

poimenovanje nekoliko zavajajoče (nakazuje namreč popoln odgovor, kar bi za mnoge pomenilo, da levkemije sploh ni več), raje preprosto uporabljamo kratice, ki ponazarjajo te različne ravni (MR4, MR4,5).

10. Kaj lahko vpliva na vrednost mojega PCR?

Vrednost PCR na splošno kaže bolnikov odziv na zdravljenje; včasih opazimo nekaj spremenljivosti pri upadanju levkemičnega bremena in nekoliko spremenljivosti pri samem testu. Ta je zelo občutljiv, zato lahko pri istem bolniku izmerimo različne rezultate, če opravita test dva različna laboratorija. Velika težava je tudi v tem, da vsi laboratoriji ne uporabljajo iste merilne lestvice, tako da lahko za popolnoma enako stopnjo odgovora na zdravljenje levkemije dobimo v dveh različnih laboratorijih različne rezultate. Zato si močno prizadevamo, da bi standardizirali rezultate PCR in za vsa poročila uporabljali eno (mednarodno) lestvico. Če se rezultat PCR razlikuje od prejšnjega, torej najprej pogledamo, kje je bil ta opravljen (v istem ali kakem drugem laboratoriju) in ali je bila obakrat uporabljena mednarodna lestvica.

Seveda je bolnikovo disciplinirano sodelovanje pri zdravljenju (jemanje zdravil za KML) ključno za doseganje stabilnih ali vedno boljših rezultatov PCR. Eno prvih zdravnikovih kakor seveda tudi bolnikovih vprašanj, če se je vrednost PCR spremenila, mora biti, ali je bolnik iz kakršnega koli razloga prekinil ali opustil jemanje zdravil. Pri tistih, ki prenehajo z rednim vsakodnevnim jemanjem zdravil, je verjetnost višjih vrednosti PCR večja; in bolniki, ki na začetku zdravljenja izpustijo celo minimalno število odmerkov, bodo manj verjetno dosegli globoko remisijo. Verjetnost za poslabšanje bolezni se v tem primeru poveča.

11. Moj PCR se je od zadnjega merjenja povečal; ali to pomeni, da moje zdravljenje ni uspešno?

Ni nujno, vendar pa je zviševanje vrednosti PCR treba vzeti resno. Pri vsaki spremembi je treba preveriti naslednje: stopnjo, od katere smo zaznali povišanje (v citogenetski remisiji ali ne, v molekularni remisiji ali ne), stopnjo spremembe (majhna sprememba, sprememba, ki vodi k jasni izgubi odgovora, kot je na primer izguba MMR) in dosedanje gibanje (zgodovino stabilnosti) vrednosti PCR. Povišana vrednost PCR pogosto narekuje ponovitev testa PCR čez 4 do 6 tednov, da ugotovimo, ali je sprememba še vedno prisotna, in jo lahko na ta način potrdimo.

12. Ali bi moral moj PCR vedno ugotavljati isti laboratorij?

Trenutno je idealen odgovor na to vprašanje da. Če vam test PCR vselej opravijo v istem laboratoriju, to pomeni, da bodo vedno delali po isti metodi, kar omogoča lažje

sledenje napredka zdravljenja. Ko bodo vsi hematološki laboratoriji uporabljali isto lestvico (mednarodno lestvico ali IS, International Scale), bo postalo manj pomembno, ali so testi vedno narejeni v istem laboratoriju, saj bodo poročila o rezultatih po vsem svetu enaka. Za to si prizadevamo že več let in upamo, da bomo ta cilj kmalu dosegli. V Sloveniji imamo en mednarodno standardiziran laboratorij.

13. Kaj pomeni MMR?

MMR je kratica za major molecular response, veliki molekularni odgovor. MMR pomeni, da se je vrednost PCR zmanjšala na 3 logaritme ali še več pod standardno izhodiščno vrednost (1000-kratno zmanjšanje). Kot smo že omenili, kombinacija mejnika popolne citogenetske remisije (pCR) in nadaljnega zmanjševanja vrednosti PCR do vrednosti MMR pogosto pomeni, da se je tveganje za napredovanje bolezni kar najbolj zmanjšalo. MMR je najgloblji odgovor, pri katerem smo izmerili izboljššan rezultat. Ta izboljšani rezultat je povezan z zmanjšanim tveganjem za kakršno koli izgubo odgovora na zdravljenje, pa tudi za samo napredovanje bolezni. Trenutno so vse prednosti odgovora, globljega od MMR (MR4 in MR4,5), bolj teoretične (povezane z možnostjo, da bo bolnik nekoč lahko prenehal z zdravljenjem) kakor pa dokazane, zato je za zdaj naš cilj, da vsi bolniki dosežejo vsaj stabilen MMR.

