

DOI: 10.33741/0435-1991.42.22

АНЕМІЯ ЗЛОЯКІСНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

Сивак Л. А.¹, Горяїнова Н. В.², Кучер О. В.³,
Дерпак Ю. Ю.³, Мороз Г. І.³

¹ Національний інститут раку МОЗ України, Київ, Україна

² ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»,
Київ, Україна

³ Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

Резюме

В огляді літератури представлені причини і механізми розвитку анемії у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, обговорюється її негативний вплив не тільки на якість життя, але й на ефективність хіміотерапії, а також існуючі клінічні рекомендації по лікуванню анемії із застосуванням еритропоєзти-муючих препаратів та препаратів заліза. Особливий акцент зроблено на ефективності застосування сучасних внутрішньовенних препаратів заліза. Зроблено короткий огляд даних літератури по проблемі використання внутрішньовенних препаратів заліза в клінічній практиці. В огляд включені, в основному, дані контрольованих рандомізованих клінічних досліджень, що вважаються найбільш інформативними в доказовій медицині. Останнім часом з'явилися ефективні та безпечні внутрішньовенні препарати заліза. Розроблені шляхи їх введення, дози та формули для розрахунку загального дефіциту заліза в організмі. Отримані дані про важливість анемії, частота якої при пухлинних захворюваннях невинно зростає. В багаточисельних рандомізованих дослідженнях, що проходили по відкритому протоколу, впевнено показано значення рівня гемоглобіну (Hb) для якості життя онкологічних хворих, які отримують хіміотерапію. До використання рекомбінантного еритропоєтину (рЕПО) у онкологічних хворих з анемією застосовувались трансфузії еритроцитарної маси. Проте, гемотрансфузії могли супроводжуватись розвитком ускладнень, передачею трансфузійотрансмісивних інфекцій, посттрансфузійними реакціями, алоїмунізацією та впливом на пухлинний клон з можливістю стимуляції пухлинного росту.

Для корекції анемії в клінічній онкологічній практиці все частіше призначають парентеральні препарати заліза, але така терапія може призвести до переважанню залізом і погіршити перебіг основного захворювання. Розуміння патогенезу анемії є важливим моментом при підборі терапії і мінімізації ризику виникнення ускладнень. Необхідне подальше дослідження пацієнтів із онкологічною і гематологічною патологією, що ускладнена анемією, для формування остаточного висновку про ефективність і доцільність застосування парентеральних форм препаратів заліза у даної категорії пацієнтів.

Ключові слова: огляд, анемія злоякісного захворювання, онкогематологічні захворювання, солідні пухлини, лікування.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

ANEMIA IN NEOPLASTIC DISEASE

Syvak L. A.¹, Goryainova N. V.², Kucher O. V.³,
Derpak Yu. Yu.³, Moroz H. I.³

¹ National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² SI «Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

³ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract

The review presented the causes and pathogenesis of anemia in cancer patients. Also anemia negative impact on patients' quality of life and chemotherapy efficacy and current clinical treatment recommendation with use of erythropoiesis stimulating agents and iron supplements are discussed. Special attention is paid on the effectiveness of modern intravenous iron preparation. The authors review literature data on clinical application of intravenous iron drugs including the data from controlled, randomized trials. Of late, effective and safe iron intravenous drugs are proposed. Formulas of calculation of an overall iron deficiency in the body have been developed as well as their doses and modes of administration. Over the past years, our understanding of the importance of anemia in cancer patients has dramatically increased. The importance of hemoglobin levels in determining the quality of life of cancer patients receiving chemotherapy has become increasingly clear both from randomized trials and large, community – based, open-label studies. Recombinant human erythropoietin (EPO) was first approved for the treatment of anemia in patients with chronic renal disease. Before erythropoietin was available, blood transfusion was the only treatment option for severe cancer-related anemia. Potential complications associated with blood transfusion are transmission of infectious diseases, transfusion reactions, alloimmunization, over – transfusion and immune modulation with possible adverse effects on tumor growth. It is performed the analyses of effectiveness of EPO therapy in any oncological patients and shown predictors for prognostication efficiency of this therapy.

