

**PRAKTYCZNE WSKAZÓWKI dla pacjentów,
u których zdiagnozowano CZERNIAKA**

Poniższe odpowiedzi mają charakter edukacyjny i nie zastępują indywidualnej konsultacji lekarskiej. Dobór leczenia zawsze wymaga oceny stanu klinicznego, wyników badań i omówienia ryzyka działań niepożądanych.



W jakim stopniu obecność mutacji BRAF wpływa na przebieg choroby?

Mutacja w genie *BRAF* (najczęściej V600E lub V600K) ma w praktyce przede wszystkim znaczenie tzw. predykcyjne, czyli mówi nam, czy można zastosować terapię celowaną (inhibitor BRAF w skojarzeniu z inhibitorem MEK - iBRAF+iMEK). Obecnie sama obecność mutacji nie przesądza jednak, że choroba na pewno będzie przebiegała agresywniej albo łagodniej. Przebieg czerniaka w stadium zaawansowanym w dużym stopniu zależy od innych elementów: liczby i rozległości zmian przerzutowych (tzw. obciążenie nowotworowe), tempa progresji od momentu wystąpienia zmiany pierwotnej, lokalizacji przerzutów (szczególnie zajęcia mózgu i wątroby), aktywności LDH w surowicy (badanie biochemiczne krwi) oraz ogólnego stanu zdrowia pacjenta i chorób towarzyszących.

Pacjent ma potencjalnie dostępne dwie strategię leczenia: immunoterapię oraz terapię celowaną iBRAF+iMEK. W leczeniu pierwszej linii dostępnymi jest kilka opcji immunoterapii: immunoterapia skojarzona anty PD-1+anty CTLA-4 oraz anty PD-1+anty LAG-3, immunoterapia w monoterapii. Alternatywną opcją jest terapia celowana iBRAF+iMEK. Dowody naukowe wskazują, że pierwszym wyborem u pacjentów zarówno z obecnością mutacji BRAF jak i bez niej, powinna być immunoterapia. Mnogość wyboru pozwala na dopasowanie leczenia do sytuacji klinicznej pacjenta.

Warto dopilnować, by wynik oznaczenia mutacji *BRAF* był potwierdzony na wiarygodnym materiale (z guza lub przerzutu) i był dostępny przed rozpoczęciem leczenia. Jeżeli wynik jest niejednoznaczny lub materiał do badania był niewystarczający, lekarz może zaproponować powtórzenie badania – dzięki temu można uniknąć błędnej decyzji dotyczącej leczenia.

Zapytaj lekarza o dwa scenariusze: „plan A” (leczenie startowe) i „plan B” (postępowanie przy braku skuteczności lub nietolerancji). W czerniaku przerzutowym ważne jest myślenie sekwencyjne – a *BRAF*(+) daje realną możliwość zmiany terapii bez utraty szansy na skuteczne leczenie systemowe.

Ustal ze swoim onkologiem, jakie badania kontrolne będą wykonywane (TK/ PET-CT, badania krwi, LDH) i w jakich odstępach czasu. Jasny harmonogram kontroli pomaga szybciej ocenić skuteczność leczenia i wcześniej wykryć ewentualne działania niepożądane.



Opracowanie naukowe: prof. dr hab. Anna Czarna
Poradnik powstał przy wsparciu firmy Bristol Myers Squibb

Niezależnie od leczenia, ważne są regularne kontrole i szybkie reagowanie na nowe objawy niepożądane. U pacjentów w długiej remisji nadal wykonuje się okresowe badania obrazowe, bo wczesne wykrycie nawrotu może umożliwić leczenie miejscowe lub zmianę terapii systemowej.

Podczas wizyty u onkologa warto zapytać o czynniki kliniczne, które w danej sytuacji mogą zwiększać szanse na długotrwałą odpowiedź na leczenie (np. ogólny stan zdrowia, aktywność LDH, lokalizacja przerzutów), a także o to, w jaki sposób będzie oceniana skuteczność terapii w pierwszych miesiącach. Daje to pacjentowi realne punkty odniesienia, zamiast ogólnych obietnic.



Co to jest skuteczność terapii?

W badaniach klinicznych skuteczność leczenia ocenia się m.in. przez odsetek odpowiedzi, czas do progresji choroby oraz przeżycie całkowite. W praktyce pacjenci często pytają, czy obecność mutacji *BRAF* „osłabia” działanie immunoterapii. Dane wskazują, że nie – immunoterapia może być skuteczna zarówno u osób z *BRAF*(+) jak i bez tej mutacji.

