

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

ESMYA[®] (ulipristal-acetát) Doporučení pro patology

PRM asociované změny endometria (PAEC - Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes)

Důležité upozornění pro všechny patology provádějící vyšetření gynekologických vzorků. Přípravek Esmya[®] (ulipristal-acetát) je indikován k intermitentní léčbě středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy (fibroidy) u dospělých žen, které nejsou v menopauze a u kterých embolizace děložních myomů a/nebo chirurgická léčba nejsou vhodné nebo selhaly.

Léčba pomocí PRM (modulátorů progesteronových receptorů), ke kterým patří přípravek Esmya[®], vede ke změnám endometria, které jsou popsány pod názvem PRM asociované změny endometria (PAEC - Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes). Tato doporučení pro patology slouží k popisu těchto změn a k usnadnění správného histopatologického hodnocení vzorků endometria v patologické praxi. SmPC přípravku Esmya[®] je součástí přílohy tohoto Doporučení pro patology.

Tato doporučení byla vypracována a následně schválena Dr. Alistairem Williamsem, University of Edinburgh, Spojené království a Dr. Michaellem Glantem, Medical Directorem Orchard Software Corporation, Indianapolis, USA.

KONTAKTNÍ INFORMACE

Česká republika

Gedeon Richter Marketing ČR, s.r.o.

Na Strži 65, 140 00, Praha 4

Tel: + 420 261 141 200

Lékařský informační servis: 261 141 215

E-mail: info@richtergedeon.cz

Medical Information Service

Gedeon Richter/PregLem S.A.

Route de Frontenex 41A

1207 Geneva, Switzerland

Email: medinfo@richter.hu

Obsah

1	<i>Úvod</i>	2
2	<i>Popis PAEC pozorované během fáze III klinické studie s ulipristal- acetátem</i>	4
3	<i>Reprezentativní snímky PAEC</i>	7
4	<i>Histologické rozdíly mezi PAEC, účinkem neoponovaných estrogenů a endometriální hyperplazií</i>	9
5	<i>Závěr</i>	12

1. Úvod

Přípravek Esmya® 5 mg tablety (ulipristal-acetát) je indikován k intermitentní léčbě středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy (fibroidy) u dospělých žen, které nejsou v menopauze a u kterých embolizace děložních myomů a/nebo chirurgická léčba nejsou vhodné nebo selhaly.

Ulipristal-acetát patří do třídy modulátorů progesteronových receptorů (PRM), které jsou také známy jako selektivní modulátory progesteronových receptorů (SPRM).¹ Tyto ligandy progesteronových receptorů vykazují specifický účinek na tkáň citlivé na progesteron a jejich účinek může být plně nebo částečně agonistický nebo antagonistický.²

Během léčby se užívá jedna 5mg tableta jedenkrát denně perorálně po dobu léčebného cyklu, který trvá až 3 měsíce. Léčba má být zahájena pouze s nástupem menstruace: První léčebný cyklus má začít během prvního týdne menstruace. Opakované léčebné cykly mají začít nejdříve během prvního týdne druhého menstruačního krvácení po dokončení předchozího léčebného cyklu. Léčba PRM vede ke specifickým změnám popsaným a shrnutým pod názvem PRM asociované změny endometria (PAEC - Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes).

Změny po ukončení léčby vymizí. U některých pacientek může přípravek Esmya® způsobit ztlustění endometria detekovatelné pomocí ultrasonografického vyšetření. Toto ztlustění po ukončení léčby a obnovení menstruace vymizí.

V budoucnosti se mohou patologové setkat s hysterektomickými vzorky od pacientek předlčených přípravkem Esmya® a také s endometriálními biopsiemi (pre- nebo postoperačními), odebranými ke stanovení možné příčiny ztlustění endometria. Je proto důležité

popsat charakter změn u PAEC a jak se PAEC liší od ostatních změn endometria včetně proliferativních změn vznikajících po podání neoponovaných estrogenů a od různých forem endometriální hyperplazie.

Tato doporučení jsou určena k:

- K poskytnutí podrobného popisu změn typu PAEC.
- K porovnání specifických histologických změn u PAEC se změnami pozorovanými po podávání neoponovaných estrogenů a u endometriální hyperplazie. A tím k usnadnění správného histopatologického hodnocení endometriálních biopsií v klinické praxi.