In clinical oncological practice, the intravenous iron is frequently administered. However, this therapy can lead to excess iron and cause exacerbation of the disease. Understanding the pathogenesis of anemia is important for the selection of therapy and minimizing the risk of complication. Further study of patients with oncological and hematological pathology complicated by anemia is required to form a final conclusion on the effectiveness and appropriateness of the intravenous iron administration in these categories of patients.

Keywords: *review, anemia in neoplastic disease, hematological malignancies, solid tumors, treatment.*

Competing interests: the authors declare no conflict of interests in relation to this article.

Financing resources: research had no industry funding.

Вступ

Дослідження останнього часу продемонстрували, що анемічний синдром є одним з найчастіших ускладнень онкологічних захворювань [1–5]. За даними одного з найбільш комплексного реєстраційного дослідження ECAS (European Cancer Anemia Survey), в якому проаналізовано дані шестимісячного спостереження в країнах Євросоюзу 15 тисяч пацієнтів з різними злоякісними новоутвореннями, анемія спостерігалась у 39,3% пацієнтів [6]. Частота анемії залежить від типу пухлини та стадії пухлинного процесу [7]. Виразність анемії змінюється залежно від поширеності пухлинного процесу, лікування, віку пацієнта. У онкологічних хворих анемія має складне походження та може бути обумовлена низкою причин, включаючи дефіцит заліза (хронічні крововтрати), недостатнє надходження заліза у зв'язку з порушенням харчування, що пов'язано з відсутністю апетиту чи наявністю нудоти/блювання, пригніченням еритропоезу (інфільтрація кісткового мозку пухлинними клітинами, дією низки цитокінів (фактор некрозу пухлин (ФНО)- α , інтерлейкін-1, інтерферон- γ та інші), зниженням секреції ендogenous еритропоетину (ЕРО) та супресією чутливості рецепторів ЕРО, цитостатичної терапії, що використовується для лікування, наявності гемолізу, спленомегалії, геморагічного синдрому, гемодилуції, неефективного еритропоезу, порушенням каскаду регулювання обміну заліза в організмі, важливою ланкою якого прийнято вважати білок гепсидин, і супроводжується зниженням рівня гемоглобіну менше 120 г/л [8–12]. Такий вид анемії при онкологічних та онкогематологічних захворюваннях отримав назву анемії злоякісного новоутворення (АЗН) і згідно з Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ, International Classification of Diseases (ISD)) має шифр D63.0 [5, 11, 12]. Успішна корекція анемії супроводжується покращенням результатів лікування основного захворювання [1, 3–5, 13, 14].

Відомо, що наразі використовується комплексний підхід до лікування анемічного синдрому в онкологічній та онкогематологічній практиці [3–5, 11]. Згідно з сучасним протоколами, в усьому світі погоджено поєднане застосування гемотрансфузій, стимуляторів еритропоезу та внутрішньо-

венних препаратів заліза (ВВПЗ) [3–5, 15–17]. В останнє десятиріччя значно розширився спектр захворювань за яких показано застосування ВВПЗ [18–22]. Нове покоління ВВПЗ показали високу терапевтичну ефективність при низькій токсичності та мінімальній кількості побічних дій [1, 4, 10, 12, 17, 20]. ВВПЗ успішно застосовуються як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з препаратами рекомбінантного ЕРО [2, 7, 12, 14–17, 21–23]. Відомим є факт, що захворюваність на онкологічні і онкогематологічні захворювання у світі і Україні має неухильну тенденцію до зростання [24, 27–33].

Meta – систематизувати та узагальнити сучасні дані про особливості використання ВВПЗ, ЕРО та гемотрансфузій для корекції анемічного синдрому в онкологічній та онкогематологічній практиці, проаналізувати новітні наукові досягнення з даного питання та висвітлити перспективи.

Матеріали і методи

Проведено пошук у сучасних електронних і друкованих джерелах інформації, пошукових наукових базах із використанням сучасних методів аналізу та узагальнення. Результати досліджень знаходили в базах даних за останні десятиріччя за ключовими словами, що мають відношення до анемії злоякісного захворювання незалежно від їх дизайну. Авторами застосовані наступні методи: інформаційно-аналітичний, бібліосемантичний, системного підходу, структурно-логічного аналізу і порівняльного контент-аналізу.

