

CASE III

ACROMEGALY

WORAWAT CHIWAWITHUNKIT

ADVISOR: APUSANEE BOONYAVORAKUL

PRAMONGKUTKLAO HOSPITAL

OSA AND ENDOCRINE DISORDERS

- Obesity
- T2DM
- Polycystic ovary disease
- Acromegaly
- Primary aldosteronism
- Cushing's syndrome
- Hypothyroidism
- Hypogonadism
- GH deficiency
- Osteoporosis

WHEN TO SUSPECT ACROMEGALY

- Typical symptom of acromegaly – acral and facial features
- Not typical symptom but several conditions
 - T2DM, HT, OSA, carpal tunnel syndrome, debilitating arthritis, hyperhidrosis
- Pituitary mass

SKIN SIGNS IN ACROMEGALY

- Deepening of forehead creases and skin fold on face
- Large pores, acne-like comedone, thick swollen of eyelids
- Hypertrichosis, hyperhidrosis, oily skin
- Acrochordon, skin hyperpigmentation
- Enlarged swollen feet and hands
- Thick skin and nail

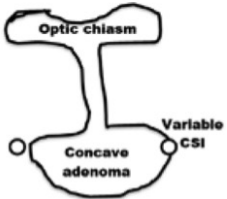
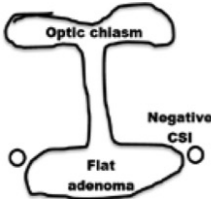
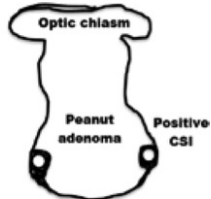
DIAGNOSIS OF ACROMEGALY

Elevated age and sex matched IGF-1 level

AND

GH nadir during 75 g OGTT $> 1 \mu\text{g/L}$

SUMMARY OF ACROMEGALY CLASSIFICATION BY TYPE

	Acromegaly Types		
	1	2	3
Frequency order	1	3	2
Tumor Shape and CSI	Concave 	Flat 	Peanut 
Size	Micro- or macroadenomas	Macroadenomas	Macroadenomas
Invasiveness by MRI	Intermediate	Never	Always
Aggressive behavior	Intermediate	No	Yes
Suprasellar extension	Intermediate	Rare	Common
Sphenoid sinus extension	Common	Rare	Intermediate
Optic chiasm compression	Rare	Rare	Common
Granulation	Dense	Both	Sparse
Immunoreactivity			
GH	Strong	Weak	Weak
α-Subunit	Positive	Positive or Negative	Negative
Ki-67 index < 3%	90%	33%	42%
SSTR2	58%	30%	22%
p16	0.0%	0.2%	0.5%
p21	38%	15%	4%
Biochemistry			
IGF-1 levels at diagnosis	Lower	Intermediate	Higher
Prolactin at diagnosis	Intermediate	Lower	Higher
Management and outcomes			
No. of medications	2 or less	2 or less	2 or more
No. of surgeries	1	1 or 2	2 or more
Disease control	Frequent	Intermediate	Rare
IGF-1 levels at follow-up	Normal	Intermediate	Elevated

