Анемии и дефицит железа у онкологических больных

В.В. Птушкин

Anemias and iron deficiency in cancer patients

V.V. Ptushkin

ABSTRACT

Multiple recent studies showed that anemia is a common complication of malignant tumors, especially during chemotherapy. Reduced hemoglobin blood levels are manifested as weakness and decreased tolerance for physical and mental activities with resulting deterioration in quality of life. In addition, anemia is associated with decreased survival of cancer patients. Cancer-related anemia can be caused by, among others, secretion of cytokines which affect various stages of erythropoiesis in the bone marrow, the life-span of red blood cells, and iron metabolism. Administration of erythropoietins for anemia in cancer patients results in improved Hb levels and the reduced need for transfusions, but it increases the risk of thrombosis. Enhanced pro-inflammatory cytokine secretion in cancer patients reduces bioavailability of iron required for effective erythropoiesis. This review summarizes clinical consequences of iron deficiency and anemia in cancer patients and includes discussion of the mechanisms of impaired iron metabolism, its diagnosis, and management. The data from clinical studies evaluating efficacy of various iron supplementations alone or combined with erythropoietins are presented.

Keywords: anemia, cancer, erythropoietins, iron supplementations, ferric carboxymaltose, ferritin, transferrin.

Federal Scientific Clinical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology n.a. Dmitriy Rogachev, RF Ministry of Health, Moscow

Контакты: vadimvadim@inbox.ru

Принято в печать: 13 марта 2013 г.

РЕФЕРАТ

Многочисленные исследования последних лет показали, что анемии бывают частым осложнением онкологических заболеваний, особенно при проведении химиотерапии. Снижение содержания гемоглобина в крови сопровождается слабостью, уменьшением толерантности к физической и умственной нагрузкам с закономерным ухудшением качества жизни. Кроме того, анемия связана с ухудшением показателей выживаемости онкологических больных. Анемия на фоне онкологических заболеваний помимо прочих механизмов может быть обусловлена продукцией провоспалительных цитокинов, обладающих негативным влиянием на различные этапы продукции эритроцитов в костном мозге, длительность их жизни и обмен железа. Применение эритропоэтинов у онкологических больных с анемией вызывает повышение уровня гемоглобина и сокращение потребности в заместительных гемотрансфузиях, однако повышает риск тромбозов. Увеличение продукции провоспалительных цитокинов у онкологических пациентов снижает доступность железа для эффективного эритропоэза. В настоящем обзоре обобщены клинические последствия дефицита железа и анемии у онкологических больных, обсуждаются механизмы нарушения гомеостаза железа, а также диагностика этого состояния и его лечение. Представлены данные клинических исследований, в которых оценивается эффективность различных препаратов железа с или без сопутствующей терапии эритропоэтинами.

Ключевые слова:

анемия, рак, эритропоэтины, препараты железа, железа карбоксимальтозат, ферритин, трансферрин.

Высокая распространенность анемии у больных с различными типами рака (39 % ко времени регистрации и 68 % на протяжении 6-месячного периода наблюдения) была продемонстрирована в масштабном европейском проспективном исследовании (ECAS) [1] и в ряде других работ [2]. В то же время данные о распространенности дефицита железа у онкологических больных относительно немногочисленны [3–7]. В свою очередь, недостаток железа служит одной из важных предпосылок развития анемии и может, в случае своевременного выявления, быть эффективно компенсирован. В ряде исследований было показано, что у онкологических больных дефицит железа чаще встречается при колоректальном раке (у 69 % обследованных пациентов была диагностирована железодефицитная анемия) [3]. Это может объясняться хронической кровопотерей у больных с новообразованиями ЖКТ. В то же время и для других типов опухолей (рак простаты, яичников и др.) дефицит железа, осложняющий течение заболевания, не является редкостью. По данным разных авторов, у

ФГБУ «ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения РФ, Москва

29–46 % обследованных больных, т. е. в каждом третьем случае, развивалась анемия [4–7].

