

## Suplementacja witamin u chorych onkologicznych. Część II – witamina C i witaminy rozpuszczalne w tłuszczach oraz pierwiastki: wapń i żelazo

*Vitamin supplementation in oncological patients. Part II – vitamin C,  
fat-soluble vitamins and the elements calcium and iron*

Magdalena Badian<sup>1</sup>, Tomasz Dzierżanowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Powiatowy Zespół Szpitali w Oleśnicy

<sup>2</sup>Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

### Streszczenie

Pacjenci ze schorzeniami przewlekłymi, szczególnie nowotworowymi, często stosują dodatkowe preparaty wieloskładnikowe, w tym witaminowe, licząc na ich korzystny wpływ na leczenie onkologiczne. Niniejszy artykuł zawiera opis witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz witaminy C, z uwzględnieniem ich roli w rozwoju i leczeniu nowotworów.

**Słowa kluczowe:** nowotwór, witaminy rozpuszczalne w tłuszczach, witamina C, wapń, żelazo.

### Abstract

Patients with cancer or other chronic diseases often use supplementary multivitamin products, counting on their beneficial role in anti-cancer treatment. This article contains description of fat-soluble vitamins and vitamin C, regarding their impact on the development and management of neoplasms.

**Key words:** cancer, fat-soluble vitamins, vitamin C, calcium, iron.

Adres do korespondencji

dr n. med. Tomasz Dzierżanowski, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Oczerki 3, 02-007 Warszawa, e-mail: [tomasz.dzierzanowski@wum.edu.pl](mailto:tomasz.dzierzanowski@wum.edu.pl)

### WSTĘP

Częste sięganie przez chorych na nowotwory po suplementy diety i preparaty witaminowe w celu leczenia przyczynowego nowotworów stanowi problem, z jakim na co dzień spotykają się lekarze. Z drugiej strony konieczność kontynuowania lub wdrożenia suplementacji witamin może wynikać z sytuacji klinicznej. Niniejszy artykuł, będący drugą częścią opracowania, ma na celu przedstawienie witaminy C oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i wybranych pierwiastków, na podstawie aktualnych danych medycyny opartej na faktach (*evidence-based medicine*), w kontekście zasadności ich stosowania u chorych onkologicznych.

### WITAMINA C

Witamina C, czyli kwas L (+) askorbinowy, jest rozpuszczalna w wodzie, nie podlega więc magazynowaniu w organizmie i konieczne jest jej regularne dostarczanie. Wchłaniana jest w dwunastnicy oraz w proksymalnym odcinku jelita cienkiego [1]. Biodostępność witaminy C dla pojedynczej dawki 200 mg wynosi 100%, w wyższych dawkach ulega obniżeniu, znacząco po przekroczeniu dawki 500 mg [2].

Witamina ta jest wrażliwa na światło, termolabilna, gotowanie zmniejsza jej zawartość w pożywieniu. Stosuje się ją powszechnie jako dodatek do żywności, ponieważ przedłuża jej trwałość, w tym celu jest produkowana syntetycznie – ma symbol E300 [3].

Witamina C występuje w produktach roślinnych, szczególnie dużą zawartością cechują się nać pietruszki (269 mg/100 mg świeżego produktu), ziele pokrzywy, owoce dzikiej róży, brokuły i papryka. W produktach pochodzenia zwierzęcego jest obecna w niewielkich ilościach [4].

Wbrew przekazom licznych reklam producentów suplementów witamina C nie jest cząsteczką lewoskrętną, przedrostek „L” w jej nazwie oznacza bowiem nie aktywność optyczną, a konfigurację przestrzenną grup (OH). Kwas L (+) askorbinowy jest cząsteczką prawoskrętną i tylko taka jego konfiguracja jest nazywana witaminą C [5].

Związek ten ma ogromne znaczenie dla funkcjonowania organizmu, gdyż uczestniczy w wielu procesach. Może m.in. poprawiać funkcję śródbłonna naczyń krwionośnych, zwiększa wchłanianie żelaza, intensyfikuje procesy naprawcze uszkodzonego DNA, indukuje apoptozę komórek raka trzustki oraz glejaka wielopostaciowego [6–9]. Jest silnym antyoksydantem, pełni funkcję ochronną w chorobie wieńcowej i chorobach układu krążenia [10].

Wykazano, że u pacjentów z chorobą nowotworową stężenie witaminy C we krwi jest istotnie niższe niż w populacji osób zdrowych [11]. W metaanalizie Lee, obejmującej ponad 60 000 pacjentów w wieku 50–60 lat, nie stwierdzono efektu przeciwnowotworowego witaminy C podawanej doustnie lub dożylnie pacjentom chorym na raka [12]. Nie ma dowodów wysokiej jakości, które sugerowałyby, że suplementacja kwasem askorbinowym u pacjentów z chorobą nowotworową zwiększa działanie przeciwnowotworowe chemioterapii lub zmniejsza jej toksyczność [13]. Stwierdzono jednakże potencjalną poważną toksyczność samego askorbinianu podawanego dożylnie, a także wykazano m.in. potencjalne zmniejszenie skuteczności chemioterapii [14, 15]. Już w latach 70. i 80. wykazano brak korzystnego efektu leczniczego wysokich dawek witaminy C w zaawansowanej chorobie nowotworowej [16, 17].

Brakuje obecnie dobrze zaprojektowanych, kontrolowanych badań z randomizacją i do czasu ich przeprowadzenia stosowanie wysokich dawek witaminy C nie znajduje uzasadnienia.

Dobowe zapotrzebowanie wynosi 60–120 mg; dawka powyżej 400 mg/dobę u zdrowych osób nie jest zalecana. Bezpieczna dobowo dawka witaminy C wynosi 1000 mg [2, 18].