MANAGEMENT OF ACROMEGALY

1

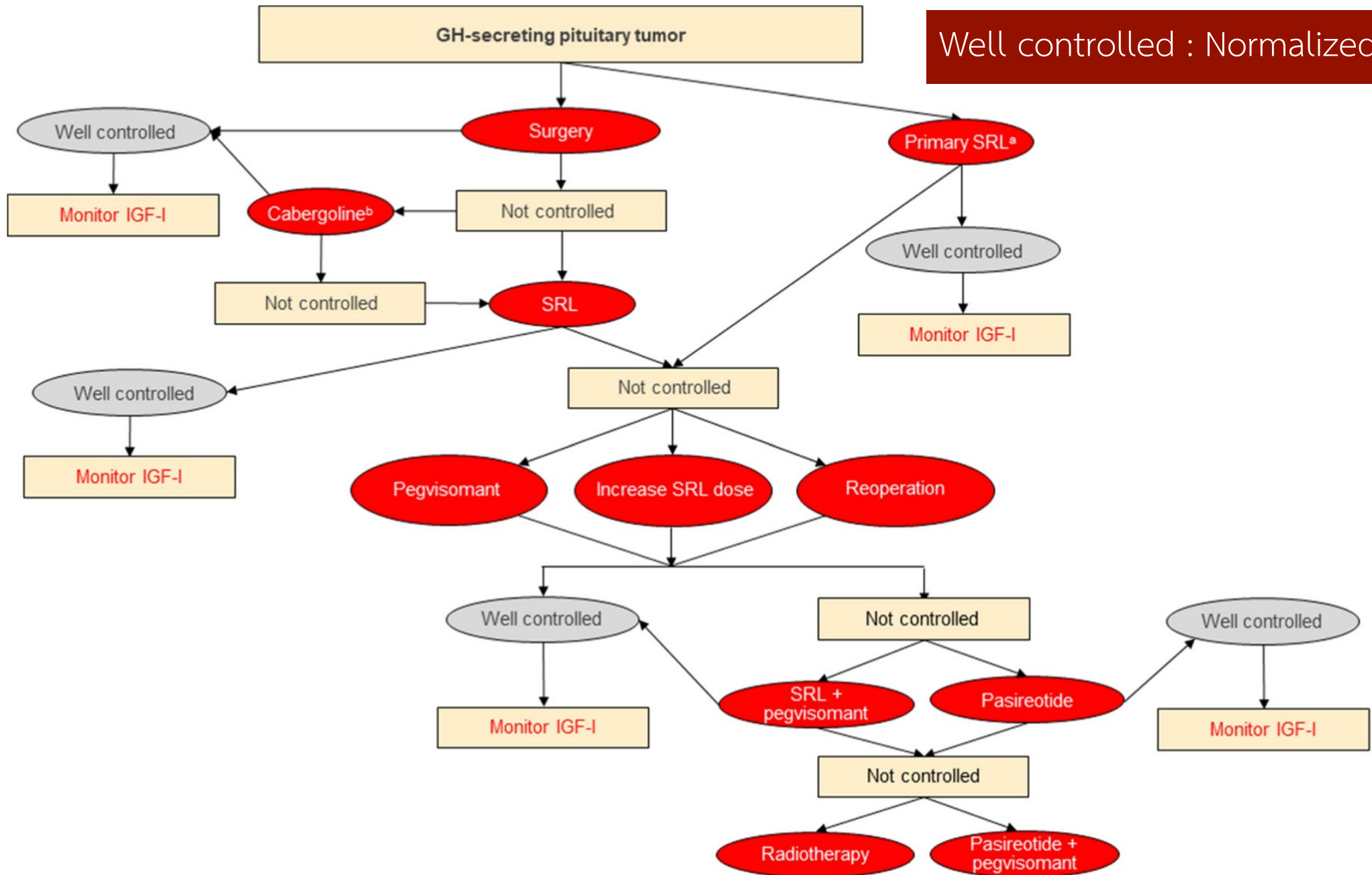
- Surgery

2

- Medication

3

- Radiation



Well controlled : Normalized GH/IGF-1

SURGICAL TREATMENT

- Optimal primary treatment in most patient
 - Tumor resection via transsphenoidal surgery
- Craniotomy: Very rarely indicated
- Remission: 80-90 % of microadenoma
50-75 % of macroadenoma
- Predictor of surgical remission:
 - Tumor size, Invasiveness of surrounding structures esp. cavernous sinus

POST SURGICAL REMISSION

	GH	IGF-1	
Endocrine society 2014			
Remission	Random GH <0.14 ng/mL	Normalized IGF-1	At 3 months post operatively
Control of acromegaly	Random GH <1 ng/mL	Normalized IGF-1	At 3 months post operatively
Acromegaly Consensus Group 2020			
Remission	GH nadir < 0.4 ng/mL after OGTT		Ultrasensitive assays
Control of acromegaly	Fasting GH <1 ng/mL	Normalized IGF-1	At least 3 months postoperative
Pituitary Society 2020			
Remission		Normalized IGF-1	At 6 weeks postoperatively

Drug	Indication	Dose	Result	Side effect
Octreotide	1 st line after fail surgery or C/I surgery	20 mg monthly Max 40 mg monthly	Normalize IGF-1 30-55% ≥20% Tumor size reduction 54%	Cholelithiasis (13%-38%) Diarrhea (36%-48%)
Lanreotide		90 mg monthly Max 40 mg monthly		
Oral octreotide	Long term maintenance who respond 1 st gen SRL	20 mg oral bid Max 80 mg/day	Maintained IGF-1 93%	
Carbergoline	Mild IGF-1 <2.5X ULN Add on SRL, Pegvisomant	1-4 mg/week	Biochemical control 30%	Valvulopathy (>2mg/week)

