

Vodič za patologe za lijek Esmya (ulipristalacetat) Promjene endometrija povezane s primjenom modulatora progesteronskih receptora (PRM) (PAEC)

Ovaj Vodič za patologe predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Esmya u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka Esmya. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/ Mjere minimizacije rizika.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

- Cilj ovog vodiča je informirati vas o specifičnim promjenama endometrija uzrokovanim primjenom ulipristalacetata.
- Liječenje modulatorima progesteronskih receptora rezultira klasno specifičnim promjenama koje predstavljaju novu vrstu promjene endometrija opisanu pod nazivom promjene endometrija povezane s modulatorima progesteronskih receptora (PAEC). Promjene su reverzibilne nakon što se liječenje zaustavi.
- U vodiču ćete naći opis karakteristika PAEC-a i usporedbu s histološkim promjenama opaženima kod proliferativne reakcije endometrija na neometano izlaganje estrogenu i hiperplaziju endometrija kako bi se olakšala odgovarajuća histopatološka procjena endometrija u vašoj kliničkoj praksi.
- U pravilu kod PAEC-a, histološki izgled je neaktivan i slabo proliferirajući epitel povezan s asimetrijom stromalnog i epitelnog rasta koji rezultira upadljivo cistično proširenim žlijezdama s primjesom estrogenskih (mitotički) i progesteronskih (sekretorni) epitelnih utjecaja.
- Ključne osobine po kojima se PAEC razlikuje od proliferativnog endometrija ili hiperplazije su:
 - mala mitotična aktivnost;
 - abortivne subnuklearne vakuole;
 - apoptoza;
 - izostanak stromalne razgradnje i zbijenost žlijezda.
- U nekih bolesnica lijek ulipristalacetat uzrokuje i zadebljanje endometrija koje se može otkriti ultrazvučnim pregledom zdjelice te to zadebljanje nestaje nakon što se liječenje zaustavi i ponovno se uspostavi menstruacija.
- Uz vodič ćete dobiti i pripadajući CD ROM sa slikama uzoraka bioptata endometrija s PAEC-om, neometanim estrogenskim utjecajem i hiperplazijom endometrija.

Sadržaj

<i>1. Uvod</i>	<i>3</i>
<i>2. Opis promjena endometrija povezanih s modulatorima progesteronskih receptora (PAEC) uočenih u fazi III kliničkog programa za ulipristalacetat</i>	<i>4</i>
<i>3. Reprezentativne slike promjena endometrija povezanih s modulatorima progesteronskih receptora (PAEC).....</i>	<i>5</i>
<i>4. Razlike u histološkim osobinama PAEC-a, neometanog estrogenskog utjecaja i hiperplazije endometrija.</i>	<i>8</i>
<i>5. Zaključak</i>	<i>10</i>

1. Uvod

Lijek Esmya 5 mg tablete (ulipristalacetat) je indiciran za jedan terapijski ciklus liječenja umjerenih do teških simptoma fibroida maternice prije operativnog zahvata u odraslih žena reproduktivne dobi. Ulipristalacetat je indiciran za intermitentno liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice u odraslih žena reproduktivne dobi koje nisu pogodne za operativni zahvat.

Ulipristalacetat je lijek iz klase modulatora progesteronskih receptora (PRMs), poznatih i kao selektivni modulatori progesteronskih receptora (engl. *Selective Progesterone Receptor Modulator*, SPRMs)¹ koji imaju specifične utjecaje na tkiva koja reagiraju na progesteron proizvodeći naknadni učinak koji može biti u potpunosti ili djelomično agonističan ili antagonističan².

Liječenje se sastoji od jedne tablete od 5 mg koja se uzima kroz usta jednom dnevno za cikluse liječenja u trajanju do najviše 3 mjeseca. Liječenje treba početi tek kada nastupi menstruacija: prvi ciklus liječenja treba početi tijekom prvog tjedna menstruacije, a ponovne cikluse liječenje treba početi najranije tijekom prvog tjedna druge menstruacije koja nastupi nakon završetka prethodnog ciklusa liječenja.

Liječenje modulatorima progesteronskih receptora rezultira klasno specifičnim promjenama koje predstavljaju novu vrstu promjene endometrija opisanu pod nazivom *promjene endometrija povezane s modulatorima progesteronskih receptora* (PAEC). Promjene su reverzibilne nakon što se liječenje zaustavi.

