

Magdalena Miedzińska-Maciejewska

Received: 25.07.2006

Accepted: 18.08.2006

Published: 30.09.2006

Chemotherapy-related anaemia in ovarian cancer patients treated with paclitaxel and a platinum compound – preliminary analysis

Niedokrwistość towarzysząca leczeniu chorych na raka jajnika schematem chemioterapii składającym się z paklitakselu i pochodnej platyny – analiza wstępna

Малокровие сопутствующее лечению больных страдающих раком яичника по схеме химиотерапии включающей паклитаксел и производные платины – предварительный анализ

Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych.

Kierownik: doc. dr hab. n. med. M. Bidziński

Correspondence to: Magdalena Miedzińska, Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, ul. W. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: magdam@kkcmkp.pl

Source of financing: Department own sources

Summary

Aim: The aim of the paper is to evaluate the problem of anaemia in patients treated with paclitaxel and cis- or carboplatin as a first line treatment for ovarian cancer. **Material and methods:** The analysis comprised patients who completed 6 cycles of chemotherapy and who commenced the treatment not sooner than in 2004. The patients were not selected in any way with respect to anaemia. The data concerning the haemoglobin concentration and the management of anaemia were collected retrospectively. The blood counts taken into consideration had been performed on the day of the chemotherapy or on the previous day. **Results:** The patients' age ranged from 31 to 78. Patients with FIGO IIIc stage ovarian cancer accounted for 67.5% of the whole group. The haemoglobin concentration at the beginning of the treatment was 9.5 – 14.4 g/dl (average 11.8 g/dl). In the course of subsequent chemotherapy cycles, a gradual decrease was observed, down to the values of 7.2 – 13.8 g/dl (average 10.9 g/dl) at the 6th cycle. In 52 patients, at least one count was below 11 g/dl, including 13 patients with haemoglobin below 9 g/dl. Chemotherapy had to be postponed due to anaemia in 10 patients; 9 patients required erythrocyte concentrate transfusion. No patients was administered epoetin and 3 patients were administered alpha-darbepoietin. **Conclusions:** 30% of the patients in the whole group maintained a haemoglobin concentration above 11 g/dl in the course of treatment. This fact implies that anaemia is very common in ovarian cancer patients treated with paclitaxel and a platinum compound. However, the prophylaxis or management of anaemia still seems to be insufficient, despite the availability of erythropoietic proteins.

Key words: anaemia, erythropoietic proteins, chemotherapy, supportive care, ovarian cancer

Streszczenie

Cel badania: Przedstawienie problemu niedokrwistości u chorych leczonych paklitakselem z cis- lub karboplatiną w ramach chemioterapii pierwszej linii z powodu raka jajnika. **Materiał i metody:** Badaniem objęto 74 chore, które ukończyły 6 kursów chemioterapii i rozpoczęły leczenie nie wcześniej niż w 2004 roku. Bada-

ne nie były w jakikolwiek sposób selekcyjonowane pod względem występowania niedokrwistości. Retrospektywnie zebrano dane o stężeniu hemoglobiny i postępowaniu w przypadku niedokrwistości. W analizie brano pod uwagę pomiary morfologii wykonywane w dniu lub w przeddzień terminu chemioterapii. **Wyniki:** Wiek chorych wynosił od 31 do 78 lat. Chore w III C stopniu zaawansowania według FIGO (Federation Internationale de Gynecologie Oncologique) stanowiły 67,5% całej grupy. Stężenie hemoglobiny na początku leczenia wynosiło od 9,5 do 14,4 g/dl (średnio 11,8 g/dl). W trakcie kolejnych cykli chemioterapii następował stopniowy spadek aż do wartości od 7,2 do 13,8 g/dl (średnio 10,9 g/dl) przy 6 cyklu. U 52 pacjentek przynajmniej jednokrotnie stężenie hemoglobiny obniżyło się poniżej 11 g/dl, w tym u 13 poniżej 9 g/dl. Konieczność odroczenia chemioterapii z powodu anemii wystąpiła u 10 badanych, a u 9 zaistniała konieczność przetaczania koncentratu krwinek czerwonych. Żadna chora nie otrzymała epoetyny, a trzy otrzymały darbepoetynę alfa. **Wnioski:** Niespełna 30% pacjentek z całej grupy utrzymało stężenie hemoglobiny powyżej 11 g/dl w trakcie całego leczenia. Świadczy to o ogromnym rozpowszechnieniu niedokrwistości u chorych z rakiem jajnika leczonych schematem chemioterapii pierwszej linii, opartym na paklitakselu i pochodnych platyny. Natomiast leczenie i profilaktyka anemii, mimo dostępnych leków w postaci białek erytropoetycznych, wydają się wciąż niewystarczające.

