



Kampanja „Šta je MOJ PCR?“

Često postavljana pitanja o PCR-u?



CML
UDRUŽENJE
SRBIJE

Dragi prijatelji,

Ova brošura sa najčešće postavljanim pitanjima i odgovorima kreirana je kao deo kampanje „Šta je moj PCR?“. Ona sadrži najčešće postavljana pitanja koja je pripremio ekspert dr Mihael Mauro.

CML udruženje Srbije postalo je deo svetske kampanje „Šta je moj PCR?“ (www.whatismypcr.org), čiji je glavni cilj da edukuje pacijente šta je to PCR i da podrži prava pacijenata da znaju svoje nivoe PCR i pravo na redovno testiranje. Jedan od načina da se promoviše kampanja je i nošenje „Šta je moj PCR?“ bedževa, posebno 22. septembra u čast Svetskog dana CML.

Hvala vam za vašu podršku,
CML udruženje Srbije i partneri kampanje „Šta je moj PCR?“

Napisao: dr Mihael Mauro,

profesor medicine na odeljenju za hematologiju i medicinsku onkologiju Oregon Univerziteta za zdravlje i nauku

Redaktura: Prof. dr Andrija Bogdanović, Klinika za hematologiju, Klinički centar Srbije

1. Šta je PCR?

PCR je skraćenica za „lančanu reakciju polimerizacije“. To je molekularno biološki alat za dijagnostikovanje i praćenje aktivnosti gena, a koji se u CML koristi za merenje odgovora na primenjeno lečenje. PCR se ne koristi samo u CML, već se upotrebljava i u drugim stanjima i generalno jedan je od najosetljivijih načina da se „otkrije“ nešto često vrlo retko. Na primer, kod osoba sa CML-om može da se otkrije BCR-ABL gen, mogu se dokazati geni antraksa na pismima u pošti ili se mogu dokazati specifični virusi kod ljudi nakon transplantacije kostne srži.

2. Zašto bi trebalo da znam svoj nivo PCR-a?

Svaki put kada se radi PCR test, važna je njegova vrednost i ona lako može da se poredi sa prethodnim nalazima. PCR je često jedini test koji može da da podatke o dubini i stabilnosti odgovora na lečenje u pojedine osobe. Bolesnici sa CML bi trebalo da znaju svoj nivo PCR-a! Rezultate PCR-a bi trebalo objasniti bolesnicima onoliko detaljno koliko oni to mogu da

razumeju kako bi imali sopstveni osećaj o nivou svog terapijskog odgovora, zatim o tome kakav je njihov odgovor prema onome koji se očekuje, kada se planira i radi sledeći test, kao i da li postoje neki razlozi za brigu ili rizik. PITAJTE!

3. Šta PCR meri kod CML-a?

CML nastaje nakon specifične razmene delova gena između hromozoma 9 i 22. Delovi gena na ovim hromozomima zamene mesta i tako nastaje gen čiji protein nosi naziv BCR-ABL, a koji se vidi i kao Filadelfija hromozom. Taj BCR-ABL protein je odgovoran za promene u ponašanju ćelija krvi i time čini ćelije leukemije drugačijim i malignim. U hroničnoj mijeloidnoj leukemiji PCR test meri količinu generičkog materijala (koji se naziva RNA ili DNA) odnosno „otiske“ gena na prisustvo BCR-ABL. Nivo proizvoda PCR testa je na taj način povezan i sa količinom i sa aktivnošću preostalih ćelija leukemije kod osobe sa CML-om. Time može da se kaže da PCR meri rezidualnu (preostalu) bolest, jer može da otkrije veoma male nivoe prisutnog i aktivnog BCR-ABL gena.

4. Da li se PCR radi iz periferne krvi ili iz kostne srži?

PCR može da se radi i iz uzoraka krvi i iz kostne srži. Za testiranje je potrebno dovoljno materijala tako da se gotovo uvek radije bira periferna krv (i ona se jednostavnije dobija).

