



W TROSCIE
O PACJENTA

REMISJA

WOLNA OD LECZENIA

W PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZCE SZPIKOWEJ

CZY MOŻNA BEZPIECZNIE PRZERWAĆ LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ?

KILKA INFORMACJI NA POCZĄTEK...



CZYM JEST REMISJA WOLNA OD LECZENIA?

(CTFR – ANG. TREATMENT FREE REMISSION)

Remisja wolna od leczenia to długotrwałe utrzymywanie się większej odpowiedzi molekularnej (MMR), która jest dowodem remisji choroby u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, po zakończeniu leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej.

Badania kliniczne wykazały, że część pacjentów, którzy uzyskali stabilną, głęboką odpowiedź molekularną, jest w stanie bezpiecznie przerwać przyjmowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej bez nawrotu choroby.^{1,2}

Głęboka odpowiedź molekularna ma miejsce wtedy, gdy we krwi wykrywane są jedynie bardzo niewielkie ilości transkryptu genu BCR-ABL lub gdy nie jest on wykrywany w granicach czułości obecnie dostępnych metod badania.³



CZY KWALIFIKUJĘ SIĘ DO ZAKOŃCZENIA LECZENIA INHIBITOREM KINAZY TYROZYNOWEJ?

Ważne czynniki decydujące o tym, czy zakończenie leczenia jest właściwym wyborem dla danego pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową obejmują:¹

1

fazę choroby, w jakiej znajdował się pacjent zarówno w chwili rozpoczęcia terapii jak i później w trakcie trwania choroby (czy była to faza przewlekła, czy faza akceleracji, czy też kryzy blastycznej)

2

całkowity czas leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych

3

głębokość odpowiedzi molekularnej uzyskaną w trakcie leczenia ocenianą w akredytowanym laboratorium

4

czas utrzymywania się głębokiej odpowiedzi

ZANIM LECZENIE ZOSTANIE PRZERWANE...



?

Jeśli mogę przestać przyjmować leki, czy oznacza to, że jestem wyleczony?

Przerwanie terapii nie oznacza, że pacjent jest wyleczony, ale u wielu osób możliwe jest zakończenie leczenia bez nawrotu choroby.⁴ Część pacjentów, którzy z powodzeniem zakończyli terapię, nadal posiada śladowe ilości genu BCR-ABL w swoim organizmie.⁵ Należy podkreślić, że jest mało prawdopodobne, by w trakcie leczenia doszło do całkowitego zaniku wszystkich komórek przewlekłej białaczki szpikowej, dlatego konieczne będzie długotrwałe i regularne monitorowanie chorego.

?

W jaki sposób będę monitorowany jeśli zakończę leczenie?

Łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR – ang. polymerase chain reaction) jest dokładnym badaniem wysokiej jakości, którego lekarz będzie używał do monitorowania stanu remisji molekularnej u pacjenta. Regularne, dokładne badania PCR stanowią zasadniczą część oceny odpowiedzi na terapię podczas leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej (IKT), a ich wykonywanie powinno być częstsze podczas próby zakończenia leczenia. W pierwszych sześciu miesiącach po zakończeniu leczenia, gdy ma miejsce większość przypadków nawrotu molekularnego, lekarz będzie bardzo ściśle monitorował stan zdrowia pacjenta i oznaczał poziom transkryptu BCR-ABL, przeprowadzając badania co 4 tygodnie. Przerwy pomiędzy badaniami zlecanymi przez lekarza będą się wydłużać w miarę upływu czasu.



?

Czy istnieje jakiekolwiek ryzyko w związku z przerwaniem leczenia?

Jeśli pacjent spełnia kryteria kwalifikacji do zaprzestania leczenia (TFR), jest odpowiednio monitorowany, a w przypadku utraty większej odpowiedzi molekularnej (MMR) nastąpi wznowienie terapii wcześniej przyjmowanym inhibitorem kinazy tyrozynowej, podjęcie próby odstawienia leku nie wiąże się z ryzykiem.^{1,2} Nawet, jeśli poziom BCR-ABL wzrasta powyżej progu MR3, badania wykazały, że praktycznie wszyscy pacjenci są w stanie odzyskać głęboką odpowiedź molekularną (MMR). Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, nie zgłaszano przypadków progresji choroby lub rozwoju oporności na IKT podczas przerwy w leczeniu.

?

Czy zakończenie leczenia wywołuje skutki uboczne?

Po zakończeniu leczenia u niektórych pacjentów może wystąpić tak zwany „zespół odstawienia”, przebiegający z bólem mięśni, stawów lub kości. W większości przypadków jest on łagodny i możliwy do opanowania za pomocą zwykłych leków przeciwbólowych. Objawy mogą potrwać kilka tygodni lub rzadziej kilka miesięcy i na ogół ustępują samoistnie.⁶



?

Jeśli rozważa się u mnie kwalifikację do podjęcia próby TFR, czy muszę zdecydować się na przerwanie leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej?

