

Personalized Oncology

ISSN 2543-7216

VIII OGÓLNOPOLSKA KONFERENCJA NAUKOWA

**Aktualne standardy leczenia chorych na nowotwory
na podstawie praktyki klinicznej i komentarzy ekspertów**

Warszawa, 9–10 maja 2025 r.

- ▶ Którzy chorzy podczas leczenia onkologicznego
powinni otrzymywać preparaty żelaza?
Sesja pod patronatem firmy Ewopharma

Rafał Stec

Piotr Radziwon

REDAKTOR NACZELNY
prof. dr hab. n. med. Rafał Stec

RADA NAUKOWA

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Baranowski
dr hab. n. med. Lubomir Bodnar
prof. dr hab. n. med. Lech Chyczewski
prof. dr hab. n. med. Adam Dziki
dr hab. n. med. Mirosław Dziuk
prof. dr hab. n. med. Jacek Fijuth
prof. dr hab. n. med. Katarzyna Guzińska-Ustymowicz
prof. dr hab. n. med. Marek Jakóbisiak
prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem
dr n. med. Ewa A. Kosakowska
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
prof. dr hab. n. med. Andrzej Mackiewicz
prof. dr hab. n. med. Anna Nasierowska-Guttmejer
prof. dr hab. n. med. Jacek Nikliński

dr n. med. Dorota Nowakowska
prof. dr hab. n. med. Grzegorz Panek
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Paśnik
prof. dr hab. n. med. Rafał Płoski
prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła
prof. dr hab. n. med. Andrzej Stepulak
prof. dr hab. n. med. Cezary Szczylik
prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner
prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś
dr n. med. Ryszard Wierzbicki
prof. dr hab. n. med. Marek Wojtukiewicz
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Wróblewski
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

REDAKTOR PROWADZĄCY
Izabela Siemaszko (Gdańsk)

Czasopismo **Personalized Oncology** (ISSN 2543–7216) jest kwartalnikiem wydawanym przez:

AsteriaMed Bielski Wardziński sp.j.

ul. Konna 7B, 80–174 Otomin

www.asteriamed.com.pl

biuro@asteriamed.com.pl



Wszelkie prawa zastrzeżone. Żaden fragment niniejszego czasopisma (w tym tekstu i grafiki) nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie bez zgody Wydawcy.

All rights reserved. No part of this periodical, either text or illustration, may be used in any form or whatsoever without the prior written permission of Publisher.

Reklamy: biuro@asteriamed.com.pl

Wydawca oświadcza, iż nie ponosi odpowiedzialności za treści prezentowanych w czasopiśmie reklam.

Treści przedstawione w niniejszej publikacji mają wyłącznie charakter edukacyjny/informacyjny i nie stanowią profesjonalnej porady lekarskiej. Informacje zawarte w publikacji nie mogą stanowić podstawy do podejmowania działań o charakterze leczniczym i nie mogą zastąpić konsultacji lekarskiej. Autorzy i wydawnictwo nie ponoszą odpowiedzialności za skutki wykorzystania zawartych w publikacji informacji.

Jak korzystać z treści multimedialnych?

Niniejsza publikacja zawiera odnośniki do filmów z wypowiedziami Eksperta, które poszerzają wiedzę na dany temat. Aby skorzystać z tych treści, należy:

**zeskanować telefonem kod QR
znajdujący się przy danym pytaniu**



lub

**wpisać w przeglądarce
internetowej adres:
www.wpigulce.edu.pl
i odnaleźć daną wypowiedź**



Prof. dr hab. n. med.

Rafał Stec

Klinika Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

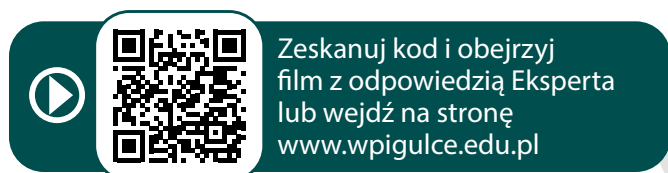
Prof. dr hab. n. med.

