

АНЕМИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.В. Бредер

Отделение химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

ANEMIA IN BREAST CANCER

V.V. Breder

Department of Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The preventive use of recombinant erythropoietin agents in oncological care is put through clinical trials. Their results suggest that timely and adequate correction of anemia in cancer patients with recombinant erythropoietin agents significantly upgrades the quality of their life and they may be regarded as a reserve for enhancing the efficiency of specific treatment.

Рак молочной железы (РМЖ) — одно из самых распространенных заболеваний в онкологической практике, характеризующееся высокой смертностью. Достижения современной медицины существенно не повлияли на число первичных запущенных случаев заболевания, но достоверно увеличили выживаемость во многом благодаря широкому внедрению системного лекарственного лечения операбельных форм и последовательной химиогормонотерапии метастатического процесса на всех этапах болезни. Хронический характер течения заболевания расширяет цели и задачи лечения, в первую очередь метастатического процесса: с достижения объективных регрессий акцент смещается на обеспечение приемлемого качества жизни больных на всем протяжении заболевания. У пациенток, получающих многократные курсы химиотерапии, многолетнюю гормонотерапию, паллиативную лучевую терапию, часто отмечается снижение уровня гемоглобина крови ниже физиологической нормы, т.е. развивается анемия. Присоединение анемии ухудшает объективное состояние, снижает функциональные возможности организма, что приводит к снижению качества жизни больного.

Анемия — это не только снижение уровня гемоглобина крови ниже физиологической нормы ($Hb < 120$ г/л), но и сложный синдром, патологическое состояние организма, развивающееся вследствие уменьшения доставки кислорода к тканям. Помимо видимых причин развития анемии при онкопатологии, таких как кровотечение, гемолиз, поражение костного мозга, гиперспленизм и дефицит кофакторов гемопоэза, при злокачественном процессе развивается анемия хронического заболевания [1]. В основе синдрома — активация иммунной и воспалительной систем опухолевым процессом, что приводит к увеличению концентрации цитокинов (фактор некроза опухоли, интерферон- γ и интерлейкин-1 и др.) в крови и тканях. Цитокины подавляют процесс дифференцировки клеток — предшественников эритроидного ряда, нарушают обмен железа и негативно влияют на выработку эритропоэтина — ключевого гормона для эритропоэза [2]. Отмечается укорочение времени жизни эритроцита со 120 дней (здоровый организм) до 90–60 дней как при ревматоидном артрите, так и при анемии злокачественного процесса [3].

Противоопухолевое лечение, в свою очередь, может значительно уменьшить количество эритроцитов

в крови за счет миелосупрессии, нарушения синтеза гемопоэтических факторов, в том числе эритропоэтина, вырабатываемого в почках. Этот вариант развития малокровия относится к осложнениям противоопухолевого лечения и называется постцитостатической анемией. Именно этот путь развития анемии реализуется при химиотерапии с производными платины, для которых свойственна нефротоксичность [4–7].

Анемия проявляется целым рядом симптомов, обусловленных развитием тканевой гипоксии в органах и тканях с последующим нарушением их функций. Степень выраженности этих симптомов зависит от ряда факторов, таких как глубина анемии, скорость развития, действие компенсаторных механизмов, наличие сопутствующей патологии, а также от физиологического статуса пациента. Сердцебиение, одышка, утомляемость, депрессия, нарушение когнитивных функций, тошнота, дисфункции в сексуальной и репродуктивной сфере, расстройства иммунной системы — лишь некоторые последствия анемии [8]. Анемия и утомляемость (наиболее характерный симптом снижения концентрации гемоглобина) имеют особое значение для молодых социально активных больных РМЖ, обремененных заботами о семье. Для пожилого больного с «букетом» сопутствующих заболеваний даже легкая анемия может иметь клинически значимые последствия: ухудшение течения ишемической болезни сердца, неврологические, психотические расстройства и т.д. Анемия при хронической сердечной недостаточности сама по себе является фактором, ухудшающим выживаемость. Снижение уровня гемоглобина ниже 80 г/л у пациента, страдающего ишемической болезнью сердца, достоверно увеличивает вероятность эпизода коронарной недостаточности [9].