## WITAMINA D

Do związków określanych mianem witaminy D należą **witamina D<sub>3</sub>**, czyli **cholekalcyferol**, obecna w produktach pochodzenia zwierzęcego, oraz **witamina D<sub>2</sub>**, czyli **ergokalcyferol**, obecna w roślinach, drożdżach i grzybach. Głównym źródłem

witaminy D<sub>3</sub> jest synteza skórna pod wpływem promieniowania słonecznego [19]. Jest to witamina rozpuszczalna w tłuszczach i wchłaniana w jelicie cienkim. Jej aktywny metabolit – 1,25-dihydroksycholekalcyferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, **kalcytriol**), wpływa na metabolizm kości i gospodarkę wapniowo-fosforanową, natomiast drugi metabolit – 25-hydroksycholekalcyferol (25(OH)D<sub>3</sub>), jest markerem zawartości witaminy w organizmie. Niedobór witaminy D prowadzi do demineralizacji kości i jest przyczyną nieprawidłowego rozwoju kośćca od życia płodowego do okresu zakończenia wzrastania szkieletu. W późniejszych okresach życia niedobór witaminy D powoduje osteoporozę i osteomalację.

Witamina D odpowiada za ekspresję ok. 2000 genów zaangażowanych w wiele ścieżek metabolicznych. Hamuje ekspresję onkogenów i markerów nowotworowych, nasila ekspresję supresorów onkogenów, zwiększa wrażliwość komórek nowotworowych na promieniowanie jonizujące [20]. Jednym z przeciwnowotworowych mechanizmów witaminy D<sub>3</sub> jest jej hamujący wpływ na cykl komórkowy. W badaniach laboratoryjnych wykazano jej skuteczność w leczeniu przedrakowych i nowotworowych zmian skórnych, w tym rogowacenia słonecznego, raka płaskonabłonkowego, skórnych chłoniaków T-komórkowych [21]. W komórkach raka prostaty obserwowano hamowanie cyklooksygenazy 2 (COX-2), a przez to hamujący wpływ na prostaglandyny stymulujące wzrost komórkowy [22]. Wykazano, że kobiety, u których stężenie 25(OH)D<sub>3</sub> wynosi co najmniej 40 ng/ml, mają o 67% niższe ryzyko inwazji nowotworu w porównaniu z kobietami, u których to stężenie jest niższe i wynosi < 20 ng/ml [23]. Stwierdzono również, że stężenie witaminy D<sub>3</sub> na poziomie > 20 ng/ml redukuje o ok. 30–50% ryzyko rozwoju raka gruczołu krokowego, raka jelita grubego i raka sutka [24].

Kilka badań obserwacyjnych pokazuje, że pacjenci z chorobą nowotworową mają na ogół niższe stężenie witaminy D niż osoby zdrowe, jej niższe stężenie wykazano też u chorych wyniszczonych i osłabionych [25]. Niedobór witaminy D wiąże się z wieloma niekorzystnymi skutkami zdrowotnymi i może być związany z gorszym rokowaniem m.in. chorych na raka piersi [26].

Pacjenci w schyłkowym okresie choroby nowotworowej często cierpią z powodu bólu i depresji. Częstym problemem są również infekcje bakteryjne, które pogarszają jakość i skracają długość życia u tych osób. Suplementacja witaminy D u chorych leczonych paliatywnie jest bezpieczna, a poprawa w leczeniu bólu występuje już po pierwszym miesiącu leczenia. Zmniejszenie liczby zakażeń odnotowano po 3 miesiącach leczenia witaminą D [27].

W naszej szerokości geograficznej w okresie od października do marca synteza skórna praktycznie nie występuje, natomiast w okresie letnim zalecana

jest minimum 15-minutowa ekspozycja na światło słoneczne przy 18% odkrytego ciała (np. przedramiona i twarz), bez stosowania filtrów. Kremy z filtrem UV > 15 obniżają syntezę o 99,9% [28]. Zalecane stężenie w surowicy wynosi 30–80 ng/ml. U osób dorosłych zaleca się suplementację 800–2000 IU/dobę (wyższe dawki u osób otyłych) [18]. Należy jednak pamiętać o działaniu toksycznym i ryzyku hiperkalcemii, które występuje przy stężeniu cholekalcyferolu > 100 ng/ml [29].

Za pomocą wzoru Gronnigena można obliczyć całkowitą dawkę witaminy D w terapii (IU), która jest równa  $40 \times (75 - \text{aktualne stężenie } 25(\text{OH})\text{D}_3 [\text{nmol/l}]) \times \text{masa ciała [kg]}$ .

Dawka powinna być rozdzielona na 2–3 miesiące terapii, podawana raz dziennie lub raz w tygodniu, razem z posiłkiem [30].

## WITAMINA A

Terminem „witamina A” określa się grupę nienasyconych związków organicznych, która obejmuje **retinol, retinal i kwas retinowy**.

W diecie dorosłego człowieka witamina A występuje w produktach zwierzęcych, a także warzywach i owocach zawierających karotenoidy, z których część ma charakter prowitaminy A. Najwięcej karotenoidów znajduje się w marchwi, szpinaku, czerwonej papryce, sałacie, a z owoców w morelach, brzoskwiniach, śliwkach i wiśniach. Do głównych grup produktów dostarczających witaminę A w codziennej diecie należą: warzywa, mięso i jego przetwory, tłuszcze, mleko i jego przetwory [31]. Gotowanie oraz obróbka termiczna warzyw i owoców, niszcząc macierz roślinną, zwiększają biodostępność zawartych w nich karotenoidów [32]. Zgodnie z zaleceniami międzynarodowej grupy ekspertów żywność jest wzbogacana witaminą A, aby zapobiec jej niedoborom. W krajach rozwiniętych żywność ta obejmuje gotowe do spożycia zboża, przekąski, napoje, margarynę i przetworzone produkty mleczne [33].