Słowa kluczowe: niedokrwistość, białka erytropoetyczne, chemioterapia, leczenie wspomagające, rak jajnika

Содержание

Цель исследования: Рассмотрение вопроса малокровия у больных, которые лечились при использовании паклитаксела и цис- или карбоплатины в рамках химиотерапии первой линии в связи с раком яичника. **Материал и метод:** Исследование охватывало больных в количестве 74 человек, которые окончили шесть курсов химиотерапии и которые начали лечение не раньше чем в 2004 году. Больные ни каким образом не избирались принимая во внимание степень проявления малокровия. Ретроспективно собирались данные о концентрации гемоглобина и поведении в случае малокровия. При анализе принимались во внимание показатели морфологии исследований проводимых в день или в предыдущий день, когда проводилась химиотерапия. **Результаты:** Возраст больных составлял от 31 года до 78 лет. Больные в III Ц степени развития согласно ФИГО составляли 67,5% всей группы. Концентрация гемоглобина в начале лечения составляла от 9,5 до 14,4 г/дл (в среднем 11,8 г/дл). Во время очередных циклов химиотерапии отмечалось постепенное уменьшение показателей до уровня от 7,2 до 13,8 г/дл (в среднем 10,9 г/дл) при проведении шести циклов. У 52 больных по крайней мере один раз концентрация гемоглобина снизилась до уровня меньше чем 11 г/дл, при чем у 13 пациенток концентрация была меньше чем 9 г/дл. Необходимость отсрочки химиотерапии в связи с анемией появилась у 10 больных, а у 9 появилась необходимость переливания концентрата красных кровяных шариков. Ни одна больная не получала эпоэтина, а три получили гарбепоэтин альфа. **Выводы:** Почти 30% пациенток из рассматриваемой группы сохранило концентрацию гемоглобина на уровне выше чем 11 г/дл в течение всего лечения. Это свидетельствует о огромном распространении малокровия у больных страдающих раком яичника, которые лечатся согласно схеме химиотерапии первой линии основанной на применении паклитаксела и производных платины. Зато лечение или профилактика анемии, несмотря на доступные лекарства в виде эритропоэтиновых белков кажется все еще недостаточными.

Ключевые слова: малокровие, белки эритропоэтиновые, химиотерапия, лечение вспомогательное, рак яичника

INTRODUCTION

Erythropoiesis impairment is one of the most common adverse effects related to chemotherapy for ovarian cancer. Even mild anaemia can produce easily recognizable symptoms such as headaches, vertigo, syncopes, sleepiness or difficulties in falling asleep, depression, short attention span or long-lasting fatigue. The above symptoms, often described collectively as the so-called "exhaustion syndrome", are among the most common side effects bothering anaemic patients undergoing oncological treatment. Many articles point out that it is fatigue and weakness that is the most trying

WSTĘP

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z chemioterapią stosowaną w raku jajnika należy uszkodzenie układu czerwokrwinkowego. Wystąpienie niedokrwistości – nawet o średnim nasileniu – wiąże się z powszechnie znanymi objawami klinicznymi, jak bóle i zawroty głowy, omdlenia, senność lub trudności w zasypianiu, depresja, brak koncentracji oraz uczucie długotrwałego zmęczenia. Całość składa się na tzw. zespół wyczerpania, który jest najczęściej doświadczanym i zgłaszanym objawem niepokojącym poddawanych leczeniu onkologicznemu pacjentów

symptom for cancer patients⁽¹⁾. Anaemia-related complications, significantly impairing the quality of life, have proven to limit the tolerance of the treatment. Moreover, they lead to a decrease in the treatment effectiveness due to dose reduction or postponing chemotherapy cycles. For some years, erythropoietic growth factors have been available. These are able to manage and even prevent the anaemia from occurring or exacerbating in the course of the chemotherapy.

OBJECTIVE

The aim of this paper is to present the problem of anaemia in ovarian cancer patients undergoing first line chemotherapy with paclitaxel and a platinum compound. The haemoglobin concentrations during the chemotherapy were analysed.

MATERIAL AND METHODS

The analysis comprised 74 patients treated in the Department of the Female Genital System Cancers, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre, Warsaw, who completed 6 cycles of first line chemotherapy with paclitaxel and a platinum compound for the cancer of ovaries, fallopian tubes or the peritoneum. All the patients commenced their treatment not sooner than in 2004. The patients were not selected in any way according to the presence or absence of anaemia. Retrospectively, from the patients' files we collected the data concerning haemoglobin concentration, anaemia-related symptoms, the necessity of postponing cycles due to anaemia, blood transfusion and qualification for the use of erythropoietic growth factors. Blood counts taken into consideration were performed on the day of the planned chemotherapy cycle or on the previous day. The final assessment excluded perioperative transfusions due to blood loss at the interval cytoreduction surgery. The perioperative period was defined as the surgery-related hospitalisation period. The assessed group comprised patients who completed 6 cycles of treatment with paclitaxel and cis- or carboplatin. The patients' age ranged from 31 to 78, with the average of 56.9. The first cycle of chemotherapy was administered between March 2004 and February 2006. The group included 71 patients with ovarian cancer and 3 patients with peritoneal cancer. No patients with fallopian tube cancer were analysed. Patients with the FIGO (Federation Internationale de Gynecologie Oncologique) IIIC stage accounted for the majority of the group (67.5%). The most common pathological type was serous carcinoma, diagnosed in 33 patients. However, there was a worryingly high number of patients in whom the cancer type was not specified (28%). In 36 patients, which is nearly a half of the group, the grade of the cancer was unknown. 34 patients were treated with PC regimen: paclitaxel (175 mg/m²) with carboplatin (AUC=6) and

z anemią. Wiele prac wskazuje, iż to właśnie zmęczenie i osłabienie jest najbardziej uciążliwym objawem dla chorych na nowotwory⁽¹⁾.