U nekih bolesnica lijek Esmya uzrokuje i zadebljanje endometrija koje se može otkriti ultrazvučnim pregledom zdjelice te to zadebljanje nestaje nakon što se liječenje zaustavi i ponovno se uspostavi menstruacija.

U budućoj praksi patolozi bi mogli dobivati uzorke histerektomije od bolesnica koje su prethodno liječene lijekom Esmya kao i bioptate endometrija (prije i poslije kirurškog zahvata) koje su uzeli kliničari kako bi ispitali moguće uzroke zadebljanja endometrija. Važno je opisati osobine PAEC-a te kako se one razlikuju od drugih promjena u endometriju uključujući proliferativnu reakciju endometrija na neometano izlaganje estrogenu i oblike hiperplazije endometrija.

Prema Williams et al., ključne osobine po kojima se PAEC razlikuje od proliferativnog endometrija ili hiperplazije su:

- a. mala mitotična aktivnost;
- b. abortivne subnuklearne vakuole
- c. apoptoza;
- d. izostanak stromalne razgradnje i zbijenost žlijezda.

Uočeno je da su te promjene reverzibilne kada se zaustavi liječenje ulipristalacetatom te nakon ponovne uspostave menstrualnog ciklusa³.

¹Chabbert-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.

²Chwalisz 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.

³Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial Morphology After Treatment of Uterine Fibroids With the Selective Progesterone Receptor Modulator, Ulipristalacetate. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31(6):556-69.

2. Opis promjena endometrija povezanih s modulatorima progesteronskih receptora (PAEC) uočenih u fazi III kliničkog programa za ulipristalacetat

Dva randomizirana, dvostruko-slijepa, kontrolirana ispitivanja s paralelnim skupinama za usporedbu s placebom (PEARL I) ili GnRH agonistom, leuprolin acetatom (PEARL II) ispitivala su učinkovitost i sigurnost primjene ulipristalacetata u žena u predmenopauzi koje su imale prekomjerno maternično krvarenje povezano s povećanim miomima maternice.

Biopati endometrija uzeti su prije liječenja, na kraju liječenja (3 mjeseca) i nakon 6 mjeseci praćenja bez farmakološkog liječenja (u bolesnica koje nisu išle dalje na histerektomiju ili kojima nije odstranjen endometrij). Biopate su procijenili 3 nezavisna stručna ginekologa kojima su predloženi maskirani podaci u skladu s ljestvicom za ocjenjivanje koja je utemeljena na uobičajenim opisima histologije endometrija kao i kriterijima za opis nefizioloških promjena povezanih s PAEC-om.

Reverzibilne nefiziološke promjene u histologiji endometrija označene kao PAEC uočene su u bolesnica koje su liječene ulipristalacetatom. U ispitivanjima faze III, takav je obrazac uočen u otprilike 60% bolesnica liječenih lijekom Esmya tijekom 3 mjeseca. Na endometriju liječenom ulipristalacetatom uočeno je mnoštvo promjena koje su uključivale žlijezde, strome i krvne žile.

2.1. DETALJI MORFOLOŠKOG IZGLEDA ENDOMETRIJA UOČENI S ULIPRISTALACETATOM

- **Endometrijske žlijezde pokazuju strukturalne nepravilnosti i često je prisutna opsežna cistična dilatacija.**

Struktura žlijezda varirala je unutar endometrija svake pojedine osobe pri čemu su u mnogih ispitanica bile prisutne raspršene cistične žlijezde izmiješane s malim tubularnim do više proširenim, zavojitim ili nepravilno savijenim žlijezdama, a nekoliko je ispitanica imalo uglavnom difuzno cistične žlijezde (i rijetko se događalo da je cistična žlijezda okružena staničnim stromalnim obručem uvijek obložena sekretornim ili cilijarnim metaplastičnim epitelom). Zbijenost žlijezda bila je ograničena na mikroskopska žarišta, u pravilu u područjima varijabilne strukture žlijezda. Uzorci su poglavito uzimani kateterskom biopsijom tako da je bilo uobičajeno vidjeti artefaktualne intususcepcije žlijezda. Uslijed prekida biopsije često su nastajali fragmenti stroma obloženi na obje strane epitelom što ukazuje na fragmente koji potječu između dvije velike cistične žlijezde ili jedne žlijezde i površine endometrija (stromalni stupići).

