



OHLB kraujas

Lētinē mieloleukēmija

Vizija

OHLB „Kraujas“ – aktyvi, veiksminga onkohematologinius, onkologinius, retomis ligomis sergančius pacientus bei jų artimuosius vienijanti organizacija.

Misija

OHLB „Kraujas“ prisideda prie onkohematologinės pagalbos plėtotės skatinimo, vystymo ir tobulinimo.

OHLB „Kraujas“ nuolat ir atsakingai ugdo pacientus, skatina jų aktyvumą ir domėjimąsi ligos specifika ir pažangiomis gydymosi galimybėmis.

OHLB „Kraujas“ teikia ir plėtoja onkopsichologinę, reabilitacinę ir socialinę integraciją onkohematologinėmis, onkologinėmis, retomis ligomis sergantiems pacientams bei jų artimiesiems.

OHLB „Kraujas“ siekia konstruktyvaus ir rezultatyvaus pacientų, gydytojų bei sveikatos politikų dialogo.

OHLB „Kraujas“ šviečia visuomenę ir įstatymų leidėjus apie mokslo pažangą medicinos srityje, šalina nusistovėjusias stigmatas.

OHLB „Kraujas“ įgyvendina projektus, skatinančius kaulų čiulpų ir neatlygintą kraujo donorystę.

Lėtinė mieloleukemija

Informacija pacientams

Gyd. Ilma Tavorienė

Turinys

Kraujas ir jo gamyba.....	5
Apie lėtinę mieloleukemiją.....	6
Ligos simptomai.....	8
Ligos stadijos.....	9
Lėtinė stadija	9
Akceleracijos stadija	9
Blastinė stadija (blastinė krizė)	10
Laboratoriniai ir kiti tyrimai.....	10
Gydymas	14
Tirozinkinazės inhibitoriai (TKI).....	14
Chemoterapija.....	18
Biologinė terapija (interferonas alfa)	18
Kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija.....	19
Šalutinis poveikis.....	19
Gydymo plano laikymasis.....	22
Atsako į gydymą vertinimas	25
Dažniausiai užduodami klausimai apie molekulinis tyrimus.....	28
Emocinės problemos	30

Kraujas ir jo gamyba

Kraujas susideda iš skystosios dalies, kurią sudaro vanduo su įvairiomis ištirpusiomis medžiagomis, ir kraujo kūnelių. Kraujo kūneliai gaminami kaulų čiulpuose iš kraujodaros kamieninių ląstelių, kur jie subręsta ir patenka į normalią kraujotaką.

Įprastai kaulų čiulpuose gaminamos nebrandžios kamieninės kraujo ląstelės, kurios veikiamos tam tikrų stimulų toliau dauginasi, bręsta ir diferencijuojasi į subrendusias kraujo ląsteles. Jos yra 3 rūšių: eritrocitai (raudonieji kraujo kūneliai), leukocitai (baltieji kraujo kūneliai) ir trombocitai (kraujo plokštelės).

Raudonieji kraujo kūneliai – eritrocitai – ir juose esantis hemoglobinas perneša deguonį iš plaučių į visus kitus organizmo audinius. Sumažėjus eritrocitų skaičiui ir hemoglobino kiekiui kraujyje, išsivysto mažakraujystė (anemija). Esant anemijai, žmogus jaučia silpnumą, dusulį, greitą nuovargį, pablykšta jo oda ir gleivinės. Tokiais atvejais gali būti atliekamas donoro eritrocitų perpylimas.

Baltieji kraujo kūneliai – leukocitai – skirstomi į grūdėtuosius ir negrūdėtuosius. Grūdėtieji leukocitai skirstomi į tris rūšis: bazofilus, eozinofilus ir neutrofilus. Šių leukocitų pagrindinė funkcija yra kovoti su infekcija. Negrūdėtiesiems leukocitams priskiriami limfocitai ir monocitai. T limfocitai naikina virusus, parazitus, organizme atsiradusias vėžines ląsteles, B limfocitai gamina antikūnus. Monocitai kartu su neutrofilais ir limfocitais dalyvauja kovoje su infekcija.

Kraujo plokštelės – trombocitai – yra labai svarbūs kraujo krešėjimo procese. Jie prilimpa prie pažeistos kraujagyslės vietos, padeda susiformuoti krešuliui ir taip apsaugo nuo kraujavimo. Sumažėjus trombocitų skaičiui (trombocitopenija), lengvai atsiranda mėlynės, dažnai kraujuojama iš nosies, padidėja savaiminio kraujavimo rizika. Jei trombocitų skaičius sumažėja labai ryškiai, atliekamas donoro trombocitų perpylimas.

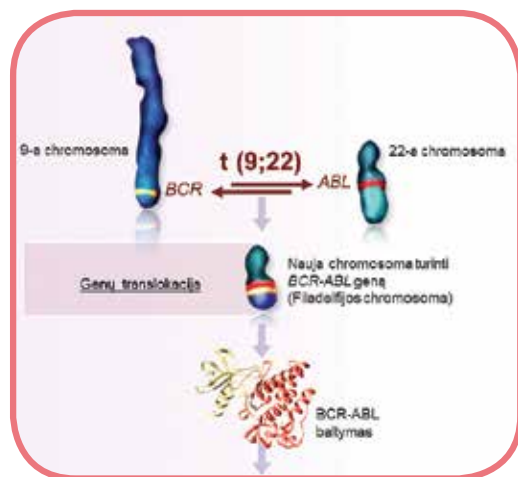


1 pav. Kraujo kūneliai ir jų funkcijos

Apie lėtinę mieloleukemiją

Leukemija yra tam tikras vėžio tipas, o lėtinė mieloleukemija (LML) yra vienas iš keturių pagrindinių leukemijos tipų. LML prasideda nuo kamieninių ląstelių pokyčių. Kiekvienoje ląstelėje yra branduolys, kuriame yra chromosomų su genais. Genuose užkoduotos ląstelių veiklos „instrukcijos“.

Kaip susidaro vėžį sukianti BCR-ABL genas¹



2 pav. BCR-ABL geno susidarymas

jos prisijungia tam tikra 9-osios chromosomos dalis.

Sergantiejiems LML 9-osios ir 22-osios chromosomų dalys (ABL ir BCR, atitinkamai) atsiskiria ir suformuoja naują chromosomą, šis procesas vadinamas genų translokacija. Dalis 9-ojoje chromosomoje esančio ABL geno suskyla, o atskilusioje 22-osios chromosomos dalyje yra BCR genas. Tokiu būdu susidaro vėžį sukiantis BCR-ABL genas. Šio geno gaminamas baltymas skatina vystytis LML. Taigi pakitęs BCR-ABL genas gamina pakitusį BCR-ABL vadinamą baltymą, kuris skatina gamintis pakitusias baltąsias kraujo ląsteles:

- BCR-ABL baltymas veikia kaip jungiklis, kuris skatina nuolat gamintis baltąsias kraujo ląsteles;
- kaulų čiulpuose nuolatos gaminamos pakitusios baltosios kraujo ląstelės, kurios ilgainiui išstumia sveikąsias raudonąsias kraujo ląsteles ir trombocitus.

Sveiko žmogaus organizme kraujo ląstelių dalijimasis yra kontroliuojamas. Sergant LML, ši funkcija sutrinka. Filadelfijos chromosomoje esantis BCR-ABL genas koduoja baltymą tirozinkinazę, kuris kontroliuoja kamieninių ląstelių vartimą baltaisiais kraujo kūneliais (granulocitais ar blastais).

Sergant LML, kaulų čiulpuose gaminasi per daug kamieninių kraujo ląstelių, kurios diferencijuojasi į baltuosius kraujo kūnelius (granulocitus). Dalis šių kamieninių kraujo ląstelių niekada netampa brandžiais baltaisiais kūneliais. Tokios ląstelės vadinamos blastais. BCR-ABL genas taip pat lemia nepertraukiamą leukocitų gamybą kaulų čiulpuose. Nebrandžių leukocitų (blastų) kiekis reguliariai didėja, jie patenka į kraują, išplinta po visą organizmą ir kaupiasi įvairiuose organuose, daugiausia kepenyse ir blužnyje. Palaipsniui ligos eiga tampa agresyvesnė, kaulų čiulpuose gaminasi ir kaupiasi vis didesnis kiekis nebrandžių granulocitų – blastų, kurie slopina normalių kraujo ląstelių (granulocitų, trombocitų, eritrocitų) gamybą.