Witamina A jest rozpuszczalna w tłuszczach. W organizmie człowieka gromadzi się głównie w wątrobie i tkance tłuszczowej. Bierze udział w procesach różnicowania i proliferacji komórek. Odgrywa ważną rolę w utrzymaniu prawidłowego wzrostu, wzroku, rozrodu i tworzenia kości. Niedobór witaminy A powoduje ślepotę nocną, zahamowanie spermatogenezy i potencjalną teratogenezę. U zwierząt niedobór witaminy A wiązał się z większą częstością występowania nowotworów i zwiększoną podatnością na chemiczne czynniki rakotwórcze. Retinoidy hamują rozwój *in vivo* raka pęcherza, piersi, wątroby, płuc, trzustki, prostaty i skóry [34–36]. Stwierdzono przeciwnowotworowe działanie witaminy A – zaobserwowano, że hamuje proliferację komórek nowo-

tworowych, stymuluje odpowiedź immunologiczną gospodarza, hamuje ekspresję onkogenów i angiogenezę [37–41]. Wykazano, że dieta z odpowiednią zawartością witaminy A zmniejsza ryzyko rozwoju m.in. raka krtani, płuc, przełyku i języka [42].

Przewlekłe podawanie wysokich dawek witaminy A powoduje toksyczność charakteryzującą się anoreksją, utratą masy ciała, gorączką, powiększeniem wątroby, zmianami skórnymi i śluzowymi, łysieniem, zapaleniem warg (pęknięcie i krwawienie z ust), bólem kości i stawów, trombocytopenią i podwyższeniem ciśnienia płynu mózgowego. Większość z tych działań niepożądanych jest odwracalna po przerwaniu leczenia, ale toksyczne działanie na układ kostny i niektóre zaburzenia widzenia mogą się utrzymywać. Najważniejsze, teratogenne działanie retinoidów ogranicza ich stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym [43]. Częste spożywanie retinoidów w dawkach większych niż 2 mg/kg m.c. w preparatach olejowych powoduje hiperwitaminozę [44]. Długotrwałe spożywanie retinolu w dawkach > 2000 µg/dobę powoduje demineralizację kości i zwiększa ryzyko złamań, zwłaszcza u osób starszych [45].

Około 25–30% pacjentów otrzymujących pochodne retinoidów (tretynoinę) w leczeniu ostrej białaczki doświadcza zespołu kwasu retinowego, obejmującego leukocytozę, zakrzepicę, gorączkę, niewydolność oddechową, nacieki płucne, wysięk opłucnowy i przyrost masy ciała [46]. Stwierdzono również, że suplementacja dużymi dawkami β-karotenoidów podczas radioterapii może zmniejszyć nasilenie działań niepożądanych leczenia. Jednak to samo badanie sugeruje, że stosowanie wysokich dawek przeciwutleniaczy jako terapii adiuwantowej może negatywnie wpływać na skuteczność leczenia promieniowaniem [47]. Aktualnie w Polsce spożycie witaminy A przekracza wyznaczone normy [48]. U pacjentów chorych na nowotwór nie ma szczególnych wskazań do suplementacji witaminy A. Osoby stosujące dietę kuchenną pokrywają zapotrzebowanie w > 100%, jest ona również zawarta w wystarczającej ilości w doustnych preparatach diety przemysłowej (np. Supportan, Nutridrink).

Dobowe zapotrzebowanie wynosi 700–900 µg równoważnika retinolu na dobę [18].

## WITAMINA E

Terminem „witamina E” określa się związki należące do **tokoferoli i tokotrienoli**. Są one rozpuszczalne w tłuszczach [49].

Witamina E jest syntetyzowana wyłącznie przez rośliny, ale występuje również w produktach pochodzenia zwierzęcego. Człowiek przyjmuje ją jako mieszaninę homologów, z których najistotniejsze

znaczenie ma  $\alpha$ -tokoferol. Jest on wchłaniany w proksymalnej części jelita cienkiego i metabolizowany w wątrobie, a nadmiar jest wydalany z moczem. Żywieniowy niedobór nie występuje u ludzi, z wyjątkiem osób z rzadkimi chorobami związanymi z zaburzeniem wchłaniania tłuszczów [50].

Witamina E ma właściwości antyutleniające, neutralizuje wolne rodniki. Ogrywa również rolę regulatorową w ekspresji genów, stabilizuje błony komórkowe, działa przeciwzapalnie. Badania epidemiologiczne pokazują, że wysokie stężenie witaminy E we krwi wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i niektórych nowotworów. Suplementowanie wysokimi dawkami witaminy E wiązało się jednak z podwyższonym ryzykiem niewydolności serca i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny [51]. Klinicznie dowiedziono, że kobiety, u których rozwinął się rak sutka, miały znacząco niższe poziomy  $\alpha$ -tokoferolu w osoczu w porównaniu z grupą kontrolną [52]. Suplementacja witaminy E nie wiązała się ze zmniejszeniem całkowitej śmiertelności, zachorowalności na raka ani śmiertelności z powodu nowotworów, ale wiązała się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem częstości występowania raka prostaty. Witamina E może być stosowana w profilaktyce raka gruczołu krokowego u mężczyzn z wysokim ryzykiem raka prostaty [53]. Ponadto w badaniu New Hampshire wykazano, że wyższe całkowite spożycie witaminy E w diecie wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju raka pęcherza moczowego [54]. Zdolność izoform witaminy E do wywoływania pożądanej odpowiedzi farmakologicznej i do skutecznego stosowania w terapii raka zależy od ich dostępności w miejscu docelowym, na którą z kolei mają wpływ stężenia w osoczu. Słaba dostępność biologiczna izoform witaminy E ogranicza jednak ich wykorzystanie [55]. Nie ma badań dowodzących potrzeby suplementacji witaminy E u chorych na nowotwór.

