



GEDEON RICHTER



ESMYA[®] (ulipristalacetat): Veiledning for patologer

PRM-assosierte endometriumendringer (PAEC)

Viktig meddelelse for alle patologer som håndterer gynekologisk vevsanalyse: Ulipristalacetat er indisert for en behandlingskur preoperativt ved behandling av moderate til alvorlige symptomer på uterusmyomer hos voksne kvinner i fertil alder. Ulipristalacetat er indisert for intermitterende behandling av moderate til alvorlige symptomer på uterusmyomer hos voksne kvinner i fertil alder som ikke er aktuelle for kirurgi. Ulipristalacetat tilhører klassen av progesteronreseptormodulatorer (PRM-er), også kjente som selektive progesteronreseptormodulatorer (SPRM-er). Behandling med PRM-er fører til nye endometriumendringer som beskrives under navnet PRM-assosierte endometriumendringer (PAEC). Denne veiledningen for patologer har til hensikt å beskrive disse endringene og forenkle egnet histopatologisk endometriumvurdering innen praktisk patologi. Preparatomtalen (SmPC) er vedlagt denne veiledningen for patologer.

Denne veiledningen er utviklet sammen med og validert av dr. Alistair Williams, University of Edinburgh, Storbritannia og dr. Michael Glant, Medical Director ved Orchard Software Corporation, Indianapolis, USA.

KONTAKTINFORMASJON:

Medical Information Service
PregLem S.A.
3, chemin du Pré Fleuri,
1228 Plan-Les-Ouates, Geneva, Schweiz
E-post: Medicalinformation@preglem.com
Tel: +41 22 884 0385

Medicinsk Informasjon
Gedeon Richter Nordics AB
Norra Stationsgatan 61
113 43 Stockholm; Sverige
E-post: medinfo.no@gedeonrichter.eu
Telefon: +47 21 03 33 90

Innhold:

| | |
|--|----|
| <i>1. Innledning</i> | 3 |
| <i>2. Beskrivelse av PAEC som ble observert i ulipristalacetat- fase III</i> <i>Klinisk program</i> | 5 |
| <i>3. Representative bilder av PAEC</i> | 7 |
| <i>4. Forskjeller i histologiske karaktertrekk for PAEC, upåvirket</i> <i>Østrogenvirkning og endometriumhyperplasi</i> | 10 |
| <i>5. Konklusjon</i> | 12 |

1. Innledning

Esmya® 5 mg tablett (ulipristalacetat) er indisert for en behandlingskur preoperativt ved behandling av moderate til alvorlige symptomer på uterusmyomer hos voksne kvinner i fertil alder. Ulipristalacetat er indisert for intermitterende behandling av moderate til alvorlige symptomer på uterusmyomer hos voksne kvinner i fertil alder som ikke er aktuelle for kirurgi. Ulipristalacetat tilhører klassen av progesteronreseptormodulatorer (PRM-er), også kjente som selektive progesteronreseptormodulatorer (SPRM-er).¹ Disse progesteronreseptorligandene utøver spesifikke virkninger på progesteronresponsive vev og produserer nedstrømsvirkning som kan være fullstendig eller delvis agonistisk eller antagonistisk.²

Behandling med PRM-er fører til klassespesifikke endringer som utgjør en ny type endometriummending som beskrives under navnet PRM-assosierte endometriummendinger (PAEC). Behandlingen består av én tablett på 5 mg som skal tas én gang daglig i behandlingsregimer på inntil 3 måneder hver. Behandlinger skal kun startes når menstruasjon har inntruffet: Det første behandlingsregimet skal startes i den første uken av menstruasjonen. Etterfølgende behandlingsregimer skal starte tidligst under den første uken av den andre menstruasjonen etter at det forrige behandlingsregimet er fullført. Endringene reverseres etter at behandlingen er avsluttet. I noen pasienter forårsaker Esmya® endometriumtykkelse som kan oppdages ved ultralydundersøkelse av bekken, og denne fortykningen forsvinner etter at behandlingen er stoppet og menstruasjonen kommer tilbake.

