

Revisión de la literatura

La anemia en el paciente oncológico.

Anemia in the oncologic patient.

José Iván Martínez-Díaz^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

José Iván Martínez Díaz
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0000-7747-5694>
Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).
E-mail: jose.martinezd@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RESUMEN

Introducción: La anemia en pacientes oncológicos es una complicación frecuente que afecta la calidad de vida y los resultados del tratamiento contra el cáncer. Se caracteriza por una disminución en la concentración de hemoglobina, lo que compromete el transporte de oxígeno a los tejidos. Su etiología es multifactorial e incluye efectos directos del cáncer, alteraciones inflamatorias, deficiencias nutricionales y la toxicidad de los tratamientos, como la quimioterapia. **Objetivo:** Analizar los tratamientos para la anemia en pacientes oncológicos, destacando sus beneficios, limitaciones y los factores que influyen en su elección. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda avanzada en PubMed, Embase, Google Scholar y Scopus, a partir de la cual se obtuvieron 59 artículos para su análisis. **Resultados:** Se observó que, para el tratamiento de la anemia en pacientes oncológicos, se emplean estimulantes de la eritropoyesis, transfusiones de glóbulos rojos y suplementación con hierro, cada uno con ventajas y limitaciones. La elección del tratamiento depende del tipo de cáncer y de la gravedad de la anemia. **Conclusión:** La anemia en pacientes oncológicos constituye un problema clínico significativo y multifactorial que afecta a una gran proporción de esta población, con impacto negativo en su calidad de vida.

Palabras clave: Anemia, hierro, patología, hemoglobina.

ABSTRACT

Introduction: Anemia in oncology patients is a frequent complication that affects quality of life and the outcomes of cancer treatment. It is characterized by a decrease in hemoglobin concentration, which compromises oxygen transport to tissues. Its etiology is multifactorial and includes direct effects of cancer, inflammatory alterations, nutritional deficiencies, and the toxicity of treatments such as chemotherapy. **Objective:** To analyze the treatments for anemia in oncology patients, highlighting their benefits, limitations, and the factors that influence their selection. **Materials and methods:** An advanced search was conducted in Medline, Embase, Google Scholar, and Scopus, from which 59 articles were obtained for analysis. **Results:** It was observed that the treatment of anemia in oncology patients includes the use of erythropoiesis-stimulating agents, red blood cell transfusions, and iron supplementation, each with its own advantages and limitations. The choice of treatment depends on the type of cancer and the severity of anemia. **Conclusion:** Anemia in oncology patients represents a significant and multifactorial clinical problem that affects a large proportion of this population, with a negative impact on their quality of life.

Key words: Anemia, iron, pathology, hemoglobin.

RECIBIDO: 27 de marzo de 2025.

ACEPTADO: 30 de julio de 2025.



La Revista Salutem Scientia Spiritus usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar: Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La anemia es un problema de salud pública a nivel mundial que afecta tanto a países desarrollados como subdesarrollados. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la anemia se define como niveles de hemoglobina (Hb) <12,0 g/dL en mujeres y <13 g/dL en hombres; sin embargo, es importante resaltar que la distribución normal de la Hb no depende únicamente del sexo, sino también del estado fisiológico y la etnia. La anemia es habitualmente multifactorial y no constituye un acontecimiento independiente.¹

La condición anémica se asocia a procesos neoplásicos malignos cuando surge como resultado directo de la enfermedad oncológica subyacente o como consecuencia de las intervenciones terapéuticas utilizadas para su control y manejo. En pacientes oncológicos, esta condición hematológica se presenta por múltiples factores, tales como hemorragias, hemólisis, infiltración de la médula ósea, hiperesplenismo y deficiencias nutricionales.²⁻⁴

La anemia representa una comorbilidad de considerable importancia en la población oncológica de Estados Unidos, afectando aproximadamente a 1,3 millones de pacientes, de los cuales alrededor de 260.000 (equivalente al 20%) reciben tratamiento con eritropoyetina humana recombinante.^{3,5,6} La incidencia de esta condición hematológica fluctúa entre el 30% y el 90% a lo largo de la enfermedad neoplásica.⁷

Los datos epidemiológicos indican una alta prevalencia en los estadios avanzados de la patología oncológica, donde se observa una distribución asimétrica por género en pacientes que no reciben tratamiento quimioterapéutico: el 77% de la población masculina y el 68% de la femenina desarrollan anemia asociada al cáncer. La edad avanzada constituye otro factor que contribuye a la manifestación de este trastorno hematológico.⁷⁻¹⁰ La distribución de la anemia muestra una heterogeneidad significativa según el tipo de tumor, siendo más frecuente en neoplasias del tracto genitourinario, ginecológicas, gastrointestinales y pulmonares.⁸