Dobowe zapotrzebowanie wynosi 8–10 mg równoważnika  $\alpha$ -tokoferolu na dobę [18].

## WITAMINA K

Witamina K należy do witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. W żywności występuje w postaci syntetyzowanego przez rośliny **filochinonu (witamina K<sub>1</sub>)** oraz zawartych w produktach zwierzęcych **menachinonów (witamina K<sub>2</sub>, MK)** [56]. Filochinon jest obecny przede wszystkim w zielonych warzywach liściastych i kapustnych, menachinony natomiast w mięsie, serze i jajach i są wytwarzane przez bakterie jelitowe [57]. Ze względu na powszechną dostępność produktów zawierających witaminę K jej niedobór może wynikać z zaburzeń wchłaniania lub trawienia [18]. Jej główną funkcją jest udział w pro-

cesach krzepnięcia, jest też niezbędna do syntezy osteokalcyny w osteoblastach [58]. Konsekwencją niedoboru jest skłonność do krwawień i wzmożone uwapnienie kości [59, 60]. Nie stwierdzono działań niepożądanych wysokich dawek witaminy K (10 mg/dobę) [61]. Wykazano, że pacjenci z zaawansowaną chorobą nowotworową są szczególnie podatni na niedobór witaminy K, który ma zazwyczaj przebieg subkliniczny, może jednak przejść w postać objawową [62]. Stwierdzono również prawdopodobne przeciwnowotworowe efekty działania witaminy K – może działać na poziomie kinaz tyrozynowych i fosfataz, modulując czynniki transkrypcyjne, m.in. Myc i Fos [63]. Nie znalazło to jednak dotychczas odzwierciedlenia w zaleceniach dotyczących suplementacji.

Dobowe zapotrzebowanie wynosi 55–65  $\mu$ g filochinonu na dobę. Ze względu na brak danych dotyczących znaczenia i występowania menachinonów nie opracowano norm ich spożycia.

## WAPŃ

Wapń (Ca) jest podstawowym budulcem zębów i kości, ale uczestniczy również w procesach krzepnięcia krwi, przewodnictwie nerwowym, kurczliwości mięśni, aktywacji enzymów. Około 99% wapnia w organizmie znajduje się w tkance kostnej, 0,9–1% w płynach pozakomórkowych, a 0,1% w płynach wewnątrzkomórkowych. W surowicy wapń występuje jako wapń zjonizowany (46%), w kompleksach z dwuwodorowęglanami, fosforanami, cytrynianami i siarczanami (10%) oraz w połączeniu z albuminą (44%). Frakcją aktywną biologicznie jest wapń zjonizowany, którego stężenie jest regulowane przez parathormon i kalcytriol oraz zależy od pH i stężenia albumin [64]. Prawidłowe stężenie wapnia całkowitego może się różnić w zależności od laboratorium, ale zazwyczaj norma ta wynosi 8,4–10,4 mg/dl (2,1–2,6 mmol/l) [65]. Wartości wyższe są definiowane jako hiperkalcemia. Ważne jest skorygowanie stężenia wapnia u chorych z hypoalbuminemią. Służy temu następujący wzór: wapń skorygowany w mg/dl = oznaczone stężenie wapnia całkowitego w mg/dl + 0,8 (4 – oznaczone stężenie albumin w g/dl). Najbardziej wiarygodnym badaniem diagnostycznym jest oznaczenie stężenia wapnia zjonizowanego. Uważa się je za zwiększone, gdy przekracza 1,29 mmol/l [66]. W regulacji stężenia wapnia w organizmie biorą udział kalcytonina, kalcytriol, parathormon, tyreotropina, wolna trójjodotyronina. Wchłanianie w jelicie jest stymulowane przez witaminę D. Parathormon zwiększa uwalnianie wapnia z tkanki kostnej, a kalcytonina obniża jego resorpcję z kości, hamując aktywność osteoklastów. Jeśli podaż wapnia w diecie jest niewystarczająca ze wzglę-

du na niskie spożycie lub niewydolne wchłanianie z przewodu pokarmowego, wapń jest resorbowany z kości, aby utrzymać stężenia we krwi niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Powoduje to zmniejszenie masy kostnej, co prowadzi do osteopenii i osteoporozy [67, 68].

Głównym źródłem wapnia jest mleko i jego przetwory [18]. Przy prawidłowym odżywianiu niedobór wapnia nie występuje i nie ma konieczności rutynowej suplementacji.

Na podstawie badań stwierdzono, że dieta zapewniająca prawidłową podaż wapnia redukuje ryzyko zachorowania na nowotwory, m.in. jelita grubego [69, 70].