14. Kdaj naj poiščem drugo mnenje o svojem zdravljenju KML?

Kadar koli želite. Če imate težave s sedanjim zdravljenjem (sopojavi, prepočasno izboljševanje, izguba odgovora), če ste negotovi glede tega, s katerim zdravilom začeti ali s katerim zamenjati obstoječe, če imate posebne ali nenavadne sopojave – vse to so utemeljeni razlogi za iskanje drugega mnenja. KML je bolezen, pri kateri je potrebno dolgotrajno zdravljenje, zato vsekakor izberite zdravnika, ki ga boste brez zadržkov lahko spraševali, kar vas zanima, in s katerim boste lahko vzpostavili kakovosten in iskren odnos. Veliko strokovnjakov za KML je resnično predanih svojemu delu, tako da se z veseljem posvečajo podrobnostim v skrbi za bolnikovo zdravje, mu pomagajo pri sprejemanju pravih odločitev in so mu pripravljene pomagati z razlago, tako da lahko aktivneje sodeluje pri postopku zdravljenja. In vsekakor želijo, da POZNATE SVOJ PCR!



Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L
Povšetova 37, Ljubljana, Slovenia
Pisarna: Dunajska cesta 106, Ljubljana
Tel.: 040 - 240 - 950
Mail: limfom.levkemija@gmail.com
www.limfom-levkemija.org

AKCIJA OZAVEŠČANJA: »KAKŠEN JE MOJ PCR?«

www.whatismypcr.org



SLOVENSKO ZDRUŽENJE
BOLNIKOV Z LIMFOMOM IN LEVKEMIJO

Pogosta vprašanja v zvezi s PCR

Avtor: dr. Michael Mauro, profesor medicine na Oddelku za hematologijo in medicinsko onkologijo na Oregon Health and Science University; september 2012
Uredil: as. dr. Matjaž Sever, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

1. Kaj je PCR?

PCR (kratica za polymerase chain reaction) pomeni »verižna reakcija s polimerazo«. Ta test uporabljamo za ugotavljanje in spremljanje kronične mieloične levkemije, KML; z njim merimo bolnikov odgovor na zdravljenje. Ne uporabljamo pa ga samo pri KML; PCR je uporaben tudi pri drugih obolenjih in je na splošno priznan kot eno najbolj občutljivih orodij, s katerim lahko nekaj »ugotovimo«, tako lahko pri osebi s KML najdemo BCR-ABL, pisemski pošiljki sledove antraksa, pri bolniku po presaditvi kostnega mozga pa prisotnost specifičnega virusa.

2. Zakaj moram poznati svojo vrednost PCR?

Vsakokrat, ko opravimo test PCR, je njegova vrednost pomembna in praktična za primerjavo z rezultati prejšnjih merenj. Pogosto je to edini test, s katerim dobimo predstavo o globini in stabilnosti svojega odgovora na zdravljenje. Bolnik s KML bi moral vedno vedeti, kakšna je njegova vrednost PCR! Rezultate PCR je treba bolnikom razložiti tako podrobno, kolikor lahko razumejo, tako da imajo dobro predstavo o tem, kakšen je odgovor njihovega organizma na zdravljenje, kakšen je v primerjavi z zelenimi rezultati, kdaj mora opraviti naslednji test in ali ima kak razlog za skrb oziroma ali se je razvilo kako tveganje. TOREJ SPRAŠUJTE!

3. Kaj merimo s PCR pri KML?

KML se razvije, ko pride do preureditve med 9. in 22. kromosomom; določeni predeli omenjenih kromosomov se zamenjajo in tako nastane protein, ki ga imenujemo BCR-ABL (Philadelphia kromosom). Protein BCR-ABL povzroča spremembe in maligno preobrazbo levkemičnih krvnih celic. Pri KML merimo s PCR količino genskega materiala (ki ga imenujemo RNK ali DNK) ali »prepise« za prisotni BCR-ABL; vrednosti PCR so torej povezane tako s količino kot tudi z aktivnostjo levkemičnih celic, ki so še prisotne pri bolniku s KML. Pogosto rečemo, da s PCR merimo rezidualno (preostalo) bolezen, ker je z njim mogoče odkriti zelo nizke

vrednosti »prepisov« BCR-ABL.

4. Ali je za PCR potreben odvzem venske krvi ali kostnega mozga?

PCR je mogoče opraviti tako na vzorcu krvi kot kostnega mozga. Za test je pomembno, da je vzorec zadosten, zato je skoraj vedno ustrežnejša venska kri (ki jo je seveda tudi veliko lažje pridobiti!).

5. Ali je PCR edini test, ki ga moram opraviti med potekom zdravljenja?

PCR je pri zdravljenju KML pomembno in učinkovito orodje, ni pa edini test, ki ga opravimo. Pri ugotavljanju diagnoze je priporočljivo pregledati tudi kostni mozeg, s katerim je mogoče odkriti »napredovale« (bolj agresivne) spremembe v mozgu. Testiranje kostnega mozga je tudi edini način za pridobitev kariotipa, pri katerem pregledujejo kromosome v večjem številu celic in preštejejo, koliko je takšnih s Philadelphia kromosomom (z zamenjavo med 9. in 22., kar se pokaže kot daljši 9. in krajši 22. kromosom), lahko pa opazijo še kako drugo spremljajočo gensko spremembo.