Powikłania te, wynikające z niedokrwistości i mające zdecydowanie negatywny wpływ na jakość życia, nie tylko ograniczają tolerancję leczenia, ale także, przez konieczność redukcji dawek leków czy wydłużanie odstępów pomiędzy kolejnymi kursami, prowadzą do zmniejszenia efektywności stosowanych cytostatyków. Od kilku lat dysponujemy krwiotwórczymi czynnikami wzrostu wybiórczo pobudzającymi erytropoezę, które mogą skutecznie leczyć, a nawet zapobiegać wystąpieniu lub narastaniu niedokrwistości w trakcie chemioterapii.

CEL BADANIA

Celem badania jest przedstawienie problemu niedokrwistości u chorych leczonych z powodu raka jajnika paklitaksem z cis- lub karboplatiną w ramach chemioterapii pierwszej linii. W tym celu analizowano wartość hemoglobiny w trakcie stosowanego leczenia cytostatykami.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 74 pacjentki Kliniki Nowotworów Narządów Płciowych Kobiety Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie, które ukończyły 6 kursów leczenia schematem chemioterapii zawierającym paklitaksel z pochodną platyny w pierwszorazowym leczeniu raka jajnika, otrzewnej lub jajowodu. Do analizy włączano chore kolejno zgłaszające się na wizytę kontrolną, a które rozpoczęły leczenie nie wcześniej niż w 2004 roku. Badane nie były w jakikolwiek sposób selekcjonowane pod względem występowania lub braku niedokrwistości. Retrospektywnie, z historii chorób pacjentek zebrano dane o stężeniu hemoglobiny w trakcie terapii, objawach mogących wynikać z niedokrwistości, konieczności przesuwania kolejnych cykli z powodu anemii i przetaczaniu koncentratu krwinek czerwonych oraz kwalifikowaniu do stosowania preparatów erytropoetycznych. W analizie brano pod uwagę pomiary morfologii wykonywane w dniu lub w przeddzień zaplanowanego terminu podania cyklu chemioterapii. W ocenie końcowej pominięto przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, wynikające z utraty krwi w trakcie wtórnego zabiegu cytoredukcyjnego, wykonane w okresie okołoperacyjnym, za który przyjęto czas hospitalizacji związanej z zabiegiem chirurgicznym.

W ocenianej grupie znalazły się 74 pacjentki, które ukończyły 6 cykli leczenia paklitaksem z cis- lub karboplatiną. Wiek badanych wahał się od 31 do 78 lat i wynosił średnio 56,9 lat. Pierwszy kurs chemioterapii był podany pomiędzy marcem 2004 a lutym 2006 roku. W tej grupie znalazło się 71 kobiet z rakiem jajnika i 3 z surowiczym rakiem otrzewnej. Nie włączono żadnej pacjentki z rakiem jajowodu. Najwięcej było chorych w IIIC stopniu

Item Dane	Range Zakres	Mean Średnia	Standard deviation Odch. stand.
Age (years) Wiek (lata)	31-78	56.9	9.9
Body mass (kg) Masa ciała (kg)	44-105	64.0	13.0
Height (cm) Wzrost (cm)	142-177	158.2	6.2
Body surface area (m ²) Pow. ciała (m ²)	1.36-2.30	1.64	0.28

Table 1. The patients' characteristics
Tabela 1. Charakterystyka chorych

49 patients were treated with PP regimen: paclitaxel (135 mg/m²) with cisplatin (75 mg/m²). One patient received paclitaxel (135 mg/m²) with carboplatin (AUC=6). In 14 patients the regimen was changed during the treat-

zaawansowania według FIGO – stanowiły one 67,5% całej grupy. Najczęstszym podtypem histologicznym był rak surowicy, który rozpoznano u 33 pacjentek. Niepokojąco dużo chorych nie miało jednak określane-

