

Przewlekła białaczka szpikowa

PODSUMOWANIE

Przewlekła białaczka szpikowa jest chorobą nowotworową szpiku kostnego (gąbczasta tkanka miękka wewnątrz jam szpikowych kości) i krwi. Nowotworowemu namnażaniu ulegają krwinki białe z linii granulocytarnej. Choroba nie jest częsta. Rocznie zapada na nią w Polsce ok 300-400 osób. Chorują głównie osoby po 50 roku życia ale zdarzają się zachorowania także u osób młodszych.

Naturalny przebieg choroby dzieli się na trzy fazy:

- faza przewlekła- kiedy obecna jest zbyt duża liczba krwinek białych i niekiedy powiększona śledziona
- faza akceleracji- kiedy choroba ulega stopniowemu zaostrzeniu
- faza kryzy blastycznej- kiedy choroba zaostrza do tego stopnia, że przybiera obraz ostrej białaczki wymagającej natychmiastowego intensywnego leczenia

Rozpoznając chorobę obserwuje się najczęściej:

- łatwe męczenie się, osłabienie, potliwość, utratę masy ciała, uczucie pełności w jamie brzusznej
- w morfologii krwi zbyt dużą liczbę krwinek białych (dość często także płytek krwi)
- w czasie badania lekarskiego lub w USG- powiększoną śledzionę a niekiedy także wątrobę
- pacjent może nie odczuwać żadnych dolegliwości a choroba może być wykryta przypadkowo w czasie np badań okresowych

Lekarz hematolog u pacjenta z podejrzeniem przewlekłej białaczki szpikowej wykona z pewnością następujące badania:

- badanie krwi (morfologia, rozmaz, badanie molekularne)
- punkcja szpiku (badanie cytogenetyczne)
- badanie fizykalne (ocena wielkości śledziony)

Lekarz hematolog z pewnością zaproponuje pacjentowi następujące leczenie:

- *Hydroksykarbamid, hydroxyurea (hydroksymocznik)* jeśli liczba krwinek białych jest bardzo duża. Leczenie to powinno trwać jedynie do momentu spadku ilości krwinek białych do wartości zbliżonych do prawidłowych (w zależności od oceny lekarza). Lek ten stosowany jest również u pacjentów, którzy nie odnieśli korzyści z leczenia inhibitorami kinaz. Nie leczy choroby ale pozwala utrzymać wartości morfologii krwi w prawidłowych granicach.
- *Glivec (imatynib)*- lek należący do grupy tzw. inhibitorów kinazy tyrozynowej (I generacji)- leczenie pierwszego rzutu. Dawka początkowa to 400mg/d lub 600mg/d zależnie od stadium zaawansowania choroby. Dawkę leku można zwiększyć do 800 mg/d jeśli nie pojawiają się działania uboczne. Lek w postaci tabletek.
- *Sprycel (dazatynib)*- inhibitor kinazy tyrozynowej II generacji- pacjentom, u których Glivec okazał się nieskuteczny. Lek w postaci tabletek.

- *Tasigna (nilotinib)*- inhibitor kinazy tyrozynowej II generacji- również w przypadku nieskuteczności Gliveku. Lek w postaci tabletek.
- *Roferon, Intron A (interferon alfa)* (zastrzyki podskórne)- u niektórych pacjentów w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności dostępnych inhibitorów kinaz (ewentualnie z dodatkowym podawaniem cytostatyku (tzw chemioterapia)-arabinozydu cytozyny- w małej dawce); u osób, u których rozpoczęto leczenie przed wprowadzeniem Gliveku i którzy uzyskali całkowitą remisję cytogenetyczną; lek będzie również z pewnością zaproponowany pacjentkom, które zaszły w ciążę.
- *Chemioterapię dożylną*- w przypadku zaostrzenia choroby do fazy kryzy blastycznej
- *Przeszczepienie szpiku od dawcy spokrewnionego lub niespokrewnionego*- kiedy inne leczenie okazuje się nieskuteczne a u nielicznych pacjentów na początku choroby

Jak powstaje choroba?