Результати та обговорення

АЗН є з одним з проявів, і, в той же час, ускладненням онкологічних захворювань. Частота та ступінь важкості АЗН залежать від типу пухлинного процесу, стадії та тривалості захворювання, характеру терапії. До факторів, що сприяють розвитку АЗН відносять початковий рівень гемоглобіну, жіночу стать, рефрактерність захворювання до цитостатичної/променевої терапії. Анемію нерідко виявляють вже на початку виникнення злоякісного захворювання. Так, при лімфомах на момент встановлення діагнозу анемію виявляють у 40% хворих, а при проведенні хіміотерапії у 70–74%. Множинна мієлома в 73% випадків маніфестує анемічним синдромом, при цьому у 44% хворих спостерігається виражена анемія. Згідно з результатами багатоцентрового дослідження серед 3010 хворих з гематологічними пухлинами та 11 453 хворих з солідними пухлинами при первинній діагностиці у 48% та 28% хворих відповідно визначалась анемія. В процесі проведення специфічного лікування вказані показники збільшувались відповідно до 72 та 66% [34–36].

Частота анемії може збільшуватись в ході проведення хімотерапевтичного (ХТ) чи променевого лікування. Так, при лімфопроліферативних захворюваннях, лімфомі Ходжкіна при первинному огляді анемію виявляли у 22% хворих і її частота збільшувалася в процесі лікування хімотерапевтичними препаратами до 54,5%; при неходжкінських лімфомах з 34,9 до 73,7%; при хронічному лімфолейкозі з 30,1 до 72,9%; при множинній мієломі з 56 до 77,4%; при гострих мієлоїдних та лімфоїдних лейкозах, мієлодиспластичному синдромі на момент встановлення діагнозу анемію виявляли у 60–98%; при первинному мієлофіброзі – до 38% (з рівнем гемоглобіну <100 г/л). Для хворих на хронічний мієлолейкоз, есенціальну тромбоцитемію анемія на ранніх стадіях захворювання не характерна, проте частота її може суттєво зростати на фоні лікування та при прогресії захворювання: при хронічному мієлолейкозі на фоні терапії інгібіторами тирозинкінази, в результаті токсичного впливу препарату на гемопоез, анемія спостерігається у 68–93% пацієнтів; у хворих на есенціальну тромбоцитемію в фазі бластного кризу анемія спостерігається у 74% [3–5, 11, 14].

Ключовим механізмом анемії злоякісних новоутворень є неадекватна реакція ЕРО на ступінь анемії, що проявляється зменшенням його продукції та зниженням чутливості еритроїдних клітин-попередниць до ЕРО [37–39]. Низький рівень ЕРО в сироватці крові постійно виявляється у пацієнтів з солідними пухлинами. Втрата взаємозалежності між рівнями ЕРО в крові та вмістом гемоглобіну свідчить про відсутність нормального механізму негативного зворотнього зв'язку, що стимулює продукцію ЕРО. Тим не менш, з'явилися роботи, що свідчать про те, що у пацієнтів з онкологічними захворюваннями та важким ступенем анемії до початку терапії рівень ЕРО в крові перевищує показники у пацієнтів з нормальним рівнем гемоглобіну, тоді як після корекції рівня гемоглобіну концентрація рівня ЕРО в крові достовірно знижується [3–5, 11].

Одним з важливих прогностичних факторів при пухлинних захворюваннях є рівень гемоглобіну. Отримані дані, що свідчать про вагому різницю в загальній виживаності, досягненні локального контролю та контролю над віддаленими результатами у хворих зі зниженим рівнем гемоглобіну. Загальним висновком для всіх цих досліджень є те, що критичним фактором у досягненні протипухлинного контролю є не початковий рівень гемоглобіну, а той рівень, який досягається чи підтримується в період проведення терапії. Оскільки саме в зв'язку з розвитком гіпоксії, анемія впливає на ріст пухлини та її метастазування. Гіпоксія здатна індукувати зміну всередині пухлинної клітини з експресією

