



GEDEON RICHTER



ESMYA® (ulipristalacetat): Vägledning för patologer

PRM-associerade endometrieförändringar (PAEC)

Viktigt meddelande till patologer som analyserar endometriebiopsier. Esmya® (ulipristalacetat) är indicerat för intermittent behandling vid måttliga till svåra symtom från myom i livmodern hos kvinnor som ännu inte nått menopaus när myomembolisering och/eller kirurgiska behandlingsalternativ inte är lämpliga eller har misslyckats. Ulipristalacetat tillhör klassen progesteronreceptormodulatorer (PRM), även kallade selektiva progesteronreceptormodulatorer (SPRM). Behandling med PRM resulterar i en ny typ av förändringar i endometriet vilka benämns PRM-associerade endometrieförändringar (PAEC, PRM Associated Endometrial Changes). Denna vägledning för patologer är avsedd att beskriva dessa förändringar och underlätta en korrekt histopatologisk bedömning av endometriet. Produktresumén medföljer som bilaga till denna vägledning.

Denna vägledning har framtagits och validerats av Dr. Alistair Williams, University of Edinburgh, Storbritannien och Dr. Michael Glant, Medical Director at Orchard Software Corporation, Indianapolis, USA.

KONTAKTINFORMATION:

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 Information
Gedeon Richter Nordics AB
Barnhusgatan 22, 5tr111 23 Stockholm;
Sverige
E-post: medinfo.se@gedeonrichter.eu
Telefon: 08-611 24 00

Innehåll

1. Inledning	3
2. Beskrivning av PAEC observerade i fas III klinisk studie av ulipristalacetat. 5	
3. Representativa bilder av PAEC.....	6
4. Skillnader i histologiskt utseende vid PAEC, vid stimulering med enbart östrogen, och vid endometriehyperplasi.....	9
5. Konklusion	11

1. Inledning

Esmya® (ulipristalacetat) 5 mg tablett är indicerat för intermittent behandling av måttliga till svåra symtom från myom i livmodern hos kvinnor som ännu inte nått menopaus när myomembolisering och/eller kirurgiska behandlingsalternativ inte är lämpliga eller har misslyckats.

Ulipristalacetat tillhör klassen progesteronreceptormodulatorer (PRM), även kallade selektiva progesteronreceptormodulatorer (SPRM)¹, och utövar specifik effekt på progesteronkänslig vävnad som kan vara helt eller delvis agonistisk eller antagonistisk.²

Behandling med PRM resulterar i en ny typ av specifika endometrieförändringar, som benämns PRM-associerade endometrieförändringar (PRM Associated Endometrial Changes: PAEC).

Behandlingen med Esmya® består av en tablett på 5 mg som tas en gång om dagen i behandlingskuror på upp till 3 månader. Den första behandlingskuren ska påbörjas under en menstruation. Efter att en behandlingskur slutförts inväntas en spontan menstruation och nästa behandlingskur ska sedan påbörjas tidigast under den andra menstruationen.

Endometrieförändringarna går i regress efter att behandlingen avslutats. Hos vissa patienter ger Esmya® även endometrieförtjockning som syns på ultraljud och som försvinner efter att behandlingen avslutats och menstruationen återkommit.

Patologer kan komma att få bedöma hysterektomiprover från patienter som förbehandlats med Esmya®, liksom endometriebiopsier tagna i syfte att utreda orsaker till endometrieförtjockning. Det är viktigt att beskriva utseendet vid PAEC och hur denna bild skiljer sig från andra endometrieförändringar, t ex den proliferation i endometriet som kan ses efter exponering för enbart östrogen och andra former för endometriehyperplasi.

Avsikten med denna vägledning är att:

- ge information om och en detaljerad beskrivning av PAEC-förändringarna
- jämföra den specifika histologiska bilden vid PAEC med den som ses vid östrogenpåverkan och vid endometriehyperplasi, i syfte att underlätta en korrekt histopatologisk bedömning av endometriet.