Un estudio realizado por Maccìo *Et al* analizó la prevalencia de anemia en una amplia cohorte de pacientes con tumores sólidos antes de cualquier exposición a tratamiento antineoplásico, con el objetivo de evaluar la correlación entre los niveles de hemoglobina y los índices comúnmente utilizados de inflamación, desnutrición y estrés metabólico. El estudio contó con una muestra de 888 pacientes con cáncer sólido confirmado, en el cual se describió que los pacientes con cáncer de pulmón y ovario presentaban mayor severidad e incidencia de anemia, alcanzando cifras del 73,5% y 67,9%, respectivamente.¹¹ Además, se observó que los niveles de hemoglobina (Hb) presentaban una correlación inversa con marcadores inflamatorios como la hepcidina, ferritina, eritropo-

yetina (EPO), especies reactivas de oxígeno (ROS) y la escala de Glasgow modificada. Por el contrario, la concentración de Hb se relacionó positivamente con los niveles de albúmina, colesterol, leptina y enzimas antioxidantes. Estos resultados evidencian que la anemia en pacientes oncológicos es un problema multifactorial impulsado por la inflamación, cuya gravedad depende de diversos componentes, incluidos el hierro, el estado oxidativo, el metabolismo energético y el estado nutricional.⁸

ETIOLOGÍA

En relación con la etiología de la anemia en pacientes oncológicos, con frecuencia se asume que se debe exclusivamente a la mielosupresión inducida por el tratamiento; no obstante, es importante considerar que su origen suele ser multifactorial.^{12,13}

Los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados incluyen pérdidas sanguíneas relacionadas con el tumor, eritropoyesis ineficaz secundaria a deficiencia de hierro o compromiso de la médula ósea por el cáncer, así como hemólisis.^{14,15} Otros factores asociados son los efectos secundarios de la quimioterapia, las infecciones y enfermedades concomitantes como la enfermedad renal crónica.¹²

La anemia puede constituir uno de los primeros indicios de cáncer, ya que ocasiona fatiga, deterioro funcional y disminución de la calidad de vida. El diagnóstico y tratamiento tempranos mejoran los resultados clínicos, por lo que resulta esencial identificar las causas reversibles y explorar las distintas opciones terapéuticas disponibles. El objetivo principal a corto plazo es corregir los déficits cuantitativos de hemoglobina y eritrocitos para satisfacer las necesidades de oxigenación tisular. El logro de estas metas se traduce en una mejoría de la calidad de vida, reducción de la fatiga y aumento de la tolerancia al ejercicio.^{12,16}

De acuerdo con el pronóstico y la etapa de la enfermedad, los objetivos terapéuticos pueden variar desde la corrección de la anemia asociada al cáncer hasta el mantenimiento de una mejor calidad de vida, evitando la progresión de la anemia y la dependencia de transfusiones.^{12,17}

VALORACIÓN INICIAL

El diagnóstico de la anemia en el paciente oncológico requiere un enfoque sistemático que integre características clínicas y de laboratorio.¹⁸

La valoración inicial incluye la realización de un hemograma completo, el cual permite identificar la presencia de citopenias. Debe complementarse con el examen del extendido de sangre periférica, fundamental para evaluar la forma, tamaño y color de los eritrocitos. Asimismo, es imprescindible una historia clínica detallada

y un examen físico completo. La historia clínica debe incluir la duración y el inicio de los síntomas, antecedentes familiares y la exposición a tratamientos antineoplásicos y radioterapia.¹⁸⁻²¹

Las manifestaciones clínicas de la anemia asociada al cáncer se correlacionan con la magnitud del descenso de la hemoglobina, la velocidad de instauración y la etiología subyacente. Los síntomas más frecuentes incluyen astenia, disnea, cefalea, trastornos del sueño e hipoprosexia. En fases avanzadas, pueden presentarse angina, síncope y signos de insuficiencia cardíaca durante la evaluación física; asimismo, es común observar palidez mucocutánea y taquicardia.^{22,23} Estas manifestaciones carecen de sensibilidad y especificidad para un tipo particular de anemia, por lo que el clínico debe mantenerse alerta ante posibles causas subyacentes.²¹

MÉTODOS DE VALORACIÓN

Existen dos métodos convencionales para evaluar la anemia: el morfológico y el cinético. Ambos deben utilizarse de forma complementaria.²¹

Método morfológico

Clasifica la anemia según el volumen corpuscular medio (VCM):^{21,24,25}

- Microcítica: VCM <80 fL, asociada principalmente a deficiencia de hierro y talasemia.
- Normocítica: VCM entre 80-100 fL, frecuente en hemorragias agudas, leucemia, cirrosis e insuficiencia cardíaca.
- Macrocítica: VCM >100 fL, generalmente de tipo megaloblástico, relacionada con deficiencia de vitamina B12 o folato.