ендотеліального фактору росту, який стимулює ангіогенез і збільшує таким чином потенціал для росту пухлини та її метастазування [3–5, 11, 14]. Симптоми прояву анемії різноманітні, що обумовлені розвитком гіпоксії в органах та тканинах з наступним порушенням їх функцій. Ступінь виразності цих симптомів залежить від важкості анемії, швидкості, з якою вона виникла, компенсаторних механізмів, основного захворювання та супутньої патології, функції серцево-судинної та дихальної систем, а також фізичного стану пацієнта. Клінічні прояви анемічного синдрому залежать не тільки від рівня гемоглобіну, а і швидкості його зниження. Анемія повільно розвивається у молодих пацієнтів і довго не проявляється, аж до значного чи швидкого зниження рівня гемоглобіну. В той же час літні пацієнти, які мають супутню патологію з боку серця, гірше переносять навіть незначне, але швидке зниження рівня гемоглобіну. Одним з найчастіших симптомів анемії є швидка втомлюваність (слабкість), що значно знижує якість життя хворих. Цей симптом зустрічається у 75% онкологічних хворих [1, 3–5]. Нерідко помірна анемія є причиною незадовільної якості життя хворих, проявом її є швидка втомлюваність, дратівливість, порушення сну, пригнічений настрій, зниження працездатності та переносимості фізичних навантажень, відзначають порушення концентрації уваги тощо.

Якщо розглядати проблему в історичному аспекті, то до 80-х років минулого сторіччя основним методом лікування анемії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями була трансфузійна терапія із застосуванням еритроцитарної маси [4, 11, 12, 23]. Відомо, що застосування трансфузійних засобів поєднано з низкою негативних факторів, про наявність яких необхідно пам'ятати. Після проведення гемотрансфузійної терапії можуть розвинути посттрансфузійні реакції та ускладнення, вираженість яких збільшується паралельно зі збільшенням кількості трансфузій [23]. Частота виникаючих ускладнень, ризик НЛА-імунізації, зміни епідеміологічної ситуації та усвідомлення високого ризику інфікування хворих, в першу чергу ВІЛ, вірусами гепатитів (HCV, HBV, HIV), цитомегаловірусом, NYLV-1 та ін. призвели до певної впорядкованості показань до трансфузій. Трансфузії еритроцитарної маси можуть підсилити пригнічення продукції ендogenous еритропоетину, що призводить до ще більшого пригнічення еритропоезу та до посилення залежності від трансфузій донорських еритроцитів. Саме тому для компенсації ризику, що пов'язаний з замісними трансфузіями донорських еритроцитів, трансфузійна «межа» (рівень гемоглобіну, за якого проводять замісні трансфузії) по можливості знижується. При такому

підході анемія лишається майже без лікування у багатьох хворих [23, 40]. Показаннями до трансфузії еритроцитів у хворих з онкологічними захворюваннями є: зниження рівня гемоглобіну (<70 г/л), еритроцитів ($<2,5 \times 10^{12}$ /л) та гематокриту ($<0,25$ л/л). Підвищення рівня гемоглобіну до $80\text{--}90$ г/л достатньо для купірування клінічно значимих проявів анемії (задишка та тахікардія) та усунення гіпоксії тканин [23].