Item Dane	Number Ilość	Percentage Odsetek
Number of patients Ilość chorych	74	
Ovarian cancer Rak jajnika	71	96.0%
Peritoneal cancer Rak otrzewnej	3	4.0%
FIGO IC	12	16.2%
FIGO IIA	2	2.7%
FIGO IIB	1	1.4%
FIGO III	4	5.4%
FIGO III	50	67.6%
FIGO IV	5	6.8%
HP – serous HP-surowicy	33	44.6%
HP – endometrioid HP-endometroidalny	12	16.2%
HP – mucinous HP-słuzowy	2	2.7%
HP – clear-cell HP-jasnokomórkowy	3	4.1%
HP – other HP-inny	3	4.1%
HP – unknown HP-nieznany	21	28.4%
G1	2	2.7%
G2	14	18.9%
G3	22	29.7%
G – unknown G nieznan	36	48.7%

Table 2. The patients' characteristics – clinical stage and pathological findings
Tabela 2. Charakterystyka chorych – stopień zaawansowania i dane histopatologiczne

Cycle Cykl chth	Hb concentration range Zakres stęż. Hb	Mean Hb Średnia	Standard deviation Odch. standard.
1	9.5-14.4 g%	11.8 g%	1.1
2	9.0-14.1 g%	11.5 g%	1.1
3	8.0-14.2 g%	11.4 g%	1.2
4	6.7-13.9 g%	11.2g%	1.2
5	7.5-13.7 g%	11.0 g%	1.2
6	7.2-13.8 g%	10.9 g%	1.3

*difference in haemoglobin concentration at the 1st and 6th cycle $p=0.03$

* różnica wartości hemoglobiny między 1. a 6. cyklem leczenia $p=0,03$

Table 3. Haemoglobin concentration at consecutive chemotherapy cycles

Tabela 3. Wartości stężenia hemoglobiny w trakcie kolejnych cykli chemioterapii

ment, usually from PP to PC, owing to administrative causes (more patients had to be admitted and the number of beds in the Department was reduced). In no case was anaemia the reason of regimen modification. 6 patients underwent interval cytoreduction surgery after the third cycle and the necessity of blood transfusion at the perioperative period was not taken into account in the analysis. Detailed characteristics of the group are shown in tables 1 and 2.

The difference in mean haemoglobin concentration was tested with the chi² model.

RESULTS

The patients commenced the treatment with the haemoglobin concentration ranging from 9.5 to 14.4 g/dl, with the average of 11.8 g/dl (SD=1.1). During the subsequent cycles, a decrease was observed, down to the values of 7.2 – 13.8 g/dl (average 10.9 g/dl) (SD=1.3) at the 6th cycle (table 3, fig. 1). In the course of treatment, in 52 patients (70.3%), the haemoglobin concentration lowered below 11 g/dl at least once on the day of the

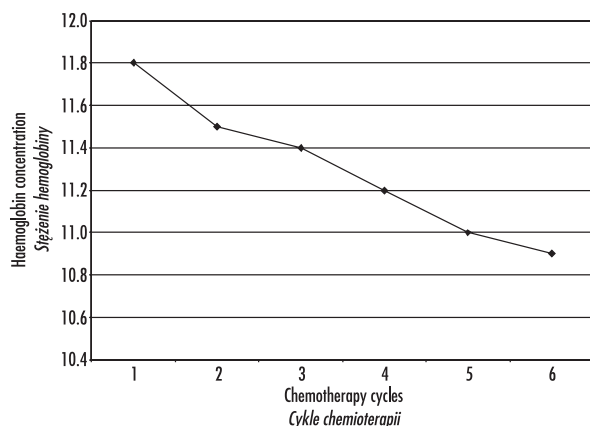


Fig. 1. Mean haemoglobin concentration during the treatment

Rys. 1. Średnie stężenie hemoglobiny w trakcie leczenia

go dokładnie podtypu histologicznego raka (28%) oraz oznaczonej cechy G – aż 36 kobiet, co stanowi niemal połowę wszystkich badanych. 34 pacjentki leczone były schematem PK: paklitaksel (175 mg/m²/h) z karboplatiną (AUC=6), a 39 – schematem PP: paklitaksel (135 mg/m²/24h) z cisplatiną (75 mg/m²). Jedna chora otrzymała paklitaksel (135 mg/m²/24h) z karboplatiną (AUC=6). U 14 badanych w trakcie leczenia nastąpiła konieczność modyfikacji podawanego schematu, najczęściej była to zamiana PP na PK, co wynikało ze względów organizacyjnych (konieczność przyjęcia większej liczby chorych na zmniejszonej ilości łóżek szpitalnych w Klinice). W żadnym przypadku niedokrwistość nie była powodem modyfikacji schematu leczenia. U 6 chorych po kursie trzecim wykonany był wtórny zabieg cytoredukcyjny, a konieczność przetaczania krwi w okresie okołoperacyjnym nie była brana pod uwagę w obecnej

