

MRD (Minimal residual disease) a rakoviny krvi

Rakovina krvi je pojem pre ochorenia krvi, kostnej drene a lymfatického systému. Každých 35 sekúnd je diagnostikovaná jedna osoba na rakovinu krvi, každú minútu zomiera vo svete jeden človek na rakovinu krvi. Rakovina krvi je tak 5.najčastejšia príčina smrti z rakovinových ochorení. Existujú tri hlavné typy rakoviny krvi, pričom niektoré typy sa vyskytujú častejšie ako iné:

- **Lymfómy** – napríklad non-Hodgkinov lymfóm (NHL), 10. najčastejší typ rakoviny
- **Leukémia** – napríklad chronická lymfocytová leukémia (CLL), najbežnejší typ leukémie
- **Myelóm** – napríklad mnohopočetný myelóm (MM), vzácny typ rakoviny krvi

Hoci každý môže byť postihnutý rakovinou krvi v ktorejkoľvek fáze života, riziko vzniku rakoviny krvi ako NHL alebo CLL sa zvyšuje vekom. Tým sú postihnutí predovšetkým starší ľudia. Aj keď sa rakovina krvi vyvíja pomaly a liečbou sa dá veľa rokov „držať v šachu“, je veľa druhov dnes nevyliciteľných.

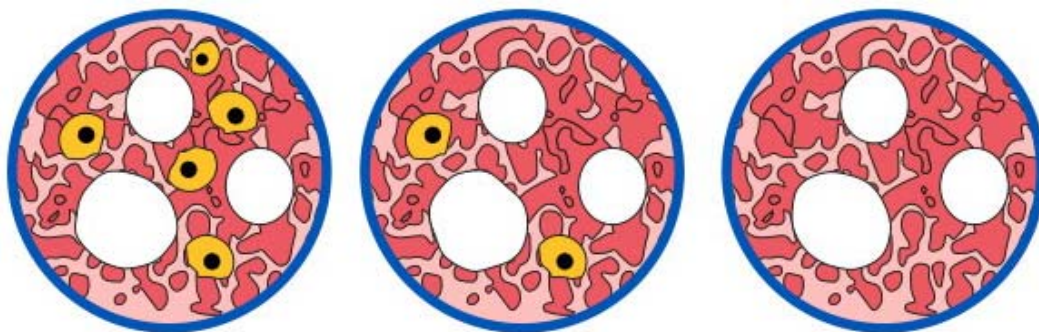
Minimálne zostatkové ochorenie (MRD), je označenie používané v súvislosti s rakovinou krvi. Znamená to, že malá časť rakovinových buniek zostane v pacientovej krvi alebo kostnej dreni po liečbe. MRD je hlavným spúšťačom relapsu u pacientov s rakovinou krvi.

Hodnotenie MRD je dôležité preto, lebo umožňuje lekárom odhadnúť, do akej miery je liečba úspešná, či pacient môže dostať relaps alebo či je dosiahnuteľná hlboká remisia. MRD je aj preto dôležité, lebo umožňuje ako nový, inovatívny koncový bod včasnú predpoveď o dlhodobých výsledkoch pacientov s rakovinou krvi.

Minimálne zostatkové ochorenie (MRD) pri liečbe rakoviny krvi.

Redukcia počtu rakovinových buniek v krvi, kostnej dreni alebo lymfatických uzlinách na najnižšiu úroveň umožní pacientovi normálny život bez symptómov. Toto sa nazýva remisia. Môže vyvolať dojem, ako dobre pacient reaguje na liečbu, že sa dá hovoriť o dosiahnutí úplnej remisie. Štandardným testom nie sú dokázateľné žiadne stopy rakoviny v tele a pacient nemá žiadne symptómy ochorenia.

Napriek tomu môžu v krvi alebo v kostnej dreni rakovinové bunky zostať, ktoré dorastú a po niekoľkých týždňoch alebo mesiacoch môžu spôsobiť relaps. Táto malá zostatková populácia rakovinových buniek v tele sa volá minimálna zostatková choroba (MRD) a je hlavným spúšťačom relapsu u pacientov s CLL, MM, lymfómom FL, podtypom NHL.



Kostná dreň s B-lymfocitmi
U neliečeného pacienta s CLL

Menej zostávajúcích rakovin.
buniek MRD u pacienta s CLL

Žiadne zostávajúce rakovinové
nové bunky v kostnej dreni MRD
Negatív

Ako rozpoznáme zostatkové rakovinové bunky

Len malá zostalá časť rakovinových buniek stačí na to, aby neskôr u pacienta vyvolala relaps. Preto je mimoriadne dôležité, aby lekár zhodnotil, ako dobre pacient na liečbu reaguje.

