Maria Cristina Figueroa Magalhães

O papel do ferro intravenoso na prevenção da anemia associada a quimioterapia em mulheres em tratamento neoadjuvante ou adjuvante para câncer de mama: ensaio clínico randomizado

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutora em
Ciências

Programa de: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Max Senna Mano

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Magalhães, Maria Cristina Figueroa

O papel do ferro intravenoso na prevenção da
anemia associada a quimioterapia em mulheres em
tratamento neoadjuvante ou adjuvante para o câncer
de mama : ensaio clínico randomizado / Maria
Cristina Figueroa Magalhães. -- São Paulo, 2018.

Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Oncologia.

Orientador: Max Senna Mano.

Descritores: 1.Anemia 2.Câncer de mama 3.Ferro
4.Quimioterapia 5.Anemia ferropriva 6.Quimioterapia
adjuvante

USF/FM/DBD-395/18

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: *Adaptado de International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

“Pedras no caminho?

Guardo todas. Um dia vou
fazer um castelo...”

Fernando Pessoa

“Gosto daquilo que me
desafia. O fácil nunca me
interessou.

Já o obviamente impossível
sempre me atraiu e muito.”

Clarice Lispector

Dedicatória

Aos meus filhos, **João Pedro** e **Maria Antônia**, pequenos, porém de preciosidade inestimável. São fonte inesgotável de inspiração e de amor. Por vocês, quero sempre me tornar uma pessoa melhor. Amo vocês.

Ao meu esposo, **Tiago**,

“Não importa se serão momentos bons ou ruins, mas se forem ao seu lado, cada segundo valerá a pena”. Durante toda nossa união, você foi paciente e me fortaleceu diante das dificuldades. Te amo.

Aos meus pais, **Irene** e **Pedro**,

Vocês são meus exemplos de caráter e de pessoas de bem. Meus alicerces e minha força para seguir adiante. Muito obrigada por contribuírem e fazerem parte de todas as etapas da minha vida. Amo vocês.

Ao meu irmão, **Pedro**,

Seu caráter ilibado, sua alegria contagiante e sua amizade foram e são essenciais para o meu enfrentamento da vida. Como você me inspirou em épocas de desafios... “Nana: - Quem não vai pra final, não é campeão.”

Aos meus amigos, em especial, **Ana Carolina**, **Lidia**, **Jean** e **Gibran**,

Seus conselhos e amizade foram de extrema importância em momentos decisivos e difíceis da minha vida. Quem tem amigos (verdadeiros), tem tudo.

À minha ***família***, que de forma incondicional sempre apoiou meus projetos pessoais e profissionais.

Agradecimentos

A **Jesus**, o médico dos médicos, que me acompanha nas jornadas profissional e pessoal, me trazendo luz e sabedoria, além de determinação e fé para seguir mesmo em tempos difíceis.

Aos **pacientes** que gentilmente concordaram em participar deste estudo.

Aos meus queridos amigos do **Grupo da Mama – ICESP**, bem como as enfermeiras da pesquisa, pelo empenho na inclusão de pacientes neste projeto. Com vocês compreendi como é fundamental trabalhar em equipe.

Ao Dr. **Allan A. Pereira** que contribuiu com críticas pertinentes ao estudo e, acima de tudo, pela amizade.

Aos Drs. **Renata Bonadio** e **Bruno Fernandes** que auxiliaram na coleta de dados.

Ao **ICESP/FMUSP**, por fornecer as condições necessárias para o estudo.

A Dra. **Solena Kusma** que me auxiliou na análise dos dados, assim como pela disponibilidade ímpar e pela inestimável amizade.

Ao meu orientador, Dr. **Max Senna Mano**, que demonstrou que não é somente com conhecimento científico que se elabora uma tese. Aprendi com

ele que é necessário bom senso, paciência, curiosidade e principalmente amor àquilo que se dedica.

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Símbolos

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1	Introdução.....	1
2	Objetivos	
2.1	Objetivo primário.....	19
2.2	Objetivos secundários.....	19
3	Métodos	
3.1	População.....	20
3.2	Tratamento.....	21
3.3	Desfechos	
3.3.1	Primário.....	24

3.3.2 Secundários.....	25
3.4 Análise estatística.....	25
4 Resultados.....	26
5 Discussão.....	33
6 Conclusão.....	49
7 Recursos.....	50
8 Anexos.....	51
9 Referências.....	58

Lista de Abreviaturas e Siglas

AAC	Anemia associada ao câncer
AAQ	Anemia associada a quimioterapia
ACT	Anemia of Cancer Treatment
AEE	Agentes estimuladores de eritropoiese
AIQ	Anemia induzida pela quimioterapia
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BRAVE	Breast Cancer Anemia and The Value of Erythropoetin Study
BSC	<i>best supportive of care</i>
CM	Câncer de mama
DA	Darbepoietina
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
ECAS	European Cancer Anemia Survey
EPO	Eritropoietina
ESA	<i>Erythropoiesis-stimulating agents</i>
ESMO	European Society of Clinical Oncology
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
GC	Grupo controle
Hb	Hemoglobina
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	síndrome da imunodeficiência humana
HR	<i>hazard ratio</i>
HVB	hepatite viral B
HVC	hepatite viral C
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IL	Interleucina
IV	intravenoso
n	Número de pacientes
NA	Não aplicável
NHANES III	National Health and Nutrition Examination Survey III
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Proteína C reativa
QoL	Qualidade de vida
QT	quimioterapia
RCP	Resposta patológica completa
RE	Receptor de estrógeno
RP	Receptor de progesterona
RR	Risco relativo
SAT	Saturação de transferrina

SC	Subcutâneo
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SLR	Sobrevida livre de recorrência
TE	Tromboembólico
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
VO	Via oral

Lista de Símbolos

<	menor
>	maior
g/dL	grama por decilitro
mg	miligramas
ng/mL	nanograma por mililitro
µg/L	micrograma por litro
mcg	micrograma
m ²	Metro quadrado
kg	Quilogramas
®	Marca registrada

Lista de Tabelas

Tabela 1	Estudos que utilizaram o ferro IV isolado para tratamento da AAC.....	16
Tabela 2	Características das pacientes	29
Tabela 3	Estadiamento clínico e patológico (todas as pacientes).....	29
Tabela 4	Eventos adversos	30
Tabela 5	Variação da Hb ao longo dos ciclos, por grupo.....	31
Tabela 6	Hb inicial e após C4 para todas as pacientes.....	31

Lista de Figuras

Figura 1	Desenho do estudo.....	24
Figura 2	Comparação das medidas de Hb somente por grupo (Figura 1 A), por grupo ao longo do tempo (Figura1B).....	32

Resumo

Magalhães MCF. *O papel do ferro intravenoso na prevenção da anemia associada a quimioterapia em mulheres em tratamento neoadjuvante ou adjuvante para o câncer de mama: ensaio clínico randomizado*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A anemia é uma complicação comum em pacientes com câncer, especialmente naqueles em quimioterapia (QT). Existem poucas estratégias de tratamento para combater a anemia associada ao câncer (AAC). No entanto, pouco tem sido explorado em relação ao efeito do ferro intravenoso (IV) como uma estratégia única para o controle e tratamento da anemia.

Objetivos: avaliar a efetividade da suplementação de ferro IV na prevenção da anemia em pacientes submetidos à QT para câncer de mama (CM) não metastático. O objetivo secundário foi a eficácia do Fe IV na redução da necessidade de uso de agentes estimuladores de eritropoiese (AEE) e transfusão de sangue. **Métodos:** Estudo prospectivo, randomizado, aberto, que incluiu 45 pacientes com CM submetidas a quimioterapia neo ou adjuvante. As pacientes foram selecionadas para o grupo de tratamento com Fe IV nos primeiros 4 ciclos de QT ou para o grupo controle (GC), de maio/10 a setembro/15. **Resultados:** Todos os parâmetros basais, como nível de hemoglobina (Hb), funções hepática e renal e do metabolismo do ferro, estavam dentro dos valores de referência. Houve redução da Hb inicial em 70% dos pacientes no grupo do Fe e em 82,6% nos pacientes no GC (p não significativo). No entanto, embora a queda de Hb tenha ocorrido, o nível mais baixo foi de 9,4, e nenhuma transfusão de sangue ou o uso de AEE foi necessário. Além disso, houve um bom perfil de tolerância no braço investigacional. **Conclusão:** A suplementação de Fe IV não foi eficaz na prevenção de AAC no presente estudo. No entanto, esse resultado não invalida novos estudos em diferentes populações e/ou com diferentes esquemas que explorem essa estratégia de tratamento.

Descritores: anemia, câncer de mama, ferro, quimioterapia, anemia ferropriva; quimioterapia adjuvante

Summary

Magalhães MCF. *The role of intravenous iron in the prevention of chemotherapy-associated anemia in women on neoadjuvant or adjuvant treatment for breast cancer: a randomized clinical trial*. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Introduction: Anemia is a common complication in cancer patients, especially those on chemotherapy (CT). There are few treatment strategies to combat cancer-associated anemia (CAA). However, little has been explored regarding the effect of intravenous (IV) iron as a unique strategy for the control and treatment of anemia.

Objectives: to evaluate the effectiveness of iron supplementation in the prevention of anemia in patients undergoing CT for non-metastatic breast cancer. The secondary endpoint was the effectiveness of iron in reducing the need for ESA use and blood transfusion. **Methods:** A prospective, randomized, open-label study including 45 BC patients undergoing neo or adjuvant chemotherapy. Patients were selected for the IV iron treatment group in the first 4 cycles of CT or for the control group, from May/10 to September/15. **Results:** All baseline parameters as hemoglobin (Hb) level, liver functions and renal and the iron metabolism, were within normal reference values. There was a reduction in initial Hb in 70% of patients in the iron group and in 82.6% in patients without iron. However, even though the Hb drop occurred, the lowest level was 9.4, and no blood transfusion or ESA was required in any of the cases. In addition, there was a good tolerance profile in the investigation arm. **Conclusion:** IV iron supplementation was not effective in the prevention of CAA in the present study. However, this result does not invalidate further studies in different populations and with different schedules that explore this treatment strategy.

Descriptors: anemia, breast neoplasms, iron, chemotherapy; anemia, iron-deficiency; chemotherapy adjuvant

1. Introdução

Anemia é uma complicação comum em pacientes portadores de câncer. Está relacionada não somente à neoplasia, mas também ao próprio tratamento quimio-radioterápico. Anemia resulta em uma série de sintomas que podem influenciar o estado físico e funcional dos pacientes, interferindo negativamente no tratamento e qualidade de vida (QoL) dos mesmos. Além disso, os níveis de hemoglobina (Hb) estão relacionados com desfechos de tratamento e sobrevida em pacientes com inúmeros tipos de câncer. Os sintomas relacionados à anemia são diversos, dentre eles, citam-se palpitação, fadiga, dispneia, náusea, depressão, disfunção cognitiva(1, 2).

Dois grandes estudos avaliaram a epidemiologia da anemia em pacientes com câncer. O ECAS foi um grande estudo prospectivo com 15.367 portadores de câncer em qualquer estágio e tratamento, conduzido entre 2001-2002. Aproximadamente 40% dos pacientes apresentavam níveis de Hb menores do que 12 g/dL e até 75% dos pacientes em tratamento quimioterápico desenvolveram anemia em um intervalo de 6 meses(3). Os fatores que mais se relacionaram ao desenvolvimento de anemia foram os níveis basais de Hb, sítio primário do tumor, esquemas contendo platinas, sexo feminino, idade avançada e baixo *performance status*. Um dado interessante é que apenas 40% dos pacientes receberam tratamento para

anemia, sendo 17.4% tratados com EPO, 15% receberam transfusão sanguínea e apenas 6.5% foram tratados com ferro. O ACT foi um estudo retrospectivo observacional com 2.192 pacientes com câncer e Hb < 11 g/dL, conduzido entre 2005 e 2007(4). Avaliou os padrões de tratamento para anemia na população e sua eficácia. Foi detectado um maior número de pacientes tratados para anemia (68.3%) comparado ao estudo anterior. Transfusões sanguíneas foram efetuadas em 19.4% e 32.8% receberam suplementação de ferro. Os agentes estimuladores de eritropoiese (AEE) foram utilizados em 62.2% dos pacientes, tendo elevado os níveis de Hb em média em 1.34 g/dL.

As diferenças encontradas na proporção de pacientes tratados para anemia, assim como o emprego das modalidades terapêuticas refletem o crescimento da importância deste tópico no manejo dos pacientes oncológicos, impactando na QoL e tratamento destes pacientes.

