

Agnieszka Jagiełło-Gruszczyńska¹, Anna Niwińska¹, Wojciech Michalski², Katarzyna Pogoda¹, Roman Dubiański¹, Michał Kunkiel¹, Izabela Lemańska¹, Renata Sienkiewicz¹, Anna Górniak¹, Ewa Kosakowska³, Zbigniew Nowecki¹

¹Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Zakład Matematyki Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

³Klinika Onkologii i Chorób Piersi Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Wyniki stosowania darbepoetyny alfa w przypadku niedokrwistości u chorych otrzymujących chemioterapię z powodu raka piersi — jednośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne

Results of darbepoetin alfa treatment of anaemia in chemotherapy-receiving breast cancer patients: a single-centre retrospective observational study

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Jagiełło-Gruszczyńska A, Niwińska A, Michalski W et. al. Results of darbepoetin alfa treatment of anaemia in chemotherapy-receiving breast cancer patients: a single-centre retrospective observational study. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0048.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Gruszczyńska
Klinika Nowotworów Piersi
i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: agnieszka.jagiello-gruszczyńska@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Przeprowadzono retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące wyników stosowania darbepoetyny alfa w przypadku niedokrwistości związanej z chemioterapią u chorych na raka piersi. Oceniono grupę 152 chorych leczonych w ciągu 13 miesięcy w jednym ośrodku onkologicznym. Chemioterapię okołoperacyjną i paliatywną stosowano u, odpowiednio, 98 (64,5%) i 54 chorych (35,5%). Wyniki leczenia darbepoetyną alfa przeanalizowano w zależności od wieku (< 65 lat vs. ≥ 65 lat), celu stosowanej chemioterapii (okołoperacyjna vs. paliatywna) oraz wskaźnika masy ciała (< 25 vs. 25–29 vs. ≥ 30). Skuteczność terapii oszacowano na 80,9% [95% CI (confidence interval): 74,7–87,2%]. Stwierdzono istotnie większą skuteczność darbepoetyny alfa u chorych leczonych radykalnie w stosunku do leczonych z powodu uogólnionego raka piersi (85,7% vs. 72,2%, $p = 0,043$). Nie stwierdzono różnic w skuteczności darbepoetyny alfa w zależności od wieku i wskaźnika masy ciała. Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem darbepoetyny alfa.

Słowa kluczowe: niedokrwistość indukowana chemioterapią, rak piersi, darbepoetyna alfa, leki stymulujące erythropoiezę

ABSTRACT

A retrospective observational study of the outcomes of darbepoetin alfa treatment for chemotherapy-induced anaemia in breast cancer patients was conducted. A group of 152 patients treated during 13 months in one oncology center was assessed. Perioperative and palliative chemotherapy received 98 patients (64.5%) and 54 patients (35.5%), respectively. The results of treatment with darbepoetin alfa were analysed depending on the age (< 65 vs. ≥ 65 years), aim of chemotherapy (perioperative vs. palliative), and body mass index (< 25 vs. 25–29 vs. ≥ 30). The effectiveness of the therapy was estimated at 80.9% (95% CI: 74.7–87.2%). Significantly higher efficacy of darbepoetin alfa was found in patients treated perioperative compared to patients receiving treatment for metastatic breast cancer (85.7% vs. 72.2%, $P = 0.043$). There were no differences in the effectiveness of darbepoetin alfa depending on age and body mass index. No serious darbepoetin-related adverse events were observed.

Key words: chemotherapy induced anaemia, breast cancer, darbepoetin alfa, erythropoiesis stimulating agents

Wprowadzenie

Leki stymulujące erytropoezę (ESA, *erythropoietin stimulating agents*) są ludzkimi rekombinowanymi preparatami erytropoetyny, które pobudzają szpik kostny do wytwarzania czerwonych krwinek [1]. Oprócz łagodzenia objawów niedokrwistości, stosowanie ESA może zapobiec konieczności transfuzji krwinek czerwonych u chorych z niedokrwistością wywołaną chemioterapią (CIA, *chemotherapy-induced anemia*) [2] i tym samym pomóc uniknąć powikłań związanych z przetoczeniem [3, 4]. W okresie pandemii COVID-19 brak konieczności hospitalizacji w celu przeprowadzenia przetoczenia preparatów krwiopochodnych stanowi dodatkową wartość.