Należy jednak pamiętać o ryzyku hiperkalcemii (definiowanej jako poziom wapnia zjonizowanego  $> 1,34$  mmol/l), szczególnie u chorych w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Szacuje się, że dotyczy ona 10–40% chorych onkologicznie, a brak leczenia istotnie zwiększa śmiertelność tych chorych [71–73]. Przyczyną hiperkalcemii jest obecność przerzutów do kości, które stymulują uwalnianie cytokin prozapalnych, a te z kolei stymulują osteoklasty do resorpcji kości [74, 75]. Stwierdzono jednakże, że nawet u 80% chorych z hiperkalcemią związaną z chorobą nowotworową przyczyną jest peptyd parathomopodobny (PTHrP), który aktywuje te same receptory co parathormon. W konsekwencji powoduje hiperkalcemię poprzez stymulację resorpcji kości za pośrednictwem osteoklastów oraz zwiększoną reabsorpcję wapnia w kanalikach nerkowych [76, 77]. Do objawów hiperkalcemii należą: nudności, wymioty, polidypsja, poliuria, zaparcie, zaburzenia świadomości, splątanie, śpiączka. Jest to stan nagły, związany z bezpośrednim zagrożeniem życia i wymaga natychmiastowego podjęcia leczenia [78]. Należy więc zachować szczególną ostrożność u chorych w opiece paliatywnej – nie ma uzasadnienia dla rutynowej suplementacji wapnia, a jeśli jest ona niezbędna, należy równolegle stosować preparat witaminy D.

Dobowe zapotrzebowanie na wapń wynosi 1000–1200 mg.

## ŻELAZO

Żelazo (Fe) odgrywa główną rolę w transporcie tlenu. Występuje w hemoglobinie, mioglobinie, enzymach tkankowych oraz w formie zapasu (ferrytyna). Jest wykorzystywane w tworzeniu krwinek czerwonych, bierze udział w syntezie DNA, pełni funkcję w wytwarzaniu ATP. Odpowiada za utrzymanie prawidłowego metabolizmu, uczestniczy w syntezie neurotransmiterów z aminokwasów. Duża zawartość żelaza znajduje się w podrobach (wątroba i nerki), natce pietruszki, mięsie, jajach,

ciemnym pieczywie [79]. Wchłanianie z diety wynosi 10–15%, ale wzrasta 2–3 razy w przypadku niedoboru i jest lepiej wchłaniane w postaci hemowej niż niehemowej, czyli z produktów pochodzenia zwierzęcego. Na lepsze wchłanianie ma też wpływ obecność w posiłku witaminy C [80].

Niedobór jest spowodowany głównie niską zawartością łatwo przyswajalnych form żelaza w diecie. Przyczyną może być również krwawienie, infekcje, przewlekły stan zapalny, a także choroba nowotworowa. Markerem rzeczywistego niedoboru żelaza jest znacznie zwiększona całkowita zdolność wiązania żelaza (*total iron binding capacity* – TIBC). Za pomocą tego badania laboratoryjnego można oszacować ilość żelaza potrzebną do maksymalnego wysycenia transferryny. Wartość TIBC odzwierciedla stężenie transferryny, białka nośnikowego jonów żelaza w surowicy. W prawidłowych warunkach ok. 1/3 transferryny jest wysycana żelazem [81, 82]. Do innych markerów należą niskie stężenie ferrytyny i niskie stężenie żelaza. Należy jednak pamiętać, że ferrytyna należy do grupy białek ostrej fazy i często nie odzwierciedla zapasów żelaza w chorobach nowotworowych, ze względu na ich współwystępowanie z reakcjami zapalnymi [83].

Samo występowanie niedoboru żelaza może wiązać się z kilkoma komplikacjami. Typowymi objawami są bladeść, zimna skóra, osłabienie i zmęczenie, obniżona sprawność fizyczna, łamliwość paznokci, upośledzenie funkcji poznawczych, bóle głowy, bezsenność, zespół niespokojnych nóg, depresja, utrata libido, duszność, tachykardia, zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, łysienie oraz w rzadkich ciężkich przypadkach zespół Plummera-Vinsona [84–86].

Niedokrwistość z niedoboru żelaza jest częsta u pacjentów z chorobą nowotworową. Z praktycznego punktu widzenia należy rozróżnić dwie formy niedoboru żelaza: bezwzględny niedobór żelaza (*absolute iron deficiency* – AID) i funkcjonalny niedobór żelaza (*functional iron deficiency* – FID). Bezwzględny niedobór żelaza jest definiowany przez stopień wysycenia transferryny (*iron-saturation of transferrin* – TSAT)  $< 20\%$  i stężenie ferrytyny w surowicy  $< 30$  ng/ml u zdrowych osób, przy czym u pacjentów z nowotworem powinno się stosować wyższą wartość odcięcia stężenia ferrytyny, tj.  $< 100$  ng/ml. Funkcjonalny niedobór żelaza jest definiowany przez TSAT  $< 20\%$  i stężenie ferrytyny w surowicy  $> 30$  ng/ml u zdrowych osób i  $> 100$  ng/ml u pacjentów z rakiem [87].

U osób z chorobą przewlekłą, w tym nowotworową, gospodarka żelazowa jest zaburzona. Skutkuje to niewystarczającym dostarczaniem żelaza do erytroblastów, z takimi następstwami klinicznymi niedokrwistości, jak osłabienie, zmęczenie, upośledzona sprawność fizyczna, złe samopoczucie, pogorszenie

stanu sprawności i tolerancji wysiłku, często również brak zdolności do przestrzegania terapii czy przyjęcia zaplanowanej dawki chemioterapii. Powikłania te powodują zwykle pogorszenie wyniku leczenia. Występowanie niedokrwistości wiąże się z wyższą śmiertelnością [88].

Wykazano, że leczenie niedoboru żelaza u pacjentów nienowotworowych odwraca te objawy. Nowe dane dotyczące pacjentów z nowotworami również wskazują na korzystny wpływ takiego postępowania [89, 90]. Częstość występowania niedokrwistości u chorych na raka jest niezwykle wysoka. W *European Cancer Anemia Survey* (ECAS) w momencie rozpoczęcia badania 39% pacjentów z rakiem miało niedokrwistość (zdefiniowaną jako stężenie hemoglobiny < 12 g/dl). U osób otrzymujących chemioterapię częstość występowania niedokrwistości podczas 6-miesięcznej obserwacji oszacowano na 67%. Podobne dane uzyskano w innych badaniach – niedokrwistość korelowała z niskim poziomem sprawności, a wielu pacjentów nie otrzymywało odpowiedniego leczenia [91–93].