- **Žljezdani epitel doima se kao neaktivan s malim kubičnim, nestratificiranim epitelnim stanicama s rijetkim mitozama.**

Žljezdani epitel obično je imao neaktivan izgled, pri čemu su žlijezde bile obložene jednim slojem stanica kubičnog ili stupčastog izgleda bez stratifikacije jezgre. Ponekad je moguće uočiti cilijarnu metaplaziju, posebice u području epitelne obloge cistično raširenih žlijezda.

- **Prisutan je nefiziološki sekretorni izgled u kojemu su žlijezde spiralne ili zavojite (podsjećaju na one iz sekretorne faze), ali s nedovoljno razvijenom sekretornom aktivnošću.**

Često je bilo moguće identificirati mitotičnu aktivnost, ali općenito je bila prisutna na niskoj razini i moguće je bilo uočiti apoptozu, ali je rijetko bila rasprostranjena. Često je postojao dokaz nefiziološke sekretorne diferencijacije, s vakuoliziranjem citoplazme žljezdanih epitelnih stanica. To je često bilo prisutno u žarištima, s tim da je većina žlijezda imala nevakulizirani izgled. Često su bile prisutne površinske sekretorne promjene apokrinog tipa. Lumeni žlijezda uključujući ciste često su sadržavali vodenastu izlučevinu.

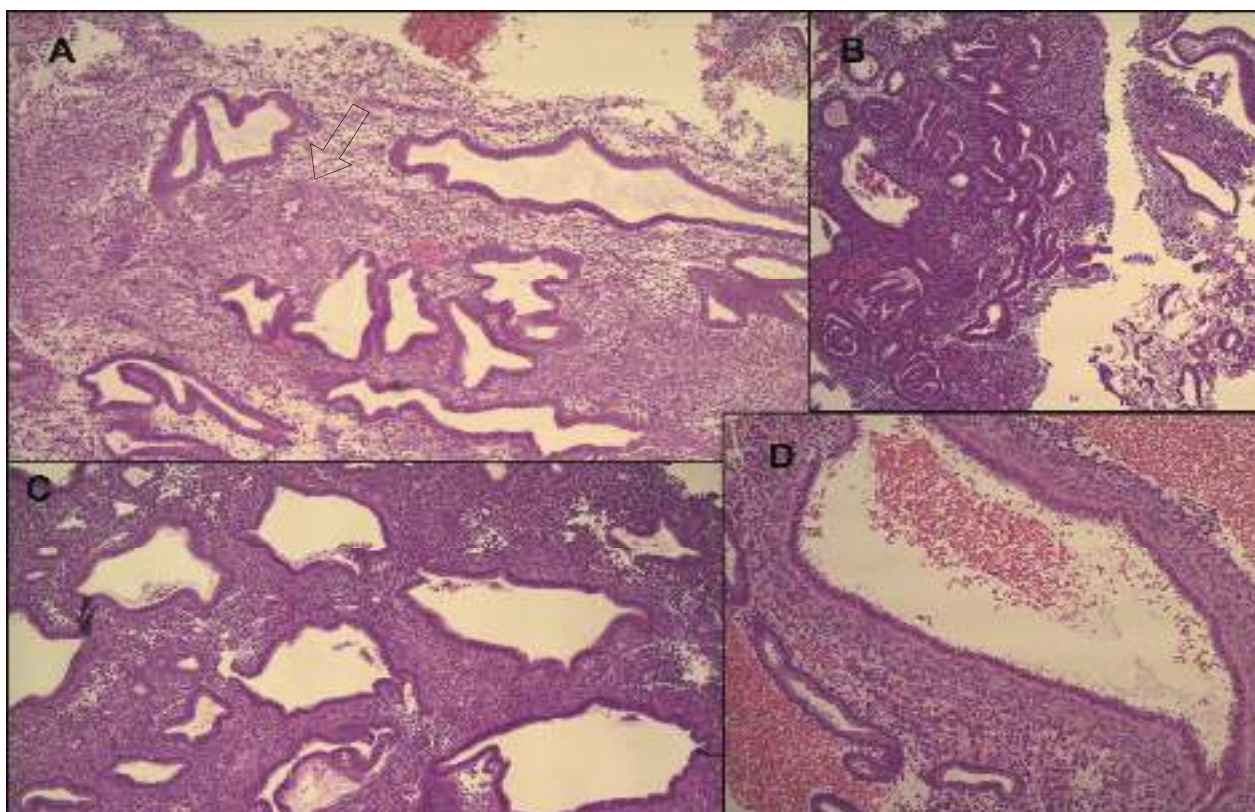
- **Žlijezde su nepravilno raspršene kroz gusto staničnu stromu bez pred-decidualne promjene.**

