
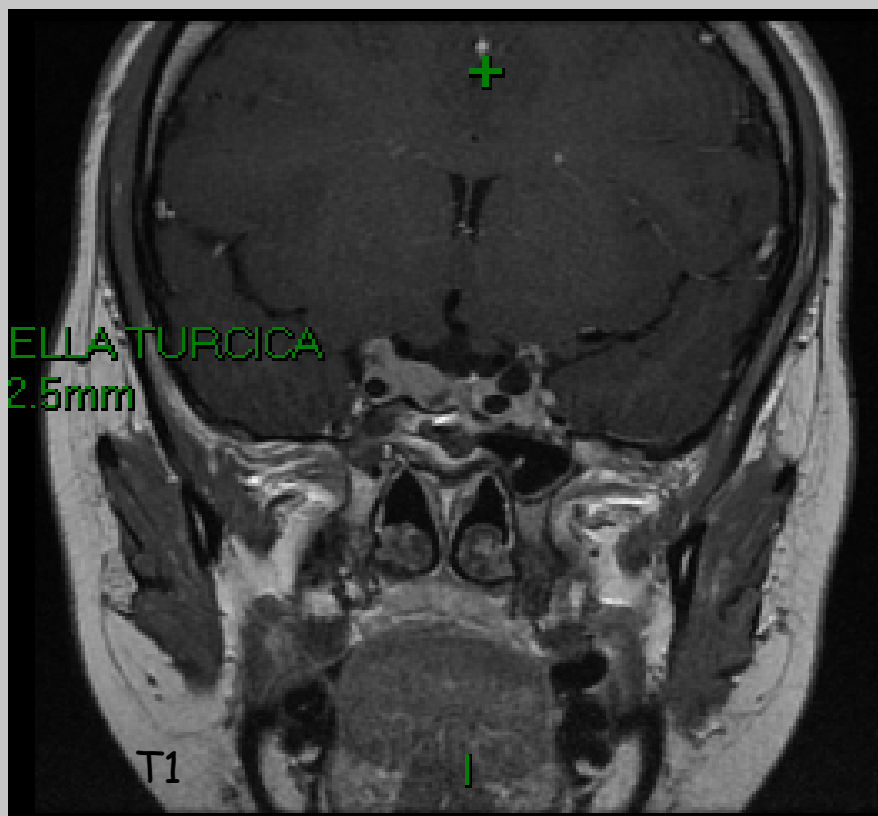
Dopo 4 cicli di terapia

Livelli di prolattina = 20 ng/ml



Dopo 4 cicli RMN sella turcica

I reperti odierni sono invariati rispetto a quanto visibile nel precedente esame RM. In particolare invariata l'estensione del tessuto patologico adenomatoso ipofisario, esteso alla regione dei seni cavernosi; non improntato il chiasma ottico.



Pre-terapia

Terapia con temozolomide

Sicurezza

Durante il trattamento deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo al giorno 22

Ben tollerata

Lieve piastrinopenia di grado 1



Punti di discussione:

- E' un prolattinoma aggressivo?
- Temozolomide é prescrivibile in Italia?
- Quale ruolo ha l'immunoistochimica?
- Cosa ci attendiamo dal trattamento con temozolomide?





CASO CLINICO 1



Roma,
9-11 novembre 2012

Un prolattinoma può essere definito "refrattario" quando la terapia con dopamino agonisti è inefficace e quando la resezione chirurgica non è efficace oppure c'è una ricorrenza dopo chirurgia o radioterapia.

Questi tumori possono spesso diventare aggressivi e alcuni possono metastatizzare.

Le caratteristiche cliniche più comuni associate con comportamento aggressivo sono la recidiva precoce e la rapida ricrescita dopo chirurgia.



Whitelaw BC et al Clin Endocrinol. 2012; 76: 877

EFE 2012



CASO CLINICO 1



Roma,
9-11 novembre 2012

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.



ALLEGATO 1 - Aprile 2011

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

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 bicalutamide 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 neoplasia 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.



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/m² 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	
	High/positive	4	1	3	79%
PRL		<i>n</i> = 9	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 4	
	Negative/low	7	5	2	
	Intermediate	1	0	1	
	High/positive	1	0	1	67%
NFPA		<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 3	
	Negative/low	1	0	1	
	Intermediate	1	1	1	
	High/positive	6	4	1	25%
GH		<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 1	
	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, O⁶-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.



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	4	2	2	57% ←
NFPA	No	3	1	2	
	Yes	5	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 5	40%
Total	Yes	3	NA	3	
	No	2	NA	2	
Total	Yes	10	3	7	53%
	No	9	2	7	

NFPA, nonfunctioning pituitary adenoma; MGMT, O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase; PRL, prolactinoma.



Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas

Clinical response and its association with MGMT status and tumour type

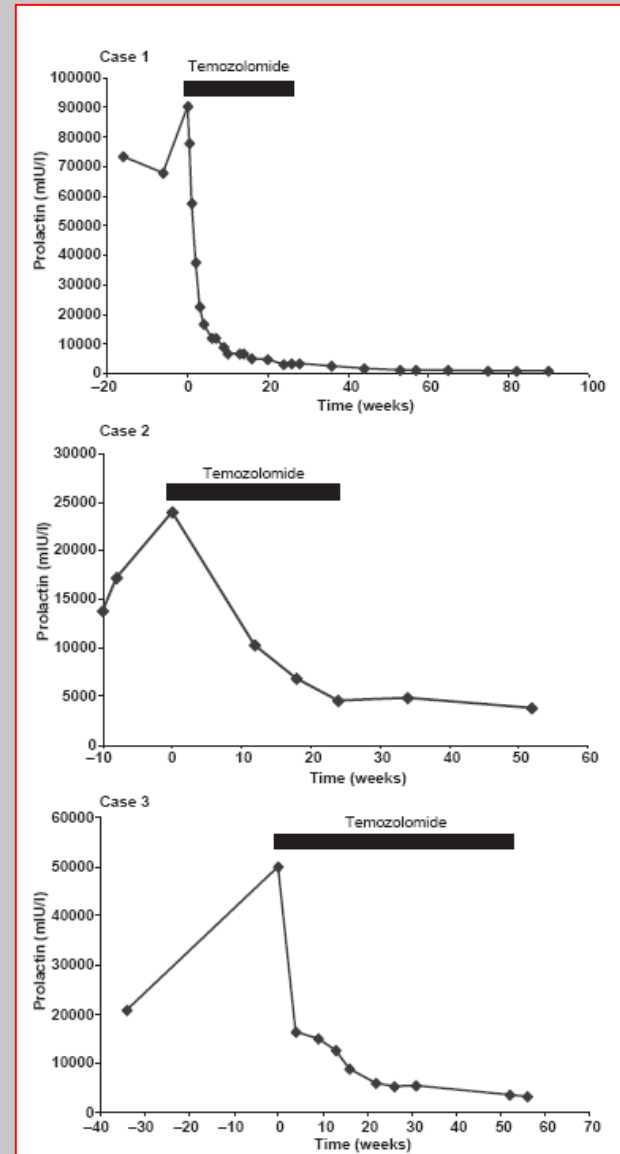
	Poor response or response/relapse	Good response
Tumours with known MGMT status ($n = 37$)		
MGMT positive (inter/high)	11	4
→ MGMT negative (low/negative)	5	17
All tumours ($n = 51$)		
→ Prolactinoma	5	15
Other tumour	15	16

MGMT, methylguanine methyltransferase.



Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas

Graphs demonstrating the rapid and sustained fall in serum prolactin following temozolomide therapy in each of the reported cases.



Whitelaw BC et al Clin Endocrinol. 2012; 76: 877

In pratica

I PRLomi aggressivi possono beneficiare del trattamento con temozolomide

La temozolomide al dosaggio di 200 mg/m² al giorno per 5 giorni ogni 28 giorni risulta ben tollerata

La riduzione dimensionale o la risposta ormonale alla temozolomide si osservano generalmente nelle prime settimane di trattamento nei pazienti "responders"; la mancanza di risposta dopo tre cicli di terapia predice la resistenza al trattamento. Una iniziale risposta alla temozolomide non è sempre associata ad un controllo della malattia a breve o lungo termine.

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

Il farmaco è prescrivibile in Italia secondo disposizione AIFA





1° CORSO NAZIONALE DI AGGIORNAMENTO I PER [CORSI] AME



Roma,
9-11 novembre 2012

CASO CLINICO 2



EFE 2012

Paziente di 65 anni (settembre 2005)

58 anni: riscontro di ipercolesterolemia

60 anni: riscontro di ipertensione arteriosa
nephrectomia destra per stenosi arteria renale

62 anni: diagnosi di sindrome del tunnel carpale di grado medio-lieve a destra

65 anni: riscontro di aneurisma dell'aorta sotto renale per cui viene ricoverata in chirurgia vascolare per essere sottoposta ad innesto aorto-aortico con protesi



E' qui che un medico specializzando ne nota la facies acromegalica e richiede consulenza endocrinologica



Dall'età di circa 35 anni ha aumentato il numero di scarpe (dal 36 al 38)