Przewlekła białaczka szpikowa jest nowotworem powstającym i rozwijającym się w szpiku kostnym. Należy do grupy chorób mieloproliferacyjnych a więc takich, w których nadmiernemu rozrostowi ulega głównie jedna z trzech linii komórkowych szpiku.

W przypadku czerwienicy prawdziwej jest to linia krwinek czerwonych, w przypadku nadpłytkowości samoistnej- płytek krwi a w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej- linia granulocytów (komórek należących do grupy krwinek białych).

Cechą charakterystyczną przewlekłej białaczki szpikowej jest obecność chromosomu Philadelphia i genu *BCR/ABL*. Tej cechy nie spotyka się w innych chorobach mieloproliferacyjnych.

Co to jest chromosom Philadelphia? Co to jest gen *BCR/ABL*?

W jądrze komórki człowieka zawarte są 23 pary chromosomów. Chromosomy składają się z genów a te z kolei z kwasów nukleinowych, w których za pomocą DNA (kwas dezoksyrybonukleinowy) zapisane są informacje dotyczące budowy i funkcji ludzkiego organizmu.

Chromosom Philadelphia (Ph) to nieprawidłowa zamiana fragmentów chromosomów 9 i 22 pary nazywana translokacją t(9;22). Na skutek tej zamiany dochodzi do połączenia genów *BCR* i *ABL* i powstaje gen fuzyjny *BCR-ABL*.

Rolą genów jest kodowanie określonych funkcji komórki.

Gen *BCR/ABL*- obecny w komórkach macierzystych - czyli komórkach nieodróżnionych, mogących dać początek komórkom różnego rodzaju- wysyła do krwinek białych potrójny sygnał:

- intensywne namnażanie się granulocytów
- zahamowanie niszczenia zbędnych granulocytów
- zablokowanie przylegania białych krwinek do podścieliska w szpiku dzięki czemu dostają się one łatwo do krwi obwodowej.

Skutkiem tego działania jest obecność we krwi obwodowej dużej liczby (nawet do 400tys/ mm³) białych krwinek, w tym głównie granulocytów.

Dlaczego choroba powstała?

Materiał genetyczny ulega stałym przypadkowym uszkodzeniom na skutek działania różnych czynników. Większość z tych uszkodzeń jest natychmiast naprawiana, jednak część nie ulega naprawie. W przypadku przewlekłej białaczki szpikowej uszkodzenie polega na „oderwaniu” i nieprawidłowym połączeniu fragmentów chromosomów i braku naprawy tego uszkodzenia.

Przewlekła białaczka szpikowa powstaje w sposób przypadkowy, nie jest dziedziczona od rodziców, ani nie jest przekazywana dzieciom. Nie można na nią zachorować przez spożywanie lub nie określonych pokarmów lub prowadzenie takiego czy innego trybu życia.

Jedynym udowodnionym czynnikiem mogącym mieć wpływ na zachorowanie jest promieniowanie jonizujące co udowodnił znaczący wzrost zachorowań w Japonii po wybuchu bomby atomowej.

Czy daje przerzuty?

Nowotworowe choroby hematologiczne charakteryzują się tym, że nie mają fazy ograniczonej, czyli takiej w której mogłoby być możliwe lezenie chirurgiczne- „wycięcie guza”. Chora jest krew a więc komórki nowotworowe obecne są od początku w całym organizmie. Choroba od początku ma charakter uogólniony.

W pewnej fazie zaawansowania jest jednak możliwe, że komórki nowotworowe gromadzą się w różnych miejscach poza naczyniami krwionośnymi tworząc guzy. Lekarze nie mówią w tym przypadku o przerzutach ale o naciekach narządowych. Leczenie jakie stosuje się w takich przypadkach to chemioterapia, radioterapia i leczenie chirurgiczne- zwłaszcza jeśli nacieki uciskają inne struktury.

Czy musi u mnie dojść do zaostrzenia choroby do fazy akceleracji lub kryzy?