I fremtidig praksis kan patologer motta hysterektomi prøver fra pasienter som er forhåndsbehandlet med Esmya® og kan også motta endometriumbiopsier (pre- eller postkirurgisk situasjon) som er tatt av klinikere for å undersøke mulige årsaker til endometriumfortykning. Det er viktig å beskrive egenskapene til PAEC og hvordan disse skiller seg fra andre endringer i endometrium, inkludert den proliferative endometriumreaksjonen på upåvirket østrogeneksponering og former av endometriumhyperplasi.

Denne veiledningen har til hensikt å:

- informere deg om PAEC-forandringer og gi en detaljert beskrivelse av disse
- sammenligne de spesifikke histologiske forekomstene av PAEC med de som er observert med upåvirket østrogenvirkning og endometriumhyperplasi, for gjøre det enklere å vurdere histopatologisk endometrium riktig i din kliniske praksis.

Et av hovedmålene for SPRM-virkningen er endometrium, der SPRM-er utøver spesifikke virkninger som ikke har blitt observert med andre agenser. Disse virkningene kan inkludere endometriumfortykning og cystiske egenskaper som ligner cystisk hyperplasi, men uten den karakteristiske kjertelproliferasjonen forbundet med endometriumhyperplasi.^{3,4}

Ifølge Williams *et al.* er de viktigste faktorene som skiller PAEC fra proliferativt endometrium eller hyperplasi: (a) lav mitotisk aktivitet; (b) abortive subnukleære vakuoler; (c) apoptose og (d) fravær av stromal nedbrytning og tettliggende kjertler. Disse endringene ble rapportert reversert når behandling med ulipristalacetat seponeres og menstruasjonen vender tilbake.⁵

PAEC hadde tidligere blitt gjennomgått ved et arbeidsmøte under US National Institute for Health (NIH) om «Progesterone Receptor Modulators and the Endometrium» i april 2006.^{5,3}

- ¹ Chabbert-Buffet N, Mesuri G, Bouchard P, Spitz IM. (2005) Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Human Reproduction Update* 11; 293-307.
- ² Chwalisz K, Perez MC, DeManno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. (2005) Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocrine Reviews* 26; 423-438.
- ³ Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008; 21:591-8.
- ⁴ Olga B Ioffe, Richard J Zaino and George L Mutter, et al. Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator. *Modern Pathology* (2009) 22, 450–459. .
- ⁵ Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial Morphology After Treatment of Uterine Fibroids With the Selective Progesterone Receptor Modulator, Ulipristal Acetate. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31(6):556-69.
- ⁶ Horne FM and Bliithe DL, (2007) Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences *Human Rep Update* 13; 1-14.

Siden dette er det innhentet stadig mer erfaring om beskaffenheten av morfologiske forandringer i endometrium.

Den nylige fullføringen av to store, kontrollerte kliniske undersøkelser av ulipristalacetat med systematisk evaluering av endometriumforandringer (se nedenfor) har utvidet kunnskapen om karaktertrekkene til SPRM-induserte morfologiske forandringer i endometrium betydelig.

Denne veiledningen beskriver:

- de spesifikke funnene i morfologien til endometrium (PAEC-er), slik som rapportert i to store randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte kliniske undersøkelser av fase III (PGL07-021 /PEARL I og PGL07-022/PEARL II), der pasienter med symptomatiske fibroider i livmor ble behandlet med 5 mg eller 10 mg ulipristalacetat én gang daglig i 3 måneder.
- et sammendrag av forskjellene i histologiske egenskaper for PAEC, upåvirket østrogenvirkning og endometriumhyperplasi
- representative bilder av PAEC-er, upåvirket østrogenvirkning og endometriumhyperplasi (en CD-ROM eller en USB-minnepinne som lagrer de representative bildene med høy oppløsning, er også vedlagt som et hjelpemiddel)

2. Beskrivelse av PAEC som ble observert i ulipristalacetat-fase III Klinisk program

2.1 INNLEDNING

PGL07-021 (kalt PEARL I) og PGL07-022 (kalt PEARL II) var to kliniske fase III-studier som vurderte effektiviteten og sikkerheten til ulipristalacetat i behandlingen av fibroider i livmor. Begge var randomiserte, dobbeltblinde, parallellgrupperte, kontrollerte studier mot placebo (PEARL I) eller GnRH-agonisten, leuprolinacetat (PEARL II). Begge de kliniske studiene involverte pre-menopausale kvinner som opplevde overdreven livmorsblødning i forbindelse med forstørrede fibroider i livmor.

