



Campagna “Qual è la MIA PCR?”

www.whatismypcr.org

Le domande sulla PCR rivolte con maggior frequenza

Autore: Dott. Michael Mauro, Professore di Medicina della Divisione di Ematologia e Oncologia medica; Oregon Health & Science University

Settembre 2012

1. Che cos'è la PCR?

PCR sta per 'polymerase chain reaction', ovvero 'reazione a catena della polimerasi'. Si tratta di uno strumento diagnostico e di monitoraggio usato sui pazienti affetti da leucemia mieloide cronica (LMC) per misurare la risposta al trattamento. La PCR non viene tuttavia impiegata solo nella LMC; essa viene usata anche in altre condizioni, ed è in generale uno degli strumenti più sensibili per “rilevare” qualcosa. Per esempio, rileva in una persona affetta da LMC il gene marker BCR-ABL, rileva l'antrace in una lettera spedita o l'indicazione di un virus specifico in un individuo che è stato sottoposto ad un trapianto di midollo osseo.

2. Perché dovrei conoscere il mio livello di PCR?

Ogni volta che viene eseguita la PCR, il valore ottenuto è importante e può essere facilmente confrontato con i valori ottenuti in precedenza. Spesso è l'unico test in grado di dare ad una persona un'idea del livello e della stabilità della sua risposta al trattamento. Una persona affetta da LMC dovrebbe sempre conoscere il proprio livello di PCR! I risultati della PCR vanno spiegati ai pazienti nel modo più approfondito possibile nei limiti della loro comprensione, perché abbiano un buon quadro della situazione per quanto riguarda il livello di risposta al trattamento che hanno ottenuto, come questo livello si collochi rispetto al livello ottimale, quando occorre ripetere il test e le eventuali preoccupazioni o i rischi che sono emersi. È IMPORTANTE FARE DOMANDE!

3. Che cosa misura la PCR nella LMC?

La LMC si verifica quando avviene un cambiamento specifico fra i cromosomi 9 e 22; parti di essi si scambiano di posto, creando una proteina chiamata BCR-ABL (cromosoma Philadelphia). Questa proteina BCR-ABL è ciò che rende diverse e maligne le cellule ematiche della leucemia. Nella LMC, la PCR misura la quantità presente di materiale genetico (chiamato RNA o DNA),

ovvero 'gli schemi tecnici' su cui si basa la BCR-ABL; i livelli di PCR sono così correlati sia alla quantità che all'attività delle cellule di leucemia che restano in una persona affetta da LMC. Si dice spesso che la PCR misura la malattia residua, in quanto è in grado di rilevare livelli bassissimi di questi "schemi tecnici" per la BCR-ABL.

4. La PCR viene eseguita sul sangue periferico o sul midollo osseo?

La PCR può essere eseguita su campioni di sangue o di midollo osseo. È importante disporre di una quantità sufficiente di materiale da analizzare, quindi si preferisce quasi sempre usare sangue periferico, che è anche molto più facile da prelevare!

5. La PCR è l'unico test a cui dovrei sottopormi durante il mio trattamento?

La PCR è uno strumento potente nella LMC, ma non è l'unico test necessario durante il trattamento. Si consiglia di eseguire un'analisi del midollo osseo al momento della diagnosi, per rilevare in esso caratteristiche 'accelerate', ovvero più aggressive. Un esame del midollo osseo è anche l'unico modo per ottenere il 'cariotipo', in cui i cromosomi vengono esaminati in un certo numero di cellule per contare il numero di esse che presenta il cromosoma Philadelphia (lo scambio 9:22, che appare come un cromosoma 9 lungo ed un cromosoma 22 corto) o per verificare se è visibile qualsiasi altro danno genetico.

Si raccomanda di ripetere lo studio del cariotipo e quello FISH (l'ibridazione fluorescente in situ che permette di contrassegnare le cellule per poter contare quelle contenenti il cromosoma Philadelphia) finché non risultano negativi, ovvero finché non si raggiunge la 'remissione citogenetica completa' – o CCyR.

Una volta superata e confermata questa pietra miliare, il test PCR è l'unico in grado di mostrare i livelli residui di LMC, e diventa l'unico modo per monitorare la malattia.

6. Perché la PCR è importante nella gestione del trattamento della LMC?

La PCR è uno strumento cruciale nella LMC per svariate ragioni; innanzitutto, è un test che non mette a disagio il paziente, in quanto richiede solo un prelievo di sangue; in secondo luogo è un test ad ampio spettro, in grado di misurare la BCR-ABL dagli alti livelli (non trattati) fino ai più bassi livelli misurabili.

