

Heli Vajavaara, Raija Siirtola ja Pia Suonpää

Syöpää sairastavan anemia

Syöpää sairastavan tai syöpähoitoa saavan potilaan anemia on yleinen löydös. Anemian syyt ovat moninaiset. Niiden ymmärtäminen auttaa veriarvoja, erityisesti rauta-arvoja, tulkittaessa. Syövän aiheuttama tulehdus, raudan tai vitamiinien vaje, vuoto sekä itse syövän hoitoon käytettävät lääkkeet ovat yleisimpiä syöpäpotilaan anemian kehittymisen riskitekijöitä. Anemian hoito vaikuttaa syöpähoidon siedettävyyteen ja potilaan elämänlaatuun. Hoidon valinnassa tulisi huomioida anemian syntymekanismit, potilaan saama syöpähoito, sen tavoite sekä anemian hoidon mahdollisesti aiheuttamat haittavaikutukset. Syöpäpotilailla raudanpuute hoidetaan yleensä suonensisäisesti annettavalla rautavalmisteella. Oireisen tai merkittävän anemian yhteydessä annetaan edelleen punasoluja. Solunsalpaajahoidon rinnalla voidaan myös harkita erytropoietiinihoidon käyttöä, mikäli hoidon hyödyn arvioidaan ylittävän haitat.

Syöpäpotilaan anemia on yleinen löydös jo sairauden toteamisvaiheessa (1). Riski anemian kehittymiselle lisääntyy taudin edetessä. Esimerkiksi paikallista paksusuolisyöpää sairastavista anemiaa esiintyy noin 40 %:lla ja levinnyttä tautia sairastavista jopa 80 %:lla. Syövän yhteydessä esiintyvälle anemialle ei ole määritetty tiettyä hemoglobiini (Hb) -pitoisuuden raja-arvoa. Siksi sen raportoiduissa esiintyvyyksiluvuissa nähdään suurtakin vaihtelua eri syöpätyyppien ja syövän vaiheiden osalta (2). Olennaisinta kuitenkin on, että syöpäpotilaan anemia on merkittävä potilaan ennustetta ja elämänlaatua heikentävä tekijä (3,4).

Anemian kehittymisen nopeus ja potilaan kompensaatiomekanismien, kuten sydämen ja keuhkojen toiminnan riittävyys vaikuttavat syntyvien oireiden ilmaantumiseen. Tyypillisiä oireita ovat väsymys, huimaus, sykkeen tihtentyminen, hengenahdistus ja suorituskyvyn heikkeneminen.