Endometriumbiopsier ble utført før behandlingen, på slutten av behandlingen (3 måneder) og etter 6 måneders oppfølging uten noen farmakologisk behandling (hos pasienter som ikke gikk videre med hysterektomi eller endometriumablasjon). Biopsier ble vurdert av 3 uavhengige, blindede gynekopatologi-eksperter i henhold til en bedømmelsesskala som ble basert på konvensjonelle beskrivelser av endometriumhistologi, samt kriterier for å beskrive de ikke-fysiologiske endringene som er tilknyttet PAEC. Bedømmelsesskalaen vises i tabell 1.

Reversible ikke-fysiologiske forandringer i histologien til endometrium som er beskrevet som PAEC, ble observert hos pasienter som var behandlet med ulipristalacetat. I fase III-studier ble et slikt mønster observert i omtrent 60 % av pasientene som var behandlet med Esmya® i 3 måneder. Disse endringene var reversible etter at behandlingen opphørte. Ulipristalacetatbehandlet endometrium utviste en rekke endringer som involverte kjertler, stroma og kar.

Tabell 1 – Bedømmelsesskala som brukes til å evaluere endometriumbiopsier i pivotal fase III kliniske studier (PEARL I og PEARL II)

| Kategori | Større klasser | Underklasse | Ytterligere beskrivelse | |
|--------------------------|--------------------|--|---|-------------------------|
| Tilstrekkelighet | Tilstrekkelighet | Nei | Ikke noe vev, kun endocervix-vev; teknisk problem | |
| | | Ja | | |
| Primærdiagnose | Godartet | Godartet endometrium | Atrofi; inaktiv; proliferativ; sekretorisk; menstruell; ikke-fysiologisk; annet (beskriv) | |
| | Hyperplasi | Endometriehyperplasi (EH), enkel, ikke-utypisk | | |
| | | Endometriehyperplasi (EH), kompleks, ikke-utypisk | | |
| | | Endometriehyperplasi (EH), enkel, atypisk | | |
| | | Endometriehyperplasi (EH), kompleks, atypisk | | |
| | Ondartet neoplasme | Adenokarsinom i endometrium | Type, klasse | |
| Annen ondartet neoplasme | | Type | | |
| Observasjoner | Polypper | Fraværende | | |
| | | Til stede | Godartet | Atrofisk Funksjonell |
| | | | Hyperplastisk | |
| | | | Karsinomatøs | |
| Andre observasjoner | | Ikke-fysiologiske epitelforandringer: <ul style="list-style-type: none"> • Sekresjon; mitoser; apoptotiske forandringer | | |
| | | Omfattende cyster til stede | | |
| | | Uvanlige vaskulære endringer til stede: <ul style="list-style-type: none"> • «Hønsenettingkapillærer»; tykkveggede kar; ektatiske kar | | |

Innenfor hver kategori skal kun én diagnose gjelde for hver pasient. I tilfelle uoverensstemmelse mellom gjennomgangspersoner, vil gruppens helhetlige overensstemmelsesregler gjelde (i henhold til FDA-retningslinjen «Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms—Recommendations for Clinical Evaluation»), unntatt for prøveegnethet: En prøve vil anses som egnet hvis minst én bedømmelsespersone anser prøven som egnet.