Hlavním místem účinku SPRM je endometrium. SPRM zde vykazují specifické účinky, které dříve nebyly pozorovány u jiných látek. Tyto účinky mohou zahrnovat ztlustění endometria a cystické změny připomínající cystickou hyperplazii, avšak bez známek glandulární proliferace, tedy změny charakteristické pro endometriální hyperplazii.^{3,4}

Změny u PAEC byly již dříve, v dubnu roku 2006, prodiskutovány na workshopu amerického National Institute for Health (NIH-národní zdravotní ústav), v sekci „Modulátory progesteronových receptorů a endometrium“^{5,3}. Od té doby byly získány další nové poznatky o povaze morfologických změn endometria. Dvě nedávno dokončené, rozsáhlé, kontrolované klinické studie ulipristal-acetátu, jejichž součástí bylo systematické vyšetření změn endometria (viz níže), výrazně rozšířily současné znalosti o povaze SPRM indukovaných morfologických změn endometria.

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 Blithe DL. (2007) Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences *Human Rep Update* 13; 1-14.

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

Tato doporučení popisují:

- Specifické morfologické změny endometria (PAEC), které byly popsány ve dvou rozsáhlých, randomizovaných, dvojitě slepých klinických studiích (PGL07-021/PEARL I a PGL07-022/PEARL II). Do studií byly zařazeny pacientky se symptomatickými děložními myomy, které byly léčeny 5 mg nebo 10 mg ulipristal-acetátu podávanými jednou denně po dobu 3 měsíců.
- Přehled rozdílů mezi histologickými změnami charakteristickými pro PAEC, účinkem neoponovaných estrogenů a endometriální hyperplazií.
- Reprezentativní snímky PAEC, účinku neoponovaných estrogenů a endometriální hyperplazie (jako pomůcka jsou dodávány CD-ROM nebo USB flash disk obsahující reprezentativní snímky s vysokým rozlišením).

2. Popis PAEC pozorovaných ve fázi III klinického programu ulipristal-acetátu

2.1 ÚVOD

PGL07-021 (PEARL I) a PGL07-022 (PEARL II) byly dvě klinické studie fáze III, které hodnotily účinnost a bezpečnost ulipristal-acetátu v léčbě děložních myomů. Obě studie byly randomizované, dvojitě slepé, paralelně uspořádané, kontrolované placebem (PEARL I) nebo agonistou GnRH leuprorelin-acetátem (PEARL II). Do obou studií byly zařazeny premenopauzální ženy s velmi silným děložním krvácením vznikajícím v souvislosti se zvětšenými děložními myomy.

Endometriální biopsie byly provedeny před léčbou, na konci léčby (3 měsíce) a po 6 měsících následného sledování bez podání další farmakologické léčby (u pacientek, které nepodstoupily hysterektomii nebo ablacii endometria). Biopsie byly hodnoceny třemi nezávislými experty v oblasti gynekopatologie, a to dle hodnotící škály založené na konvenčních popisech histologie endometria, stejně jako na popisu nefyziologických změn spojených s PAEC. Hodnotící škála je uvedena v Tabulce 1.

U pacientek léčených ulipristal-acetátem byly histologicky pozorovány reverzibilní nefyziologické změny endometria, označované jako PAEC. V klinických studiích fáze III byl tento obraz pozorován přibližně u 60 % pacientek léčených přípravkem Esmya[®] po dobu 3 měsíců. Tyto změny byly po ukončení léčby reverzibilní. Endometrium léčené ulipristal-acetátem vykazovalo celou řadu změn, které se týkaly jak žláz, tak i stromatu a cév.

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

Tabulka 1- Hodnotící škála použitá k vyhodnocení bioptických vzorků endometria v klíčových klinických studiích fáze III (PEARL I a PEARL II)

Kategorie	Hlavní třídy	Podtřídy	Další popis	
Reprezentativnost	Reprezentativnost	Ne	Žádná tkáň; pouze tkáň endocervixu	
		Ano		
Primární diagnóza	Benigní	Benigní endometrium	Atrofie; inaktivní; proliferativní; sekreční; menstruační; nefyziologické; jiné (popsat)	
		Hyperplazie	EH, prostá, bez atypií EH, komplexní, bez atypií EH prostá, atypická EH komplexní, atypická	
	Zhoubné novotvary	Adenokarcinom endometria	Typ grade	
		Jiné zhoubné novotvary	Typ	
	Pozorování	Polypy	Nepřítomny	
			Přítomny	Benigní
Karcinomatózní				
	Jiná pozorování		Nefyziologické epiteliální změny: Sekrece; mitózy; apoptické změny Přítomnost velkých cyst Přítomnost neobvyklých cév: "chicken-wire" kapiláry, tlustostěnné cévy, ektatické cévy	

