



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II
Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia

Altogether
to Beat
Cushing's
Syndrome



5ª Edizione

**Viaggio alla (ri)scoperta
della Sindrome di Cushing**

Napoli, 10-12 Aprile 2017

Centro Congressi Federico II - Via Partenope, 36

Coordinatori Scientifici
Annamaria Colao, Rosario Pivonello

LA TERAPIA MEDICA NELLA SINDROME DI CUSHING

**Farmaci ad azione centrale:
meccanismo d'azione
ed impatto clinico**

Federico Gatto



Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna
e Specialità Mediche, Università di Genova, Genova

Terapia medica della Malattia di Cushing

Farmaci ad azione centrale (ipofisaria)

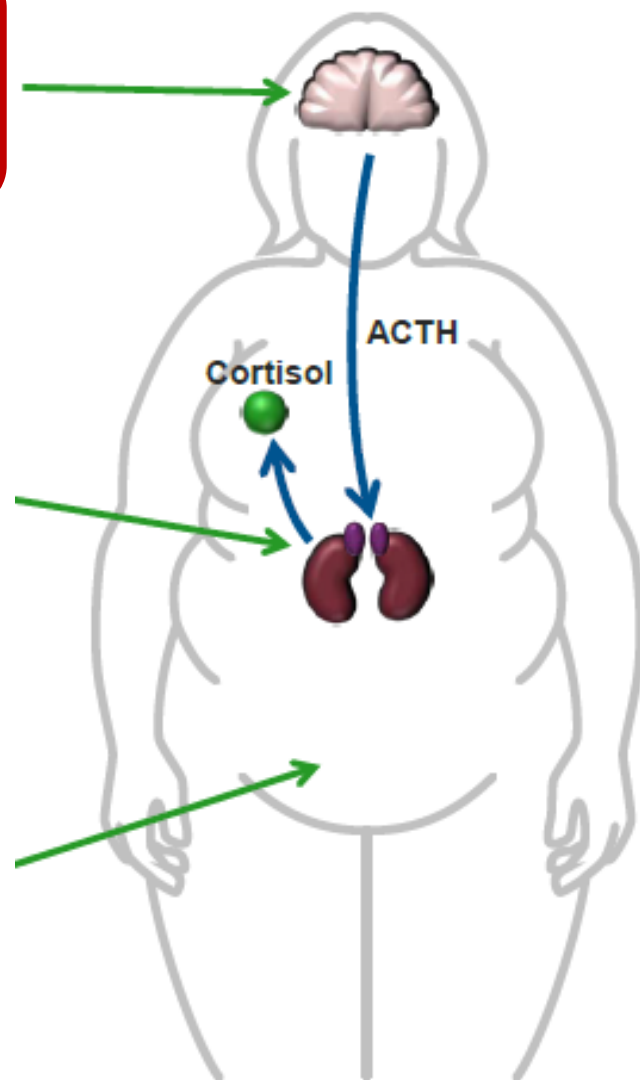
- Pasireotide*
- Cabergolina

Inibitori della steroidogenesi e/o funzione surrenalica

- Metyrapone**
- Ketoconazolo**
- Mitotane
- Osilodrostat (LCI699)