Ekstra beskrivelser registreres uten behov for generell enighet

2.2 DETALJER OM DE MORFOLOGISKE FOREKOMSTENE TIL ENDOMETRIUM SOM BLE OBSERVERT MED ULIPRISTALACETAT

2.2.1 Endometriumkjertler viser uregelmessig arkitektur, og det er ofte omfattende cystisk dilatasjon.

Arkitekturen til kjertlene varierte innenfor endometrium hos individer, med mange forsøkspersoner som viste spredte cystiske kjertler blandet med små rørformede til mer dilaterte, buktede eller uregelmessig foldede kjertler, samt noen forsøkspersoner som utviste for det meste diffust cystiske kjertler (og sjelden var en cystisk kjertel til stede med en perifer cellestromakappe, alltid fôret av sekretorisk eller

ciliummetaplastisk epitel). Kjerteltetthet var begrenset til mikroskopisk foki, typisk i områder med variabel kjertelarkitektur.

Prøver ble tatt hovedsakelig gjennom kateterbiopsi, så artefaktkjertelintussuscepsjon ble sett ofte. Biopsiforstyrrelse ga ofte fragmenter av stroma fôret på begge sider av epitel, som indikerte fragmenter fra mellom to store cystiske kjertler eller én kjertel og overflaten på endometrium (stromasøyler).

2.2.2 Kjertelepitel synes ofte inaktiv med lave kubeformede, ikke-oppdelte epitelceller som viste uhyppige mitoser.

Kjertelepitel viste vanligvis en inaktiv forekomst, kjertlene var belagt med et enkelt cellelag av kubeformet eller lavt kolumnautseende uten nukleær lagdeling. Flimmerhårmetaplasi kan noen ganger observeres, spesielt som påvirker epitelføringen på cystisk dilaterte kjertler.

2.2.3 Det er en ikke-fysiologisk sekretorisk forekomst, der kjertlene er viklet eller buktet (ligner de i sekretorisk fase), men med dårlig utviklet sekretorisk aktivitet.

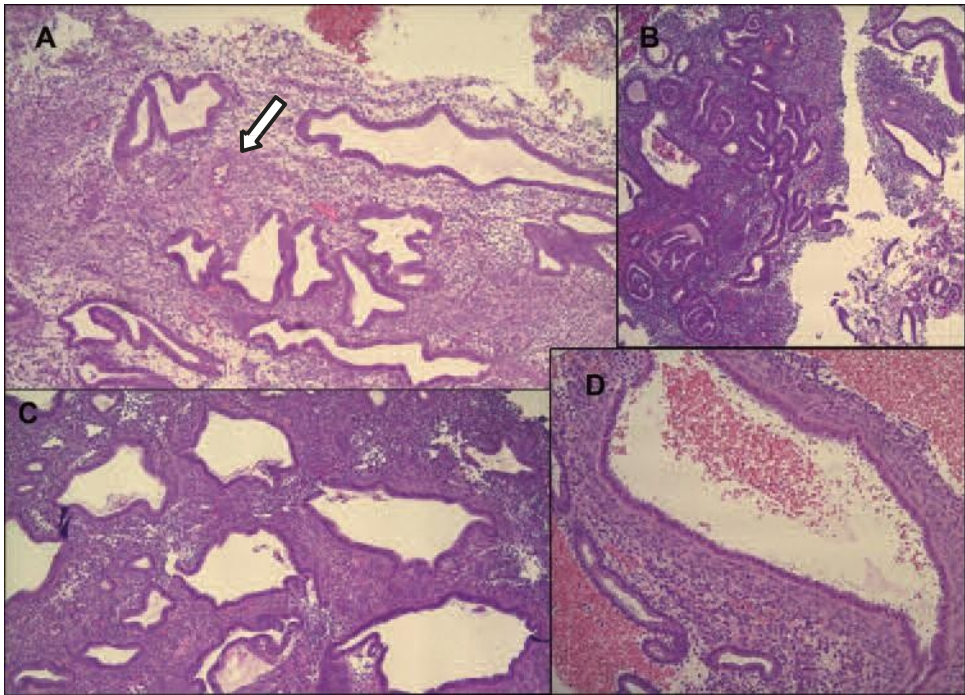
Mitotisk aktivitet ble ofte identifisert, men generelt sett ved lavt nivå, og apoptose kunne observeres, men var sjelden utbredt. Det var ofte tegn på ikke-fysiologisk sekretorisk differensiering, med cytoplasmavakuolasjon av kjertelepitelceller. Dette ble ofte sett fokalt, og de fleste kjertlene hadde et ikke-vakuolert utseende. Overflateapokrine sekretoriske forandringer ble ofte sett. Lumina på kjertler inkludert cyster inneholdt ofte vannholdig sekresjon.