A duração e a gravidade da anemia parecem estar relacionadas ao tipo de câncer, extensão da doença e capacidade mielosupressiva da quimioterapia (QT). Em mulheres portadoras de CM metastático, a incidência de anemia varia de 6% até 98%(5), entretanto pouca informação existe sobre mulheres em tratamento adjuvante.

Um estudo com 310 pacientes portadoras de câncer de mama estágio II e III operadas e submetidas a tratamento quimioterápico com doxorrubina e ciclofosfamida demonstrou que **88.3%** das pacientes com valores de Hb

normais desenvolveram algum grau de anemia após 4 ciclos(6). Outro estudo avaliou um número menor de pacientes, e das 135 mulheres tratadas com antraciclinas **62.4%** evoluíram com anemia(7).

Numa interessante publicação, Zhu W e Xu B, avaliaram 655 pacientes com câncer de mama (CM) operável ou localmente avançado que seriam submetidas a QT neoadjuvante. Estas pacientes foram subdivididas nos grupos “anemia” (Hb < 12g/dL) e “não-anemia” (Hb inicial $\geq$ 12g/dL). Um total de 25,3% eram do grupo de pacientes com anemia pré-tratamento. Este fator foi correlacionado com aumento do risco de recidiva (HR 1.453, $p=0.015$), mortalidade câncer-específica (HR 2.961, $p<0.001$) e mortalidade por todas as causas (HR 2.873, $p<0.001$), assim como, com menores índices de resposta patológica completa (8). Este dado corrobora com os piores desfechos oncológicos em pacientes com anemia.

A eritropoiese ineficaz que ocorre na anemia relacionada à doença crônica (por exemplo, no câncer) é decorrente de uma série de fatores. Um dos mais importantes é a alteração no metabolismo do ferro. Deficiência de ferro pode ocorrer rapidamente em pacientes com câncer devido a perdas sanguíneas diversas ou ingestão e absorção inadequada de ferro pelo trato digestivo. Ocorre também uma “deficiência funcional” decorrente da uma retenção de ferro nos macrófagos e diminuição de ferro disponível para a eritropoiese, apesar de estoques adequados de ferro no sistema reticuloendotelial(9).

A proteína de fase aguda, hepcidina, é considerada atualmente a principal responsável nesta alteração do metabolismo do ferro, pois leva à diminuição da absorção intestinal do ferro e da liberação de ferro pelos macrófagos(10). Citocinas liberadas em processos inflamatórios, principalmente interleucina -6 (IL-6), são capazes de aumentar a produção de hepcidina com consequente diminuição no ferro circulante(11). Diversos estudos revelaram que a quimioterapia eleva a produção de citocinas inflamatórias, dentre elas IL-6(12). Além das consequências acima citadas, outra implicação é a baixa biodisponibilidade do ferro administrado por via oral (VO) em pacientes com câncer.

Melhor elucidando, a anemia da doença crônica refere-se à produção prejudicada de eritrócitos associada a estados inflamatórios crônicos, incluindo câncer, infecção crônica ou doenças autoimunes. Dados recentes indicam que a anemia também pode ocorrer em situações de inflamação aguda e grave, como uma doença crítica, ou com sinais inflamatórios mais leves, porém persistentes, que ocorrem na obesidade, no envelhecimento e na insuficiência renal. Assim, o nome “anemia da inflamação” pode ser mais adequado do que anemia de doença crônica(13). O estudo NHANES III revelou que cerca de 1 milhão de americanos com mais de 65 anos apresentam anemia relacionada à inflamação(14). Neste estudo, a “anemia da inflamação” foi definida como um baixo nível sérico de ferro (< 60g / dL) sem evidência de baixos estoques de ferro, isto é, SAT > 15%, ferritina sérica > 12 ng / mL ou concentração de protoporfirina eritrocitária > 1,24 µM. Outras

características da “anemia da inflamação” incluem níveis inapropriadamente baixos de eritropoietina e medidas elevadas de marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (PCR)(15) .

Conforme mencionado, a anemia comumente afeta pacientes com neoplasia. Embora os tumores hematológicos sejam mais suscetíveis a uma anemia grave por infiltração da medula óssea por uma população celular anormal, os tumores sólidos frequentemente cursam com anemia mesmo sem envolvimento da medula óssea. Um estudo observacional prospectivo de 888 pacientes com uma variedade de carcinomas revelou que 63,4% dos pacientes eram anêmicos(16). A prevalência e gravidade da anemia aumentou quanto mais avançado era o estadiamento do câncer. Além disso, pacientes em estágio avançado aumentaram significativamente os níveis plasmáticos médios de marcadores de inflamação, incluindo PCR, fibrinogênio, IL -6, fator de necrose tumoral, IL-1, ferritina, hepcidina e eritropoietina, em comparação com pacientes em fase precoce, enquanto os níveis séricos de ferro, leptina, triglicérides e glutathione peroxidase foram reduzidos significativamente em pacientes em estágio avançado.

A descoberta da proteína de fase aguda - hepcidina - e do transportador de ferro - ferroportina - revolucionaram o entendimento da “anemia da inflamação”. Existem formas de regular as concentrações de ferro presentes em diversas partes do corpo, mas elas não funcionam isoladamente, e sim como um sistema. São dois os mecanismos que regulam a homeostase

do ferro: um intracelular, que depende da quantidade de ferro que a célula dispõe; e um sistêmico, com um importante papel do hormônio hepcidina, que coordena a utilização e o estoque do ferro. Essa proteína tem um papel fundamental na homeostase do ferro, coordenando a absorção, a utilização e o estoque do ferro(13).

A hepcidina é produzida no fígado, e após processamento, é secretado no sangue na forma de uma proteína de 25 aminoácidos. A hepcidina é um regulador negativo do metabolismo do ferro. Ela controla a concentração plasmática de ferro e a distribuição aos tecidos ao inibir a absorção de ferro no intestino, a reciclagem de ferro pelos macrófagos, e a mobilização de ferro de estoques hepáticos. O receptor desse hormônio é a ferroportina. A ferroportina é o único transportador responsável pelo fluxo de ferro para fora da célula. Quando a hepcidina se liga à ferroportina de uma célula, o complexo hepcidina-ferroportina é endocitado e degradado, diminuindo o número de ferroportinas disponíveis na membrana plasmática da célula. Assim, a liberação de ferro é inibida. É possível perceber que a hepcidina tem como efeito a redução da concentração de ferro no sangue. Por isso, a hepcidina é secretada quando existe um excesso de ferro no organismo(17, 18).

Nos enterócitos, que adicionam aproximadamente 1 a 2 mg de ferro ao sangue por dia, a ferroportina é responsável pela exportação do ferro absorvido do intestino para o sangue. Com a hepcidina, porém, os enterócitos

não conseguem mais exportar muito ferro para o sangue. Nos macrófagos, que adicionam aproximadamente 20 a 25 mg de ferro ao sangue, a ferroportina é responsável pela exportação de ferro obtido através da fagocitose de eritrócitos velhos. Com a hepcidina, essa exportação é significativamente inibida. A expressão da hepcidina é regulada pela concentração de ferro e pelo estado inflamatório. Na anemia relacionada a condições infecciosas e inflamatórias, há uma liberação de citocinas (incluindo IL-6 e IL-1 β), que leva a produção de hepcidina pelos hepatócitos, acarretando um estado de hipoferremia e dificultando a eritropoiese e a sobrevivência de eritrócitos(13, 18, 19).

Inicialmente, os AEE foram utilizados para correção de anemia em pacientes com insuficiência renal crônica. Diversos estudos demonstraram o benefício destes agentes também em pacientes com câncer, tanto em aumentar os níveis de Hb quanto em reduzir a necessidade de transfusões sanguíneas. Entretanto, há atualmente na comunidade médica, um questionamento sobre a segurança destes agentes em virtude de alguns estudos mais recentes terem demonstrado impacto negativo no controle do câncer e mortalidade, além de efeitos colaterais importantes como trombose, conforme descrito abaixo.

Sem dúvida, os AEE são capazes de melhorar os parâmetros hematológicos na grande maioria dos pacientes anêmicos com câncer. Uma revisão sistemática com 57 estudos num total de 9353 pacientes com câncer

demonstrou que o tratamento com AEE foi capaz de reduzir a necessidade de transfusão sanguínea em 36%, além de aumentar a taxa de resposta hematológica definida como aumento de Hb $>2\text{g/dL}$ (20, 21). Uma revisão sistemática avaliou as diferentes terapias farmacológicas disponíveis no tratamento da fadiga relacionada ao câncer. A análise de dez estudos com EPO envolvendo 2226 pacientes portadores de câncer em QT e Hb $<12\text{ g/dL}$ demonstrou uma redução significativa nos sintomas de fadiga relacionadas ao câncer ($p=0.008$). O mesmo pode ser demonstrado com o uso de darbepoetina (DA) em 4 estudos totalizando 964 pacientes ($p=0.05$)(22).

A ASCO recomenda o uso de AEE quando os níveis de Hb atingem valores inferiores a 10 g/dL durante o tratamento quimioterápico de neoplasia metastática; quando os valores estão entre 10 g/dL e 12 g/dL , o uso destes fatores depende dos sintomas e comorbidades apresentadas pelo paciente(23). Entretanto alguns estudos questionam a segurança do uso de AEE em pacientes com câncer. O FDA, após análise dos resultados do Estudo Amgen 20010103, em março de 2007, lançou um alerta de forte recomendação contra o uso dos AEE em pacientes com câncer sem tratamento quimio- ou radioterápico(24).

Os riscos de morte e eventos tromboembólicos (TE) foram avaliados em uma meta-análise publicada por Bennett et al. em 2008(25). Um total de 13.611 pacientes de 51 estudos de fase 3 foram analisados para sobrevida e 8172 pacientes de 38 estudos foram avaliados quanto ao risco de TE. Foi

demonstrado um aumento de risco tromboembólico TE (RR 1.57) e no risco de morte global (HR 1.10, $p=0.03$). Oito estudos, identificados em alertas de segurança do FDA, individualmente mostraram aumento na taxa de progressão e morte(24, 26-32). Em 2009, foi publicada a maior meta-análise com dados individuais dos pacientes num total de 13933 pacientes de 53 estudos(33). O uso do AEE foi associado a um aumento no risco de morte durante o período ativo do estudo de 17% ($p=0.003$) e da mortalidade geral de 6% ($p=0.046$).

Além dos problemas clínicos causados diretamente pela anemia ou seu tratamento com AEE, existem os aspectos econômicos. Pacientes com câncer portadores de anemia tem custos médicos diretos que são 50 a 70% superiores aos custos de pacientes com câncer sem anemia(34, 35). No Brasil, a eritropoietina (EPO) é considerada medicação de alto custo. Dos recursos do governo federal alocados para a assistência farmacêutica, mais de um terço é destinado aos medicamentos excepcionais. Em 2016, o investimento do governo federal neste montante chegou a 15.9 bilhões de reais. Conforme dados de 2008, aproximadamente um terço deste total é destinado a cinco medicações imiglucerase, eritropoietina, interferon peguilado, interferon-alfa e imunoglobulina. Também é importante ressaltar que a hemotransfusão, além do custo elevado, pode estar relacionada com aumento do risco de eventos trombóticos e aumento de mortalidade em pacientes com câncer. Outros riscos que devem ser destacados são: reação transfusional, transmissão de doenças e sobrecarga circulatória, sobrecarga de ferro e aloimunização de

eritrócitos ou plaquetas(36). Desde 1984, a introdução de inúmeras intervenções de segurança para rastrear o suprimento de sangue dos Estados Unidos para organismos infecciosos diminuiu drasticamente o risco de infecções transmitidas por transfusão(37, 38). A infecção bacteriana é a forma mais comum, e ocorreu com a frequência de 1 em 3.000 amostras aleatórias de doadores antes do mandato de rastreio bacteriano em 2004(38). Desde a implementação do rastreio, menos de 10 mortes por sépsis bacteriana por ano foram relatadas. A leucorredução pré-armazenamento demonstrou diminuir a incidência de reações transfusionais não hemolíticas febris, o evento adverso mais comum.

Khorana e colaboradores analisaram dados de resumos de alta de pacientes com câncer admitidos em 60 centros médicos dos EUA entre 1995 e 2003 e encontraram aumento do risco de TE venoso (OR 1,60), TE arterial (OR 1,53) e mortalidade intra-hospitalar (OR 1,34) associado a transfusões de sangue(39). No entanto, o aumento eventos trombóticos e diminuição da sobrevida podem refletir um viés de anemia mais grave e/ou câncer mais avançado em pacientes que necessitaram de transfusões. Uma relação de causa-efeito não pôde ser estabelecida devido à natureza retrospectiva do estudo. Portanto, maior investigação sobre a relação entre transfusões de sangue e a incidência de TE e mortalidade é justificada.