В настоящее время существуют данные о негативном влиянии дефицита железа на общий статус онкологических пациентов по классификации ВОЗ [7]. При этом коррекция содержания железа у больных без опухолей, например при хронической сердечной недостаточности, позволяла значительно повысить толерантность к физической нагрузке и улучшить общее качество жизни независимо от того, страдали пациенты анемией или нет [8]. В 2 больших исследованиях показана связь между уровнем гемоглобина и физической работоспособностью, а также качеством жизни онкологических больных [1, 9]. В исследовании ECAS пациенты с самыми низкими показателями общего статуса по ВОЗ (2–4 балла) имели меньший уровень гемоглобина ($p < 0{,}001$). Прямая связь между качеством жизни и уровнем гемоглобина у онкологических больных, получающих химиотерапию, была продемонстрирована в диапазоне 80–140 г/л. При этом увеличение содержания гемоглобина крови, достигнутое на фоне лечения внутривенными препаратами железа и эритропоэтинами (ЭПО) больных с анемией, связанной с проведением химиотерапии, сопровождалось повышением активности и качества жизни пациентов в целом ($p < 0{,}0002$) [10].

Причины анемии у онкологических больных разнообразны. При опухолях ЖКТ нередки хронические (оккультные) кровотечения, дефицит нутритивных факторов эритропоэза (витаминов и железа). Новообразования лимфатической системы часто сопровождаются аутоиммунным гемолизом [11]. Многие опухоли метастазируют в костный мозг и подавляют нормальное кроветворение. Назначение цитостатической терапии, особенно с включением препаратов платины, часто приводит к анемизации. В то же время у значительной части больных (по некоторым данным, до 60 %) снижение гемоглобина происходит без видимых причин. Такая «не спровоцированная» анемия при опухолевом или хроническом заболевании может определяться гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли и интерферон-γ) [12]. Перечисленные цитокины обладают плеоморфным негативным влиянием на различные этапы продукции эритроцитов в костном мозге, длительность их жизни и обмен железа. В частности, фактор некроза опухоли способен тормозить утилизацию железа, а также разрушать мембрану эритроцитов, укорачивая срок жизни последних. Значительная роль в развитии опухоль-ассоциированных анемий принадлежит интерлейкину-6. Одним из его эффектов является повышение продукции печенью полипептида гепсидина [13]. Этот полипептид, циркулирующий в плазме и выделяющийся почками, служит негативным регулятором поступления железа из клеток (макрофаги, клетки эпителия кишечника) во внеклеточное пространство и плазму. Например, железо, поступающее из пищевых продуктов через апикальную мембрану энтероцитов двенадцатиперстной кишки до поступления в плазму, должно преодолеть еще один барьер — базолатеральную мембрану этих клеток. Подобным же образом макрофаги ретикулоэндотелиальной системы, поглощающие поврежденные эритроциты, должны передать содержащееся в них железо через мембрану клетки обратно в плазму. Как в первом, так и во втором случае только после выхода железа из клетки оно переходит в транспортную форму и может поступить в костный мозг для использования в процессах эритропоэза.

Белок, который отвечает за транспорт железа из энтероцитов и макрофагов, получил название ферропортина-1. Этот белок осуществляет транспорт двухвалентного железа через мембрану, после чего железо может связаться с трансферрином плазмы [14]. Ферропортин также является рецептором гепсидина — его основному регулятору. Связывание гепсидина с ферропортином на клеточной мембране приводит к интернализации комплекса гепсидин–ферропортин с последующим лизосомальным разрушением обоих белков. Таким образом, гепсидин приводит к быстрому и глубокому сокращению концентрации железа в плазме вследствие снижения представительства ферропортина на макрофагах, равно как и в результате блокады поступления железа из клеток кишечника. Это сокращает запасы железа, доступные для процессов эритропоэза. Любой патологический процесс, сопровождающийся хронической активацией иммунной системы, — опухоль, аутоиммунное заболевание, инфекция — может сопровождаться вторичным повышением концентрации гепсидина, что приводит к недостаточному поступлению железа в костный мозг, несмотря на его существенные запасы в организме. Подобное состояние получило название функционального дефицита железа.