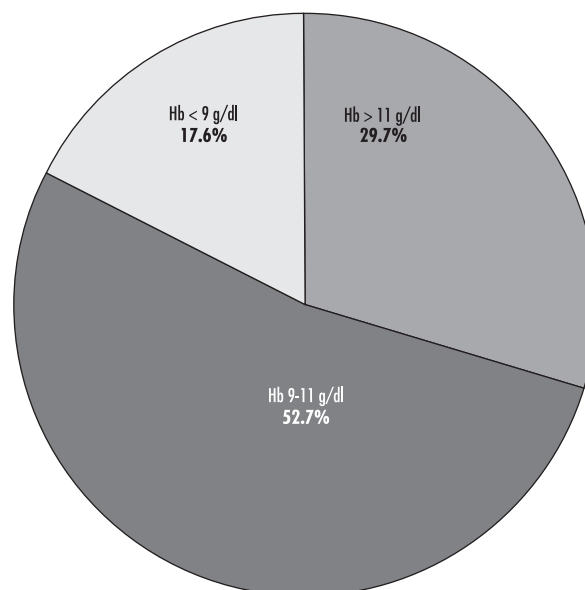


Fig. 2. The lowest haemoglobin concentration during chemotherapy

Rys. 2. Najniższe stężenie hemoglobiny w trakcie chemioterapii

planned cycle, including 13 patients whose haemoglobin concentration was below 9 g/dl (17.6%) (fig. 2).

Postponing the chemotherapy due to anaemia was necessary in 10 patients (13.5%). The delay was 1 – 46 days (average 15.8). Nine patients (12.2%) required at least one transfusion of erythrocyte concentrate because of symptomatic anaemia.

No patient was administered alpha- or beta-epoietin. Alpha-darbepoietin was introduced in 3 women. These patients had commenced their treatment between September and December 2005. All these patients required blood transfusions during the treatment; 1 patient received 2 units of erythrocyte concentrate prior to the 5th cycle, 1 patient – a total of 4 units prior to the 4th and 5th cycle and 1 – 2 units before the 4th cycle. In 2 of these patients, the lowest haemoglobin values in the whole group were recorded. Prior to every cycle the haemoglobin was below 11 g/dl; twice below 9 g/dl in 1 patient and three times below 9 g/dl in the second. The third patient presented three times with haemoglobin below 11 g/dl, once below 9 g/dl. This patient showed very severe symptoms of anaemia, mainly general fatigue. All the three patients were administered subcutaneously a standard dose (500 µg) of alpha-darbepoietin at the last 2 cycles of chemotherapy. No complications due to this medication were observed.

DISCUSSION

Transient myelosuppression, including erythropoiesis suppression, caused by cytostatic agents, results in numerous general and organ-specific symptoms as well as a poorer quality of life and vital status. Moreover, it may lead to necessity of dose reductions and postponing chemotherapy cycles. In cancer patients, gynaecological cancer patients included, anaemia can be regarded as a negative prognostic and predictive factor⁽²⁾. Chemotherapy regimens used in ovarian cancer patients, i.e.

analizie. Dokładna charakterystyka grupy została przedstawiona w tabeli 1 i 2.

Różnicę w wartościach średnich hemoglobiny testowano modelem χ^2 .

WYNIKI

Chore rozpoczynały leczenie ze stężeniem hemoglobiny wynoszącym od 9,5 do 14,4 g/dl, średnio 11,8 g/dl (SD=1,1). Natomiast w trakcie kolejnych cykli chemioterapii następował stopniowy spadek aż do wartości od 7,2 do 13,8 g/dl, średnio 10,9 g/dl (SD=1,3) przy 6 cyklu (patrz tabela 3 i rys. 1). W trakcie leczenia u 52 (70,3%) pacjentek stężenie hemoglobiny w dniu zaplanowanego podania cytostatyków przynajmniej jeden raz obniżyło się poniżej 11 g/dl, w tym u 13 poniżej 9 g/dl (17,6%) (rys. 2).

Konieczność odroczenia chemioterapii z powodu anemii wystąpiła u 10 chorych (13,5% całej grupy) w czasie od 1 do 46 dni (średnio 15,8). U 9 chorych (12,2%) zaistniała konieczność przynajmniej jednokrotnego przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych z powodu objawowej niedokrwistości.

Żadna chora nie otrzymała epoetyny alfa czy beta. Darbepoetyna alfa została włączona u 3 kobiet. Były to chore, które rozpoczęły chemioterapię w okresie od września do grudnia 2005 r. U wszystkich zaistniała konieczność przetoczenia masy erytrocytarnej w trakcie leczenia – u jednej 2 jednostek przed 5 cyklem, u drugiej łącznie czterech przed 4 i 5 kursem, a u trzeciej jednokrotnie 2 jednostek przed 4 kursem. U dwóch z tych chorych odnotowano najniższe z całej grupy wartości hemoglobiny. Przed każdym cyklem chemioterapii hemoglobina wynosiła poniżej 11 g/dl, w tym dodatkowo u jednej dwu-, a u drugiej trzykrotnie poniżej 9 g/dl. U trzeciej chorej trzy razy wynik hemoglobiny wynosił poniżej 11 g/dl, w tym raz poniżej 9 g/dl. Chora ta wykazywała bardzo nasilone objawy niedokrwistości,