A aloimunização de células da série vermelha pode ser uma complicação significativa para pacientes que são cronicamente transfundidos.

Foi relatado que 15% dos pacientes dependentes de transfusão com síndrome mielodisplásica ou leucemia mielomonocítica crônica têm aloimunização(40, 41). A aloimunização plaquetária também pode ocorrer. Anticorpos contra antígenos HLA podem causar refratariedade da transfusão de plaquetas, o que pode se traduzir em aumento do sangramento do paciente, hospitalização prolongada e diminuição da sobrevida(42, 43).

Diante do exposto, torna-se imperativo buscar novas medidas terapêuticas para controle e correção de anemia relacionada ao câncer. Dentre as opções que estão sendo cada vez mais investigadas na literatura está o uso do ferro intravenoso.

As recomendações das diretrizes sobre suplementação de ferro IV são inconsistentes. As diretrizes ASH/ASCO de 2010 não consideram o uso de ferro IV como padrão de cuidado(23). As diretrizes do EORTC referem melhor resposta ao AEE com ferro IV (mas não oral), mas indicam a necessidade de definir a dose e a frequência de administração ideais(44) , as diretrizes da ESMO de 2010 sugerem suplementação de ferro para pacientes com deficiência de ferro(45) e o NCCN considera a suplementação de ferro, especialmente IV, para deficiência de ferro funcional, se o nível de ferritina for menor que 800 ng / ml e a saturação de transferina (SAT) for menor que 20%(46).

Devido às alterações metabólicas do ferro e à baixa aderência ao uso de ferro oral, a administração de ferro IV na oncologia clínica tem sido cada vez mais estudada.

Seis estudos randomizados avaliaram o benefício da administração de ferro IV associada ao uso de AEE. Em 2004, Auerbach et al. avaliou o uso de ferro associado a EPO em 157 pacientes portadores de câncer em QT e que possuíam Hb ≤ 10.5 g/dL associado a ferritina sérica ≤ 200 ng/dL ou SAT $\leq 19\%$. O aumento dos níveis de Hb foram maiores nos pacientes que receberam ferro, principalmente na forma IV ($p < 0.02$), além deste grupo apresentar uma melhora significativa na qualidade de vida(47). Em outro estudo, 187 pacientes em quimioterapia e com ferritina sérica ≥ 100 ng/dL ou SAT $\geq 15\%$ foram randomizados à EPO sem ferro, com ferro oral ou com ferro IV. O aumento dos níveis de Hb ≥ 2 g/dL ocorreu em mais pacientes que receberam ferro IV (73%) do que ferro oral (46%, $p < 0.01$) ou sem ferro (41%, $p < 0.003$)(48). Um pequeno estudo randomizado com 67 pacientes portadores de doença linfoproliferativa e Hb entre 9 e 11 g/dL também foi capaz de demonstrar aumento na resposta dos níveis de Hb com uso de ferro parenteral, além de reduzir a necessidade de EPO total(49).

Bastit et al. randomizaram 396 pacientes portadores de neoplasias não mielóides em QT e Hb < 11 g/dL para DA com ou sem ferro IV. A taxa de resposta hematológica determinada por Hb ≥ 12 g/dL ou aumento de Hb ≥ 2 g/dL foi estatisticamente maior com uso da combinação das drogas, (86%

versus 73%, $p=0.11$); houve também redução na necessidade de transfusão sanguínea(50). Um importante estudo avaliou o papel do ferro IV associado a AEE em pacientes sem deficiência de ferro. Cento e quarenta e nove pacientes com tumores sólidos em quimioterapia e $Hb \leq 11g/d$, porém ferritina sérica ≥ 100 ng/mL e SAT $\geq 20\%$, foram randomizados para AEE com ou sem ferro IV. Foi possível demonstrar um maior incremento na resposta hematológica (76.7% versus 61.8%, $p=0.495$) utilizando o tratamento combinado(51). Estes dados foram confirmados por um trabalho apresentado na ESMO 2008 que também demonstrou uma maior elevação dos níveis de Hb quando associado ferro IV com AEE, mesmo em pacientes sem deficiência de ferro(52).

Em 2013, Gafter-Gvili et al. publicaram uma meta-análise com o objetivo de comparar o uso do ferro IV versus o padrão (sem uso de ferro ou ferro oral), em pacientes com anemia induzida pela quimioterapia (AIQ). Foram selecionados onze estudos realizados entre os anos de 2004 e 2011 e um total de 1681 pacientes preencheram os critérios de inclusão(53). Nove ensaios utilizaram AEE associado ao uso de ferro e dois ensaios apenas o ferro IV, sendo ambos pequenos ensaios realizados em doentes com neoplasia ginecológica(54, 55). A QT foi administrada em todos os estudos, exceto um, que incluiu distúrbios linfoproliferativos indolentes(49). A maioria dos estudos incluiu principalmente pacientes com tumores sólidos. A maior parte dos dados foram de ensaios em que o ferro IV foi associado à terapia com AEE para AIQ. Foi demonstrado que o tratamento com ferro IV para AIQ

foi associado com um aumento estatisticamente significativo de 28% na taxa de resposta hematopoiética, e uma diminuição estatisticamente significativa de 26% no número de pacientes que necessitaram de transfusões de sangue. Além disso, houve um aumento estatisticamente significativo nos parâmetros do metabolismo do ferro (ferritina, SAT) e nos escores de qualidade de vida. Embora a dosagem ideal do ferro IV ainda não esteja clara, observou-se nesta meta-análise, que as doses mais altas levaram a uma maior resposta hematopoiética, sem um aumento na incidência de eventos adversos(53). Assim, pode ser razoável usar o maior intervalo de dose relatado nos estudos, na faixa de 1 a 1,5 g no total, administrados em seis a 16 semanas.

Quatro estudos na literatura exploraram o uso do ferro IV isoladamente, sem a associação com AEE. Abdel-Razeq et al. avaliaram a eficácia e a viabilidade da terapia com ferro IV em pacientes com câncer e anemia sem deficiência de ferro e que fossem submetidos a tratamento quimioterápico(56). Um total de 25 pacientes foram tratados com Fe IV (sacarose férrica), na dose de 200mg semanalmente, por 12 semanas. Os resultados deste estudo demonstraram que o Fe IV foi seguro e que melhorou os níveis de Hb na população avaliada. Kim et al randomizaram 75 pacientes com neoplasia cervical tratadas com quimioterapia e radioterapia concomitantes para receber Fe IV – 200mg por semana, por no máximo 6 semanas - versus controle. Houve redução de 24% da necessidade de transfusão sanguínea no grupo que recebeu ferro(55). No terceiro estudo(54), 44 pacientes com câncer ginecológico, que receberam transfusão sanguínea previamente e estavam

em tratamento com quimioterapia baseada em platina, foram randomizadas para receber Fe IV (200mg dose única após a QT) ou Fe VO. Houve redução de 63,6% da necessidade de transfusão sanguínea do grupo do Fe IV versus 22,7% do grupo que recebeu o suplemento por via oral. O último ensaio, *The Profound Trial*(57), randomizou 350 pacientes com câncer e anemia, para receber ferro IV (em duas doses diferentes) versus ferro VO. Nestes estudo, tanto o ferro IV quanto o VO aumentaram as concentrações de Hb, porém o ferro IV foi melhor tolerado e apresentou um menor índice de fadiga (Tabela 1).

Tabela 1. Estudos que utilizaram o ferro IV isolado para tratamento da anemia associada ao câncer (AAC)

Estudo	Características	Resultados
Abdel-Razeq et al(56)	25 pacientes com câncer e com anemia sem deficiência de ferro. Ferro IV: 200mg/semana por 12 semanas	Seguro Melhorou os níveis de Hb nos pacientes em tratamento anti-neoplásico Reduziu a necessidade de transfusão sanguínea
Kim et al(55)	75 pacientes com CA de colo uterino em tratamento radio-quimioterápico Ferro IV vs. controle	Reduziu em 24% a necessidade de transfusão sanguínea
Dangsuwan and Manchana(54)	44 pacientes com câncer ginecológico submetidas a transfusão sanguínea - >ferro VO vs ferro IV	Reduziu a necessidade de transfusão em 63,6% no grupo do ferro IV vs. 22,7% no grupo do ferro VO
Birgegard G et al(57)	350 pacientes com neoplasias diversas e anemia → ferro VO vs ferro IV	Ambos aumentaram as concentrações de Hb. Melhor tolerância e menor incidência de fadiga com ferro IV.

Um estudo controlado randomizado envolvendo 64 pacientes com câncer ginecológico comparou a eficácia da IV sacarato de hidróxido férrico versus fumarato ferroso VO para a “prevenção primária” de anemia (ou seja, os pacientes não apresentaram anemia)(58). Neste estudo, os pacientes receberam uma única dose de 200 mg de sacarato de hidróxido férrico após cada ciclo de infusão de quimioterapia durante 6 ciclos. O número de pacientes que necessitaram de transfusão de sangue foi o dobro no grupo de ferro oral em comparação com o grupo de ferro IV (56,3% vs. 28,1%; $p = 0,02$).

Além disso, o grupo de pacientes do ferro IV não necessitou de transfusão, inverso ao grupo de ferro oral (0 vs. 0,5 ciclo; $P = 0,04$). Nenhum dos grupos experimentou reações de hipersensibilidade ou outros eventos adversos graves. No entanto, a constipação ocorreu em uma porcentagem maior de pacientes no grupo de ferro oral em comparação com o grupo de ferro IV (40,6% vs. 3,1%; $P < 0,001$)(58).

Enfim, muito tem se evoluído neste cenário, algumas abordagens experimentais recentes visam atuar na atividade da IL-6 e no eixo hepcidina-ferroportina. As primeiras observações indicando que a IL-6 é um alvo potencial para a anemia da doença crônica foram documentadas em 1993, quando pesquisadores observaram que tratar pacientes com carcinoma de células renais metastático com um anticorpo anti-IL-6 murino melhorava a trombocitose paraneoplásica e anemia(59, 60).

A proposta deste estudo foi de avaliar se a reposição de ferro IV pode contrapor as alterações metabólicas existentes durante o tratamento quimioterápico, aumentando o ferro circulante disponível para produção de novas hemácias, evitando assim o desenvolvimento de anemia, sem administração de AEE. Para isto, selecionamos um grupo homogêneo de pacientes que são mulheres com CM não-metastático e candidatas a realizar tratamento quimioterápico, reduzindo a possibilidade de outros fatores associados a anemia do câncer influenciarem a avaliação da resposta, como sangramentos, efeitos mielotóxicos diversos dos quimioterápicos, presença

de metástases ósseas, diferentes tipos de câncer. A escolha desta população específica de pacientes oncológicos se deve ao fato de pacientes com câncer de mama inicial tenderem a ser extremamente saudáveis, raramente apresentando anemia por outros fatores, muito menos por doença crônica. Entretanto, demonstrar que o uso de ferro IV como agente único pode ser eficaz na redução da incidência de anemia induzida por quimioterapia é um conceito novo, que pode vir a ser aplicado para qualquer paciente oncológico, inclusive na doença metastática.

O único tratamento atualmente disponível, exceto hemotransfusão, é o uso de AEE, que como mencionado anteriormente, apresenta efeitos colaterais potencialmente graves como aumento do risco de trombose e aumento do risco de morte por progressão de doença. O uso do ferro IV isolado como tratamento e prevenção da anemia poderia tornar-se uma nova arma terapêutica, com menor custo, a ser empregada no combate de uma complicação tão frequente nos pacientes com câncer e que muito reduz a qualidade de vida dos mesmos.

2. Objetivos

2.1 Objetivo primário

Avaliar a efetividade da suplementação intravenosa de ferro na prevenção de anemia em pacientes em tratamento quimioterápico neo ou adjuvante do câncer de mama, de acordo com a mediana dos níveis de Hb após tratamento, em dois grupos, com e sem suplementação de ferro.

2.2 Objetivos secundários

Avaliar a efetividade do ferro na redução da necessidade de uso de eritropoetina e transfusão sanguínea

Avaliar a efetividade da suplementação preventiva de ferro na fração imatura de reticulócitos.

3. Materiais e Métodos

3.1 População

A população do estudo foi composta por mulheres maiores que 18 anos portadoras de câncer de mama estádios clínicos I-III, submetidas a tratamento **neo ou** adjuvante com quimioterapia. Apresentavam nível de hemoglobina dentro da normalidade (> 12 g/dL), função renal e hepática adequada, níveis normais de ácido fólico e vitamina B12 e os parâmetros do metabolismo do ferro dentro dos valores da normalidade.