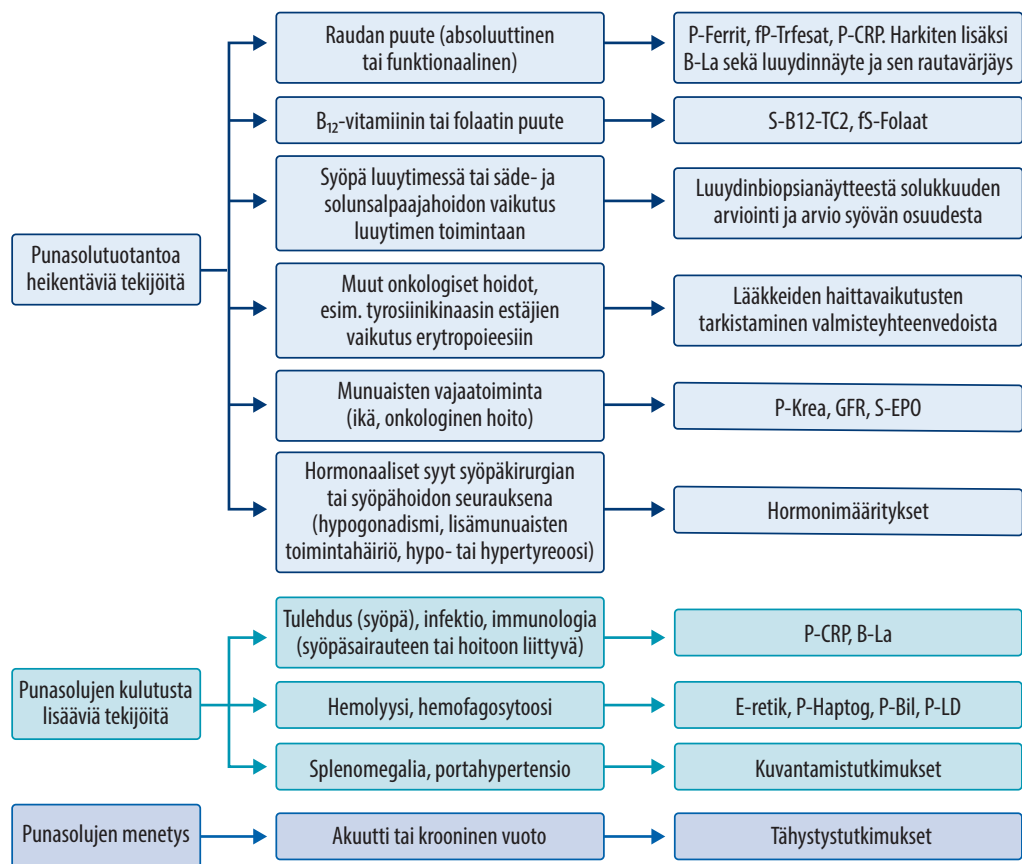
Syövän yhteydessä anemian syynä voi olla muun muassa akuutti tai krooninen verenvuoto, joka on tavallista suolikanavan, gynekologisten elinten ja virtsateiden syövässä. Anemian taustalla voi myös olla syöpään tai sen hoitoihin liittyviä syitä, jotka vaikuttavat punasolujen syntyyn tai niiden tuhoutumiseen. Syöpäpoti-

laan anemian syntymekanismi on yleensä monitekijäinen (**KUVA 1**). Siksi pelkkien laboratoriotutkimusten sijaan tulisi arvioida potilaan kokonaistilanne huomioiden myös syövän laatu, syöpähoito ja hoidon vaihe.

Syöpäpotilaan anemian hoito pyritään aina kohdistamaan anemian syyhyn. Oireetonta anemiaa ei tulisi enää harkitsemattomasti hoitaa punasolufuusioiden tilanteessa, jossa potilaalla ei ole merkittävää sydän-, verisuoni- tai keuhkosairautta (5,6). Syöpäpotilaan anemian taustalla olevasta raudan patofysiologiasta tiedetään jo paljon. Raudanpuutediagnostiikan ja rautahoidon toteuttamiseksi on esitetty syöpäpotilaiden osalta käyppiä raja-arvoja kliinisen päätöksenteon tueksi. Myös erytropoietiinihoidosten turvallisuudesta on kertynyt vuosien saatossa lisää tietoa, ja niilläkin on käyttöaiheensa syöpäpotilaan hoidossa.

Tavallisimmat anemian syyt

B₁₂-vitamiinin ja folaatin puutos. Syöpähoitojen aikana ja niiden jälkeen todetaan yleisesti makrosytoosia punasolujen nuoruusmuotojen vapautuessa verenkiertoon, eikä se näin ollen ole useinkaan merkki B₁₂-vitamiinin tai folaatin puutoksesta. Näiden vitamiinien mahdollinen



KUVA 1. Syöpäpotilaan anemian syntymekanismeja ja diagnostisia tutkimuksia syyn selvittämiseksi.

