









■ REPORTE DE CASO

Carcinoma neuroendocrino nasal avanzado: respuesta al tratamiento y manejo de anemia en paciente paliativo

Advanced nasal neuroendocrine carcinoma: response to treatment and management of anemia in a palliative patient

Jorge Andrés Hernández Navas¹ , Valentina Ochoa Castellanos¹ ,
Luis Andrés Dulcey Sarmiento² , Valentina Hernández Navas¹ ,
Juan Sebastián Therán León¹ , Jaime Alberto Gómez Ayala³ 

¹ Universidad de Santander, Facultad de medicina. Bucaramanga, Colombia.

² Universidad de los Andes, Facultad de medicina. Mérida, Venezuela.

³ Universidad Autónoma de Bucaramanga, Facultad de medicina, Colombia.

Editor responsable: Raúl Real Delor. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay. 

Revisores:

Nicolás Emilio Real Aparicio. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona, España. 

Cómo citar este artículo: Hernández Navas JA , Ochoa Castellanos V, Dulcey Sarmiento LA, Hernández Navas V, Therán León JS, Gómez Ayala JA. Carcinoma neuroendocrino nasal avanzado: respuesta al tratamiento y manejo de anemia en paciente paliativa. Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int. 2025; 12 (1): e12142508

Artículo recibido: 8 noviembre 2024

Artículo aceptado: 1 febrero 2025

Autor correspondiente:


Jorge Andrés Hernández Navas

Correo electrónico:

jorgeandreshernandez2017@gmail.com

Dictamen del artículo:

https://www.revistaspmi.org.py/dictamenes/76_dictamen_de_reporte_mod.pdf

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

RESUMEN

El carcinoma neuroendocrino nasal avanzado es un tumor maligno raro que se origina en la cavidad nasal y los senos paranasales. Se caracteriza por su alta agresividad y tiende a presentarse en etapas avanzadas, con infiltración de estructuras óseas subyacentes.

El diagnóstico se confirma mediante biopsia e histología, que generalmente muestra una diferenciación neuroendocrina pobre. El tratamiento suele ser multimodal, incluyendo quimioterapia, radioterapia y en algunos casos, cirugía. La quimioterapia neoadyuvante con cisplatino y etopósido mejora la supervivencia en estos pacientes.

Se presenta el caso de una paciente femenina de 54 años con carcinoma neuroendocrino nasal en estadio IV A, en

tratamiento paliativo con quimioterapia basada en cisplatino y etopósido, y manejo de anemia ferropénica asociada. La paciente mostró una respuesta positiva al tratamiento, con seguimiento programado para monitorear su estado hematológico y ajustar el tratamiento de soporte.

Palabras claves: carcinoma neuroendocrino, anemia ferropénica, quimioterapia.

ABSTRACT

Advanced nasal neuroendocrine carcinoma is a rare malignant tumor originating in the nasal cavity and paranasal sinuses. It is characterized by its high aggressiveness and tends to present in advanced stages, with infiltration of underlying bone structures. Diagnosis is confirmed by biopsy and histology, which usually shows poor neuroendocrine differentiation. Treatment is usually multimodal, including chemotherapy, radiotherapy, and in some cases, surgery. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and etoposide improves survival in these patients.

We present the case of a 54-year-old female patient with stage IV A nasal neuroendocrine carcinoma, in palliative treatment with chemotherapy based on cisplatin and etoposide, and management of associated iron deficiency anemia. The patient showed a positive response to treatment, with scheduled follow-up to monitor her hematologic status and adjust supportive treatment.

Keywords: neuroendocrine carcinoma, iron deficiency anemia, chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma neuroendocrino nasal avanzado es un tipo raro de tumor maligno que se origina en la cavidad nasal y en los senos paranasales ⁽¹⁾. Estos tumores forman parte de un grupo más amplio de malignidades sinonasales de origen neuroendocrino, que incluyen el esthesioneuroblastoma, el carcinoma neuroendocrino sinonasal, el carcinoma indiferenciado sinonasal y el carcinoma de células pequeñas sinonasal. Este tipo de tumor maligno se caracteriza por su alta agresividad y su tendencia a presentarse en etapas localmente avanzadas, con infiltración y erosión de las estructuras óseas subyacentes. Clínicamente, los pacientes suelen presentar síntomas como obstrucción nasal, epistaxis recurrente, dolor facial, cefalea persistente, diplopía y, en algunos casos, pérdida de visión debido a la invasión de estructuras adyacentes. La incidencia de estos tumores es baja, representando menos del 5% de las malignidades sinonasales, con una mayor prevalencia en hombres de mediana edad ^(2,3).