Утомляемость — состояние слабости, следующее после эпизода физического/умственного напряжения и характеризующееся уменьшением работоспособности и снижением эффективности ответа на стимуляцию [10]. Этот симптом встречается у 75% онкобольных [11, 12]. Более того, в условиях доступности полноценного обезболивания утомляемость описывается как самый частый симптом рака [13]. Исследование N.J. Vogelzang и соавт. [14] на группе из 419 пациентов с различными онкологическими заболеваниями, выбранных случайно из 100 тыс. домохозяйств при телефонном опросе, показало, что 78% больных испытывали утомляемость в процессе болезни и лечения. Более 60% па-

циентов отмечали, что утомляемость ухудшала повседневную жизнь сильнее, чем раковая боль. В исследовании французских онкологов пациенты определили утомляемость как основной побочный эффект химиотерапии, более значимый, чем тошнота и боль [15]. К сожалению, в повседневной практике многие доктора не регистрируют ни анемию, ни утомляемость.

В исследованиях качества жизни при анемии доказано прямое влияние уровня гемоглобина на утомляемость и остальные параметры качества жизни; нормализация уровня гемоглобина сопровождается достоверным улучшением субъективного состояния больных [16].

Европейское исследование анемии при раке – ECAS 2001

В 2001 г. было проведено самое крупное исследование проблемы анемии в онкологии. European Cancer Anemia Survey (ECAS) – Европейское исследование анемии при раке объединило и проанализировало данные по 15 367 пациентам из более чем 750 клиник из 24 стран Европы. Анемия определялась как снижение концентрации гемоглобина крови менее 110 г/л и обнаруживалась у 36% из 11 071 больных с солидными и у 53% из 2 956 больных с гематологическими опухолями (всего у 39% из 14 027 больных, оцененных при включении в исследование).

На момент включения в базу исследования противоопухолевое лечение не получали 53% больных, 40% пациентов получали лекарственное лечение (химиотерапия, иммунотерапия), 5% – лучевую терапию, 2% – лучевую терапию в сочетании с химиотерапией. Анемия отмечалась у 35% пациентов с впервые выявленным онкологическим процессом, у 49% пациентов, получающих противоопухолевое лечение, и у 31% больных, находившихся в стадии ремиссии. Лечение анемии, как правило, назначалось при снижении уровня Hb<97 г/л [10].

Анализ в подгруппе больных РМЖ ($n=3216$) показал, что к моменту включения в исследование у 34,4% пациенток регистрировалась анемия [17]. Чаще всего (41,4%) анемия регистрировалась в группе пациенток с рецидивирующим опухолевым процессом, находящихся в процессе лечения. Следующей по частоте (33,9%) была группа больных с впервые выявленным заболеванием, получающих химиотерапию, на 3-м месте – больные в состоянии ремиссии (22,6%); реже

всего (20,4%) анемия отмечалась в группе пациенток с впервые выявленной опухолью, не получающих химиотерапию. Химиотерапия часто осложнялась снижением уровня гемоглобина, частота и степень выраженности анемии увеличивались от курса к курсу: с 16,1% после 1-го курса химиотерапии до 49,8% после 6 курсов лечения. Отмечен кумулятивный эффект химиотерапии на вероятность развития анемии. На протяжении 6 мес исследования у 22% больных РМЖ концентрация гемоглобина была ниже 100 г/л. Отмечена значимая корреляция степени снижения гемоглобина и показателя объективного состояния (для степени III–IV по критериям ВОЗ) больной: $p<0,001$, $R=-0,16$. Анализ факторов риска развития анемии показал, что уровень гемоглобина ($Hb<120$ г/л) ниже физиологической нормы на момент начала химиотерапии является важным фактором развития клинически значимой анемии в процессе лечения ($p<0,001$).