LML yra lėtai progresuojanti kraujo ir kaulų čiulpų liga, kuri paprastai pasireiškia vyresnio amžiaus žmonėms ir labai retai – vaikams. Priežastys, dėl kurių susergama LML, nėra visiškai aiškios:

- galimas jonizuojančios spinduliuotės poveikis;
- cheminių medžiagų (pavyzdžiui, benzolo) įtaka;
- paveldimi chromosomų pokyčiai, pavyzdžiui, Dauno sindromą (21-os chromosomų poros trisomiją) turintys asmenys turi gerokai didesnę tikimybę susirgti leukemija;

- o elektromagnetinių laukų poveikis, netinkama mityba ir mažas fizinis aktyvumas taip pat padidina tikimybę susirgti LML, tačiau šie veiksniai bendrai padidina visų onkologinių susirgimų tikimybę.

Visiškai aišku, kad šia liga negalima užsikrėsti nuo ja sergančio žmogaus. Taip pat žinoma, kad tai nėra paveldimas susirgimas, perduodamas iš kartos į kartą. Šiuo metu vis dar atliekami tyrimai, siekiant suprasti visus pokyčius, kurie lemia Ph+ ir vėžį sukeliančio BCR-ABL geno susidarymą.

Lėtinė mieloleukemija atsiranda dėl genetinės medžiagos pokyčių, įvykstančių tarp 9-os ir 22-os chromosomos. Taip susidaro vadinamoji Filadelfijos chromosoma, kurioje nustatomas BCR-ABL genas.

Ligos simptomai

LML dažniausiai pasireiškia nuovargiu, naktiniu prakaitavimu ir karščiavimu. Šiuos ir panašius simptomus gali sukelti ir kitos ligos. Labai svarbu pasakyti savo gydytojui, jei jaučiate:

- o nuovargį, kuris nepraeina ir pailsėjus;
- o nuolatinę energijos stoką;
- o svorio kritimą;
- o naktinį prakaitavimą;
- o niekuo nepaaiškinamą karščiavimą;
- o skausmą ar pilnumo jausmą kairėje pilvo pusėje po šonkaulių lanku;
- o apetito praradimą, virškinimo sutrikimus.

Kartais LML nesukelia visiškai jokių simptomų. Ši liga ypač klatinga ir tyli. Pradinės ligos stadijos dažnai diagnozuojamos atlikus kraujo ar kaulų tyrimą dėl kokių nors kitų priežasčių. Nespecifiniai ligos simptomai, pavyzdžiui, silpnumas, pykinimas, atsiranda jau praėjus kuriam laikui nuo ligos pradžios. Dauguma pacientų skundžiasi pablogėjusia bendrąja sveikata, silpnumu, fizinio krūvio netoleravimu, energijos stoka. Taip pat vargina simptomai, susiję su kepenų ir blužnies padidėjimu.

Ligos stadijos

LML eiga skirstoma į 3 stadijas: lėtinę, akceleracijos ir blastinę. Apie 85 % LML atvejų diagnozuojama lėtinėje fazėje. Jaunų žmonių LML yra agresyvesnė, ji dažnai diagnozuojama akceleracijos ar blastinės krizės fazėje. Kartais ligoniai kreipiasi dėl LML jau blastinės ar akceleracijos fazėse, nes prasideda kraujavimas, infekcijų komplikacijos, kaulų skausmas, karščiavimas.

Akceleracijos ir blastinės krizės stadijose taikomas daug intensyvesnis gydymas, kurio tikslas sugrąžinti ligą į lėtinę fazę ir sumažinti pacientą varginančius simptomus.

Lėtinė stadija

Lėtinės LML stadijos metu proliferuoja subrendusios granulocitinės ląstelės. Šioje stadijoje ne daugiau nei 10 % kraujo ir kaulų čiulpų ląstelių sudaro blastai (neišsivysčiusios kaulų čiulpų ląstelės).

Paprastai dauguma pacientų jaučiasi gerai arba ligos simptomai nesukelia nusiskundimų. Tiriant lignonį aptinkama padidėjusi blužnis, padidėjęs leukocitų skaičius, tačiau pradėjus gydymą šie pokyčiai greitai grįžta į normalią būseną. Lėtinės stadijos metu:

- o baltosios kraujo ląstelės vis dar gali kovoti su infekcijomis;
- o raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų gamyba suaktyvėja, kai liga pradedama gydyti;
- o pacientai gali gyventi įprastą gyvenimą.

Anksčiau, iki tirozinkinazės inhibitorių (imatinibo, nilotinibo, dasatinibo) atradimo, lėtinė fazė trukdavo nuo 3 iki 5 metų. Taikant šiuolaikinį gydymą tirozinkinazės inhibitoriais, lėtinė fazė gali tęstis 15 ir daugiau metų.

Akceleracijos stadija

Kai kuriais atvejais, nepaisant taikomo gydymo, po tam tikro laiko liga gali pradėti progresuoti – prasideda vadinamoji akceleracijos stadija. Tuomet kraujo ląstelių kiekis vis labiau nukrypsta nuo normos ribų, daugėja nebrandžių ląstelių kiekis. Šioje stadijoje nuo 10 % iki 20 % kraujyje ir kaulų čiulpuose esančių ląstelių sudaro blastai, randama ir kitų citogenetinių (ne tik

Filadelfijos chromosomos) pokyčių. Akceleracijos stadijos metu pacientams gali pasireikšti anemija. Akceleracijos stadijos metu:

- baltųjų kraujo ląstelių skaičius gali padidėti arba sumažėti;
- trombocitų skaičius gali sumažėti;
- gali sparčiai daugėti neišsivysčiusių kaulų čiulpų ląstelių – blastų;
- gali smarkiai padidėti blužnis.

Blastinė stadija (blastinė krizė)

Blastinėje arba blastinės krizės stadijoje liga tampa panaši į ūminę leukemiją. Šiai stadijai būdinga tai, kad daugiau nei 20 % kraujyje ir kaulų čiulpuose esančių ląstelių sudaro blastai, pacientą pradeda varginti pastovus karščiavimas, gausus prakaitavimas, ryškus svorio kritimas bei kaulų skausmai. Dėl normalios kraujodaros sutrikimo ir normalių kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo atsiranda sunki mažakraujystė, kraujavimas, vargina infekcijos. Greitai besidauginančios blastinės ląstelės gali kauptis blužnyje, limfiniuose mazguose, kepenyse, odoje ir smegenyse. Apie beprasidedančią blastinę krizę gali signalizuoti padidėjusi blužnis. Būna atvejų, kad blužnis išlenda daugiau nei 5 cm žemiau kairiojo šonkaulių lanko. Kuo didesnė blužnis, tuo didesnis leukocitų skaičius kraujyje. Blastinė krizė pasireiškia retai.

Laboratoriniai ir kiti tyrimai

Norint diagnozuoti LML, atliekami trys svarbiausi veninio kraujo ir kaulų čiulpų tyrimai. Jie padeda ne tik diagnozuoti ligą, bet ir įvertinti gydymo efektyvumą bei pasiekti gydymo tikslų. Kuo geriau suprasite Jums atliekamų tyrimų reikšmę, tuo lengviau ir sąmoningiau priimsite svarbius su Jūsų sveikata susijusius sprendimus. Toliau nurodyti trys pagrindiniai tyrimai, kuriuos gydytojas hematologas turi atlikti, kad galėtų įvertinti Jūsų atsaką į gydymą.

- **Kraujo ląstelių tyrimas.** Juo nustatomas trombocitų, leukocitų ir eritrocitų kiekis, vertinama jų morfologija (išvaizda), taip pat tiriamas hemoglobino kiekis kraujyje.
- **Citogenetinis tyrimas.** Jis padeda pažvelgti giliau ir aptikti sunkiau nustatomą Filadelfijos chromosomą, lemiančią padidėjusį leukocitų

kiekį kraujyje. Jei šis tyrimas neveiksmingas, atliekamas vadinamasis FISH testas, kuriuo Filadelfijos chromosoma nustatoma periferiniame kraujyje arba kaulų čiulpuose.