2.2.4 Kjertler er uregelmessig spredt i tett cellestroma uten premenstruell forandring.

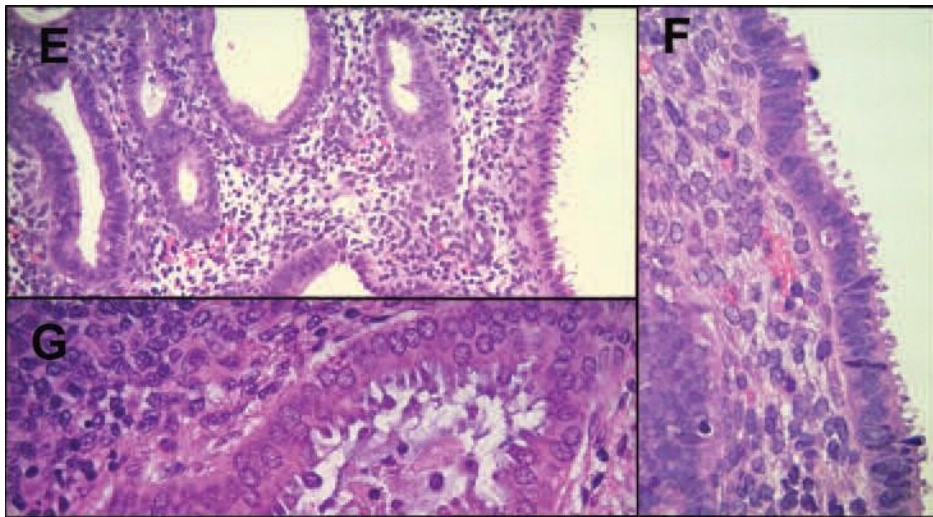
Endometriumstroma var kompakt uten tegn på premenstruell forandring, og kjertler ble ofte spredd i brede kolonner av cellestroma. Unormal vaskulatur ble sett ofte, vanligvis i form av aggregater av arteriolekar med fortykkede vegger som inneholder glatte muskelceller; «hønsenettingkapillærer» og ektatiske tynnveggede kar var av og til til stede.