Celem leczenia przewlekłej białaczki szpikowej jest aby nie dopuścić do zaostrzenia choroby i doprowadzić do możliwie największego cofnięcia się choroby, kiedy to nie odczuwa się najczęściej żadnych dolegliwości. Na podstawie 5-letniej obserwacji wiemy już, że Glivec stwarza taką możliwość i jest do tego stopnia skuteczny, że odstąpiono od wykonywania przeszczepienia szpiku na rzecz leczenia Glivekiem. Nowsze leki z tej grupy prawdopodobnie okażą się jeszcze skuteczniejsze.

U części pacjentów pomimo wszystko dochodzi jednak do rozwoju dalszych faz choroby.

Jak działają leki, które będę musiał zażywać?

Inhibitory kinazy tyrozynowej-

Kinaza tyrozynowa to enzym, który pośredniczy w wysyłaniu nieprawidłowego sygnału przez komórki nowotworowe. Inhibitory kinazy tyrozynowej to leki, które hamują ten enzym a przez to nie pozwalają na wysłanie nieprawidłowego sygnału.

Glivec (imatynib) przełomowy lek w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Jako pierwszy pozwolił na uzyskanie u niemal wszystkich pacjentów remisji cytogenetycznej. Lek ten nie usuwa jednak samych komórek macierzystych wysyłających sygnał. Zatem jak długo lek jest zażywany- blokada działa. Jeśliby zaprzestać zażywania leku- sygnał przez komórki chore byłby wysyłany bez przeszkód i choroba nawróciłaby.

Sprycel (dasatinib) to lek o innej strukturze i ok. 300 razy silniejszym działaniu przeciwko chorobie niż Glivec. Działa również u pacjentów, których choroba okazała się być niewrażliwa na Glivec. Większość z nich, choć nie wszyscy, uzyskują dobre efekty leczenia. Sprycel stosuje się również w przypadkach kiedy objawy uboczne Gliveku stają się zbyt silne by go kontynuować. Najnowsze badania wykazały, że Sprycel można z dobrym skutkiem stosować również w zaawansowanych stadiach choroby. Aktualnie toczą się badania mające na celu dopuszczenie tego leku do stosowania również jako pierwszego- u nowo rozpoznanych pacjentów.

Tasigna (nilotinib)- lek o strukturze zbliżonej do Gliveku ale ok 50 razy od niego silniej działający. Stosowany w podobnych wskazaniach jak Sprycel.

Roferon, Intron A (interferon alfa)- jedyny lek, który przed „erą imatinibu” mógł, choć tylko u co piątego leczonego nim pacjenta, spowodować całkowitą remisję cytogenetyczną. Obecnie stosowany jest u osób, u których rozpoczęto leczenie interferonem przed wprowadzeniem Gliveku i którzy uzyskali całkowitą remisję cytogenetyczną. Lek będzie również z pewnością zaproponowany pacjentkom, które zaszły w ciążę.

Na podstawie analizy prac naukowych może powstać wrażenie, że być może trwalszą remisję cytogenetyczną można uzyskać u osób leczonych Gliwekiem, u których kiedykolwiek stosowano interferon alfa. Jednak badania, w których pacjenci leczeni byli Gliwekiem i interferonem alfa wykazały, że większość źle toleruje podawanie obu leków jednocześnie.

Pacjenci, którzy nie tolerują Gliveku ani żadnego innego inhibitora kinazy tyrozynowej mogą być leczeni Interferonem alfa, w niektórych przypadkach w połączeniu z arabinozydem cytozyny (cytostatykiem podawanym dożylnie lub podskórnie). Interferon alfa podawany jest podskórnie. Może powodować szereg objawów ubocznych jak gorączka, dreszcze i inne objawy grypopodobne. Objawów tych można uniknąć lub je złagodzić przyjmując lek wieczorem razem z tabletką paracetamolu i leku przeciwalergicznego.

U niektórych pacjentów leczonych interferonem alfa mogą wystąpić zaburzenia nastroju lub nawet depresja. O takich objawach należy niezwłocznie powiadomić swojego lekarza. Jeśli pacjent był leczony w przeszłości lekami przeciwdepresyjnymi- również powinien o tym powiedzieć lekarzowi.