Riferisce artralgie, parestesie agli arti superiori, iperidrosi, astenia ingravescenti da qualche anno

Non familiarità per disendocrinopatie

ESAME OBIETTIVO

Facies acromegalica (lineamenti grossolani del viso; ispessimento tessuti molli; diastasi dentaria)

peso= 60 kg; altezza = 158 cm; BMI= 24.4 kg/m²; circonferenza vita = 88 cm

Addome trattabile, non dolente, epatomegalia 1 dito sotto l'arcata costale

MV aspro presente su tutto l'ambito, senza rumori aggiunti

Lievi edemi declivi





CASO CLINICO 2



Roma,
9-11 novembre 2012

ESAMI ORMONALI

IGF1=816.7 ng/ml

GH (media su 4 punti)= 34.7 ng/ml

Livelli basali di GH pari a 35.5 ng/ml con nadir pari a 31.27 ng/ml
dopo carico orale di glucosio

Cortisolo=20.1 mcg/dl

TSH=2.25 microUI/ml, FT4=1.03 ng/dl

Prolattina (media di 3 punti) =29.8 ng/ml

LH=47 mUI/ml

FSH=62 mUI/ml

Estradiolo= 5 pg/ml



RM DELLA SELLA TURCICA CON M.D.C

Nel contesto della ghiandola ipofisaria si riscontra una lesione espansiva di 10x15x16 mm, riferibile a macroadenoma.

Il parenchima ghiandolare normale appare dislocato posteriormente e lateralmente.

Peduncolo deviato a destra.

Non improntato il chiasma ottico.

Acromegalia da macroadenoma ipofisario
intrasellare



VALUTAZIONE DELLE COMPLICANZE

Ecocardiogramma:

cardiopatia ipertensiva con funzione ventricolare sinistra globale conservata (FE=70%)
pattern da alterato rilasciamento
stenosi aortica con lieve jet da rigurgito
valvola mitrale normale con lieve jet da rigurgito

Ecografia dell'addome:

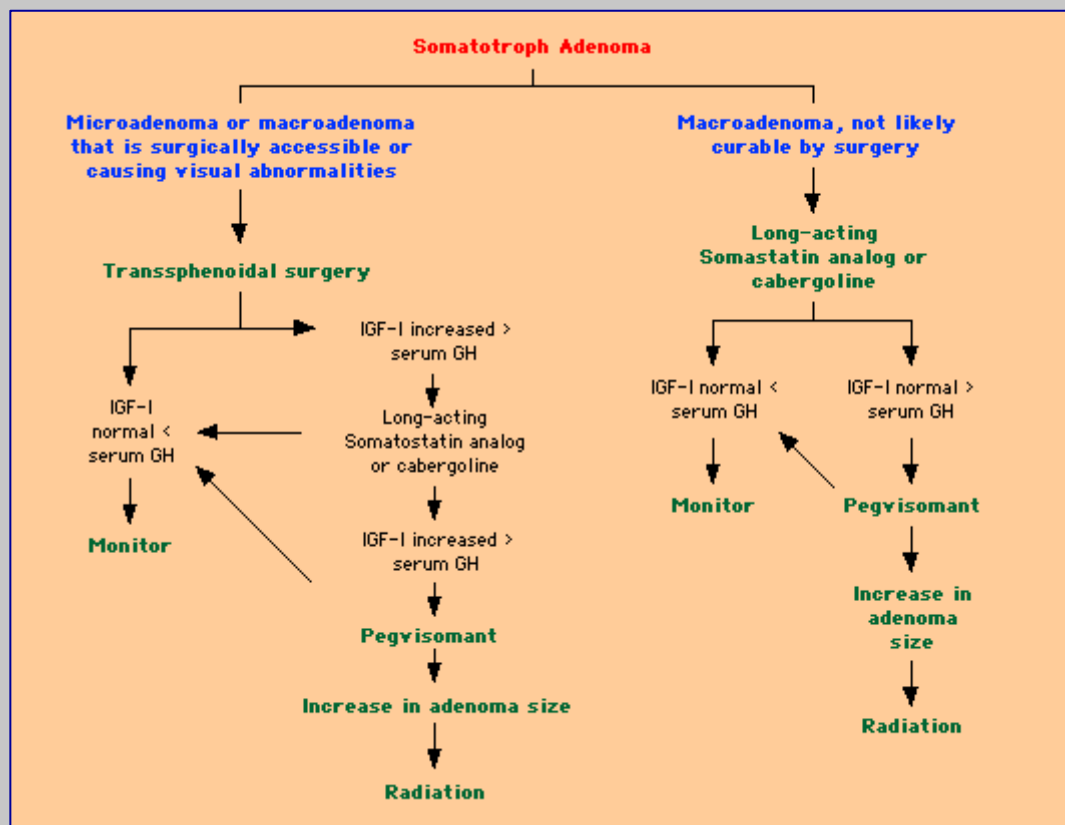
fegato ingrandito
aorta addominale con calibro aumentato (2.5 cm circa)
milza modicamente ingrandita
rene sinistro modicamente ingrandito con ecostruttura conservata