Kluczowe jest zrozumienie, że status *BRAF* nie „wyłącza” skuteczności immunoterapii, w wybranych przypadkach może nawet sprzyjać uzyskaniu odpowiedzi na leczenie. W praktyce wybór leczenia zależy głównie od tego, jak intensywnego leczenia potrzebujemy i jakie działania niepożądane jesteśmy w stanie zaakceptować.



Proszę zapytać lekarza, jakie są „sygnały alarmowe” działań niepożądanych oraz gdzie i jak szybko zgłosić się w razie problemu (np. telefonicznie, na izbę przyjęć lub na oddział). W immunoterapii wczesne leczenie powikłań (często z zastosowaniem kortykosteroidów) znacząco zmniejsza ryzyko trwałych następstw.

Warto zapytać lekarza kiedy będzie pierwsza ocena skuteczności (zwykle po kilku cyklach) i jak interpretować wyniki. W immunoterapii czasem obserwuje się przejściowe powiększenie zmian („pseudoprogresja”), dlatego ważne jest, by decyzje opierać na obrazie klinicznym i standardach oceny radiologicznej.



Jakie są najważniejsze czynniki determinujące wybór terapii 1. linii u pacjenta z zaawansowanym czerniakiem?

Wybór pierwszej linii leczenia (1L) w zaawansowanym czerniaku jest zawsze odczas decyzją indywidualną. Podczas wizyty bierzemy pod uwagę nie jedną cechę, ale cały obraz kliniczny pacjenta i wyniki badań..

Najważniejsze czynniki, które wpływają na wybór terapii 1L, to:

1. Oznaczenie mutacji *BRAF* oraz ekspresji biomarkera jakim jest PDL-1.
2. Ogólny stan zdrowia i choroby współistniejące – zwłaszcza choroby autoimmunologiczne, przeszczepy narządów, ciężkie zapalenia jelit lub wątroby. Zwiększają one ryzyko powikłań związanych z immunoterapią a w niektórych przypadkach mogą nawet stanowić przeciwwskazanie do zastosowania.
3. Tempo postępu choroby i obciążenie nowotworem (wielkość przerzutów) – jeśli choroba postępuje bardzo szybko lub zagraża funkcji narządu, często potrzebujemy leczenia o szybkim początku działania.
4. Aktywność LDH oraz lokalizacja przerzutów, szczególnie przerzuty do mózgu.
5. Wcześniejsze leczenie (np. nawrót po leczeniu uzupełniającym z zastosowaniem anty-PD-1) i czas od jego zakończenia.
6. Preferencje pacjenta dotyczące akceptowalnego ryzyka działań niepożądanych, częstotliwości wizyt oraz stylu życia.

Wybór leczenia 1. linii to wspólna decyzja lekarza i pacjenta, uwzględniająca skuteczność, bezpieczeństwo i tempo choroby. Poniższe punkty można potraktować jako „checklistę” do rozmowy w gabinecie.

Najpierw oceniamy pilność sytuacji: czy choroba szybko postępuje, czy zagraża narzodom, czy są nasilone objawy oraz jaki jest poziom LDH. Im bardziej „pilnia” klinicznie, tym częściej rozważamy strategię dającą szybką odpowiedź ale zawsze z myślą o dalszej sekwencji.

Immunoterapię zwykle rozważamy u pacjentów, u których chcemy maksymalizować szansę długotrwałej kontroli choroby (w tym „plateau” przeżyć) i którzy są w dobrym stanie ogólnym oraz mogą być bezpiecznie monitorowani. Kluczowe jest, by pacjent rozumiał ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i akceptował konieczność szybkiej interwencji, w przypadku ich pojawienia się. Leczenie celowane rozważamy wyłącznie przy potwierdzonej mutacji *BRAF* V600. Najczęściej wybieramy je, gdy potrzebna jest szybka redukcja masy guza, gdy objawy są nasilone lub gdy istnieją przeciwwskazania do immunoterapii (np. aktywna ciężka choroba autoimmunologiczna wymagająca immunosupresji).

W praktyce duże znaczenie ma także ośrodkowy układ nerwowy (OUN): obecność przerzutów do mózgu (nawet bezobjawowych) zmienia priorytety i wymaga planu łączącego leczenie systemowe z neurochirurgią i/lub radioterapią stereotaktyczną. Należy poprosić o jasny, spójny plan postępowania wielodyscyplinarnego.



Czy bezobjawowe przerzuty do OUN powinny determinować wybór terapii?

W czerniaku bezobjawowe przerzuty do mózgu są jednym z najsilniejszych argumentów, by bardzo świadomie dobrać leczenie pierwszej linii. „Determinować” to mocne słowo, bo decyzja zależy też od zdrowia pacjenta i profilu bezpieczeństwa terapii. W praktyce przerzuty do OUN często przesuwają wybór w stronę schematów, dla których dostępne są najlepsze dane dotyczące odpowiedzi wewnątrzczaszkowych.