7. Con che frequenza va eseguito il test PCR?

Nelle prime fasi del trattamento, altre analisi (cariotipo e FISH) potrebbero avere la precedenza sulla PCR; tuttavia, poiché la stragrande maggioranza delle persone affette da LMC normalizza le analisi cromosomiche (cariotipo e FISH) entro i primi 12-18 mesi di trattamento, il test PCR diventa importantissimo e si raccomanda di eseguirlo ogni 3 mesi una volta che si verifichi un'ulteriore riduzione dei livelli di BCR-ABL (passaggio da una risposta citogenetica ad una risposta molecolare maggiore). Una volta che i livelli di BCR-ABL siano scesi fino alla risposta molecolare maggiore o al di sotto di essa, si raccomanda di continuare a monitorarli ogni 3-6 mesi per assicurarne la stabilità e/o l'ulteriore riduzione.

8. I miei livelli dovrebbero essere sempre esattamente gli stessi?

No. Se la tua PCR è cambiata, non hai motivo di farti prendere dal panico, in quanto pare esservi un grado di fluttuazione accettabile. Il medico deve tuttavia esaminare attentamente i tuoi risultati e concentrarsi sulle loro tendenze con il passare del tempo. In generale, per un paziente affetto da LMC che viene trattato con TKI, i risultati della PCR dovrebbero abbassarsi con il tempo. All'inizio del trattamento, si prevede che i livelli della PCR scendano in modo significativo nell'arco di mesi. Una volta raggiunte le pietre miliari della remissione, il grado di riduzione è di solito molto inferiore e la stabilità risulta spesso accettabile, specialmente quando si ottiene una remissione molto profonda.

Un innalzamento della PCR deve essere valutato attentamente. Un elemento importante da considerare è il punto a partire dal quale si è verificato l'innalzamento del livello della PCR. Per esempio, un innalzamento della PCR in un paziente che si trovava in profonda remissione molecolare è diverso da un innalzamento del livello della PCR in un paziente che non si trovava in remissione molecolare. In modo analogo, il grado di cambiamento, minimo o significativo, è anch'esso un importante elemento da considerare. Infine, un cambiamento che porta ad una perdita di risposta, come ad esempio la perdita di una risposta molecolare maggiore, deve essere valutato attentamente, e spesso, a questo punto, vanno eseguite altre analisi.

9. Qual è il livello di PCR ideale? Quanto tempo occorre per raggiungere il livello ideale per la mia PCR?

Nella LMC siamo soliti parlare del raggiungimento di pietre miliari. Una pietra miliare significativa è una remissione citogenetica completa (CCyR), che è molto importante e molto protettiva, ed equivale di solito ad una diminuzione di 2 log, o 100 volte, nel livello della leucemia. Una protezione addizionale pare chiaramente ottenuta con un'ulteriore riduzione di 3 log (1000 volte) o superiore nel livello della PCR, diminuzione che viene chiamata risposta molecolare maggiore (MMR). Il livello di risposta MMR viene di solito definito come un 'porto sicuro' al di sotto del quale il rischio di perdita di risposta è al suo livello più basso.

Detto questo, le più nuove terapie a base di TKI permettono sempre più spesso ai pazienti di raggiungere risposte più profonde – riduzioni di 4 log e 4,5 log (MR 4 e MR 4,5). La risposta molecolare MR 4,5 è il punto al quale la misurazione del livello della PCR risulta difficile in molti laboratori, in quanto non è più rilevabile o non può più essere quantificato. Questa soglia è stata definita per un certo periodo di tempo come 'CMR', ovvero remissione molecolare completa, ma a causa della natura in qualche modo fuorviante di quel nome (in quanto implica una risposta completa, che per molti significherebbe una leucemia residua pari a zero) si tende oggi ad usare semplicemente i nomi che descrivono il livello (MR 4, MR 4,5).

10. Che cosa può influenzare il mio livello di PCR?

I livelli di PCR riflettono di solito la risposta continuativa al trattamento; potrebbero essere presenti una certa variabilità nel volume in diminuzione della leucemia ed una certa variabilità nel test stesso. Poiché si tratta di un test molto sensibile, lo stesso paziente potrebbe ottenere un risultato diverso se viene sottoposto al test in due laboratori differenti. Un altro importante problema è che non tutti i laboratori usano la stessa scala di misurazione, e quindi lo stesso identico livello di leucemia potrebbe determinare diversi risultati del test in due laboratori differenti. Si stanno

portando avanti molte iniziative per standardizzare i risultati della PCR e per refertare tutti i risultati su una singola scala (internazionale). La prima cosa da notare, se il risultato della PCR è diverso dall'ultimo, è dove sono stati svolti i test (stesso laboratorio o un laboratorio diverso) e se è stata usata la scala internazionale.