Antagonisti dei recettori dei glucocorticoidi

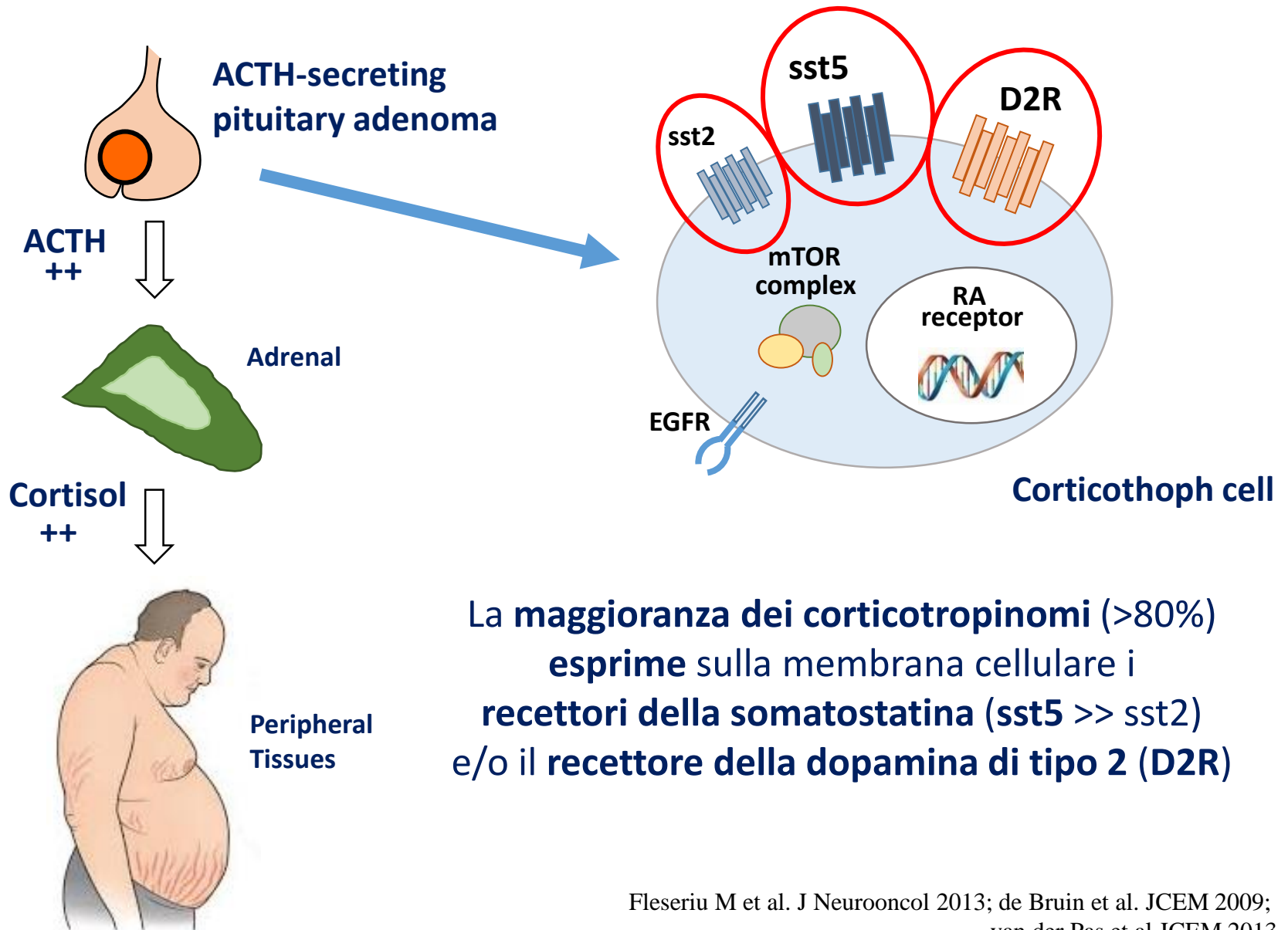
- Mifepristone***



* Approvato da EMA ed FDA ** Approvati dall'EMA per Sindrome di Cushing

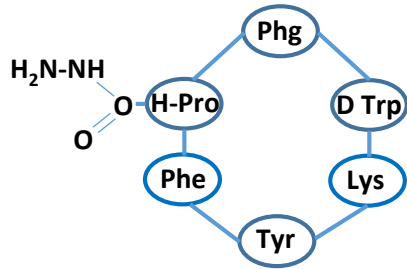
*** Approvato dall'FDA in pazienti con DM o IGT

Farmaci ad azione centrale (ipofisaria)



La maggioranza dei corticotropinomi (>80%)
esprime sulla membrana cellulare i
recettori della somatostatina (sst5 >> sst2)
e/o il recettore della dopamina di tipo 2 (D2R)

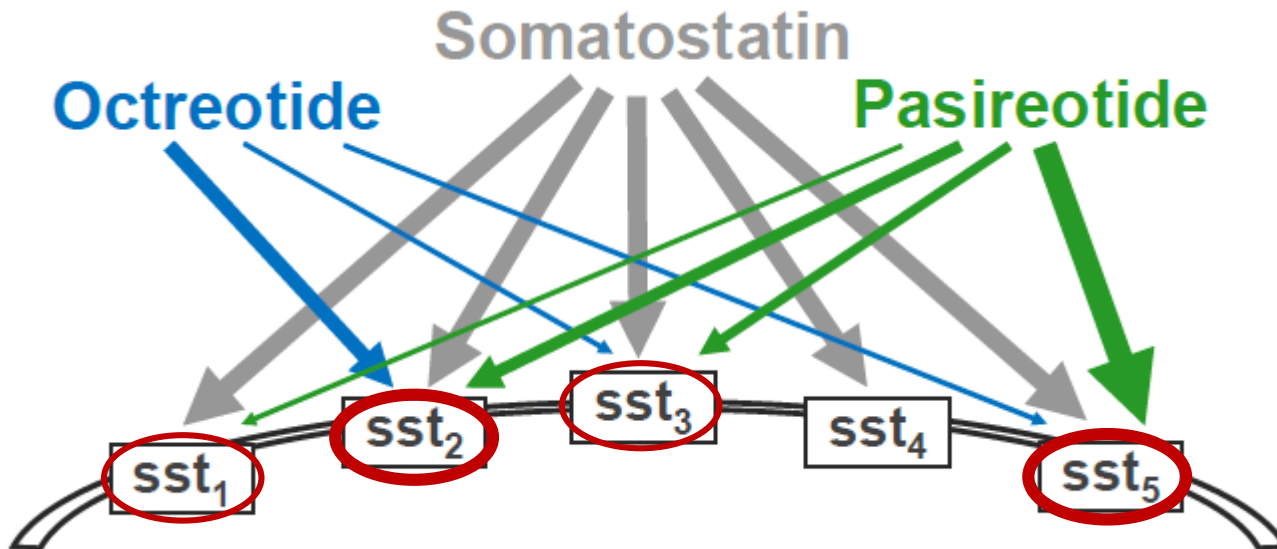
Pasireotide



Pasireotide

Analogo della somatostatina con un ampio spettro di affinità recettoriale

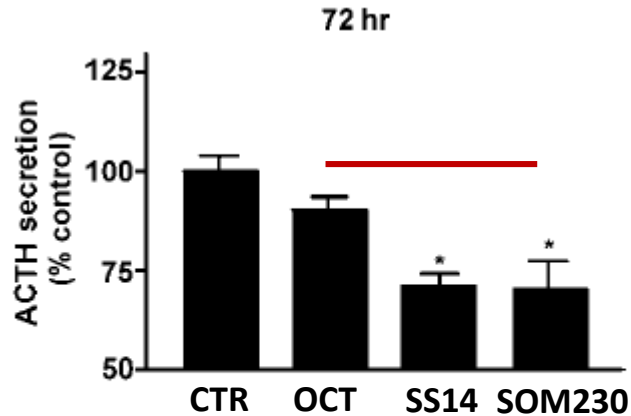
Affinità di legame per sst5 maggiore rispetto agli analoghi di 1° generazione (e.g. octreotide, lanreotide); simile affinità per il recettore sst2