Szacuje się, że CIA dotyczy aż 67% chorych poddawanych chemioterapii [5]. Oprócz niekorzystnego wpływu na jakość życia [6], CIA wiąże się ze skróceniem czasu przeżycia chorych na nowotwory lite i chłoniaki [7].

Cel badania

Celem pracy była ocena wyników stosowania darbepoetyny alfa w leczeniu niedokrwistości u chorych otrzymujących chemioterapię z powodu raka piersi.

Materiał i metody

Przeprowadzono retrospektywną ocenę wyników leczenia darbepoetyną alfa 152 chorych otrzymujących chemioterapię z powodu raka piersi, w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii — Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie, u których zainicjowano terapię w okresie od 2 stycznia 2019 roku do 16 lutego 2020 roku. Darbepoetynę alfa podawano chorym na wczesnego i przerzutowego raka piersi. Lek podano chorym z objawową niedokrwistością w przypadku stężenia hemoglobiny (Hb) 8–11 g/dl oraz chorym poddanym chemioterapii, z niedokrwistością bezobjawową i stężeniem Hb < 8 g/dl. Wskazania były zgodne ze stanowiskami polskich ekspertów [8] oraz Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*) [9].

U wszystkich chorych rozpoczynano stosowanie darbepoetyny alfa po uprzednim i/lub jednoczasowym uzupełnieniu ewentualnych niedoborów żelaza, witaminy B₁₂ i kwasu foliowego oraz po wykluczeniu innych, poza chemioterapią, przyczyn wystąpienia niedokrwistości. U wszystkich chorych lek stosowano w dawce 500 µg podskórnie co 3 tygodnie. W ocenionej grupie nie stosowano innych preparatów erytropoetyny.

Wyniki leczenia darbepoetyną alfa oceniono retrospektywnie na podstawie zmian stężenia Hb oraz czasu trwania terapii ESA. Cel terapii uznawano za osiągnięty, gdy stężenie Hb zwiększało się przynajmniej o 1 g/dl w ciągu 4–6 tygodni i gdy podczas podawania ESA nie stwierdzano wskazań do wykonywania przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Leczenie było kontynuowane do momentu osiągnięcia stabilnego stężenia Hb, zapewniającego bezpieczeństwo dalszego leczenia przeciwnowotworowego bez konieczności przetoczeń KKCz lub zakończenia chemioterapii.

Wyniki leczenia darbepoetyną alfa przeanalizowano w zależności od wieku (< 65 lat vs. ≥ 65 lat), celu stosowanej chemioterapii (okołooperacyjna vs. paliatywna) oraz wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) (< 25 vs. 25–29 vs. ≥ 30).

Przeprowadzono analizy jednoczynnikową i wieloczynnikową. W analizie jednoczynnikowej posłużono się testem niezależności Chi², a w wieloczynnikowej wykorzystano model regresji logitowej.

Na podstawie analizy dokumentacji chorych oceniono działania niepożądane mogące wynikać z zastosowania ESA ze szczególnym uwzględnieniem powikłań zatorowo-zakrzepowych, wystąpienia wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA, *pure red cell aplasia*) oraz anafilaksji i reakcji alergicznych w stopniu 3. i 4. według *Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0* (CTCAE v.4.03) [10]. Zrezygnowano z oceny ryzyka wystąpienia lub nasilenia się nadciśnienia tętniczego oraz reakcji alergicznych i reakcji w miejscu podania leku z uwagi na niekompletne dane w dokumentacji źródłowej. Należy podkreślić, że u żadnej chorej nie stosowano darbepoetyny alfa po osiągnięciu stężenia Hb ≥ 12 g/dl ze względu na możliwość istotnego wzrostu liczby powikłań zatorowo-zakrzepowych (zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania ESA) [8, 11].

Wyniki

Charakterystyka grupy

Wyniki leczenia darbepoetyną alfa zostały ocenione w grupie 152 kolejnych chorych, u których rozpoczęto stosowanie tego preparatu w okresie od 2 stycznia 2019 roku do 16 lutego 2020 roku w trakcie chemioterapii z powodu raka piersi.

Trzydzieści trzy chore (21,7%) w momencie rozpoczęcia podawania ESA miały 65 lat i więcej (najstarsza 78 lat), natomiast 119 (78,3%) miało poniżej 65 lat (najmłodsza 28 lat).