SPRM utövar specifika effekter på endometriet som inte har observerats med andra läkemedel. Dessa effekter kan inkludera endometrieförtjockning och cystiska förändringar liknande cystisk hyperplasi, dock utan den för endometriehyperplasi typiska körtelproliferationen.^{3,4}

Enligt Williams *et al.*, är de viktigaste faktorerna som skiljer PAEC från proliferativt endometrium eller hyperplasi: (a) låg östrogen aktivitet; (b) övergående subnukleära vakuoler; (c) apoptos; (d) frånvaro av nedbrytning av stroma och ansamling av körtlar. Dessa förändringar tycks vara reversibla efter att behandlingen med ulipristalacetat avslutats och menstruationen återkommit⁵.

PAEC har tidigare granskats vid en workshop anordnad av US National Institute for Health

(NIH) om "Progesterone Receptor Modulators and the Endometrium" April 2006^{6,3}. Sedan dess har ytterligare erfarenhet av de morfologiska förändringarna i endometriet tillkommit.

Nyligen slutfördes två stora kontrollerade kliniska prövningar av ulipristalacetat, där man gjorde systematiska utvärderingar av endometrieförändringarna (se nedan), vilket har påtagligt ökat kunskapen om typiska SPRM-inducerade morfologiska förändringar i endometriet.

Denna vägledning innehåller:

- beskrivning av de specifika fynden vad gäller endometriets morfologi (PAEC) enligt de två stora fas-III, randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade kliniska studierna (PGL07-021 /PEARL I och PGL07-022/PEARL II), där patienter med symtomgivande myom i uterus behandlades med 5 mg eller 10 mg ulipristalacetat dagligen i tre månader.
- en sammanfattande beskrivning av skillnaderna i histopatologin vid PAEC, vid påverkan av enbart östrogen och vid endometriehyperplasi
- representativa bilder av PAEC, av effekter vid påverkan av enbart östrogen och av endometriehyperplasi (en CD-ROM eller ett USB-minne med representativa bilder med hög upplösning medföljer också som hjälpmedel)

- 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 .

2. Beskrivning av PAEC observerade i kliniska studier med ulipristalacetat

2.1 INLEDNING

PGL07-021 (PEARL I) och PGL07-022 (PEARL II) är två fas-III kliniska studier som utvärderade effektiviteten och säkerheten hos ulipristalacetat vid behandling av myom i uterus. Båda studierna var randomiserade, dubbelblinda med parallella grupper, kontrollerade gentemot placebo (PEARL I) eller mot GnRH-agonisten leuprolinacetat (PEARL II). Båda studierna inkluderade premenopausala kvinnor med kraftiga blödningar associerade med stora uterusmyom.

Endometriebiopsier utfördes före behandlingen, vid slutet av behandlingen (tre månader) och efter sex månaders uppföljning utan farmakologisk behandling (hos patienter som inte gick vidare till hysterektomi eller endometrieablation). Biopsierna utvärderades blint av tre oberoende experter på gynekologisk patologi, enligt en skattningsskala baserad på konventionella deskriptorer för endometriehistologi och kriterier för beskrivning av icke-fysiologiska förändringar associerade med PAEC. Skattningsskalan visas i tabell 1.

Reversibla icke-fysiologiska förändringar i endometriehistologin angivna som PAEC observerades hos patienter behandlade med ulipristalacetat. I fas III-studierna observerades ett sådant mönster hos cirka 60% av patienterna som behandlats med ulipristalacetat i tre månader. Dessa förändringar var reversibla efter att behandlingen upphört. Endometriet från patienter behandlade med ulipristalacetat uppvisade ett antal varierande förändringar involverande körtlar, stroma och kärl.