3. Representative bilder av PAEC

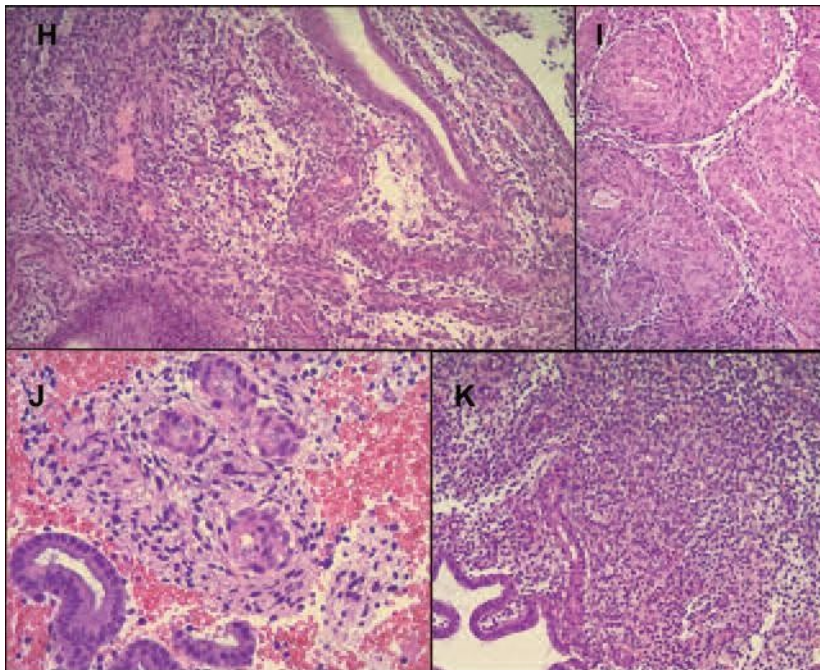
Figur 1–4: Disse sammensetningene viser spekteret eller PAEC. Mellom berørte forsøkspersoner viste kjertlene variabel grad av cystisk dilatasjon (A-D) og var fôret med lav søyleformet til flat, inaktiv til sekretorisk epitel som utviste et fravær av nukleær lagdeling eller mitoser (E-G). Fokal kjerteltetthet (A-B) var til stede med cystiske kjertler av og til omgitt av kompakt strømmende stromaceller og fôret med sekretorisk epitel (D og F). Stroma var av variabel cellularitet, uten premenstruell forandring, men viste på områder komplekse, små kar som av og til kunne være tykkvegget og i grupperinger (A, H-K).



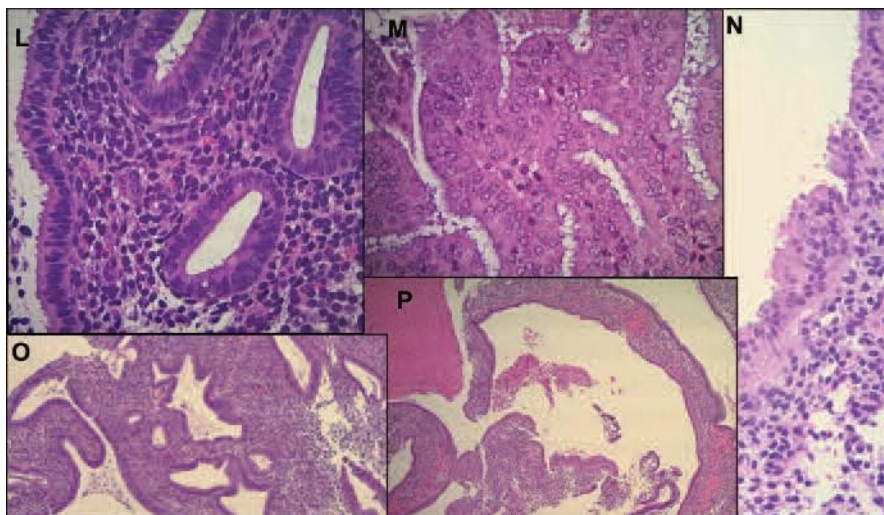
Figur 1 A-D (ovenfor): Cystisk dilatasjon (A-C), fokal kjernetetthet (A-B), dilatert kjertel med kompakt strømmende stromaceller, fôret med sekretorisk epitel(D), komplekse små tykkveggede kar i grupper (A-pil) - gitt av dr. M. Glant



Sammensatt figur 2 E-G (ovenfor): De fleste områdene viser en lav søyleformet, inaktiv til svakt sekretorisk epitel. Gitt av dr. M. Glant



Sammensatt figur 3 H-K (ovenfor): Denne sammensetningen viser vaskulære stromaendringer som ses i PAEC. Ofte ses små grensgrupper av kapillærer til små arterioler (H, J, K) til større, tykkveggede små arterioler (I). Gitt av dr. M. Glant



Sammensatt figur 4 L-P (ovenfor): Denne sammensetningen viser ytterligere forandringer som ses i PAEC. Epitel er inaktivt til svakt proliferativt (fem mitoser og apoptose, L) og viste til tider flimmerhårmetaplasi (N) eller uvanlige sekretoriske forandringer (M). I visse områder foldes eller stjerneformes kjertlene, og i noen tilfeller viser den forstyrrede biopsien stromasøyler føret på begge sider med epitel, noe som er tegn på store cystiske kjertler (O, P). Gitt av dr. M. Glant

Se USB-minnepinnen og/eller CD-ROM for visning av bilder med høy oppløsning av prøver av endometriumbiopsier.