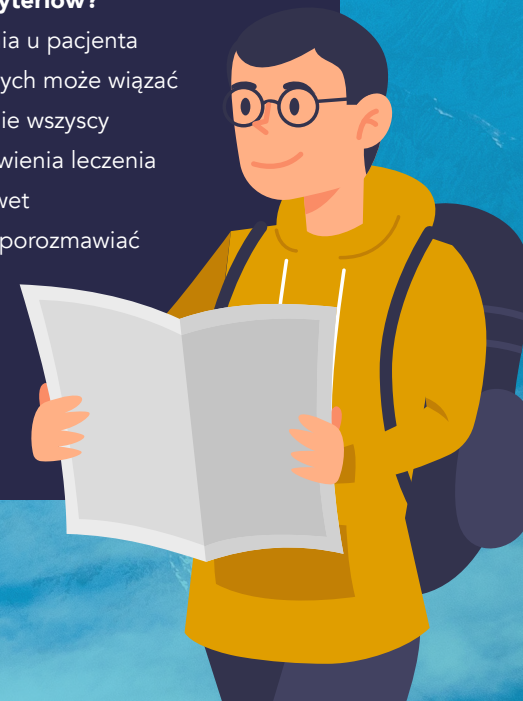
Pacjent nie musi przerywać przyjmowania leku, jeśli tego nie chce. Podjęcie decyzji o tym, czy odstawić leczenie, to bardzo złożony proces. Lekarz prowadzący powinien szczegółowo omówić z pacjentem jego indywidualną sytuację, aby wspólnie wybrać postępowanie najlepsze w danym przypadku.



?

Czy mam szansę na odstawienie leczenia, jeżeli nie spełniam wszystkich kryteriów?

Podjęcie próby odstawienia leczenia u pacjenta niespełniającego kryteriów klinicznych może wiązać się z pewnym ryzykiem. Niestety, nie wszyscy pacjenci zakwalifikują się do odstawienia leczenia w okresie remisji molekularnej, nawet po długotrwałym leczeniu. Należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym, który wyjaśni pacjentowi jego sytuację oraz strategię dalszego postępowania.



PO PRZERWANIU LECZENIA...



?

Jak długo będzie prowadzone monitorowanie molekularne w trakcie odstawienia terapii?

Bardzo ważne jest kontynuowanie monitorowania za pomocą badania PCR przez długi czas po przerwaniu leczenia. Mimo iż ryzyko nawrotu jest największe w pierwszych 6 miesiącach po zakończeniu terapii⁷, to późne nawroty są możliwe, dlatego tak ważne jest jak najszybsze ich wykrycie, aby można było wznowić leczenie.

?

Czy mogę coś zrobić, jeśli mam obawy związane z przerwaniem terapii?

Przerwanie leczenia ze zrozumiałych powodów może budzić niepokój i jest to naturalne odczucie. Jeśli pacjent czuje się osamotniony, pomocna może być rozmowa z innymi osobami będącymi w trakcie próby odstawienia terapii (TFR). W takiej sytuacji zawsze warto porozmawiać z lekarzem prowadzącym, który odpowie na nurtujące pytania oraz udzieli wsparcia.

?

Jak bardzo muszę niepokoić się wynikami badania PCR?

W laboratoriach prowadzono system standaryzacji wyników badania PCR, aby monitorowanie było jak najbardziej precyzyjne, a ocena odpowiedzi na leczenie – dokładna. Jeśli badanie PCR jest wykonywane w wystandaryzowanym laboratorium, nie ma powodów do niepokoju. Wyniki mogą niekiedy lekko się wahać, jednak wznowienie leczenia jest konieczne dopiero w przypadku znamienego wzrostu nieprawidłowego transkryptu BCR-ABL – utraty większej odpowiedzi molekularnej (MMR).

Wielu pacjentów martwi się przed wykonaniem badań PCR, ponieważ wahania w uzyskanych wynikach mogą być mylące. Podwyższony wynik badania PCR jak najbardziej może być źródłem obaw, ale należy pamiętać, że ważniejsze są długotrwałe tendencje niż wyniki pojedynczych testów. Wszelkie wątpliwości należy omówić z lekarzem prowadzącym.

WZNOWIENIE LECZENIA PO PRZERWIE

SŁOWNIK

Gen BCR-ABL – jest unikalną cechą komórek w przewlekłej białaczce szpikowej. Powstaje przez fuzję dwóch innych genów, BCR i ABL, które w warunkach normalnych istnieją jako osobne jednostki w kodzie genetycznym. Po połączeniu tych genów zawarte w nich instrukcje ulegają zmianie.

W przewlekłej białaczce szpikowej komórki zawierające gen BCL-ABL zachowują się inaczej niż powinny.

Morfologia krwi – badanie polegające na ilościowej i jakościowej ocenie elementów morfotycznych krwi (krwinek białych, czerwonych oraz płytek krwi).

Szpiak kostny – tkanka miękka znajdująca się wewnątrz kości. Zawiera komórki macierzyste, które produkują nowe komórki krwi.