Ecografia tiroidea:

tiroide di volume lievemente aumentato pari a 17 ml a struttura regolare, senza noduli definiti. Non immagini riferibili a paratiroidi



Quale TRATTAMENTO ?



La prima indicazione alla terapia dell'acromegalia è l'intervento chirurgico in caso ci sia un'elevata probabilità di cura



La paziente rifiuta l'intervento

inizia **Octreotide LAR 30 mg: 1 fl i.m ogni 28 gg**

Febbraio 2006: IGF1=599 ng/ml
GH=12 ng/ml

Settembre 2006: IGF1=607 ng/ml
GH=8 ng/ml

RM sella turcica con mdc:
La lesione ipofisaria si presenta di dimensioni ridotte
attualmente diametri di 0.8x1x1.3 cm



Settembre 2006: passa a **Octreotide LAR 60 mg: 1 fl i.m ogni 28 gg**

Febbraio 2007: IGF1=467 ng/ml
GH=6.8 ng/ml

RM sella turcica con mdc: lesione ipofisaria invariata

Si ribadisce l'indicazione all'intervento
di **asportazione della lesione ipofisaria**

Nel frattempo continua con **Octreotide LAR 30 mg ogni 28 gg**





CASO CLINICO 2


Roma,
9-11 novembre 2012

67 aa

asportazione della lesione per via TNS

All'esame istologico

adenoma acidofilo con positività immunoistochimica
per GH 80% e prolattina 20%

MIB1<1%



Dopo 4 mesi IGF1=447.6 ng/ml
 GH basale=6.3 ng/ml
 nadir dopo OGTT=7.50 ng/ml
 PRL= 17 ng/ml

RM IPOFISI senza e con mdc.

Esame eseguito prima e dopo somministrazione e.v. di gadolinio mediante sequenze ponderate in T1 e T2 ottenute su piani coronali, sagittali ed assiali con tecnica fast spin-Echo e gradient-Echo.

Rispetto all'ultimo controllo del 02.03.07 si osservano gli esiti del recente intervento chirurgico effettuato per via trans-naso-sfenoidale e rappresentati soprattutto dalla presenza di un'abbondante quota di materiale infiammatorio che occupa quasi completamente il seno sfenoidale.

In regione ipofisaria, non più riconoscibile si dimostra la lesione espansiva prima descritta in sede antero-centro-laterale destra dove ora il pavimento sellare risulta sostanzialmente riallineato ed il focolaio operatorio si appare riabitato dal tessuto adenoipofisario precedentemente dislocato dalla neoformazione.

In sede sellare antero-laterale sinistra è attualmente visibile un'ampia area rotondeggiante delle dimensioni di circa 0.8 x 0.8 x 1.2 cm. che appare isointensa al tessuto adenoipofisario in tutte le sequenze, priva di accentuazione contrastografica e non sembra esercitare alcun effetto compressivo sul parenchima ghiandoare soprastante.

Tale reperto risulta di difficile interpretazione potendo trattarsi di una raccolta fluida post-operatoria, così come di un residuo/recidiva neoplastica.

Queste possibilità dovrebbero essere valutate sulla base dei dati clinico-laboratoristici ed attraverso controlli RM longitudinali nel tempo.

Nuovamente normo-orientato si presenta, comunque, il peduncolo ipofisario.

Sovrapponibili sono i restanti reperti.



Octreotide LAR 20 mg: 1 fl i.m ogni 28 gg

Dopo altri 4 mesi

IGF1=388.8 ng/ml
GH basale=3.3ng/ml
PRL= 10 ng/ml



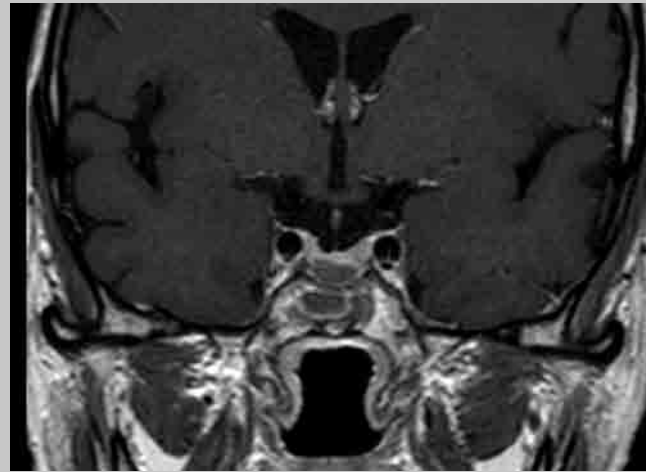
Octreotide LAR 30
mg: 1 fl i.m ogni 28 gg