El diagnóstico se realiza a través de biopsia y análisis histológico, que generalmente muestra una diferenciación neuroendocrina pobre ^(2,3). El tratamiento de estos tumores generalmente requiere un enfoque multimodal que puede incluir quimioterapia, radioterapia y, en algunos casos, cirugía. La quimioterapia neoadyuvante con etopósido y platino es comúnmente utilizada, y, aunque mejora la supervivencia libre de la progresión y la supervivencia global, está asociada con complicaciones hematológicas significativas. Entre las complicaciones más frecuentes, la mielosupresión ocurre en el 80-90% de los pacientes, siendo la neutropenia grave (grado 3-4) un problema en el 30-50% de los casos. La anemia de grado 3-4 afecta a 15-25% de los pacientes, mientras que en grados más leves puede alcanzar al 40-60%. La trombocitopenia significativa se observa en aproximadamente el 10-20%, aumentando el riesgo de hemorragias, especialmente en casos con invasión tumoral local. Además, la neutropenia febril, que afecta al 5-10%

de los pacientes, incrementa la necesidad de hospitalización y el uso de factores de crecimiento hematopoyético. En general, alrededor del 50-60% de los pacientes experimentan al menos una complicación hematológica significativa que requiere intervención médica, como reducción de la dosis, suspensión del tratamiento, o manejo con transfusiones y factores estimulantes de colonias ⁽³⁻⁵⁾.

El tratamiento de estos tumores generalmente requiere un enfoque multimodal que puede incluir quimioterapia, radioterapia y, en algunos casos, cirugía. La quimioterapia neoadyuvante con etopósido y platino es comúnmente utilizada, y se ha demostrado que mejora la supervivencia libre de la progresión y la supervivencia global en pacientes con tumores sino-nasales con diferenciación neuroendocrina. La radioterapia de alta precisión, como la radioterapia con protones, también se ha utilizado con éxito para mejorar el control local de la enfermedad ⁽³⁻⁵⁾.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 54 años procedente de área urbana. Como antecedente paciente presenta carcinoma neuroendocrino mal diferenciado en fosa nasal izquierda, clasificado en estadio clínico IV A (T4N0M0), sin posibilidad de intervención quirúrgica por extensión local avanzada. Se encuentra en manejo paliativo con intención citoreductora, actualmente en primer ciclo de un total de cuatro de quimioterapia basada en cisplatino y etopósido, seguido de un esquema de quimiorradioterapia programado. Acude al servicio de consulta externa por diagnóstico de anemia severa asociada a síntomas de astenia progresiva, sin reporte de epistaxis ni dificultad respiratoria. Al examen físico paciente en buenas condiciones generales, signos vitales dentro de normalidad, cabeza y cuello normocéfalo, no se observan alteraciones visibles en mucosa nasal u oral (figura 1).



Figura 1. Vista frontal del rostro de la paciente piel con pigmentación uniforme y signos de envejecimiento normales para la edad.

Los estudios hematológicos mostraron una disminución de los niveles de hemoglobina y líneas celulares compatibles con anemia ferropénica (tabla 1).

Tabla 1. Parámetros hematológicos aportados por la paciente al ingreso

Parámetros	Resultado	Unidad	Valores de referencia
Hemoglobina	9,5	g/dL	Mujeres 12-15 g/dL
Hematocrito	28	%	Mujeres 36-46%
VCM	68	fL	80-100 fL
HCM	20	pg	27-32 pg
RDW	17	%	11,5 - 14,5%
Ferritina sérica	8	ng/mL	Mujeres 15-150 ng/mL
Hierro sérico	30	µg/dL	60-170 µg/dL
TIBC	450	µg/dL	250-400 µg/dL
Frotis de sangre periférica	Microcitosis e hipocromía	-	-
Reticulocitos	2	%	0,5%-2,5%
PCR	5	mg/L	0-10 mg/L
VSG	10	mm/h	0-20 mm/h
Sangre oculta en heces	2	mg/g	0 mg/g

VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media,

Los marcadores tumorales previos confirman el estadio avanzado del carcinoma neuroendocrino nasal (tabla 2).