З метою обґрунтованого прийняття рішення про доцільність застосування стимуляторів еритропоезу необхідно визначити прогностичні фактори, що впливають на ефективність лікування. Раніше значну увагу приділяли початковій (базальній) концентрації рекомбінантного ЕРО в крові. Застосування цього критерію базувалося на тому, що хворі з анемією, у яких спостерігається дефіцит ендogenous ЕРО, мусять реагувати на рекомбінантний ЕРО краще, ніж пацієнти з анемією, але адекватною продукцією ЕРО. Це положення не було доведено всіма дослідниками і тому не є універсальним методом прогнозу на терапію рекомбінантним ЕРО. Як і багато інших препаратів, рекомбінований ЕРО має і побічні ефекти. Але більшість з них пов'язана не з дією препарату, а з безпідставно швидким приростом гемоглобіну чи його високим цільовим рівнем, що обумовляє загрозу тромбоемболічних ускладнень. Тому необхідно ретельно контролювати рівень гемоглобіну, і, якщо за перші два тижні терапії приріст гемоглобіну >10 г/л або перебільшив рівень 110 г/л, то доза рекомбінантного ЕРО має бути зменшена. Ризик тромбоемболічних ускладнень підвищений у хворих з вперше встановленим активним пухлинним процесом, тому їх лікування варто почати зі специфічної терапії, досягти редукції пухлинної маси, а в подальшому, зважаючи на рівень гемоглобіну, вирішити питання про призначення рекомбінантного ЕРО. Пацієнтам, які отримують рекомбінантний ЕРО, необхідно періодично вимірювати артеріальний тиск, бо існує ризик розвитку артеріальної гіпертензії, а також контролювати кількість тромбоцитів, оскільки описані випадки розвитку тромбоцитозу. Іноді виникає головний біль та алергічні реакції, але ці ускладнення зустрічаються нечасто та легко усуваються.

Використання ВВПЗ в комбінації з препаратами рекомбінантного ЕРО сьогодні є реальною альтернативою призначення гемотрансфузій еритроцитів. Розрахунки свідчать про те, що ін'єкційні препарати заліза, за умов їх правильного призначення, мають високу клінічну ефективність, сприяють швидкому одужанню хворих, скорочують строки лікування та перебування хворих в стаціонарах, знижують вартість лікування. З накопиченням нових даних про фундаментальну роль гепсидину в регуляції метаболізму заліза, в клінічній практиці почалась нова ера застосування

ВВПЗ останнього покоління. Гепсидин є негативним регулятором гомеостазу заліза (підвищення рівня заліза в сироватці крові збільшує концентрацію гепсидину і «вимикається» механізм всмоктування та транспорту заліза в організмі). Гепсидин є білком гострої фази запалення, тобто при запальних процесах його концентрація збільшується в сотні разів. При запальному процесі чи високій активності пухлини рівень гепсидину в крові значно підвищується та блокує всмоктування заліза, призводячи до його функціонального дефіциту в організмі [3–5, 11, 14].

Успішно подолати проблему функціонального дефіциту заліза в організмі допомагають препарати заліза для ВВПЗ останнього покоління, їх рекомендують для корекції анемічного синдрому в онкології та онкогематології [41].

Висновки

АЗН є одним з найчастіших захворювань, що супроводжує онкологічну патологію. Частота виникнення АЗН залежить від типу пухлини та стадії пухлинного процесу. Виразність анемії змінюється залежно від розповсюженості пухлинного процесу, лікування, що проводиться, та віку пацієнта. АЗН і онкологічне захворювання формують синдром взаємного обтяження у пацієнта.

Сучасні рекомендації з лікування АЗН у онкологічних та онкогематологічних пацієнтів пропонують на фоні лікування основного захворювання застосовувати препарати ЕРО, внутрішньовенні інфузії препаратів заліза та гемотрансфузії.

Безпека застосування парентеральних препаратів заліза значно виросла завдяки створенню нового покоління препаратів заліза для внутрішньовенного введення.

Література

1. Моисеев С. В. Анемия при онкологических заболеваниях. *Oncologia*. 2012;1:77–82.
2. Morrow TJ, Volpe S, Gupta S. et al. Anemia of Cancer in Intermediate-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *South. Med. J.* 2002; 8(950):889-896.
3. Greer JP, Arber DA, Glader B. (ed.) *Wintrobe's clinical hematology* 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2014: 2278 p.

References

1. Moiseyev SV. Anaemia in oncology diseases. *Oncologia*. 2012;1:77–82. [in Russian].
2. Morrow TJ, Volpe S, Gupta S. et al. Anemia of Cancer in Intermediate-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *South. Med. J.* 2002; 8(950):889-896.
3. Greer JP, Arber DA, Glader B. (ed.) *Wintrobe's clinical hematology* 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2014: 2278 p.