Sst5 > sst2 > sst3 > sst1

Pasireotide

A differenza di quanto osservato nell'acromegalia, **negli adenomi ACTH-secrnenti l'azione di Pasireotide (SOM230) sembra essere prevalentemente mediata dal recettore sst5**



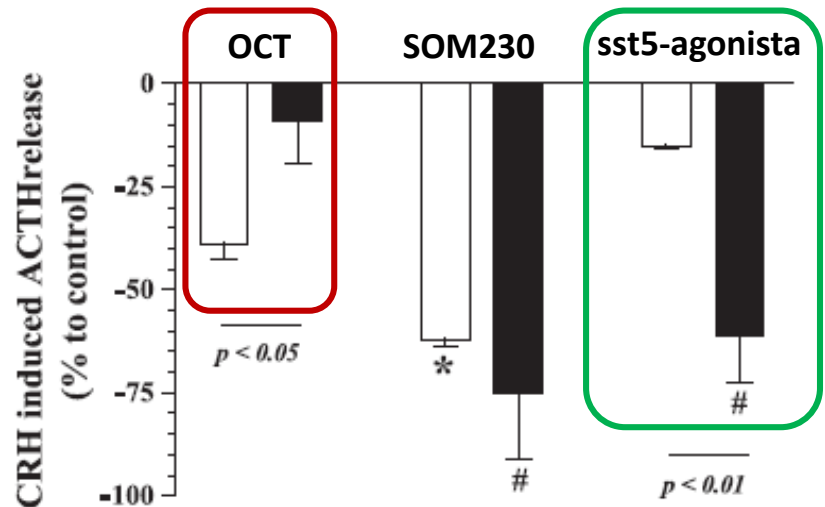
Efficacia antisecretiva *in vitro* superiore ad octreotide (sst2 specifico) e simile a somatostatina endogena, (SS14, sst panligando)

Coltura primaria di adenoma ACTH-secrnente, trattamento 72h, 10nM

Effetto sst5-mediato ancora più evidente in condizioni di ipercortisolismo



- **Downregolazione** recettore sst2
- **Modulazione** proteine intracellulari (e.g. β -arrestine)

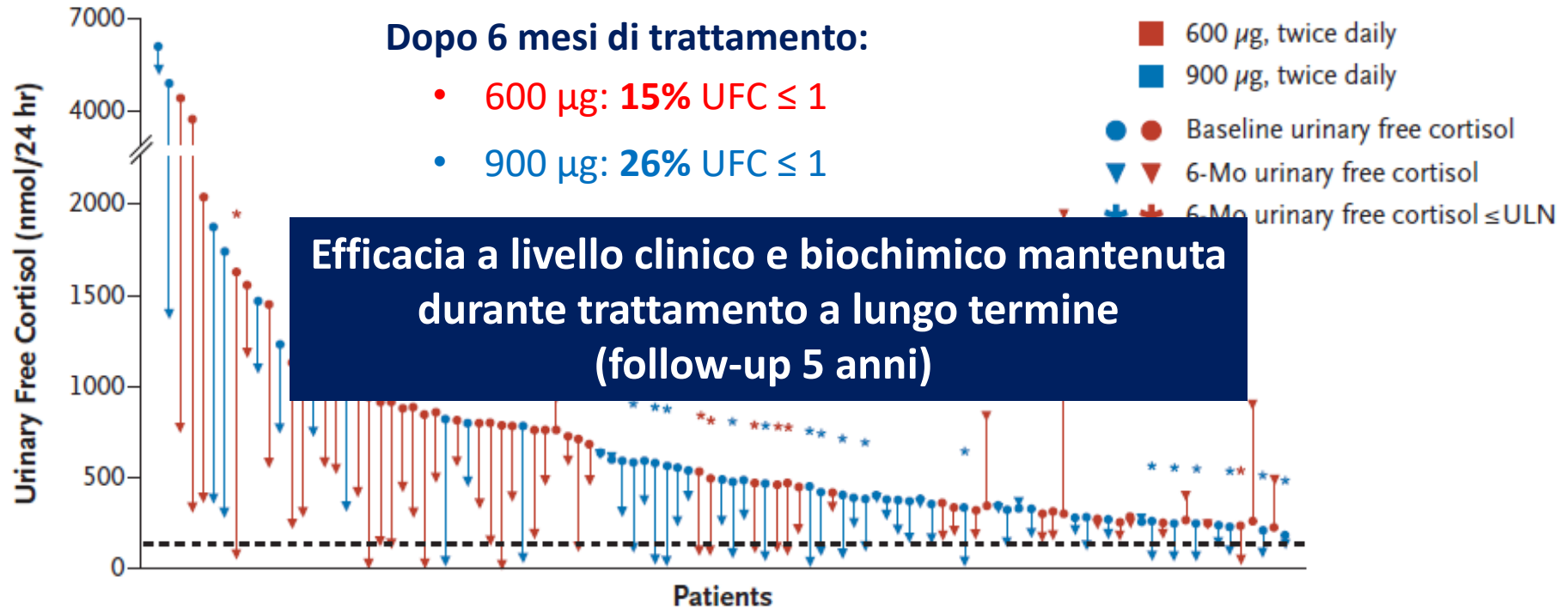


Cellule murine AtT20, □ no desametasone; ■ pretrattamento con desametasone (48h, 10nM)