Tabla 2. Valores de marcadores tumorales

Examen	Resultado	Interpretación
CEA	8,5 ng/mL	Aumento sugestivo de actividad tumoral
NSE	25 ng/mL	Elevación asociada a tumores neuroendocrinos
CgA	120 ng/mL	Marcador elevado indicativo de actividad neuroendocrina

CEA: antígeno carcinoembrionario, NSE: enolasa neuronal específica, CgA: cromogranina A.

El informe del aspirado de médula ósea muestra predominancia de la serie mieloide con una relación mieloide/eritroide aumentada, e hipoplasia moderada de la serie roja. Los eritroblastos presentan hipocromía moderada y pocos depósitos de hierro en la tinción de Prussian blue, lo que es indicativo de anemia ferropénica. Los macrófagos tienen depósitos de hierro ausentes o mínimos (tabla 3).

Tabla 3. Informe del aspirado de médula ósea.

Muestra: aspirado de médula ósea, zona del ilíaco

Morfología celular: predomina la serie mieloide con una relación mieloide/eritroide ligeramente aumentado. La serie roja presenta una hipoplasia moderada.

Células eritroides: eritroblastos con hipocromía moderada. Los eritroblastos maduros muestran menor cantidad de hemoglobina, con una tinción de Prussian blue negativa o muy baja para depósitos de hierro.

Macrófagos: se observa un número reducido de macrófagos con depósitos de hierro ausentes o mínimos.

Como plan de manejo se indicó continuación del régimen de cisplatino y etopósido en ciclos planificados. A su vez se indicó terapia de soporte con suplementación con hierro oral, ácido ascórbico y folatos para el manejo de la anemia, con recomendaciones nutricionales basadas en una dieta rica en hierro y vitamina C para optimizar la absorción y prevenir complicaciones asociadas a la anemia ferropénica. Por último, se indicó control hematológico mediante una evaluación seriada de la hemoglobina y parámetros hematológicos en un mes para valorar respuesta al tratamiento y ajustar terapia de soporte de ser necesario.

A un mes de iniciar el tratamiento con cisplatino y etopósido, la paciente experimentó una respuesta favorable, evidenciada por la mejora significativa de los parámetros hematológicos. La hemoglobina aumentó de 9,5 g/dL a 11,2 g/dL, lo que refleja una recuperación parcial de la anemia ferropénica y se acerca a los valores normales esperados para la paciente, lo que indica una respuesta positiva a la suplementación con hierro y ácido ascórbico. Asimismo, se observó una mejora en los índices de VCM (volumen corpuscular medio) y HCM (hemoglobina corpuscular media), que, aunque aún por debajo de los valores de referencia, mostraron una tendencia a la norma-

lización, sugiriendo una mayor maduración y producción de eritrocitos más funcionales. Además, el aumento de la ferritina sérica a 40 ng/mL, desde un valor inicial de 8 ng/mL, indicó una mejora en los depósitos de hierro en la médula ósea, lo que refuerza la corrección progresiva del déficit de hierro. En paralelo, los marcadores inflamatorios como la PCR (proteína C reactiva) y la VSG (velocidad de sedimentación globular) mostraron una disminución en sus niveles (tabla 4), lo que sugiere una reducción en la inflamación sistémica y posiblemente una mejora en el control tumoral. Estos resultados sugirieron que la paciente estaba respondiendo favorablemente tanto al tratamiento oncológico como a la intervención para corregir la anemia. Además de la mejoría paraclínica, la paciente también mostró una significativa recuperación sintomatológica. Refirió una notable reducción de la fatiga, mayor tolerancia a las actividades cotidianas, desaparición de la disnea al esfuerzo leve y una mejoría general en su nivel de energía. Estos cambios positivos indican una correlación entre la recuperación de los parámetros hematológicos y la mejora en su calidad de vida, sugiriendo una respuesta clínica integral al tratamiento. El seguimiento continuará con una evaluación mensual de los parámetros hematológicos, ajustando la terapia de soporte según sea