5. Da li je PCR jedini test koji bi trebalo da radim tokom svog lečenja?

PCR je moćan alat u praćenju bolesnika sa CML, ali nije jedini test koji je potrebno raditi tokom lečenja. Ispitivanje kostne srži je potrebno pri dijagnozi bolesti da bi se uočile odlike „ubrzanе“ (agresivnije) forme bolesti u kostnoj srži. Takođe, ispitivanje kostne srži, specifičnim citogenetskim testovima, jedini je način da se dobije „kariotip“ na osnovu koga se ispituju strukture hromozoma i na osnovu kojih se prepoznaju Filadelfija hromozomi/ hromozomi sa translociranim, razmenjenim delovima označenim i kao t(9:22) na hromozomima 9 i 22, kao i druga moguća genetička oštećenja. Pored prepoznavanja Filadelfija hromozoma, potrebno je odrediti i njihov broj u vidu procenta ćelija koje sadrže taj hromozom u ispitivanom uzorku (10 ili češće 20 ćelija).

Preporučuje se da se ispitivanja kariotipa i FISH analiza (fluorescentno obeležavanje ćelija sa Filadelfija hromozomom) ponavljaju dok ne postanu negativni (to se naziva „kompletna citogenetska remisija“ ili CCyR).

Kada se jednom postigne i dalje prevaziđe ova granica, PCR je jedini test koji će pokazati stepen preostale bolesti i postaće nadalje glavni način praćenja.

6. Zašto je PCR važan u praćenju lečenja CML?

PCR je bitan dijagnostički alat u bolesnika sa CML iz nekoliko razloga. Prvo, on se može smatrati „prijateljem bolesnika“ jer od njih zahteva samo vađenje krvi i dalje,

on je međunarodno validiran, potvrđen, test kojim se mere sve koncentracije BCR-ABL gena od početnih pre terapije (visoki nivo) pa sve do najnižih merljivih koncentracija.

7. Koliko često je potrebno raditi PCR?

Na početku lečenja CML drugi testovi (kariotip i FISH) mogu imati prioritet nad PCR-om. Kako veliki broj bolesnika sa CML normalizuje svoje citogenetske nalaze (kariotip i FISH) u toku prvih 12 –18 meseci lečenja, PCR postaje mnogo važniji test i preporučuje se dalje na svaka 3 meseca radi praćenja daljeg smanjenja nivoa BCR-ABL (taj pad nivoa BCR-ABL naziva se „prelaz“ od citogenetskog odgovora ka velikom, major molekularnom odgovoru). Jednom kada nivo BCR-ABL postigne koncentracije koje su označene kao veliki molekularni odgovor preporučuje se da se dalje praćenje nivoa BCR-ABL gena PCR testom sprovodi na 3–6 meseci kako bi se pratila stabilnost i/ili dalje smanjenje nivoa aktivnosti ovog gena.

8. Da li moj nivo PCR-a uvek treba da bude potpuno isti?

Ne, ukoliko se vaš PCR nalaz promenio ne treba da paničite, jer postoji prihvatljiv nivo fluktuacije. Međutim, vaš lekar mora pažljivo da pogleda i sagleda vaše rezultate i da se dalje fokusira na trend kretanja nalaza tokom vremena. U principu, kod bolesnika sa CML koji se leči inhibitorima tirozn kinaza, TKI (imatinib i nilotinib), rezultati PCR testa bi vremenom trebalo da se smanjuju. Na početku lečenja, očekujemo da se nivo PCR testa uglavnom značajno smanjuje tokom nekoliko meseci. Kada se jednom postigne granična vrednost koju označavamo kao veliki molekularni odgovor, stepen smanjenja je generalno mnogo manji i često se primećuje stabilnost nalaza što je dobro i očekivano, posebno kada se postigne duboka remisija.

Rast nalaza PCR testa je potrebno vrlo pažljivo proceniti. Bitna je tačka od koje je došlo do rasta PCR nivoa. Na primer, rast PCR-a kod bolesnika koji je u dubokoj molekularnoj remisiji je od manjeg značaja od rasta nivoa PCR-a kod bolesnika koji nije u molekularnoj remisiji. Slično tome, važno je razmotriti i stepen promene. Konačno, mora ozbiljno da se proceni svaka promena koja vodi ka gubitku predviđenih odgovora, kao što je npr. gubitak velikog molekularnog odgovora, pa se često u ovim slučajevima primenjuju i druga ispitivanja.