Pasireotide

A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide
in Cushing's Disease

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



Il **49% dei pazienti** valutabili dopo 6 mesi di terapia (50/103) ha mostrato una sostanziale **riduzione dei livelli medi di UFC (normalizzazione o riduzione ≥50%)**

Miglioramenti significativi nei valori di **pressione arteriosa** (sistolica e diastolica), **riduzione del peso corporeo**, dei livelli di **colesterolo LDL**, **trigliceridi** e **miglioramento della QoL**

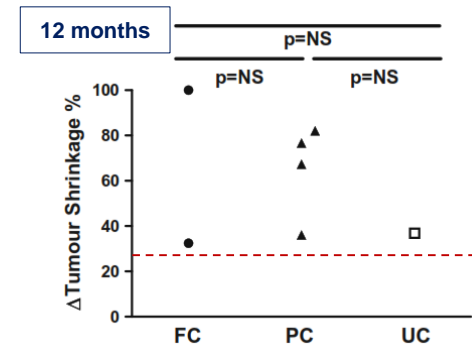
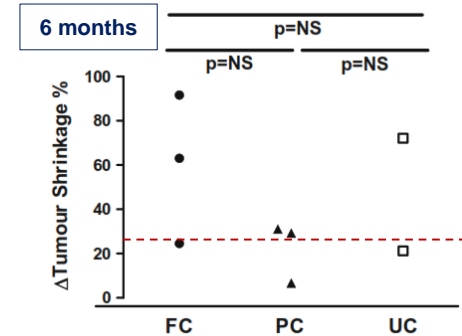
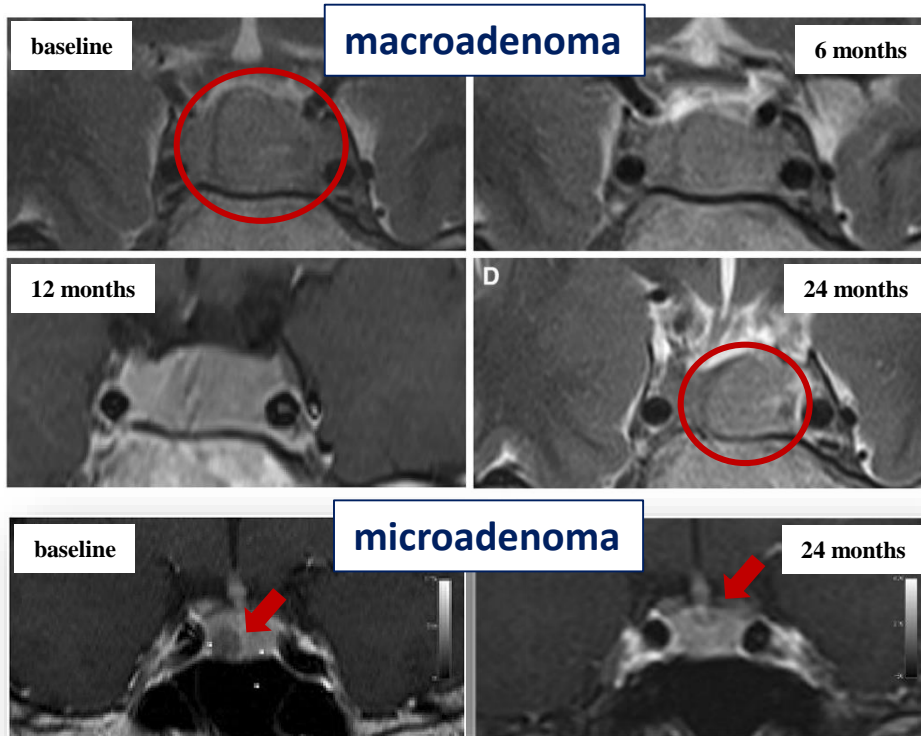
Pasireotide

The treatment with pasireotide in Cushing's disease:
effects of long-term treatment on tumor mass
in the experience of a single center

8 pazienti: 7 micro- ed 1 macroadenoma

Dose pasireotide (range): 600-1200 µg bid

Significativa (>25%) riduzione delle dimensioni dell'adenoma
nel 62.5% dei casi (5/8) a 6 mesi e nel 100% a 12 mesi (7/7).



FC: fully controlled (UFC normalization)
PC: partially controlled (UFC reduction ≥ 50%)
UC: uncontrolled (UFC reduction < 50%)

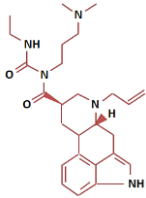
**No correlazione tra
controllo biochimico di malattia
e riduzione del volume tumorale**

Pasireotide

Pasireotide ha mostrato un profilo di sicurezza sovrapponibile agli analoghi della somatostatina di I° generazione, salvo il riscontro di un maggior numero di eventi correlati all'iperglicemia (78% dei pazienti inclusi nello studio)

Table 2. Most Frequently Reported Adverse Events (Occurring in $\geq 10\%$ of Patients in Either Dose Group).*