Piotr Radziwon

Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku

Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Którzy chorzy podczas leczenia onkologicznego powinni otrzymywać preparaty żelaza?



Przyczyny niedoboru żelaza u pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową mogą być wielorakie. Należą do nich m.in. krwawienie z przewodu pokarmowego, niedożywienie, hemoliza, współistniejąca przewlekła niewydolność nerek, mielosupresja wynikająca z chemio- bądź radioterapii, naciek szpiku kostnego spowodowany nowotworem, przewlekły stan zapalny, a także działanie hepcydyny produkowanej w wątrobie, która hamuje wchłanianie i uwalnianie żelaza z komórek.

Stężenie hemoglobiny w surowicy krwi wpływa na stan ogólny chorych – im jest niższe, tym ten stan ogólny jest gorszy. Niedobór żelaza powoduje osłabienie, męczliwość, apatię i złe samopoczucie. W tej grupie pacjentów 10-krotnie częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się

również zespół niespokojnych nóg. Częściej obserwuje się także pagofagię, czyli przymus żucia kostek lodu.

Bezwzględny niedobór żelaza występuje wówczas, gdy stężenie ferrytyny wynosi poniżej 30 ng/ml, a u pacjentów z chorobą nowotworową bądź stanem zapalnym – poniżej 100 ng/ml. Drugim parametrem wskazującym na konieczność suplementowania żelaza jest wysycenie transferyny (TSAT, *transferrin saturation*) wynoszące poniżej 20%. W przypadku czynnościowego niedoboru żelaza ferrytyna pozostaje w granicach 30–800 ng/ml, natomiast wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%.

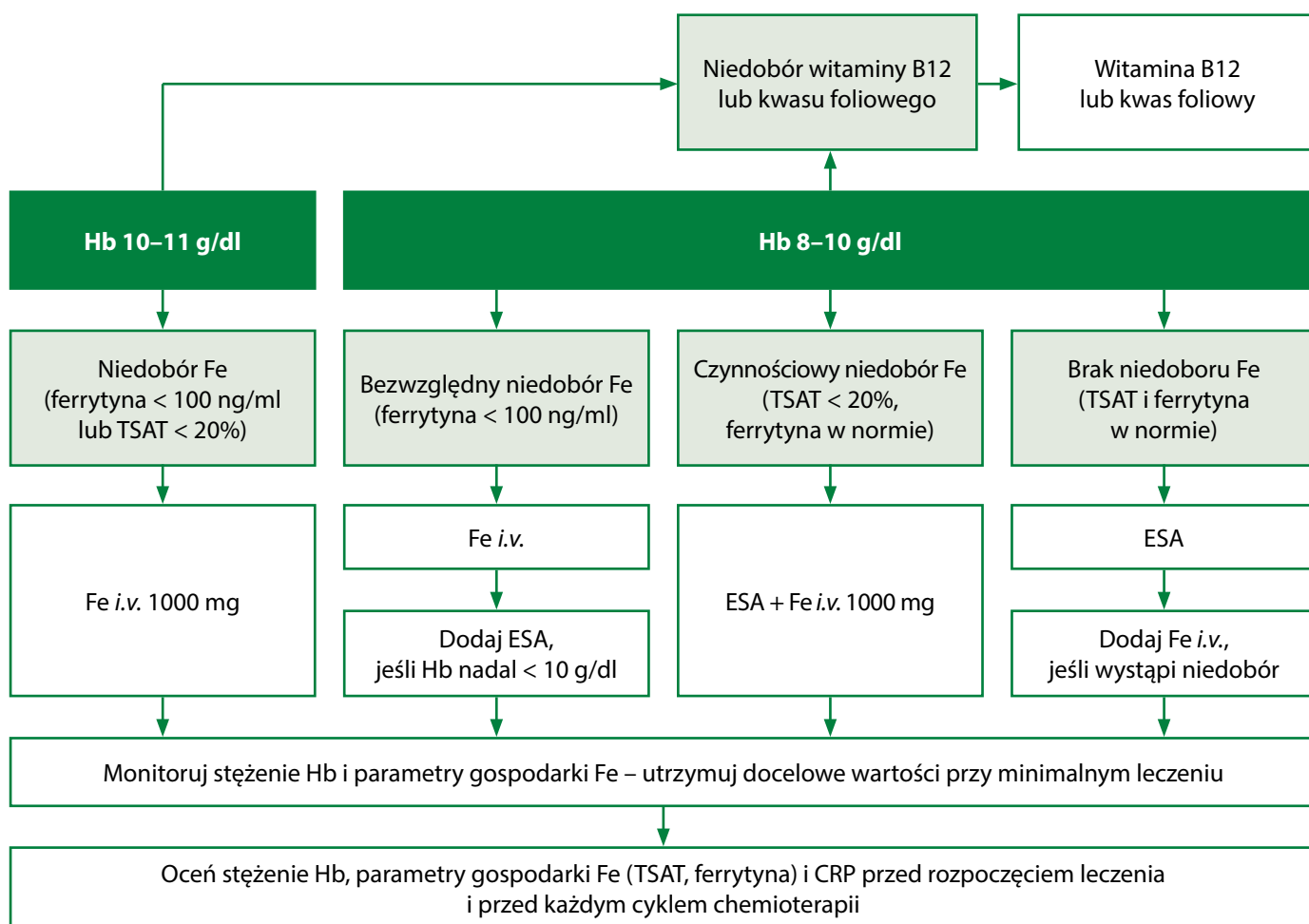
Zastosowanie odpowiedniej dawki żelaza powoduje wzrost stężenia hemoglobiny, zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych i w efekcie poprawę jakości życia. Podając tylko żelazo dożylnie, można osiągnąć wzrost stężenia hemoglobiny nawet o 2 g/dl.