9. Koji je idealan nivo PCR-a? Koliko dugo je potrebno da se dostigne idealni nivo PCR-a?

U toku lečenja CML, često govorimo o postizanju specifičnih tačaka koje nazivamo i kritičnim tačkama ili jednostavno prekretnicama. Jedna od najvažnijih tačaka u proceni odgovora je postizanje kompletne citogenetske remisije (CCyR) koja je veoma važna i čije dostizanje u celini štiti bolesnika, jer je prognoza neuporedivo povoljnija u bolesnika koji su postigli ovakav odgovor. Ova tačka pored gubitka Filadelfija hromozoma, generalno je identična sa smanjenjem nivoa leukemije od 100 puta odnosno od 2 logaritma ili 2 loga u žargonu. Dodatna sigurnost se postiže smanjenjem nivoa leukemijskih ćelija za 1000 puta što se vidi kao dalji pad PCR koncentracija na 3 loga ili više, a što se naziva veliki ili major molekularni odgovor (MMR). Često se nivo MMR-a naziva „sigurno utočište“ jer je gubitak odgovora pri tim vrednostima PCR testa najmanji.

Nedavno je postalo poznato da najnovije terapije sa inhibitorima tirozin kinaza omogućavaju produblјivanje odgovora i na 4 loga i 4.5 loga u odnosu na početne vrednosti BCR-ABL (nazivaju se MR4 i MR4.5). MR4.5 je nivo PCR testa na kojem je ovo merenje veoma teško u većini laboratorija, jer se BCR-ABL više ne može otkriti ili se ne može kvantifikovati. Ovaj prag

se jedno vreme nazivao i kompletna molekularna remisija, CMR, ali zbog pogrešne prirode samog imena (govori o kompletnom odgovoru), što za mnoge znači „nula“ preostalih ćelija leukemije, u poslednje vreme je zamenjen preciznijim, ali i jednostavnijim nazivom koji opisuje sam nivo molekularnog odgovora (MR4 i MR4.5).

10. Šta može da utiče na moj nivo PCR-a?

Uopšteno, PCR nivo predstavlja trenutni odgovor na lečenje, pa može postojati varijabilnost u smanjenju „količine“ leukemije, ali i varijabilnost u samom testu. Pošto je ovo veoma osetljiv test, isti bolesnik može da ima različite rezultate u dve različite laboratorije. Drugi veliki problem je tehnički i vezan je za činjenicu da ne koriste sve laboratorije iste skale za merenje i tačno isti nivo procene rezultata PCR testa, što takođe može da da različite rezultate u različitim laboratorijama. Naučna javnost ulaže veliki trud u standardizovanje PCR metoda i rezultata PCR testa kao i izdavanje izveštaja prema jedinstvenoj, međunarodnoj skali. Ukoliko su PCR rezultati drugačiji od prethodnih, prva stvar na koju treba obratiti pažnju je laboratorija gde su testovi rađeni (ista ili različite laboratorije), kao i da li je korišćena međunarodna skala.

Naravno pridržavanje i poštovanje redovnosti u terapiji (redovno uzimanje lekova za CML) je neophodno za stabilne ili dobre rezultate PCR testa. Jedno od prvih pitanja koje lekari treba da postave bolesnicima je da li je promenjen nivo PCR testa u vezi sa terapijom, odnosno da li je preskočena ili prekinuta terapija iz bilo kog razloga. Kod bolesnika koji prestanu da svakodnevno uzimaju terapiju verovatnije je da će nivo PCR biti viši, a bolesnici koji preskoče čak i male doze lekova u fazi ranog lečenja bolesti imaju manju verovatnoću za postizanje duboke remisije.