Чаще всего для оценки запасов железа в организме определяется ферритин сыворотки. Поскольку уровень ферритина — одного из белков острой фазы — может быть повышен за счет воспаления и повреждения клеток печени, нормальный или повышенный его уровень необязательно свидетельствует о достаточности запасов железа в организме, особенно у онкологических больных [15]. Для уверенной оценки необходимо также определять содержание С-реактивного белка (СРБ) и активность аланинаминотрансферазы, чтобы исключить влияние воспаления и поражения печени на уровень ферритина. В повседневной клинической практике уровень ферритина менее 100 нг/мл с высокой степенью вероятности указывает на недостаточные запасы железа, особенно в случае применения ЭПО, когда его потребление для процессов эритропоэза повышено.

Доступность железа для процессов кроветворения лучше отражают насыщение трансферрина (transferrin saturation — TSAT), процент гипохромных эритроцитов и содержание гемоглобина в ретикулоцитах [16]. Низкое насыщение трансферрина железом (< 20 %) при нормальном или даже повышенном уровне ферритина в сыворотке может указывать на функциональный дефицит железа [15]. Показатели, отражающие функциональный дефицит железа, были исследованы у пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями. При этом, несмотря на существенные запасы железа в макрофагах костного мозга, более $^1/_3$ (39 %) больных имели насыщение трансферрина в сыворотке менее 20 % [17]. Последующее назначение ЭПО сопровождалось еще большим снижением этого показателя. В то же время в группе пациентов, получавших дополнительно железо в/в, отмечены повышение насыщения трансферрина и больший рост гемоглобина в ответ на применение ЭПО. В другой работе в группе пациентов с онкогематологи-

ческими заболеваниями и солидными опухолями также показано несоответствие сывороточного ферритина (высокое содержание) и TSAT (сниженные показатели). Функциональный дефицит железа (TSAT < 20 %) и анемию (гемоглобин менее 120 г/л) имели 22 % больных при уровне ферритина 100–800 нг/мл и почти $^1/_4$ из тех, у кого ферритин был более 800 нг/мл [18]. Другие маркеры эритропоэза, проходящего в условиях ограниченной доступности железа, — это содержание гипохромных эритроцитов в крови (> 5 %) и насыщение ретикулоцитов гемоглобином (CHr < 26 пг). Последний показатель можно отнести к наиболее чувствительным тестам начального недостатка железа [19].

Коррекция анемии у онкологических больных может осуществляться путем переливания эритроцитов, назначения эритропоэзстимулирующих протеинов (ЭСП) или нутритивных факторов при их недостатке (железо, витамины) [11, 20]. В ряде случаев эффективная химиотерапия позволяет нормализовать содержание эритроцитов крови, когда анемия связана с инфильтрацией костного мозга клетками опухоли (лейкозы) или опухоль вызывает аутоиммунный гемолиз (лимфомы). Самым быстрым и надежным методом коррекции сниженного гемоглобина служит переливание эритроцитов, однако при этом существует риск передачи инфекционных заболеваний, развития трансфузионных реакций, острых повреждений легких и аллоиммунизации [21]. Помимо этого трансфузия эритроцитов может увеличить риск смерти и таких тяжелых осложнений, как инсульт, инфаркт миокарда, острая почечная недостаточность и рецидив рака [22–24]. Назначение ЭСП у онкологических больных позволяет снизить потребность в переливаниях донорских эритроцитов у 30–75 % пациентов [19, 25–27]. В то же время отдельные контролируемые клинические исследования и метаанализы результатов применения ЭСП в онкологии свидетельствуют о повышении риска тромбозов. В некоторых работах показана способность ЭСП увеличивать летальность у пациентов, не получавших химиотерапию, особенно если они применялись вне принятых рекомендаций [11].