Za ugotavljanje kariotipa in analizo FISH (fluorescentno označevanje celic, s pomočjo katerega je mogoče prešteti tiste s Philadelphia kromosomom) priporočajo večkratno ponovitev, dokler ni rezultat negativen (to imenujemo »popolni citogenetski odgovor«).

Ko dosežemo in potrdimo ta mejnik, ostane test PCR edini, ki pokaže preostale znake KML, in tako postane glavno orodje za spremljanje zdravljenja.

6. Zakaj je PCR pomemben pri zdravljenju KML?

Test PCR je pri zdravljenju KML ključen iz več razlogov; prvič, prijazen je do bolnika, saj je zanj potreben samo odvzem krvi; in drugič, je specifičen, zelo natančen test, s katerim je mogoče izmeriti začetne BCR-ABL pred uvedbo zdravljenja (visoke vrednosti) vse do najnižjih vrednosti, ki jih je še mogoče izmeriti.

7. Kako pogosto naj bi preverjali PCR?

Na začetku zdravljenja utegnejo imeti druge preiskave (kariotip in FISH) prednost pred PCR; ker pa se kromosomske preiskave (kariotip in FISH) pri veliki večini bolnikov s KML normalizirajo v prvih 12 do 18 mesecih zdravljenja, postane takrat najpomembnejši test PCR in ga priporočamo na 3 mesece, potem ko se še nadalje

znižujejo vrednosti BCR-ABL (tu govorimo o premiku od citogenetskega odgovora k velikemu molekularnemu odgovoru). Ko se vrednosti BCR-ABL znižajo do velikega molekularnega odgovora ali še niže, je PCR priporočljivo ponoviti na 3 do 6 mesecev, da bi zagotovili stabilnost in/ali še nadaljnje zniževanje.

8. Ali bi morale biti moje vrednosti vedno popolnoma enake?

Ne. Če se je vaša vrednost PCR spremenila, ni razloga za skrb; obstaja namreč sprejemljiva stopnja nihanja. Kljub temu pa mora vaš zdravnik skrbno spremljati vaše vrednosti in njihov trend v daljšem časovnem obdobju. Na splošno velja, da naj bi se vrednosti PCR pri bolniku s KML, ki se zdravi z zaviralci tirozinske kinaze (TKI), sčasoma zniževali. Na začetku zdravljenja pričakujemo, da se bodo vrednosti PCR v naslednjih mesecih pomembno znižale. Ko pa dosežemo mejnike v remisiji, se stopnja zniževanja po navadi močno zmanjša in pogosto je opaziti zelene stabilne vrednosti, zlasti kadar dosežemo globoko remisijo.

Zvišanje vrednosti PCR je treba skrbno oceniti. Med pomembnimi dejavniki je raven, s katere se je vrednost PCR zvišala. Na primer: zvišanje PCR pri bolniku, ki je bil v globoki molekularni remisiji, je drugačno od zvišanja pri nekom, ki ni bil v molekularni remisiji. Pomemben dejavnik je tudi stopnja spremembe, pa naj bo neznatna ali pomembna. In nazadnje: spremembo, ki vodi k izgubi odgovora, kot je izguba velikega molekularnega odgovora (MMR), je treba natančno oceniti; pogosto je treba pri tem opraviti še druge preiskave.

9. Kakšna je idealna vrednost PCR? Kako dolgo bo trajalo, da bom dosegla/dosegel idealno vrednost PCR?

Pri zdravljenju KML radi uporabljamo izraz »mejniki«. Pomemben mejnik je popolni citogenetski odgovor (ki je zelo pomemben in pomeni dobro napovedno vrednost za doseganje še globljega odgovora. To navadno ustreza 2-logaritemskemu ali 100-kratnemu zmanjšanju števila levkemičnih celic. Dodatno izboljšanje obetov za remisijo dosežemo z nadaljnjim znižanjem vrednosti PCR na 3-logaritemsko (1000-kratno) ali še večje znižanje, ki ga imenujemo veliki molekularni odgovor (MMR). Pod to stopnjo odgovora (MMR) je tveganje za izgubo odgovora najmanjše.

Ob tem je treba povedati, da najnovejše terapije s TKI omogočajo bolnikom doseganje globljih odgovorov, kot je zmanjšanje števila levkemičnih celic za 4 ali 4,5 logaritma (MR4 in MR4,5). MR4,5 je že tista stopnja, pri kateri je v mnogih laboratorijih težko izmeriti vrednost PCR, ker je ni več mogoče zaznati oziroma jo izračunati. Ta prag smo nekaj časa imenovali CMR ali popoln molekularni odgovor. Ker pa je to