Tabell 1 – Skattningsskala för utvärdering av endometriebiopsier i de pivotala kliniska fas III-studierna (PEARL I och PEARL II)

Kategori	Huvud-klasser	Underklass		Ytterligare beskrivning
Adekvat prov	Adekvat prov	Nej		Ingen vävnad; endast endocervikal vävnad; tekniska problem
		Ja		
Primär diagnos	Benigt	Benigt endometrium		Atrofiskt; inaktivt; proliferativt; sekretoriskt; menstruellt; icke-fysiologiskt; övrigt (beskriv)
	Hyperplasi	EH, enkel, utan atypi		
		EH, komplex, utan atypi		
		EH, enkel, med atypi		
		EH, komplex, med atypi		
	Malign neoplasi	Endometriellt adenocarcinom		Typ, grad
Annan malign neoplasi		Typ		
Observationer	Polyper	Saknas		
		Före-ligger	Benigna	Atrofiska Funktionella
			Hyperplastiska	
			Cancerösa	
	Övriga observationer			Icke-fysiologiska epitelförändringar: • Sekretion; mitoser; apoptotiska förändringar
				Hög förekomst av cystor
				Förekomst av ovanliga kärlförändringar: • "Chicken-wire"-kapillärer; kärl med väggförtjockning; ektatiska kärl

Inom varje kategori skulle endast en underklassdiagnos användas för varje patient. I händelse av olika bedömningar mellan granskarna tillämpades konsensusregler (enligt FDA:s riktlinjer "Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms—Recommendations for Clinical Evaluation"), utom när det gällde om provet var adekvat eller ej: ett prov bedömdes som adekvat om minst en utvärderare bedömde provet som adekvat. Ytterligare deskriptorer registrerades utan behov av konsensus

2.2 DETALJERAD INFORMATION OM DET OBSERVERADE MORFOLOGISKA UTSEENDET HOS ENDOMETRIER MED ULIPRISTALACETAT

2.2.1 Körtlar i endometriet uppvisar oregelbunden arkitektur och det föreligger ofta uttalad cystisk dilatation.

Körtlarnas arkitektur varierade inom endometriet hos individerna; många patienter uppvisade spridda cystiska körtlar uppblandade med små tubulära till mer dilaterade, slingriga eller oregelbundet veckade körtlar, och ett fåtal patienter med mestadels diffust cystiska körtlar (och i sällsynta fall en cystisk körtel med en cirkumferentiell cellulär stromakrage, alltid klädd med sekretoriskt eller cilieförsett metaplastiskt epitel). Körtelansamlingar var begränsade till mikroskopiska foci, vanligen i områden med varierande körtelarkitektur.

Proverna togs huvudsakligen med hjälp av kateterbiopsi, så artefakter i form av invagination av körtlar sågs ofta. Biopsin gav ofta upphov till stromafragment klädda på båda sidor med epitel, vilket tydde på fragment från mellan två stora cystiska körtlar eller en körtel och endometrieytan ("stromapelare").

2.2.2 Körtelepitelet förefaller inaktivt med låga kubiska, ej skiktade epitelceller med låg frekvens av mitoser.

Körtelepitelet uppvisade vanligen ett inaktivt utseende, med körtlarna klädda av ett enstaka skikt celler av kubiskt eller lågt cylindriskt utseende utan stratifiering av kärnorna. Cilie-metaplasier sågs ibland, särskilt i epitel som utklädde cystiskt dilaterade körtlar.

2.2.3 Det föreligger ett icke-fysiologiskt sekretoriskt utseende, där körtlarna är hoprullade eller slingriga (liknande körtlar i sekretorisk fas), men med dåligt utvecklad sekretorisk aktivitet.