Przed rozpoczęciem leczenia ESA dożylnie suplementowano żelazo u 33 chorych (21,7%). U 10 chorych (6,6%) w trakcie podawania ESA rozpoczęto jednocze-

śnie, a u 6 kontynuowano — zainicjowaną wcześniej — dożylną suplementację żelaza. Łącznie preparaty żelaza dożylnie otrzymały 44 chore (28,9%). Stosowano preparat izomaltozydu żelaza III — 1000 mg dożylnie w jednej lub dwóch dawkach w trakcie prowadzonej obserwacji. U żadnej z chorych nie stwierdzono wskazań do suplementacji witaminy B₁₂. Nie udało się precyzyjnie ustalić liczby chorych otrzymujących preparaty zawierające kwas foliowy. Doustnie preparaty żelaza dostępne na receptę przyjmowało w trakcie podawania ESA 111 chorych (73%) — były to przede wszystkim proteinianobursztynian żelaza oraz siarczan żelaza II.

Tylko w przypadku 17 chorych (11,2%) konieczne było przetoczenie KKCz ze względu na objawową niedokrwistość i brak reakcji na ESA.

Podczas stosowania ESA chemioterapię okołoooperacyjną otrzymywało 98 chorych (64,5%), a paliatywną — 54 chore (35,5%).

U większości — aż 108 chorych (71%) — inicjowano leczenie ESA przy stężeniu Hb ≤ 10 g/dl, 44 chore (28,9%) rozpoczęły leczenie z powodu

objawowej niedokrwistości przy stężeniu Hb w granicach 10–11 g/dl.

U większości (90 chorych) otrzymujących chemioterapię okołoooperacyjną liczba podanych dawek darbepoetyny alfa nie przekraczała 3, a tylko 8 chorych (5,3%) otrzymało 4 dawki leku. Natomiast w grupie chorych, które leczono paliatywnie, aż 20 otrzymało co najmniej 4 dawki ESA, z czego 11 chorym podano co najmniej 7 dawek. Chore otrzymujące powyżej 4 dawek ESA miały je podawane w dłuższych odstępach czasowych niż co 3 tygodnie.

Charakterystykę chorych leczonych okołoooperacyjnie w dwóch grupach wiekowych opisano w tabeli 1, a grupy chorych leczonych z założeniem paliatywnym, również w dwóch grupach wiekowych, przedstawiono w tabeli 2. Dla bardziej przejrzystego zobrazowania charakterystyki chore podzielono na 4 grupy: 1) leczone okołoooperacyjnie < 65. roku życia, 2) leczone okołoooperacyjnie w ≥ 65. roku życia, 3) leczone z założeniem paliatywnym < 65 lat, 4) leczone paliatywnie w ≥ 65. roku życia.

Stężenia Hb przy pierwszej i ostatniej dawce ESA w poszczególnych grupach przedstawiono na rycinie 1.

Tabela 1. Charakterystyka chorych leczonych okołoooperacyjnie (EBC) w dwóch grupach wiekowych (grupy 1 i 2)