- **Molekulinis tyrimas (RQ-PCR).** Šis tyrimas yra pats vertingiausias: nustatomi visi vėžį sukeliančio pakitusio BCR-ABL geno variantai, kurie nenustatomi jokiais kitais tyrimais. Šiuo didelio jautrumo tyrimu galima aptikti net mažiausią kiekį LML ląstelių, turinčių Filadelfijos chromosomą su BCR-ABL genu.

Kiti atliekami tyrimai, sergant LML:

- **Fizinis ištyrimas ir anamnezės surinkimas.** Paciento fizinio ištyrimo metu ieškoma ligos požymių, pavyzdžiui, padidėjusios blužnies. Taip pat gydytojui svarbu sužinoti paciento gyvenimo įpročius, ligas, kuriomis yra sirgęs, ir taikytą gydymą.
- **Bendras kraujo tyrimas.** Tiriant veninio kraujo mėginį, nustatoma eritrocitų, leukocitų ir trombocitų skaičius, hemoglobino (baltymo, kuris perneša deguonį) kiekis raudonuosiuose kraujo kūneliuose. Sergant LML, padidėja granulocitų kiekis, atsiranda nebrandžių jų formų, dažnai būna padidėjęs trombocitų skaičius. Ilgiau sergant LML, gali pasireikšti mažakraujystė, sumažėti trombocitų skaičius.
- **Biocheminis kraujo tyrimas.** Atliekant šį tyrimą, kraujo mėginyje ieškoma medžiagų, kurias į kraują išskiria organai ir audiniai. Nenormalus (didesnis ar mažesnis už nustatytą normą) šių medžiagų kiekis gali rodyti pokyčius tame organe ar audinyje, kuris jas išskiria.
- **Vidaus organų ultragarsinis tyrimas.** Padeda tiksliau įvertinti padidėjusios blužnies ir kepenų dydį. Atliekamas diagnozuojant ligą ir tuo atveju, jei gydymo metu ir toliau apčiuopiama padidėjusi blužnis arba biocheminio kraujo tyrimo metu aptinkama smarkiai normą viršijančių kepenų fermentų rodiklių.
- **Kaulų čiulpų aspiracija ir biopsija.** Atliekama paimant nedidelį kiekį skystosios kaulų čiulpų dalies ir nedidelį kaulo gabalėlį su kaulų čiulpais. Pirmiausia vietiškai suleidžiama nuskausminamųjų vaistų, dažniausiai dubens kaulo, kartais krūtinkaulio srityje, po to specialia ilgą adata ištraukiama kaulų čiulpų ir paimamas mažas kaulo gabalėlis. Po šios procedūros gali būti jaučiamas stiprus skausmas, atsirasti mėlynė. Tvarstį nuo žaizdos galima nuimti jau kitą dieną, tačiau rekomenduojama žaizdos nešlapinti bent tris dienas. Dažnas tyrimo

kartojimas gali nulemti dubens ar krūtinkaulio kaulo išretėjimą. Jei gydytojas šį tyrimą Jums atlieka dažniau nei kas tris mėnesius, būtinai pasidomėkite priežastimis. Įprastai kaulų čiulpų biopsija turėtų būti atliekama kas 3–6 mėnesius iki tol, kol pasiekiamas citogenetinė remisija (visiškas citogenetinis atsakas). Jei esate pasiekę visišką citogenetinį atsaką, Jums biopsija turėtų būti atliekama tik tuo atveju, jei molekulinis atsakas sumažėja (prastėja RQ-PCR tyrimų rezultatai).

Citogenetinio tyrimo metu paimta medžiaga tiriama žiūrint pro mikroskopą, įvertinamas ligos išplitimas ir kaulų čiulpų funkcija. Kaulų čiulpų aspiracija ir biopsija visuomet atliekamos prieš pradėdant gydymą ir kartojamos kas 3–6 mėnesius, kol bus pasiekiamas visiškas citogenetinis atsakas. Paprastai abu tyrimai atliekami vienu metu. Citogenetinio tyrimo metu kaulų čiulpų mėginio ląstelės stebimos pro mikroskopą. Ieškoma tam tikrų chromosomų pokyčių 9-osios ir 22-osios chromosomų porose, vadinamosiose Filadelfijos chromosomose (Ph+).

Kadangi mokslas ir diagnostikos technologijos sparčiai žengia į priekį, RQ-PCR tyrimas šiandien yra geriausias būdas, norint tiksliai įvertinti ligos eigą ir stebėti ligą sukeliančio BCR-ABL kiekio kraujyje pokyčius, ypač jei liga nėra aktyvi.

Liktinė liga arba BCR-ABL liktinis kiekis gali sukelti Ph+ LML atsinaujinimą. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) oficialiai pripažįsta, kad BCR-ABL geno mutacija (Ph+) yra lėtinės mieloleukemijos priežastis.

Ką reikėtų žinoti apie ligos diagnostiką?

- Gydytojas hematologas atliks kai kuriuos iš pirmiau aprašytų tyrimų, siekdamas tiksliai diagnozuoti ligą. Domėkitės, kokie tyrimai atlikti, koku tikslu jie atlikti, pasiteiraukite, ar Jums atlikti molekuliniai tyrimai.
- Tyrimų rezultatus aptarkite su gydytoju, paklauskite, kokios savijautos galite tikėtis gydymo eigoje, papasakokite, kokius dar vaistinius preparatus ar natūralios medicinos priemones vartojate.
- Pasidomėkite, kokie tyrimai Jums bus atliekami ateityje, kokie kiti ligos diagnostikos ir gydymo žingsniai.

Sužinokite apie tris pagrindinius Ph+ LML tyrimus

Informacijos apie Ph+ LML yra labai daug. Kuo daugiau žinosite, tuo lengviau Jūs priimsite svarbius su sveikata susijusius sprendimus. Esama trijų pagrindinių tyrimų, kuriuos gydytojas turi atlikti. Kad galėtum įvertinti Jūsų Ph+ LML atsaką į gydymą.

Tyrimas	Ką jis rodo?
Kraujo ląstelių tyrimas	Kraujo tyrimas, kuriuo nustatomas leukocitų, raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų skaičius. ^{1,2}
Citogenetinis tyrimas	Šio tyrimo metu Jūsų kaulų čiulpų mėginyje nustatoma vadinamoji Filadelfijos chromosoma, lemianti didelę leukocitozę (labai didelį leukocitų skaičių). ^{1,2} Kartais gydytojas gali nurodyti atlikti FISH tyrimą, kuriuo galima nustatyti Filadelfijos chromosomą kraujyje ar kaulų čiulpuose, kai įprastas citogenetinis tyrimas nepavyksta. ¹
RQ-PCR tyrimas	Šis kraujo tyrimas yra vienintelis tyrimas, kuriuo nustatomas BCR-ABL genas – pagrindinė Ph+ LML priežastis. ¹⁻⁴

3 pav. Pagrindiniai LML tyrimai

Lėtinė mieloleukemija diagnozuojama atliekant kraujo ir kaulų čiulpų tyrimus, kurių metu ieškoma ligai būdingų leukeminių ląstelių, turinčių Filadelfijos chromosomą.

Gydymas

Šiuolaikinės medicinos ir technologijų pažangos dėka šiuo metu LML pacientams prieinama daugybė gydymo metodų. Parenkant tinkamą LML gydymą, paprastai atsižvelgiama į ligos stadiją, paciento amžių ir bendrąją būklę.

LML gydymas išgyvena tikrą pakylėjimą, nes sukurti vaistai, kurie blokuoja BCR-ABL geno koduojamą fermentą, t.y. gydo ligos atsiradimo priežastį – padeda visiškai nuslopinti piktybinių ląstelių veiklą ir leidžia valdyti ligą. Tai – fermento tirozinkinazės inhibitoriai (TKI) imatinibo mesilatas, nilotinibas, dasatinibas, bosutinibas ir ponatinibas.