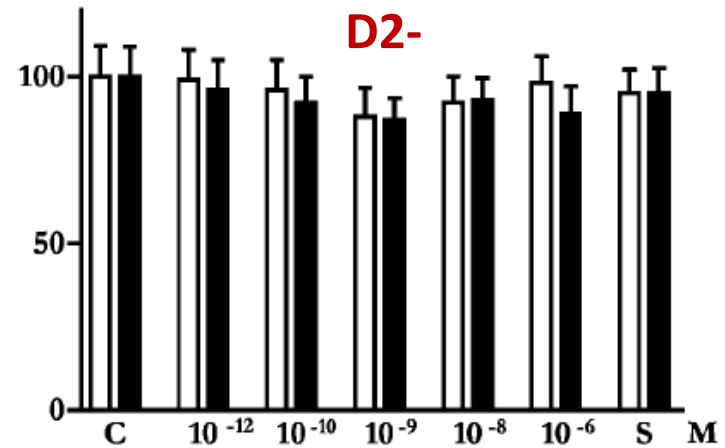
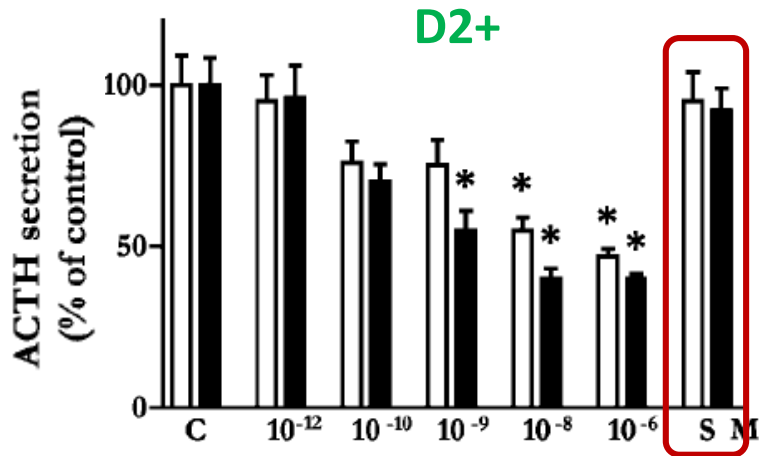
Adverse Event	Pasireotide 600 μg Twice Daily (N = 82)		Pasireotide 900 μg Twice Daily (N = 80)		Overall (N = 162)	
	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades
	<i>number of patients (percent)</i>					
Diarrhea	3 (4)	48 (59)	2 (2)	46 (58)	5 (3)	94 (58)
Nausea	1 (1)	38 (46)	3 (4)	46 (58)	4 (2)	84 (52)
Hyperglycemia	8 (10)	31 (38)	13 (16)	34 (42)	21 (13)	65 (40)
Cholelithiasis	1 (1)	25 (30)	1 (1)	24 (30)	2 (1)	49 (30)
Headache	1 (1)	23 (28)	2 (2)	23 (29)	3 (2)	46 (28)
Abdominal pain	1 (1)	19 (23)	2 (2)	20 (25)	3 (2)	39 (24)
Fatigue	1 (1)	12 (15)	2 (2)	19 (24)	3 (2)	31 (19)
Diabetes mellitus	6 (7)	13 (16)	6 (8)	16 (20)	12 (7)	29 (18)
Nasopharyngitis	0	10 (12)	0	11 (14)	0	21 (13)
Alopecia	0	10 (12)	0	10 (12)	0	20 (12)