Método cinético

Permite identificar el mecanismo subyacente de la anemia mediante la evaluación de la producción, pérdida o destrucción de eritrocitos. Se basa en el índice de reticulocitos (IR), ajustado al grado de anemia, que refleja la capacidad de la médula ósea para producir glóbulos rojos.^{26,27}

Los valores de referencia son de 0,2% a 2% para el valor relativo y de 40.000 a 100.000/mm³, los cuales deben ajustarse en el paciente oncológico:²⁸

- IR disminuido indica disminución en la producción eritrocitaria.
- IR aumentado sugiere pérdida sanguínea o hemólisis.

Según la etiología, pueden requerirse pruebas complementarias, tales como la prueba de Coombs directa e indirecta, los estudios

de coagulación e inmunológicos, la prueba de G6PDH, la fragilidad osmótica, la prueba para células falciformes y los estudios endoscópicos o radiológicos.^{21,25}

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Las principales estrategias terapéuticas incluyen transfusiones sanguíneas, suplementación con hierro y agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA), como la eritropoyetina recombinante y la darbepoetina alfa. Cada opción presenta beneficios y riesgos, y su uso está restringido por guías clínicas a indicaciones específicas.²⁹⁻³¹

Transfusión de glóbulos rojos

Su objetivo es corregir o prevenir el déficit en la capacidad de transporte de oxígeno, mejorando la oxigenación tisular. Rara vez se indica cuando la hemoglobina es superior a 10 g/dL.^{21,32} Las transfusiones aumentan la Hb de forma inmediata, aunque su efecto es temporal.^{29,33,34} Una unidad de glóbulos rojos (300 mL) incrementa la Hb aproximadamente 1 g/dL y el hematocrito en 3%.²¹ Los riesgos incluyen reacciones adversas, lesión pulmonar aguda asociada a transfusión, transmisión de patógenos, insuficiencia cardíaca congestiva, sobrecarga de hierro y mayor susceptibilidad a infecciones.^{29,33-35}

Terapia eritropoyética

Los ESA estimulan la producción eritrocitaria; su efecto puede tardar semanas en evidenciarse.^{35,36} Estudios han demostrado que reducen la necesidad de transfusiones en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia.^{37,38} Los riesgos incluyen aumento de mortalidad, progresión tumoral y trombosis.^{21,29,39}

Suplementación con hierro

La deficiencia de hierro es frecuente y puede ser funcional o absoluta.^{40,41} El hierro intravenoso potencia la eficacia de los ESA y requiere monitoreo de los parámetros férricos.⁴²⁻⁴⁴ La combinación de hierro y ESA ha demostrado mayor efectividad que la monoterapia.^{40,45-52} Sin embargo, el exceso de hierro puede inducir toxicidad y daño tisular mediado por oxidantes.⁵³⁻⁵⁶

CONCLUSIONES

La anemia en pacientes oncológicos es un problema clínico significativo y multifactorial el cual afecta una gran parte de esta población, alterando su calidad de vida. Sus causas se le atribuyen a la degradación crónica, efectos directos del tumor, toxicidad de los tratamientos antineoplásicos, alteraciones en el metabolismo del hierro y la eritropoyesis. A pesar de los avances en terapias

como estimulantes de la eritropoyesis, suplementación con hierro y transfusión de glóbulos rojos, persisten limitaciones importantes en su efectividad, por lo anteriormente mencionado es necesario hacer una evaluación constante e individualizada que permita identificar la causa que subyace la anemia en cada etapa de la enfermedad, para así lograr mejorar los resultados tanto clínicos como en la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS

1. Cappellini MD, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Semin Hematol.* 2015; 52(4):261-9. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.006.
2. Bron D, Meuleman N, Mascaux C. Biological basis of anemia. *Semin Oncol.* 2001; (2 Suppl 8):1-6. DOI: 10.1016/s0093-7754(01)90205-2
3. Birgegård G, Aapro MS, Bokemeyer C, Dicato M, Drings P, Hornedo J. *et al*, Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology.* 2005; 68 Suppl 1:3-11. DOI: 10.1159/000083128
4. Natalucci V, Virgili E, Calcagnoli F, Valli G, Agostini D, Zeppa SD, *Et al*. Cancer Related Anemia: An Integrated Multitarget Approach and Lifestyle Interventions. *Nutrients.* 2021 1; 13(2):482. DOI: 10.3390/nu13020482
5. Shasha D, Van Belle S. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology.* 2005; 68 Suppl 1:3-11. DOI: 10.1159/000083128.
6. Tchekmedyian NS. Anemia in cancer patients: significance, epidemiology, and current therapy. *Oncology (Huntingt).* 2002; 16:17-24
7. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004; 116 Suppl 7A:11S-26S. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.008
8. Madeddu C, Gramignano G, Astara G, Demontis R, Sanna E, Atzeni V, *et al*. Pathogenesis and Treatment Options of Cancer Related Anemia: Perspective for a Targeted Mechanism-Based Approach. *Front Physiol.* 2018 20; 9:1294. DOI: 10.3389/fphys.2018.01294.
9. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer.* 2001; 9: 2214-2221. DOI: 10.1002/1097-0142(20010615)91:123.0.CO;2-P
10. Dunn A, Carter J, Carter H. Anemia at the end of life: Prevalence, significance and causes in patients receiving palliative care. *J. Pain Symptom Manage.* 2003; 26:1132-1139. DOI: 10.1016/j.jpainsympman.2003.04.001
11. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Tanca L, Cherchi MC, *et al*. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica.* 2015; 100(1):124-32. DOI: 10.3324/haematol.2014.112813
12. Bermúdez FK. Evaluación y manejo de la anemia en el paciente oncológico. *Rev Mex Med Transfus.* 2022; 14(Suppl: 1):s94-95. DOI: 10.35366/107035.
13. Woldemariam A, Tsehay A, Mokonen W, Zeru M, Hagos A, Tsegay G. *et al*. Prevalence and associated factors of anemia among people with cancer in acsh, tigray, ethiopia. 2023; 14(4). DOI: 10.21203/rs.3.rs-3208295/v1
14. de Las Cuevas Allende R, Díaz de Entresotos L, Conde Díez S. Anaemia of chronic diseases: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc).* 2021 12; 156(5):235-242. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.07.035.
15. Gilreath JA, Rodgers GM. How I treat cancer-associated anemia. *Blood.* 2020 13; 136(7):801-813. DOI: 10.1182/blood.2019004017
16. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol.* 2014; 89 (2):203-212
17. Tonino RPB, Wilson M, Zwaginga JJ, Schipperus MR. Prevalence of iron deficiency and red blood cell transfusions in surgical patients. *Vox Sang.* 2022; 117 (3):379-385
18. Prasad K, Singh BMK. Analysis of red blood cells from peripheral blood smear images for anemia detection: a methodological review. *Med Biol Eng Comput.* 2022; 60(9):2445-2462. DOI: 10.1007/s11517-022-02614-z.
19. Cascio MJ, DeLoughery TG. Anemia: Evaluation and Diagnostic Tests. *Med Clin North Am.* 2017; 101(2):263-284. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.09.003.
20. Klinger AS, Foley RN, Goldfarb DS, Goldstein SL, Johansen K, Singh A, Szczech L. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62(5):849-59. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.06.008.
21. Rodgers GM 3rd, Becker PS, Blinder M, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland C, Coccia PF, *et al*. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012; 10(5):628-53. DOI: 10.6004/jnccn.2012.0064
22. Molina R, Herrero M, Villalobos M. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la anemia en un paciente oncológico. *Medicine (Barc Internet).* 2017; 12(33):1990-41. DOI: 10.1016/j.med.2021.02.017.
23. Weckmann G, Kiel S, Chenot JF, Angelow A. Association of Anemia with Clinical Symptoms Commonly Attributed to Anemia-Analysis of Two Population-Based Cohorts. *J Clin Med.* 2023; 12(3):921. DOI: 10.3390/jcm12030921
24. Kujovich JL. Evaluation of Anemia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2016; 43(2):247-64. DOI: 10.1016/j.ogc.2016.01.009.
25. Martínez LM, Gallego D, Ramírez S, Jaramillo L, Álvarez L. Hematología. Medellín: Editorial Universidad Pontificia Bolivariana; 2016.
26. Wiciński M, Laczner G, Cadełski K, Kołnierzak T, Nowaczewska M, Malinowski B. Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics-Better Treatment? *Nutrients.* 2020; 12(6):1784. DOI: 10.3390/nu12061784.
27. Turgeon M. Ciclo de vida y fisiología normales del eritrocito. En: Turgeon M. Hematología clínica. Manual Moderno: México; 2006. p. 79-83.
28. Richards T, Breymann C, Brookes MJ, Lindgren S, Macdougall

