

změny (mírná změna, změna vedoucí ke kategorické ztrátě odpovědi, jako je například ztráta MMR), a historii dosavadní stability PCR. Zvýšení PCR často nabádá k opakování PCR za 4–6 týdnů, aby se zjistilo, zda změna vydržela a je potvrzena.

12. Měl by se můj PCR test dělat vždy ve stejné laboratoři?

V současné době by to bylo ideální. Když se PCR test dělá ve stejné laboratoři, znamená to, že zpráva je vždy ve stejném měřítku a je jednodušší sledovat vývoj. Až budou všechny laboratoře používat stejné měřítko (nazývané mezinárodní měřítko, International Scale nebo SI), bude pravděpodobně méně důležité dělat PCR test ve stejné laboratoři a zprávy budou stejné na celém světě. Snaha toho dosáhnout už probíhá mnoho let a doufáme, že se brzy uskuteční.

13. Co to je MMR?

MMR je zkratka pro velkou molekulární odpověď (major molecular response). MMR znamená, že došlo ke snížení hladiny PCR o 3 log nebo více pod standardní základnu (1 000 x redukce). Jak už jsme se zmínili, kombinace dosažení mezníku kompletní cytogenické odpovědi (cytogenic complete remission, CCyR) a dalšího snížení hladiny PCR na hladinu MMR se často nazývá „bezpečným útočištěm“, kde bylo riziko maximálně optimalizováno. MMR je posledním mezníkem odpovědi, pro kterou bylo prokázáno zlepšení výsledku. Toto zlepšení výsledku je spojeno s redukcí rizika ztráty odpovědi, stejně jako se snížením rizika progresu nemoci. V současné době má prospěch hlubší odpovědi než MMR (MR4 a MR4,5) pouze teoretický význam (vztahující

se k možnosti ukončení léčby někdy v budoucnosti?), spíše než dokázaný význam, takže současný cíl je dosáhnout u všech pacientů alespoň stabilní MMR.

14. Kdy mám požádat o konzultaci ohledně mého léčení na CML?

Kdykoli se budete přát. Pokud máte nějaký problém s Vaší současnou léčbou (vedlejší účinky, odpověď neprobíhá podle plánu, ztráta odpovědi), pokud si nejste jisti, kterým lékem začít nebo na který přejít, máte konkrétní nebo neobvyklé vedlejší účinky, atd., to jsou všechno dobré důvody. CML je nemoc, která vyžaduje dlouhodobou léčbu, takže byste si určitě měli vybrat doktora, který Vám vyhovuje, kterému můžete klást otázky a ke kterému máte upřímný a otevřený vztah. Existuje mnoho odborníků na CML, kteří se opravdu věnují práci s podrobnostmi a snaží se dostat pacienta na správnou cestu, dělají pro lidi správná rozhodnutí tam, kde je volba a vysvětlují věci tak, že jim porozumíte a můžete spolupracovat. A také určitě chtějí, ABYSTE ZNALI SVOU HLADINU PCR!

CML diagnóza

Sdružení pacientů s onemocněním chronické myeloidní leukémie Diagnóza CML je jedním z 27 partnerů americké nadace The Max Foundation ve vzdělávací kampani „jaké mám PCR?“ Cílem této kampaně je posílit aktivní přístup pacientů ke své léčbě díky part- „nerské komunikaci s lékařem a rozšířit vědomosti nemocných s CML o dosa- žených milnících léčby.

ČASTO KLADENÉ OTÁZKY O PCR



Napsal **Dr. Michael Mauro**, profesor medicíny v oddělení hematologie a lékařské onkologie na Univerzitě zdraví a vědy v Oregonu (Oregon Health & Science University)

Září 2012

1. Co je PCR?

PCR je zkratka pro „polymerase chain reaction“ (polymerázová řetězová reakce). Je to pomůcka pro diagnostiku a monitorování, která se používá u chronické myeloidní leukémie (CML) a měří reakci na léčbu. Nepoužívá se jen u CML, CR se také používá u jiných stavů a je to všeobecně jeden z nejcitlivějších způsobů, jak něco „odhalit“; například u osoby s CML lze najít gen BCR-ABL, na poslaném dopise anthrax, nebo přítomnost konkrétního viru u osoby po transplantaci kostní dřeně.