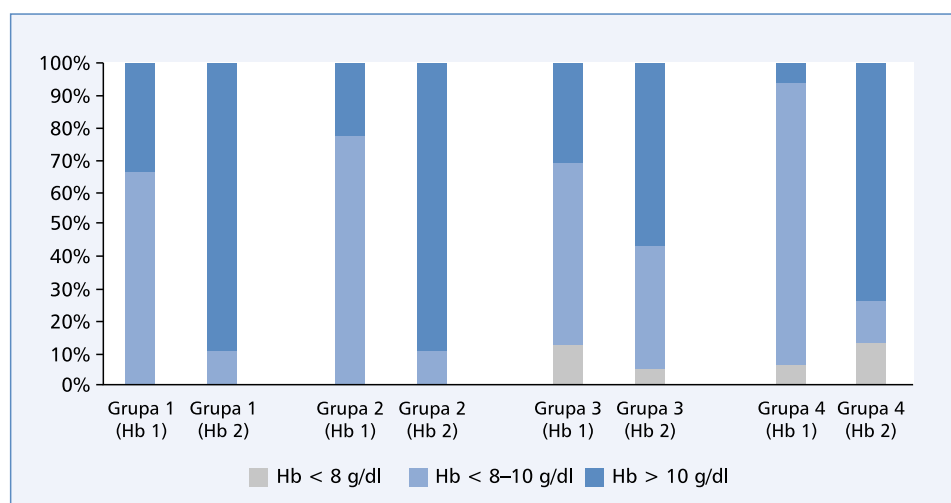
	Grupa 1 (EBC) < 65 lat	Grupa 2 (EBC) ≥ 65 lat	Razem 1 + 2 (EBC)
Liczba chorych	80	18	98
Wiek: mediana (zakres)	56 lat (28–64)	69 lat (65–76)	58 lat (28–76)
Schemat chemioterapii:			
AC/PCL	28	6	34
AC/PCL + carboplatyna	9	0	9
TCH	25	7	32
TCH-P	6	2	8
Inne	12	3	15
Stężenia Hb przy pierwszej dawce darbepoetyny alfa			
< 8 g/dl	1	0	1
8–10 g/dl	52	14	66
> 10 i ≤ 11 g/dl	27	4	31
Stężenie Hb przy końcowej (lub ostatniej w okresie obserwacji) dawce darbepoetyny alfa			
< 8 g/dl	0	0	0
8–10 g/dl	9	2	11
> 10 g/dl	71	16	87
BMI 16–18,49 (niedowaga)	0	0	0
BMI 18,5–24,99 (wartość prawidłowa)	44	7	51
BMI 25–29,99 (nadwaga)	23	6	29
BMI 30–43 (otyłość)	13	5	18
Suplementacja żelaza i.v., przed i/lub w trakcie stosowania ESA	25	4	29
Liczba chorych w zależności od podanych iniekcji darbepoetyny alfa w okresie obserwacji:			
1–3	72	18	90
4	8	0	8
≥ 5	0	0	0

AC — doksorubicyna z cyklofosfamidem; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; EBC (*early breast cancer*) — chorzy leczeni okołoooperacyjnie; Hb — stężenie hemoglobiny; i.v. (*intravenous*) — dożylnie; PCL — paklitaksel; TCH — docetaksel, karboplatyna, trastuzumab; TCH-P — docetaksel, karboplatyna, trastuzumab i pertuzumab

Tabela. 2. Charakterystyka chorych leczonych z założeniem paliatywnym (MBC) w dwóch grupach wiekowych (grupy C i D)

	Grupa 3 (MBC) < 65 lat	Grupa 4 (MBC) ≥ 65 lat	Razem 3 + 4 (MBC)
Liczba chorych	39	15	54
Wiek: mediana (zakres)	58 lata (35–64)	71 lat (65–78)	61 lat (35–78)
Schemat chemioterapii:			
NPLD + CTX	7	0	7
paklitaksel q7	8	5	13
doksorubicyna q7	7	5	12
karboplatyna + gemcytabina	3	0	3
kapecytabina	2	2	4
Inne	12	3	15
Stężenie Hb przy pierwszej dawce darbepoetyny alfa			
< 8 g/dl	5	1	6
8–10 g/dl	22	13	35
> 10 i ≤ 11 g/dl	12	1	13
Stężenie Hb przy końcowej (lub ostatniej w okresie obserwacji) dawce darbepoetyny alfa			
< 8 g/dl	2	2	4
8–10 g/dl	15	2	17
> 10 g/dl	22	11	33
Suplementacja żelaza <i>i.v.</i> , przed i/lub w trakcie stosowania ESA	11	4	15
BMI 16–18,49 (niedowaga)	2	0	2
BMI 18,5–24,99 (wartość prawidłowa)	17	10	27
BMI 25–29,99 (nadwaga)	16	4	20
BMI 30–43 (otyłość)	4	1	5
Liczba chorych w zależności od podanych iniekcji darbepoetyny alfa w okresie obserwacji:			
1–3	26	8	34
4–6	8	1	9
≥ 7	5	6	11

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; CTX — cyklofosamid; q7 — co 7 dni; Hb — stężenie hemoglobiny; MBC (*metastatic breast cancer*) — chorzy na raka piersi leczeni z założeniem paliatywnym; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; NPLD (*non-pegylated liposomal doxorubicin*) — niepegylowana doksorubicyna liposomalna