B-La = veren lasko; E-retik = punasolujen retikulosyyttimäärä; fP-Trfesar = plasman transferrinin rautakylläistisyys paastotilassa; fS-Folaat = seerumin folaattipitoisuus paastotilassa; GFR = glomerulusten suodatusnopeus; P-Bil = plasman bilirubiinipitoisuus; P-CRP = plasman C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus; P-Ferriit = plasman ferriitinipitoisuus; P-Haptog = plasman haptoglobiinipitoisuus; P-Krea = plasman kreatiniinipitoisuus; P-LD = plasman laktaattidehydrogenaasipitoisuus; S-B₁₂-TC₂ = seerumin transkobalamiini II:een sitoutuneen B₁₂-vitamiinin pitoisuus; S-EPO = seerumin erytropoietiininipitoisuus

vaje kannattaa silti sulkea pois, erityisesti mikäli anemiaan liittyy yhtäaikainen trombosytopenia sekä aina ennen erytropoietiinivalmisteen aloittamista.

B₁₂-vitamiinin imeytymiseen tarvitaan mahahappoja sekä mahalaukusta erittyvää sisäistä tekijää (intrinsic factor), johon sitoutuneena B₁₂-vitamiini imeytyy ohutsuolen loppuosasta. Mahalaukun täydellisen poiston jälkeen B₁₂-vitamiinin korvaushoito tarvitaan aina. Laajan ohutsuoliresektion jälkeen B₁₂-vitamiinipitoisuutta tulisi seurata ja aloittaa tarvittaessa korvaushoito. Helikobakteeri-infektio, pitkäaikainen protonipumpun estolääkitys sekä ravitsemukselliset tekijät kuten vegaaninen ruoka-

valio voivat altistaa B₁₂-vitamiinivajeelle. B₁₂-vitamiinin puutoksen mahdollisuus tulee pitää mielessä myös perifeerisen neuropatian, lihasheikkouden ja neurologisten oireiden taustalla.

Folaatin puutos on harvinaista syöpäpotilailta. Nykyään puutoksen tavallisin syy on diagnosoimaton keliakia tai Crohnin tauti.

Raudanpuutetta on havaittu jopa yli 40 %:lla syöpäpotilaista, ja se voi olla absoluuttista tai toiminnallista eli funktionaalista (4,7). Absoluuttisella raudanpuutteella tarkoitetaan tilannetta, jossa elimistön rautavarastot ovat vajaat eli plasman ferriitinipitoisuus (P-Ferriit) on pieni. Funktionaalisen raudanpuutteen yhteydessä varastorautaa näyttäisi olevan

(P-Ferrit viitealueella tai suurentunut), mutta rauta ei ole hyödynnettävissä punasolusynteesiin eli plasman transferriinin rautakylläisyys (fP-Trfesar) on pieni (4). Funktionaalinen raudanpuute on syöpäpotilailla yleisempää kuin absoluuttinen. Vuonna 2013 julkaistussa 1 528 syöpäpotilasta käsittäneessä tutkimuksessa 409 raudanpuutteesta potilaasta 82 %:lla todettiin funktionaalinen raudanpuute (fP-Trfesar alle 20 % ja P-Ferrit vähintään 30 µg/l) ja vain 18 %:lla absoluuttinen raudanpuute (fP-Trfesar alle 20 % ja P-Ferrit alle 30 µg/l) (7).

Hepsidiini on elimistön tärkeä rautatasapainon säätelijähormoni, jonka pitoisuus suurenee infektion yhteydessä. Tämän tarkoituksena on estää raudan vapautumista rautavarastoista ja näin minimoida mikrobeille tärkeä raudan saanti. Anemian patofysiologiassa syövän indusoimat tulehdusvälittäjäaineet lisäävät hepsidiinin tuotantoa maksasta, mikä estää raudan imeytymistä ja vapautumista rautavarastoista. Samanaikaisesti nämä tulehdusvälittäjäaineet myös lisäävät ferritiinin ilmentymistä ja edesauttavat raudan varastoitumista makrofageihin, jolloin rauta ei ole elimistön eikä punasolusynteesin käytössä (8,9).