Hydroksykarbamid, hydroxyurea (hydroksymocznik) to lek, który pozwala na powrót do normy wartości morfologii krwi ale nie daje szansy na uzyskanie odpowiedzi cytogenetycznej.

Z reguły jest dobrze tolerowany. Może powodować spadek wartości morfologii krwi nawet poniżej dolnych granic normy a w niektórych przypadkach biegunki, ból brzucha czy wypadanie włosów.

Jakie mogą być objawy uboczne stosowania Gliveku i innych leków z tej grupy?

Wielu pacjentów przyjmujących leki z tej grupy bardzo dobrze je toleruje i nie odczuwa żadnych dolegliwości związanych z leczeniem.

Najczęstsze objawy uboczne jakie mogą wystąpić u części pacjentów to:

- dolegliwości żołądkowo- jelitowe,
- spadek wartości morfologii krwi
- obrzęki obwodowe (rano wokół oczu, pod koniec dnia na kostkach)
- bóle kości i stawów
- wysypka
- podrażnienie wątroby (wzrost wartości enzymów wątrobowych)
- spadek poziomu fosforu we krwi

W przypadku dazatynibu (Sprycel) opisywane jest dość często (u ¼ pacjentów) gromadzenie się płynu w opłucnej, w większości przypadków bezobjawowe.

Praktyka kliniczna wskazuje, że te objawy uboczne mają charakter przemijający i tylko u niewielkiej liczby pacjentów mogą przybierać obraz ciężkich zaburzeń. Tym niemniej o każdym działaniu niepożądanym pacjent powinien poinformować lekarza prowadzącego na najbliższej wizycie. Dobrze jest też prowadzić notatki zwłaszcza przez pierwsze tygodnie leczenia aby żaden z objawów nie został pominięty. Może to ułatwić decyzję o rodzaju leczenia w przypadku konieczności jego modyfikacji w przyszłości.

Czy wolno mi przyjmować w tym czasie inne leki?

Imatynib podobnie jak dazatynib jest metabolizowany (przetwarzany) w wątrobie przez układ znany jako układ cytochromu P-450. Tym szlakiem jest przetwarzana większość leków i substancji dostających się z krwią do wątroby. Leki te mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie imatynibu w krwi.

Szczegółowa lista leków wchodzących w interakcje z imatinibem zamieszczona jest w ulotce lekowej. Należy jednak pamiętać, że może być to- ze względu na ogromną liczbę substancji- lista niepełna.

W praktyce- zwracamy szczególną uwagę na leki, które pacjent oprócz imatynibu musi przyjmować na stałe. W pozostałych przypadkach nie „zakazuje” się pacjentom leków przyjmowanych przez krótki okres (dni/ tygodnie). Należy jednak w tym czasie zwrócić szczególną uwagę na możliwe pojawienie się bardziej nasilonych działań niepożądanych jeśli dany lek zwiększa stężenie imatynibu w surowicy krwi.

W przypadku leków zmniejszających stężenie imatynibu- należy rozważyć konieczność ich długotrwałego podawania jeśli imatynib stosowany jest w niskiej dawce (300 mg/d) lub u pacjenta w zaawansowanym stadium choroby kiedy czasowe nawet obniżenie skuteczności może stwarzać ryzyko progresji choroby.

Każdorazowo pacjent może zwrócić się do swojego lekarza hematologa z pytaniem o współoddziaływanie danego leku. Jednak w sytuacjach nagłych nie należy odwlekać leczenia chorób towarzyszących (np. zapalenie płuc czy oskrzeli) z powodu przyjmowania imatynibu.

Pacjent może również sam sprawdzić w ulotce lekowej czy dany lek jest metabolizowany przez cytochrom P- 450.

Sok grejpfrutowy należy do substancji zwiększających stężenie imatynibu we krwi poprzez wykorzystywanie podobnego mechanizmu przetwarzania ale brak jakichkolwiek danych o stopniu zwiększenia stężenia leku w zależności od ilości wypijanego soku.