Европейское медицинское агентство (EMA) в последние годы пересмотрело целевые значения гемоглобина при применении ЭСП и рекомендовало стимуляторы в первую очередь для случаев анемии, сопровождающейся симптомами — слабостью, сердцебиением. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) рекомендует использовать ЭСП у онкологических больных с анемией только при паллиативной миелосупрессивной химиотерапии, когда целью лечения не является полное излечение. Однако оговаривается, что достоверных доказательств вреда ЭПО при их использовании у больных, получающих активную химиотерапию, нет [28, 29]. Дополнительными ограничениями для ЭСП служат их применение только при выраженном снижении гемоглобина (< 100 г/л), сокращение дозы при быстром ответе (увеличение гемоглобина на 10 г/л и более в течение 2 нед.), а также отказ от использования ЭСП у онкологических больных, не получающих одновременно химиотерапию [11].

Одним из путей повышения эффективности ЭСП в онкологии является их комбинация с препаратами железа для внутривенного введения у больных с абсолютным или функциональным его дефицитом [11, 20]. Национальная сеть по изучению рака США (NCCN) предлагает рассмотреть возможность введения препаратов железа в/в у больных с функциональным его дефицитом и уровнем ферритина сыворотки менее 800 нг/мл, если TSAT < 20 % при отсутствии острой инфекции. В связи с потенциальной пользой добавления железа при терапии ЭСП [11] рекомендуется определять показатели обмена железа в начале лечения, на протяжении химиотерапии и при изменении подходов к лечению анемии (назначение ЭСП), чтобы обеспечить своевременное введение препаратов железа. Препараты железа для приема внутрь рекомендуются только в случае абсолютного дефицита железа. Хотя пероральные препараты традиционно применяются чаще, они менее эффективны, особенно у онкологических больных, получающих ЭСП, и нередко приводят к желудочно-кишечным расстройствам [30].

За последние годы были опубликованы результаты 7 рандомизированных контролируемых клинических исследований по оценке эффективности добавления в/в железа к терапии ЭСП у онкологических больных с анемией [10, 12–14, 17, 31, 32]. В 6 исследованиях проводилось лечение анемии, развившейся на фоне химиотерапии, в 1 — оценивалась активность ЭСП ± добавление препаратов железа у больных, не получавших цитостатических препаратов [17]. Во всех этих исследованиях, за исключением одного, в котором применялся нестандартный метод дозирования препаратов железа для в/в введения [32], было показано значительное преимущество комбинации ЭСП с препаратами железа в сравнении с монотерапией ЭСП. Даже в работах, в которых исключались больные с дефицитом железа, было продемонстрировано существенное (13–19 %) увеличение частоты гематологического ответа [12–14, 31]. Применение препаратов железа для в/в введения у всех без исключения больных с анемией позволило достичь абсолютного увеличения эффективности терапии на 34–43 % [10, 17]. В 2 исследованиях был продемонстрирован существенно более быстрый ответ в группе больных, получавших ЭСП с в/в препаратами железа [14, 17]. Это поддерживает предположение о том, что высокие дозы железа, назначаемые парентерально, могут преодолеть гепсидин-опосредованное торможение высвобождения железа из макрофагов ретикулоэндотелиальной системы.

В исследованиях у пациентов, получавших препараты железа внутрь и внутривенно, показано преимущество именно последнего варианта назначения. Использование железа для в/в введения сопровождалось большим приростом гемоглобина в сравнении с пероральным или плацебо. В то же время существенных различий между группой больных, получавших железо внутрь и плацебо, выявлено не было [10, 15]. Несмотря на масштабные исследования, включавшие пациентов с разными типами опухолей, у которых использовались различные препараты железа и варианты химиотерапии, полученные результаты не рассматривалась как бесспорные [11]. В частности, широкий спектр различий в ответе (изменение уровня гемоглобина) между группами лечения и контрольной (13–43 %), а также наличие работ, в которых не было подтверждено преимущество парентерального железа, порождали критические оценки специалистов. Они касались методических различий в этих исследованиях. Однако раздельный анализ работ, включавших только пациентов с функциональным дефицитом железа