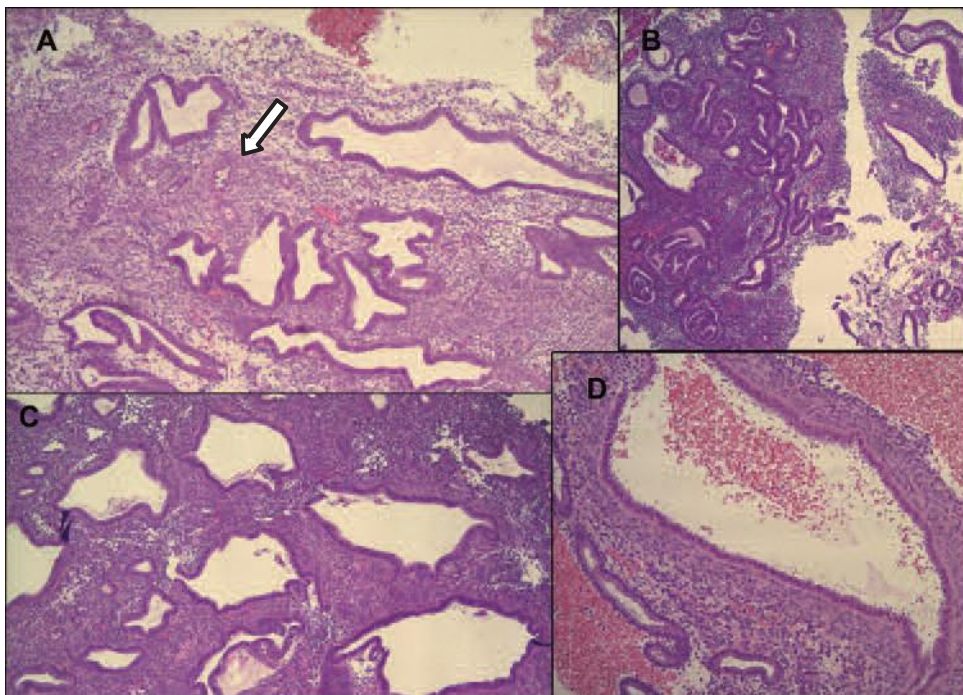
Mitotisk aktivitet kunde ofta identifieras men sågs i allmänhet på låg nivå, och apoptos kunde ses, men var sällan utbredd. Det fanns ofta tecken på icke-fysiologisk sekretorisk differentiering, med cytoplasmatisk vakuolisering av körtelepitelceller. Detta sågs ofta fokalt, och de flesta körtlarna uppvisade inte ett vakuoliserat utseende. Ytliga sekretoriska förändringar av apokrin typ sågs ofta. Lumen i körtlar med cystor innehöll ofta en vattning sekretion.

2.2.4 Körtlarna är oregelbundet utspridda i ett celltätt stroma utan predeciduala förändringar.

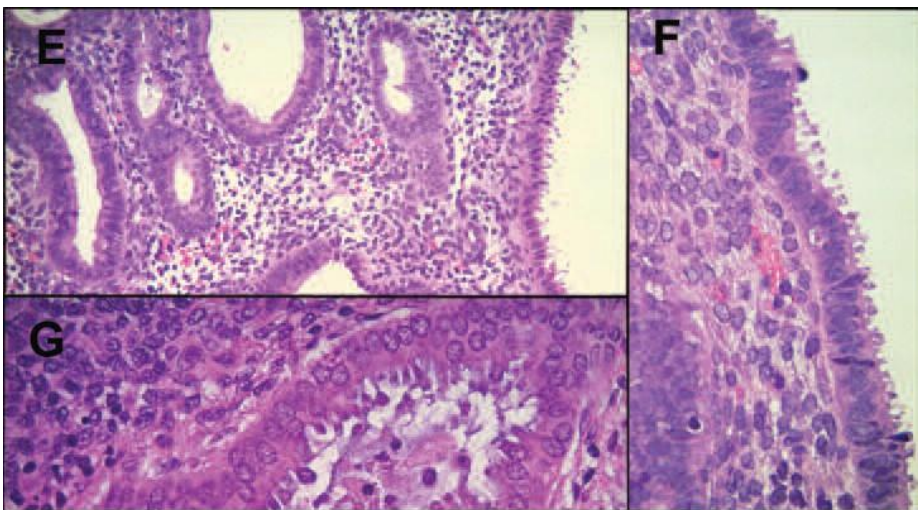
Endometriestromat var kompakt utan tecken på predeciduala förändringar och körtlarna var ofta vitt utspridda i breda kolumner av celltätt stroma. Onormala kärl sågs ofta, vanligen i form av aggregat av arterioli med förtjockade väggar innehållande glattmuskelceller; "chicken-wire"-kapillärer och ektatiska tunnväggiga kärl förekom ibland.