Paracetamol również należy do tej grupy substancji. W literaturze światowej istnieją doniesienia o kilku przypadkach zgonów pacjentów hospitalizowanych przyjmujących Glivek, oraz duże, kilkugramowe dawki paracetamolu podawanego dożylnie (w tabletkach jest 0,25g - 0,5g). Pomimo przeprowadzonej szczegółowej analizy brak jakichkolwiek dowodów, że zgony te mogły wynikać z wzajemnego oddziaływania tych dwóch leków ale firma umieściła w ulotce ostrzeżenie na ten temat. Aktualnie toczy się badanie kliniczne, w którym pacjenci przyjmują oba leki, mające zbadać ewentualne wzajemne oddziaływanie obu leków. To najlepszy dowód na fakt, że brak obecnie danych aby przyjmowanie paracetamolu i gliveku było szkodliwe.

Pacjenci leczeni lekami przeciwzakrzepowymi powinni poinformować o tym swojego hematologa ze względu na zwiększone w różnym stopniu ryzyko krwawienia. Należy również zawsze zgłaszać fakt przyjmowania imatinibu lekarzowi innej specjalności zlecającemu leczenie przeciwzakrzepowe.

Opisane wzajemne oddziaływania leków i zasady leczenia chorób towarzyszących dotyczą także pacjentów leczonych DAZATYNIBEM.

Kiedy lekarz zmienia leczenie?

Jeśli odpowiedź na leczenie imatynibem stanie się suboptymalna czyli gorsza od najlepszej możliwej lub kiedy zaobserwuje się utratę odpowiedzi na imatynib (molekularnej, cytogenetycznej czy hematologicznej) pacjentowi zostaje zaproponowana opcja leczenia silniejszego. Może to być zwiększenie dawki imatinibu z 400 do 600 czy nawet 800 mg/d- jeśli lek ten był dobrze dotychczas tolerowany, lub zmiana leczenia na lek II generacji- Sprycel a w niedługiej przyszłości również Tasigna. Lekarz wyjaśnia szczegółowo pacjentowi powód proponowanej zmiany leczenia i przedstawia swoją opinię dotyczącą wyboru leczenia. Jest to również moment kiedy lekarz i pacjent powinni ponownie przedyskutować kwestię kwalifikacji do przeszczepienia szpiku. Należy pamiętać, że, jeśli nie ma dawcy rodzinnego, dobór dawcy niespokrewnionego może trwać długo i lepiej taką opcję rozważyć wcześniej.

Z danych naukowych wynika, że ok. 1/5 pacjentów będzie wymagała w pewnym momencie zmiany leczenia.

U części z pacjentów utrata odpowiedzi następuje szybko, z szybkim rozwojem progresji choroby. Jeśli nastąpiła progresja do fazy kryzy blastycznej, lekarz prawdopodobnie zaproponuje zastosowanie cytostatyków (chemioterapia) oprócz zmiany leczenia na Sprycel lub Tasignę. W takich przypadkach u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia szpiku- należy jak najszybciej dążyć do wdrożenia tej procedury.

Czy mogę robić okresowe przerwy w leczeniu, żeby mój organizm mógł trochę odpocząć od leków?

To bardzo ważne pytanie, na które z całą pewnością należy odpowiedzieć: NIE. Mechanizm działania leków polega na blokowaniu wysyłanego przez chore komórki sygnału. A zatem- jeśli wstrzymamy lek to sygnał będzie wysyłany bez przeszkód i choroba będzie się rozwijać.

Niekiedy konieczne jest czasowe wstrzymanie przyjmowania leku z powodu nasilonych działań niepożądanych. Jednak każdorazowe wstrzymanie przyjmowania leku jest starannie rozważane i musi mieć swoje uzasadnienie.

Nie ma prac naukowych, które mówiłyby jaki okres bez leku jeszcze jest bezpieczny a jaki już grozi rozwojem choroby. Jednak każdy lekarz zna ze swojej praktyki klinicznej przypadki kiedy po stwierdzeniu progresji choroby okazywało się, że pacjent zapominał lub robił celowe przerwy w leczeniu. Związek przerw w leczeniu i progresji jest bezsporny.