Rycina 1. Stężenia Hb przy pierwszej (Hb 1) i ostatniej (Hb 2) dawce darbepoetyny alfa w poszczególnych grupach: 1 — leczone okołooperacyjnie < 65. roku życia, 2 — leczone okołooperacyjnie ≥ 65. roku życia, 3 — chore leczone z założeniem paliatywnym < 65 lat, 4 — chore leczone paliatywnie ≥ 65. roku życia

Skuteczność leczenia darbepoetyną alfa

Oszacowana skuteczność terapii darbepoetyną alfa w leczeniu niedokrwistości u chorych otrzymujących chemioterapię z powodu raka piersi wyniosła 80,9% (95% CI: 74,7–87,2%).

W analizach jednoczynnikowej i wieloczynnikowej stwierdzono statystycznie istotnie większą skuteczność u chorych leczonych radykalnie w stosunku do otrzymujących chemioterapię z powodu uogólnionego raka piersi (85,7% vs. 72,2%, $p = 0,043$). Oszacowany iloraz szans OR (*odds ratio*) = 2,330 (95% CI: 1,015–5,351, $p = 0,046$).

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w skuteczności ESA w zależności od wieku i BMI. Oszacowana skuteczność w grupach wiekowych < 65 vs. ≥ 65 lat wyniosła odpowiednio 84,8% vs. 79,8%.

Oszacowane wartości skuteczności w następujących grupach zależnych od BMI: niedowaga + norma — obie grupy połączono ze względu na to, że tylko 2 chore miały niedowagę (BMI 16–24,99), nadwagę (BMI 25–29,99) i otyłość (BMI 30–43,1) wyniosły odpowiednio: 86,3%, 76,6% i 72,0%.

Działania niepożądane darbepoetyny alfa

U 2 chorych (1,3%) na uogólnionego raka piersi stwierdzono zakrzepicę portu naczyniowego w trakcie leczenia ESA. U pozostałych 150 chorych nie obserwowano żadnych innych objawów zaburzeń zatorowo-zakrzepowych. U 9 chorych (9,2%) z grupy leczonej okołoperacyjnie i 12 (22,2%) z grupy leczonej z powodu uogólnionego raka piersi stosowano heparynę drobnocząsteczkową (łącznie 13,8%).

Nie stwierdzono żadnego przypadku PRCA. Nie odnotowano żadnego przypadku anafilaksji ani znacznie nasilonej (3. lub 4. stopień wg CTCAE v.4.03) reakcji alergicznej.

Omówienie

Niedokrwistość związana z chemioterapią stanowi jedno z najczęstszych działań niepożądanych chemioterapii u chorych na nowotwory [12, 13]. Według różnych autorów częstość występowania niedokrwistości u chorych na raka piersi otrzymujących chemioterapię szacuje się na 6–97% [13, 14]. Najczęściej była opisywana u chorych otrzymujących schematy oparte na docetakselu i karboplatynie [14, 15].

W leczeniu CIA rekomenduje się w zależności od nasilenia niedokrwistości oraz sytuacji klinicznej przetoczenia KKCz, suplementację dożylnymi preparatami żelaza oraz leki stymulujące erytropoezę [8, 9].

Wytyczne europejskie sugerują stosowanie leków z grupy ESA przede wszystkim u chorych z objawową niedokrwistością, którzy otrzymują chemioterapię lub skojarzenie chemioterapii z radioterapią ze stężeniem Hb 8–10 g/dl oraz u osób z niedokrwistością bezobjawową otrzymujących chemioterapię ze stężeniem hemoglobiny < 8 g/dl. Można również rozważyć podanie ESA u chorych ze stężeniem Hb 10–11 g/dl przy utrzymującej się niedokrwistości objawowej po uzupełnieniu niedoborów żelaza i witaminy B₁₂ oraz kwasu foliowego i wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości [8]. Niektórzy autorzy postulują modyfikację wytycznych ESMO i uznają za zasadne rekomendowanie ESA również w ostatniej z wymienionych grup chorych [16]. Nie zaleca się stosowania ESA przy stężeniu Hb przekraczającym 12 g/dl [8, 9, 16].

W niniejszej pracy większość chorych (71%) miała inicjowaną terapię ESA przy stężeniach Hb ≤ 10 g/dl. Nigdy też nie podawano darbepoetyny u chorych ze stężeniem Hb > 12 g/dl.