Частота анемии зависит от выбранного режима лечения. Общепринятые режимы химиотерапии, такие как CAF, CMF, AC, приводят к развитию анемии I–II степени у каждой четвертой пациентки. Применение таксанов в монорежиме и в комбинациях чаще осложняется снижением уровня гемоглобина. В табл. 1 приведены сводные данные по вероятности развития анемии у ранее леченных пациенток [4].

В работе С. Peters-Engl [18] изучалось влияние уровня гемоглобина при проведении адъювантной химиотерапии на выживаемость больных РМЖ. Пациентки получали в послеоперационном периоде 6 курсов химиотерапии (CMF – циклофосфан + метотрексат + фторурацил, AC или EC – доксорубин/эпидурбицин + циклофосфан), несколько больных – таксаносодержащие режимы. Анализируя 129 случаев лечения операбельного процесса, исследователи выявили статистически достоверную связь между развившейся в процессе адъювантной химиотерапии постцитостатической анемией и ухудшением отдаленной безрецидивной и общей выживаемости. Анализ выживаемости не выявил взаимосвязи этого показателя с уровнем гемоглобина до операции и до начала химиотерапии, но однофакторный анализ идентифицировал низкий уровень гемоглобина ($p=0,008$), больший размер опухоли ($p=0,042$) и негативный рецепторный статус опухоли ($p=0,022$) как значимые негативные факторы прогноза общей выживаемости. При проведении мно-

Таблица 1. Частота анемии при проведении химиотерапии

Автор	Режим химиотерапии(мг/м ²)	Число больных	Доля пациенток с анемией, %	
			I–II степени	III–IV степени
Nabholtz, 1996	Паклитаксел	229	47	2
Nabholtz, 1996	135 мг/м ²	229	55	4
Seidman, 1995	175 мг/м ²	77	65	30
Valero, 1999	250 мг/м ²	35	60	11 (III ст.)
Ravdin, 1996	Доцетаксел	41	85	10 (III ст.)
Degardin, 1994	100 мг/м ²	100	19	9 (III ст.)
Jones, 1995	Винорельбин	115	нет данных	14
Aisner, 1995	30 мг/м ²	165	55	11
Gehl, 1996	CAF (Ц – 500 мг/м ² , А – 50 мг/м ² , 5-ФУ – 500 мг/м ²)	21	59	1
	Паклитаксел 175 мг/м ² , А – 60 мг/м ²			

Примечание. Ц – циклофосфан, А – доксорубин, 5-ФУ – фторурацил.

гофакторного анализа (Сох-модель) уровень гемоглобина (относительный риск — ОР — 1,53; 95% ДИ 1,03–2,32) и размер первичной опухоли (ОР 3,2; 95% ДИ 1,17–8,77) оставались независимыми факторами плохого прогноза. Анемия при проведении адъювантного лечения (ОР 1,54; 95% ДИ 1,04–2,32), как и больший размер опухоли (ОР 2,94; 95% ДИ 1,12–7,63), ассоциировалась с ухудшением отдаленной безрецидивной выживаемости. Это исследование показало, что развитие анемии в процессе проведения адъювантной химиотерапии РМЖ ассоциируется с ухудшением выживаемости больных.

Лечение анемии: принципы, детали и нерешенные вопросы

Хотя в современной литературе, посвященной этой проблеме, нет однозначных указаний на то, при каких показателях гемоглобина крови следует начинать лечение или профилактические мероприятия, какому методу лечения отдать предпочтение, большинство авторов пишут о необходимости своевременной коррекции анемии, сопровождающей опухолевый процесс.

Условно в лечении анемии можно выделить 2 подхода: патогенетический и симптоматический. К патогенетическому варианту можно отнести устранение причин анемии, в том числе эффективное противоопухолевое лечение, коррекцию дефицита кофакторов гемопоэза (железа, фолиевой кислоты) и алиментарных нарушений. Отдельно следует рассматривать необходимость устранения абсолютного или относительного дефицита эндогенного эритропоэтина — прямого стимулятора эритропоэза, вырабатываемого в основном в почках. Пример симптоматического лечения — трансфузия эритроцитарной массы, восполняющая количественный дефицит эритроцитов.