Anemiaoireisen syöpäpotilaan rauta-arvojen tulkinta ei ole yksinkertaista. Terveille asetettuja laboratorioviitearvoja ei voida käyttää kaikissa tilanteissa. Koska ferritiini on akuutin vaiheen proteiini ja sen pitoisuus on usein suurentunut syövän yhteydessä, syöpäpotilaiden absoluuttisen raudanpuutteen diagnostiseksi päätöksentekorajaksi on suositeltu ferritiinarvoa alle 100 µg/l (4). Funktionaalisen raudanpuutteen merkinä voidaan pitää fP-Trfesar-arvoa alle 20 %, vaikka ferritiinipitoisuus olisi normaali tai jopa selvästi viitearvon yläpuolella (100–800 µg/l).

Tulkittaessa fP-Trfesar-arvoa tulee huomioda, että myös tulehdus tai tulehduksen kaltainen tilanne sekä heikko ravitsemustila pienentävät transferriinipitoisuutta, jolloin transferriinin kylläisyys voi olla harhaanjohtavan suuri (4,9). Plasman transferriinireseptorin (P-TfR) pitoisuudesta on apua erityisesti terveiden ihmisten raudanpuute- ja sekundaarianemian erotusdiagnoosiin. Pitoisuus suurenee kuitenkin hemolyyssissä ja punasolutuotannon ol-

lessa aktiivinen, joten sen hyöty on vähäisempi syöpäpotilaan anemian syitä arvioitaessa. Sen sijaan hepsidiinimäärityksestä saattaa tulevaisuudessa olla hyötyä raudanpuutediagnostiikan tukena, kun sen käytöstä syöpäpotilaan anemiadiagnostiikassa on kertynyt tarpeeksi kokemusta (10).

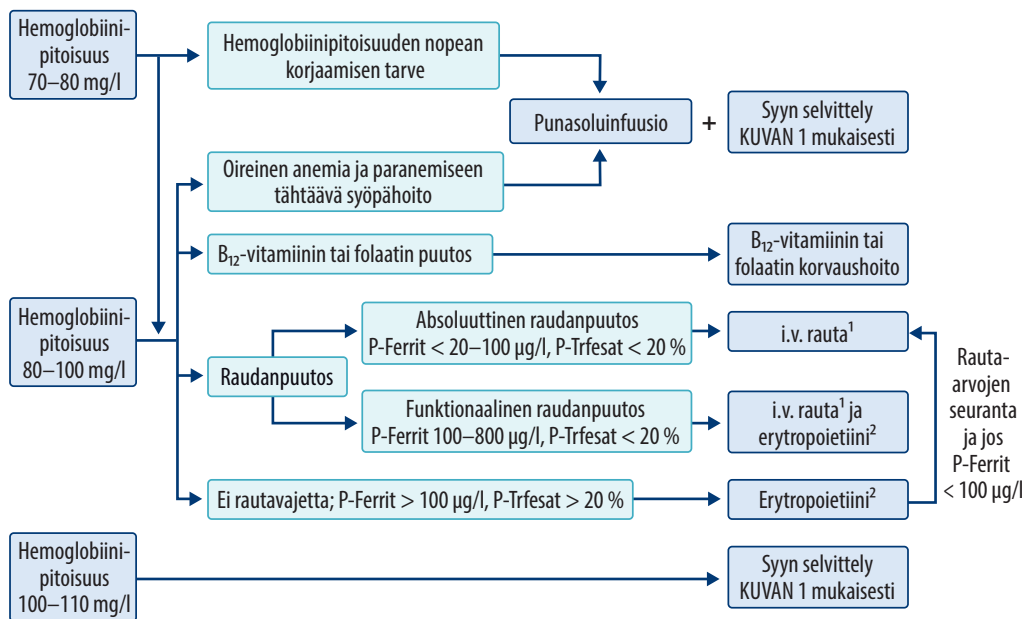
Anemian hoito

Syöpäpotilaan anemiaa pyritään aina hoitamaan syyn mukaisesti. Anemian syiden selvittämiseksi tulee arvioida potilaan tautitilannetta ja sulkea pois mahdollinen verenvuoto kuvantamis- tai tähestystutkimuksin sekä selvittää verikokein B₁₂-vitamiinin, folaatin tai raudan puute (KUVA 1). Mikäli edellä mainitut anemian syyt on suljettu pois syövän diagnoosivaiheessa, tulisi ensisijaisesti pyrkiä itse syövän hoitoon, mikä usein korjaa myös anemian.