Cabergolina

Dopamino agonista

con affinità di legame selettiva per il recettore D2R



Culture primarie da adenoma ACTH-secernente

■ cabergolina

□ bromocriptina

TABLE 4. DR expression in corticotroph pituitary tumors of patients of group 2

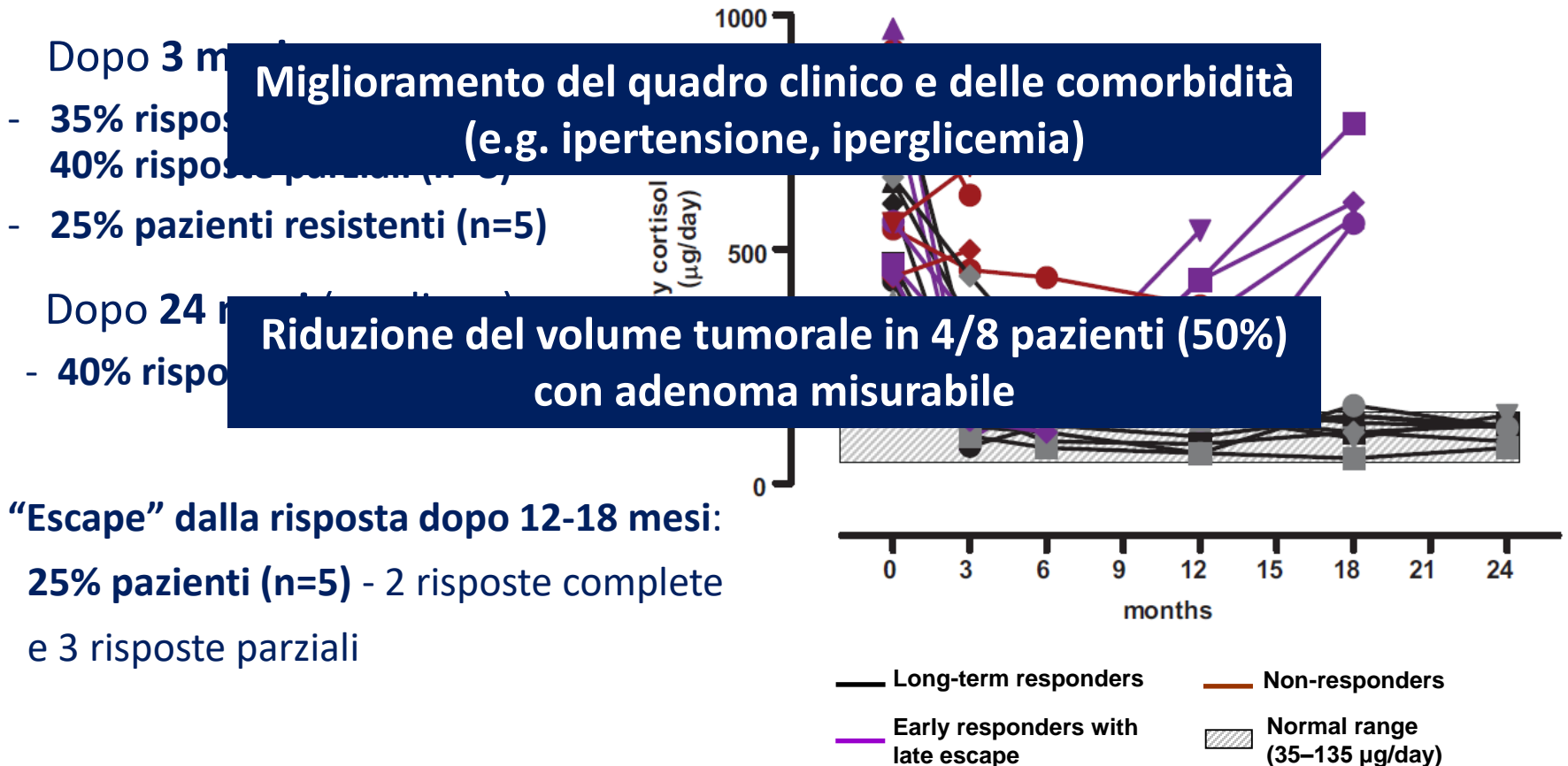
Patient no.	IHC			RT-PCR study							<i>In vitro</i> ACTH secretion inhibition (%)		
	Histology	ACTH	PRL	D2	D1	D2	D2s/1	D3	D4	D5	HPRT	After bromocriptina	After cabergoline
1	Basophilic adenoma	+	+	+	-	+	Long	-	-	-	+	NE	NE
2	Chromofobe adenoma	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	12	13
3	Basophilic adenoma	++	+	++	-	+	Short	-	-	-	+	NE	NE
4	Acidophilic adenoma	++	++	++	-	+	Long/Short	-	-	-	-	43	57
5	Basophilic adenoma	++	+	-	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	15	14
6	Basophilic hyperplasia	+	-	+	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
7	Basophilic adenoma	++	-	++	-	+	Long	-	+	-	+	NE	NE
8	Chromofobe adenoma	++	+	+	-	+	Long	-	-	-	+	53	60
9	Basophilic adenoma	++	+	+	-	+	Long/Short	-	-	-	+	NE	NE
10	Basophilic adenoma	++	-	-	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

++, Strongly positive; +, weakly positive; -, negative; NE, not evaluated.

Cabergolina

Studio prospettico, open label, in 20 pazienti con Malattia di Cushing persistente dopo chirurgia. Valutazione a 3 - 12 - 24 mesi.

Endpoint primario: riduzione livelli di cortisolo libero urinario. Dose: 1 -7 mg/settimana



“Escape” dalla risposta dopo 12-18 mesi:
25% pazienti (n=5) - 2 risposte complete
e 3 risposte parziali

Risposta parziale: inibizione significativa ($\geq 25\%$)
dei livelli di cortisolo libero urinario