Метод переливания крови и ее компонентов в истории медицины последнего столетия занимает одно из главных мест. Трансфузия эритроцитарной массы — признанный вариант лечения острой и хронической анемии [19]. Современные лаборатории, оснащенные по последнему слову техники, при анализе крови доноров на наличие инфекции используют наиболее точные методики (ПЦР-диагностика), основным недостатком которых является дороговизна. В медицине Европы и США это свело к минимуму вероятность передачи вирусных инфекций — вируса иммунодефицита человека, сывороточного гепатита (В и С), цитомегаловируса и т.д. Но среди осложнений гемотрансфузий по-прежнему актуальны сывороточный гепатит, СПИД, цитомегаловирусная инфекция, а также аллергические реакции, анафилаксия, перегрузка железом (гемосидероз печени и миокарда). Не следует забывать о развивающейся после гемотрансфузии иммунологической реакции: в ответ на введение в организм чужеродных белков и клеток развивается универсальная системная воспалительная реакция, выполняющая по отношению к организму защитную функцию. Помимо увеличения концентрации цитокинов — медиаторов воспаления (α -фактор некроза опухолей, неоптерин), подавляется пролиферация Т-лимфоцитов с уменьшением популяции CD3, CD4, CD8, увеличением активно-

сти Т-супрессоров, подавлением функции Т-киллеров (F.A. McAlister, 1998; P. Innerhofer, 1999). В публикациях последних лет все чаще ставится под сомнение целесообразность переливания крови и ее компонентов в лечении острой постгеморрагической анемии и анемии у тяжелых больных под влиянием данных об увеличении числа инфекционных осложнений и увеличения вероятности смерти после гемотрансфузий (J.L. Vincent, 2002; Hebert et al., 1999).

Несомненно, указанные риски влияют на решение врача в назначении трансфузии эритроцитной массы при лечении анемического синдрома. Средний уровень гемоглобина крови в странах Европы, при котором назначается переливание эритроцитарной массы, составляет 82 г/л [20]. Принимая во внимание новые данные о значении анемии для качества жизни, эта точка отсчета в большинстве случаев неадекватна. Но даже если показанием к гемотрансфузии будет $Hb < 90$ г/л, большую часть времени пациенты будут жить с субоптимальным уровнем гемоглобина. Перерывы в противоопухолевом лечении с последующей редукцией доз цитостатиков как средство лечения постцитостатической анемии могут снижать эффективность химиотерапии. Трансфузии эритроцитарной массы могут быть рекомендованы лишь в отдельных случаях острой симптомной анемии.

Применение препаратов железа оправдано только в случаях железодефицитной анемии, характеризующейся уменьшением ферритина плазмы (< 100 нг/мл) и степени насыщения трансферрина ($< 20\%$) [21]. Уровень сывороточного железа не отражает реальной клинической ситуации, поскольку в плазме может находиться не более 3% всех запасов железа.

Эпрекс® — recombinantный человеческий эритропоэтин-альфа (эпоэтин-альфа, Procrit®) — оптимальный выбор в большинстве случаев при лечении анемии у онкологического больного. Препарат стимулирует дифференцировку клеток — предшественников эритроидного ряда, воздействуя на митоз [22]. Применение эпрекса позволяет в большинстве случаев компенсировать абсолютный или относительный дефицит эндогенного эритропоэтина, что в конечном итоге приводит к увеличению концентрации гемоглобина крови.

Два крупнейших исследования (J. Glaspy, 1997; G. Demetri, 1998), проведенных с вовлечением практических онкологов США, обобщили опыт применения эпрекса при анемии на фоне химиотерапии более чем у 4000 пациентов, страдавших немиелоидными злокачественными заболеваниями [23, 24].