4. Рукавицин О. А. (ред.). Анемии. М.: Издательская группа GEOTAR-Media, 2016: 57 с.
5. Рукавицин О. А. (ред.). Гематология: национальное руководство. М.: Издательская группа «GEOTAR-Media», 2015: 776 p.
6. Ludvig H, Van Bells S, Barret-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer.* 2004;40:2293–2306.
7. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anaemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am. J. Med.* 2004;116 (suppl. 7A): 11S–26S.
8. Борисенко Е. А., Гартовская И. П., Гайдуква С. Н., Выдыборец С. В. Механизмы формирования анемии при онкогематологических заболеваниях. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа.* 2015;2 (02): 48–53.
9. Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol and hepatol.* 2013;11: 269–277.
10. Morrow TJ, Volpe S, Gupta S. et al. Anemia of Cancer in Intermediate-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *South. Med. J.* 2002; 8(950):889–896.
11. Волкова М. А. (ред.). Клиническая онкогематология: руководство для врачей. 2-е издание, дополненное. М.: Медицина. 2007: 1120 p.
12. Выдыборец С. В., Андрияка А. А. Современная стратегия лечения анемии у пациентов с гематологическими заболеваниями. М.: GEOTAR-Media, 2016: 57 с. [in Russian].
13. Выдыборец С. В., Андрияка А. А. Гематология: национальное руководство. М.: GEOTAR-Media, 2015: 776 p. [in Russian].
14. Ludvig H, Van Bells S, Barret-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer.* 2004;40:2293–2306.
15. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anaemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am. J. Med.* 2004;116 (suppl. 7A): 11S–26S.
16. Борисенко Е, Гартовская И, Гайдуква С, Выдыборец С. Механизмы формирования анемии при онкогематологических заболеваниях, ее клинические и лабораторные характеристики. *Hematologija. Transfuziologija. Vostochnaja Evropa.* 2015;2 (02):48–53. [in Russian].
17. Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol and hepatol.* 2013;11: 269–277.
18. Morrow TJ, Volpe S, Gupta S. et al. Anemia of Cancer in Intermediate-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *South. Med. J.* 2002; 8(950):889–896.
19. Волкова МА. Клиническая онкогематология. Руководство для врача. Издание, дополненное. М.: Медицина. 2007: 1120 p. [in Russian].
20. Выдыборец СВ, Андрияка АА. Современная стратегия к управлению анемией у пациентов с гематологическими и солидными опухолями. М.: GEOTAR-Media, 2016: 57 с. [in Russian].

- скими и онкологическими заболеваниями. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2016;2(3): 388–396.
13. Видиборець СВ. Метаболізм заліза і залізодифіцитні стани: монографія. Boston: Published by Primedia eLaunch. 2022: 267 p. <https://doi.org/10.46299/979-8-88831-932-1>
14. Крячок І., Титоренко І., Степанішина І. Корекція анемічного синдрому у пацієнтів із злоякісними лімфомами. Клінічна онкологія. 2013;4(12):78–82.
15. Andriiaka A, Vydyborets S. Erythropoietin and indicators survival rate of oncologic patients with anemic syndrome. In: Scientific basis of modern medicine: collective monograph. International Science Group. Boston: Primedia eLaunch, 2020. 232 p. Available at: <https://doi.org/10.46299/isg.2020.MONO.MED.I>
16. Australian public assessment report for ferric carboxymaltose. TGA Health Safety Regulation, 2011: 100.
17. Chernov V, Ptushkin V. Anemia in cancer patients: current treatment options (review). Onkogematologija. 2013;2: 77–82.
18. Ivanov D, Dombrowski Y. Intravenous iron drugs usage in the treatment of iron deficiency anemia in patients with chronic kidney diseases. Kidneys. 2016;3(17):9–14.
19. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anaemia in cancer: a systematic review of the literature. Am. J. Med. 2004;116 (suppl. 7A):11S–26S.
20. Leyland-Jones B. Best Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. Lancet Oncol. 2003; 4(8):459-460.
- tumors. Hematologija. Transfuziologija. Vostochnaja Evropa. 2016;2(3): 388–396. [in Russian].
13. Vydyborets SV. Metabolizm zaliza i zalizodefizitni stany: monograph. Boston: Published by Primedia eLaunch. 2022: 267 p. <https://doi.org/10.46299/979-8-88831-932-1> [in Ukrainian].
14. Kryachok I, Titorenko I, Stepanishyna I. Correction of anemia syndrome in patients with malignant lymphomas. Klinicheskaja oncologija. 2013;4(12): 78–82. [in Ukrainian].
15. Andriiaka A, Vydyborets S. Erythropoietin and indicators survival rate of oncologic patients with anemic syndrome. In: Scientific basis of modern medicine: collective monograph. International Science Group. Boston: Primedia eLaunch, 2020. 232 p. Available at: <https://doi.org/10.46299/isg.2020.MONO.MED.I>
16. Australian public assessment report for ferric carboxymaltose. TGA Health Safety Regulation, 2011: 100.
17. Chernov V, Ptushkin V. Anemia in cancer patients: current treatment options (review). Onkogematologija. 2013;2: 77–82.
18. Ivanov D, Dombrowski Ya. Intravenous iron drugs usage in the treatment of iron deficiency anemia in patients with chronic kidney diseases. Kidneys. 2016;3(17):9–14.
19. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anaemia in cancer: a systematic review of the literature. Am. J. Med. 2004;116 (suppl. 7A):11S–26S.
20. Leyland-Jones B. Best Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. Lancet Oncol. 2003; 4(8): 459-460.