Leczenie przyczynowe niedokrwistości u pacjentów onkologicznych ze stężeniem hemoglobiny w surowicy krwi w granicach 8–10 g/dl i bezwzględnym niedoborem żelaza obejmuje podanie żelaza dożylnie oraz zastosowanie czynników stymulujących erytropoezę, jeżeli pomimo suplementacji stężenie żelaza nadal wynosi poniżej 10 g/dl. W przypadku niskiego stężenia witaminy B12 lub

kwasy foliowe również wskazana jest ich suplementacja. U chorych z czynnościowym niedoborem żelaza stosuje się zarówno żelazo, jak i czynniki stymulujące erytropoezę. Przy stężeniu hemoglobiny wynoszącym 8–10 g/dl i jednoczesnych prawidłowych wartościach żelaza i wysycenia transferyny należy podawać czynniki stymulujące erytropoezę, a żelazo dopiero wówczas, gdy wystąpi jego niedobór.

Również rekomendacje *European Society For Medical Oncology* (ESMO) wskazują, że pacjenci poddawani chemioterapii, u których występuje niedokrwistość (hemoglobina ≤ 11 g/dl lub jej zmniejszenie o ≥ 2 g/dl w stosunku do poziomu wyjściowego ≤ 12 g/dl) i bezwzględny niedobór żelaza (ferrytyna w surowicy < 100 ng/ml), powinni otrzymać żelazo w postaci preparatu podawanego dożylnie (ryc. 1). Jeżeli rozważane jest leczenie czynnikami stymulującymi erytropoezę, podawanie żelaza należy rozpocząć przed lub w trakcie

tego leczenia w przypadku niedoboru czynnościowego. Zastosowanie dożylnie żelaza bez dodatkowego leczenia niedokrwistości można rozważyć u poszczególnych pacjentów z czynnościowym niedoborem żelaza, czyli jeśli wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, a stężenie ferrytyny większe niż 100 ng/ml. Leczenie żelazem powinno być ograniczone do pacjentów poddawanych chemioterapii. Chorzy z czynnościowym niedoborem żelaza powinni otrzymywać 1000 mg żelaza w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych. Pacjenci z potwierdzonym bezwzględnym niedoborem żelaza powinni otrzymać dożylne dawki żelaza zgodnie z zatwierdzonymi charakterystykami produktu leczniczego do czasu skorygowania niedoboru. Kluczowymi parametrami, które należy uwzględniać, podejmując decyzję o podawaniu preparatów żelaza, są wysycenie transferyny i stężenie ferrytyny. Stężenie żelaza w surowicy krwi ma mniejsze znaczenie.