Endometrijska stroma je bila kompaktna bez naznaka pred-decidualne promjene, a žlijezde su često bile jako raspršene u širokim stupcima stanične strome. Često su se mogle vidjeti nenormalne krvne žile (vaskulatura), obično su imale oblik nagomilanih arterijskih krvnih žila sa zadebljanim stjenkama koje su sadržavale glatke mišićne stanice; “kapilare heksagonalnog rasporeda” te su povremeno bile prisutne i uvećane krvne žile istanjenih stjenki.

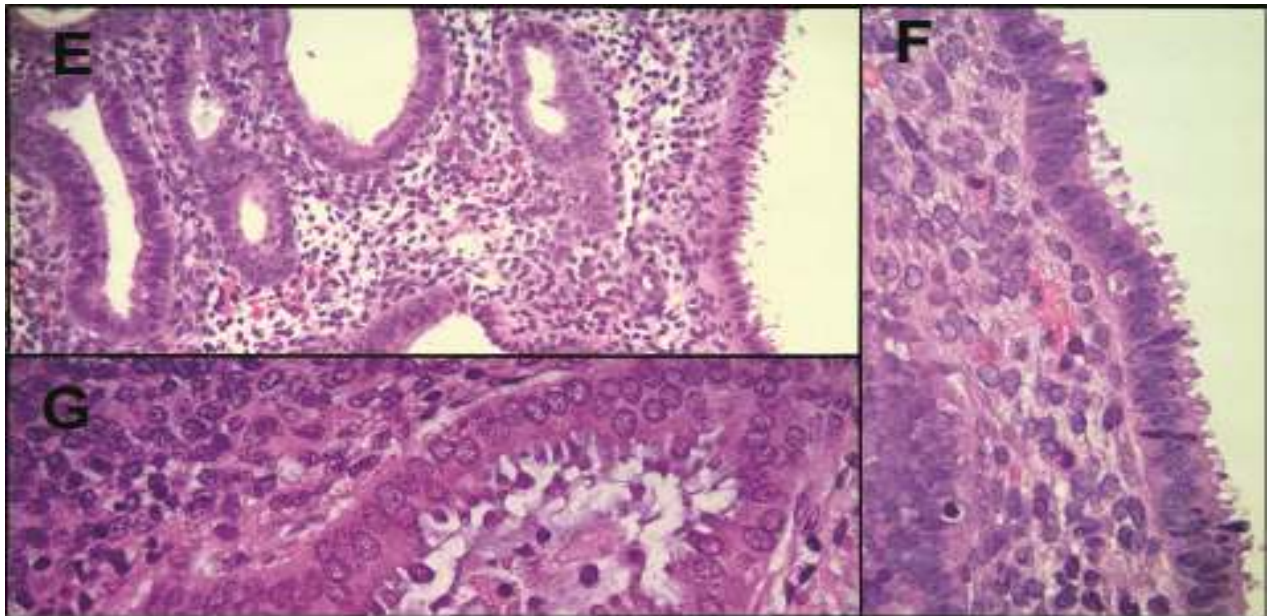
3. Reprezentativne slike promjena endometrija povezanih s modulatorima progesteronskih receptora (PAEC)

Slike 1-4: Ova kombinacija prikazuje spektar ili PAEC. U ispitanica s ovim stanjem žlijezde su imale varijabilne razine cistične dilatacije (A-D) te su bile obložene malim stupčastim ili spljoštenim neaktivnim do sekretornim epitelom s izostankom stratifikacije ili mitozama jezgre (E-G). Žarišna zbijenost žlijezda (A-B) bila je prisutna s povremenim cističnim žlijezdama okruženim stromalnim stanicama kompaktnog protoka te obložena sekretornim epitelom (D i F). Stroma je imala varijabilnu staničnost, bez pred-decidualne promjene, ali u nekim područjima je imala složene male krvne žile koje su ponekad imale zadebljane stjenke i nalazile se u skupinama (A, H-K).