V rámci každé z kategorií může být pro pacientku určena pouze jedna diagnóza z podtříd. V případě nesouhlasu mezi vyšetřujícími, budou aplikována pravidla konsenzu (dle doporučených postupů FDA „Estrogenové a estrogen/progesteronové přípravky k léčbě vasomotorických příznaků a příznaků vulvární a vaginální atrofie-doporučení pro klinické hodnocení“) s výjimkou reprezentativnosti vzorku: vzorek bude považován za reprezentativní, pokud ho tak označí alespoň jeden z vyšetřujících. Další popisy jsou zaznamenávány bez nutnosti konsenzu.

2.2 DETAILY MORFOLOGICKÉHO VZHLEDU ENDOMETRIA POZOROVANÉ PŘI LÉČBĚ ULIPRISTAL-ACETÁTEM

2.2.1 Endometriální žlázy vykazují nepravidelnou architekturu, často je přítomna extenzivní cystická dilatace.

Architektura endometriálních žlázek se mezi jednotlivci liší. U mnoha žen byly nalezeny rozptýlené cystické žlázy smíšené s malými tubulárními až mírně dilatovanými, klikatě se vinoucími či nepravidelně uspořádanými žlázkami. U některých žen cystické žlázy převažovaly (zřídka byla přítomna cystická žláza vystlaná sekrečním nebo řasinkovým metaplastickým epitelem a obklopená buněčným stromálním lemem). Nakupení žlázek bylo pozorováno pouze fokálně, v místech s rozdílnou žlázkovou architekturou.

Vzorky byly odebrány většinou pomocí katetrové biopsie, tato často vedla k arteficiální intususcepci žlázek. Při bioptickém odběru byly často získány stromální fragmenty lemované po obou stranách epitelem. Tento náález svědčí pro tkáň z místa mezi dvěma velkými cystickými žlázkami nebo jednou žlázkou a povrchem endometria (stromální fragmenty).

2.2.2 Žlázkový epitel se jeví jako inaktivní s nízkými kubickými, nestratifikovanými epiteliálními buňkami, v nichž jsou patrné ojedinělé mitózy.

Žlázkový epitel měl často inaktivní vzhled, žlázy byly lemovány jednou řadou buněk kubického nebo nízkého cylindrického tvaru, bez známek stratifikace jader. Především v epitelu vystylajícím cysticky dilatované žlázy může být pozorována také řasinková metaplasie.

2.2.3 Je přítomen obraz nefyziologického sekrečního endometria se stočenými nebo klikatě se vinoucími žlázkami (připomínajícími sekreční fázi), avšak se špatně vyvinutou sekreční aktivitou.

Mitotická aktivita byla často patrná, většinou však pouze na nízké úrovni. Apoptóza může být zjištěna, avšak pouze fokálně. Často byly přítomny také známky nefyziologické sekreční diferenciace s cytoplasmatickou vakuolizací epiteliálních glandulárních buněk.

Cytoplasmatická vakuolizace však byla většinou pozorována pouze fokálně, většina žlázek měla nevakuolizovaný vzhled. Na povrchu byly často přítomny sekreční změny apokrinního typu. Lumina žlázek včetně cyst obsahovala vodnatý sekret.

2.2.4 Žlázy jsou nepravidelně rozptýleny v buněčném stromatu bez pre-deciduálních změn.

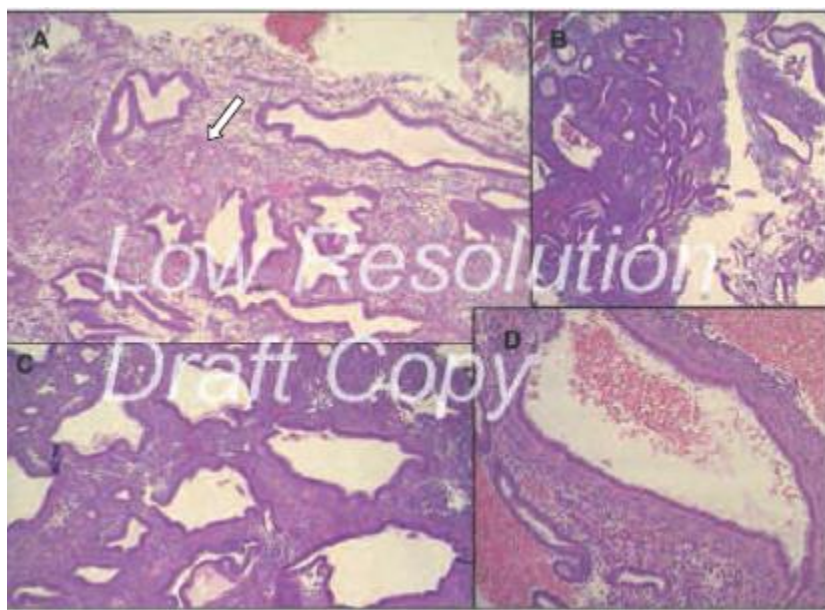
Endometriální stroma bylo kompaktní, bez pre-deciduálních změn. Žlázy byly často rozptýleny v širokých pružích buněčného stromatu.