Syöpähoidon aikana ilmaantuvan anemian hoidossa tilanne on monimutkaisempi. Syöpälääkärin tuleekin aina pohtia, onko kyseessä syöpähoidon haittavaikutus sekä mikä on syöpähoidon tavoite (paranemiseen tähtäävä vai syövän etenemistä hidastava) ja miten voidaan parhaiten tukea potilaan mahdollisimman hyvää elämänlaatua. Hoitoa voidaan toteuttaa esimerkiksi KUVAN 2 mukaisen hoitoalgoritmin pohjalta.

B₁₂-vitamiinin ja folaatin puutoksen hoito. Syöpää sairastavien B₁₂-vitamiinin korvaushoito toteutetaan samoin periaattein kuin muidenkin: joko suun kautta otettavalla tai lihaksensisäisesti käytettävällä syanokobalamiinilla tai sen johdoksella niin, että ruoansulatuskanavassa tapahtuva imeytyminen ja oireiden vaikeus huomioidaan. Samoin toimitaan folaatin puutteen yhteydessä käyttäen suun kautta otettavaa foolihappoa. On kuitenkin syytä muistaa, että folaattilisää ei suositella kapesitabiinin käytön aikana mahdollisen toksisuuden lisääntymisen vuoksi (11). Syöpäpotilaan folaatin tarve lisääntyy esimerkiksi kroonisessa hemolyyssissä, jolloin aloitetaan ehkäisevä korvaushoito.

Punasolujen antaminen. Punasoluja tulee antaa potilaalle, kun hemoglobiinipitoisuuden korjausta tarvitaan kiireellisesti. Tällaisia tilanteita ovat esimerkiksi syöpäpotilaan merkittävä



KUVA 2. Syöpäpotilaan anemian hoitoalgoritmi.

¹Ei akuutin infektion aikana, sydäntoksisen solunsalpaajahoidon aikana käytettävä harkitusti²Ei toistaiseksi suositella paranemiseen tähtäävän solunsalpaajahoidon yhteydessä

i.v. = suonensisäinen; P-Ferit = plasman ferritiinipitoisuus; P-Trfesat = plasman transferriinin rautakylläisyys

anemia (Hb-arvo alle 70–80 mg/l), huomattavia oireita aiheuttava anemia Hb-pitoisuuden ollessa alle 100 mg/l, verenvuoto ja epävakaa hemostaasi. Siirrettävien punasoluvalmisteiden määrä arvioidaan potilaskohtaisesti (Hb-arvotavoite yleensä 70–80 mg/l) (4,5).

Punasolulinfuusion hyöty on lyhytaikainen, ja punasolujen antoon liittyy myös mahdollisia haittoja, kuten allergisen reaktion, verenkierron kuormittumisen, akuutin keuhkoreaktion, tromboembolisen tapahtuman, hemolyysin ja rautakuorman kehittymisen riski. On havaittu, että punasolujen antaminen saattaa liittyä lisääntyneeseen perioperatiiviseen komplikaattiorisktiin. Syöpäkirurgian yhteydessä punasoluja tulisi siirtää harkiten esimerkiksi vasta kun Hb-arvo on 70–80 mg/l (4–6,9).