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) – jest nowotworem złośliwym szpiku kostnego powodującym wytwarzanie zbyt dużej liczby białych krwinek. Krwinki te mają zaburzenia genetyczne (patrz gen BCR-ABL) i dlatego mnożą się szybciej niż powinny. W dalszym przebiegu choroby komórki białaczkowe nabywają inne błędy i uniemożliwiają innym komórkom prawidłowe funkcjonowanie. Taki stan nazywamy progresję choroby.

Geny – poszczególne jednostki kodu genetycznego. Każdy gen zawiera instrukcję dla komórki określającą jej zachowanie. Istnieje wiele sposobów odczytywania tych instrukcji genetycznych, co prowadzi do powstania różnego typu komórek.

Kod genetyczny, zwany także DNA – sekwencja genów znajdująca się w każdej komórce.

Odpowiedź molekularna – jest miarą zmniejszenia liczby komórek zawierających gen BCR-ABL. Są różne poziomy odpowiedzi molekularnej:

- Większa odpowiedź molekularna (MMR MR3,0), ma miejsce wtedy, gdy ilość BCR-ABL jest bardzo niewielka, a liczba komórek z tym genem wynosi około 1 na 1000.⁸
- Głęboka odpowiedź molekularna na poziomie 4log (MR4,0) ma miejsce, gdy liczba komórek z genem BCR-ABL jest mniejsza niż 1 na 10 000.⁸
- Głęboka odpowiedź molekularna na poziomie 4,5log (MR4,5) ma miejsce, gdy liczba komórek z genem BCR-ABL jest mniejsza niż 1 na 32 000.⁸
- Głęboka odpowiedź molekularna na poziomie 5log (MR5,0) ma miejsce, gdy liczba komórek z genem BCR-ABL jest mniejsza niż 1 na 100 000.⁸

Reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR) – badanie, które mierzy ilość specyficznego genu. Lekarze wykorzystują to badanie do monitorowania odpowiedzi molekularnej pacjenta mierząc ilość genu BCR-ABL.

Komórka macierzysta – produkuje inne rodzaje komórek.

Inhibitor kinaz tyrozynowych (IKT) – rodzaj leków stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Leki te hamują wpływ genu BCR-ABL na komórki białaczkowe.

Remisja wolna od leczenia (TFR) - u niektórych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową istnieje możliwość przerwania leczenia, jeśli przez dłuższy czas występuje u nich głęboka odpowiedź molekularna. Remisja wolna od leczenia to stan, w którym pomimo zaprzestania przyjmowania leku (inhibitora kinaz tyrozynowych) nie dochodzi u pacjenta do utraty większej odpowiedzi molekularnej (MMR).

Krwinki białe - ta grupa komórek jest częścią układu immunologicznego, pomaga zwalczać zakażenia i inne choroby. Krwinki białe są wytwarzane przez komórki macierzyste w szpiku kostnym.

Czy poniosłem porażkę, jeśli nie kwalifikuję się do próby odstawienia terapii lub jeśli muszę wznowić leczenie?

Jeśli pacjent nie kwalifikuje się do podjęcia próby TFR lub próba odstawienia terapii nie powiedzie się, nie należy tego traktować jako porażki. Celem terapii zawsze pozostaje zapobieganie progresji choroby poprzez uzyskanie głębokiej odpowiedzi molekularnej i poprawa jakości życia.

PIŚMIENNICTWO

1. Hughes TP, Ross D. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016; 128 (1).
2. Saussele S, Richter J, Hochhaus A et al. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016; 30, 1638-1647.
3. <http://www.macmillan.org.uk/information-and-support/leukaemia/leukaemia-chronic-myeloid/treating/targeted-biological-therapies/targeted-biological-therapies-explained/monitoring-response.html>.
4. Deininger M. Curing CML with imatinib – a dream come true? *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 8, 127-128.
5. Ross DM, Branford S, Seymour JF et al. Patients with chronic myeloid leukemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukemia by DNA PCR. *Leukemia*. 2010; 24, 1719-1724.
6. Richter J, Soderland S, Lubking A. Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor syndrome? *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32 (25), 2821-2823.
7. Hochhaus A, Ernst T, Suesse S. Chronic myeloid leukemia: discontinuation of therapy is currently only experimental. *Dtsch Arztebl*. 2016; 113, 36-39.
8. NCCN Guidelines for Patients: Chronic Myelogenous Leukemia. Version 1. 2016.

KONSULTACJA MERYTORYCZNA PORADNIKA:

Dr hab. n.med. Edyta Paczkowska

Lek. med. Tomasz Chojnacki

MATERIAŁ OBJĘTY PATRONATEM POLSKIEJ GRUPY DS. LECZENIA BIAŁACZEK U DOROSŁYCH



Novartis Poland Sp. z o.o.

02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15

tel. 22 375 4 888, fax 22 375 4 700

PL2004816214

 **NOVARTIS**