3. Representativa bilder av PAEC

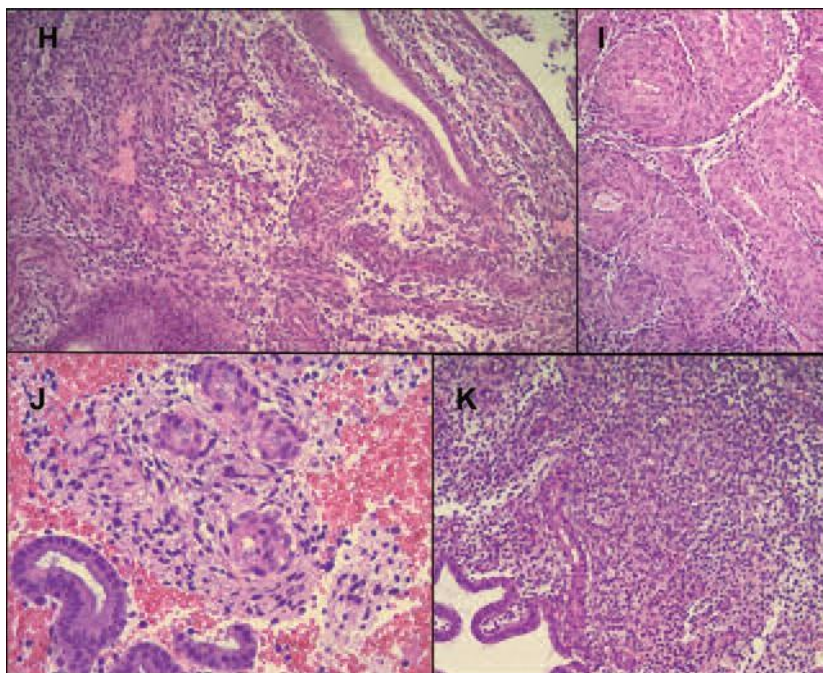
Figur 1–4: Dessa sammansatta bilder visar spektrat vid PAEC. Bland patienter med PAEC uppvisade körtlarna varierande grad av cystisk dilatation (A–D), och var klädda av lågt cylindriskt till avplanat, inaktivt till sekretoriskt epitel utan stratifiering av kärnorna eller mitoser (E–G). Fokal anhopning av körtlar (A–B) förekom med enstaka cystiska körtlar omgivna av kompakta band av stromaceller och klädda med sekretoriskt epitel (D och F). Stromat uppvisade varierande celltäthet, utan predeciduala förändringar, men uppvisade i vissa områden komplexa små kärl som ibland var tjockväggiga och i kluster (A, H–K).



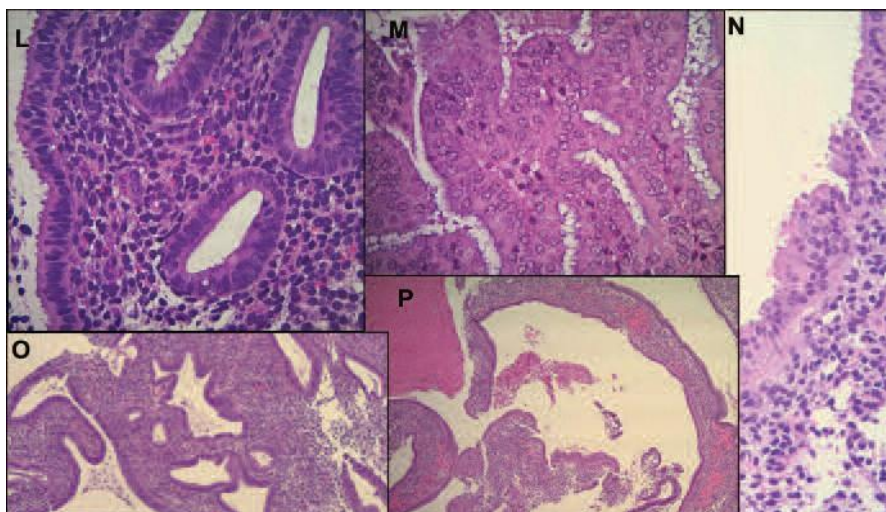
Figur 1 A-D (ovan): Cystisk dilatation (A–C), fokal körtelansamlingar (A–B), dilaterad körtel med kompakta band av stromaceller och klädda med sekretoriskt epitel (D), komplexa små, tjockväggiga kärl i kluster (A – pil) – bilderna tillhandahållna av Dr. M. Glant