Foram **excluídas** as pacientes que apresentavam sobrecarga de ferro definido como ferritina >800 $\mu\text{g/L}$ e/ou saturação de transferrina $>40\%$, que estivessem grávidas ou amamentando, história de infecção ativa ou sangramento ativo, exceto menstruação, história de HIV ou HVB ou HVC em atividade; problemas psiquiátricos impeditivos de ótima aderência; participação em qualquer outro estudo clínico concomitante. Não foi permitido o uso de qualquer suplemento oral contendo ferro dentre os componentes.

Este estudo foi conduzido de acordo com a última revisão da Declaração de Helsinque e foi aprovado pela Comissão de Ética para Análises e Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do HCFMUSP, em

assembleia realizada no dia 16 de setembro de 2009, sob protocolo de número 0543/09 (Anexo A).

Todos os pacientes participantes assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (Anexo B), redigido de acordo com as recomendações da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde.

O consentimento informado foi obtido de todas as pacientes (Anexo B).

3.2 Tratamento

Este foi um estudo prospectivo, randomizado, controlado, aberto. Todas as pacientes foram submetidas a um *screening* inicial até 7 dias antes da inclusão no estudo. As informações de base incluíram características da paciente e regime quimioterápico proposto. Os testes laboratoriais realizados antes do tratamento incluíram hemograma completo, enzimas hepáticas (TGO, TGP), função renal (uréia, creatinina), níveis séricos de ferro, ferritina, saturação de transferrina, capacidade de saturação de transferrina, ácido fólico, vitamina B12 e a fração imatura de reticulócitos (Figura 1).

As pacientes elegíveis foram submetidas a qualquer dos esquemas abaixo descritos:

- AC (doxorrubicina, 60 mg/m² EV e ciclofosfamida, 600 mg/m² EV, ambos no D1), administrados a cada 14 ou 21 dias. As pacientes que

recebessem quimioterapia a cada 14 dias (dose densa) deveriam receber o G-CSF 300 mcg subcutâneo por 7 a 10 dias iniciando no segundo dia após a quimioterapia. Seguido ou não de paclitaxel semanal (inclusive em combinação com trastuzumabe, em pacientes com tumores Cerb-B2 positivos)

- FAC (5-FU, 500 mg/m² EV, doxorubicina, 50 mg/m² EV, ciclofosfamida, 500 mg/m²) EV, todos no D1, a cada 21 dias
- TC (ciclofosfamida, 600 mg/m² e docetaxel, 75 mg/m²) EV, todos no D1, a cada 21 dias com ou sem suporte de fator de crescimento
- TCH (docetaxel, 75 mg/m² EV, carboplatina, AUC 6 EV e trastuzumabe, 8 mg/kg EV (durante 90 min, como dose de ataque no primeiro ciclo e depois 6 mg/kg EV com cada ciclo), todos no D1, a cada 21 dias
- CMF EV simplificado (ciclofosfamida, 600 mg/m² EV, metotrexato, 40 mg/m² EV, 5-FU, 600 mg/m² EV), todos no D1, a cada 21 dias
- CMF EV clássico (ciclofosfamida, 600 mg/m² EV, metotrexato, 40 mg/m² EV, 5-FU, 600 mg/m² EV), todos no D1 e D8, a cada 28 dias

Todos os dados foram coletados durante os 4 primeiros ciclos de tratamento de qualquer um dos esquemas acima citados. A continuação do tratamento com taxano ou por mais de quatro ciclos ficou a critério do

investigador (para o CMF EV clássico, cada ciclo consistiu em D1 + D8 cada 28 dias).

As pacientes foram randomizadas 1:1 para administração de 200 mg de ferro IV com quimioterapia (grupo do ferro IV) ou somente quimioterapia (grupo controle). A randomização foi estratificada e feita por médico independente que não conhecia as pacientes. Os critérios de estratificação foram status menopausal, níveis séricos de ferritina maior ou menor do que 100 µg/L e esquema quimioterápico a ser utilizado (dose densa ou três semanas).

O ferro IV foi administrado na forma de sacarato de hidróxido férrico (nome comercial Noripurum®), dose única de 200 mg (2 ampolas), num total de 4 doses. Para as pacientes que receberam antraciclinas, o ferro IV foi administrado nas 24-48 horas seguintes a cada ciclo de quimioterapia; para os regimes sem antraciclinas, o ferro IV foi administrado no mesmo dia da quimioterapia. Este esquema de tratamento diferenciado foi adotado considerando-se a hipótese de aumento do risco de dano cardíaco em caso de administração do ferro IV no mesmo dia da doxorrubicina.

O hemograma completo foi repetido antes de cada ciclo e ao final do tratamento. A dosagem de ferro sérico, ferritina, SAT, capacidade de saturação de transferrina, e a fração imatura de reticulócitos foram repetidos ao final do estudo (4 ciclos).

Figura 1. Desenho do Estudo

3.3 Desfechos

3.3.1 Primário

Redução na porcentagem de pacientes que desenvolveram anemia (definida segundo os critérios da CTCAE versão 3.0) durante o tratamento com quimioterapia **neo ou** adjuvante. Os valores de referência para Hb foram baseados nos valores dos laboratórios credenciados.

3.3.2 Secundários

Redução na necessidade de transfusão sanguínea e uso de EPO.

Aumento na fração imatura de reticulócitos.

3.4 Análise Estatística

As pacientes foram divididas em dois grupos (Com Ferro e Sem Ferro).

Para cumprir os objetivos propostos no projeto, foram realizadas comparações entre os grupos em relação a cada uma das variáveis.

Para comparar os grupos em relação às variáveis qualitativas foi realizado o teste Qui-quadrado ou, quando necessário, o teste Exato de Fisher ou da Razão de verossimilhança e para comparar os grupos em relação às variáveis quantitativas foi realizado o teste t-student ou, quando necessário, o teste de Mann-Whitney.

Para comparar variáveis quantitativas no tempo e por grupo foi utilizado o modelo de análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, considerando os fatores tempo e grupo.

Foi considerado um nível de significância de 5% ($p\text{-valor} \leq 0,05$).

4. Resultados

O presente estudo foi conduzido entre maio de 2010 a setembro de 2015, em um único centro público de São Paulo (ICESP). Foram randomizadas 45 pacientes (com ferro 21 e controle 24). Uma paciente do grupo tratamento foi excluída. Esta realizou apenas o primeiro ciclo de quimioterapia adjuvante e saiu do protocolo por ter suspenso o esquema de tratamento (CMF) devido a toxicidade limitante – angina durante a infusão da quimioterapia. Uma paciente foi excluída do grupo controle devido a perda do seguimento. As características das pacientes foram similares entre os dois grupos. A idade mediana das pacientes foi de 50 anos, 53 anos no grupo com ferro e de 49 anos no grupo controle (GC). Em ambos os grupos, o estadiamento clínico II foi o mais frequente (56,8%), o esquema de quimioterapia que as pacientes receberam mais comumente foram os baseados em antraciclinas (61,9% das pacientes no grupo com ferro e 66,7% das pacientes do grupo controle) e grande parte das pacientes apresentava RE positivo (80%) e HER2 negativo (84,4%). Quanto aos status menopausal, no grupo tratamento 61,9% das mulheres estavam na pós-menopausa, enquanto no grupo controle, a maior parte das pacientes (58,3% eram pré-menopausadas (Tabelas 2-4).

Todos os parâmetros iniciais de hemoglobina, hematócrito, hemácias, funções hepática e renal, ferro sérico, saturação de transferrina (SAT), capacidade de saturação de transferrina, ácido fólico e vitamina B12, se encontravam dentro dos

valores normais de referência. Houve alteração (queda) da Hb inicial ($< 12\text{g/dL}$) em 70% das pacientes do grupo com ferro e em 82,6% nas pacientes sem ferro ($p=0,473$). O grupo que houve intervenção, apresentou a média de Hb inicial de 13,415 e, após C4 de 12,02. No grupo controle, a Hb inicial foi de 13,73 e após C4 de 12,08 (sem diferença estatística entre os grupos). No entanto, mesmo tendo ocorrendo a queda da Hb, o nível mais baixo registrado foi de 9,4 (grupo do ferro), não sendo necessária transfusão sanguínea ou AEE em nenhum dos casos. Além disso, não foi reportado diferenças entre os grupos quanto à presença de sintomas relatados pelas pacientes.

O evento adverso mais comumente observado foi náusea Graus I e II, 37% vs 39% e 37% vs 22%, nos grupos com ferro e sem ferro, respectivamente. Como não houve diferença estatística, este evento adverso pode estar relacionado diretamente ao esquema quimioterápico. Houve 11 casos de neutropenia Grau III e IV, sendo que 63,63% das pacientes receberam o esquema AC-T como tratamento. Em nenhuma das toxicidades relatadas houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 4). Três pacientes apresentaram reação infusional, duas delas estavam no braço controle (sem ferro) e receberam tratamento com esquema TC, tendo sido consideradas, portanto, relacionadas ao agente quimioterápico. A terceira paciente fazia parte do grupo do ferro, recebeu quimioterapia com CMF e relatou angina durante a infusão do 5-fluoruracil. O tratamento quimioterápico desta paciente foi descontinuado e a mesma foi excluída do estudo. Portanto, consideramos não ter havido reações infusionais relacionadas ao produto investigacional.

Embora a coleta de dado de QoL tenha sido parte do planejamento do estudo, ao longo do tempo, por dificuldades logísticas, mas também por termos estimado uma

baixa probabilidade de estes dados gerarem informações consistentes, especialmente em um estudo tão pequeno realizado em pacientes em tão boas condições clínicas, optou-se por não se continuar estas coletas. Dessa forma, os resultados não foram analisados.

As medidas de Hb se diferenciaram ao longo do tempo, independentemente do grupo, isto é, independentemente do grupo, a medida de Hb inicial é significativamente maior do que as medidas de Hb pós C1, pós C2, pós C3 e pós C4 e a medida de Hb pós C1 é significativamente maior do que as medidas de Hb pós C2, pós C3 e pós C4 (Tabelas 5 e 6; Figura 2).

Tabela 2. Características das Pacientes

		Grupo Fe IV	GC	Total	p
Idade	Mediana (min – max)	53 (28 – 79)	49 (23 – 71)	50 (23 – 79)	0.203#
Cenário de Tratamento	Neo-adjuvante (%)	4 (19)	10 (43.5)	14 (31.8)	0.157*
	Adjuvante (%)	17 (8)	13 (56.5)	30 (68.2)	
Esquema de Tratamento	Com antracíclico (%)	13 (61.9)	16 (66.7)	29 (64.4)	0.765**
	Sem antracíclico (%)	8 (38.1)	8 (33.3)	16 (35.6)	
Status Menopausal	Pós-menopausa	13 (61.9)	10 (41.7)	23 (51.1)	0.236**
	Pré-menopausa	8 (38.1)	14 (58.3)	22 (48.9)	
Status RE	Negativo	4 (19)	5 (20.8)	9 (20)	0.22*
	Positivo	17 (81)	19 (79.2)	36 (80)	
HER2	Negativo	16 (76.2)	22 (91.7)	38 (84.4)	0.225***
	Positivo	5 (23.8)	2 (8.3)	7 (15.6)	
Estadiamento Clínico	I	8	5	13	
	II	10	14	24	
	III	3	4	7	

Tabela 3. Estadiamento Clínico e Patológico (todas as pacientes)

Estadiamento	Clínico (n)	Patológico (n)
I	13	14
II	24	21
III	7	7
RPC	NA	2
Total	44	44

Abreviações: n – número de pacientes; RPC – resposta patológica completa; NA – não aplicável.