Hb < 11 g%		
Treatment or exclusion of reversible causes of anaemia (e.g. bleeding, malnutrition, vitamins or iron deficiency) <i>Leczenie lub wykluczenie odwracalnych przyczyn niedokrwistości (np. krwawienia, niedobory żywieniowe, witamin czy żelaza)</i>		
Hb od 9 do 11 g%		Hb < 9 g%
No symptoms of anaemia <i>Bez objawów niedokrwistości</i>	Symptoms of anaemia present <i>Objawy niedokrwistości obecne</i>	– possibly erythrocyte transfusion <i>– ew. doraźne przetaczanie koncentratów krwinek czerwonych</i> – erythropoietic proteins <i>– włączenie preparatów erytropoetycznych</i>
– observation <i>– obserwacja</i> – iron/vitamins supplementation <i>– Uzupełnienie niedoborów żelaza i witamin</i>	– possibly erythrocyte transfusion <i>– ew. doraźne przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych</i> – iron/vitamins supplementation <i>– Uzupełnienie niedoborów żelaza i witamin</i>	

Table 4. Algorithm for management of chemotherapy-induced anaemia

Tabela 4. Algorytm postępowania w przypadku niedokrwistości indukowanej chemioterapią

including cisplatin (75 mg/m² per cycle or more) or carboplatin (350 mg/m² per cycle or more) bear a special risk of inducing anaemia. As much as 60% of ovarian cancer patients treated with a platinum analogue are assessed to be anaemic⁽³⁾. Our study, with 70% presenting with haemoglobin below 11 g/dl, confirms this fact. Erythropoietic growth factors seem to be efficient in the management of anaemia accompanying or induced by chemotherapy. Not only do they take part in the regulation of growth, survival and differentiation of the progenitor cells but also play a role in the activation of mature cells. Three recombinant erythropoietic drugs are registered for anaemia management in cancer patients, i.e. alpha-epoietin, beta-epoietin and alpha-darbepoietin⁽⁴⁾. More information concerning stem cells growth factors is available in one of the earlier issues of "Oncological Gynaecology"⁽⁵⁾.

According to the guidelines of EORTC (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer) and NCCN (The National Comprehensive Cancer Network), introducing recombinant erythropoietic growth factors ought to be considered in patients undergoing chemotherapy who present with anaemia, also asymptomatic, with haemoglobin concentration below 11 g/dl^(6,7). According to the Polish National Health Fund (NFZ), the threshold is 9 g/dl. The 3 patient in our analysis accounted for 23% of 13 fulfilling the NFZ criteria and only 5.8% of 52 according to EORTC and NCCN. Such a little percentage of patients treated with erythropoietins results from limited availability and fears of high costs of the erythropoietic treatment, particularly in the Polish conditions. Additionally, earlier research pointing out a higher frequency of progression in cancer patients treated prophylactically with epoietin⁽⁸⁻¹⁰⁾ gave rise to a stir among oncologists and distrust of the erythropoietins being offered on the market. However, Food and Drug Administration (FDA) in the US, after a thorough analysis of the research and additional information submitted by the producers, found no reasons for withholding registration of erythropoietic proteins. Later on, more information and papers started to appear, confirming the possibility of their safe and effective use⁽¹¹⁻¹⁴⁾. In particular, the introduction of a new factor, alpha-darbepoietin, administered subcutaneously once every 3 weeks, significantly facilitated the scheme of treatment and contributed to better acceptance by the patients, with an equivalent effectiveness to epoietin⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

In order to optimise the management of anaemia and to unify indications for the use of erythropoietic growth factors in the Department of Female Genital Tract Cancer, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre, Warsaw, an algorithm shown in table 4 has been in use for several months. The aim of this unified management is to improve the patients' quality of life, limit the number of transfusions as well as their costs and potential complications, and, last but not least, to maintain the

głównie pod postacią ogólnego osłabienia. Wszystkie trzy otrzymały podskórnie stałą dawkę 500 µg darbepoetyny alfa przy dwóch ostatnich cyklach chemioterapii. Nie odnotowano żadnych powikłań związanych z zastosowanym preparatem.

DYSKUSJA

Przejściowe uszkodzenie szpiku kostnego, w tym uszkodzenie układu czerwokrwinkowego przez stosowane w leczeniu onkologicznym cytostatyki, pociąga za sobą liczne objawy ogólne i narządowe, pogorszenie stanu ogólnego i jakości życia chorej, jak również konieczność zmniejszania dawek leków i odraczania kolejnych cykli chemioterapii. Niedokrwistość u chorych na nowotwory, w tym także będące w centrum naszego zainteresowania nowotwory narządu rodowego kobiety, może być również negatywnym czynnikiem rokowniczym oraz predykcyjnym⁽²⁾. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na raka jajnika, czyli schematy z udziałem cisplatin w dawkach 75 mg/m²/cykl lub wyższych oraz karboplatyny w dawkach 350 mg/m²/cykl lub wyższych, są szczególnie obciążone ryzykiem powodowania anemii. Ocenia się, że niedokrwistość występuje nawet u 60% chorych z rakiem jajnika leczonych analogami platyny⁽³⁾. Potwierdziło się to także w naszym badaniu, gdzie spadek hemoglobiny poniżej 11 g/dl odnotowano u 70% chorych.