2. Proč bych měl/a znát svou hladinu PCR?

Při každém testování PCR je hodnota výsledku důležitá a lze ji snadno srovnat s předchozími hodnotami. Je to často jediný test, který dá člověku představu o tom, jak hluboká a stabilní je jeho odpověď na léčbu. Osoba s CML by vždy měla znát svou hladinu PCR! Výsledky PCR by se měly vysvětlit pacientům do

takové hloubky, které mohou porozumět, aby měli dobrou představu o hladině odpovědi, s čím se srovnává a kde by měli být, kdy se má udělat další test a zda nevznikly nějaké obavy nebo riziko. PTEJTE SE!

3. Co PCR měří u CML?

CML vzniká, když nastane konkrétní změna mezi chromozomy 9 a 22; jejich části si vymění místa a vytvoří bílkovinu nazvanou BCR-ABL (filadelfský chromozom). Tato bílkovina BCR-ABL způsobuje, že leukemické krvinky jsou jiné a zhoubné. U CML PCR měří množství genetického materiálu (kterému se říká RNA nebo DNA) nebo „dokumentaci“ přítomné bílkoviny BCR-ABL; hladiny PCR jsou tak svázány s množstvím i aktivitou leukemických buněk, které ještě zůstaly v člověku s CML. Často se říká, že PCR měří zbytkovou (zůstatkovou) nemoc, protože může odhalit velice nízké hladiny „dokumentace“ bílkoviny BCR-ABL.

4. Dělá se test na PCR z periferní krve nebo z kostní dřeně?

PCR se může testovat buď z krve nebo ze vzorků kostní dřeně. Dostatek materiálu k testování je důležitý, proto se skoro vždy dává přednost periferní krvi (a je mnohem snadnější ji získat)!

5. Je PCR jediný test, který budu muset podstoupit během léčení?

PCR je důležitá pomůcka u CML, ale není to jediný test, který je potřeba během léčení. Test kostní dřeně se doporučuje v době, kdy nemoc byla objevena; hledá „intenzivní“ (agresivnější) faktory v kostní dřeni. Test kostní dřeně je také jediný způsob, jak získat „karyotyp“, zkoumají se tu chromozomy v mnohých buňkách a počítá se množství filadelfského chromozomu (výměna 9:22, která vypadá jako dlouhý chromozom 9 a krátký chromozom 22); nebo se hledá případné další viditelné genetické poškození. Testy na karyotyp a FISH (fluorescentní označení buněk, které umožní spočítat množství filadelfského chromozomu) se doporučují opakovat tak dlouho, dokud nejsou negativní (to se nazývá „kompletní cytogenetická odpověď“ – complete cytogenetic remission, CcyR). Jakmile se jí dosáhne a je potvrzena, test PCR je jediným testem, který ukáže zbytkové hladiny CML a stane se hlavním způsobem sledování.

6. Proč je test PCR důležitý při léčbě CML?

Test PCR je klíčová pomůcka u CML z mnoha důvodů; jednak je „hodný na pacienta“, vyžaduje pouze odběr krve; za druhé je to test se širokým záběrem, který může změřit jak neléčené bílkoviny

BCR-ABL (s vysokými hodnotami), tak všechny menší hodnoty až po ty nejmenší měřitelné.

7. Jak často se má provádět testování PCR?

V začátku léčení mohou mít jiné testy (karyotyp a FISH) přednost před PCR; ale vzhledem k tomu, že valná většina lidí s CML své testy na chromozomy (karyotyp a FISH) znormalizuje během prvních 12–18 měsíců léčby, test PCR se stane nejdůležitějším a doporučuje se každé 3 měsíce, jakmile dojde k dalšímu poklesu hladin BCR-ABL (říká se tomu přechod od cytogenetické odpovědi k velké molekulární odpovědi). Jakmile hladiny BCR-ABL klesnou na úroveň hlavní molekulární odpovědi nebo níže, doporučuje se je sledovat každé 3–6 měsíců k zajištění stability nebo další redukce.