Sammansatt figur 2 E–G (ovan): De flesta områdena visar ett lågt cylindriskt, inaktivt till svagt sekretoriskt epitel. Bilderna tillhandahållna av Dr. M. Glant



Sammanfattning figur 3 H–K (ovan): Denna sammansatta bild visar stromala kärlförändringar som ses vid PAEC. Ofta ses små förgrenande kluster av kapillärer till små arterioler (H, J, K) till större tjockväggiga små arterioler (I). Bilderna tillhandahållna av Dr. M. Glant



Sammanfattning figur 4 L–P (ovan): Denna sammansatta bild visar ytterligare förändringar som ses vid PAEC. Epitelet är inaktivt till svagt proliferativt (få mitoser och apoptos, L) och uppvisar ibland cilieförande metaplasier (N) eller ovanliga sekretoriska förändringar (M). I vissa områden är körtlarna vikta eller stjärnformade och i vissa fall visar biopsin stromapelare klädda på båda sidor med epitel, vilket är tecken på stora cystiska körtlar (O, P). Bilderna tillhandahållna av Dr. M. Glant

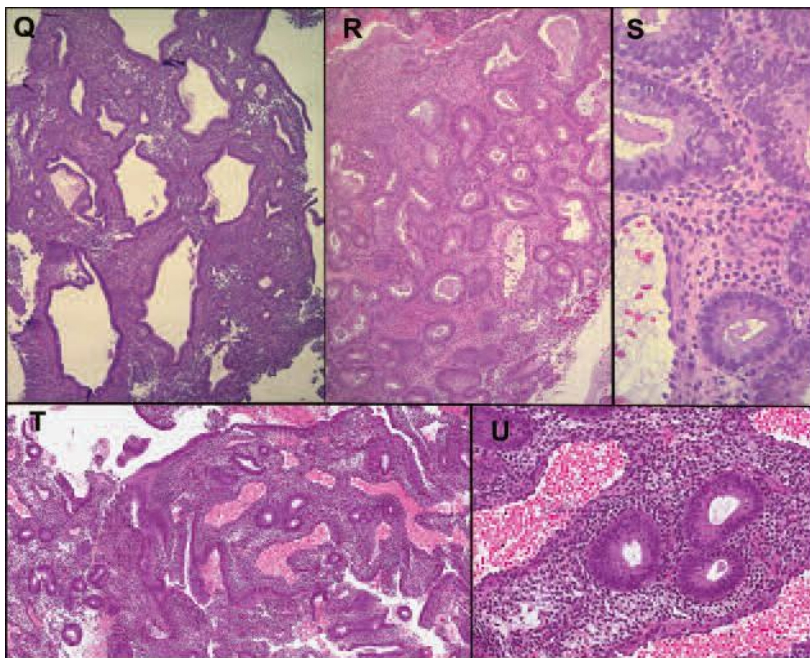
Se USB-stickan och/eller CD-ROM-skivan för bilder med hög upplösning av prover från endometriebiopsier.

4. Skillnader i histologiskt utseende vid PAEC, vid stimulering med enbart östrogen, och vid endometriehyperplasi.

En patolog som inte känner till PAEC kan initialt överväga diagnosen effekt av exponering för enbart östrogen eller endometriehyperplasi, eftersom cystisk dilatation av körtlar och oregelbunden arkitektur kan ses vid dessa tillstånd. De dilaterade körtlarnas utseende skiljer sig mellan PAEC och endometriehyperplasi.