Abnormální vaskulatura byla často patrná, obvykle ve formě shluků arteriol se ztlustělými stěnami obsahujícími hladkou svalovinu, tzv. chicken-wire kapiláry. Místy byly přítomny také tenkostěnné ektatické cévy.

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

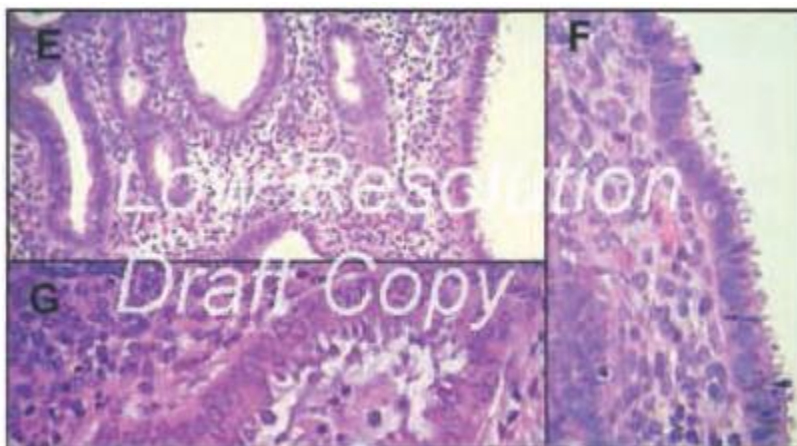
3. Reprezentativní snímky PAEC

Obrázky 1-4: Na těchto obrázcích jsou zobrazeny změny při PAEC. Mezi hodnocenými subjekty žlázy vykazovaly různý stupeň cystické dilatace (A-D). Žlázy byly lemovány nízce cylindrickým až plochým, inaktivním až sekrečním epitelem, bez známek stratifikace jader a přítomnosti mitóz (E-G). Dále bylo patrné fokální nakupení žlázek (A-B) s ojedinělými cystickými žlázkami vystlanými sekrečním epitelem a obklopenými kompaktním stromatem (D a F). Stroma mělo variabilní buněčnost, bez pre-deciduálních změn, v některých oblastech však byly přítomny malé komplexní cévy se ztlustělými stěnami nebo uspořádané v clusterech (A, H-K).

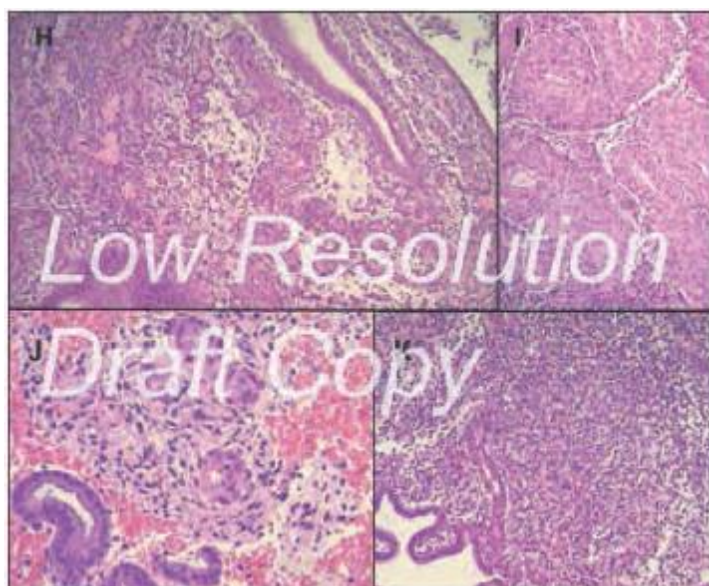


Obrázek 1 A-D (výše): Cystická dilatace (A-C), fokální nakupení žlázek (A-B), dilatované žlázy vystlané sekrečním epitelem, obklopené kompaktním stromatem (D), malé komplexní tlustostěnné cévy v clusterech (A- šipka). Poskytnuto se svolením Dr. M. Glanta.