Podobne wartości Hb przy inicjowaniu podawania ESA opisywano w innych badaniach obserwacyjnych. W europejskim — CHOICE, przeprowadzonym w 11 krajach Europy z udziałem 1900 chorych z nowotworami litymi — 57% włączonych miało wyjściowe stężenie Hb < 10 g/dl i 91% miało < 11 g/dl [17].

W ocenionej grupie chorych oszacowano częstość wystąpienia odpowiedzi na darbepoetynę alfa na 80,9% (95% CI: 74,7–87,2%), co jest zgodne z wynikami innych autorów. W badaniach klinicznych oceniających skuteczność ESA w leczeniu CIA w różnych rodzajach nowotworów wynosiła ona 50–90% [18–22].

Warto podkreślić, że w niniejszej analizie stwierdzono statystycznie istotnie większą skuteczność darbepoetyny alfa u chorych leczonych radykalnie w porównaniu z leczonymi paliatywnie (85,7% vs. 72,2%, $p = 0,043$). Wynika to najprawdopodobniej ze złożonej etiologii niedokrwistości u chorych na uogólnioną chorobę nowotworową i w związku z tym gorszą reakcją na ESA.

Chore leczone okołoperacyjnie otrzymywały znacząco mniej iniekcji ESA w porównaniu z chorymi otrzymującymi chemioterapię o założeniu paliatywnym. Jest to zgodne z oczekiwaniami, gdyż czas trwania chemioterapii okołoperacyjnej jest ściśle określony, a nie zaleca się podawania ESA u chorych, którzy zakończyli chemioterapię.

W wielu publikacjach podkreśla się konieczność jednoczasowej suplementacji żelaza, co poprawia skuteczność ESA [8, 9, 16, 19, 23].

W ocenianej grupie prawie jedna trzecia (28,9%) otrzymywała dożylną suplementację żelaza, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki odpowiedzi na ESA. Dodatkowo aż 73% chorych suplementowało żelazo

doustnie, co z kolei nie powinno mieć wpływu na skuteczność darbepoetyny alfa [8].

Częstość występowania niedokrwistości rośnie wraz z wiekiem, a wyniki niektórych badań wskazują na znaczny wzrost częstości występowania niedokrwistości u osób powyżej 70. roku życia [22]. Niedokrwistość u osób w podeszłym wieku prowadzi do zwiększonej liczby upadków oraz depresji [23]. Chociaż CIA jest częstym powikłaniem obserwowanym podczas chemioterapii osób w podeszłym wieku, brakuje informacji na temat systematycznej odpowiedzi klinicznej na ESA u osób starszych [23]. Dlatego w niniejszej pracy podjęto próbę oceny skuteczności leczenia darbepoetyną alfa w dwóch grupach — poniżej 65. roku życia oraz 65 lat i więcej. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w skuteczności ESA w zależności od wieku. Podobne wnioski zaprezentowali inni autorzy [13, 23].

Pomimo braku danych w piśmiennictwie podjęto próbę oceny skuteczności darbepoetyny alfa w zależności od BMI w celu wykluczenia negatywnego wpływu nadwagi i otyłości na odpowiedź na ESA. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w skuteczności darbepoetyny alfa w zależności od BMI.

W wielu opracowaniach dotyczących leczenia niedokrwistości podejmuje się dyskusję na temat bezpieczeństwa stosowania ESA i przetoczeń KKCz [13, 24]. Obie te formy leczenia niedokrwistości wiążą się z ryzykiem wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. Poza tym podczas stosowania przetoczeń KKCz opisuje się liczne powikłania immunologiczne i inne [25] oraz ryzyko szybszej progresji w niektórych typach nowotworów [26, 27]. W niniejszej analizie przetoczenia KKCz dotyczyły tylko 11,2% chorych, u których leczenie darbepoetyną alfa okazało się nieskuteczne. Jest to wynik wart podkreślenia, szczególnie w dobie pandemii COVID-19, kiedy należy unikać zbędnych hospitalizacji u chorych poddawanych chemioterapii.