[10, 17], и исследований с участием больных независимо от его запасов [12–14, 31] дал сопоставимые результаты со значительным увеличением уровня ответа при добавлении железа для в/в введения в каждой из двух групп. Метаанализ результатов 8 исследований, включивший дополнительные работы в форме рефератов (n = 1555), показал увеличение на 31 % количества пациентов, достигших гематологического ответа в группе в/в введения железа (95%-й доверительный интервал 1,15–1,49) [33]. Напротив, сравнение эффективности назначения препаратов железа для приема внутрь с плацебо в 3 работах не выявило различий в частоте гематологического ответа, т. к. сопровождалось только незначительным сокращением переливаний эритроцитов у получавших препараты железа внутрь [34].

В большинстве руководств при лечении анемии у онкологических больных на первом этапе перед началом терапии ЭСП рекомендуется устранить такие ее причины, как дефицит витаминов и железа. Может ли нормализация содержания железа при железодефицитных состояниях оказаться столь же эффективной, как и назначение ЭСП, ответа на этот вопрос в настоящее время нет. Недавно опубликованы две работы, включившие небольшие группы пациенток (n = 44 и n = 75) с опухолями половой системы, получающих химио- или химиолучевую терапию с или без препаратов железа. В этих работах показано, что назначение железа парентерально позволило значительно сократить потребность в переливаниях эритроцитов [35]. В одном из этих исследований также наблюдалось значительное увеличение уровня гемоглобина в группе в/в железа по сравнению с пероральным его применением, хотя в анализ были включены больные, которым одновременно осуществлялись переливания эритроцитов [35]. В этих работах не определялся статус обмена железа (TSAT и ферритина сыворотки), что делает невозможным оценить долю больных с его функциональным или абсолютным дефицитом.

Проспективное многоцентровое параллельное исследование H.T. Steinmetz и соавт. было построено таким образом, чтобы дифференцировать различные подходы к лечению анемии у онкологических больных [5]. Исходно пациенты разделялись на группы в зависимости от величины CHr (анемия определяется как CHr ≤ 28 пг) и индекса ферритина (пороговую величину индекса определяли как более 2,0 или более 3,2 в случае СРБ > 5 мг/мл). Больные с анемией без дефицита железа получили ЭСП. Сочетание функционального дефицита железа и анемии служило основанием для комбинации ЭСП с парентеральными препаратами железа. Пациенты с абсолютным дефицитом получали только препараты железа. Частота гематологического ответа (увеличение гемоглобина более 10 г/л) была сопоставима у пациентов, получавших монотерапию железом или ЭСП. Почти у половины больных (49 %), получавших ЭСП, отмечено развитие дефицита железа на протяжении 12 нед. исследования. Этот показатель в группе комбинированной терапии составил лишь 19 %, что свидетельствует в пользу необходимости регулярного определения обмена железа на протяжении терапии ЭСП [5]. Многоцентровое наблюдательное исследование по применению железа карбоксимальтозата в клинической практике (медиана общей дозы составила 1000 мг) показало, что среднее увеличение уровня гемоглобина до 14 г/л достигается за 12 нед. При этом большинство пациентов (83 %) получили железа карбоксимальтозат в виде монотерапии [36]. Эффективность и безопасность в/в железа в монотерапии при лечении анемии были исследованы у широкого круга пациентов с различными хроническими заболеваниями. Несколько рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника показали, что в/в железо хорошо переносится и эффективно повышает уровень гемоглобина, улучшая качество жизни пациентов [37, 38]. У больных с хронической сердечной недостаточностью назначение железа парентерально значительно улучшило функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA (New York Heart Association), а также физическую работоспособность и качество жизни больных как с анемией, так и без нее [8].