Sädehoidon yhteydessä annamme potilaalle usein punasoluja, jos Hb-arvo on selvästi alle 100 mg/l. Tarkoituksena on ehkäistä kasvainhy-poksiaa ja siten parantaa sädehoidon tehoa. Silti vertaileva tutkimustieto, tai edes yhtenevä näke-mys, punasoluinfuusion hyödyistä ja haitoista puuttuu tämän potilasryhmän osalta (12).

Raudanpuutteen hoito. Syöpäpotilaan absoluuttisesta tai funktionaalisesta raudanpuutteesta johtuvan anemian hoitona käytetään ensisijaisesti suonensisäistä rautainfuusiota (4). Suun kautta otettavan rautavalmisteen hyöty syöpäpotilaan anemian hoidossa on heikko verrattuna suonensisäiseen antamiseen (13). Jos suun kautta otettavaa rautaa kuitenkin käytetään, hoito toteutetaan samoin kuin syöpää sairastamattomienkin hoito. Rautavalmisteiden imeytyminen ja siedettävyyys saattavat olla parempia, jos niitä käytetään harvemmin kuin päivittäin, esimerkiksi joka toinen päivä (14). Suun kautta otetun raudan tyypillisimpiä haittavaikutuksia ovat maha-suolikanavan ongelmat kuten ylivatsavaivat, pahoinvointi, metallin maku suussa, ummetus ja ripuli.

Yksi syöpäpotilaiden hoidossa yleisimmin käytetyistä suonensisäisistä rautavalmisteista on ferrikarboksimaltoosi. Sitä käytetään sekä yksinään että yhdessä erytropoietiinin kanssa (15). Kyseessä on rautakompleksi, jonka tarkoituksena on tuottaa käytettävissä olevaa rautaa kehon raudankuljetus- ja varastopro-

teineihin. Syöpäpotilaan anemian hoidossa käytettävä annos on yleensä 500–1 000 mg kerta-annoksena noin 15 minuutin infuusiona (4).

Ferrikarboksimaltoosi on hyvin siedetty valmiste, jota pidetään turvallisena ja tehokkaana (16). Sen yleisimmät haittavaikutukset ovat pahoinvointi (2,9 %) ja ripuli (2,3 %). Parenteraalisen raudan anto voi teoreettisesti lisätä infektioriskiä, joten sen antamista tulisi välttää infektion yhteydessä ja kun veren neutrofiilimäärä on pieni (4). Samoin se voi mahdollisesti lisätä kardiotoxisuuden riskiä, eikä sitä tule antaa samaan aikaan kardiotoxisien lääkkeiden kanssa (4). Rautainfuusion jälkeisenä haittana on raportoitu myös hypofosfatemiaa. Ferrikarboksimaltoosin valmisteyhteenvedossa ei mainita yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden paitsi suun kautta otettavien rautavalmisteiden kanssa. Koska rauta voi teoriassa inaktivoida verenkierrosta muita lääkkeitä, vaikkakin näyttö tästä on vähäistä, rautaa ei tulisi antaa samana päivänä solunsalpaajainfuusion kanssa.

Hb-pitoisuus suurenee yleensä aikaisintaan noin 1–2 viikkoa rautainfuusion jälkeen. Pitoisuus tulee arvioida uudelleen neljän viikon kuluttua rautainfuusiosta, jotta erytropoiesille ja raudan hyödyntämiselle jää riittävästi aikaa. Tarvittaessa rautainfuusio voidaan uusua. Hoitovastetta arvioitaessa tulee sulkea pois mahdollinen verenvuoto. Rautainfuusion avulla pystytään usein välttämään toistuvat punasoluinfuusiot, vaikka Hb-pitoisuus ei suureni huomattavasti. Erityisesti absoluuttisen anemian hoidossa rautainfuusion teho on hyvä, mutta suonensisäisen raudan antoa suositellaan myös funktionaalisen anemian yhteydessä (4). Vaikka rautainfuusiota pidetäänkin tehokkaana ja myös kustannuksia säästävänä hoitona, pitkäaikaiset tutkimukset sen käytöstä syöpäpotilaiden anemian hoidossa puuttuvat yhä (16).