Niezwykle ważne jest aby o wszystkich sytuacjach, które mogą skłonić pacjenta do przerw w zażywaniu leku- powiadomić swojego lekarza. Lekarz z pewnością znajdzie rozwiązanie jak uniknąć niekoniecznych przerw w leczeniu.

Jakie badania kontrolne będą przeprowadzane?

Cofanie się choroby w odpowiedzi na leczenie jest stopniowe i następuje w pewnej określonej kolejności. Najpierw do normy powracają wartości morfologii krwi oraz wielkość śledziony, jeśli była ona powiększona (*całkowita odpowiedź hematologiczna*). Następnie zmniejsza się ilość komórek szpiku zawierająca chromosom Filadelfia-komórek Ph (+) (*badanie cytogenetyczne*). I wreszcie spada ilość komórek zawierających gen *BCR/ABL* (*badanie molekularne*).

Najlepsza- optymalna- odpowiedź na leczenie to taka kiedy całkowita odpowiedź hematologiczna uzyskana jest do 6 miesiąca leczenia, całkowita odpowiedź cytogenetyczna (kiedy nie stwierdza się komórek Ph+)- do 12 miesiąca leczenia oraz tzw większa odpowiedź molekularna do 18 miesiąca leczenia.

W początkowym okresie leczenia co tydzień lub dwa wykonywana jest kontrola morfologii krwi- do czasu kiedy wartości morfologii krwi wrócą do normy. Później badanie morfologii krwi jest wykonywane co dwa- trzy miesiące. Co trzy miesiące również wykonywane jest badanie molekularne, które mówi o ilości komórek zawierających nieprawidłowy gen powodujący chorobę. Badanie to można wykonać przez pobranie krwi lub szpiku. To pierwsze jest oczywiście mniej uciążliwe dla pacjenta.

Co pół roku powinna być wykonana punkcja szpiku. Po osiągnięciu całkowitej remisji cytogenetycznej można punkcję szpiku wykonywać co roku.

Lekarz może zalecić wykonanie również innych badań dodatkowych jak badania funkcji wątroby, nerek, USG jamy brzusznej czy zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej.

Tak ściśle kontrolowanie przebiegu leczenia podyktowane jest po pierwsze faktem, że im wcześniej osiągnie się odpowiedź na leczenie tym lepiej rokuje to na przyszłość (tym mniejsze prawdopodobieństwo progresji choroby) a po drugie koniecznością wczesnego zidentyfikowania tych pacjentów, którzy mogą się okazać oporni na stosowanie leczenia i u których należy możliwie wcześnie zmienić leczenie na bardziej odpowiednie.

Czy konieczne jest wykonywanie punkcji szpiku?

Pomimo, że rozpoznanie można postawić również wykonując samo tylko badanie molekularne z krwi, punkcja szpiku z pobraniem materiału do oceny histopatologicznej (trepanobiopsja) oraz do badania cytogenetycznego jest konieczna celem określenia stanu szpiku na początku choroby i na kolejnych etapach jej leczenia. Pozwala to wychwycić wczesne stadia progresji i zastosować skuteczne leczenie. Pozwala również wychwycić

ewentualne dodatkowe zaburzenia cytogenetyczne, które oprócz samego chromosomu Philadelphia mają wpływ na rokowanie. Nie da się ich wykryć nie wykonując punkcji.

Czy będę musiał być leczony chemioterapią?

Zastosowanie chemioterapii konieczne jest w przypadkach kiedy dochodzi do zaostrzenia choroby do fazy kryzy blastycznej. Leczenie przypomina wtedy postępowanie w ostrej białaczce.

Czy będę miał wykonany przeszczep szpiku?

Przeszczep szpiku czyli transplantacja komórek hematopoetycznych (krwiotwórczych) jest rozważany na początku choroby u tych pacjentów, którzy mają:

- wysokie ryzyko progresji choroby (ocenione wskaźnikami Sokala i Hasforda)
- niskie ryzyko samego zabiegu (wskaźnik Grathwola).