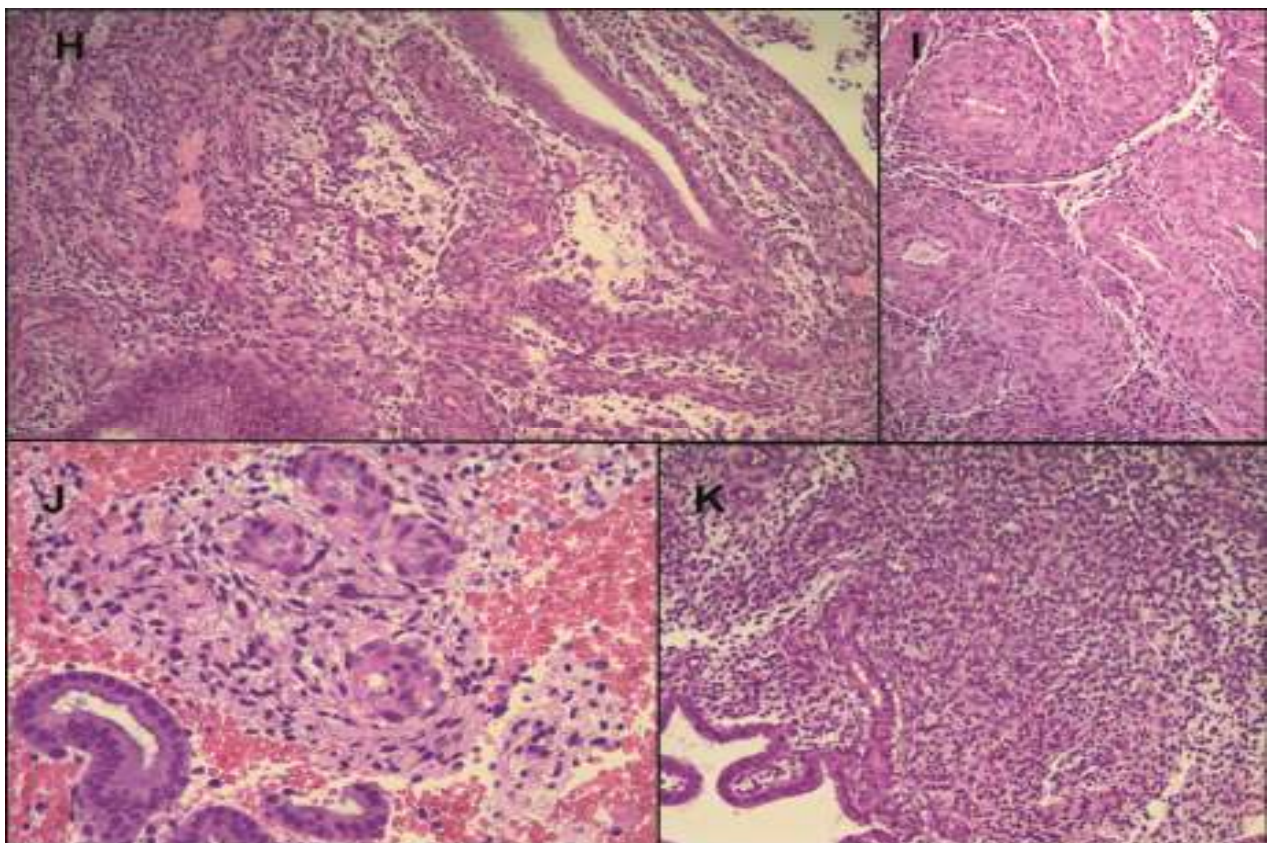
Molimo proučite sadržaj CD-ROM-a sa slikama uzoraka biopтата endometrija u velikoj razlučivosti.