Działania niepożądane darbepoetyny alfa w ocenianej grupie chorych występowały bardzo rzadko. U 1,3% badanych obserwowano zakrzepicę związaną z implantowanym wcześniej centralnym dostępem do żył. Poza tym nie odnotowano zaburzeń zatorowo-zakrzepowych, co jest niezgodne z danymi z piśmiennictwa, które opisują te powikłania u około 20–30% chorych leczonych ESA w trakcie chemioterapii z powodu raka piersi [24, 28–30]. Bardzo niski odsetek powikłań zatorowo-zakrzepowych można przynajmniej częściowo tłumaczyć faktem, że 13,8% chorych otrzymywało jednoczasowe leczenie wspomagające drobnocząsteczkową heparyną.

Przedstawione badanie ma charakter obserwacyjny, wykonano je retrospektywnie, posiada więc ograniczoną wartość naukową, jednak przedstawione wyniki są unikalne ze względu na zgromadzenie danych dotyczących leczenia ESA u stosunkowo licznej grupy osób leczonych z powodu raka piersi w jednym ośrodku w ciągu niespełna 13 miesięcy.

Wnioski

Darbepoetyna alfa okazała się skuteczna w leczeniu niedokrwistości u chorych otrzymujących chemioterapię z powodu raka piersi. Odpowiedź na leczenie wśród ocenianej grupy chorych wyniosła 80,9% (95% CI: 74,7–87,2%). Stwierdzono lepszą odpowiedź na darbepoetynę alfa wśród chorych leczonych radykalnie w porównaniu z otrzymującymi chemioterapię paliatywną z powodu uogólnionego raka piersi (85,7% vs. 72,2%, $p = 0,043$). Nie stwierdzono natomiast różnic w skuteczności ESA w zależności od wieku i BMI. Podczas leczenia darbepoetyną alfa nie obserwowano poważnych działań niepożądanych w grupie chorych leczonych z założeniem radykalnym ani paliatywnym.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Macdougall IC. Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(1): 200–207, doi: [10.2215/CJN.03840907](https://doi.org/10.2215/CJN.03840907), indexed in Pubmed: [18077782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18077782/).
2. Aapro MS. Editorial: anemia management with erythropoiesis-stimulating agents: a risk-benefit update. *Oncologist*. 2008; 13 Suppl 3: 1–3, doi: [10.1634/theoncologist.13-S3-1](https://doi.org/10.1634/theoncologist.13-S3-1), indexed in Pubmed: [18458117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18458117/).
3. Stramer SL. Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131(5): 702–707, doi: [10.1043/1543-2165\(2007\)131\[702:CROTAJ\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2007)131[702:CROTAJ]2.0.CO;2), indexed in Pubmed: [17488155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17488155/).
4. Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, et al. Intraoperative transfusion of 1 U to 2 U packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical-site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients. *J Am Coll Surg*. 2009; 208: 931–937.
5. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004; 40(15): 2293–2306, doi: [10.1016/j.ejca.2004.06.019](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.06.019), indexed in Pubmed: [15454256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15454256/).
6. Cella D, Kallich J, McDermott A, et al. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2004; 15(6): 979–986, doi: [10.1093/annonc/mdh235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdh235), indexed in Pubmed: [15151958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15151958/).
7. Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001; 91(12): 2214–2221, indexed in Pubmed: [11413508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11413508/).
8. Radziwon P, Krzakowski M, Kalinka-Warchoła E, et al. Anemia in cancer patients — Expert Group recommendations. *Oncol Clin Pract*. 2017; 13(202): 210, doi: [10.5603/OCPr2017.0023](https://doi.org/10.5603/OCPr2017.0023).
9. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. ESMO Guidelines Committee, ESMO Guidelines Committee. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 4): iv96–iv9iv110, doi: [10.1093/annonc/mdx758](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx758), indexed in Pubmed: [29471514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29471514/).
10. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06_14_QuickReference_5x7.pdf.
11. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aranesp-epar-product-information_pl.pdf.
12. Moebus V, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. AGO Breast Study Group. Adding epoetin alfa to intense dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105(14): 1018–1026, doi: [10.1093/jnci/djt145](https://doi.org/10.1093/jnci/djt145), indexed in Pubmed: [23860204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23860204/).