Naturalmente l'aderenza alla terapia (l'assunzione di farmaci per la LMC) è di importanza vitale per ottenere risultati della PCR stabili o migliori, ed una delle prime domande che medici e pazienti devono porsi se il livello della PCR è cambiato riguarda la terapia: è stata saltata o interrotta per qualsiasi motivo? I pazienti che interrompono l'assunzione quotidiana del loro trattamento è più probabile che abbiano livelli di PCR più alti, ed i pazienti che saltano anche una piccola quantità di dosaggio nelle fasi iniziali del trattamento è meno probabile che raggiungano una remissione profonda.

11. Il livello della mia ultima PCR è salito; significa che il mio trattamento non sta funzionando?

Non necessariamente, ma una PCR in ascesa deve essere presa sul serio. La lista di controllo che va esaminata quando si verifica qualsiasi cambiamento include: l'intervallo dal quale è stata rilevata l'ascesa (in remissione citogenica o no, in remissione molecolare o no), il grado di cambiamento (cambiamento modesto, cambiamento che porta ad una perdita categorica di risposta, come per esempio la perdita di MMR) ed i precedenti di stabilità PCR fino al momento attuale. Spesso un'ascesa del livello della PCR induce a ripetere la PCR a distanza di 4-6 settimane, per vedere se il cambiamento viene sostenuto e/o confermato.

12. Il test PCR dovrebbe sempre essere eseguito nello stesso laboratorio?

Preferibilmente, per ora, la risposta è sì. Se il test PCR viene eseguito nello stesso laboratorio, significa che viene refertato sulla stessa scala, e questo rende più facile il monitoraggio del progresso. Quando tutti i laboratori utilizzeranno la stessa scala (detta Scala o Sistema Internazionale o SI) probabilmente sarà meno importante fare eseguire il test PCR nello stesso laboratorio, e la procedura di refertazione sarà la stessa a livello globale. Già da molti anni ci si sta dando da fare per tradurre in realtà questa situazione ideale, e speriamo di riuscirci presto.

13. Che cosa significa MMR?

MMR è l'acronimo di 'major molecular response', ovvero risposta molecolare maggiore. Un risultato MMR indica una riduzione del livello della PCR pari a 3 log o superiore al di sotto di una linea di base standard (riduzione di 1000 volte). Come abbiamo detto più sopra, la combinazione del raggiungimento della pietra miliare di remissione citogenetica completa (CCyR) e dell'ulteriore riduzione nei livelli della PCR a livelli MMR viene definita un 'porto sicuro' al di sotto del quale il rischio è stato ottimizzato al massimo. La MMR è l'ultima pietra miliare di risposta per la quale è stato dimostrato il miglioramento dell'esito della malattia. Questo miglioramento dell'esito è legato alla riduzione del rischio di qualsiasi perdita di risposta, oltre che all'abbassamento del rischio di progressione della malattia. Al momento, qualsiasi beneficio dato da una risposta migliore della MMR (MR 4 ed MR 4,5) rappresenta un miglioramento più teorico (correlato alla possibilità di poter un giorno interrompere la terapia?) che comprovato, e quindi l'obiettivo attuale è di far raggiungere ai pazienti almeno una MMR stabile.

14. Quando dovrei chiedere una seconda opinione sul mio trattamento per la LMC?

Quando vuoi. Se il tuo trattamento attuale presenta un problema (effetti collaterali, risposta discontinua, perdita di risposta), se ci sono dubbi sul farmaco preferibile per avviare la terapia o sul farmaco al quale passare, se ci sono effetti collaterali specifici o insoliti, e così via. Questi sono tutti buoni motivi per chiedere una seconda opinione. La LMC è una malattia che richiede un trattamento a lungo termine, e pertanto dovrei essere sicuro di scegliere un medico adatto alle tue esigenze, con cui hai una relazione onesta e aperta e al quale senti di poter rivolgere qualsiasi domanda. Sono molti gli esperti in LMC che si dedicano con passione ad esaminare i più piccoli dettagli e a riportare i pazienti sul giusto iter terapeutico, a prendere le decisioni giuste insieme ai pazienti per quanto riguarda le opzioni disponibili, e a spiegare le cose in modo che i pazienti possano capirle e sentirsi coinvolti. E questi esperti vogliono sicuramente che tu CONOSCA LA TUA PCR!