Przed wprowadzeniem do leczenia inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) jak Glivec, Sprycel czy Tasigna, częściej podejmowano decyzję o przeszczepieniu szpiku ponieważ tylko ten zabieg mógł realnie wydłużyć przeżycie.

Obecnie podejmuje się ją ostrożniej mając na uwadze następujące fakty (niektóre świadczą za, niektóre przeciw przeszczepowi):

- 20% pacjentów okazuje się opornymi na Glivec a część z tych również opornymi na Sprycel i Tasignę
- przeszczep jest jedyną szansą na całkowite wyleczenie się z choroby
- wcześniejsze leczenie Glivekiem nie ma niekorzystnego wpływu na efekty przeszczepienia
- 20% pacjentów ginie z powodu powikłań w krótkim czasie po przeszczepie
- u 20 % pacjentów, u których wykonano przeszczep- choroba nawraca, czasem nawet w kilka lat po przeszczepie.

Trwają spory światowych autorytetów dotyczące miejsca przeszczepu szpiku w standardach leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w dobie dostępności inhibitorów kinazy tyrozynowej. Czas obserwacji pacjentów leczonych tymi lekami nie przekracza na chwilę obecną (2007) dziewięciu lat i trudno jest z całą pewnością przewidzieć jaki model leczenia okaże się skuteczniejszy.

Przypadek każdego pacjenta bardzo starannie analizuje się pod tym kątem i rozważa indywidualnie.

Przeszczep szpiku rozważa się z całą pewnością jeśli leczenie nie przebiega optymalnie- to znaczy jeśli choroba okazuje się oporna na stosowane leczenie co widać w badaniach molekularnych i cytogenetycznych oraz gdy ulega klinicznie jawnej progresji do akceleracji czy kryzy blastycznej. W tych ostatnich przypadkach przeszczep można wykonać dopiero po leczeniu chemioterapią kiedy choroba „cofnie się” do fazy przewlekłej.

Jeśli pacjent jest osobą młodą, lekarz prowadzący z pewnością na jednej z pierwszych wizyt zapytał czy pacjent posiada rodzeństwo, które- w razie stwierdzenia zgodności w zakresie antygenów zgodności tkankowej HLA- mogłoby być potencjalnym dawcą szpiku. Prawdopodobnie w większości z tych przypadków przeszczep nie będzie natychmiast rozważany ale ważne aby posiadać tą wiedzę gdyby leczenie nie przebiegało optymalnie.

Czy mogę być całkowicie wyleczony?

Nieprawidłowy gen *BCR/ABL* umiejscowiony jest m.in w tak zwanych komórkach macierzystych. Są to niezróżnicowane komórki szpiku, które mogą przekształcić się w dowolną komórkę krwi. Glivec hamuje sygnał wysyłany przez te komórki, nie usuwając ich.

Szansę na całkowite wyleczenie daje aktualnie tylko przeszczep szpiku kostnego.

Czy mogę mieć dzieci?

Pacjenci leczeni hydroksykarbamidem oraz inhibitorami kinaz (Glivec, Sprycel, Tasigna) nie powinni w czasie leczenia zostawać rodzicami ponieważ grozi to wystąpieniem wad rozwojowych u dziecka. Dotyczy to zarówno kobiet jak i mężczyzn.

Jeśli jesteś młodym człowiekiem, pragnącym mieć dzieci- przedyskutuj tę sytuację z lekarzem prowadzącym. Pacjentki stosujące Glivec i inne inhibitory kinaz tyrozynowych (Sprycel, Tasigna) powinny bezwzględnie stosować skuteczne sposoby antykoncepcji ze względu na duże ryzyko wystąpienia poważnych wad rozwojowych u dzieci. Zalecenie to dotyczy także partnerek pacjentów przyjmujących w/w leki.

Jedynym bezpiecznym lekiem pozostaje Interferon alfa, który jednak może doprowadzić do remisji cytogenetycznej tylko u co piątego leczonego nim pacjenta.

Można wziąć pod uwagę pobranie i przechowanie nasienia i komórek jajowych.