Tabela 4. Eventos Adversos

	Grau 1		Grau 2		Grau 3		Grau 4	
	N (%)							
Toxicidade	Fe IV	GC	Fe IV	GC	Fe IV	GC	Fe IV	GC
Neutropenia			1 (5%)		4(21%)	2 (9%)	2 (11%)	3 (13%)
Nausea	7(37%)	9 (39%)	7 (37%)	5 (22%)				
Vômito	4 (21%)	3 (13%)	2 (11%)	2 (9%)				
Astenia	6 (32%)	5 (22%)	2 (11%)	8 (35%)				
Mucosite	4 (21%)	9(39%)	2 (11%)	4 (17%)	1 (5%)			
Constipação			2 (11%)	1 (4%)		1 (4%)		
Alteração do paladar	1 (5%)							
Mialgia			3 (16%)	1 (4%)				
Neurotoxicidade	3 (16%)	3(13%)	1 (5%)	2 (9%)				
Dispepsia	1 (5%)			1 (4%)				
Cefaléia	2 (11%)		1 (5%)		1 (5%)			
Alopecia		1 (4%)	2 (11%)	2 (9%)	1 (5%)	2 (9%)		
Diarréia	1 (5%)	1 (4%)	1 (5%)	2 (9%)				
Alteração ungueal	1 (5%)							
Anorexia		2 (9%)	1 (5%)					
Alteração visual						3 (13%)		
Alteração dos transaminases		1 (4%)						
epífora		2 (9%)						

Tabela 5. Variação da Hb ao longo dos ciclos, por grupo

		Grupo Fe IV	GC
Hb inicial	Média	13.46	13.69
	DP	12 - 15	12.8 – 15.1
Hb após C1	Média	12.78	12.82
	DP	11.2 – 14.5	11.3 – 14
Hb após C2	Média	12.27	12.44
	DP	11.1 – 13.6	11.3 – 13.6
Hb após C3	Média	12	12.12
	DP	10.4 – 14.7	10.7 – 13.9
Hb após C4	Média	12.02	12.08
	DP	9.4 – 14.3	10.2 – 13.7

Tabela 6. Hb inicial e após C4 para todas as pacientes

Hb inicial	13.58	
Hb após C4	12.05	p-value = 0.059
Total (n)	43

Figura 2A

Figura 2B

Figura 2. Comparação das medidas de Hb somente por grupo (Figura 2A), e por grupo ao longo do tempo 2B)

5. Discussão

A anemia em paciente com câncer está associada a baixo performance-status, diminuição na QoL, limitação na dose de QT e pode afetar a sobrevida(3, 61). O manejo da anemia depende de sua gravidade. As opções terapêuticas incluem transfusão sanguínea, administração de AEE, suplementação com ferro VO ou IV, ou, a combinação de terapias.

Um importante estudo publicado por Zhu W. e Xu B., correlacionou a anemia pré-tratamento com RPC e sobrevida em pacientes com câncer de mama recebendo quimioterapia neoadjuvante. Um total de 655 pacientes que foram para tratamento neoadjuvante foram subdivididas no grupo anêmicas ($Hb < 12g/dL$) e não anêmicas ($Hb \geq 12g/dL$). As comparações quanto a RPC, sobrevida livre de recorrência (SLR), SG e sobrevida câncer específica foram feitas entre estes dois grupos. Conclui-se que a anemia pré-tratamento estava relacionada com piores respostas patológicas a QT neoadjuvante, assim como a piores desfechos de sobrevida(8). Estes achados reforçam dados prévios que sugerem que a anemia pode ser preditiva de piores desfechos de tratamento em câncer de mama(62).

O ferro IV é uma estratégia promissora. Foi relatado ser um tratamento eficaz para a anemia de doenças crônicas, como doença renal e câncer(52, 63). Hipotetiza-se que o carregamento direto de ferro, pode superar a dificuldade de absorção de ferro e a reciclagem de ferro induzida pela hepcidina. Ensaios controlados aleatórios compararam a eficácia de ferro VO e IV em pacientes com câncer e anêmicos que

receberam AEE. O ferro IV foi mais eficaz do que o ferro VO na melhora da resposta eritropoiética(64). No entanto, há estudos limitados de ferro IV sem AEE em pacientes com câncer e anemia.

O presente estudo, do nosso conhecimento, é inédito na literatura, pois avaliou o uso do ferro IV em pacientes com câncer de mama não metastático, sem anemia, como tentativa de prevenir a queda da hemoglobina. Dessa forma, com a escolha de uma população tão seleta, acreditamos ter limitado o potencial efeito confundidor de outros fatores tão comuns em pacientes oncológicos, como performance status ruim, comorbidades, e entender de maneira mais pura o papel do ferro IV na prevenção especificamente da AAQ e/ou AAC.

Mais de uma década se passou desde que Auerbach et al (47) apresentaram o primeiro estudo demonstrando a sinergia do ferro IV com os AEE para corrigir a anemia em pacientes que receberam quimioterapia para doença maligna. Após esta publicação, onze outros ensaios prospectivos randomizados, que coletivamente incluíram mais de 1500 pacientes com AAQ produziram resultados semelhantes(49-52, 54, 55, 65-69). Os eventos adversos associados com as preparações de ferro IV utilizadas nesses ensaios foram incomuns e os eventos graves foram raros.

No entanto, apesar da aparente relação risco / benefício favorável para o uso do ferro IV na maioria dos pacientes com AAQ/ AAC, a versão mais atualizada da *ASCO/ASH Clinical Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients With Cancer*, publicada no final de 2010, afirma que "não existem provas suficientes para considerar o uso de ferro intravenoso como padrão de cuidados"(23). O NCCN, ao contrário, recomenda a consideração de ferro IV com AEE quando há indício de "deficiência funcional de ferro ", um estado em que os estoques totais de

ferro estão normais ou elevados, mas o ferro biodisponível é inadequado para manter a eritropoiese. Embora várias definições de deficiência funcional de ferro serem propostas, esta é classificada pelo NCCN quando o nível sérico de ferritina está entre 30 e 800 ng/mL e a SAT está entre 20% e 50%. O NCCN afirma que, nessas circunstâncias, “o ferro IV tem eficácia superior e deve ser considerado para suplementação. O ferro oral tem sido mais comumente utilizado, mas é menos eficaz”(46). Por outro lado, a ESMO considera o uso de ferro IV em conjunto com AEE como prática clínica com nível I de evidência, no entanto, não sugere níveis específicos de ferritina ou SAT para início de tratamento(45).

O uso dos AEE na AAC tornou-se de especial interesse e preocupação após 8 estudos controlados mostrarem resultados desfavoráveis em pacientes com câncer tratados com AEE em comparação com os controles não expostos à estas medicações. Quatro destes estudos tinham como alvo níveis de Hb ≥ 13 , e a outra metade objetivou níveis de Hb ≥ 12 g /dL, que são alvos maiores do que os existentes nas recomendações existentes. Uma meta-análise de 13.933 pacientes com AAC incluindo 53 estudos com o uso de AEE(33) mostrou aumento da mortalidade e progressão da doença com o AEE durante o período de estudo, mas nenhuma diferença com significância estatística na sobrevida global (SG) no último acompanhamento disponível com AEE em comparação com os controles. Em contraponto, uma meta-análise de estudos prospectivos randomizados em câncer de pulmão avançado(70) e dois grandes ensaios prospectivos randomizados de quimioterapia adjuvante dose-densa para câncer de mama com um alvo de Hb de 12,0 a 13,0 g /dL não mostraram aumento na mortalidade ou progressão da doença(71, 72). No entanto, as indicações de bula e as diretrizes clínicas atuais sobre

o uso de AEE são mais conservadoras do que as de uma década atrás, e recomenda-se evitar estas medicações quando o objetivo é a cura. Considerar atraso da terapia até quando nível de Hb for inferior a 10 g/dL e a cessação da terapia quando Hb for maior do que esse nível.

O primeiro estudo prospectivo demonstrando o efeito sinérgico do ferro IV com os AEE na AAQ foi apresentado na reunião anual da ASH em dezembro de 2002 e publicado no *Journal of Clinical Oncology* em 2004(47). Houve inúmeras críticas quanto aos critérios de elegibilidade para este estudo, visto que os pacientes que não tinham apenas deficiência funcional de ferro, como também os que tinham uma verdadeira deficiência do ferro corporal também foram tratados. Os critérios para inclusão foram um nível de ferritina sérica inferior a 200 ng/mL ou inferior a 300 ng/mL, com SAT < 19%. Não obstante, o nível médio de ferritina sérica entre os 4 braços do estudo foi superior a 200 ng/mL. Os pacientes obrigatoriamente estavam em vigência de tratamento quimioterápico e anêmicos. Foram randomizados para receber 40.000 UI/semana de epoetina alfa SC com ou sem ferro oral, ou com ferro IV. Os resultados deste ensaio prospectivo, randomizado e multicêntrico de 157 pacientes revelou um incremento dos níveis de Hb três vezes superior com o ferro IV associado a AEE versus AEE sozinho versus AEE com ferro oral. O método de administração de ferro IV, através de infusão de dose total ou infusões múltiplas, não fez diferença na taxa de resposta.

Para contrapor as críticas do estudo anteriormente citado, Henry et al(48) realizaram uma avaliação prospectiva com critérios de elegibilidade mais restritivos. Foram randomizados 187 pacientes com AAQ, com nível de ferritina sérica maior do que 100 ng /mL e uma SAT superior a 15%. Em consonância com o estudo anterior,

a epoetina alfa foi administrada na dose de 40.000 UI/semana SC, quer isolada ou com 125 mg de gluconato férrico IV semanalmente por 8 semanas ou com sulfato ferroso oral 3 vezes ao dia(73). Na análise de eficácia, o aumento médio de Hb foi de 2,4 g/dL para aqueles que receberam ferro IV em comparação com 1,6 g/dL com ferro oral e 1,5 g/dL sem ferro. Esses resultados, com uma adesão relatada de 93,3% ao ferro oral, corroboram as primeiras conclusões publicadas que o ferro IV e não o ferro oral é necessário para otimizar as respostas aos AEE ($p=0,0099$ para o gluconato férrico versus ferro oral e $p= 0,0029$ para gluconato férrico versus sem ferro).

Apesar das evidências desses dois ensaios clínicos prospectivos e randomizados, alguns especialistas em eritropoiese ainda acreditavam que uma grande porcentagem daqueles que receberam ferro nesses estudos eram realmente deficientes em ferro, em vez de funcionalmente deficientes. Assim, estudos adicionais com critérios de inclusão mais rigorosos foram concebidos para abordar esta preocupação.

Hedenus et al(49) randomizaram 67 pacientes com anemia e história de doença linfoproliferativa, sem vigência de quimioterapia, para receberem apenas EPO beta ou 100 mg de sacarato férrico semanalmente. Se a hiporresponsividade à terapia fosse observada (definida como uma falha em demonstrar um incremento de Hb > 1 g/dL após 4 semanas), a dose de EPO era dobrada de 30.000 UI para 60.000 UI. Único entre os estudos até o presente, uma mancha positiva de hemossiderina (mancha de ferro após reação com azul da Prússia de uma amostra de aspiração de medula), o qual é a definição de padrão-ouro de repleção de ferro, no prazo de 1 mês a contar da matrícula do teste, foi critério para participar do ensaio clínico. Nenhuma diferença basal nos parâmetros de ferro foi presente entre os dois grupos. Uma

diferença estatisticamente significativa no incremento nos níveis de Hb foi observado no grupo do ferro IV em comparação com o grupo sem ferro, e nenhuma diferença em eventos adversos foi vista entre os braços. Pedrazzoli et al(51), prospectivamente, avaliaram 149 pacientes em quimioterapia para neoplasias de pulmão, ginecológicas, mamárias e colorretal, tratados em 33 instituições diferentes. O critério de elegibilidade incluiu um nível sérico de ferritina superior a 100 ng/mL e SAT superior a 20%, e aqueles com ferritina com níveis superiores a 800 ng/mL ou SAT maiores que 40% foram excluídos. Os pacientes foram randomizados para DA isolada ou com 125 mg de gluconato férrico IV, semanalmente. Aumento estatisticamente significativo de níveis de Hb e menor necessidade de escalonamento de doses foram observados no grupo de ferro IV em comparação com o grupo que não recebeu ferro, e os autores concluíram que, naqueles com AAQ e sem deficiência de ferro, o ferro IV contrapôs a falha da DA. Uma observação interessante deste estudo italiano foi que os não respondedores após 4 semanas de tratamento no braço DA / ferro IV estavam mais propensos a responder ao escalonamento de dose da DA (68,2% vs 32,0%; $p=0.0199$).

Na mesma edição do *Journal of Clinical Oncology* em que o estudo de Pedrazzoli et al(51) foi publicado, Bastit et al(50) apresentaram o primeiro estudo prospectivo da sinergia do ferro IV com os AEE com poder para demonstrar diferença nas transfusões de glóbulos vermelhos na AAQ. Os pesquisadores randomizaram 396 pacientes com malignidades não mieloproliferativas para receber DA isolada ou com ferro IV administrado como 200 mg de sacarato férrico ou gluconato ferroso a cada 3 semanas. A deficiência absoluta de ferro (ferritina <10 ng/mL e SAT <15%) e sobrecarga de ferro (ferritina > 800 ng/mL) foram critérios de exclusão. Apoiando a

evidência previamente publicada, o braço DA / ferro IV foi associado a um aumento da resposta hematopoiética. Além disso, primeiramente reportado neste teste, houve redução estatisticamente significativa nas transfusões de glóbulos vermelhos (9 vs 20; $p=0,005$). Considerando o custo de transfusões e AEE no momento da publicação, o uso rotineiro de ferro IV economizou mais de 1300 dólares por paciente por um período de 12 semanas.