Tabla 4. Parámetros hematológicos 1 mes después del tratamiento

Parámetros	Resultado	Unidad	Valores de referencia
Hemoglobina	11,2	g/dL	Mujeres 12-15 g/dL
Hematocrito	33	%	Mujeres 36-46%
VCM	75	fL	80-100 fL
HCM	24	pg	27-32 pg
RDW	14	%	11,5 - 14,5%
Ferritina sérica	40	ng/mL	Mujeres 15-150 ng/mL
Hierro sérico	50	µg/dL	60-170 µg/dL
TIBC	300	µg/dL	250-400 µg/dL
Frotis de sangre periférica	Microcitosis e hipocromía	-	-
Reticulocitos	3	%	0,5%-2,5%
PCR	2	mg/L	0-10 mg/L
VSG	7	mm/h	0-20 mm/h
Sangre oculta en heces	0	mg/g	0 mg/g

VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media, RDW: ancho de distribución eritrocitaria, TIBC: capacidad total de fijación de hierro.

necesario para optimizar la recuperación. El plan de tratamiento con quimioterapia citotóxica sigue siendo la piedra angular en el manejo del carcinoma neuroendocrino, con la quimiorradioterapia programada para los ciclos siguientes, con la esperanza de mantener el control de la enfermedad y continuar la mejora de su estado general.

DISCUSIÓN

El hallazgo de anemia severa en una paciente con carcinoma neuroendocrino nasal avanzado es un aspecto relevante en el manejo de este tipo de cáncer. La anemia ferropénica diagnosticada en este caso puede estar asociada a varios mecanismos. Uno de ellos es la pérdida crónica de sangre, aunque la paciente no tiene signos de sangrado, los tumores malignos en las vías respiratorias superiores pueden causar sangrados subclínicos que no siempre son evidentes ⁽⁶⁾. La irritación de la mucosa nasal o la erosión de estructuras vasculares pueden llevar a pérdidas de sangre no detectadas, lo que con el tiempo contribuye a la anemia ferropénica. Aunque la paciente no presentó signos evidentes de sangrado, es relevante señalar el hallazgo de sangre oculta en heces (2 mg/g), detectado al inicio del caso. Esto sugiere la posibilidad de hemorragias subclínicas gastrointestinales, que podrían estar relacionadas con el tratamiento oncológico o con complicaciones asociadas al tumor, lo que refuerza la necesidad de investigar activamente posibles fuentes de pérdida sanguínea crónica. La irritación de la mucosa nasal o la erosión de estructuras vasculares también podrían contribuir a esta pérdida, aunque de manera no evidente clínicamente ⁽⁶⁾.

Además, el tratamiento con cisplatino y etopósido, utilizado en quimioterapia, puede inducir supresión de la médula ósea, lo que disminuye la producción de eritrocitos y agrava la anemia, como se observa en los resultados del hemograma. El cisplatino es conocido por su toxicidad hematológica y esto probablemente juega un papel importante en la anemia que documenta esta paciente ^(6,7).

Otro factor que contribuye a la anemia es el estado inflamatorio crónico asociado al tumor. Los tumores malignos suelen generar un entorno inflamatorio, lo que puede interferir con la producción de eritrocitos. Las citoquinas proinflamatorias liberadas por el tumor pueden alterar la respuesta hematopoyética y provocar anemia de enfermedad crónica, un tipo de anemia asociada con el cáncer. En este contexto, el manejo de la anemia es clave. El objetivo es mejorar su estado hematológico con el fin de prevenir complicaciones derivadas de la anemia y optimizar la tolerancia al tratamiento oncológico ⁽⁷⁻⁹⁾.

A pesar de que la paciente presenta un carcinoma neuroendocrino nasal avanzado, no se observan manifestaciones dermatológicas visibles, lo que podría parecer inesperado. Sin embargo, el comportamiento local del tumor en las vías respiratorias superiores puede estar limitado a la cavidad nasal y senos paranasales. Este tipo de tumor suele invadir de forma interna las estructuras óseas y mucosas sin afectar la piel o producir lesiones externas evidentes ^(9,10). A menudo, los tumores sinonasales no presentan signos externos hasta que alcanzan etapas más avanzadas o si se diseminan hacia áreas cercanas. Además, la ausencia de manifestaciones cutáneas podría estar relacionada con el tratamiento paliativo activo que la paciente recibe. La quimioterapia citoreductora y la radioterapia pueden reducir el crecimiento tumoral en algunas áreas, lo que podría explicar la falta de signos dermatológicos a pesar del estadio avanzado de la enfermedad.