Czy moje dzieci mogą odziedziczyć po mnie chorobę?

Nie. Choroba nie jest dziedziczna.

Jaki powinienem prowadzić tryb życia? Co powinienem robić/ jeść a czego unikać?

Większość pacjentów w trakcie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej czuje się dobrze a wielu z nich zachowuje normalną aktywność życiową.

U niektórych aktywność może być ograniczona osłabieniem z powodu niedokrwistości wywołanej samym leczeniem lub też innymi objawami niepożądanymi leków.

Te osoby, u których nastąpiło- z powodu leczenia lub samej choroby- obniżenie wartości krwinek białych poniżej normy (a zatem spadła ich odporność) powinni unikać sytuacji, w których mogą być narażeni na zakażenie. Nie powinni przebywać w dużych skupiskach ludzi jak kina, centra handlowe czy kościoły ponieważ ryzyko zakażenia od innej osoby jest wtedy duże.

Nie ma pokarmów zalecanych lub zakazanych. Obowiązują ogólnie znane zasady prawidłowego odżywiania i zdrowego trybu życia, w tym zaprzestania palenia papierosów.

Wiele mówi się o związku soku grejfrutowego z przemianą imatynibu i zakazuje się spożywania go w trakcie leczenia. Sok grejfrutowy może zwiększać stężenie leku we krwi ponieważ jego przemiana w organizmie wykorzystuje ten sam szlak metaboliczny co imatynib. Brak jednak jakichkolwiek badań udowadniających ścisłą zależność pomiędzy ilością wypijanego soku a stężeniem Gliweku we krwi. Nie można zatem zmniejszyć dawki Gliweku popijając go sokiem grejfrutowym ponieważ istnieje duże ryzyko, że dawka leku stanie się zbyt mała aby opanować chorobę.

Utrata apetytu lub inne zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego powinny być jak najszybciej zgłoszone lekarzowi prowadzącemu.

Jak długo będę żył?

Przed wprowadzeniem Gliveku średni czas przeżycia w tej chorobie wynosił kilka lat. Glivek możemy stosować u pacjentów od 2001 roku i od tego czasu prowadzona jest ścisła obserwacja ponad pięciuset pacjentów (badanie IRIS). Okazuje się, że po pięciu latach żyje 90% pacjentów, którzy pozostają w fazie przewlekłej choroby i u których uzyskano trwałą odpowiedź na leczenie.

Jest to ogromny postęp w porównaniu z erą przed Gliwekiem a inhibitory kinaz II generacji (Sprycel, Tasigna) prawdopodobnie okażą się jeszcze skuteczniejsze w wieloletnich obserwacjach.

Literatura:

John M. Goldman

How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era
Blood, Oct 2007; 110: 2828 - 2837.

Baccarani M, Saglio G, Goldman JM, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2006; 108:1809–1820.

Druker, B. et al., Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. NEJM 2006; 355:2408-17

Goldman JM, Hughes T, Radich J, et al. Continuing reduction in level of residual disease after 4 years in patients with CML in chronic phase responding to first line Imatinib in the IRIS study [abstract]. Blood. 2005;106: 51a. Abstract no. 163.

Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, et al. A randomized trial of high dose Imatinib Mesylate with or without Peg-Interferon and GM-CSF as frontline therapy for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase [abstract]. Blood. 2005;106: 316a. Abstract no. 1084.

Deininger M, Schleuning M, Greinix H, et al. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. Haematologica. 2006;91: 452-459.

Guilhot F, on behalf of the IRIS study group. Sustained durability of responses plus high rates of cytogenetic responses result in long term benefit for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia treated with Imatinib therapy: update from the IRIS study [abstract]. Blood. 2004;104: 10a. Abstract no. 21.

Konsultacja: dr Tomasz Sacha

Pragnę wyrazić gorące podziękowania

mgr Halinie Lebedowicz

mgr Monice Grochali

p. Pawłowi Gójowi

p. Bogusławowi Pelcowi

którzy udzielili mi cennych uwag w trakcie tworzenia tekstu.