- Vid hyperplasi är de dilaterade körtlarna klädda med epitel som är stratifierat och tjockare än normalt, med frekventa mitoser och utseende liknande mitt- till sen proliferativ fas.
- Vid PAEC är körtlarna också dilaterade, men klädda med ett inaktivt epitel som är tunnare än det som ses vid normal proliferativ fas och ofta ser avplanat och atrofiskt ut.

Det viktigaste kännetecknet som ses i alla PAEC-prover är det inaktiva utseendet hos det svagt prolifererande låga kubiska epitelet, som skiljer sig avsevärt från det mitotiskt aktiva, höga cylinderepitelet som ses vid stimulering med enbart östrogen och endometriehyperplasi.



Sammansatt figur 5 Q–U (ovan): Denna sammansatta bild jämför förändringar som ses vid PAEC med de som ses vid påverkan av enbart östrogen och vid hyperplasi. PAEC-exemplet här (Q) uppvisar huvudsakligen spridda cystiska körtlar med inaktivt epitel och den komplexa hyperplasin uppvisar mycket tät förekomst av körtlar med proliferativt epitel (R,S). Exemplet på oordnat proliferativt mönster (DPP, disordered proliferative pattern) (T, U) visar mindre tät förekomst med dilaterade venuler och proliferativt epitel. Vid fall av DPP med mer cystiska körtlar och mindre proliferativt epitel liknar mönstren varandra vid låg förstoring. I sådana fall bidrar de svaga sekretoriska förändringarna och kärlförändringarna till korrekt diagnos. Bilderna tillhandahållna av Dr. M. Glant

I nedanstående tabell beskrivs histologiska skillnader mellan PAEC, påverkan av enbart östrogen och endometriehyperplasi.

Tabell 2. Histologiskt utseende vid PAEC, vid påverkan av enbart östrogen och vid endometriehyperplasi

Histologiskt utseende	PAEC	Påverkan av enbart östrogen	Endometriehyperplasi (komplex)
Körtelarkitektur			
• Cystisk dilatation	Föreligger vanligen	Föreligger	Kan saknas, vara fokal eller utbredd
• Oordnad arkitektur (som vid DPP*)	Fokalt	Fokalt	Diffus
• Komplex arkitektur	Saknas	Fokalt	Diffus
• Invasion i stromat	Saknas	Kan föreligga	Föreligger
• Papiller in i lumen	Saknas	Kan föreligga	Föreligger
• Tätt liggande körtlar	Saknas	Föreligger fokalt (DPP*)	Föreligger
• Förhållande körtlar/stroma	Oförändrat	Oförändrat eller ökat fokalt (DPP*)	Ökat
Körtelepitel			
• Celltyp	Platt kubiskt epitel	Högt cylinderepitel	Högt cylinderepitel
• Stratifiering av kärnor	Saknas	Föreligger	Föreligger
• Mitoser	Sällan	Vanligen frekventa	Frekventa
• Cytoplasmatisk vakuolisering	Vanlig	Ovanlig	Ovanlig
• Sekretion i lumen	Saknas vanligen	Saknas vanligen	Kan föreligga
• Kärnornas storlek	Små, ovala	Små eller medelstora	Stora, runda
• Kärnornas form	Ovala	Ovala eller runda	Runda
• Nukleoler	Saknas vanligen	Föreligger vanligen	Föreligger
• Kärnatypier	Saknas	Saknas	Kan föreligga eller saknas
• Skvamös metaplasi ("morules")	Saknas	Ibland	Vanlig
Stroma			
• Stromatäthet	Kompakt, måttligt celltätt	Rikligt, kan vara mycket celltätt eller ödematöst	Vanligen mycket celltätt, kan vara sparsamt förekommande
• Skumceller	Saknas	Förekommer sällan	Föreligger
• Nedbrytning av stroma	Saknas	Föreligger	Föreligger
• Intravaskulära fibrintromber	Saknas	Föreligger	Föreligger

*DPP = oordnat proliferativt mönster (disordered proliferative pattern), associerat med stimulering med enbart östrogen, är en utökning av den normala proliferativa fasen i vilken foci med onormal körtelarkitektur, med oregelbunden viking av körtlar och tätt liggande körtlar ses, med aktiva epitelceller med utseende som vid högt cylinderepitel.