El manejo de la anemia ferropénica en pacientes oncológicos, particularmente en aquellos con cáncer avanzado, requiere una aproximación multidisciplinaria, dado que la anemia en este contexto puede tener causas multifactoriales que incluyen pérdida crónica de sangre, toxicidad de tratamientos oncológicos y alteraciones en el metabolismo del hierro secundarias a estados inflamatorios. En este caso, el tratamiento con cisplatino y etopósido,

agentes quimioterápicos utilizados para el carcinoma neuroendocrino nasal avanzado, puede contribuir significativamente a la supresión de la médula ósea, lo que agrava la anemia ferropénica al reducir la capacidad de producción de glóbulos rojos. Este efecto hematotóxico requiere una intervención temprana y efectiva para corregir la deficiencia de hierro, optimizando simultáneamente la tolerancia al tratamiento oncológico y reduciendo el riesgo de complicaciones derivadas de la anemia. La estrategia terapéutica debe incluir la reposición adecuada de hierro, la corrección de deficiencias asociadas como el ácido fólico y la vitamina C, y la monitorización constante de los parámetros hematológicos^(11,12). Si bien el manejo de la anemia busca mejorar los niveles hematológicos para optimizar la tolerancia al tratamiento oncológico, es fundamental destacar las complicaciones que pueden derivarse de una anemia no controlada y su relevancia clínica. Estas complicaciones incluyen fatiga severa, disminución de la capacidad funcional, hipoxia tisular, taquicardia compensatoria, insuficiencia cardíaca congestiva y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, como angina de pecho. En pacientes oncológicos, estas complicaciones no solo afectan su calidad de vida, sino que también pueden limitar la capacidad de recibir dosis completas de quimioterapia, comprometiendo la eficacia del tratamiento oncológico y los resultados clínicos a largo plazo⁽⁷⁻⁹⁾.

En este contexto, el plan de manejo implementado para el paciente incluyó la continuación del régimen quimioterápico con cisplatino y etopósido, en ciclos programados, mientras que paralelamente se instauró un enfoque de soporte para corregir la anemia ferropénica. La suplementación con hierro oral, ácido ascórbico y folatos se eligió tratamiento de primera línea. El hierro oral es la opción estándar en pacientes con función intestinal intacta, aunque su efectividad en pacientes oncológicos con alteraciones en la absorción gastrointestinal o efectos secundarios, como irritación estomacal, puede verse comprometida⁽¹³⁾. En estos casos, se debe

considerar la administración de hierro intravenoso como una alternativa más eficaz. El ácido ascórbico fue incorporado para mejorar la absorción intestinal del hierro, y los folatos son esenciales para la hematopoyesis y la síntesis de ADN, siendo cruciales en pacientes con deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, especialmente aquellos en tratamiento con quimioterapia. Además, se implementaron recomendaciones nutricionales para optimizar la ingesta de hierro y vitamina C a través de la dieta, lo cual favorece la absorción del hierro y mejora el estado general del paciente. El seguimiento estricto de los parámetros hematológicos, mediante la evaluación periódica de los niveles de hemoglobina, ferritina y otros índices hematológicos, es indispensable para valorar la respuesta al tratamiento y ajustar la terapia de soporte conforme a la evolución del paciente. Este enfoque integral no solo busca corregir la anemia de forma efectiva, sino también garantizar la continuidad y eficacia del tratamiento oncológico, minimizando el impacto de la anemia en la calidad de vida y la tolerancia al tratamiento^(13,14).

En conclusión, este caso resalta la necesidad de monitoreo constante en pacientes con cáncer avanzado, especialmente en aquellos tratados con quimioterapia. La evaluación de los niveles de hemoglobina, ferritina y otros parámetros hematológicos, junto con la implementación de estrategias nutricionales para mejorar la absorción de hierro y vitaminas, es fundamental para prevenir complicaciones graves derivadas de la anemia y asegurar la tolerancia al tratamiento oncológico. Este caso también demuestra cómo el carcinoma neuroendocrino nasal puede manifestarse de forma insidiosa, con un comportamiento tumoral que se limita a las cavidades nasales sin afectar de inmediato otras áreas, lo que requiere una evaluación clínica minuciosa y una gestión eficaz de los síntomas asociados.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés.