Dėka tirozinkinazės inhibitorių pacientas išvengia agresyvios chemoterapijos, kaulų čiulpų transplantacijos, įvairiausių infekcijų. Gydant LML tirozinkinazės inhibitorių grupės vaistais, pakanka kasdien gerti vaistus ir kas kelis mėnesius apsilankyti pas gydytoją dėl kontrolinių tyrimų. Dėl šiuolaikinio gydymo LML sergantis žmogus išlieka darbingas ir gali gyventi visavertį gyvenimą. Gydymas šiais medikamentais yra neabejotinai efektyviausias, taikomas visose išsivysčiusiose šalyse. Šiandien Lietuvoje dauguma sergančiųjų LML gauna modernų gydymą ir gyvena visavertį gyvenimą. Tai yra siekiamybė ir kokybiško LML gydymo tikslas. Svarbiausia, kad pacientas efektyvų šiuolaikinį gydymą gautų iš karto, vos diagnozavus ligą.

Tirozinkinazės inhibitoriai (TKI)

Ligos priežasties ir vystymosi mechanizmo supratimas paskatino plėtoti į genetiką orientuotus vaistus nuo vėžio, kurie padarė perversmą onkologinių ligų gydymo istorijoje. Naujausias ir moderniausias LML gydymo metodas yra tirozinkinazės inhibitoriais (TKI): imatinibu, nilotinibu, dasatinibu. Jie efektyviai slopina BCR-ABL geną, atsiradusį dėl Filadelfijos chromosomos anomalijos. Taip slopinama ligos priežastis ir kartu sustabdomas BCR vėžinių ląstelių dauginimasis. TKI grupės vaistai dar vadinami taikinių terapija, nes jie paveikia vėžinėje ląstelėje (BCR-ABL gene) esantį taikinį, kurį užblokavus, vėžinės ląstelės toliau nesigamina. Be to, taikinių terapijos grupės vaistai nenaikina sveikųjų ląstelių, todėl nesuardomas žmogaus imunitetas.

Atradus TKI, didžiąjai daliai LML pacientų atsivėrė plačios gydymo galimybės. Medikai vienareikšmiškai sutaria, kad TKI grupės vaistai šiuo metu yra pažangiausias ir sėkmingiausias LML gydymo būdas.

Tirozinkinazės inhibitoriai – tai lėtinės mieloleukemijos gydymui naudojama vaistų grupė, specifiskai slopinanti BCR-ABL geną ir veikianti tik ligos pažeistas ląsteles.

Šiuo metu pacientai yra gydomi – TKI grupės vaistais: imanitibu, nilotinibu, dasatinibu, bosutinibu (*Lietuvoje šis vaistas yra nekompensuojamas*) ir ponatinibu (*Lietuvoje šis vaistas yra nekompensuojamas*). Visi šie vaistai slopina ligos sukėlėją – BCR-ABL geną, atsiradusį dėl Filadelfijos chromosomos mutacijos.

Vartojant tirozinkinazės inhibitorius, šiandien jau įmanoma blokuoti tirozinkinazės procesą, t. y.

- stabilizuoti ligą: atstatyti normalų kraujo ląstelių kiekį; sumažinti ląstelių su Filadelfijos chromosoma (Ph+) kiekį;
- sunaikinti visas ląsteles, kurios turi pakitusį BCR-ABL geną: siekti sumažinti BCR-ABL kiekį kraujyje, kad laikui bėgant BCR-ABL kiekis kraujyje taptų neišmatuojamas.

TKI grupės vaistai blokuoja pakitusio BCR-ABL baltymo perduodamą signalą:

- sustabdo pakitusių ląstelių dauginimąsi ir augimą;
- preventyviai saugo, kad organizmas daugiau negamintų šių ląstelių.

Imatinibas yra I-os eilės gydymo registruotas vaistas. Dažniausiai jis pacientams paskiriamas iš karto, vos tik diagnozavus lėtinę LML stadiją. Imatinibas padeda greitai pasiekti pilną hematologinį atsaką (kraujo kūnelių skaičiaus grįžimą į normos ribas) beveik visiems pacientams, sergantiems lėtinės stadijos LML su Ph+.

Imatinibas vartojamas kasdien tabletėmis arba kapsulėmis, valgant arba iškart po valgio, užgeriant stikline vandens. Įprastinė vaisto dozė yra 400 mg per parą, tačiau individualiu atveju ji gali būti didinama iki 600 mg ar 800 mg per parą. Dauguma pacientų šį vaistą toleruoja neblogai. Šalutiniai reiškiniai paprastai nesunkūs ir labiau pasireiškiantys gydymo pradžioje. Daugiau nei 80 % pacientų pasiekia efektyvią ligos kontrolę (pilną citogenetinį atsaką), vartodami standartines imatinibo dozes. Gydant vaistiniu preparatu imatinibu, BCR-ABL geno molekulinis tyrimas atliekamas ne rečiau kaip kas 3 mėnesius, kol BCR-ABL tampa <0,1 %, ir ne rečiau kaip kas 6 mėnesius, kai

BCR-ABL <0,1 %. Nepaisant greito ir efektyvaus atsako į gydymą imatinibu, maždaug penktadaliui pacientų vaistas neveikia ir liga pradeda progresuoti. Atsparumas vaistui beveik visais atvejais atsiranda dėl to, jog įvyksta antrinė BCR-ABL geno mutacija, todėl vaisto molekulė nebeuždengia BCR-ABL geno ir liga progresuoja. Atsparumo išsivystymo rizika yra mažesnė tiems pacientams, kurie imatinibą pradėjo vartoti anksti, praėjus ne daugiau, kaip keliems mėnesiams po diagnozės nustatymo. Be to, atsparumo rizika laikui bėgant mažėja. 20–25 % pacientų tenka nutraukti imatinibą dėl atsiradusio atsparumo arba dėl sunkių šalutinių reiškinių. Tokiu atveju pacientams gali būti skiriami nauji taikinių terapijos vaistai: nilotinibas ir dasatinibas.

Dėl vaisto vartojimo nutraukimo, laikino sustabdymo ar vaisto dozės sumažinimo būtinai visada pasikonsultuokite su Jus gydančiu gydytoju hematologu!

Nilotinibas yra antros (naujesnės) kartos TKI, skiriamas I-os ir II-os eilės gydymui. **Nilotinibas skirtas suaugusiems** pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota lėtinės stadijos Filadelfija chromosomai teigiama (Ph+) lėtinė mieloleukemija (LML). Taip pat vaistas skiriamas pacientams, sergantiems lėtinės stadijos arba akceleracijos stadijos Filadelfija chromosomai teigiama LML, jei ligonis netoleravo ankstesnės terapijos arba buvo nustatytas atsparumas ankstesnei terapijai (įskaitant imatinibą). Nėra duomenų apie nilotinibo veiksmingumą LML sergantiems pacientams blastinės krizės atveju. Nilotinibas vartojamas po 300 mg 2 kartus per parą pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota lėtinės stadijos LML; po 400 mg 2 kartus per parą pacientams, kurie serga lėtinės stadijos arba akceleracijos stadijos LML ir kurie netoleravo ankstesnės terapijos arba buvo nustatytas atsparumas ankstesnei terapijai. Gydymą reikia tęsti tol, kol pastebimas teigiamas poveikis. Pasireiškus šalutiniam poveikiui, gali tekti laikinai arba visam laikui sustabdyti nilotinibo vartojimą ir (arba) mažinti vaisto dozę.

Nilotinibą reikia vartoti 2 kartus per parą, darant maždaug 12 val. pertrauką tarp rytinės ir vakarinės vaisto dozių. Vaisto **negalima vartoti** valgant. 2 val. prieš vaisto vartojimą ir 1 val. po to negalima valgyti jokio maisto. Jei kapsules nuryti sunku, kiekvienos kapsulės turinį galima išmaišyti 1 arbatiniame šaukštelyje obuolių tyrės (trintų obuolių), kurią būtina nedelsiant suvartoti. Negalima vartoti daugiau kaip 1 arbatinio šaukštelio obuolių tyrės

ĮSIDĖMĖKITE:

Nilotinibo (Tasigna®) negalima vartoti su maistu:

Nevalgyti 2 val. prieš vaisto vartojimą;

Nevalgyti 1 val. po vaisto vartojimo.

Kapsules nuryti užgeriant stikline vandens.