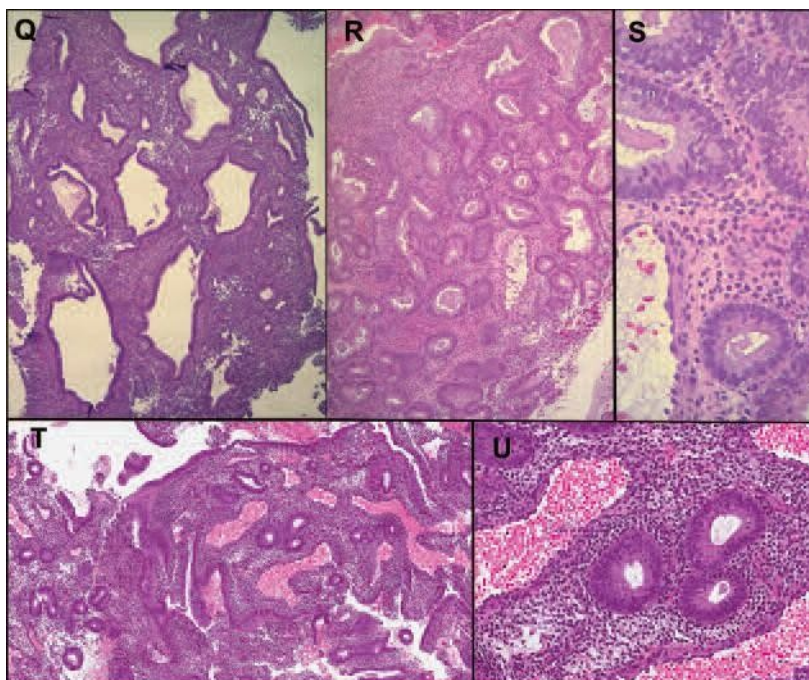
4. Forskjeller i histologiske karaktertrekk for PAEC, upåvirket

Østrogenvirkning og endometriumhyperplasi.

En patolog som ikke er kjent med PAEC, kan innledningsvis komme frem til en diagnose med upåvirket østrogenvirkning eller endometriumhyperplasi, da cystisk kjerteldilatasjon og uregelmessig arkitektur kan ses i disse tilstandene. Kjerteldilatasjonsprosessen er forskjellig i PAEC og endometriumhyperplasi.

- I hyperplasi er de dilaterte kjertlene fôret med epitel som er lagdelt og tykkere enn normalt, med frekvente mitotiske figurer, som ligner utseendet i proliferativt midt- til senfase.
- I PAEC er kjertlene også oppblåste, men fôret med inaktivt epitel som er tynnere enn i den normale proliferative fasen, og virker ofte flatt og atrofisk.

Hovedkaraktertrekket som ses i alle prøver av PAEC er den inaktive forekomsten av svakt prolifererende, lavt kubeformet epitel, ganske forskjellig fra mitotisk aktive, høye søyleepitelceller som ses i upåvirket østrogenstimulasjon og endometriumhyperplasi.



Sammensatt figur 5 Q-U (ovenfor): Denne sammensetningen sammenligner forandringene som ses i PAEC med upåvirket østrogenvirkning og hyperplasi. Eksempelet her av PAEC (Q) har hovedsakelig spredte cystiske kjertler med inaktivt epitel, og kompleks hyperplasi har svært tette kjertler med proliferativt epitel (R,S). Eksempelet på det forstyrrede proliferative mønsteret (DPP) (T, U) viser mindre tetthet med dilaterte venuler og proliferativt epitel. I tilfeller av DPP med mer cystiske kjertler og mindre proliferativt epitel, er lavkraftmønstrene lignende. I slike tilfeller vil de svakt sekretoriske forandringene og de vaskulære forandringene bidra til riktig diagnostisering. Gitt av dr. M. Glant

Tabellen nedenfor beskriver histologiske forskjeller mellom PAEC, upåvirket østrogenvirkning og endometriumhyperplasi.