13. Sabir S, Khan YH, Khatoon M, et al. Effect of Erythropoiesis Stimulating Agents on Clinical Outcomes in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020; 30(3): 292–298, doi: [10.29271/jcpsp.2020.03.292](#), indexed in Pubmed: [32169139](#).
14. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91(19): 1616–1634, doi: [10.1093/jnci/91.19.1616](#), indexed in Pubmed: [10511589](#).
15. Valero V, Holmes FA, Walters RS, et al. Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995; 13(12): 2886–2894, doi: [10.1200/JCO.1995.13.12.2886](#), indexed in Pubmed: [8523051](#).
16. Link H. Hematopoietic Growth Factors in the Management of Anemia and Febrile Neutropenia. *Breast Care (Basel)*. 2019; 14(2): 93–98, doi: [10.1159/000497408](#), indexed in Pubmed: [31798380](#).
17. Van Belle S, Karanikiotis C, Labourey JL, et al. Current practice of darbepoetin alfa in the management of haemoglobin levels in cancer patients undergoing chemotherapy - data from the CHOICE study. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(5): 987–994, doi: [10.1185/03007995.2011.562493](#), indexed in Pubmed: [21385113](#).
18. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Aranesp 980297 Study Group. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(16): 1211–1220, doi: [10.1093/jnci/94.16.1211](#), indexed in Pubmed: [12189224](#).
19. Hedenus M, Birgegård G, Näsman P, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia*. 2007; 21(4): 627–632, doi: [10.1038/sj.leu.2404562](#), indexed in Pubmed: [17252006](#).
20. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol*. 1997; 15(3): 1218–1234, doi: [10.1200/JCO.1997.15.3.1218](#), indexed in Pubmed: [9060566](#).
21. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol*. 2008; 26(10): 1619–1625, doi: [10.1200/JCO.2007.12.2051](#), indexed in Pubmed: [18375891](#).
22. Massa E, Madeddu C, Lusso MR, et al. Evaluation of the effectiveness of treatment with erythropoietin on anemia, cognitive functioning and functions studied by comprehensive geriatric assessment in elderly cancer patients with anemia related to cancer chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006; 57(2): 175–182, doi: [10.1016/j.critrev-onc.2005.06.001](#), indexed in Pubmed: [16213740](#).
23. Kurtz JE, Soubeyran P, Michallet M, et al. Biosimilar epoetin for the management of chemotherapy-induced anemia in elderly patients. *Onco Targets Ther*. 2016; 9: 6689–6693, doi: [10.2147/OTT.S104743](#), indexed in Pubmed: [27822071](#).
24. Berbec NM, Stanculeanu DL, Badelita NS, et al. APPLY: A prospective observational study of clinical practice patterns of darbepoetin alfa use in patients with chemotherapy-induced anemia in Romania. *Memo*. 2018; 11(2): 144–151, doi: [10.1007/s12254-018-0390-4](#), indexed in Pubmed: [29983830](#).
25. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.IV.24.21>.
26. Welsh L, Panek R, Riddell A, et al. Blood transfusion during radical chemo-radiotherapy does not reduce tumour hypoxia in squamous cell cancer of the head and neck. *Br J Cancer*. 2017; 116(1): 28–35, doi: [10.1038/bjc.2016.386](#), indexed in Pubmed: [27884018](#).
27. Meybohm P, Herrmann E, Steinbicker AU, et al. Patient blood management is associated with a substantial reduction of red blood cell utilization and safe for patient's outcome: a prospective, multicenter cohort study with a noninferiority design. *Ann Surg*. 2016; 264: 203–211.
28. Aapro M, Moebus V, Nitz U, et al. Safety and efficacy outcomes with erythropoiesis-stimulating agents in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015; 26(4): 688–695, doi: [10.1093/annonc/mdu579](#), indexed in Pubmed: [25542926](#).
29. Chavez-MacGregor M, Zhao H, Fang S, et al. Complications associated with erythropoietin-stimulating agents in patients with metastatic breast cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare study. *Cancer*. 2011; 117(16): 3641–3649, doi: [10.1002/cncr.25972](#), indexed in Pubmed: [21656514](#).
30. Leyland-Jones B, Bondarenko I, Nemsadze G, et al. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Study of Epoetin Alfa Versus Best Standard of Care in Anemic Patients With Metastatic Breast Cancer Receiving Standard Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2016; 34(11): 1197–1207, doi: [10.1200/JCO.2015.63.5649](#), indexed in Pubmed: [26858335](#).