4 pav. Teisingas nilotinibo vartojimas maisto atžvilgiu.

ar kitokio maisto nei obuolių tyrę.

- Tyrimais įrodyta, kad nilotinibas yra efektyvus prieš 32 iš 33 BCR-ABL kinazės domeno mutacijų, kurios lemia atsparumą imatinibui. Taip pat nustatyta, kad nilotinibo koncentracija ląstelėse būna didesnė nei imatinibo.
- Gydant vaistiniu preparatu nilotinibu, BCR-ABL geno molekulinis tyrimas atliekamas ne rečiau kaip kas 3 mėnesius, kol BCR-ABL tampa <0,1 %, ir ne rečiau kaip kas 6 mėnesius, kai BCR-ABL <0,1 %.

Dasatinibas taip pat yra antros kartos TKI, tačiau jo veikimas šiek tiek skiriasi nuo imatinibo ir nilotinibo. Tyrimai parodė, kad dasatinibas gali veikti ir tada, kai pasireiškia atsparumas imatinibui dėl BCR-ABL kinazės domeno mutacijų. Dasatinibas dažniausiai vartojamas kartą per parą. Du kartus per parą jis gali būti skiriamas tik esant pažengusiai ligos stadijai.

Bosutinibas, ponatinibas – tai tirozinkinazės inhibitoriai, skirti LML gydyti, kai ligos negalima gydyti kitais tirozinkinazės inhibitoriais (imatinibu, nilotinibu arba dasatinibu).

Modernus gydymas tirozinkinazės inhibitoriais įrodo, kad vėžinių ląstelių biologiniais tyrimais pagrįsti gydymo metodai gali pagerinti ligos kontrolę ir sukelti kur kas mažiau šalutinių poveikių. LML tyrimų rezultatai buvo sėkmingi, todėl tapo puikia paskata tirti ir kitas vėžio formas. TKI grupės vaistai iš dalies pakeitė vėžio sąvoką – dėl šiuolaikinės medicinos pažangos mirtina liga tapo visiškai kontroliuojama lėtine liga, kuri beveik nedaro įtakos visaverčiam paciento gyvenimui.

Patarimai pacientams, vartojantiems tirozinkinazės inhibitorius:

- TKI gali sąveikauti su kitais vaistais (raminamaisiais, antibiotikais, medžiagų apykaitą reguliuojančiais medikamentais, paracetamoliu, jonažolių vaistiniais preparatais), todėl svarbu įspėti gydytoją apie kitus vartojamus vaistus.
- TKI negalima vartoti kartu su greipfrutais, jų sultimis, karambomomis, aitriaisiais apelsiniais.
- Vartodami TKI imkitės tinkamų kontracepcinių priemonių, kad išvengtumėte nėštumo, nes TKI vartojimas gali pakenkti vaisiui.
- Vartokite imatinibą po valgio, nilotinibą – nevalgę, kai skrandis tuščias, o dasatinibą – su maistu arba be jo.
- BŪTINA laikytis gydytojo sudaryto gydymo plano.

Chemoterapija

Tai vėžio gydymas vaistais, kurie sustabdo vėžinių ląstelių augimą jas sunaikindami arba slopindami jų dauginimąsi. Vaistai gali būti geriami arba leidžiami į veną ar poodinį sluoksnį. Priklausomai nuo ligonio amžiaus, bendrosios sveikatos būklės ir ligos eigos, gali būti vartojami kelių vaistų deriniai. Chemoterapija gali būti skiriama retais atvejais – trumpalaikiam leukocitų skaičiaus mažinimui arba kai dėl kokių nors priežasčių negali būti skiriamas gydymas TKI.

Vėlyvesnėse LML stadijose (akceleracijos ar blastinėje) skiriamas intensyvus chemoterapinis gydymas keliais intraveniniais preparatais, sukeliantis daug šalutinių reiškinių ir komplikacijų, pavyzdžiui, pykinimą, vėmimą, burnos išopėjimą, plaukų slinkimą, viduriavimą, karščiavimą ir kitas sunkias komplikacijas.

Biologinė terapija (interferonu alfa)

Tai gydymas, padedantis paciento imuninei sistemai kovoti su onkologine liga. Šio gydymo metu vartojamas vaistas interferonas. Jis gali būti varto-

jamas ir kartu su imatinibu ar kitais TKI, ypač tais atvejais, kai gydymas vien imatinibu nepakankamai efektyvus. Interferono poodinės injekcijos skiriamos kasdien arba kelis kartus per savaitę. Deja, interferonas dažnai blogai toleruojamas ir gali sukelti nemažai šalutinių reiškinių, pavyzdžiui, šaltkrėtį, karščiavimą, nuovargį, kaulų skausmą, pykinimą, depresiją.

Kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija

Didelių dozių chemoterapija kartu su kamieninių kraujo ląstelių transplantacija yra intensyvus ir sunkus gydymas, kurį galima taikyti tik nedidelei daliai LML pacientų. Toks gydymas gali būti siūlomas tik jauniems (paprastai jaunesniems nei 40 metų) pacientams, kuriems medikamentinis gydymas TKI neefektyvus.

Taikant šį gydymo būdą, vėžio pažeistos kraujodaros ląstelės pakeičiamos sveikomis donoro kamieninėmis ląstelėmis, sugebančiomis atpažinti ir sunaikinti vėžines ląsteles. Pirmiausia parenkamas tinkamas kamieninių ląstelių donoras, kad vėliau neįvyktų sunki atmetimo reakcija. Taikant chemoterapiją, sunaikinamos visos paciento kaulų čiulpuose ir kraujo ląstelės. Po to į veną lašinamos išskirtos ir specialiai paruoštos donoro kraujo kamieninės ląstelės. Jos prigyja kaulų čiulpuose, pradeda daugintis ir suformuoja naują sveiką kraujo ląstelių būrį.

Transplantacijai būtinos ypač sterilios sąlygos, nes sergantysis net keletą savaičių neturi savo leukocitų, todėl būna labai imlus infekcijoms, kurios gali lemti ir paciento mirtį.

Šalutinis poveikis

Daugeliui pacientų, kurie vartoja vaistus LML gydyti, pasireiškia šalutinis poveikis. Pacientams svarbu stebėti savo savijautą ir apie nejprastus pojūčius visuomet pranešti gydytojui hematologui. Pacientai neturi nutraukti vaisto vartojimo savo iniciatyva, negali eksperimentuoti keisdami paskirtą vaisto dozę, nes tai neišvengiamai turės įtakos gydymo rezultatams.

Chemoterapijos, interferono alfa ir kaulų čiulpų transplantacijos šalutinis poveikis nurodytas skyrelyje „Gydymas“.

TIROZINKINAZĖS INHIBITORIŲ ŠALUTINIS POVEIKIS

Imatinibas

Gydymas imatinibu sukelia tam tikrą šalutinį poveikį, tačiau dažniausiai jį galima valdyti ir toliau tęsti gydymą. Dažniausiai tai yra edema, įvairūs bėrimai, pabrinkimas aplink akis, šleikštulys, pykinimas, viduriavimas, raumenų mėšlungis, bendras silpnumas ir greitas nuovargis. Taip pat geriant šį vaistą rekomenduojama atidėti šeimos planavimą, nėštumą.

Imatinibas sukelia vadinamąjį „pavėluotą šalutinį poveikį“, pavyzdžiui, kaulų retėjimą, kuris gali paskatinti osteoporozės atsiradimą. Taip pat gydymas imatinibu gali būti atsiradusių širdies ir kraujagyslių ligų priežastis.

Nilotinibas

Labai dažni nilotinibo šalutiniai reiškiniai yra galvos skausmas, pykinimas, bėrimas, niežulys, nuovargis. Dažni šalutiniai reiškiniai – apetito pablogėjimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, odos sausumas, raumenų spazmai (mėšlungis), kaulų skausmas, cukrinis diabetas, dusulys, prakaitavimas.

Dasatinibas

Gydymas dasatinibu gali sukelti skysčių kaupimąsi pleuros ertmėje, dusulį, viduriavimą, galvos skausmą, edemą, turėti įtakos kepenų funkcijos sutrikimui.