Drug	Indication	Dose	Result	Side effect
Pegvisomant	-2 nd line who fail max dose SRL - Preexisting hyperglycemia or DM	Loading dose 40 mg Start 10 mg SC Max 30 mg/day	Normalized IGF-1 73 % Increased tumor size 6.8%	Transaminitis 3%
Pasireotide	2 nd line who resist 1st gen SRL	40 mg monthly Max 60 mg monthly	Biochemical control 15-20 %	Hyperglycemia up to 70 % DM 25-40 %
Temozolamide	Highly aggressive tumor	150-200 mg/m ² for 5 days every 28 days	Overall response rate 42%	N/V, cytopenia

SOMATOSTATIN RECEPTOR LIGANDS THERAPY

- **First generation SRL** (Octreotide LAR, Lanreotide)
 - First line medical therapy after failed surgery
 - Primary medical therapy for those with contraindication or refuse surgery, may be considered in patients considered at poor risk for good outcomes and surgical success
- **Current data do not support general recommendation for preoperative SRL treatment**

SOMATOSTATIN RECEPTOR LIGANDS EFFICACY

- **First generation SRL** (Octreotide LAR, lanreotide autogel)
 - Achieve normal IGF-1 30-55 %
 - >20% reduction in tumor size > 50 %
 - Increasing dose and/or frequency can improve biochemical control in patient inadequately controlled on standard dose

แบบฟอร์มกำกับการใช้ยา octreotide ชนิดออกฤทธิ์นาน
ข้อบ่งใช้โรคอะโครเมกาเลีย (acromegaly)
(รายละเอียดการใช้ยาให้อ้างอิงจากแนวทางกำกับการใช้ยา)

แบบฟอร์มการขออนุมัติการใช้ยาครั้งแรก วันที่/...../25.....

ส่วนที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วย

NAP No. D4-□□□□-□□□□□ หรือ เลขที่ประจำตัวประชาชน (กรณีไม่มี NAP No.) □-□□□□-□□□□□-□□-□
เพศ ชาย หญิง วันเดือนปีเกิด/...../..... อายุ.....ปี น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง...เซนติเมตร
H code HN
สิทธิการรักษา หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ประกันสังคม สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ
 อื่น ๆ ระบุ.....

ส่วนที่ 2 ข้อมูลประกอบการอนุมัติและข้อมูลการใช้ยา (กรอกข้อมูลให้ครบถ้วน)

กรณีขออนุมัติการใช้ยาครั้งแรก

1. ผู้ป่วย ไม่ อยู่ในภาวะ terminally ill ใช่ ไม่ใช่
2. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค acromegaly โดย
 - 2.1 มีอาการทางคลินิกที่เข้ากันได้กับโรค acromegaly ใช่ ไม่ใช่
 - 2.2 มีระดับ IGF -1 สูงกว่าค่าปกติเมื่อเทียบกับอายุและเพศเดียวกัน ใช่ ไม่ใช่
 - 2.3 มีระดับต่ำสุดของGH มากกว่าหรือเท่ากับ 1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร
ในขณะที่ทำ 75 g OGTT ใช่ ไม่ใช่
3. ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งดังต่อไปนี้ ใช่ ไม่ใช่

- ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดและได้รับการฉายแสง
- ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแต่มีข้อห้ามในการฉายแสง
- ผู้ป่วยได้รับการฉายแสงเพียงอย่างเดียวเนื่องจากไม่สามารถผ่าตัดได้

4. ผู้ป่วยมีผลการตรวจระดับฮอร์โมนข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

ใช่ ไม่ใช่

- ที่ 12 สัปดาห์หลังรักษาตามข้อ 3 พบระดับฮอร์โมน IGF-1 สูงกว่าค่าปกติเมื่อเทียบกับอายุและเพศเดียวกัน และมีระดับต่ำสุดของ GH มากกว่าหรือเท่ากับ 1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรในขณะทำ 75 g OGTT
- ที่ 12 สัปดาห์หลังรักษาตามข้อ 3 พบระดับฮอร์โมน IGF-1 สูงกว่าค่าปกติ แต่ระดับต่ำสุดของ GH น้อยกว่า 1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรในขณะทำ 75 g OGTT ให้ตรวจ IGF-1 ซ้ำที่ 24 สัปดาห์หลังการผ่าตัด ถ้าระดับของ IGF-1 เมื่อตรวจซ้ำแล้ว มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของค่าปกติเมื่อเทียบกับอายุและเพศเดียวกัน สามารถพิจารณาให้ยาได้

5. มีข้อห้ามทางคลินิกที่ทำให้ไม่สามารถทำการผ่าตัดซ้ำได้

ใช่ ไม่ใช่

แบบฟอร์มกำกับการใช้ยา octreotide ชนิดออกฤทธิ์นาน
ข้อบ่งใช้โรคอะโครเมกาลี (acromegaly)
(รายละเอียดการใช้ยาให้อ้างอิงจากแนวทางกำกับการใช้ยา)

การขออนุมัติ ทุก 12 เดือน วันเดือนปีที่ให้ยา...../...../.....