Rycina 1. Postępowanie w przypadku niedokrwistości u pacjentów poddawanych chemioterapii (na podstawie rekomendacji ESMO). CRP (C-reactive protein) – białko C-reaktywne; ESA (erythropoietin stimulating agents) – czynniki stymulujące erytropoezę; Fe – żelazo; Hb – hemoglobina; i.v. (intravenosus) – dożylnie; TSAT (transferrin saturation) – wysycenie transferyny

Zastosowanie terapii niedokrwistości, bez względu na jej rodzaj, niesie za sobą zarówno korzyści, jak i ryzyko. Czynniki stymulujące erytropoezę wpływają na zmniejszenie liczby transfuzji krwinek czerwonych oraz poprawę w zakresie objawów związanych z anemią. Jednocześnie mogą powodować zwiększenie liczby zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, a w niektórych przypadkach aplazję czerwonych krwinek. Skuteczność takiego leczenia stwierdzono u około 60% chorych. Obserwowano też zwiększenie śmiertelności u pacjentów nieleczonych przeciwnowotworowo lub otrzymujących tylko radioterapię, a także indukcję funkcjonalnego niedoboru żelaza i zmniejszającą się w czasie odpowiedź. Żelazo podawane dożylnie wpływa na poprawę w zakresie niedokrwistości, zmniejszenie liczby transfuzji krwinek czerwonych oraz zwiększenie odpowiedzi na czynniki stymulujące erytropoezę. Długoterminowe bezpieczeństwo takiego leczenia w onkologii określane na podstawie badań klinicznych nie zostało jeszcze w pełni ustalone. Z kolei do korzyści płynących z transfuzji krwinek czerwonych można zaliczyć natychmiastowy wzrost stężenia hemoglobiny i hematokrytu oraz szybką poprawę w zakresie objawów związanych z anemią. Ryzyko wiążące się z tą metodą leczenia niedokrwistości obejmuje zwiększenie liczby zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, reakcje poprzetoczeniowe, przenoszenie patogenów, możliwe zmniejszenie przeżywalności chorych z niektórymi typami nowotworów leczonych chirurgicznie, a także zwiększone ryzyko infekcji z powodu immunosupresji.

Zgodnie z rekomendacjami *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) u chorych z bezwzględny niedoborem żelaza należy rozważyć jego doustną lub dożylną suplementację. W przypadku niedoboru funkcjonalnego u pacjentów otrzymujących czynniki stymulujące erytropoezę jest możliwe dołączenie dożylnej suplementacji żelaza. Nie jest ona wymagana lub można ją rozważyć u wybranych chorych z możliwym funkcjonalnym niedoborem żelaza (wysokie stężenie ferrytyny i wysycenie transferyny poniżej 50%).

Jednym z największych badań klinicznych porównujących działanie derizomaltozy żelazowej (podawanej dożylnie w postaci infuzji lub iniekcji bolusowej) i doustnego siarczana żelaza u 350 pacjentów onkologicznych z rozpoznaną niedokrwistością było badanie PROFOUND. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana stężenia hemoglobiny od wartości początkowej do 4. tygodnia. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeń-