Dopo altri 6 mesi

IGF1=352.9 ng/ml
GH=5.30 ng/ml
prolattina=13 ng/ml

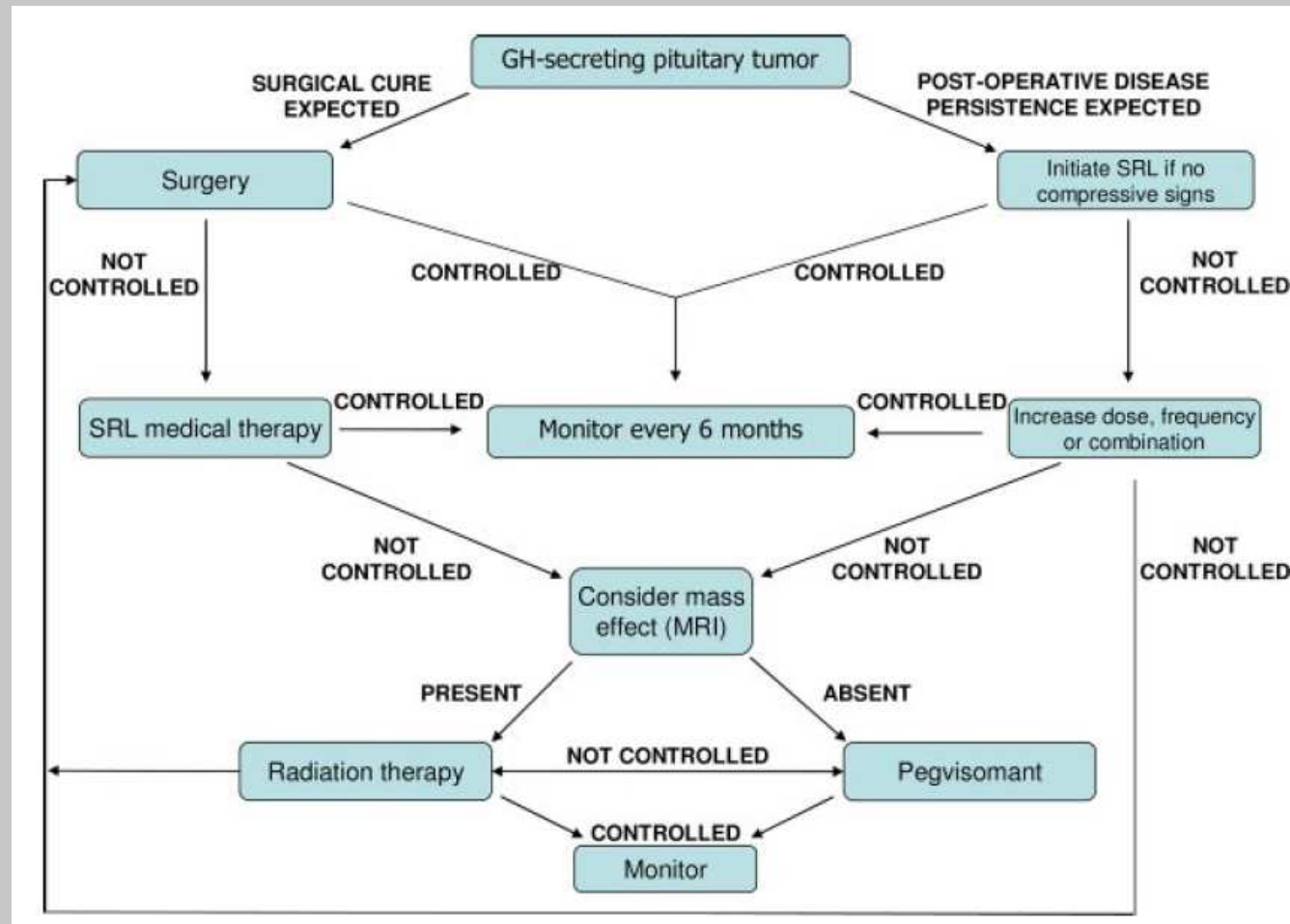




RM della sella turcica con m.d.c
Area di alterato segnale nella porzione antero inferiore
dell'adenopofisi