Apesar das evidências publicadas que apoiam a segurança, eficácia e facilidade de administração de ferro IV quando no contexto do tratamento da AAQ/AAC, há preocupações quanto aos eventos tardios. Alguns pesquisadores têm considerado que o ferro IV pode apresentar toxicidade a longo prazo, semelhante à observada em pacientes com doenças hereditárias como hemocromatose, com liberação de radicais-livres, induzindo dano do DNA pela química de Fenton. Embora nenhum dos estudos de ferro IV revisados anteriormente tivessem como desfecho primário eventos oncológicos a longo prazo, análises *post hoc* demonstraram não haver diferença na taxa de resposta(47) ou nos desfechos oncológicos(48). Na reunião anual da ASH de 2008, Beguin et al(66) compartilharam a análise de 127 pacientes com doenças linfoproliferativas que foram submetidos a transplantes autólogo de medula óssea e mantiveram-se anêmicos. Os pacientes foram randomizados para AEE isolado ou em associação com ferro IV. Consistente com as outras evidências publicadas, houve melhora na resposta da Hb, assim como uma redução de 50% na necessidade de transfusão, no grupo AEE/ferro IV. No entanto, ao contrário de outros estudos, os pesquisadores seguiram os pacientes por mais 5 anos e não notaram diferenças em sobrevida ou aumento da recaída no grupo tratado

com ferro intravenoso. Apesar deste ser um dos menores estudos que avaliou os pacientes com ferro IV, foi o que acompanhou os pacientes por mais longo período.

O único estudo prospectivo que não evidenciou um benefício estatisticamente significativo da sinergia do ferro IV com os AEE foi apresentado na ASH 2009 e publicado no *Journal of Clinical Oncology* em 2011(74). Este foi um estudo da *Mayo Clinic Cancer Research Consortium*, com 502 pacientes com AAQ que foram randomizados para DA com gluconato ferroso IV, sulfato ferroso oral, ou placebo oral. O placebo oral foi incluído para comparar o perfil de eventos adversos da suplementação oral de ferro, com o ferro IV e sem ferro. No início do estudo não foram observadas diferenças em parâmetros de Hb ou ferro. Único para todos os outros estudos, os níveis de hepcidina foram medidos no pré-tratamento e no pós-tratamento. Depois de um período de 16 semanas do estudo, não foram observadas diferenças em Hb ou resposta hematopoética, dose de DA ou nos parâmetros de QoL entre aqueles que receberam ferro IV em comparação com os outros grupos. Apesar de pequeno, houve um aumento estatisticamente significativo de reações menores no braço que utilizou ferro IV, porém pode ter sido em decorrência da pré-medicação com difenidramina, a critério do investigador, aplicada antes da infusão do ferro.

Os investigadores, em uma análise pré-planejada, estratificaram o braço com intenção de tratar do grupo do ferro IV para aqueles que receberam pelo menos 80% da dose planejada versus aqueles que receberam menos e criaram uma segunda estratificação baseada nos níveis sanguíneos de hepcidina de pré-tratamento(69). Consistente com todos os outros estudos, a resposta hemotopoética alcançada foi de 80% dentre os pacientes do grupo de ferro IV que realmente receberam a maior parte ou a totalidade da dose pré-planejada, comparada com 56% daqueles que não

receberam ferro IV. O ferro oral não adicionou à DA isolada. Uma nova descoberta a partir deste estudo foi que valores baixos de hepcidina pré-tratamento foram associados a uma resposta eritropoiética de 92% a 95%, em comparação com 69% entre os pacientes com altos níveis de hepcidina pré-tratamento. Além disso, aqueles com baixos níveis de hepcidina que receberam ferro IV não necessitaram de transfusão sanguínea, a qual foi necessária em todos os outros grupos.

A administração intravenosa de ferro também pode ter um salutar efeito sobre a incidência de tromboembolismo venoso, um efeito adverso altamente significativo observado rotineiramente com AEE. Duas publicações observaram que a trombocitose associada a terapia com AEE é modulada pelo fornecimento de ferro. Loo e Beguin(75) notaram uma redução estatisticamente significativa na contagem de plaquetas em ratos que receberam ferro IV com AEE quando comparado com apenas AEE, e concluíram que o efeito da eritropoetina humana recombinante na contagem de plaquetas é fortemente modulado pela adequação de fornecimento de ferro. Mais recentemente, em uma análise exploratória *post hoc* de seu estudo prospectivo mostrando a sinergia de gluconato férrico com AEE em pacientes repletos de ferro com a AAQ, Henry et al(65) notaram redução na contagem de plaquetas e de eventos tromboembólicos venosos no grupo tratado com ferro intravenoso. No presente estudo, apesar de pequena amostragem, uma paciente (5%) apresentou trombocitopenia no grupo do ferro.

Duas meta-análises examinando o papel do ferro IV como parte da questão da AAQ foram publicados. Em 2012, Petrelli et al(76) realizaram uma meta-análise de 1606 pacientes incluídos em 8 ensaios clínicos. Avaliaram o uso do ferro IV em conjunto com AEE. Foi reportado um risco relativo (RR) de resposta hematopoética

(definida como um aumento no nível de Hb ≥ 2 g/dL ou aumento da Hb > 12 g/dL) de 1,29 ($p=0,0001$) com ferro IV e 1,04 ($p= 0,59$) para ferro oral, em comparação com o grupo sem ferro. A taxa de transfusão foi reduzida com ferro IV versus sem ferro (RR 0,77; $p=0,02$), mas não com ferro oral (RR 0,68; $p=0,08$). O tempo para atingir resposta hematopoiética foi um mês mais curto no braço de ferro IV e não houve aumento de toxicidade com a suplementação de ferro através de qualquer uma das vias. Os investigadores concluíram que, em geral, o ferro IV reduz o risco de transfusões em 23% e aumenta a chance de resposta hematopoiética em 29% quando comparado com AEE sozinhos. Por outro lado, observou-se que o ferro oral não aumentou a resposta hematopoiética ou reduziu a taxa de transfusão.

Na segunda meta-análise, Gafter-Gvili et al(53) observaram que as diretrizes atuais não são conclusivas em relação ao emprego do ferro IV no tratamento da AAQ. Esta meta-análise envolveu 1681 pacientes incluídos em 11 estudos, a maioria dos quais examinou a adição de ferro IV aos AEE (1562 pacientes, 92,9%), mas estudos sem o uso de AEE também estavam incluídos. Em consonância com outros relatos, os investigadores concluíram que o ferro IV aumentou significativamente a resposta hematopoiética (RR 1,28; IC 95% 1,125-1,45) e reduziu as transfusões tanto em ensaios com AEE (RR 0,76; IC 95%, 0,61-0,95) quanto naqueles sem AEE (RR 0,52; IC 95%, 0,34-0,80). A nova descoberta nesta análise foi que o aumento da resposta hematopoiética foi correlacionado com a dose cumulativa de ferro intravenoso, independentemente do nível basal do ferro, apoiando as conclusões dos estudos prospectivos. Além disso, no braço de ferro IV, foi visto um aumento significativo no número de pacientes que apresentaram melhora nas escalas de QoL para câncer (RR 1,25; IC 95%, 1,05 - 1,49). Outro importante achado foi nenhuma diferença observada

na ocorrência de eventos TE (RR, 1,03; IC 95%, 0,59 - 1,80). Não houve diferença de mortalidade ou de eventos adversos observados.

Em alguns estudos, o uso de AEE está relacionado a piores desfechos oncológicos e de sobrevida em pacientes com câncer(26, 28, 29, 33, 77-79). O estudo BEST(80) foi desenhado para avaliar sobrevida em 12 meses com a administração de EPO para prevenir anemia (Hb alvo 12-14 g/dL) em mulheres com câncer de mama metastático e foi concluído prematuramente. Este estudo demonstrou uma alta taxa de mortalidade nos 4 meses e uma alta incidência de evento TE fatal quando comparado ao placebo.

O estudo BRAVE avaliou se o uso de EPO beta teria impacto positivo na sobrevida de pacientes com nível inicial de Hb < 12,9 g/dL e em tratamento com quimioterapia para câncer de mama metastático. Nenhuma diferença foi detectada em SG (HR 1,07; IC 95%, 0,87 - 1,33) ou SLP (HR 1,07; IC 95%, 0,89 - 1,30) após 18 meses de acompanhamento(81). A diferença nos valores médios de Hb durante a fase de tratamento deste estudo foi inferior a 1 g/dL, o que é substancialmente menor do que em estudos previamente relatados(71, 81, 82). Ambos os grupos de tratamento mostraram uma tendência ascendente nos níveis de Hb, que pode ser parcialmente atribuído ao uso generalizado de suplementação de ferro, especialmente no grupo *best support of care* (BSC). As transfusões foram significativamente reduzidas no grupo EPO (5,8%) versus o grupo BSC (11,4%). Notou-se que as transfusões foram realizadas em menor incidência em ambos os grupos em comparação com as observadas em outros estudos de câncer de mama metastáticos (*Erythropoiesis-stimulating agents* (ESA) vs placebo: BEST, 10% vs 14%; BRAVE, 17% vs 28%)(80, 81). Além disso, a frequência geral de eventos TE também foi baixa em comparação

com outros estudos de AEE em câncer de mama(71, 80-82), embora significativamente maior no EPO (2,8%) em relação ao BSC (1,4%).

Em 2016, foi publicado um estudo de não inferioridade para avaliar o uso de EPO SC 40.000 UI/semana versus BSC em mulheres em quimioterapia para câncer de mama metastático e $Hb \leq 11$ g/dL(28). Foram randomizadas 2098 pacientes e o desfecho primário, SLP, foi idêntico em ambos os grupos (7,4 meses; HR 1,089; 95% IC 0,988 – 1,2). A necessidade de transfusão sanguínea foi de 5,8% versus 11,4% ($p < 0,001$) e os eventos trombóticos ocorreram em 2,8% versus 1,4% ($p = 0,038$), no grupo EPO e BSC, respectivamente. Os resultados deste estudo não sugerem nenhum novo sinal de segurança associado ao tratamento com a EPO e são consistentes com o conhecido risco de segurança para os pacientes. À luz dos resultados deste estudo, os autores sugerem que a transfusão de sangue deve ser a abordagem preferida para a gestão de anemia durante a quimioterapia de primeira ou segunda linha para câncer de mama metastático.

Dois estudos avaliaram a administração de ferro IV sem a associação com AEE em pacientes com neoplasias ginecológicas em tratamento com quimiorradioterapia, à base de platina. No primeiro, Kim et al(55) randomizaram 75 pacientes para receberem ferro IV ou nenhum tratamento e foi observada uma redução da taxa de transfusão sanguínea de 24% naqueles do braço do ferro IV em comparação ao grupo controle. No segundo, Dangsuwan e Manchana(54) selecionaram pacientes previamente transfundidos para receberem ferro oral ou IV, novamente sem AEE. Consistente com os resultados do primeiro estudo, foi visto um decremento das transfusões sanguíneas de 63,6% para 22,7% no grupo do ferro IV. O fato de haver redução na necessidade de transfusão sanguínea nestes dois ensaios apóia o uso de

ferro IV para AAQ, mesmo sem AEE. Estes resultados foram corroborados pela publicação de Steinmetz et al(67) usando a nova preparação carboximetilose férrica. Embora a administração aprovada pela FDA para esta formulação seja de 750 mg administrada por mais de 15 minutos, os investigadores deste estudo utilizaram a dose mediana de 1000mg. Observaram um aumento substancial da Hb e a estabilização para a faixa de 11 a 12 g/dL sem a necessidade de AEE. Além disso, apoiando os resultados dos outros pesquisadores, esses benefícios ocorreram independentemente dos parâmetros iniciais de ferro, sejam repletos de ferro, deficiente em ferro ou na zona em que a deficiência de ferro funcional seja possível, mas uma verdadeira deficiência improvável.