EDUKAČNÍ MATERIÁLY



Obrázek 2 E-G (výše): Ve většině oblastí je patrný nízce cylindrický inaktivní až slabě aktivní sekreční epitel. Poskytnuto se svolením Dr. M. Glanta.



Obrázek 3 H-K (výše): Na tomto obrázku jsou patrné stromální vaskulární změny u PAEC. Často jsou pozorovány malé větvičky se clustery kapilár, malých arteriol (H, J, K) až větších tlustostěnných cév (I). Poskytnuto se svolením Dr. M. Glanta.



Obrázek 4 L-P (výše): Na těchto obrázcích jsou patrné další změny pozorované u PAEC. Epitel je inaktivní až slabě proliferativní (ojedinělé mitózy a apoptóza, L), někdy lze pozorovat i řasinkovou metaplazii (N) nebo neobvyklé sekreční změny (M). V některých oblastech jsou žlázy zprohýbané nebo hvězdčovitěho tvaru. V některých případech jsou patrné stromální fragmenty lemované z obou stran epitelem, tento nález svědčí pro přítomnost velkých cystických žlázek (O, P). Poskytnuto se svolením Dr. M. Glanta.

Snímky biopsií endometria s vysokým rozlišením najdete na USB flash disku a/nebo CD-ROM.

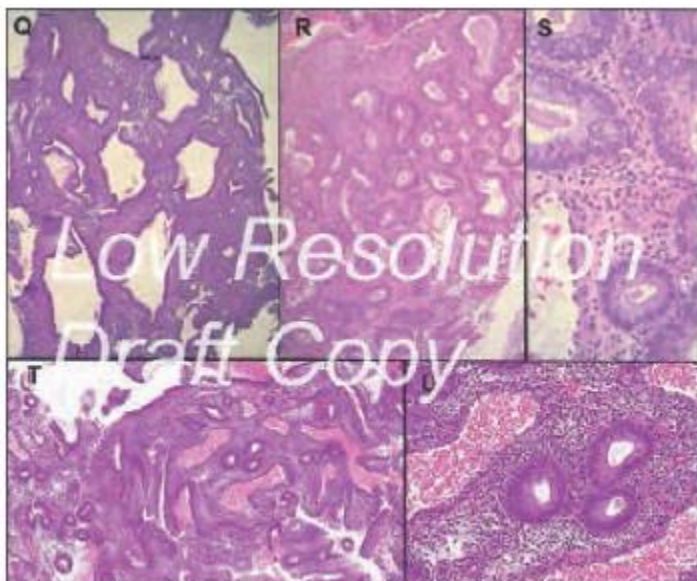
4. Histologické rozdíly mezi PAEC, účinkem neoponovaných estrogenů a endometriální hyperplazií

Patolog, který není seznámen s PAEC, může zpočátku zvažovat diagnózu účinku neoponovaných estrogenů nebo endometriální hyperplazie, neboť i u těchto stavů bývá často pozorována cystická dilatace žlázek a nepravidelnost jejich architektiky. Obraz dilatace žlázek se mezi PAEC a endometriální hyperplazií liší.

- U hyperplazie jsou dilatované žlázy vystlány epitelem, který je stratifikovaný a tlustší než normálně, jsou přítomny četné mitotické figury. Tento obraz připomíná střední až pozdní proliferativní fázi.
- U PAEC jsou žlázy také dilatované, ale jsou lemovány inaktivním epitelem, který je tenčí ve srovnání s normální proliferativní fází, často se jeví jako plochý a atrofický.

Klíčovým rysem pozorovaným ve všech vzorcích PAEC je inaktivní vzhled slabě proliferujícího, nízkého kubického epitelu, který se liší od mitoticky aktivních, vysokých cylindrických epiteliálních buněk pozorovaných po podání neoponovaných estrogenů a u endometriální hyperplazie.