Se USB-stickan och/eller CD-ROM-skivan för bilder med hög upplösning, av prover från endometriebiopsier på PAEC, påverkan av enbart östrogen och endometriehyperplasi (enkel och komplex).

5. Konklusion

Den direkta påverkan på endometriet resulterar i klassspecifika histologiska förändringar som kallas ”Progesteronreceptormodulator-associerade endometrieförändringar” eller PAEC (Progesterone receptor modulator Associated Endometrial Changes). Histologiskt ses vanligen ett inaktivt och svagt prolifererande epitel, associerat med asymmetrisk stromal och epitelial tillväxt, resulterande i prominenta, cystiskt dilaterade körtlar med inblandning av östrogen- (mitotiska) och progesteron- (sekretoriska) effekter på epitelet. Ett sådant mönster har observerats hos cirka 60 % av patienterna som behandlats med ulipristalacetat i tre månader. Förändringarna är reversibla efter att behandlingen upphört. Dessa förändringar ska inte förväxlas med effekter av påverkan av enbart östrogen eller med endometriehyperplasi.

the 1990s, the incidence of *S. flexneri* has increased in the United Kingdom [10]. In the United States, *S. flexneri* has been reported as the most common serotype in children with acute bacterial dysentery [11]. In the United Kingdom, *S. flexneri* has been reported as the most common serotype in children with acute bacterial dysentery [12].

There is a paucity of data on the epidemiology of *S. flexneri* in the United Kingdom. In the 1980s, *S. flexneri* was the most common serotype isolated from children with acute bacterial dysentery in the United Kingdom [13]. In the 1990s, *S. flexneri* was the most common serotype isolated from children with acute bacterial dysentery in the United Kingdom [14].

The purpose of this study was to determine the prevalence of *S. flexneri* in children with acute bacterial dysentery in the United Kingdom. The study was conducted in the United Kingdom, where *S. flexneri* is the most common serotype isolated from children with acute bacterial dysentery [13, 14].

The study was conducted in the United Kingdom, where *S. flexneri* is the most common serotype isolated from children with acute bacterial dysentery [13, 14]. The study was conducted in the United Kingdom, where *S. flexneri* is the most common serotype isolated from children with acute bacterial dysentery [13, 14].

The study was conducted in the United Kingdom, where *S. flexneri* is the most common serotype isolated from children with acute bacterial dysentery [13, 14]. The study was conducted in the United Kingdom, where *S. flexneri* is the most common serotype isolated from children with acute bacterial dysentery [13, 14].

The study was conducted in the United Kingdom, where *S. flexneri* is the most common serotype isolated from children with acute bacterial dysentery [13, 14]. The study was conducted in the United Kingdom, where *S. flexneri* is the most common serotype isolated from children with acute bacterial dysentery [13, 14].

The study was conducted in the United Kingdom, where *S. flexneri* is the most common serotype isolated from children with acute bacterial dysentery [13, 14]. The study was conducted in the United Kingdom, where *S. flexneri* is the most common serotype isolated from children with acute bacterial dysentery [13, 14].

The study was conducted in the United Kingdom, where *S. flexneri* is the most common serotype isolated from children with acute bacterial dysentery [13, 14]. The study was conducted in the United Kingdom, where *S. flexneri* is the most common serotype isolated from children with acute bacterial dysentery [13, 14].

The study was conducted in the United Kingdom, where *S. flexneri* is the most common serotype isolated from children with acute bacterial dysentery [13, 14]. The study was conducted in the United Kingdom, where *S. flexneri* is the most common serotype isolated from children with acute bacterial dysentery [13, 14].