Obecność przerzutów do mózgu jest jednym z najważniejszych czynników wpływających na wybór leczenia. Nawet jeśli są bezobjawowe, mamy strategię, dzięki której możemy kontrolować chorobę w OUN i jednocześnie jest ona bezpieczna dla pacjenta.

Wybór nie dotyczy tylko leków: kluczowe jest równoległe leczenie miejscowe (radioterapia, neurochirurgia) i częsta kontrola MRI.

Podczas wizyty u onkologa zapytaj o wpływ kortykosteroidów i leków przeciwdrgawkowych na plan terapii. Jeżeli kortykosteroidy są konieczne, lekarz będzie najpewniej starał się je stopniowo redukować, bo wysokie dawki stosowane długotrwale mogą osłabiać działanie immunoterapii.

Podczas rozmowy z lekarzami (onkolog, radioterapeuta) ustal „sygnały alarmowe” wymagające pilnego kontaktu: ból głowy, nudności, zaburzenia mowy, drgawki, osłabienie kończyn, zaburzenia widzenia. Szybka reakcja często pozwala bezpiecznie kontynuować leczenie systemowe i uniknąć poważnych powikłań.

Przerzuty do mózgu wymagają szczególnie uporządkowanego planu leczenia:

- ✓ leczenie systemowe,
- ✓ kontrola neurochirurgiczna
- ✓ leczenie miejscowe (radioterapia).

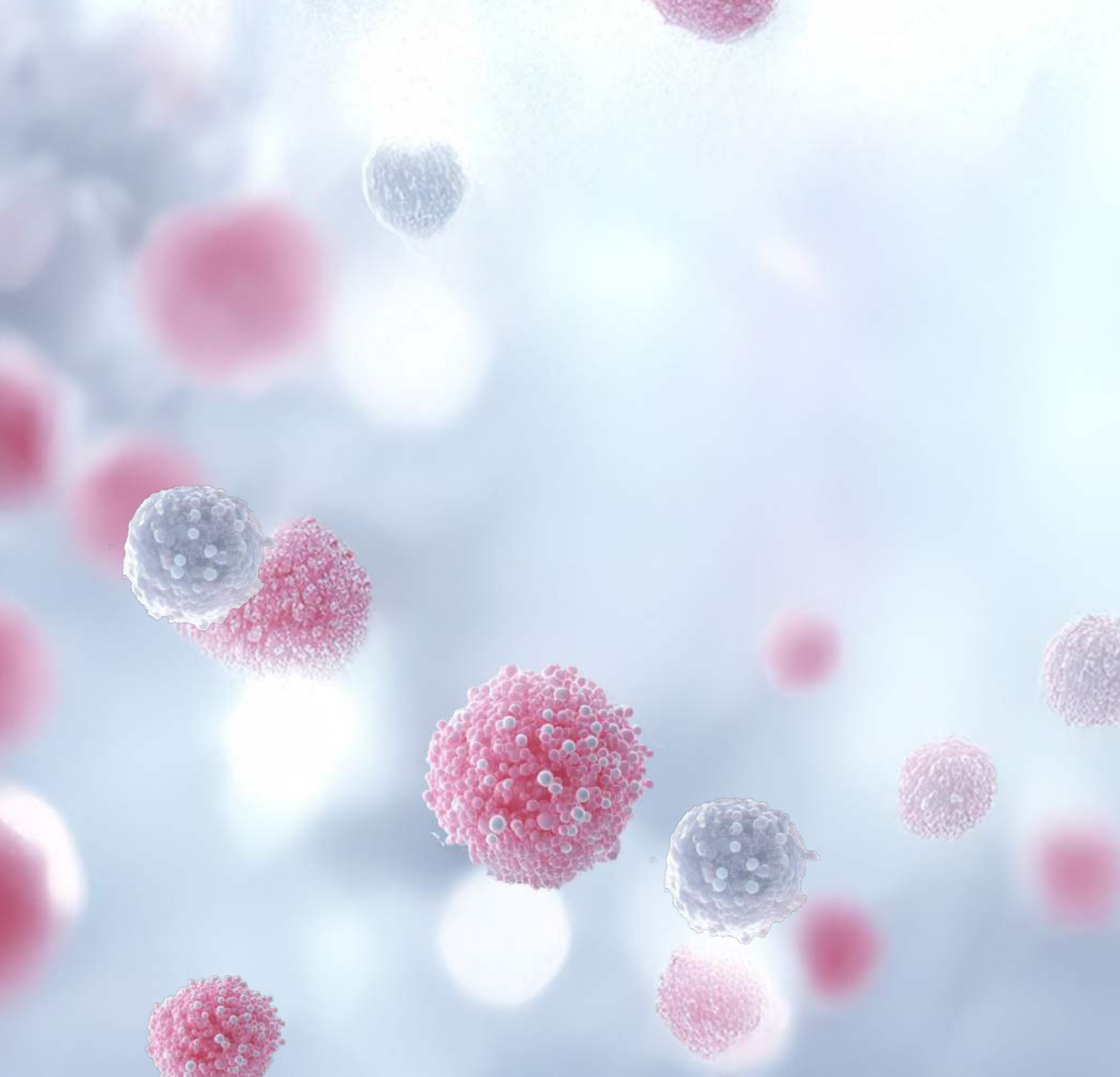
Nawet jeśli są bezobjawowe, to wybór terapii powinien uwzględniać długoterminową kontrolę OUN. W praktyce warto ustalić harmonogram kontrolnych badań MRI mózgu (często co 8–12 tygodni na początku leczenia). Regularne MRI jest kluczowe, bo czasem progresja w OUN pojawia się wcześniej niż w innych lokalizacjach i wymaga szybkiego leczenia miejscowego.