EDUKAČNÍ MATERIÁLY



Obrázek 5 Q-U (výše): Tento obrázek porovnává histologické změny u PAEC se změnami způsobenými účinkem neooponovaných estrogenů a těmi, které jsou pozorovány u endometriální hyperplazie. Příklad změn u PAEC na obrázku Q ukazuje zejména rozptýlené cystické žlázy s inaktivním epitelem. U komplexní hyperplazie jsou žlázy nakupené, vystlané proliferujícím epitelem (R, S). Příklad porušené proliferace endometria (Disordered Proliferative Pattern, DPP) na obrázcích T, U ukazuje menší stupeň nakupení žlázek, proliferaci epitelu a dilataci venul. V případě DPP s větším počtem cystických žlázek a menším stupněm proliferace epitelu je obraz při menším zvětšení podobný. V těchto případech pomohou k určení správné diagnózy slabé sekretorické změny a vaskulární změny. Poskytnuto se svolením Dr. M. Glanta

Níže uvedená tabulka popisuje histologické rozdíly mezi PAEC, účinkem neooponovaných estrogenů a endometriální hyperplazií.

Tabulka 2. Histologický obraz PAEC, účinku neooponovaných estrogenů a endometriální hyperplazie

Histologický obraz	PAEC	Účinek neooponovaných estrogenů	Endometriální hyperplazie (komplexní)
Architektonika žlázek			

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

Cystická dilatace	Obvykle přítomná	Přítomná	Může chybět, být přítomna fokálně nebo difúzně
Porušená architektika (jako u DPP)	Fokální	Fokální	Difúzní
Komplexní architektika	Chybí	Fokální	Difúzní
Vybíhání žlázek do stromatu	Chybí	Může být přítomné	Přítomné
Intraluminální papilace	Chybí	Mohou být přítomné	Přítomné
Nakupení žlázek	Chybí	Fokálně přítomno (DPP)	Přítomno
Poměr žlásky/stroma	Nezměněn	Nezměněn nebo fokálně zvýšen (DPP)	Zvýšen
Žlázo­vý epi­tel			
Typ buněk	Ploché, kubické	Vysoké cylindrické	Vysoké cylindrické
Stratifikace jádra	Chybí	Přítomna	Přítomna
Mitózy	Nečetné	Obvykle četné	Četné
Vakuolizace cytoplazmy	Běžná	Neobvyklá	Neobvyklá
Sekrece do lumina	Obvykle chybí	Obvykle chybí	Může být přítomna
Velikost jádra	Malé, ovoidní	Malé nebo střední	Velké, okrouhlé
Tvar jádra	Ovoidní	Ovoidní nebo okrouhlé	Okrouhlé
Jadérka	Obvykle chybí	Obvykle přítomna	Přítomna
Atypie jader	Chybí	Chybí	Mohou být přítomny nebo mohou chybět
Skvamózní metaplazie („moruly“)	Chybí	Příležitostně	Často
Stroma			
Denzita stromatu	Kompaktní, středně buněčné	Hojné, může být silně buněčné nebo edematózní	Obvykle silně buněčné, může být řídké
Pěnité buňky	Chybí	Málo početné	Přítomny
Rozpad stromatu	Chybí	Přítomen	Přítomen
Intravaskulární fibrinové tromby	Chybí	Přítomny	Přítomny

DPP (disordered proliferative pattern) = porušená proliferace endometria, spojená se stimulačním účinkem neoponovaných estrogenů, je vystupňováním normální proliferativní fáze. Patrné jsou okrsky abnormální žlázo­vé architektiky s nepravidelným zprohýbáním a nakupením žlázek, které jsou vystlány aktivním vysokým cylindrickým epitelem.

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

Pro shlednutí snímků endometriálních biopsií s PAEC, účinkem neoponovaných estrogenů a endometriální hyperplazie (prosté a komplexní) otevřete, prosím, příložený flash disk a/nebo CD-ROM.

5. Závěr

Přímý účinek ulipristal-acetátu na endometrium vede k typickým histologickým změnám nazývaným „Změny endometria asociované s modulátory progesteronových receptorů“ neboli PAEC. Typický je histologický obraz inaktivního a slabě proliferujícího epitelu s asymetrickým stromálním a epiteliálním růstem, což vede k tvorbě cysticky dilatovaných žlázek, a se smíšenými estrogenními (mitotickými) a progestinovými (sekrečními) účinky na epitel. Tento obraz byl pozorován přibližně u 60 % pacientek léčených přípravkem Esmya® po dobu 3 měsíců. Tyto změny jsou po ukončení léčby reverzibilní. Tyto změny by neměly být zaměněny se změnami způsobenými účinkem neoponovaných estrogenů nebo s endometriální hyperplazií.

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.