MALATTIA NON CONTROLLATA

Quale TRATTAMENTO?



aggiunge **Pegvisomant 10 mg s.c./die**

Dopo 2 mesi
IGF1=119.3 ng/ml
Nella norma AST, ALT, GGT

Dopo 6 mesi
RM della sella turcica con mdc → invariato il residuo adenomatoso

↳ **Sospende Octreotide LAR e continua solo con Pegvisomant 10 mg/die**

Dopo 6 mesi IGF1=188 ng/ml

Scarsa compliance alla terapia con Pegvisomant
riferisce dolore nella sede di iniezione

Sospende Pegvisomant e passa a Octreotide LAR 30 mg



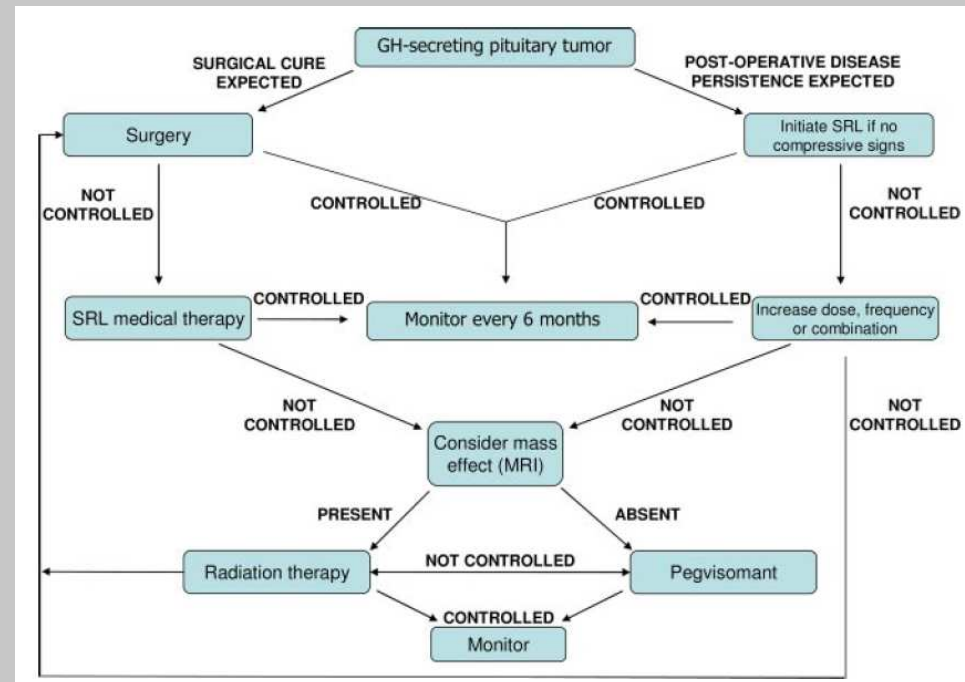
70 aa

Aprile 2010: IGF1=254 ng/ml
GH=4.85 ng/ml
prolattina=32 ng/ml

RM della sella turcica con m.d.c
invariata

Gennaio 2011: trattamento con
radioterapia stereotassica
mediante gamma-knife del
residuo intrasellare

Dopo 2 mesi: IGF1=268.3 ng/ml
GH=4.22 ng/ml



Melmed et al. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94:1509



Inizia terapia con Pegvisomant 10 mg/die

Dopo 2 mesi: IGF1=95 ng/ml

La paziente riferisce dolore in sede addominale, all'esame obiettivo ispessimento dei tessuti molli a livello dell'addome nel sito di iniezione



Ecografia cute e sottocute: ispessimento del tessuto adiposo con alcune areole di disomogeneità ecostrutturale ed alcune lobulature adipose che presentano maggior ipercogenicità