Contribución de los autores

Todos los autores han participado de la redacción de este artículo y han dado su consentimiento para la publicación.

Financiamiento

Autofinanciado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rischin D, Coleman A. Sinonasal malignancies of neuroendocrine origin. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22(6):1297–316. doi: 10.1016/j.hoc.2008.08.008
2. Hofer MJ, Rohlfs J, Teymoortash A, Pagenstecher A. A 62-year-old female with an intranasal mass extending into the lamina cribrosa. *Brain Pathol* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jun 8];23(1):105–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23217007/>. doi: 10.1111/bpa.12010
3. Zhao Q, Wei J, Zhang Ch, Meng L, Wang B, Gao L, et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma of nasal cavity and paranasal sinuses after successful curative therapy: a case report and literature review. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 8]; 12:2975–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31114241/>. doi: 10.2147/OTT.S195052
4. Saha S, Patil VM, Noronha V, Menon N, Kumar Singh A, Patlekar G, et al. Real world data on long term outcome of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced esthesioneuroblastoma and sinonasal tumor with neuroendocrine differentiation - Results from a single centre study. *Oral Oncol*. 2023;144: 106486. doi: 10.1016/j.oraloncology.2023.106486
5. Fitzek MM, Thornton AF, Varvares M, Ancukiewicz M, Mcintyre J, Adams J, et al. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy. *Cancer* [Internet]. 2002 [cited 2024 Jun 8];94(10):2623–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12173330/>. doi: 10.1002/cncr.10537
6. Cabezas-Camarero S, García-Barberán V, Benítez-Fuentes JD, Sotelo MJ, Plaza JC, Encinas-Bascones A, et al. Clinical behavior, mutational profile and T-cell repertoire of high-grade neuroendocrine tumors of the head and neck. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 8];15(9): 2431. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37173898/>. doi: 10.3390/cancers15092431
7. Ohmoto A, Sato Y, Asaka R, Fukuda N, Wang X, Urasaki T, et al. Clinicopathological and genomic features in patients with head and neck neuroendocrine carcinoma. *Mod Pathol* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 8];34(11):1979–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34247193/>. doi: 10.1038/s41379-021-00869-9
8. Rosenthal DI, Barker Jr JL, El-Naggar AK, Glisson BS, Kies MS, Diaz Jr EM, et al. Sinonasal malignancies with neuroendocrine differentiation: patterns of failure according to histologic phenotype. *Cancer* [Internet]. 2004 [cited 2024 Jun 8];101(11):2567–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15517582/>. doi: 10.1002/cncr.20693
9. van der Laan TP, Iepsma R, Witjes MJH, van der Laan BFAM, Plaat BEC, Halmos GB. Meta-analysis of 701 published cases of sinonasal neuroendocrine carcinoma: The importance of differentiation grade in determining treatment strategy. *Oral Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2024 Jun 8]; 63:1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27938993/>. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.10.002
10. Busti F, Marchi G, Ugolini S, Castagna A, Girelli D. Anemia and iron deficiency in cancer patients: Role of iron replacement therapy. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 8];11(4):94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274354/>. doi: 10.3390/ph11040094
11. Aapro M, Österborg A, Gascón P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol*

[Internet]. 2012 [cited 2024 Jun 8];23(8):1954–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22575608/>. doi: 10.1093/annonc/mds112

12. Nandakumar S, Singh N, Tharani AR, Pankiw M, Brezden-Masley Ch. Intravenous iron and iron deficiency anemia in patients with gastrointestinal cancer: A systematic review. PLoS One [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 8];19(5): e0302964. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38776289/>. doi: 10.1371/journal.pone.0302964

13. Rodgers GM, Becker PS, Blinder M, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland Ch, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2012 [cited 2024 Jun 8];10(5):628–53. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22570293/>. doi: 10.6004/jnccn.2012.0064

14. DeLoughery TG, Jackson ChS, Ko CW, Rockey DC. AGA Clinical practice update on management of iron deficiency anemia: Expert review. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 8];22(8):1575–83. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38864796/>. doi: 10.1016/j.cgh.2024.03.046