ส่วนที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วย

NAP No. D4-□□□□-□□□□□ หรือ เลขที่ประจำตัวประชาชน (กรณีไม่มี NAP No.) □-□□□□-□□□□□-□□-□
เพศ ชาย หญิง วันเดือนปีเกิด .../...../..... อายุ.....ปี น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง.....เซนติเมตร
H code HN
สิทธิการรักษา หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ประกันสังคม สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ
 อื่น ๆ ระบุ.....

ส่วนที่ 2 ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วยยา octreotide ชนิดออกฤทธิ์นานต่อ ตามคำจำกัดความดังต่อไปนี้

กรณีขออนุมัติการใช้ยาต่อเนื่อง

1. ผู้ป่วย ไม่ อยู่ในภาวะ terminally ill ใช่ ไม่ใช่
2. ระดับ IGF-1 ไม่ อยู่ในเกณฑ์ปกติเมื่อเทียบกับอายุและเพศเดียวกัน ใช่ ไม่ใช่
 ระบุค่า IGF-1 เท่ากับ
3. ระดับ random GH มากกว่าหรือเท่ากับ 1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ใช่ ไม่ใช่

การประเมินระหว่างการรักษา

- การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา
 - ประเมินอาการทางคลินิก
 - ตรวจ IGF-1 ทุก 3-6 เดือน
 - ตรวจระดับ random GH ทุก 3-6 เดือน
 - ตรวจ MRI pituitary ทุก 6 เดือน ถึง 1 ปี ตามอาการทางคลินิก

เกณฑ์การหยุดยา

- กรณีที่สามารถควบคุมโรคได้ พิจารณาหยุดยาเมื่อตรวจพบ IGF-1 อยู่ในเกณฑ์ปกติ เมื่อเทียบกับอายุและเพศเดียวกัน และระดับ random GH น้อยกว่า 1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร หลังการใช้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6-12 เดือน
- กรณีที่ไม่ตอบสนองการรักษา พิจารณาหยุดยาเมื่อติดตามการรักษาที่ 1 ปี แพทย์ผู้รักษาพิจารณาแล้วว่าอาการทางคลินิกไม่ดีขึ้น และระดับ IGF-1 ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับระดับก่อนการรักษา
- สถานะของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็น terminally ill
- ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา Octreotide LAR จนไม่สามารถใช้ Octreotide LAR ต่อได้

ORAL OCTREOTIDE CAPSULE

- Approved in USA as long-term maintenance treatment in patient who have responded to and tolerated with octreotide or lanreotide
- Dose : start with 20 mg capsules twice per day taken 1 hr before a meal or 2 hr after meal, can titrate to 60-80 mg/d

CABERGOLINE

- For patients who have mild GH/IGF-1 elevation postoperatively (IGF-1 $<2.5 \times$ ULN), as well as an escape phenomenon that can occur
- Add on therapy in patients who do not achieve biochemical control with maximal dose of SRL or pegvisomant

PEGVISOMANT

- Second line therapy in patient who do not achieve biochemical control with maximal dose of SRL
- Preferred for
 - Patient with no clinically relevant residual tumor
 - Patient with preexisting hyperglycemia or DM who do not respond to octreotide LAR or lanreotide

REOPERATIONS

- May considered in
 - Patient with significant residual tumor who have not adequately responded to postoperative SRL
 - Patients with potential resectable residual tumor after an unsuccessful first surgery

SECONDARY-GENERATION SRL

- Pasireotide LAR
- Secondary-line medical therapy for patient who are resistant to first generation SRLs
- > 25 % reduction in tumor volume
- SE : hyperglycemia in up to 70 %

TEMOZOLOMIDE

- Should be limited in
 - Highly aggressive or truly malignancy pituitary tumor
 - Should be administered under supervision of a neuro-oncologist

RADIOTHERAPY

- Third-line option after surgery and medical therapy
- Result
 - Biochemical control > 60%
 - Controlling tumor growth > 90%
 - Full response until up to 10-15 year
- Complication – Hypopituitarism 25-50% after 5 year