Cabergolina

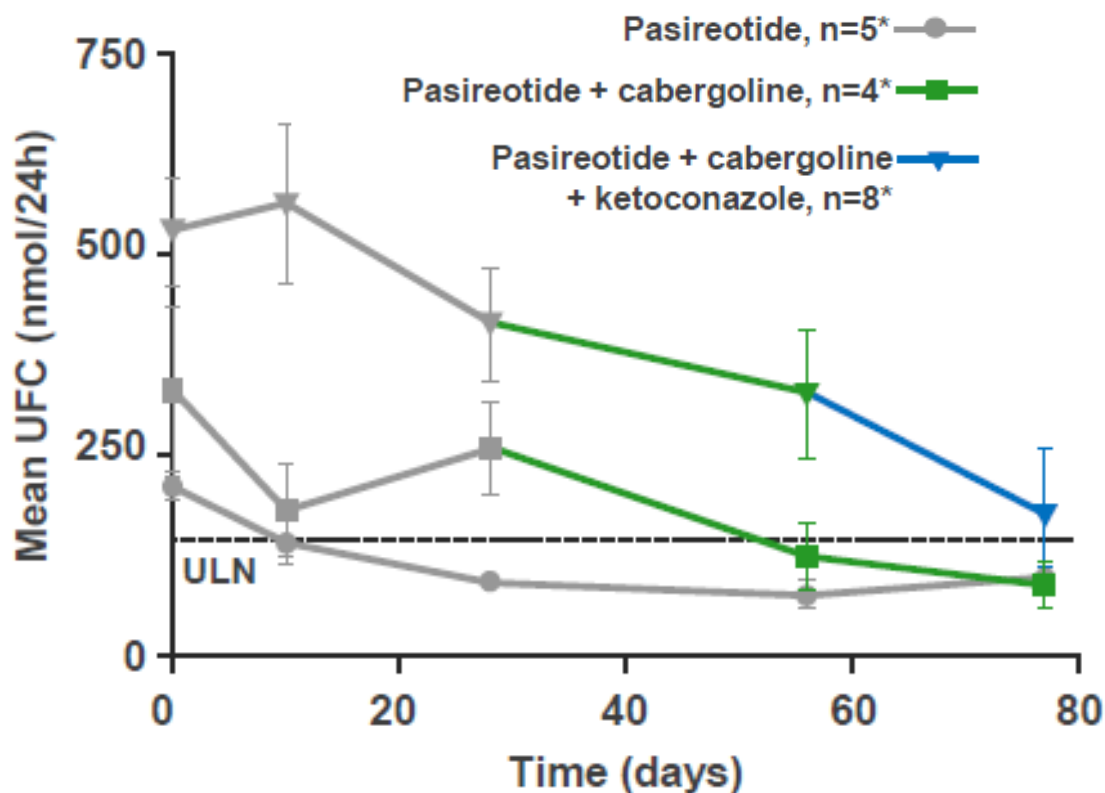
Pivonello 2009 ²⁸	Prospective, single centre	20	CD unsuccessfully treated with surgery	1 mg/week, monthly increment of 1 mg to a maximum of <u>7 mg/week</u>	24-h UFC at or below the ULN [normal range: 97–372 nmol/l (35–135 ng/ml)]	3 months (predefined) 12 months (predefined) 24 months (predefined)	35% 50% 40%
Godbout 2010 ²⁶	Retrospective, multicentre	30	CD unsuccessfully treated with surgery (<i>n</i> = 27) and primary treatment with cabergoline (<i>n</i> = 3)	0.5–1 mg/week titrated to maximum <u>6 mg/week</u>	UFC normalization (reference range not given)	3–6 months 12–60 months	37% 30%
Lila 2010 ²⁷	Prospective, single centre	18	CD unsuccessfully treated with surgery	1 mg/week, monthly increment of 1 mg to maximum dose of <u>5 mg/week</u>	Midnight serum cortisol <138 nmol/l (50 ng/ml) or low-dose dexamethasone suppression serum cortisol <50 nmol/l (18 ng/ml)	5 months (predefined) 12 months (predefined)	28% 22%
Vilar 2010 ²⁹	Prospective, single centre	12	CD unsuccessfully treated with surgery	<u>2–3 mg/week</u>	24-h UFC within the normal range [28–248 nmol/l (10–90 ng/ml)]	6 months (predefined)	25%

Pochi studi clinici (3/4 prospettici) in pazienti prevalentemente trattati dopo fallimento della chirurgia, con una diversa titolazione della dose e follow-up (3-60 mesi)

Percentuale di risposta: 22 - 50%

Pasireotide Alone or with Cabergoline and Ketoconazole in Cushing's Disease

Richard A. Felders, M.D., Ph.D.



Normalizzazione UFC
(*end point primario*)

Pasireotide : 5/17 (29%)

Pasireotide + Cabergolina : 9/17 (29% + 24%)

54%

Pasireotide + Cabergolina + Ketoconazolo : 15/17 (54% + 34%)

88%

**Livelli di HbA1c aumentati da $5.8 \pm 0.2\%$ (basale) a $6.7 \pm 0.3\%$ (fine studio),
Aumento minore rispetto alla somministrazione di pasireotide nello studio registrativo (7.2 - 7.4%)**

Pasireotide + Cabergolina

- Metabolismo glucidico -

Pasireotide Phase III Study: “The most frequently reported grade 3 or 4 adverse events were hyperglycemia and diabetes mellitus, occurring in 13% and 7% of patients, respectively”

Colao et al. NEJM 2012

Disruption of the Dopamine D2 Receptor Impairs Insulin Secretion and Causes Glucose Intolerance

Garcia-Tornadù et al. Endocrinology 2010

Randomized Pilot Study of Cabergoline, a Dopamine Receptor Agonist: Effects on Body Weight and Glucose Tolerance in Obese Adults

Gibson et al. Diabetes Obes Metab. 2012

Effect of Cabergoline on Metabolism in Prolactinomas

Auriemma et al. Neuroendocrinology 2013

Cushing's Disease?

“the prevalence of diabetes mellitus (DM) and impairment of glucose tolerance (IGT) decreased from 25 and 37.5% at baseline to 10 and 20% after 24 month treatment, respectively”.