Erytropoietiiniivalmisteita voidaan antaa käyttöaiheensa mukaisesti solunsalpaajahoidon aiheuttaman anemian hoidossa, kun muut anemian syyt on suljettu pois tai hoidettu. Erityisesti raudan, B₁₂-vitamiinin ja folaatin puute tulee selvittää ja todettaessa hoitaa ennen hoidon aloitusta. Seerumin erytropoietiini (S-EPO) -määrittystä ei tarvita ennen valmisteen aloittamista, mikäli syöpäpotilaan munuaiset toimivat

Ydinasiat

- » Syöpäpotilaan anemia on yleinen löydös, joka tulee hoitaa sekä syöpäsairauden diagnoosivaiheessa että syöpähoidon aikana.
- » Syöpäpotilaan anemian taustalla voi olla monia syitä, ja ne kaikki tulee pitää mielessä sen hoitoa suunniteltaessa.
- » Raudan patofysiologian tuntemus auttaa tulkitsemaan syöpäpotilaan rauta-arvoja.

normaalisti. Odotettavissa oleva Hb-pitoisuuden suureneminen (funktionaalisessa anemiassa yhdessä suonensisäisen raudan kanssa) on noin 20 g/l, ja vaste saavutetaan noin 4–6 viikon kuluessa hoidon aloituksesta. Mikäli hoitovastetta ei tule, annoksen suurentamisesta ei ole todettu olevan hyötyä, ja hoito tulisi silloin lopettaa (4).

Erytropoietiiniin valmistekohtaiset annokset tulee tarkistaa valmisteyhteenvedosta. Tehoeroa eri valmisteiden välillä ei ole havaittu, mutta valmistetta ei tulisi vaihtaa toiseen hoidon aikana vasta-ainevälitteisen punasoluplasman riskin vuoksi.

Erytropoietiiniivalmisteiden käyttöä syöpäpotilaan anemian hoidossa rajoittavat niihin liitetyt haitat, kuten tromboemboliset tapahtumat ja kuolleisuuden lisääntyminen (4,6,17–19). Komplikaatoriskin lisääntymisen ajatellaan liittyvän liian suuriin Hb-pitoisuuden tavoitearvoihin (yli 120 mg/l) (4). Toisaalta laajat meta-analyysit ovat osoittaneet, että erytropoietiiniivalmisteilla on positiivinen vaikutus anemian oireisiin. Ne myös parantavat potilaan elämänlaatua ja vähentävät punasoluinfuusioiden tarvetta (4,19,20).

Nykytiedon valossa erytropoietiiniivalmisteet eivät näyttäisi vaikuttavan syövän eteneemiseen, mikäli hoidonaikainen Hb-pitoisuustavoite on alle 120 mg/l ja käyttö rajoittuu solunsalpaajahoidon ajalle (4). Hoidon hyödyt ja haitat tulee punnita aina potilaskohtaisesti. Mahdollisista hoidon riskeistä, erityisesti lisääntyneestä laskimotukostaipumuksesta, tulisi keskustella potilaan kanssa. Paranemi-

seen tähtävään syöpähoidon rinnalle erythropoietinihoitoa ei voida toistaiseksi suositella (6,9,21,22).

Lopuksi

Syöpäpotilaan anemia on hyvin yleinen löydös, ja sen syy on usein monitekijäinen. Rauta-arvo-

jen selvittäminen on perustutkimus, vaikka toisinaan niiden tulkinta on haastavaa. Käytännön elämässä auttavat selvät toimintaohjeet sekä karttuva kokemus anemiahoidon toteutuksesta ja tuloksista. Tulevaisuudessa toivottavasti hepsidiini tai muut syöpäänemiaa tarkemmin kuvaavat merkkiaineet helpottavat etiologian selvittämistä ja hoidon valintaa. ■

