

Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods

Kantarjian H., Schiffer Ch., Jones D. et al., Blood 111, 2008; 1774 – 1780.

Úvod: V souvislosti s nástupem tyrozin kinázových inhibitorů do klinické praxe narostlo množství pacientů s CML, kteří dosáhli kompletní cytogenetické remise (CCyR). Vznikla tedy potřeba citlivějšího a přesnějšího monitorování minimální residuální choroby (MRD). V tomto článku autoři uvádí přehled metod využívaných k monitorování pacientů s CML a souhrn aktuálních možností využití molekulárně genetických metod s praktickým doporučením k jejich využití v každodenní klinické praxi.

Metody v monitorování CML: konvenční cytogenetické vyšetření (Giemsa) - stále je zlatým standardem, fluorescent in situ hybridizace (**FISH**) – lze vyšetřit z kostní dřeně (KD) i z periferní krve (PK), **molekulárně genetické metody** - kvalitativní i kvantitativní (QPCR-quantitative polymerase chain reaction) stanovení transkriptu BCR/ABL v periferní krvi nebo v kostní dřeni, mutační analýza.

Porovnání metod:

Parametr	Konvenční cytogenetika	FISH	QPCR
Sensitivita, % tumoru	5-10%	1-10%	0,001 - 0,01
Přesnost měření	±15%	±2-5%	±2-5ti násobek
Metafáze nutné	ano	ne	ne
Vzorek kostní dřeně nutný	ano	ne	ne
Korelace výsledku z PK a KD	-	ano	ano
Falešná negativita	ano	ano	ano
Falešná pozitivita	vzácně	ano, při hladině ≤10%	ano, při hladině ≤ 0,1%
Detekce jiných chromozomálních abnormalit	ano	ne	ne
Detekce delecí původního chromozomu 9	ne	ano	ne

Názory na způsob monitorování léčby CML v klinické praxi se i mezi autory článku lišily. Výsledkem jejich diskuzí byl následující tzv. „hybridní“ přístup:

Autory navržené monitorování léčby CML:

1. V době diagnózy

CG: součást vstupního vyšetření kostní dřeně; detekce patologického klonu bb

FISH: zachytí Ph - negativní BCR/ABL pozitivní onemocnění; delecce původního chromozomu 9; je na místě pokud se předpokládá další sledování onemocnění pomocí FISH z PK před dosažením CCyR

QPCR: v případě, že další sledování je založeno jen na QPCR z PK

2. V průběhu léčby do dosažení CCyR

CG: každých 3-6 měsíců

FISH: alternativa k CG; každé 3 měsíce

QPCR: alternativa k CG; každé 3 měsíce

3. Potvrzení dosažení CCyR

CG; FISH alternativa k CG; QPCR jako základní hodnota k dalšímu porovnávání - doporučená metoda ke sledování onemocnění po dosažení CCyR

4. Po dosažení CCyR

CG: každých 12-24 měsíců

FISH: alternativa k CG; každých 6 měsíců

QPCR: alternativa k CG nebo FISH; každých 3-6 měsíců *

5. Suspektní rezistence/relaps (cytogenetický nebo hematologický)

Zopakovat CG

QPCR

Mutační analýza-rozhodnutí o další terapii

CG-cytogenetika; PK-periferní krev

*při nárůstu transkriptů nad koeficient variability (přesnost metody)-zopakovat analýzu, častější monitorování (každé 3 měsíce), zopakovat vyšetření KD s CG, zejména při nárůstu nad 1%

U pacientů s výkyvy v hladině transkriptů při CCyR není třeba zásadní změna v léčbě. U pacientů s opakovaně rostoucí hladinou transkriptů (více než 0,1% a pětinasobek předchozí hodnoty) v CCyR může být účinné zvýšení dávky imatinibu se záměnou za tyrozin kinázový inhibitor nové generace, pokud by zvýšení dávky bylo bez efektu.

Závěr: Kvantitativní stanovení transkriptu bcr/abl pomocí real-time RT-PCR (reverse transcriptase PCR) u pacientů s CML nabízí sensitivnější a přesnější zhodnocení a monitorování léčby po dosažení CCyR. Autoři však upozorňují na opatrné hodnocení malého nárůstu transkriptů bcr/abl při trvající CCyR.

Zpracovala: MUDr. Markéta Vyskočilová, Interní hematoonkologická klinika FN Brno