Дозирование и кратность введения препаратов железа в исследованиях варьировали. В первой работе, посвященной изучению влияния в/в железа на эффективность терапии ЭСП, применялись суммарные дозы до 3000 мг [10]. В 5 последующих исследованиях суммарная планируемая доза составляла около 1000 мг. В одной из работ планировалась общая доза 2000 мг железа, но в реальности она составила только 1169 мг [12]. Рекомендуемые разовые дозы и время инфузии для различных парентеральных препаратов железа зависят от профиля их переносимости. Стабильные комплексы железа могут вводиться в высоких дозах (20 мг/кг) в течение от 15 мин (железа карбоксимальтозат) до 6 ч (декстран железа). Соединения, высвобождающие железо более быстрыми темпами (глюконат железа, сахарат железа), назначают в меньших дозах и с большей частотой.

В 6 из 7 рандомизированных контролируемых клинических исследований по применению железа парентерально у онкологических больных не показано различий в переносимости в сравнении с группой контроля [10, 12–14, 31]. В одном исследовании отмечено увеличение частоты побочных эффектов в группе больных, получавших глюконат железа, однако разовая доза, применяемая авторами, была существенно выше рекомендуемой [32, 39]. Исторически препараты железа для в/в введения вызывали опасение врачебного сообщества в связи с риском развития сверхтяжелых реакций гиперчувствительности. Исследования последних лет (анализ отчетов по побочным действиям с 1997 по 2009 г.) показали, что анафилактоидные реакции связаны преимущественно с препаратами на основе декстрана железа [40–42]. Даже при применении декстранов железа с низкой молекулярной массой частота реакций гиперчувствительности была существенно выше, чем на фоне сахарата или глюконата железа. Другим часто обсуждаемым вопросом безопасности применения железа является риск развития инфекций. Анализ имеющихся данных не показал увеличения частоты инфекций у пациентов, получавших железо в/в для лечения анемии при онкологических заболеваниях. В то же время исследования на животных не позволяют полностью исключить способности железа стимулировать инфекционные процессы, поэтому следует избегать назначения в/в железа пациентам с активным сепсисом [43].

Одной из потенциальных проблем при использование в/в железа у онкологических больных может стать возможность его взаимодействия с некоторыми цитостатическими средствами, в частности антрациклинами и препаратами

платины [44]. В доклинических исследованиях была показана опасность развития оксидативного стресса с риском повреждения тканей при назначении антрациклинов совместно с препаратами железа [45]. Клинические данные по этой проблеме отсутствуют, в связи с чем представляется разумным избегать назначения препаратов железа и потенциально кардиотоксичных цитостатических средств одновременно, оставляя между ними интервал в несколько дней.

Другой проблемой является возможность стимулирующего влияния железа на опухолевую прогрессию. Подобная стимуляция предполагается в связи с результатами эпидемиологических исследований, показывающих корреляцию между долгосрочной перегрузкой железом (гемохроматоз) и повышенным риском рака [45]. В то же время длительное воздействие избытка железа при гемохроматозе значительно превосходит продолжительность назначения железа у онкологических больных с анемией в условиях его дефицита. Потенциальная роль железа в опухолевой прогрессии уже существующих опухолей была исследована на преклинических моделях. Однако в эксперименте часто используются избыточные дозы железа, что делает интерпретацию результатов исследований сложной [46, 47]. Большинство клинических исследований с использованием парентерального железа у онкологических больных не предусматривает получение данных о долгосрочной выживаемости. В одном проспективном рандомизированном контролируемом исследовании, в котором пациенты получали дарбэпоэтин α с в/в железом после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией костного мозга, при анализе 3-летней выживаемости без прогрессирования не выявлено негативного влияния железа на результаты лечения опухоли [14, 48, 49].