Niedawno przeprowadzone badanie u pacjentów z różnymi typami nowotworów ujawniło bardzo wysokie występowanie niedoboru żelaza (czynnościowego i bezwzględnie) u pacjentów z rakiem trzustki (63%), w mniejszym stopniu jelita grubego (52%) i raka płuc (51%) [94].

Możliwości leczenia niedokrwistości u pacjentów z rakiem obejmują przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych, terapię erytropoetyną i dożylną suplementację żelaza. Celem leczenia jest poprawa jakości życia pacjentów i zmniejszenie zależności od transfuzji krwi, które wiążą się z potencjalnym ryzykiem przeniesienia chorób zakaźnych, reakcji związanych z transfuzją, uszkodzeniem płuc i alloimmunizacją. Ponadto transfuzja może zwiększać ryzyko śmiertelności i zachorowalności, w tym udaru, zawału serca, ostrej niewydolności nerek i nawrotów raka [95–97].

Doustne podawanie żelaza jest leczeniem z wyboru u pacjentów bezobjawowych lub z łagodnymi objawami z FID lub AID i bez klinicznego lub subklinicznego stanu zapalnego. Stan zapalny jest typowym objawem choroby nowotworowej, powodującym, że choroby rozrostowe nie kwalifikują się do doustnej terapii żelazem. W przypadku chorób nowotworowych wchłanianie żelaza w jelicie jest poważnie upośledzone, a ponad 95% jest wydalane z kałem. Ponadto tylko nieznaczna ilość wchłoniętego żelaza jest dostępna dla erytroblastów z powodu indukowanych przez cytokiny zaburzeń metabolizmu żelaza. Jeśli niedobór żelaza i niedokrwistość nie pogarszają jakości życia pacjenta lub nie powodują żadnych niepożądanych objawów, leczenie może zostać wstrzymane, ale należy dokładnie monitorować stan pacjenta, aby rozpocząć leczenie

w przypadku wystąpienia objawów lub niedokrwistości [87].

Dobowe zapotrzebowanie na żelazo u osób dorosłych wynosi 10 mg; średnie spożycie w Polsce jest wyższe [18].

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENNICTWO

1. Miktus M. Witaminy – część II: ogólna charakterystyka witaminy C. *Żyw i Zdr* 2000; 3: 1-4.
2. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y i wsp. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 3704-3709.
3. Janda K, Kasprzak M, Wolska J. Witamina C – budowa, właściwości, funkcje i występowanie. *Pom J Life Sci* 2015; 61: 419-425.
4. *Żywność człowieka. Podstawy nauki o żywieniu*. Gawęcki J (red.). PWN, Warszawa 2010; 271-276.
5. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=54670067; dostępne na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54670067> (dostęp z dnia: 1.12.2018).
6. d'Uscio LV, Milstien S, Richardson D i wsp. Long-term vitamin C treatment increases vascular tetrahydrobiopterin levels and nitric oxide synthase activity. *Circ Res* 2003; 92: 88-95.
7. Duarte TL, Lunec J. Review: When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C. *Free Radic Res* 2005; 39: 671-686.
8. Targn D, Liu T, Huang T. Protective effect of vitamin C on 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level in peripheral blood lymphocytes of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 820-831.
9. Naidu K, Karl R, Naidu K, Coppola D. Antiproliferative and proapoptotic effect of ascorbyl stearate in human pancreatic cancer cells: association with decreased expression of insulin-like growth factor 1 receptor. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 230-237.
10. Zhang PY, Xu X, Li XC. Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 3091-3096.
11. Mahdavi R, Faramarzi E, Seyedrezazadeh E i wsp. Evaluation of oxidative stress, antioxidant status and serum vitamin C levels in cancer patients. *Biol Trace Elem Res* 2009; 130: 1-6.
12. Lee B, Oh SW, Myung SK. Efficacy of Vitamin C Supplements in Prevention of Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Korean J Fam Med* 2015; 36: 278-285.
13. Jacobs C, Hutton B, Nga T i wsp. Is there a role for oral or intravenous ascorbate (vitamin c) in treating patients with cancer? *Oncologist* 2015; 20: 210-223.
14. Lawton JM, Conway LT, Crosson JT. Acute oxalate nephropathy after massive ascorbic acid administration. *Arch Intern Med* 1985; 145: 950-951.
15. Heaney M, Gardner J, Karasavvas N i wsp. Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res* 2008; 68: 8031-8038.
16. Moertel Ch, Fleming T, Creagan E i wsp. High-dose vitamin c versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy – a randomized double-blind comparison. *N Engl J Med* 1985; 312: 137-141.
17. Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR i wsp. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N Engl J Med* 1979; 301: 687-690.