Išsamų šalutinių reiškinų sąrašą galima rasti vaisto informaciniame lapelyje, taip pat galima teirautis gydytojo. Jei pasireiškė kitoks nei vaisto informaciniame lapelyje nurodytas šalutinis poveikis, būtina apie tai pranešti jus gydančiam gydytojui. Dauguma TKI grupės vaistų sukeliama šalutinių reiškinų gali būti sėkmingai suvaldomi ar nuslopunami.

Galimi šalutiniai reiškiniai ⁷	Kaip jie pasireiškia	Kaip hematologas gali juos palengvinti
Patinimas ir skysčių susilaikymas	Kojų ar pėdų patinimas arba patinimas aplink akis. Skysčių susilaikymas gali pasireikšti kaip greitai didėjantis kūno svoris arba apatinių kojų dalių ar kitų organizmo sričių patinimas. Skysčių susilaikymas gali būti sunkus ar net lemti pavojų gyvybei.	<ul style="list-style-type: none">Reguliariai matuos ir stebės kūno svorį⁸Paskirs vietiškai vartojamą steroidų tepalą, kuris mažina patinimą⁸Patars mažinti druskos kiekį maiste⁸Paskirs diuretikų (šlapimą varančių ir skysčių perteklių šalinančių vaistų)
Bėrimas	Pleiskanojanti oda; odos paraudimas, niežtintis patinimas.	<ul style="list-style-type: none">Rekomenduos nereceptinio antihistamininio preparato vartojimą⁸Paskirs kortikosteroidą ar stipriau veikiančią antihistamininį preparatą⁸
Pykinimas ir vėmimas	Šleikštulio pojūtis, noras vemti. Nevirškinimo pojūtis.	<ul style="list-style-type: none">Rekomenduos vaisto vartoti valgio metu⁸ ir užgerti didele stikline vandens - jeigu Jums buvo nurodyta vaisto vartoti nevalgius, prieš keisdami vaisto vartojimo būdą pasitarkite su gydytoju.Rekomenduos nereceptinių vaistų nuo pykinimo.Jeigu vaistą vartojate kartą per parą, pasitarkite su gydytoju dėl galimybės vaisto paros dozę vartoti per du kartus.⁸

Raumenų mėšlungis	Kojų, pėdų, čiurnų skausmas ar spazmai.	<ul style="list-style-type: none"> ○ Rekomenduos nereceptinių vaistų nuo skausmo, pavyzdžiui, ibuprofeno ○ Rekomenduos receptinio vaisto nuo skausmo ○ Rekomenduos kalcio ir magnio papildų⁸
Raumenų ir kaulų skausmas	Viso kūno skausmas; raumenų trūkčiojimo ar deginimo pojūtis.	<ul style="list-style-type: none"> ○ Rekomenduos nereceptinių vaistų nuo skausmo⁸ ○ Rekomenduos receptinio vaisto nuo skausmo⁸
Viduriavimas	Padažnėjęs tuštinimasis, laisvi viduriai.	<ul style="list-style-type: none"> ○ Rekomenduos nereceptinių vaistų nuo viduriavimo⁸

5 pav. Dažniausiai pasitaikantys šalutiniai reiškiniai ir jų sprendimo būdai.

Gydymo plano laikymasis

Nepriklausomai nuo to, ar vaistai tik pradėti vartoti, ar vartojami jau ilgą laiką, būtina laikytis vaistų vartojimo nurodymų. Neseniai atlikti tyrimai rodo, kad TKI grupės vaistai (imatinibas, nilotinibas ir dasatinibas) neveikia taip efektyviai, jei per mėnesį bent kartą pamirštama laiku išgerti vaistus arba nesilaikoma gydytojo hematologo nurodymų. TKI grupės vaistai veikia taip, kad nuolat slopintų baltųjų kraujo ląstelių susidarymą. Norint pasiekti gydymo tikslus, labai svarbu vaistus vartoti tinkamai.

Tam, kad pasiektumėte didįjį molekulinį atsaką (DMA), – vieną iš pagrindinių gydymo tikslų, – privalote atlikti **3 svarbius veiksmus**, nurodytus toliau.

1. Vykdykite gydytojo nurodymus ir kasdien gerkite vaistus.
2. Reguliariai atlikite molekulinis tyrimus.
3. Stebėkite tyrimų rezultatus.

1. Kasdien gerkite vaistus

Kodėl tai svarbu?

Nuolatinis vaistų vartojimas yra vienintelis moksliskai įrodytas būdas pasiekti LML gydymo tikslus:

- stabilizuoti ligos eigą – tai reiškia sugrąžinti normalų kraujo ląstelių kiekį, sumažinti ląstelių su Ph+ kiekį;
- sunaikinti visas ląsteles, kurios turi pakitusį BCR-ABL geną: siekti sumažinti BCR-ABL kiekį kraujyje, kad laikui bėgant BCR-ABL kiekis kraujyje taptų neišmatuojamas.

Net jei ir pasiekėte DMA, vis tiek privalote reguliariai gerti vaistus, kad liga nepradėtų progresuoti.

Gerkite vaistus tiksliai taip, kaip paskyrė gydytojas.

Kodėl tai svarbu?

Naujausi klinikiniai tyrimai rodo, kad geriamieji vaistai nuo LML neveikia taip gerai, kaip galėtų, jeigu bent kartą per mėnesį pamirštama išgerti vaistų dozę arba nesilaikoma kitų gydytojo hematologo nurodymų. Pamiršus pavartoti keletą dozių, atsakas į gydymą gali būti prastesnis, o tam tikrais atvejais gali pasireikšti atsparumas vaistui (tokiu atveju tektų keisti gydymo būdą).

Patarimai, kurie padės pasiekti gerų gydymo rezultatų:

- kai ligos diagnozė patvirtinta ir gydymas tęsiamas, visuomet vartokite tokią pačią gydytojo nurodytą vaisto dozę;
- pasikonsultuokite su gydytoju hematologu, kad įsitikintumėte, jog vartojate tinkamiausią vaistą, klauskite jo bet kokių iškilusių klausimų;
- vaistą vartokite kasdien tuo pačiu metu;
- naudokite tablečių / kapsulių dėžutę, kurioje yra kiekvienai savaitės dienai skirtas skyrius;
- matomoje vietoje pasidėkite priminimo lapelį, naudokite žadintuvą, laikmatį ar priminimo žinutes;
- pildykite paciento dienyną ir elektroninį kalendorių.

Ką daryti pamiršus išgerti vaisto dozę?

Išgerkite kitą dozę reikiamu suplanuotu laiku. Jokiu būdu negerkite didesnės dozės dėl to, kad pamiršote laiku išgerti vaistus – tai gali sukelti stiprų šalutinį poveikį.

Jei nuolat pamirštate išgerti vaistus, pasitarkite su gydytoju, kaip užtikrinti nuolatinį vaistų vartojimą.

Prisiminkite: nurodymų nesilaikymas nėra nereikšminga detalė, tai labai reikšminga problema.

2. Reguliariai atlikite molekulinis tyrimus

Kodėl tai svarbu?

Reguliarūs RQ-PCR kraujo tyrimai (molekulinis tyrimas iš periferinio kraujo mėginio) molekuliniam lygį yra VIENINTELIS būdas nustatyti, ar pasiektas ir palaikomas molekulinis atsakas.

Mokslas sparčiai progresuoja, RQ-PCR tyrimas yra geriausias ir mažiausiai skausmingas pacientui būdas, norint įvertinti ligą sukeliančio BCR-ABL kiekio kraujyje pokyčius, ypač jei Jūsų liga nėra aktyvi. Jei organizme aptinkama bent kiek BCR-ABL, liga gali atsinaujinti.

3. Stebėkite molekulinis tyrimų rezultatus

Kodėl tai svarbu?

Nes tai yra vienintelis būdas pasiekti gydymo tikslus: tik stebėdami tyrimų rezultatų kitimą matysite, kokia yra ligos eiga. Tai leis Jums ir Jūsų gydytojui priimti tolimesnius sprendimus ir sėkmingai slopinti ligą.

Žinokite bent jau paskutinius savo molekulinis tyrimų rezultatus.

Kodėl tai svarbu?