Atualmente, dois ensaios clínicos randomizados avaliaram o uso do ferro IV sem o uso de AEE. O primeiro estudo, fase III (NCT 01101399), avaliou o uso da carboximaltose férrica em pacientes com neoplasias linfoides. Foram recrutados 19 indivíduos para receber 1.000 mg de ferro IV administrados no mesmo dia ou 24 horas antes ou após o tratamento quimioterápico. O objetivo primário foi de avaliar a eficácia da carboximaltose férrica na correção dos níveis de Hb em indivíduos anêmicos com neoplasias linfoides, em tratamento quimioterápico. Os objetivos secundários descreveram a segurança e a tolerância desta medicação e o efeito do tratamento nas variáveis do estado de ferro em indivíduos que sofrem de malignidades linfoides e aguardamos resultados deste ensaio. O segundo estudo, *The Profound Trial*(57), já teve seus dados publicados. O principal objetivo foi demonstrar se o isomaltosídeo de ferro IV não seria inferior ao sulfato ferroso oral em sua capacidade de aumentar a concentração de Hb em pacientes anêmicos que receberam QT antineoplásica sem o uso concomitante de AEE. Este foi um estudo prospectivo, comparativo, aberto,

randomizado, de não inferioridade, multicêntrico que envolveu oito visitas de pacientes durante um período de 24 semanas. Dos 350 pacientes randomizados, 300 (86%) completaram as primeiras 4 semanas, 249 (71%) completaram 12 semanas e 203 (58%) completaram o estudo até a semana 24. Este estudo demonstrou aumentos sustentáveis na concentração de Hb ao longo do tempo com ferro IV e ferro oral, porém o ferro IV foi melhor tolerado que o ferro oral e a fadiga foi significativamente diminuída com o ferro IV.

Diante de dados tão convincentes, é razoável explorar motivos de resistência para incorporar o ferro IV como padrão no paradigma do tratamento da AAQ/AAC. Assim como nas pacientes grávidas, com sangramento uterino intenso, com telangiectasias hemorrágicas hereditárias, com doença inflamatória intestinal ou com má absorção grave, em que a infusão de ferro IV simplifica consideravelmente os cuidados, nas pacientes oncológicas com AAQ, esta estratégia poderia ser mais facilmente empregada devido as frequentes visitas destas aos centros de infusão durante a quimioterapia. Preocupações sobre segurança, e não conveniência, é provavelmente a principal responsável pela não utilização de uma modalidade que demonstrou ser segura e eficaz. Dentre mais de 2000 pacientes nos 12 ensaios relatados, apenas um evento adverso foi observado em 1 dos 2 pacientes que receberam *high molecular weight iron dextran* (HMW ID) durante um curto período em 1997, quando o *light molecular weight iron dextran* (LMW ID) não estava disponível(47). As outras formulações estão associadas a eventos adversos extremamente raros, em todas as comparações diretas e intra-institucionais. Nas análises retrospectivas nenhuma diferença significativa na eficácia ou na segurança foi observada.

Como primeiro estudo desenhado para avaliação do uso do ferro IV em pacientes sem anemia em tratamento com quimioterapia neo ou adjuvante, não encontramos amparo na literatura que sugerisse o melhor esquema de administração do ferro IV. Poucos estudos do uso isolado de ferro IV em pacientes anêmicas, utilizaram doses semanais desta medicação, aventando o questionamento se o esquema proposto neste estudo possa não ter sido capaz de sobrepor alguma deficiência funcional do ferro. Outro limitante foi devido as condições socioeconômicas da população analisada, visto que muitas pacientes declinaram da participação no estudo por residirem muito longe do hospital, e, por vezes, em outros municípios. Isso provavelmente levou a um aumento progressivo de pacientes participantes recebendo quimioterapia não baseada em antracíclicos (que podia ser administrada no mesmo dia da quimioterapia). À luz dos conhecimentos atuais, poderíamos ter estratificado a população conforme o nível sérico da hepcidina, mas, na época que o estudo foi concebido, estes dados não estavam tão claros, e a dosagem deste marcador talvez não fosse viável sem uma fonte de financiamento específica. No entanto, apesar da queda gradual da Hb após cada ciclo de tratamento quimioterápico, apenas uma paciente evoluiu após C4 de quimioterapia com anemia moderada. Assim, a anemia na população estudada não foi um sinal que levou a interrupção prematura do tratamento, nem a piora dos sintomas. A escolha de pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico neo ou adjuvante foi acertada no sentido de excluir fatores de confusão (outras causas de anemia que não a quimioterapia), mas, ao mesmo tempo, resultou numa baixa taxa de eventos (desenvolvimento de anemia) em ambos os braços, o que pode em parte explicar a ausência de redução

estatisticamente significativa de anemia com o uso de ferro IV. Um exemplo extremo disso é o fato de nenhuma paciente no estudo ter necessitado transfusão de concentrado de hemácias ou uso de AEE. Outras razões que podem ter contribuído para o estudo não ter atingido seu desfecho incluem o esquema / dosagem de ferro IV empregada, ausência de seleção de pacientes baseada em níveis séricos de hepcidina e estratificação de pacientes exclusivamente no cenário neoadjuvante (no qual podemos ter anemia relacionada a doença)(8, 83). No entanto, nosso estudo mostrou uma tendência a menor desenvolvimento de anemia no braço experimental, visto que a queda da Hb foi numericamente inferior no grupo intervenção (sem diferença estatística). Cabe ressaltar que esta observação merece maior investigação clínica, talvez numa outra população oncológica que acumule mais eventos para análise, ou eventualmente num estudo de maior porte.

De maneira geral, o tratamento com ferro IV não apresentou eventos adversos significativos quando comparado ao grupo controle, especialmente no que diz respeito a efeitos adversos de grau 3 ou 4, que foram raros nos dois grupos.

6. Conclusão

Apesar do estudo não ter demonstrado diferença estatisticamente significativa no grupo de pacientes tratadas com ferro IV, como tentativa de prevenir a queda da Hb durante os quatro primeiros ciclos de tratamento quimioterápico neo ou adjuvante para câncer de mama, quando comparado ao grupo controle, o uso desta estratégia de tratamento não deve ser abandonada e sim reavaliada sobre a melhor forma de administração, possivelmente em outra população e/ou em estudos de maior porte. O ferro IV foi bem tolerado, não apresentando efeitos adversos com significância estatística.

7. Recursos

Todo o tratamento quimioterápico proposto pelo médico assistente, assim como todos os procedimentos para a avaliação de evolução da doença da paciente, foi de responsabilidade da instituição. Foram incluídos no estudo sem custos adicionais o ferro intravenoso e os seguintes exames laboratoriais: níveis séricos de ferro, ferritina, capacidade de saturação de transferrina, ácido fólico, vitamina B12 e a fração imatura de reticulócitos. Não houve nenhuma remuneração para a participação no estudo. O Noripurum® foi fornecido pela Takeda.

8. Anexos

Anexo A – Aprovação do projeto

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 16/09/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0543/09**, intitulado: "**O PAPEL DO FERRO ENDOVENOSO NA PREVENÇÃO DE ANEMIA EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA EM QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE COM ANTRACÍCLICOS**" apresentado pelo Departamento de **RADIOLOGIA E RADIOTERAPIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Paulo Marcelo Gehm Hoff**

Pesquisador (a) Executante: **Dra. Aknar Freire de Carvalho Calabrich**

CAPPesq, 16 de Setembro de 2009

PROF. DR. CLAUDIO LEONE
Vice-Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

hf

Anexo A – Aprovação do projeto

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 20 de Maio de 2015, **TOMOU CIÊNCIA do(s) documento(s)** abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº 0543/09, intitulado: “O papel do ferro endovenoso na prevenção de anemia em mulheres com câncer de mama em quimioterapia adjuvante com antracíclicos” apresentado pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

•MM 1416/14 - Mudança de Investigador para Dr. Max Senna Mano, cuja PI Executante é Maria Cristina Figueroa Magalhães

Pesquisador (a) Responsável: **Paulo Marcelo Gehm Hoff**

CEP-FMUSP, 21 de Maio de 2015

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo B Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:d.....m.....a.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD: (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:d.....m.....a.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD: (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

O papel do ferro endovenoso na prevenção de anemia em mulheres com câncer de mama em quimioterapia (neo)adjuvante

PESQUISADOR: Paulo Marcelo Gehm Hoff CARGO/FUNÇÃO: Médico.....

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 103.339

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 ANOS

Emenda 04-fev-2010

Paulo Marcelo Gehm Hoff

Desenho do estudo e objetivos:

Você está sendo convidada a participar deste projeto de pesquisa, que irá avaliar se o uso de suplementação de ferro administrado no braço (veia) pode evitar as alterações sanguíneas que ocorrem durante o tratamento com quimioterapia. O ferro é um componente importante para a formação e produção de seu sangue (glóbulos vermelhos). A quimioterapia afeta o local de produção do sangue (medula óssea) aonde o ferro é utilizado para produção dos glóbulos vermelhos. Por isto uma grande parcela de pessoas acaba desenvolvendo uma doença chamada anemia (quando os níveis de hemoglobina diminuem). O objetivo é avaliar se o ferro administrado por veia pode aumentar a capacidade de produção de hemácias, evitando assim o desenvolvimento de anemia.

Autonomia:

- A sua participação é voluntária
- Se você não quiser participar, isto não afetará os seus cuidados médicos a que tem direito.
- Você deve ler cuidadosamente as informações a seguir. No caso de dúvida, pergunte ao médico do estudo.
- Você deve manter uma via assinada deste formulário com você.
- Você não deve assinar este formulário se tiver dúvidas.
- Se você fizer parte deste estudo, não poderá participar de outros estudos clínicos no mesmo período.

Objetivo do estudo:

A anemia é bastante freqüente em pacientes que estão fazendo tratamento com quimioterapia. Estamos estudando se a administração de ferro na veia pode reduzir o número de pacientes que desenvolvem anemia. Iremos avaliar um total de 104 pacientes. Metade delas irá receber ferro na veia no mesmo dia ou no dia seguinte da aplicação da quimioterapia, a depender do esquema de tratamento que esteja sendo administrado, num total de quatro doses. Exames de sangue serão colhidos antes e durante o tratamento.

Descrição e relação dos procedimentos a serem realizados durante o estudo:

Todas as pacientes serão avaliadas até 7 dias antes do tratamento. Serão avaliadas suas características e o tratamento quimioterápico que você irá

Emenda 04-fev-2010

receber (consulta médica). Coletas de sangue (veia) iniciais serão feitas para avaliar a sua saúde. Serão feitos vários exames (hemograma completo, exames para avaliar a função hepática, função renal, níveis de ferro no sangue, ferritina, saturação de transferrina, capacidade de saturação de transferrina, dosagem sérica de ácido fólico, dosagem sérica de vitamina B12 e fração imatura de reticulócitos). Estes exames também serão realizados ao final do tratamento. Estes exames avaliam sua saúde e como estão as condições de ferro no seu corpo. .

As pacientes serão sorteadas para receberem 200 mg de ferro na veia no mesmo dia ou 24-48 horas após a quimioterapia (grupo do ferro endovenoso) ou somente quimioterapia (grupo controle). O ferro será administrado na veia (veia periférica) na forma líquida (solução de sacarato de hidróxido férrico, nome comercial Noripurum®) em dose única (200 mg - 2 ampolas), veia no mesmo dia ou de um a dois dias (24-48 horas) após a quimioterapia. Serão aplicadas 4 doses no total. Serão feitas coletas de sangue para verificar se existe anemia (níveis de hemoglobina (e se existir anemia, o seu grau). Eles serão repetidos antes de cada administração da quimioterapia e ao final do tratamento.

As pacientes serão divididas em grupos de acordo com a condição menopausal (se pré ou pós menopausa), os valores de ferritina no sangue (maior ou menor do que 100 µg/L) e quimioterapia que vais ser utilizada.

Riscos e desconfortos esperados

A coleta de exames antes de cada aplicação de quimioterapia é necessária mesmo que você não faça parte do estudo, então os exames necessários não farão com que você faça coletas de sangue adicionais. Entretanto, se você for escolhida para receber o tratamento com ferro, a depender da quimioterapia que esteja recebendo, será necessário que retorne de um a dois dias (24-48 horas) após a aplicação de quimioterapia para então receber o ferro via veia periférica. O ferro aplicado na veia (endovenoso) já é muito utilizado na medicina com mínimos riscos durante a administração.