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Направление рукописи для публикации и интерпретация результатов исследований предприняты автором самостоятельно. Птушкин В.В. подтверждает свое членство в лекционном бюро фармацевтических компаний ЗАО «Сандоз», ООО «Амджен», ЗАО «Рош–Москва», ЗАО «Авентис Фарма», ООО «МСД Фармасьютикалс».

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ludwig H., Van B.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: 2293–306.

2. *Groopman J.E., Itri L.M.* Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J. Natl. Cancer Inst. 1999; 91: 1616–34.

3. *Beale A.L., Penney M.D., Allison M.C.* The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer. Colorectal. Dis. 2005; 7: 398–402.

4. *Kuvibidila S.R., Gauthier T., Rayford W.* Serum ferritin levels and transferrin saturation in men with prostate cancer. J. Natl. Med. Assoc. 2004; 96: 641–9.

5. *Steinmetz H.T., Tsamaloukas A., Schmitz S. et al.* A new concept for the differential diagnosis and therapy of anaemia in cancer patients. Support Care Cancer 2010; 19: 261–9.

6. *Beguin Y., Lybaert W., Bosly A.* A prospective observational study exploring the impact of iron status on response to darbepoetin alfa in patients with chemotherapy induced anemia. Blood 2009; 114 (Abstr 2007).

7. *Ludwig H., Muldur E., Endler G. et al.* High prevalence of iron deficiency across different tumors correlates with anemia, increases during cancer treatment and is associated with poor performance status. Haematologica 2011; 96 (Abstr 982).

8. *Anker S.D., Comin C.J., Filippatos G. et al.* Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 2436–48.

9. *Crawford J., Cella D., Cleeland C.S. et al*. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. Cancer 2002; 95: 888–95.

10. *Auerbach M., Ballard H., Trout J.R. et al*. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. J. Clin. Oncol. 2004; 22: 1301–7.

11. *Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P. et al*. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. Blood 2010; 116: 4045–59.

12. *Auerbach M., Silberstein P.T., Webb R.T. et al*. Darbepoetin alfa 300 or 500 mg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapyinduced anemia. Am. J. Hematol. 2010; 85: 655–63.

13. *Henry D.H., Dahl N.V., Auerbach M. et al*. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. Oncologist 2007; 12: 231–42.

14. *Pedrazzoli P., Farris A., Del P.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: 1619–25.

15. *Beguin Y.* Prediction of response and other improvements on the limitations of recombinant human erythropoietin therapy in anemic cancer patients. Haematologica 2002; 87: 1209–21.

16. *Wish J.B.* Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 1(Suppl. 1): S4–S8.

17. *Hedenus M., Birgegard G., Nasman 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: 627–32.

18. *Ludwig H., Endler G., Hubl W. et al.* High prevalence of iron deficiency in patients with various hematological and malignant diseases: a single center study in 1989 sequential patients. Haematologica 2010; 95 (Abstr 1819).

19. *Ludwig H., Aapro M., Bokemeyer C. et al*. Treatment patterns and outcomes in the management of anaemia in cancer patients in Europe: findings from the Anaemia Cancer Treatment (ACT) study. Eur. J. Cancer 2009; 45: 1603–15.

20. *Aapro M.S., Link H.* September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. Oncologist 2008; 13(Suppl. 3): 33–6.

21. *Vamvakas E.C., Blajchman M.A.* Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. Blood 2009; 113: 3406–17.

22. *Marik P.E., Corwin H.L.* Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. Crit. Care Med. 2008; 36: 2667–74.

23. *Thomson A., Farmer S., Hofmann A. et al*. Patient blood management—a new paradigm for transfusion medicine? ISBT Sci. Series 2009; 4: 423–35.

24. *Amato A.C., Pescatori M.* Effect of perioperative blood transfusions on recurrence of colorectal cancer: meta-analysis stratified on risk factors. Dis. Colon Rectum 1998; 41: 570–85.

25. *Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C. et al*. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer—meta-analysis based on individual patient data. Cochrane Database Syst. Rev. 2009; CD007303.