V minulosti sme sa pri hľadaní rakovinových buniek spoliehali len na mikroskop, pričom veľmi malé množstvo po liečbe zostalých rakovinových buniek sa nie vždy podarilo rozpoznať. U týchto pacientov mali tieto bunky možnosť dorásť a vyvolať relaps.

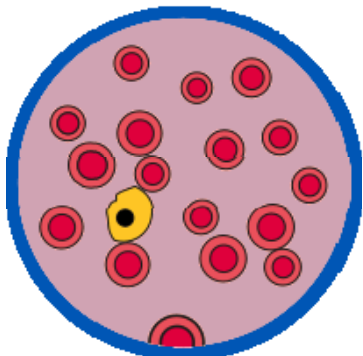
Nové pokroky vo vede a medicínskej technike umožňujú tieto po liečení zostatkové bunky s vyššou presnosťou rozpoznať. Pacient je MRD-negatívny, keď aj týmto vysoko citlivým testom nie sme v stave zostávajúce rakovinové bunky nájsť. To znamená dosiahnutie hlbokej remisie, ako aj pravdepodobnosť, chorobu dlhodobo držať pod kontrolou, oproti pacientom so zostatkovými rakovinovými bunkami MRD po liečbe. Dôležité je tiež, že hlboká remisia s predĺženým časom prežitia PFS je spojená s celkovým časom prežitia OS.

Mikroskopom je možné nájsť jednu zhubnú bunku medzi 100 zdravými bunkami, čo predstavuje ťažké ochorenie.

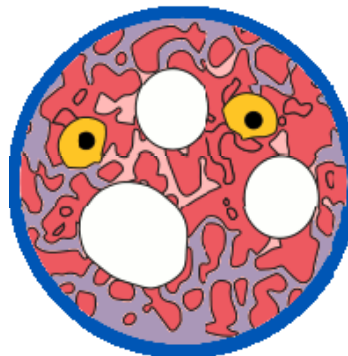
Novou technikou vieme zvýšiť stupeň rozpoznávania na jednu z 10 000.

Ako sa získavajú vzorky rakovinových buniek?

Vieme vzorky krvi ako aj vzorky tkaniva z kostnej drene odobrať na stanovenie malého počtu zostatkových rakovinových buniek. Odber z kostnej drene je invazívnejší druh odobratia vzorky, ale MRD hladina v kostnej dreni je zvyčajne vyššia ako v krvi, pretože je ťažšie oslobodiť kostnú dreň od rakovinových buniek.



Vzorka z krvi



Vzorka z kostnej drene

Prečo je vyšetrenie MRD pri CLL, MM a FL dôležité z krátkodobého aj dlhodobého pohľadu?

Štúdie v súčasnosti skúmajú rôzne možnosti použitia MRD. Ppresné, kritické zistenie MRD môže lekárom v budúcnosti umožniť napr.:

1. Minimalizovať riziko relapsu, pravdepodobnosť relapsu posúdiť a keď treba, vykonať následne liečbu.
2. Identifikovať pacientov, ktorí dosiahli hlbokú alebo MRD negatívnu remisiu a nepotrebujú žiadnu ďalšiu liečbu. Tak sa dá vyhnúť zbytočným vedľajším účinkom a dĺžke liečby.
3. Určiť, aká je efektívnosť liečby a vedieť predpovedať, či pokračovanie liečby pacientov stav dlhodobo zlepší.

Spolu s akademickým výskumom spoločnosť Roche integrovala MRD ako primárny alebo sekundárny cieľ v klinických skúškach, aby poskytla včasné dôkazy o nadradenosti novej liečby.

Smerodatné je tiež, že Európska lieková agentúra (EMA) nedávno zverejnila usmernenia na použitie MRD v klinických testoch ako včasný indikátor dlhšieho času prežitia bez relapsu.

Medzitým zvažuje aj americká potravinová a lieková administrácia (FDA), nasadiť MRD ako významný koncový bod, ktorým sa bude dať včas posúdiť efektívnosť liečby. To pomôže skrátiť dlhodobý vývojový čas a pacientovi ponúknuť rýchlejší prístup k efektívnejším liečebným možnostiam.

Článok z podkladov firmy Roche zo dňa 15.11.2017

<https://www.roche.de/pharma/onkologie/haematologie/mrd-blutkrebs.html>

Pre SMyS pripravil Milan Petrovič 20.02.2018

Odborný konzultant: MUDr. Eva Králiková