18. Jarosz M. Normy żywienia dla populacji Polski. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2017.
19. Holick FM. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
20. Hossein-Nezhad A, Holick M. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 720-755.
21. Reichrath J, Kamradt J, Zhu X i wsp. Analysis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors (VDR) in basal cell carcinomas. *Am J Pathol* 1999; 155: 583-589.
22. Moreno J, Krishnan AV, Peehl DM, Feldman D. Mechanisms of vitamin D-mediated growth inhibition in prostate cancer cells: inhibition of the prostaglandin pathway. *Anticancer Res* 2006; 26: 2525-2530.
23. McDonnell S, Baggerly C, French CB i wsp. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations  $\geq 40$  ng/ml Are Associated with  $>65\%$  Lower Cancer Risk: Pooled Analysis of Randomized Trial and Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2016; 11: e0152441.
24. Grant WB, Garland CF. The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res* 2006; 26: 2687-2699.
25. Dev R, Del Fabbro E, Schwartz GG i wsp. Preliminary report: vitamin D deficiency in advanced cancer patients with symptoms of fatigue or anorexia. *Oncologist* 2011; 16: 1637-1641.
26. Shi L, Nechuta S, Gao YT i wsp. Correlates of 25-hydroxyvitamin D among Chinese breast cancer patients. *PLoS One* 2014; 9: e86467.
27. Helde-Frankling M, Höijer J, Bergqvist J i wsp. Vitamin D supplementation to palliative cancer patients shows positive effects on pain and infections – results from a matched case-control study. *PLoS One* 2017; 12: e0184208.
28. Pludowski P, Kaczmarewicz E, Bayer M. Witamina D, rekomendacje stosowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej, 2013. *Stand Med Ped* 2013; 10: 573-578.
29. Pludowski P, Holick M, Grant W i wsp. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 125-135.
30. Pludowski P, Kaczmarewicz E, Bayer M i wsp. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 319-327.
31. Guz J, Dziaman T, Szpila A. Czy witaminy antyoksydacyjne mają wpływ na proces karcynogenezy? *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2007; 61: 185-198.
32. Tanumihardjo SA, Palacios N, Pixley KV. Provitamin A carotenoid bioavailability: what really matters? *Int J Vitam Nutr Res* 2010; 80: 336-350.
33. Dary O, Mora JO; International Vitamin A Consultative Group. Food fortification to reduce vitamin A deficiency: International Vitamin A Consultative Group recommendations. *J Nutr* 2002; 132 (9 Suppl): 2927S-2933S.
34. Moon RC, Mehta RG, Rao KVN. Retinoids and cancer in experimental animals. In: Sporn MB, Roberts AM, Goodman DS (red.). *The retinoids: biology, chemistry and medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. Raven Press, New York 1994; 573-595.
35. Smith MA, Parkinson DR, Cheson BD, Friedman MA. Retinoids in cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992; 10: 839-864.
36. Lupulescu A. The role of vitamins A, E and C in cancer cell biology. *Int J Vitam Nutr Res* 1993; 63: 3-14.
37. McCormick D. Vitamin B6. In: Bowman B, Russell R (red.). *Present Knowledge in Nutrition*. 9th ed. International Life Sciences Institute, Washington 2006.
38. Lotan R. Effects of vitamin A and its analogs (retinoids) on normal and neoplastic cells. *Biochim Biophys Acta* 1980; 605: 33-91.
39. Smith MA, Parkinson DR, Cheson BD, Friedman MA. Retinoids in cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992; 10: 839-864.
40. Sporn MB, Roberts AB, DeWitt SG. *The retinoids: biology, chemistry and medicine*. 2<sup>nd</sup> edition. Raven Press, New York 1994.
41. Lupulescu A. The role of vitamins A, E and C in cancer cell biology. *Int J Vitam Nutr Res* 1993; 63: 3-14.
42. Lippman SM, Lee JS, Lotan R, Hong KW. Chemoprevention of upper aerodigestive tract cancers. *Head Neck* 1990; 12: 5-20.
43. Miller WH Jr. The emerging role of retinoids and retinoic acid metabolism blocking agents in the treatment of cancer. *Cancer* 1998; 83: 1471-1482.
44. Myhre AM, Carlsen MH, Bøhn SK i wsp. Water-miscible, emulsified, and solid forms of retinol supplements are more toxic than oil-based preparations. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 1152-1159.
45. Bułhak-Jachymczyk B, Jarosz M. Normy żywienia człowieka. Podstawy prewencji otyłości i chorób niezakaźnych. PZWL, Warszawa 2008; 172-232.
46. Frankel S, Eardley A, Lauwers G i wsp. The retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1992; 117: 292-296.
47. Bairati I, Meyer F, Gélinas M i wsp. Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5805-5813.
48. Dybkowska E, Świdorski F, Waszkiewicz-Robak B. Zawartość witaminy A w diecie dorosłych mieszkańców Warszawy. *Roczn PZH* 2007; 58: 211-215.
49. Zielińska A, Nowak I. Tokofenole i tokotrienole jako witamina E. *Chemik* 2014; 68: 585-591.
50. Szymańska R, Nowicka B, Kruk J. Witamina E – metabolizm i funkcje. *Kosmos* 2009; 58: 199-210.
51. Frank J. Beyond vitamin E supplementation: an alternative strategy to improve vitamin E status. *J Plant Physiol* 2005; 162: 834-843.
52. Cardenas E, Ghosh R. Vitamin E: a dark horse at the crossroad of cancer management. *Biochem Pharmacol* 2013; 86: 845-852.
53. Alkhenizan A1, Hafez K. The role of vitamin E in the prevention of cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Saudi Med* 2007; 27: 409-414.
54. Brinkman MT, Karagas MR, Zens MS i wsp. Minerals and vitamins and the risk of bladder cancer: results from the New Hampshire Study. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 609-619.
55. Abuasal BS, Qosa H, Sylvester PW, Kaddoumi A. Comparison of the intestinal absorption and bioavailability of gamma-tocotrienol and alpha-tocopherol: in vitro, in situ and in vivo studies. *Biopharm Drug Dispos* 2012; 33: 246-256.
56. Basset GJ, Latimer S, Fatih A i wsp. Phylloquinone (Vitamin K1): Occurrence, Biosynthesis and Functions. *Mini Rev Med Chem* 2017; 17: 1028-1038.
57. Conly JM, Stein K. The production of menaquinones (vitamin K2) by intestinal bacteria and their role in maintaining coagulation homeostasis. *Prog Food Nutr Sci* 1992; 16: 307-343.
58. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal* 2016; 14: 1-145.
59. Kaneki M, Hosoi T, Ouchi Y, Orimo H. Pleiotropic actions of vitamin K: protector of bone health and beyond? *Nutrition* 2006; 22: 845-852.
60. Vermeer C, Braam L. Role of K vitamins in the regulation of tissue calcification. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 201-206.
61. Craciun A, Wolf J, Knapen M i wsp. Improved Bone Metabolism in Female Elite Athletes after Vitamin K Supplementation. *Int J Sports Med* 1998; 19: 479-484.
62. Harrington D, Western H, Seton-Jones C i wsp. A study of the prevalence of vitamin K deficiency in patients with cancer referred to a hospital palliative care team and its association with abnormal haemostasis. *J Clin Pathol* 2008; 61: 537-540.
63. Lamson D, Plaza SM. The anticancer effects of vitamin K. *Altern Med Rev* 2003; 8: 303-318.