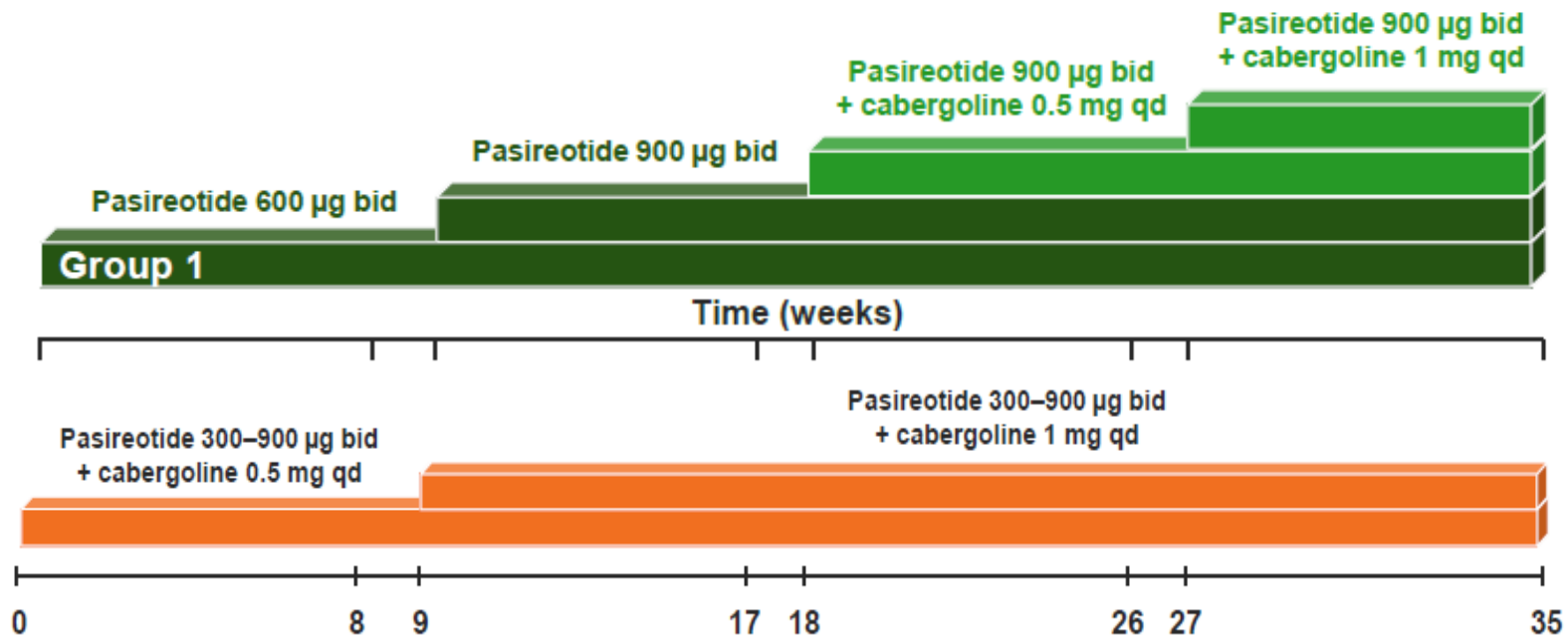
Pivonello et al. JCEM 2009

Pasireotide + Cabergolina

Study of the Efficacy and Safety of Pasireotide s.c. +/- Cabergoline in Patients With Cushing's Disease

Gruppo 1: pazienti che non sono trattati con pasireotide allo *screening*

Gruppo 2: pazienti che sono attualmente trattati con la dose massima tollerata di pasireotide (monoterapia, almeno 8 settimane), ma che presentano livelli di UFC non controllati



Estimated study completion date: December 31, 2017

bid, twice daily; qd, once daily; mUFC, mean UFC

Acido Retinoico

Clinical Study

The Role of Isotretinoin Therapy for Cushing's Disease: Results of a Prospective Study

Lucio Vilar,¹ José Luciano Albuquerque,¹ Ruy Lyra,¹ Erik Trovão Diniz,¹ Frederico Rangel Filho,¹ Patrícia Gadelha,¹ Ana Carolina Thé,¹ George Robson Ibiapina,¹ Barbara Sales Gomes,¹ Vera Santos,¹ Máira Melo da Fonseca,¹ Karoline Frasso Viana,¹ Isis Gabriella Lopes,¹ Douglas Araújo,¹ and Luciana Naves²

Author (year) [ref]	n	Treatment	UFC (µg/dL)	UFC reduction (%)
Giraldi et al. (2012) [31]	7	RA	80	42.8
Current study	16	cRA	Range, 60–80 Median, 80	25.0
All	23	—	Range, 60–80	30.4

L'acido retinoico (in vitro) può aumentare la responsività dei corticotropinomi al trattamento con dopamino agonisti → possibile terapia combinata

Conclusioni

La terapia medica della Malattia di Cushing con farmaci ad azione centrale (ipofisaria) rappresenta idealmente la modalità di trattamento preferenziale → effetto antisecretivo e sulla massa tumorale

La presenza sulla membrana cellulare degli adenomi ACTH-secernenti dei recettori della somatostatina (sst5 ed sst2) e della dopamina (D2R) rappresenta il razionale biologico per l'utilizzo nella pratica clinica di Pasireotide e Cabergolina

Il trattamento con Pasireotide è efficace in un percentuale non trascurabile di pazienti.

Il *management* dei potenziali effetti collaterali (e.g. iperglicemia) rappresenta parte integrante della strategia terapeutica.

A differenza di quanto osservato per il trattamento con Cabergolina, la risposta dei pazienti, qualora presente, è durevole nel tempo.

La combinazione di Pasireotide e Cabergolina può portare ad una maggior efficacia terapeutica e ad una riduzione degli effetti collaterali/svantaggi del singolo farmaco

Negli ultimi anni sono stati individuati numerosi bersagli molecolari a livello ipofisario che hanno portato alla sperimentazione di nuovi promettenti terapie per la Malattia di Cushing



**Unità di Endocrinologia,
Dipartimento di Medicina Interna e
Scienze Mediche,
Università degli Studi di Genova**

Laura Affinito Bonabello
Eleonora Ambrosetti
Beatrice Carloni
Claudia Campana
Francesco Cocchiara
Lucia Conte
Carlotta Dell'Aquila
Stafano Gay
Giulia Graziani
Davide Malpassi

Elena Nazzari
Silvia Oddo
Myriam Talco
Claudia Teti
Manuela Albertelli
Marica Arvigo
Mara Boschetti
Marcello Bagnasco
Massimo Giusti
Diego Ferone

Grazie per l'attenzione