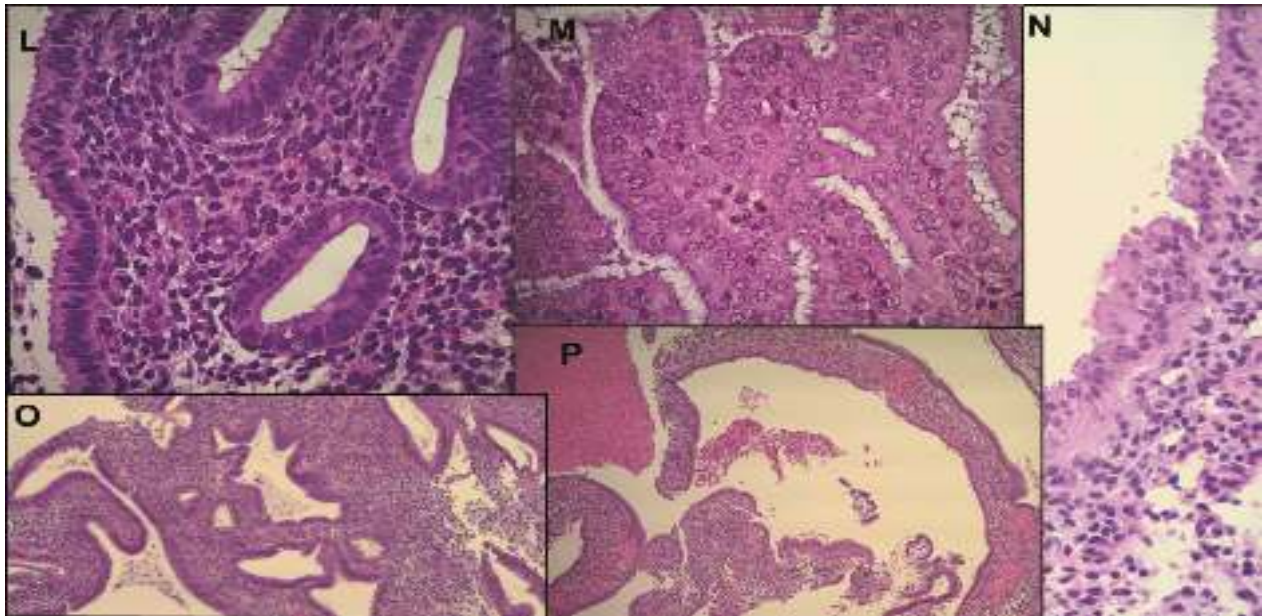
Slika 1 A-D (iznad): Cistična dilatacija (A-C), žarišna zbijenost žlijezda (A-B), raširena žlijezda sa stromalnim stanicama kompaktnog protoka te obložena sekretornim epitelom (D), složene male krvne žile sa zadebljanim stjenkama i u skupinama (A- strelica) - prikaz omogućen zahvaljujući ljubaznosti dr. M. Glanta.



Kombinirana slika 2 E-G (iznad): U većini područja nalazi se niski stupčasti neaktivni do slabo sekretorni epitel. Prikaz omogućen zahvaljujući ljubaznosti dr. M. Glanta



Kombinirana slika 3 H-K (iznad): Ovdje su prikazane stromalne vaskularne promjene uočene u PAEC-u. Često je bilo moguće vidjeti male razgranate skupine kapilara te male arteriole (H, J, K) do većih malih arteriola sa zadebljanom stjenkom (I). Prikaz omogućen zahvaljujući ljubaznosti dr. M. Glanta