- IC, McMahon LP, *et al.* Questions and answers on iron deficiency treatment selection and the use of intravenous iron in routine clinical practice. *Ann Med.* 2021; 53(1):274-285. DOI: 10.1080/07853890.2020.1867323.
29. Bozzini C, Busti F, Marchi G, Vianello A, Cerchione C, Martinelli G, *et al.* Anemia in patients receiving anticancer treatments: focus on novel therapeutic approaches. *Front Oncol.* 2024; 14:1380358. DOI: 10.3389/fonc.2024.1380358.
30. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascon P, Glaspy J, *et al.* Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl 4):iv271. DOI: 10.1093/annonc/mdy323..
31. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Martino M, *et al.* Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Adv.* 2019 23; 3(8):1197-1210. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018030387.
32. Shah N, Andrews J, Goodnough LT. Transfusions for anemia in adult and pediatric patients with malignancies. *Blood Rev.* 2015; 29(5):291-9. DOI: 10.1016/j.blre.2015.02.001
33. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth.* 2013; 110:690-701. DOI: 10.1093/bja/aet068
34. Goodnough LT. Risks of blood transfusion. *Anesthesiol Clin North Am.* 2005; 23:241-52, v. DOI: 10.1016/j.atc.2004.07.004
35. Spivak JL, Gascón P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. *Oncologist.* 2009; 14 Suppl 1:43-56. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-S1-43.
36. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, Seidenfeld J, Piper M, Bennett C, *et al.* Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(7):489-98. DOI: 10.1093/jnci/dji087.
37. McKinney M, Arcasoy MO. Erythropoietin for oncology supportive care. *Exp Cell Res.* 2011; 317(9):1246-54. DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.03.003
38. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B; Epoetin Alfa Study Group. 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(11):2865-74. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.11.2865.
39. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, *et al.* Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(10):708-14. DOI: 10.1093/jnci/djj189.
40. Busti F, Marchi G, Ugolini S, Castagna A, Girelli D. Anemia and Iron Deficiency in Cancer Patients: Role of Iron Replacement Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018; 11(4):94. DOI: 10.3390/ph11040094.
41. Ludwig H, Muldur E, Endler G, Hubl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann. Oncol.* 2013; 24:1886-1892
42. Aapro M, Österborg A, Gascón P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol.* 2012; 23(8):1954-1962. DOI: 10.1093/annonc/mds112
43. Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist.* 2008; 13 (Suppl 3):33-36
44. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, *et al.* EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43:258-270.
45. Rizzo JD, 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; 116:4045-4059
46. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, McIlwain M, Ackerman A, Bahrain H, *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; 22:1301-1307
47. Hedenus M, Birgegård G, Nasman P, Ahlberg L, Karlsson T, Lauri B, *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; 21:627-632.
48. Henry DH. Epoetin alfa treatment for patients with chemotherapy-induced anemia. *Support Cancer Ther.* 2007; 4:78-91
49. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, Gaede B, Pinter T, Suto TS, *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; 26:1611-1618
50. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, Del Gaizo F, Ferrari D, Bianchessi C, *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; 26:1619-1625.
51. Auerbach M, Silberstein PT, Webb RT, Averyanova S, Ciuleanu TE, Shao J, Bridges K. Darbepoetin alfa 300 or 500 mug once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Am. J. Hematol.* 2010; 85:655-663.
52. Mhaskar, R.; Wao, H.; Miladinovic, B.; Kumar, A.; Djulbegovic, B. The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2:CD009624.
53. Puliyel M, Mainous AG 3rd, Berdoukas V, Coates TD. Iron toxicity and its possible association with treatment of Cancer: lessons from hemoglobinopathies and rare, transfusion-dependent anemias. *Free Radic Biol Med.* 2015; 79:343-51. DOI: 10.1016/j.

- freeradbiomed.2014.10.861
- 54. Torti S, Torti F. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer* 2013; 13:342-355. DOI: 10.1038/nrc3495
 - 55. Fonseca-Nunes A, Jakszyn P, Agudo A. Iron and Cancer Risk-A Systematic Review and Meta-analysis of the Epidemiological Evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(1):12-31. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0733
 - 56. Beguin Y, Aapro M, Ludwig H, Mizzen L, Osterborg A. Epidemiological and nonclinical studies investigating effects of iron in carcinogenesis-A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014; 89(1):1-15. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.10.008.