26. *Gabrilove J.L., Cleeland C.S., Livingston R.B. et al*. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 2875–82.

27. *Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W. et al*. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 2865–74.

28. US Food and Drug Administration. Epoetin Alfa (Marketed as Epoetin, Procrit) Label. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103234s5199lbl.pdf (5 September 2011, date last accessed).

29. US Food and Drug Administration. Darbepoetin Alfa (Marketed as Aransep) Label. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103951s5197lbl.pdf (5 September 2011, date last accessed).

30. *Macdougall I.C.* Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous. Kidney Int. Suppl. 1999; 69: S61–S66.

31. *Bastit L., Vandebroek A., Altintas S. et al*. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 1611–8.

32. *Steensma D.P., Sloan J.A., Dakhil S.R. et al*. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy associated anemia. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 97–105.

33. *Gafter-Gvili A., Rozen-Zvi B., Vidal L. et al*. Intravenous iron supplementation for the treatment of cancer-related anemia—systematic review and meta-analysis. Blood 2010; 116 (Abstr 4249).

34. *Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M. et al*. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: a meta-analysis of randomized trials. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2012; 138: 179–87.

35. *Dangsuwan P., Manchana T.* Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. Gynecol. Oncol. 2010; 116: 522–5.

36. *Steinmetz T., Tschechne B., Virgin G. et al.* Ferric carboxymaltose for the correction of cancer- and chemotherapy-associated anemia in clinical practice. Haematologica 2011; 96 (Abstr 983).

37. *Evstatiev R., Marteau P., Iqbal T. et al.* FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011; 141: 846–53.

38. *Kulnigg S., Stoinov S., Simanenkov V. et al.* A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. Am. J. Gastroenterol. 2008; 103: 1182–92.

39. *Aapro M., Beguin Y., Birgegard G. et al.* Too-low iron doses and too many dropouts in negative iron trial? J. Clin. Oncol. 2011; 29: e525–e526.

40. *Bailie G.R., Horl W.H., Verhof J.J.* Differences in spontaneously reported hypersensitivity and serious adverse events for intravenous iron preparations: comparison of Europe and North America. Drug Res. 2011; 61: 267–75.

41. *Bailie G.R., Clark J.A., Lane C.E. et al.* Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. Nephrol. Dial. Transplant. 2005; 20: 1443–9.

42. *Chertow G.M., Mason P.D., Vaage-Nilsen O. et al.* Update on adverse drug events associated with parenteral iron. Nephrol. Dial. Transplant. 2006; 21: 378–82.

43. *Zhang F., Wang W., Tsuji Y. et al.* Post-transcriptional modulation of iron homeostasis during p53-dependent growth arrest. J. Biol. Chem. 2008; 283: 33911–8.

44. *Baliga R., Zhang Z., Baliga M. et al.* In vitro and in vivo evidence suggesting a role for iron in cisplatin-induced nephrotoxicity. Kidney Int. 1998; 53: 394–401.

45. *Toyokuni S.* Role of iron in carcinogenesis: cancer as a ferrotoxic disease. Cancer Sci. 2009; 100: 9–16.

46. *Bergeron R.J., Streiff R.R., Elliott G.T.* Influence of iron on in vivo proliferation and lethality of L1210 cells. J. Nutr. 1985; 115: 369–74.

47. *Carthew P., Nolan B.M., Smith A.G. et al.* Iron promotes DEN initiated GST-P foci in rat liver. Carcinogenesis 1997; 18: 599–603.

48. *Auerbach M., Glaspy J.* What is the right balance between iron and erythropoiesis stimulating agents in chemotherapy induced anemia? Eur. J. Clin. Med. Oncol. 2009; 1: 7–12.

49. *Beguin Y., Maertens J., De Prijck B. et al.* Darbepoetin-alfa and i.v. iron administration after autologous hematopoietic stem cell transplantation: a prospective randomized multicenter trial. Blood 2008; 112 (Abstr 54).