A depender da sua quimioterapia, será necessário vir após 24-48 horas para receber ferro endovenoso e para isto é necessário uma nova punção venosa. De 0,5-1,5% das pacientes, podem apresentar pequenas reações durante a infusão tais como tremores, alteração do paladar, febre, calor e dor no local da infusão que são facilmente controladas com a suspensão da medicação e utilização de sintomáticos. Reações alérgicas mais graves que consistem em queda da pressão arterial, urticária

Garantia de acesso

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Paulo Marcelo Gehm Hoff e que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Arnaldo, 251 - CEP: 01246-000 Telefone(s) (11) 8183-7952 e a Dra. Aknar Freire de Carvalho Calabrich, no telefone (11)8183-7952.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappelq@hcnet.usp.br

"Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo". O papel do ferro endovenoso na prevenção de anemia em mulheres com câncer de mama em quimioterapia adjuvante com antracíclicos"

Eu discuti com a Dr(a). _____ sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Emenda 04-fev-2010

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

Handwritten signature

9.Referências

1. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Seminars in oncology*. 2001;28(2 Suppl 8):7-14.
2. Pujade-Lauraine E, Gascon P. The burden of anaemia in patients with cancer. *Oncology*. 2004;67 Suppl 1:1-4.
3. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon 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. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2004;40(15):2293-306.
4. Ludwig H, Aapro M, Bokemeyer C, Macdonald K, Soubeyran P, Turner M, 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:Epub ahead of print.
5. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(19):1616-34.
6. Kirshner J, Hatch M, Hennessy DD, Fridman M, Tannous RE. Anemia in stage II and III breast cancer patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy. *The oncologist*. 2004;9(1):25-32.
7. Denison U, Baumann J, Peters-Engl C, Samonigg H, Krippel P, Lang A, et al. Incidence of anaemia in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*. 2003;79(3):347-53.
8. Zhu W, Xu B. Association of Pretreatment Anemia with Pathological Response and Survival of Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: A Population-Based Study. *PloS one*. 2015;10(8):e0136268.
9. Theurl I, Mattle V, Seifert M, Mariani M, Marth C, Weiss G. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood*. 2006;107(10):4142-8.
10. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102(3):783-8.

11. Truksa J, Peng H, Lee P, Beutler E. Different regulatory elements are required for response of hepcidin to interleukin-6 and bone morphogenetic proteins 4 and 9. *British journal of haematology*. 2007;139(1):138-47.
12. Chen YM, Whang-Peng J, Liu JM, Kuo BI, Wang SY, Tsai CM, et al. Serum cytokine level fluctuations in chemotherapy-induced myelosuppression. *Japanese journal of clinical oncology*. 1996;26(1):18-23.
13. Fraenkel PG. Understanding anemia of chronic disease. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2015;2015:14-8.
14. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004;104(8):2263-8.
15. van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Critical care medicine*. 2000;28(8):2773-8.
16. Maccio 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.
17. Fairbanks VB, E. . Iron Metabolism. In: In: Beutler E LM, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors, editor. *Williams-Hematology*. 6^a edition. New York 2001. p. 295-304.
18. Oates PS. The role of hepcidin and ferroportin in iron absorption. *Histology and histopathology*. 2007;22(7):791-804.
19. Chung J, Wessling-Resnick M. Molecular mechanisms and regulation of iron transport. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2003;40(2):151-82.
20. 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. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(10):708-14.
21. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(3):Cd003407.
22. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(16):1155-66.

23. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(33):4996-5010.
24. Smith RE, Jr., Aapro MS, Ludwig H, Pinter T, Smakal M, Ciuleanu TE, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(7):1040-50.
25. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *Jama*. 2008;299(8):914-24.
26. Henke M, Laszig R, Rube C, Schafer U, Haase KD, Schilcher B, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9392):1255-60.
27. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, Kramer MH, Schipperus MR, Juvonen E, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *British journal of haematology*. 2003;122(3):394-403.
28. Leyland-Jones B, Bondarenko I, Nemsadze G, Smirnov V, Litvin I, Kokhraidze I, et al. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Study of Epoetin Alfa Versus Best Standard of Care in Anemic Patients With Metastatic Breast Cancer Receiving Standard Chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(11):1197-207.
29. Wright JR, Ung YC, Julian JA, Pritchard KI, Whelan TJ, Smith C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(9):1027-32.
30. Overgaard JH, C; Sand Hansen, H; et al. Randomized study of the importance of the novel erythropoiesis stimulating protein (Aranesp) for the effect of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): the Danish Head and Neck Cancer Group DAHANCA 10 randomized trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2007;5(6):7.
31. Thomas G, Ali S, Hoebbers FJ, Darcy KM, Rodgers WH, Patel M, et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving

concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2008;108(2):317-25.

32. Document FB. Oncologic Drugs Advisory Committee. Continuing reassessment of the risks of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) administered for the treatment of anemia associated with cancer chemotherapy. 2007 [Available from: <http://www.fds.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4301b2-02-FDA.pdf>].

33. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* (London, England). 2009;373(9674):1532-42.

34. Lyman GH, Berndt ER, Kallich JD, Erder MH, Crown WH, Long SR, et al. The economic burden of anemia in cancer patients receiving chemotherapy. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2005;8(2):149-56.

35. Nissenson AR, Wade S, Goodnough T, Knight K, Dubois RW. Economic burden of anemia in an insured population. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2005;11(7):565-74.

36. Spivak JL, Gascon P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. *The oncologist*. 2009;14 Suppl 1:43-56.

37. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(4):Cd002042.

38. Blajchman MA, Vamvakas EC. The continuing risk of transfusion-transmitted infections. *The New England journal of medicine*. 2006;355(13):1303-5.

39. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Archives of internal medicine*. 2008;168(21):2377-81.

40. Sanz C, Nomdedeu M, Belkaid M, Martinez I, Nomdedeu B, Pereira A. Red blood cell alloimmunization in transfused patients with myelodysplastic syndrome or chronic myelomonocytic leukemia. *Transfusion*. 2013;53(4):710-5.

41. Heal JM, Phipps RP, Blumberg N. One big unhappy family: transfusion alloimmunization, thrombosis, and immune modulation/inflammation. *Transfusion*. 2009;49(6):1032-6.

42. Pavenski K, Freedman J, Semple JW. HLA alloimmunization against platelet transfusions: pathophysiology, significance, prevention and management. *Tissue antigens*. 2012;79(4):237-45.

43. Stanworth SJ, Navarrete C, Estcourt L, Marsh J. Platelet refractoriness--practical approaches and ongoing dilemmas in patient management. *British journal of haematology*. 2015;171(3):297-305.
44. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2007;43(2):258-70.
45. Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21 Suppl 5:v244-7.
46. NCCN. Clinical Practice and Guidelines in Oncology: Cancer-and chemotherapy-induced anemia, version 3. 2018.
47. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(7):1301-7.
48. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, Tchekmedyian S, Laufman LR. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *The oncologist*. 2007;12(2):231-42.
49. 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(4):627-32.
50. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(10):1611-8.
51. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(10):1619-25.
52. Auerbach M. Should intravenous iron be the standard of care in oncology? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(10):1579-81.

53. Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, Leibovici L, Vansteenkiste J, Gafter U, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia - systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 2013;52(1):18-29.
54. Dangsuwan P, Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. *Gynecologic oncology*. 2010;116(3):522-5.
55. Kim YT, Kim SW, Yoon BS, Cho HJ, Nahm EJ, Kim SH, et al. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecologic oncology*. 2007;105(1):199-204.
56. Abdel-Razeq H, Abbasi S, Saadi I, Jaber R, Abdelelah H. Intravenous iron monotherapy for the treatment of non-iron-deficiency anemia in cancer patients undergoing chemotherapy: a pilot study. *Drug design, development and therapy*. 2013;7:939-44.
57. Birgegard G, Henry D, Glaspy J, Chopra R, Thomsen LL, Auerbach M. A Randomized Noninferiority Trial of Intravenous Iron Isomaltoside versus Oral Iron Sulfate in Patients with Nonmyeloid Malignancies and Anemia Receiving Chemotherapy: The PROFOUND Trial. *Pharmacotherapy*. 2016;36(4):402-14.
58. Athibovonsuk P, Manchana T, Sirisabya N. Prevention of blood transfusion with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy. *Gynecologic oncology*. 2013;131(3):679-82.
59. Blay JY, Favrot M, Rossi JF, Wijdenes J. Role of interleukin-6 in paraneoplastic thrombocytosis. *Blood*. 1993;82(7):2261-2.
60. Rossi JF, Lu ZY, Jourdan M, Klein B. Interleukin-6 as a therapeutic target. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(6):1248-57.
61. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Rybaltowski M, Filipczyk-Cisarz E, Staroslawska E, Tujakowski J, et al. The Polish Cancer Anemia Survey (POLCAS): a retrospective multicenter study of 999 cases. *International journal of hematology*. 2009;89(3):276-84.
62. Dubsky P, Sevela P, Jakesz R, Hausmaninger H, Samonigg H, Seifert M, et al. Anemia is a significant prognostic factor in local relapse-free survival of premenopausal primary breast cancer patients receiving adjuvant cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil chemotherapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(7):2082-7.

63. Hayat A. Safety issues with intravenous iron products in the management of anemia in chronic kidney disease. *Clinical medicine & research*. 2008;6(3-4):93-102.
64. Hedenus M, Birgegard G. The role of iron supplementation during epoietin treatment for cancer-related anemia. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2009;26(1):105-15.
65. Henry DH, Dahl NV, Auerbach MA. Thrombocytosis and venous thromboembolism in cancer patients with chemotherapy induced anemia may be related to ESA induced iron restricted erythropoiesis and reversed by administration of IV iron. *American journal of hematology*. 2012;87(3):308-10.
66. Beguin Y, Maertens J, De Prijck B, Schots R, Seidel L, Bonnet C, et al. Darbepoetin-alfa and intravenous iron administration after autologous hematopoietic stem cell transplantation: a prospective multicenter randomized trial. *American journal of hematology*. 2013;88(12):990-6.
67. Steinmetz T, Tschechne B, Harlin O, Klement B, Franzem M, Wamhoff J, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(2):475-82.
68. Anthony LG, NY; Ghazal, H; et al. IV iron sucrose for cancer- and/or chemotherapy-induced anemia in patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Commun Oncol*. 2011;8:270-78.
69. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR, Dalton R, Kahanic SP, Prager DJ, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(1):97-105.
70. Vansteenkiste J, Glaspy J, Henry D, Ludwig H, Pirker R, Tomita D, et al. Benefits and risks of using erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in lung cancer patients: study-level and patient-level meta-analyses. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2012;76(3):478-85.
71. Moebus V, Jackisch C, Schneeweiss A, Huober J, Lueck HJ, du Bois A, et al. Adding epoetin alfa to intense dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(14):1018-26.
72. Nitz U, Gluz O, Zuna I, Oberhoff C, Reimer T, Schumacher C, et al. Final results from the prospective phase III WSG-ARA trial: impact of adjuvant darbepoetin alfa on event-free survival in early breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(1):75-80.

73. Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001;38(5):988-91.
74. Steensma DS, BJ; Sloan, JA; et al. The relationship between serum hepcidin levels and clinical outcomes in patients with chemotherapy-associated anemia treated in a controlled trial. . *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011.
75. Loo M, Beguin Y. The effect of recombinant human erythropoietin on platelet counts is strongly modulated by the adequacy of iron supply. *Blood*. 1999;93(10):3286-93.
76. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Lonati V, Barni S. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: a meta-analysis of randomized trials. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2012;138(2):179-87.
77. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, Manns B, Reaume MN, Lloyd A, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2009;180(11):E62-71.
78. Untch M, von Minckwitz G, Konecny GE, Conrad U, Fett W, Kurzeder C, et al. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and CMF versus a standard-dosed epirubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without darbepoetin alfa in primary breast cancer--outcome on prognosis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011;22(9):1999-2006.
79. Aapro M, Moebus V, Nitz U, O'Shaughnessy J, Pronzato P, Untch M, et al. Safety and efficacy outcomes with erythropoiesis-stimulating agents in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(4):688-95.
80. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(25):5960-72.
81. Aapro M, Leonard RC, Barnadas A, Marangolo M, Untch M, Malamos N, et al. Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline- and/or taxane-based chemotherapy: results of the Breast Cancer-Anemia and the Value of Erythropoietin (BRAVE) study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(4):592-8.

82. Pronzato P, Cortesi E, van der Rijt CC, Bols A, Moreno-Nogueira JA, de Oliveira CF, et al. Epoetin alfa improves anemia and anemia-related, patient-reported outcomes in patients with breast cancer receiving myelotoxic chemotherapy: results of a European, multicenter, randomized, controlled trial. *The oncologist*. 2010;15(9):935-43.
83. Bokemeyer C, Foubert J. Anemia impact and management: focus on patient needs and the use of erythropoietic agents. *Seminars in oncology*. 2004;31(3 Suppl 8):4-11.