Skutecznym leczeniem niedokrwistości, towarzyszącej chemioterapii czy indukowanej nią, jest stosowanie czynników stymulujących układ czerwokrwinkowy. Uczestniczą one nie tylko w regulacji wzrostu, przeżycia i różnicowania komórek progenitorowych krwi, ale również w aktywacji działania komórek dojrzałych. Do leczenia niedokrwistości u pacjentów onkologicznych zarejestrowane są obecnie trzy rekombinowane preparaty erytropoetyczne: epoetyna alfa, epoetyna beta i darbepoetyna alfa⁽⁴⁾. Więcej o zastosowaniu krwiotwórczych czynników wzrostu można przeczytać w jednym z wcześniejszych numerów „Ginekologii Onkologicznej”⁽⁵⁾.

Zgodnie z wytycznymi EORTC (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer) i NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) leczenie rekombinowanymi preparatami erytropoetycznymi należy rozważyć u chorych w trakcie chemioterapii, u których występuje niedokrwistość, także bezobjawowa, przy stężeniu hemoglobiny poniżej 11 g/dl^(6,7). Według zaleceń polskiego Narodowego Funduszu Zdrowia granicę stanowi stężenie 9 g/dl. Trzy chore z naszej analizy stanowiły 23% z 13 kobiet spełniających teoretycznie kryteria do podania preparatów erytropoetycznych według NFZ, oraz tylko 5,8% z grupy 52 badanych kwalifikujących się do tej terapii według EORTC i NCCN. Analizując przyczyny tak niewielkiego odsetka leczonych pacjentek, należy wziąć pod uwagę ograniczoną dostępność i obawę przed dużymi kosztami leczenia wspomagającego erytro-

desired dose intensity of the regimen. There are, however, contraindications for applying or continuing the algorithm, e.g. patient's dissent, allergy to erythropoietins, thromboembolic events, pure bone marrow aplasia, uncontrolled blood hypertension or disease progression leading to discontinuing the oncological treatment or its palliative character.

CONCLUSIONS

Anaemia is so common in oncology that it has become an integral factor of the cytostatic treatment and, furthermore, it is hardly ever life-threatening. However, the still rising interest in patients' quality of life should encourage oncologists to take a greater advantage of achievements of modern medicine and to commence supportive care.

BIBLIOGRAPHY:

PISMIENICTWO:

1. Vogelzang N.J., Breitbart W., Cella D. i wsp.: Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Semin. Hematol.* 1997; 34 (supl. 2): 4-12.
2. Munstedt I., Kovacic M., Zygmunt M. i wsp.: Impact of hemoglobin levels before and during chemotherapy on survival of patients with ovarian cancer. *Int. J. Oncol.* 2003; 23: 837-843.
3. Kaye S.B., Lewis C.R., Paul J. i wsp.: Randomized study of two doses of cisplatin with cyclophosphamide in epithelial ovarian cancer. *Lancet* 1992; 340: 329-333.
4. Engert A.: Recombinant human erythropoietin in oncology: current status and further developments. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1584-1595.
5. Miedzińska-Maciejewska M.: Leczenie wspomagające krwiotwórczymi czynnikami wzrostu w ginekologii onkologicznej. *Gin. Onkol.* 2005; 3: 170-177.
6. Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A. i wsp.: EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 2201-2216.
7. Practice Guidelines in Oncology – v. 2.2006; Cancer- and Treatment-Related Anemia; National Comprehensive Cancer Network; www.nccn.org
8. Leyland-Jones B.: On behalf of the BEST investigators and study group. *Lancet Oncol.* 2003, 4: 459-460.
9. Henke M., Laszig R., Rube C. et al: Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2865-2874.
10. ten Bokkel Huinink W.W., de Swart C.A.M., van Toorn D.W. i wsp.: Controlled multicentre study of the influence of subcutaneous recombinant human erythropoietin on anaemia and transfusion dependency in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-based chemotherapy. *Med. Oncol.* 1998; 15: 174-182.
11. Seidenfeld J., Piper M., Flamm C. i wsp.: Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: Asystematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93: 1204-1214.
12. Rizzo J.D., Lichtin A.E., Woolf S.H. i wsp.: Use of epostin in patients with cancer: evidence-based clinical practice