Sospende la terapia con Pegvisomant



A 71 aa

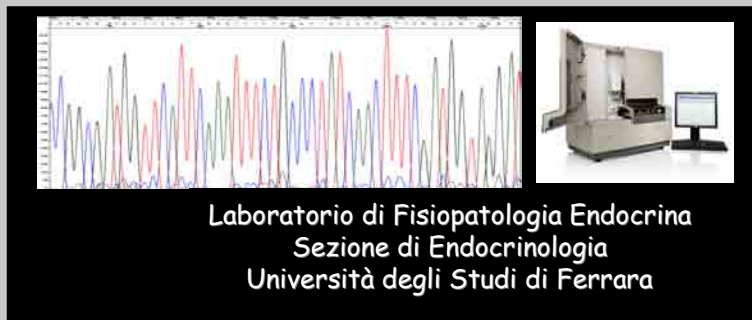
Agosto 2011: IGF1=239.4 ng/ml

GH basale=7 ng/ml con nadir dopo OGTT pari a 4 ng/ml

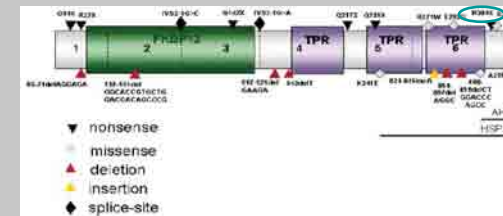
prolattina=23.8 ng/ml

RM della sella turcica con m.d.c → invariato il residuo

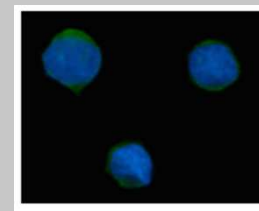
Ricerca mutazioni germinali di AIP positiva



R304X



Rivalutazione dei preparati istologici
positività immunoistochimica per DR2 (++)
SSTR1±/SSTR2+/SSTR3-/SSTR4-/SSTR5 ++



Immunofluorescenza
indiretta per DR2
(in verde)

Settembre 2011: **inizia terapia con Cabergolina**

Luglio 2012: livelli di IGF1=162.7 ng/ml
GH=2.3 ng/ml
prolattina=1 ng/ml

In terapia con Cabergolina 1 mg/settimana

RM della sella turcica con m.d.c:
riduzione della componente tissutale nodulare nella parte antero-
inferiore della sella turcica che attualmente misura 3 mm
anziché 5 mm.





CASO CLINICO 2



Roma,
9-11 novembre 2012

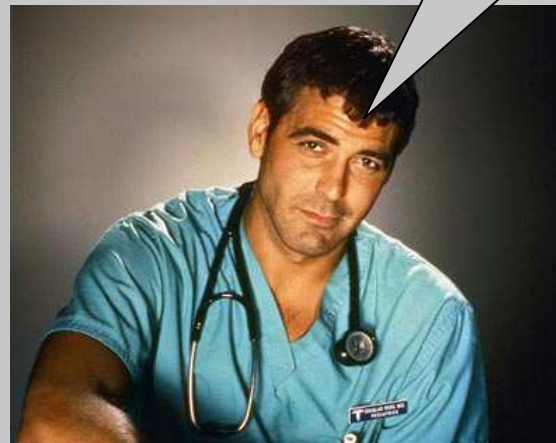
Punti di discussione:

- Ruolo degli algoritmi terapeutici nella pratica clinica
- Trattamento con Cabergolina del paziente acromegalico
- Resistenza alla terapia con analoghi della somatostatina
- Ruolo delle mutazioni di AIP nella pratica clinica





Secondo la
linea guida



Guidelines for Acromegaly Management: An Update

Dopamine agonist

Of the two DAs, bromocriptine and cabergoline, only cabergoline has any efficacy in acromegaly, and this is limited—monotherapy is effective in less than 10% of patients (53-56) VLQ.

Clinical situations in which cabergoline may be useful include:

- When the patient prefers oral medication (DAs are the only oral medication available for acromegaly) DR.
- After surgery (very occasionally as first-line therapy) in selected patients, such as those with markedly elevated prolactin and/or modestly elevated GH and IGF-I levels DR.
- As additive therapy to SRL therapy in patients partially responsive to a maximum SRL dose DR—approximately 50% of such patients may achieve control of GH and IGF-I levels with combination therapy LQ .

Place of Cabergoline in Acromegaly: A Meta-Analysis

Conclusion: This meta-analysis suggests that cabergoline single-agent therapy normalizes IGF-I levels in one third of patients with acromegaly. When a somatostatin analog fails to control acromegaly, cabergoline adjunction normalizes IGF-I in about 50% of cases. This effect may occur even in patients with normoprolactinemia.