64. Pater A, Odrowąż-Sypniewska G, Gruszka M. Rola wapnia w organizmie. *Przegląd Medycyny Laboratoryjnej* 2005; 2.
65. Neumeister B, Besenthal I, Liebich H. Diagnostyka laboratoryjna. Urban & Partner, Wrocław 1998; 179.
66. Evenepoel P, Bammens B, Claes K i wsp. Measuring total blood calcium displays a low sensitivity for the diagnosis of hypercalcemia in incident renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2085-2092.
67. Poznańska-Linde H, Odrowąż-Sypniewska G. Wybrane zagadnienia z diagnostyki laboratoryjnej. AM, Bydgoszcz 2000; 141-146.
68. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for calcium. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. *EFSA Journal* 2015; 13: 4101.
69. Lin J, Zhang SM, Cook NR i wsp. Intakes of calcium and vitamin D and risk of colorectal cancer in women. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 755-764.
70. Flood A, Peters U, Chatterjee N i wsp. Calcium from diet and supplements is associated with reduced risk of colorectal cancer in a prospective cohort of women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005; 14: 126-132.
71. Gaich G, Burtis W. The diagnosis and treatment of malignancy associated hypercalcemia. *Endocrinologist* 1991; 1: 371-379.
72. Ralston SH. Pathogenesis and management of cancer-associated hypercalcemia. In: Rubens RD, Fogelman I (red.). *Bone Metastases: Diagnosis and Treatment*. Springer Verlag, New York 1991; 149-169.
73. van Holten-Verzanwoort AT, Bijvoet OI, Cleton FJ i wsp. Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long term bisphosphonate (APD) treatment. *Lancet* 1987; 2: 983-985.
74. Nussbaum SR. Pathophysiology and management of severe hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 343-362.
75. Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone destruction. *Bone* 1991; 12 Suppl 1: S1-6.
76. Burtis W. Parathyroid hormone-related protein: structure, function and measurement. *Clin Chem* 1992; 38: 2171-2183.
77. Strewler GJ, Nissenson RA. Parathyroid hormone-related protein. In: Favus MJ (red.). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 2<sup>nd</sup> ed. Raven, New York 1993; 61-63.
78. Christopher K, MacDonald S, Chik C, Bruera E. Hypercalcemia of malignancy in the palliative care patient: a treatment strategy. *J Pain and Symp Manag* 1995; 10: 224-232.
79. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iron. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. *EFSA Journal* 2015, 13: 4254.
80. Scheers N. Regulatory Effects of Cu, Zn, and Ca on Fe Absorption: The Intricate Play between Nutrient Transporters. *Nutrients* 2013; 5: 957-970.
81. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anaemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 145-153.
82. Hann HW, Stahlhut MW, Blumberg BB. Nutrition and tumor growth: decreased tumor growth in iron-deficient mice. *Cancer Res* 1988; 48: 4168-4170.
83. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: S4-S8.
84. Crawford J, Cella D, Cleeland CS i wsp. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002; 95: 888-895.
85. Verdon F, Burnand B, Stubi CL i wsp. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 1124.
86. Brownlie Tt, Utermohlen V, Hinton PS i wsp. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 437-443.
87. Ludwig H, Evstatiev R, Kornek G i wsp. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127: 907-919.
88. Caro JJ, Salas M, Ward A i wsp. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91: 2214-2221.
89. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G i wsp. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-2448.
90. Ludwig H, Müldür E, Endler G i wsp. High prevalence of iron deficiency across different tumors correlates with anemia, increases during cancer treatment and is associated with poor performance status. *Haematologica* 2011; 96 (Suppl 2): 40.
91. Beale AL, Penney MD, Allison MC. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2005; 7: 398-402.
92. Kuvibidila SR, Gauthier T, Rayford W. Serum ferritin levels and transferrin saturation in men with prostate cancer. *J Natl Med Assoc* 2004; 96: 641-649.
93. Beguin Y, Lybaert W, Bosly A. A prospective observational study exploring the impact of iron status on response to darbepoetin alfa in patients with chemotherapy induced anemia. *Blood* 2009; 114: 2007.
94. Ludwig H, Muldur E, Endler G i wsp. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol* 2013; 24: 1886-1892.
95. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43: 258-270.
96. National Comprehensive Cancer Network Inc. NCCN Practice Guidelines in Oncology; Cancer and Chemotherapy-Induced Anemia – v.2,2012; dostępne na: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/anemia.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf).
97. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010; 116: 4045-4059.