HELI VAJAVAARA, LL, syöpätautien erikoislääkäri
HUS, Syöpäkeskus

RAIJA SIIRTOLA, FM, osastofarmaseutti
HUS Apteekki

PIA SUONPÄÄ, LT, syöpätautien erikoislääkäri
HUS, Syöpäkeskus

VASTUUTOIMITTAJA
Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Heli Vajavaara: Apuraha (Orionin Tutkimussäätiö), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche Oy, Eisai AB), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Teva Ratiopharm), muut sidonnaisuudet (Incyte Corporation)

Raija Siirtola: Ei sidonnaisuuksia

Pia Suonpää: Apuraha (Roche), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Novartis, Roche, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Sanofi), muut sidonnaisuudet (Celgene, Roche, Genmab, Incyte)

KIRJALLISUUTTA

- Kellokumpu-Lehtinen P, Puistola U, Pajja O, ym. Anemia kiinteiden syöpäkasvainten yhteydessä. *Duodecim* 2007; 123:2239–46.
- Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116:115–26S.
- Harper P, Littlewood T. Anaemia of cancer: impact on patient fatigue and long-term outcome. *Oncology* 2005;69(Suppl 2):2–7.
- Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, ym. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2018;29:iv96–110.
- Prescott LS, Taylor JS, Lopez-Olivo MA, ym. How low should we go: a systematic review and meta-analysis of the impact of restrictive red blood cell transfusion strategies in oncology. *Cancer Treat Rev* 2016;46:1–8.
- Clinical practice guidelines in oncology. Hematopoietic growth factors. National Comprehensive Cancer Network 4.2021. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf.
- Ludwig H, Mülldür E, Endler G, ym. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol* 2013;24:1886–92.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011–23.
- Busti F, Marchi G, Ugolini S, ym. Anemia and iron deficiency in cancer patients: role of iron replacement therapy. *Pharmaceuticals* 2018;11:E94.
- Shu T, Jing C, Lv Z, ym. Hepcidin in tumor-related iron deficiency anemia and tumor-related anemia of chronic disease: pathogenic mechanisms and diagnosis. *Eur J Haematol* 2015;94:67–73.
- Glimelius B, Stintzing S, Marshall J, ym. Metastatic colorectal cancer: advances in the folate-fluoropyrimidine chemotherapy backbone. *Cancer Treat Rev* 2021; 98:102218.
- Deschner M, Zayed S, Vasanthamohan L, ym. The impact of red blood cell transfusion on mortality and treatment efficacy in patients treated with radiation: a systematic review of the literature. *Blood* 2019;134(Suppl 1):4984.
- Keeler BD, Simpson JA, Ng O, ym. Randomized clinical trial of preoperative oral versus intravenous iron in anaemic patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2017;104:214–21.
- Fernández-Gaxiola AC, De-Regil LM. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in adolescent and adult menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD009218.
- Naoum FA. Iron deficiency in cancer patients. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2016; 38:325–30.
- Marinho J, Leão I, Custódio S, ym. Ferric Carboxymaltose in the treatment of chemotherapy-induced anaemia: an effective, safe and cost-sparing alternative to blood transfusion. *Sci Rep* 2019;9:20410.
- Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, ym. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anaemia. *JAMA* 2008;299:914–24.
- Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, ym. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373:1532–42.
- Bohlius J, Tonia T, Nüesch E, ym. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: systematic review and meta-analyses of published and unpublished data. *Br J Cancer* 2014;111:33–45.
- Mouysset JL, Freire B, van den Bosch J, ym. Hemoglobin levels and quality of life in patients with symptomatic chemotherapy-induced anemia: the eAQUA study. *Cancer Manag Res* 2016;8:1–10.
- Choi MJ, Yee J. Erythropoiesis-stimulating agents and cancer: myth or truth. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26:221–4.
- Dicato M, Plawny L. Erythropoietin in cancer patients: pros and cons. *Curr Opin Oncol* 2010;22:307–11.