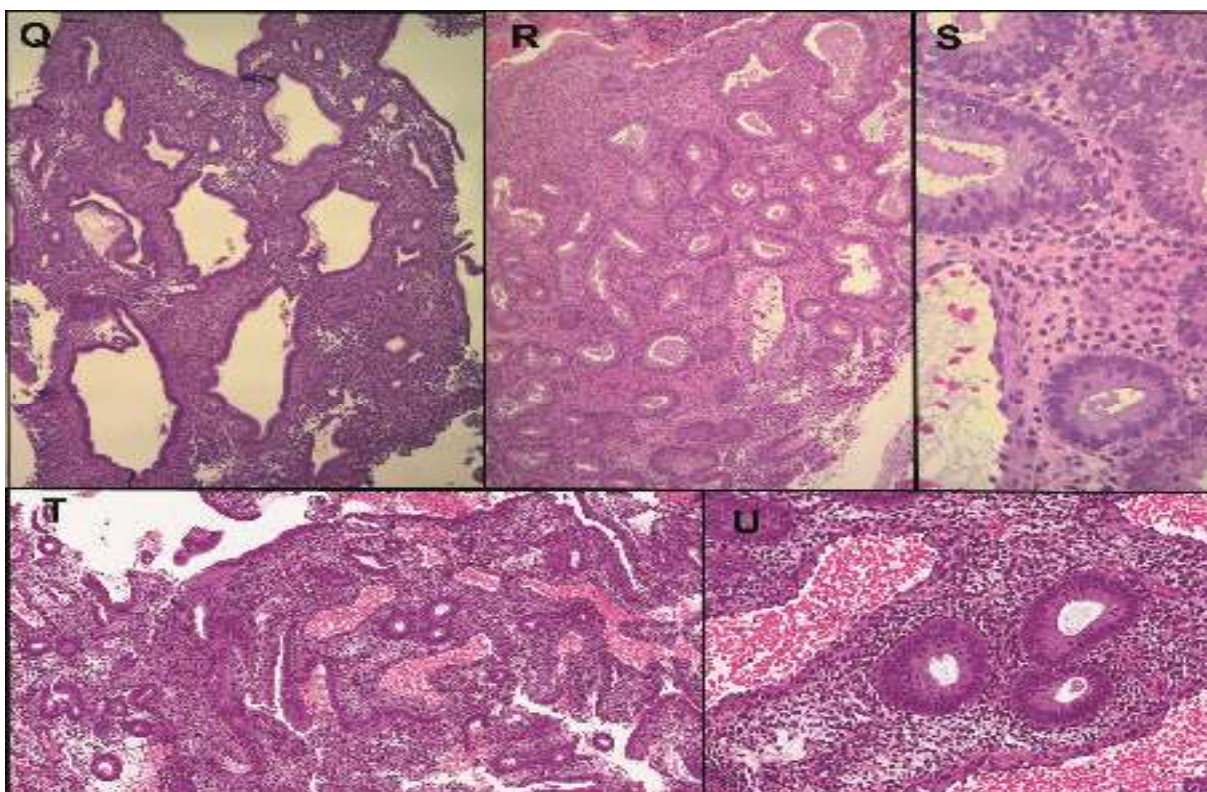
Kombinirana slika 4 L-P (iznad): Ovdje su prikazane daljnje promjene uočene u PAEC-u. Epitel je neaktivan do slabo proliferativan (nekoliko mitozu i apoptozu, L) i ponekad ima cilijarnu metaplaziju (N) ili neobične sekretorne promjene (M). U nekim područjima žlijezde su presavijene ili zvjezdolike, a u nekim slučajevima prekinuta biopsija pokazuje stromalne stupce obložene na obje strane epitelom, što ukazuje na velike cistične žlijezde (O, P). Prikaz omogućen zahvaljujući ljubaznosti dr. M. Glanta

4. Razlike u histološkim osobinama PAEC-a, neometanog estrogenskog utjecaja i hiperplazije endometrija.

Patolog koji nije upućen u PAEC prvotno može uzeti u obzir dijagnozu neometanog estrogenskog utjecaja ili hiperplazije endometrija, jer se cistična glandularna dilatacija i strukturalne nepravilnosti mogu pojaviti u tim stanjima. Proces glandularne dilatacije različit je kod PAEC-a i kod hiperplazije endometrija.

- u hiperplaziji proširene žlijezde su obložene epitelom koji je stratificiran i deblji od normalnog, često s mitotičkim izgledom koji podsjeća na izgled središnje do kasne proliferativne faze.
- u PAEC-u žlijezde su također raširene, ali su obložene neaktivnim epitelom koji je tanji od onog u normalnoj proliferativnoj fazi i često izgleda spljošteno i atrofično.

Ključna osobina uočena u svim uzorcima PAEC-a je neaktivan izgled slabo proliferiranih niskih kubičnih epitela, prilično različit od mitotično aktivnih, visokih, stupčastih, epitelnih stanica koje su uočene u neometanoj estrogenskoj stimulaciji i hiperplaziji endometrija.



Kombinirana slika 5 Q-U (iznad): Ovdje su promjene uočene u PAEC-u uspoređene s neometanim estrogenskim utjecajem i hiperplazijom. Ovaj primjer PAEC-a (Q) ima uglavnom raspršene cistične žlijezde s neaktivnim epitelom, a složena hiperplazija ima vrlo zbijene žlijezde s proliferativnim epitelom (R, S). U primjeru neuređenog proliferativnog obrasca (engl. disordered proliferative pattern, DPP) (T, U) prisutna je manja zbijenost s proširenim venulama i proliferativnim epitelom. U slučajevima neuređenog proliferativnog obrasca s više cističnih žlijezda i manje proliferativnog epitela, obrasci niske snage su slični. U takvim slučajevima slabe sekretorne promjene i vaskularne promjene pomoći će u pravilnom uspostavljanju dijagnoze. Prikaz omogućen zahvaljujući ljubaznosti dr. M. Glanta

U tablici br. 1 opisane su histološke razlike između PAEC-a, neometanog estrogenskog utjecaja i hiperplazije endometrija.