stwa obejmowały jakiekolwiek reakcje niepożądane na lek i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Wykazano, że żelazo podawane dożylnie powoduje podobny wzrost stężenia hemoglobiny przy znacznie mniejszej ilości podań (od 1 do 4 podań w zależności metody – infuzji lub iniekcji) oraz znaczny wzrost stężenia ferrytyny w surowicy krwi w stosunku do żelaza stosowanego doustnie przez cały okres badania. Jednocześnie zaobserwowano statystycznie istotny średni spadek w skali zmęczenia *Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue* (FACIT-F), wskazujący na mniejsze zmęczenie od wartości wyjściowych do 4. tygodnia w grupie otrzymującej infuzję żelaza, a także w 12. tygodniu w obu grupach otrzymujących żelazo dożylnie. Derizomaltoza żelazowa podawana dożylnie była lepiej tolerowana niż doustny siarczan żelaza, cechowała się też trzykrotnie mniejszym odsetkiem działań niepożądanych. Dodatkowo, przerwanie badania z powodu nietolerancji leku bądź braku odpowiedzi było częstsze w przypadku żelaza stosowanego doustnie.

Również w innych badaniach (Ng i wsp., badanie ICaRAS) analizujących leczenie niedokrwistości żelazem podawanym dożylnie u chorych na nowotwory stwierdzono korzyści w zakresie stężenia hemoglobiny, ferrytyny oraz poprawę wysycenia transferyny. Stosowanie pojedynczych dawek żelaza dożylnego może być więc skuteczną metodą uzupełniania zapasów żelaza u pacjentów onkologicznych oraz poprawy jakości ich życia.

Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) nie zaleca podawania próbnej dawki żelaza. Należy pamiętać, aby nie podawać żelaza drogą dożylną u chorych z aktywną infekcją. Oprócz żelaza dożylnego inną formą podania może być żelazo sukrosomalne, cechujące się opornością na trawienie żołądkowe i łatwiejszym przyswajaniem przez organizm w porównaniu ze standardowymi preparatami doustnymi. Dawkowanie dożylnych preparatów żelaza zależy od stężenia hemoglobiny oraz masy ciała pacjenta. Ważny jest również minimalny czas wlewu, na który wpływa rodzaj preparatu i jego dawka.

W większości przypadków niedokrwistości normowolemicznej ze stężeniem hemoglobiny wyższym niż 7 g/dl utlenowanie tkanek jest prawidłowe bez konieczności uruchamiania mechanizmów adaptacyjnych, jeżeli pacjent wykonuje zwykłe czynności bez dodatkowego obciążenia – w takich sytuacjach przetaczanie krwinek czerwonych nie zwiększa ilości tlenu dostarczanego do

narządów i nie jest wówczas potrzebne. Jeśli natomiast u chorych występują objawy ciężkiej niedokrwistości: tachykardia, duszność, hipotensja, męczliwość, jest to wskazanie do przetoczenia krwinek czerwonych już przy stężeniu hemoglobiny niższym niż 8 g/dl. Nawet w okresie okołoperacyjnym nie stwierdzono wyższego wskaźnika śmiertelności u pacjentów, u których przed zabiegiem stężenie hemoglobiny wynosiło 6–10 g/dl, w porównaniu z chorymi ze stężeniem powyżej 10 g/dl. Istnieją doniesienia, w których wskazuje się, że liberalna strategia przetaczania krwinek czerwonych przy stężeniu hemoglobiny wynoszącym poniżej 10 g/dl wiąże się z większą śmiertelnością w porównaniu ze

strategią restrykcyjną, zgodnie z którą koncentrat krwinek czerwonych stosuje się przy stężeniu hemoglobiny mniejszym niż 7–8 g/dl.

U chorych na nowotwory bardzo często stwierdza się podwyższone stężenie hepcydyny blokującej ferroportynę odpowiedzialną za transport żelaza z enterocytów do krwi. Z tego względu żelazo podawane doustnie nie będzie u nich skuteczne i w takich przypadkach należy stosować wyłącznie żelazo podawane drogą dożylną. Zgodnie ze stanowiskiem EMA obecnie stosowane preparaty są bezpieczne, a przy ich wyborze należy się kierować stopniem niedoboru i czasem suplementacji.