poezę, zwłaszcza w warunkach polskich. Także opublikowane wcześniej badania, w których donoszono o większej częstości występowania progresji choroby wśród chorych otrzymujących profilaktycznie epoetynę w trakcie leczenia onkologicznego⁽⁸⁻¹⁰⁾, wprowadziły spore zamieszanie w środowisku onkologów i nieufność w stosunku do oferowanych preparatów. Jednak Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA), po dokładnej analizie badań i dostarczeniu wyczerpujących informacji dodatkowych przez firmy produkujące leki, nie znalazł wystarczających argumentów skłaniających do cofnięcia rejestracji białek erytropoetycznych. Natomiast z czasem pojawiały się coraz liczniejsze doniesienia i opracowania o możliwościach bezpiecznego i zarazem efektywnego ich stosowania⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Zwłaszcza wprowadzenie nowego preparatu – darbepoetyny alfa, stosowanej podskórnie raz na trzy tygodnie, znacznie uprościło schemat leczenia i poprawiło jego akceptację przez chore przy zachowaniu równoważnej skuteczności z epoetyną⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

W celu zoptymalizowania leczenia niedokrwistości w trakcie leczenia onkologicznego oraz ujednoczenia wskazań do stosowania erytropoetycznych czynników wzrostu, w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobiecych Centrum Onkologii w Warszawie od kilku miesięcy posługujemy się algorytmem, którego główne założenia przedstawione są w tabeli 4. Celem wprowadzenia jednolitego postępowania jest poprawa jakości życia chorych, zmniejszenie zapotrzebowania na przetaczanie koncentratów krwinek czerwonych, związanych z tym kosztów oraz potencjalnych zagrożeń i utrzymanie zaplanowanej intensywności leczenia onkologicznego. Przeciwwskazaniami do włączenia czy kontynuowania proponowanego algorytmu jest wystąpienie działań niepożądanych w trakcie terapii białkami erytropoetycznymi – uczulenie na stosowane preparaty, incydenty zakrzepowo-zatorowe, czysta aplazja szpiku, zła kontrola ciśnienia tętniczego lub progresja choroby podstawowej powodująca odstępnie od dalszego leczenia onkologicznego albo zmianę jego charakteru na paliatywny. Przeciwwskazaniem jest także brak zgody chorej.

WNIOSKI

Niedokrwistość jest w onkologii zjawiskiem na tyle powszechnym i zwykle nie zagrażającym bezpośrednio życiu, że potocznie stała się ona wręcz nieodłączną składową leczenia przeciwnowotworowego. Jednak rosnące wciąż zainteresowanie jakością życia pacjentów powinno zmuszać do coraz odważniejszego sięgania po zdobyte nowoczesnej medycyny i aktywnego wdrażania leczenia wspomagającego.

- guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4083-4107.
13. Leyland-Jones B., Semiglazov V., Pawlicki M. i wsp.: Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5960-5972.
 14. Hedenus M., Vansteenkiste J., Kotasek D. i wsp.: Darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: disease progression and survival analysis from four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6941-6948.
 15. Schwartzberg L.S., Yee L.K., Senecal F.M. i wsp.: A Randomized Comparison of Every-2-Week Darbepoetin Alfa and Weekly Epoetin Alfa for the Treatment of Chemotherapy-Induced Anemia in Patients With Breast, Lung, or Gynecologic Cancer. *The Oncologist* 2004; 9: 696-707.
 16. Glaspy J., Henry D., Patel R. i wsp.: Effects of chemotherapy on endogenous erythropoietin levels and the pharmacokinetics and erythropoietic response of darbepoetin alfa: A randomised clinical trial of synchronous versus asynchronous dosing of darbepoetin alfa. *Eur. J. Cancer* 2005; 41: 1140-1149.
 17. Kotasek D., Steger G., Faught W. i wsp.: Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy; results of a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Eur. J. Cancer* 2003; 39: 2026-2034.

Rules of subscription to the quarterly "Ginekologia Onkologiczna"

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.

2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 50 USD.

3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.

4. Subscription may be arranged by post, using the enclosed subscription form. The following types of payment are accepted:
 – postal transfer and bank transfer (at a post-office or from own bank account – a suitable payment order is on the reverse side of the form);
 – cheque, cash-on-delivery, credit card;
 – an order of subscription should be sent by mail to the Editor.

5. There is also a possibility to order a subscription by e-mail. An order form may be found at the site: www.ginekologia.pl

Zasady prenumeraty kwartalnika „Ginekologia Onkologiczna”

1. Prenumeratę można rozpocząć od każdego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.

2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 50 dolarów.

3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.

4. Prenumeraty można dokonać na pocztę, używając dołączonego do pisma blankietu prenumeraty. Możliwe są następujące formy dokonywania opłat:
 – przekaz pocztowy/przelew bankowy;
 – prośbę opłacić na pocztę (przekaz) lub dokonać przelewu z własnego konta bankowego (ROR) zamówienie znajduje się na odwrocie blankietu;
 – czek/zaliczenie pocztowe/karta kredytowa;
 – zamówienie prośbę przesłać listem do wydawnictwa.

5. Istnieje również możliwość zamówienia prenumeraty przez Internet. Druk zamówienia znajduje się na stronie www.ginekologia.pl