21. 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 non-platinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:2865–2874.
22. Ludvig H, Van Bells S, Barret-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer*. 2004;40:2293–2306.
23. Рагимов А. А. (ред). Трансфузиология: национальное руководство. Трансфузиология: national guide. М.: Издательская группа «GEOTAR-Media», 2012. 1184 p.
24. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures. USA, Atlanta: GA. 2010:66-71.
25. Andriiaka A. Mechnisms of anemia formation in colorectal cancer, its clinical and laboratory characteristics. *SWorld Journal (Bulgaria)*. 2021;8(3): 59–65. Available at: <https://doi.org/10.30888/2663-5712.2021-08-03-087>
26. Borysenko D. O., Maikut-Zabrodskaya IM, Melnyk UI, Vydyborets SV. Correction of the emetic syndrome in case of the chemotherapy. *World scientific and technical trends'2022. Conference proceeding*. Oktober 10, 2022, Karlsruhe (Germany). Karlsruhe: ProConferenceOrg in general edition desingn, 2022; 35–41. Available at: <https://doi.org/10.30888/2709-1783.2022-22-01-004>
27. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancer
21. 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 non-platinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:2865–2874.
22. Ludvig H, Van Bells S, Barret-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer*. 2004;40:2293–2306.
23. Ragimov AA. (ed) *Transfusiology: national guide*. Moskva: Izdatel'skaja gruppa «GEOTAR-Media», 2012. 1184 p. [in Russian].
24. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures. USA, Atlanta: GA. 2010:66-71.
25. Andriiaka A. Mechnisms of anemia formation in colorectal cancer, its clinical and laboratory characteristics. *SWorld Journal (Bulgaria)*. 2021;8(3): 59–65. <https://doi.org/10.30888/2663-5712.2021-08-03-087>
26. Borysenko DO, Maikut-Zabrodskaya IM, Melnyk UI, Vydyborets SV. Correction of the emetic syndrome in case of the chemotherapy. *World scientific and technical trends'2022. Conference proceeding*. Oktober 10, 2022, Karlsruhe (Germany). Karlsruhe: ProConferenceOrg in general edition desingn, 2022; 35–41. <https://doi.org/10.30888/2709-1783.2022-22-01-004>
27. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancer in