Podczas wizyty u onkologa warto zapytać czy potrzebna jest konsultacja radioterapeuty lub neurochirurga już na starcie. U wielu osób z bezobjawowymi przerzutami do mózgu stosuje się radioterapię stereotaktyczną (SRS) w połączeniu z leczeniem systemowym – to często pozwala uniknąć leczenia całego mózgu i ogranicza powikłania neurologiczne.

Należy pamiętać, iż przyjmowane kortykosteroidy wpływają na leczenie. Jeśli pojawią się objawy obrzęku mózgu i konieczne będzie zastosowanie dużych dawek kortykosteroidów, immunoterapia może działać słabiej lub przestać działać. Dlatego tak ważne jest wczesne rozpoznanie objawów neurologicznych (ból głowy, zaburzenia widzenia, drgawki, osłabienie kończyn) i szybki kontakt z ośrodkiem, w którym prowadzone jest leczenie.

PAMIĘTAJ!

- ✓ Warto pytać o dostępność badań klinicznych – zwłaszcza po niepowodzeniu leczenia standardowego lub przy nietypowych cechach choroby. Udział w badaniu umożliwia dostęp do nowych leków (np. nowych kombinacji immunoterapii) i jednocześnie zapewnia bardzo ścisłe monitoringowanie.
- ✓ Warto przygotować listę wszystkich przyjmowanych leków (w tym suplementów) i omówić interakcje. Niektóre leki mogą nasilać działania niepożądane lub wpływać na metabolizm terapii celowanej – lekarz pomoże to uporządkować.
- ✓ Zapytaj, jakie będą kryteria oceny skuteczności po włączeniu iBRAF+iMEK oraz kiedy spodziewamy się pierwszych efektów. To pomaga odróżnić typowe działania niepożądane od objawów progresji i ułatwia podejmowanie decyzji o kontynuacji lub zmianie leczenia.
- ✓ Warto poprosić lekarza o jasne kryteria zmiany leczenia: po jakim czasie i na podstawie jakich badań będzie oceniana skuteczność, co zostanie uznane za brak odpowiedzi, kiedy planowane jest przejście do kolejnej linii leczenia. Dobrze zdefiniowane progi decyzyjne zmniejszają ryzyko utraty czasu przy szybko postępującej chorobie.
- ✓ Warto pamiętać, że długotrwałe korzyści immunoterapii często ujawniają się dopiero po wielu miesiącach. Dlatego szczególnie ważne jest, by pacjent miał wsparcie w kontroli działań niepożądanych i nie przerywał leczenia samodzielnie z powodu objawów, które mogą być być działaniem niepożądanym i wymagają leczenia.
- ✓ Jeżeli po leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) doszło do nawrotu, najważniejsze jest, by omówić: jaki lek był stosowany w leczeniu uzupełniającym, jak szybko doszło do nawrotu i jakie są realne opcje leczenia 1. linii w chorobie przerzutów.



Wszelkie przypadki podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego związanego ze stosowaniem produktów leczniczych należy zgłaszać do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, korzystając z następujących danych kontaktowych:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa
tel.: 22 492 13 01, faks: 22 492 13 09, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

W celu zgłoszenia podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego produktu leczniczego firmy **Bristol Myers Squibb** oraz uzyskania dodatkowych informacji dotyczących stosowania tego produktu leczniczego należy skontaktować się z Informacją Medyczną firmy **Bristol Myers Squibb** dostępną pod numerem telefonu: 22 260 64 04 lub e-mailem: informacja.medyczna@bms.com.

Bristol Myers Squibb Services Sp. z o.o.

Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
NIP: 526-26-67-707

 **Bristol Myers Squibb®**