Tai būtina siekiant reguliariai sekti, ar BCR-ABL kiekis kraujyje mažėja ir Jūsų gydymo rezultatai gerėja. Toje pačioje laboratorijoje nustatyti didėjantys RQ-PCR rezultatai rodo, kad liga kontroliuojama nepakankamai.

Keli paprasti žingsniai, kuriais pravartu vadovautis:

- nuolat palaikykite ryšį su sveikatos priežiūros specialistais;
- laikykitės visų nurodymų;
- stebėkite svarbiausius gydymo etapus ir tikslus;
- prisiminkite, kad geriamuosius vaistus būtina **vartoti tiksliai taip**, kaip paskyrė Jus gydantis hematologas.

Atsako į gydymą vertinimas

LML gydymo tikslas yra atstatyti normalų kraujo ląstelių skaičių ir pasiekti nuolatinį BCR-ABL geno slopinimą. Labai svarbu, kad suprastumėte, jog Jūsų vartojamas vaistas padės pasiekti šių gydymo tikslų. Norint nustatyti, ar gydymas veiksmingas, vertinamas atsakas į gydymą. Jam nusakyti atliekami tam tikri tyrimai ir vartojamos tam tikros toliau išvardintos sąvokos.

Pilnas hematologinis atsakas reiškia, kad leukocitų, trombocitų ir raudonųjų kraujo ląstelių kiekis kraujyje tapo normalus, blužnis neapčiuopiama. Toks atsakas turi pasireikšti per pirmuosius tris gydymo mėnesius. Tyrimas kartojamas kas 2 savaites iki pilno hematologinio atsako, po to – kas 3 mėnesius.

Citogenetinis atsakas – ląstelių su Filadelfijos chromosoma (Ph+) sumažėjimas apie 100 kartų, lyginant su šių ląstelių skaičiumi ligos diagnozavimo metu. Šį tikslą reikia pasiekti per 12 mėnesių arba anksčiau. Citogenetinis tyrimas kartojamas kartą per 3–6 mėnesius iki pilno citogenetinio atsako, po to – kartą per metus ar rečiau. Citogenetinis tyrimas atliekamas, kai remiantis molekulinis tyrimų rezultatais įtariama, jog gydymo efektyvumas yra nepakankamas arba liga progresuoja.

- **Pilnas citogenetinis atsakas** reiškia, kad ląstelių su Filadelfijos (Ph+) chromosomomis kaulų čiulpų mėginyje ar kraujyje neaptinkama.
- **Didysis (major) citogenetinis atsakas** – kai ląstelių su Ph+ randama 0–35 %.
- **Mažasis (minor) citogenetinis atsakas** – kai šių ląstelių randama 35–65 %.

Molekulinis atsakas – LML vėžį sukeliančio BCR-ABL geno sumažėjimas apie 1000 kartų nuo tada, kai liga buvo diagnozuota, arba iki mažesnio kaip 0,1 % kiekio. Šį tikslą reikia pasiekti per 18 mėnesių. Molekulinis tyrimas ligos kontrolei ir eigai vertinti atliekamas kas 3 mėnesius.

- **Didysis molekulinis atsakas (DMA) arba MR3.0 (MR – anglų kalba „molecular response“)** reiškia, kad vėžį sukeliančio BCR-ABL geno kiekis sumažėjo 3 log (1000 kartų), palyginti su diagnozės nustatymo metu buvusiu kiekiu, ir sudaro <0,1 % pradinio skaičiaus.
- **MR4.0** – BCR-ABL geno kiekis sumažėjo 4 log (10 000 kartų), palyginti su diagnozės nustatymo metu buvusiu kiekiu, ir sudaro <0,01 % pradinio skaičiaus.

	Leukeminių ląstelių skaičius	Transkripto kiekio sumažėjimas	BCR-ABL santykis (%)	Atsakas
	10^{12}		100.0	Prieš gydymą arba hematologinis atkrytis
3 mėn. etapas	10^{11}	1-log sumažėjimas	10.0	PCyR
6 mėn. etapas	10^{10}	2-log sumažėjimas	1.0	CCyR
12 mėn. etapas	10^9	3-log sumažėjimas	0.1	MMR
	10^8	4-log sumažėjimas	0.01	MR ⁴
	10^7	4.5-log sumažėjimas	0.0032	MR ^{4.5}
		5-log sumažėjimas	0.001	MR ⁵

PCyR: dalinis citogenetinis atsakas; CCyR: pilnas citogenetinis atsakas; MR: molekulinis atsakas; MMR: didysis molekulinis atsakas

- **MR4.5** – BCR-ABL geno kiekis sumažėjo 4,5 log, palyginti su diagnozės nustatymo metu buvusiu kiekiu, ir sudaro <0,0032 % pradinio skaičiaus.
- **MR5.0** – BCR-ABL geno kiekis sumažėjo 5 log (100 000 kartų), palyginti su diagnozės nustatymo metu buvusiu kiekiu, ir sudaro <0,001 % pradinio skaičiaus.

Ekspertai rekomenduoja kiekvieną tyrimą atlikti reguliariai (kas 3 mėnesius) toje pačioje laboratorijoje. Bendradarbiaukite su hematologu, kad būtumėte tikri, jog viską darote teisingai.

Pasiekus gydymo tikslus, Jūsų savijauta neabejotinai pagerės. Tačiau ir tuomet kasdien laikykitės visų gydytojo nurodymų, kad Ph+ LML ląstelių vėl nepadaugėtų. Pradėjus vartoti vaistus, labai svarbu juos vartoti reguliariai. LML gydymas yra nuolatinis ir nenutrūkstantis procesas. Net jei visi tyrimų rezultatai yra geri, tęsti gydymą būtina tam, kad liga ir toliau būtų sėkmingai slopinama, o Jūsų tyrimų rezultatai išliktų geri.

Kad galėtumėte stebėti savo ligos gydymo efektyvumą, turite žinoti savo BCR-ABL tyrimo rezultatus. Paklauskite gydytojo, kokia yra BCR-ABL procentinė dalis, nes žinant ją lengviausia stebėti ligos eigą. Patikrinimų metu klauskite gydytojo Jums rūpimų dalykų, išsakykite savo abejones. Jei klausimus sunku prisiminti iki kito apsilankymo, užsirašykite juos. Jeigu sunku atsiminti, ką apsilankymo metu sako gydytojas, paprašykite, kad kartu su Jumis pas gydytoją atvyktų Jūsų draugas ar šeimos narys.

6 pav. Gydymo tikslai ir atsako į gydymą molekulis vertinimas.

Tyrimo tipas	Tikslas	Atlikimo laikas
Bendras kraujo tyrimas	Pilnas hematologinis atsakas (CHR) po 3 mėnesių reiškia, kad baltųjų kraujo kūnelių, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičius yra normalus.	Kas 15 dienų, kol pasiekiamas CHR atsakas, o vėliau kas 3 mėnesius.
Citogenetinis tyrimas (Filadelfijos chromosomos tyrimas)	Pilnas citogenetinis atsakas (CCyR) po 12 mėnesių reiškia, kad ląstelių su Ph+ skaičius sumažėjo 100 kartų, palyginti su jų skaičiumi diagnozės nustatymo metu.	Citogenetinis tyrimas atliekamas, kai remiantis molekuliniais tyrimų rezultatais įtariama, jog gydymo efektyvumas yra nepakankamas arba liga progresuoja.
RQ-PCR tyrimas	Didysis molekulinis atsakas (DMA) po 18 mėnesių reiškia, kad LML sukeliančio BCR-ABL geno kiekis sumažėjo 1000 kartų, palyginti su ligos diagnozės nustatymo metu buvusiu kiekiu.	Kas 3 mėnesius, kol BCR-ABL pasiekiamas < 0.1%, vėliau kas 6 mėnesius.

7 pav. Gydymo tikslai ir atsako į gydymą laboratorinis vertinimas.

Dažniausiai užduodami klausimai apie molekulinis tyrimus

Kas yra RQ-PCR?

RQ-PCR – tai tyrimas, kuriuo nustatomas BCR-ABL geno kiekis serume. Taigi jis padeda tiksliai įvertinti leukeminių ląstelių kiekį ir aktyvumą.

Ar RQ-PCR tyrimas atliekamas naudojant kraujo ar kaulų čiulpų mėginius?