Tablica 1. Histološke osobine PAEC-a, neometanog estrogenskog utjecaja i hiperplazije endometrija.

Histološka osobina	PAEC	Neometani estrogenski utjecaj	Hiperplazija endometrija (složena)
Struktura žlijezde			
• Cistična dilatacija	Obično prisutna	Prisutna	Može izostati, biti žarišna ili proširena
• Poremećena struktura (kao u DPP*)	Žarišna	Žarišna	Difuzna
• Složena struktura	Izostala	Žarišna	Difuzna
• Pupanje u stromi	Izostalo	Može biti prisutno	Prisutno
• Papilacija u lumen	Izostala	Može biti prisutna	Prisutna
• Zbijenost žlijezda	Izostala	Žarišno prisutna (DPP*)	Prisutna
• Omjer žlijezda – stroma	Nepromijenjen	Nepromijenjen ili žarišno povećan (DPP*)	Povećan
Žljezdani epitel			
• Vrsta stanice	Ravna kubična	Visoka stupčasta	Visoka stupčasta
• Stratifikacija jezgre	Izostala	Prisutna	Prisutna
• Mitoze	Rijetke	Obično česte	Česte
• Vakuoliziranje citoplazme	Uobičajeno	Neuobičajeno	Neuobičajeno
• Izlučivanje u lumen	Obično izostaje	Obično izostaje	Može biti prisutno
• Veličina jezgre	Mala, jajolika	Mala ili srednja	Velika, zaobljena
• Oblik jezgre	Jajolik	Jajolik ili zaobljen	Zaobljen
• Nukleoli	Obično izostali	Obično prisutni	Prisutni
• Atipija jezgre	Izostala	Izostala	Može biti prisutna ili izostati
• Skvamozna metaplazija („morule”)	Izostala	Rijetka	Česta
Stroma			
• Gustoća stroma	Kompaktna, umjereno stanična	Obilata, može biti gusto stanična ili edemična	Obično gusto stanična, može biti prorijeđena
• Pjenaste stanice	Izostale	Rijetke	Prisutne
• Stromalna razgradnja	Izostala	Prisutna	Prisutna
• Intravaskularni fibrinski trombi	Izostali	Prisutni	Prisutni

*DPP = neuređeni proliferativni obrazac, povezan s neometanom estrogenskom stimulacijom je krajnost normalne proliferativne faze u kojoj su uočena žarišta nenormalne strukture žlijezde, s nepravilno savijenim žlijezdama i zbijanjem susjednih žlijezda, s aktivnim epitelnim stanicama visokog stupčastog izgleda.

Molimo proučite sadržaj CD-ROM-a kako biste pregledali slike visoke razlučivosti primjeraka bioptata endometrija s PAEC-om, neometanim estrogenskim utjecajem i hiperplazijom endometrija (jednostavne i složene).

5. Zaključak

Izravno djelovanje na endometriju rezultira klasno specifičnim promjenama u histologiji koje se nazivaju “Promjene endometrija povezane s modulatorima progesteronskih receptora” ili PAEC. U pravilu, histološki izgled je neaktivan i slabo proliferirajući epitel povezan s asimetrijom stromalnog i epitelnog rasta koji rezultira upadljivo cistično proširenim žlijezdama s primjesom estrogenskih (mitotički) i progesteronskih (sekretorni) epitelnih utjecaja. Takav obrazac je uočen u otprilike 60% bolesnica liječenih lijekom Esmya tijekom 3 mjeseca. Te promjene su bile reverzibilne nakon prestanka liječenja. Te promjene ne smiju se zamijeniti s neometanim estrogenskim utjecajem ili hiperplazijom endometrija.

Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

Za ostale informacije te ukoliko su Vam potrebne dodatne kopije papirnatih materijala možete se obratiti na:

Gedeon Richter Croatia d.o.o.

Radnička cesta 80, 10000 Zagreb, Hrvatska

Tel: + 385 (1) 5625 728

E-mail: drugsafety.hr@gedeonrichter.eu

medinfo.hr@gedeonrichter.eu