Tabell 2. Histologiske karaktertrekk for PAEC, upåvirket østrogenvirkning og endometriumhyperplasi

| Histologisk karaktertrekk | PAEC | Upåvirket østrogenvirkning | Endometriumhyperplasi (kompleks) |
|--------------------------------------|---------------------------|---|---|
| Kjertelarkitektur | | | |
| • Cystisk dilatasjon | Finnes vanligvis | Til stede | Kan være fraværende, fokalt eller utbredt |
| • Forstyrret arkitektur (som i DPP*) | Fokal | Fokal | Diffus |
| • Kompleks arkitektur | Fraværende | Fokal | Diffus |
| • Knoppdannelse inn i stroma | Fraværende | Kan være til stede | Til stede |
| • Papillering inn i lumen | Fraværende | Kan være til stede | Til stede |
| • Kjerteltetthet | Fraværende | Fokalt til stede (DPP*) | Til stede |
| • Kjertel – stromaforhold | Uendret | Uendret eller fokalt til stede (DPP*) | Økt |
| Glandulær epitel | | | |
| • Celletype | Flat kubeformet | Høy søyleformet | Høy søyleformet |
| • Lagdeling av nukleuser | Fraværende | Til stede | Til stede |
| • Mitoser | Ikke hyppig | Vanligvis hyppig | Hyppig |
| • Cytoplasmavakuolasjon | Vanlig | Uvanlig | Uvanlig |
| • Sekresjon i lumen | Vanligvis fraværende | Vanligvis fraværende | Kan være til stede |
| • Nukleusstørrelse | Liten, ovoid | Liten eller middels | Stor, rundet |
| • Nukleusform | Ovoid | Ovoid eller rund | Rund |
| • Nukleoler | Vanligvis fraværende | Finnes vanligvis | Til stede |
| • Nukleær atypi | Fraværende | Fraværende | Kan være til stede eller fraværende |
| • Skvamøs metaplasi («moruler») | Fraværende | Sporadisk | Hyppig |
| Stroma | | | |
| • Stromatetthet | Kompakt, moderat cellulær | Rikelig, kan være tett cellulær, eller ødematøs | Vanligvis tett cellulær, kan være sparsom |
| • Skumceller | Fraværende | Ikke hyppig | Til stede |
| • Stromasvikt | Fraværende | Til stede | Til stede |
| • Intravaskulære fibrintromber | Fraværende | Til stede | Til stede |

*DDP = forstyrret proliferativt mønster, assosiert med upåvirket østrogen stimulasjon, er en overdrivelse av den normale prolifererende fasen der foki for unormal kjertelarkitektur med uregelmessig kjertelfolding og tetthet av tilgrensende kjertler ses, med aktive epitelceller med høy søyleformet forekomst.

Se USB-minnepinnen og/eller CD-ROM for visning av bilder med høy oppløsning av prøver av endometriumbiopsier av PAEC og upåvirket østrogenvirkning og endometriumhyperplasi (enkel og kompleks).

5. Konklusjon

Den direkte virkningen på endometrium fører til klassespesifikke forandringer i histologi kalt «progesteronreseptormodulatorassosierte endometriumbendringer» eller PAEC. Det histologiske utseendet er typisk et uaktivt og svakt prolifererende epitel som er forbundet med asymmetri av stroma- og epitelvekst som fører til prominente cystisk dilaterte kjertler med epiteliale virkninger fra tilblandet østrogen (mitotiske) og progestin (sekretoriske). Dette mønsteret ble observert i omtrent 60 % av pasientene som ble behandlet med Esmya i 3 måneder. Disse endringene er reversible etter at behandlingen opphører. Disse endringene skal ikke forveksles med upåvirket østrogenvirkning eller endometriumhyperplasi.