- in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424. Available at: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
28. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J. Urol.* 2012a; 30(2): 196–200.
29. Brawley OW. Trends in prostate cancer in the United States. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2012b; 45: 152–156.
30. Yildirim-Kahriman S. Non-intrinsic cancer risk factors. *Exp Oncol.* 2021;43(4): 290–297. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol.43-no-4.16804>
31. Fedorenko Z, Gulak I, Gorokh E, Ryzov A, Sumkina E, Koutsenko L. New approaches to the evaluation of cancer care to the population. *Klinicheskaia onkologija.* 2015;3(19):3–6.
32. Fedorenko Z, Gulak I, Michailovich Y, Ryzov A, Sumkina E, Koutsenko L. Evaluation of cancer care to the population with the use of data of National Cancer Registry of Ukraine. *Klinicheskaia onkologija.* 2015;3(19):7–12.
33. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144:1941–1953. Available at: <https://doi.org/10.102/ijc.31937>
34. Gaidukova SM, Vydyborets SV, Popovych Yu. Epidemiology, pathogenesis, molecular characteristics, classification and prognosis of the diffuse large B-cell lymphoma. *Family medicine.* 2018;5(79):36–40.
35. Kostykova NI, Rossokha ZI, Gorovenko NG, Vydyborets SV. Clinical and genetic aspects of the refractory forms of multiple myeloma. *Family medicine.* 2019;1(81):41–45.
- 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68:394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
28. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J. Urol.* 2012a; 30(2): 196–200.
29. Brawley OW. Trends in prostate cancer in the United States. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2012b; 45: 152–156.
30. Yildirim-Kahriman S. Non-intrinsic cancer risk factors. *Exp Oncol.* 2021;43(4): 290–297. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol.43-no-4.16804>
31. Fedorenko Z, Gulak I, Gorokh E, Ryzov A, Sumkina E, Koutsenko L. New approaches to the evaluation of cancer care to the population. *Klinicheskaia onkologija.* 2015;3(19):3–6.
32. Fedorenko Z, Gulak I, Michailovich Y, Ryzov A, Sumkina E, Koutsenko L. Evaluation of cancer care to the population with the use of data of National Cancer Registry of Ukraine. *Klinicheskaia onkologija.* 2015;3(19):7–12.
33. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144: 1941–1953. <https://doi.org/10.102/ijc.31937>
34. Gaidukova SM, Vydyborets SV, Popovych Yu. Epidemiology, pathogenesis, molecular characteristics, classification and prognosis of the diffuse large B-cell lymphoma. *Family medicine.* 2018;5(79):36–40.
35. Kostykova NI, Rossokha ZI, Gorovenko NG, Vydyborets SV. Clinical and genetic aspects of the refractory forms of multiple myeloma. *Family medicine.* 2019;1(81):41–45.

36. Turner J., Parsi M., Badireddy M. Anemia. 2020. StarPearls [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/>
37. Borysenko DO, Maikut-Zabrodskaja IM, Melnyk UI, Vydyborets SV. Erythropoietin at indicators survival rate of oncogematologic an oncologic patients with anemic syndrome. Modern enegineering and innovative technologies (Germany). 2022. Issue 23. part 1. pp. 68–76. Available at: <https://doi.org/10.30890/2567-5273.2022-23-01-011>
38. Leyland-Jones B. Best Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol.* 2003; 4(8): 459–460.
39. 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;19:2865–2874.
40. Выдыборец СВ, Гайдукова СН. Посттрансфузионные реакции и осложнения. *Posttransfusion reactions and complications. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа.* 2017; 1: 67–81.
41. Venofer: monograf. Vifor (International) Inc., 2001: 118 p.
36. Turner J., Parsi M., Badireddy M. Anemia. 2020. StarPearls [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/>
37. Borysenko DO, Maikut-Zabrodskaja IM, Melnyk UI, Vydyborets SV. Erythropoietin at indicators survival rate of oncogematologic an oncologic patients with anemic syndrome. Modern enegineering and innovative technologies (Germany). 2022. Issue 23. part 1. pp. 68–76. <https://doi.org/10.30890/2567-5273.2022-23-01-011>
38. Leyland-Jones B. Best Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol.* 2003; 4(8): 459–460.
39. 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;19:2865–2874.
40. Vydyborets SV, Gaidukova SN. Posttransfusion reactions and complications. *Hematologija. Transfuziologija. Vostochnaja Evropa.* 2017;1:67–81. [in Russian].
41. 53Venofer: monograf. Vifor (International) Inc., 2001: 118 p.

*Стаття надійшла 20.03.2023 р.
Контакти: vydyborets57@gmail.com*