11. Moj poslednji PCR se povećao, da li to znači da moja terapija ne deluje?

Ne treba nužno izvoditi odmah takav zaključak, ali povećanje PCR-a mora da bude shvaćeno ozbiljno. Lista pitanja koje treba pažljivo razmotriti pri svakoj značajnoj promeni PCR nalaza uključuje i stepen odnosno nivo PCR testa na kome je otkriven rast (u citogenetskoj remisiji ili ne, u molekularnoj remisiji ili ne), stepen odnosno intenzitet promene (mala promena, promena koja vodi do kategoričnog gubitka odgovora kao na primer, gubitak MMR), kao i podatke o prethodnim nalazima kroz „istoriju stabilnosti PCR“ nalaza. Često rast PCR nalaza zahteva ponavljanje testa za 4 do 6 nedelja kako bi se videlo da li je promena stalna ili prolazna.

12. Da li bi PCR uvek trebalo raditi u istoj laboratoriji?

Idealan odgovor za sada je da. Nalazi PCR-a iz iste laboratorije znače i izdavanje izveštaja lekaru na istoj skali, što čini praćenje lakšim. Kada sve laboratorije budu koristile iste skale (što je cilj formiranja jedinstvene Međunarodne skale odnosno IS) ispitivanje u istoj laboratoriji će imati manji značaj pa će i izveštaji globalno biti isti.

13. Šta znači MMR?

MMR je skraćenica za veliki ili major molekularni odgovor. MMR znači da postoji smanjenje PCR nivoa za 3 loga ili više ispod standardne bazne vrednosti (smanjenje od 1000 puta). Standardna bazna vrednost je dobijena pre više godina na osnovu nalaza 30 novootkrivenih i nelečenih bolesnika sa CML koji su označeni kao pul od 100%. Kao što je već pomenuto, kombinacija postignute tačke u terapiji u vidu kompletne citogenetske remisije (CCyR) kao i dalje smanjenje PCR nivoa do MMR često se naziva „sigurno utočište“ jer je rizik za gubitak odgovora i nepovoljan ishod maksimalno optimiziran. MMR je poslednja tačka

u praćenju odgovora za koje je pokazano da dovodi do napretka u ishodu daljeg lečenja. Taj napredak se ogleda u smanjenju rizika od gubitka odgovora kao i smanjenju rizika od progresije bolesti. Trenutno, od teorijskog značaja je korist od postizanja dubljeg odgovora od MMR (MR4 i MR4.5), a može se povezati sa mogućnošću prestanka terapije jednog dana. Zbog toga, trenutni cilj je da svi bolesnici sa CML koji se leče sa TKI imaju bar stabilan MMR odgovor.

14. Kada treba da tražim dodatno mišljenje o lečenju CML?

Kada god to želite i smatrate. Ukoliko postoji neki problem u vašoj trenutnoj terapiji (neželjeni ili propratni efekti leka, neodgovarajući odgovor, gubitak odgovora), ukoliko postoji vaša nesigurnost oko dalje terapije, posebno u situacijama kada se razmatra promena lečenja, sve su to dobri razlozi za dodatna mišljenja. CML je bolest koja zahteva dugoročno lečenje, tako da bi trebalo da budete sigurni da ste izabrali lekara koji vama „odgovara“, da možete da postavljate pitanja, sa kojim možete da imate iskren i otvoren odnos. Postoje mnogi eksperti za CML koji su zaista strastveni u proučavanju svih detalja i vraćanja nekoga na pravi put, donoseći ispravne odluke u radu sa ljudima i objašnjavajući stvari tako da možete da ih razumete i budete deo svog lečenja. I oni će sigurno želeti da vi ZNATE SVOJ PCR!

15. Gde mogu da uradim PCR u Srbiji?

Ustanove u Srbiji u kojima se radi PCR testiranje:
Klinika za hematologiju, Klinički centar Srbije, Beograd
Vojnomedicinska akademija, Beograd
Klinika za hematologiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za hematologiju, Klinički centar Niš, Niš
Klinika za hematologiju, Klinički centar Kragujevac, Kragujevac



Ova globalna, društveno odgovorna, kampanja ima za cilj da podigne svest o važnosti praćenja CML. Urađena je u saradnji sa udruženjima za CML i cilj kampanje "Šta je moj PCR?" (www.whatismypcr.org) je da optimalne rezultate kliničkih testiranja ljudi sa CML-om.



Partizanske avijacije 3, 11077 Beograd

Tel: 062/13 93 948

e-mail: cml@cml.rs

www.cml.rs

www.leukemija.rs