Tyrimą galima atlikti tiek iš kraujo, tiek iš kaulų čiulpų mėginių. Kadangi tyrimui svarbus pakankamas medžiagos kiekis, beveik visada pasirenkami kraujo mėginiai, kuriuos daug lengviau paimti.

Kaip dažnai atliekamas RQ-PCR tyrimas?

RQ-PCR tyrimas atliekamas kas 3 mėnesius.

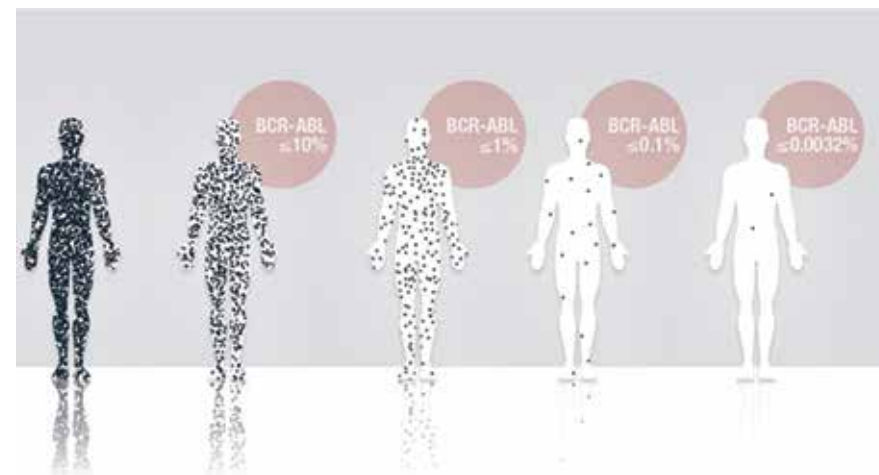
Ar visada RQ-PCR tyrimo rezultatai turi būti vienodi?

Ne. Tyrimų rezultatams būdingi svyravimai ir jų pokyčiai neturėtų sukelti nerimo. Gydytojai atsargiai vertina rezultatus ir dažniausiai atsižvelgia į tyrimo rezultatų tendenciją (mažėjimą arba didėjimą). Dažniausiai naudojant tirozinkinazės inhibitorius ilgainiui tyrimo rezultatai mažėja. Visgi rezultatų padidėjimą reikėtų atidžiai įvertinti. Reikia atkreipti dėmesį į pokyčio dydį (ar jis minimalus, ar reikšmingas), taip pat atsižvelgti į tai, iš kokio remisijos lygio nustatomas rezultatų padidėjimas. Pokyčiai, nulemiantys didžiojo molekulinio atsako praradimą, turi būti atidžiai ištirti.

Kas gali nulemti rezultatų pokyčius?

RQ-PCR tyrimo rezultatai dažniausiai atspindi atsaką į gydymą. Jie gali įvairuoti dėl leukemijos ląstelių pokyčių, taip pat dėl paties tyrimo metodikos. Kadangi šis tyrimas labai jautrus, tam pačiam pacientui skirtingose laboratorijose gali būti nustatyti skirtingi rezultatai. Todėl tyrimai turėtų būti atliekami toje pačioje laboratorijoje.

Neabejotinai tyrimų rezultatai taip pat priklauso ir nuo gydymo plano laikymosi. Pasikeitus RQ-PCR tyrimo rezultatams, pirmasis klausimas yra, ar pacientas tinkamai laikosi gydymo plano ir ar gydymas nebuvo nutrauktas.



Sekite savo molekulinį atsaką

Mėnuo	Data	Molekulinio atsako lygmuo
Gydymo pradžia		
3		
6		
9		
12		
15		
18		
21		
24		
27		
30		
33		
36		

Emocinės problemos

Susidūrus su vėžio diagnoze, užplūsta įvairūs jausmai. Tačiau jėgų suteikia žinojimas, kad lėtinės mieloleukemijos (LML) gydymas, palyginti su kitų vėžio rūšių gydymu, per pastaruosius 10 metų neabejotinai padarė didžiausią pažangą. Jūs esate ne tik LML sergantis pacientas, Jūs taip pat esate žmogus, patiriantis daugybę emocijų gyvendamas su šia liga. Nors kiekvienam žmogui reikia pasirinkti savo kelią, daugelis vėžio diagnozę išgirdusių pacientų išgyvens keletą toliau nurodytų stadijų.

- **Krizė.** Dažnai sužinojus LML diagnozę ištinka tam tikras šokas, kuris yra laikinas.

- **Viltis.** Paprastai pradėjus vartoti vaistus atsiranda viltis ir optimizmas.
- **Susitaikymas.** Susitaikymas su situacija pasireiškia, kai daugiau sužinote apie naujas gyvenimo aplinkybes.
- **Grįžimas į įprastą gyvenimą.** Šioje stadijoje laipsniškai sugrįžtate prie įprasto gyvenimo ritmo ir kasdienės veiklos.
- **Nežinomybė.** Šį jausmą galite jausti, jei keičiate gydymo būdą ar atsiranda kokių nors sutrikimų. Tačiau sužinoję apie gydymo galimybes netrukus turėtumėte pasijusti tvirčiau.

Nors šias emocines stadijas įprastai išgyvena daugelis LML sergančių pacientų, kiekvieno patirtis bus kitokia. Kada ir kaip stipriai išgyvensite šias emocijas, priklausys nuo Jūsų asmeninės būklės. Sakoma, kad LML gydymas prilygsta maratonui. Tai lyg nuolatinis susidūrimas su kliūtimis ir jų įveikimas. Pavyzdžiui, apie 20 % visų pacientų gydymas veikia nepakankamai arba jie patiria labai stiprų šalutinį poveikį. Net jei gydymo būdas ir tiko, atsiradęs šalutinis poveikis gali varginti, todėl pasikalbėjus su gydytoju reikia nuspręsti dėl jo slopinimo. Pacientai savo iniciatyva turi nuolat domėtis naujovėmis, prašyti gydytojo pateiktą naujausią su LML gydymu susijusią informaciją.

Labai svarbu ir tai, kaip žmogus reaguoja į susidariusią situaciją. Jis jaučia ir artimųjų reakciją. Kai diagnozuojama sunki lėtinė vėžio forma, artimieji gali išsigąsti dėl padidėjusios rizikos jiems susirgti šia liga. Nereikėtų dėl to baimintis: **LML nėra paveldima ar užkrečiama**, ir jei susirgo vienas šeimos narys, tai dar nereiškia tos pačios ligos nuosprendžio kitiems šeimos nariams ateityje.

Kalbėkitės su visais artimais Jums žmonėmis, taip pat su gydytoju. Hematologas ir sveikatos priežiūros specialistų, psichologų komanda žino apie galimus Jūsų emocinės ir fizinės būklės pokyčius. Jie pasiruošę padėti Jums kovoje su liga. Ypač svarbi šeimos, draugų parama. Dažniausiai LML sergantis žmogus nori turėti į ką atsiremti, turėti artimą žmogų, kuris jį lydėtų pas gydytoją, kuriam galėtų išsikalbėti, kuris suteiktų realią pagalbą, pavyzdžiui, laiku primintų išgerti vaistus. Dėl to žmonės visame pasaulyje buriasi į organizacijas, socialines grupes, nes juos vienija ta pati liga, tos pačios problemos.

Svarbu ir tai, kaip žmogus reaguoja į gyvenimo būdo pokyčius, pavyzdžiui, į tai, kad jam dabar nuolat reikės gerti vaistus. Daugumai pacientų sunku susitaikyti su tuo, kad norint laiku gerti vaistus reikia naudoti priminimus, žinutes – tai, kas kiekvieną dieną primena apie ligą. Vienam laikytis taisyklių yra sunku, bet Jums gali padėti kiti pacientai, pacientų organizacijos, gydytojai, slaugytojai, psichologai, artimieji ir draugai.



OHLB kraujas

Kviečiame tapti OHLB
„Kraujas“ nariais ir
prisijungti prie veiklos
savo idėjomis,
patarimais, iniciatyvomis,
kita galima pagalba.

Laukiame Jūsų!

KONTAKTAI:

Tel. +370 687 40952

El.p. info@kraujas.lt



Išsamesnės informacijos ieškokite www.kraujas.lt