8. Má být má hladina vždy přesně stejná?

Ne, nepropadejte panice pokud se Vaše hladina PCR změnila; zdá se, že existuje přijatelný stupeň odchylek. Váš lékař však musí pozorně sledovat Vaše výsledky a soustředit se na dlouhodobou tendenci. Dlouhodobé výsledky PCR u pacientů s CML, kteří se léčí tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) by všeobecně měly klesat. Na začátku léčení očekáváme, že hladiny PCR obvykle během několika měsíců značně poklesnou. Jakmile se dosáhne stadia remise je stupeň redukce obvykle o mnoho menší a stabilita je často dostatečující, zvláště pokud bylo dosaženo velmi hluboké remise. Vzestup PCR se musí pečlivě ohodnotit. Je důležité se zamyslet nad okamžikem, od kterého se začala hladina PCR zvedat. Například, zvýšení PCR u pacienta, který byl v hluboké

molekulární remisi je něco jiného než zvýšení hladiny PCR u pacienta, který v molekulární remisi nebyl. Také velikost změny, malá nebo značná, je důležitý aspekt. A konečně změna, která vede ke ztrátě odpovědi, jako např. ke ztrátě velké molekulární odpovědi, vyžaduje pečlivé odhodnocení a v tomto okamžiku se často doporučuje provedení dalších testů.

9. Co je ideální hladina PCR? Jak dlouho bude trvat, než moje hladina PCR bude ideální?

U CML rádi mluvíme o dosažení mezníků. Důležitým mezníkem je kompletní cytogenetická odpověď (CCyR), která je velmi důležitá a velmi ochraňující. Je to obvykle ekvivalent k poklesu hladiny leukemie o 2 log, neboli stonásobný. Jasně se zdá, že dodatečná ochrana se získává další redukcí hladiny PCR o 3 log (tisícinásobný pokles) nebo více, tomu se říká velká molekulární odpověď (major molecular response – MMR). Hladina odpovědi MMR se často nazývá „bezpečné útočiště“, pod touto hladinou je riziko ztráty odpovědi nejnižší. Kromě toho však nejnovější léčby pomocí TKI stále častěji umožňují pacientům dosáhnout hlubších odpovědí – redukce o 4 log a 4,5 log (MR4 a MR4,5). MR4,5 je hladina, na které už je měření hladiny PCR v mnohých laboratořích obtížné, protože už není zjištělná nebo ji nelze kvantitativně určit. Tento práh se nějakou dobu nazýval „CMR“, neboli kompletní molekulární remise, ale kvůli trochu zavádějící povaze tohoto názvu (protože naznačuje kompletní odpověď, což by pro mnoho lidí znamenalo „nulovou“ zbyvajících leukemii), snaha směřuje k tomu, aby se prostě používaly názvy, které popisují konkrétní hladinu (MR4, MR4,5).

10. Co může ovlivnit moji hladinu PCR?

Hladiny PCR obvykle odrážejí současnou odpověď na léčbu; ve snižujícím se objemu leukemie mohou být určité výkyvy, a určité výkyvy i v samotném testu. Protože je to velice citlivý test, jeden a tentýž pacient může dostat různé výsledky, pokud se měří ve dvou různých laboratořích. Dalším velkým problémem je, že všechny laboratoře nepoužívají stejné měřítko a přesně stejná hladina leukemie může mít různé výsledky ve dvou různých laboratořích. Vyvíjí se velké úsilí normalizovat výsledky PCR a hlásit všechny výsledky v jediném (mezinárodním) měřítku. První věc, které je třeba věnovat pozornost je otázka, zda se výsledek PCR liší od předchozího, kde byl test proveden (stejná laboratoř, jiná laboratoř) a zda se používá mezinárodní měřítko. Ovšem dodržování režimu léčby (užívání léků na CML) je kritické pro stabilizaci nebo zlepšení výsledků PCR, a jedna z prvních otázek, kterou si lékaři a pacienti musí položit při změně hladiny PCR, se týká léčby – byla z nějakého důvodu přerušena nebo zastavena? U pacientů, kteří přestanou denně užívat své léky, je vyšší pravděpodobnost, že budou mít vyšší hladiny PCR a pacienti, kteří vynechají i malý počet dávek v začátcích léčení, mají menší šanci dosáhnout hluboké remise.

11. Moje poslední hladina PCR se zvýšila; znamená to, že mi léčba nepomáhá?

Ne vždycky, ale rostoucí PCR se musí brát vážně. U každé změny je třeba zkontrolovat seznam položek, který zahrnuje: rozmezí, ze kterého je zvýšení zjištěno (v cytogenetické remisi nebo ne, v molekulární remisi nebo ne), rozsah