CABERGOLINA → ACROMEGALIA

Indicazioni terapeutiche da scheda tecnica

Inibizione/soppressione della lattazione fisiologica
Trattamento dei disturbi iperprolattinemici

Fascia C
Raccogliere consenso informato

OFF-LABEL

Attenzione
Alle valvulopatie



Resistance to Somatostatin Analogs in Acromegaly

Definition of response to 12-month treatment of SA at therapeutic dosages in acromegaly

Full response	Control of GH and IGF-I levels and >20% tumor shrinkage in patients treated first-line Control of GH and IGF-I levels and >20% tumor shrinkage or stabilization of tumor remnant in patients treated second-line or in those with no tumor on magnetic resonance imaging at baseline
Partial response	Significant decrease (>50%) of GH and/or IGF-I levels with no achievement of control and/or >20% tumor shrinkage in patients treated first-line or second-line
Poor response or resistance	Nonsignificant decrease of GH and IGF-I levels with no achievement of control and no tumor shrinkage in patients treated first-line or increase in tumor size in any patient



The Implication of Somatotroph Adenoma Phenotype to Somatostatin Analog Responsiveness in Acromegaly

Logistic regression analysis of variables predicting responsiveness to SSA treatment in acromegaly

Variable	Adjusted OR	P value	95% CI
Age at diagnosis (/yr)	1.15	0.03	1.01–1.31
Densely granulated adenoma (<i>vs.</i> sparsely granulated)	58.41	0.04	1.24–1000.00
Tumor stage ≤ 3 (<i>vs.</i> 4)	29.77	<0.05	1.01–885.45
Pretreatment IGF-I (/10 $\mu\text{g/liter}$)	0.93	0.04	0.87–0.99
Pretreatment GH (/1 $\mu\text{g/liter}$)	0.77	0.28	0.47–1.24



Somatostatin receptor subtype 2 (SSTR2) expression seems to represent the best predictor of the response to SRL

Colao A et al. Endocrine Reviews 2011; 32: 247–271

Some studies have shown a positive correlation between the expression of SSTR2 mRNA and protein and the clinical response to SRL

Taboada GF et al. Eur Jour Endocrinol. 2008; 158:295

Wildemberg LE et al. Jour Endocrinol Investigation 2011





CASO CLINICO 2



Roma,
9-11 novembre 2012

AIP expression in sporadic somatotropinomas is a predictor of the response to octreotide LAR therapy independent of SSTR2 expression

Sospettare mutazione AIP
quando c'è resistenza all'analogo





CASO CLINICO 2



Roma,
9-11 novembre 2012

In pratica

Le linee guida sono importanti ma vanno adattate al paziente

La cabergolina è un farmaco efficace e sicuro in alcune tipologie di pazienti con acromegalia. In Italia è off-label.

La resistenza agli analoghi della somatostatina sembra dipendere anche dall'espressione di AIP nel tumore

La valutazione di AIP in futuro potrà avere un ruolo nella scelta della terapia dell'acromegalia



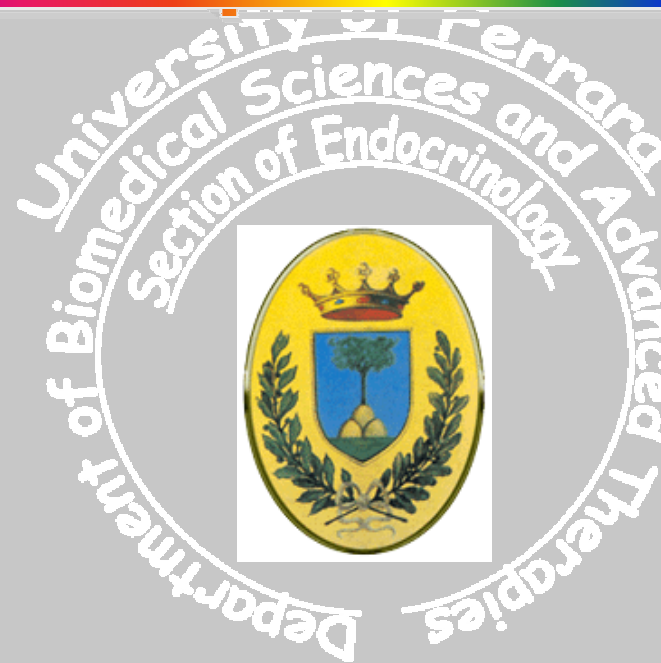


2012

Grazie per l'attenzione

Bondanelli Marta
Franceschetti Paola
Rossi Roberta
Trasforini Giorgio
Zatelli Maria Chiara

Tagliati Federico
Buratto Mattia
Bruni Stefania
Gentilin Erica
Gagliano Erica



Calabrò Veronica
Celico Mariella
Guerra Alessandra
Fileri Carlo
Lodi Micol
Lupo Sabrina
Malaspina Alessandra
Minoia Mariella
Rossi Martina

Ettore degli Uberti

Laboratorio di Fisiopatologia Endocrina ti8@unife.it 0532 237272
Maria Rosaria Ambrosio mbrmrs@unife.it 0532 236574