Применение эпоэтина-альфа в режиме 150 ЕД/кг подкожно 3 раза в неделю в течение 16 нед позволило получить значимый (> 20 г/л) прирост уровня гемоглобина у 53,4% пациентов при среднем приросте от начального уровня 18 г/л (J. Glaspy) и 21 г/л (G. Demetri). Зарегистрировано более чем 50% уменьшение числа гемотрансфузий и количества доз перелитой эритроцитной массы в расчете на 1 пациента за 1 мес. Отмеченное улучшение основных параметров качества жизни (энергия, ежедневная активность, качество жизни в целом) наблюдалось независимо от эффективности противоопухолевого эффекта и прямо зависело от степени прироста концентрации гемо-

глобина (см. рисунок). Максимальное статистически достоверное улучшение параметров качества жизни выявлено при приросте гемоглобина более 20 г/л.

Эпрекс следует назначать при анемии I–III степени, при быстром (10 г/л за 1 мес) снижении уровня гемоглобина на фоне лечения, при наличии противопоказаний к гемотрансфузии. Стандартный дозовый режим предполагает подкожное введение 10 000 ЕД 3 раза в неделю. Длительность применения эпекса ограничивается, как правило, его эффективностью. В случае эффекта (повышение уровня гемоглобина на 10 г/л за 4 нед лечения в дозе 10 000 ЕД 3 раза в неделю) терапия продолжается до достижения границы физиологической нормы Hb (>120 г/л). Лечение эпексом может быть продолжено до уровня гемоглобина 140 г/л с редукцией дозы на 30% (2 введения эпекса по 10 000 ЕД в неделю). При рецидиве анемии препарат можно использовать повторно. Эффективность эпекса не зависит от концентрации в крови эндогенного эритропоэтина, уровня сывороточного железа и объективного статуса пациента.

В табл. 2 предложена схема лечения анемии опухолевого процесса.

Феномен функционального дефицита железа (несоответствие количества, доступного для синтеза гема Fe^{2+} , потребностям ускоренного эритропоэза) может быть одной из причин недостаточной эффективности эпекса. Помимо снижения концентрации ферритина плазмы <100 нг/мл косвенным признаком дефицита железа является снижение показателя насыщения трансферрина плазмы <20%. В этой ситуации одновременно с эпексом обычно рекомендуется прием пероральных препаратов железа в дневной дозе элементарного железа 200 мг [25].

М. Auerbach и соавт. [26] в рандомизированном исследовании оценили влияние метода введения препаратов железа одновременно с терапией эпексом (эпоэтин-альфа 10 000 МЕ 3 раза в неделю в течение 6 нед). Эффективность Эпекса была достоверно выше при парентеральном введении железа по сравнению с использованием перорального железа или без применения железа. При парентеральном приеме же-

ние парентеральной формы железа. У больных со сниженным уровнем ферритина плазмы (менее 100 нг/мл), ранним и/или быстрым подъемом уровня гемоглобина на фоне лечения эпексом предпочтительно использовать внутривенную форму препаратов железа в дозе 100 мг в неделю.

Лечение эпоэтином-альфа в стандартных дозах эффективно у 65–70% пациентов (прирост Hb >10 г/л за 4 нед), но при уточнении противопоказаний к его применению результат может быть лучше. Относительные противопоказания: неконтролируемая артериальная гипертензия, кровотечение/кровопотеря, некорригуемые тяжелые коагулопатии, гемоглобинопатии, активная инфекция, нарушение белково-синтетической функции печени, значительное снижение резервов костно-мозгового кроветворения после многократных курсов химиотерапии и лучевого лечения, неблагоприятный прогноз жизни (<8 нед), кахексия.

Уменьшение кратности введения (1 раз в неделю) при одновременном увеличении разовой дозы эпекса и увеличение дозовой интенсивности (300 ЕД/кг и более) по результатам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не увеличивают частоты побочных явлений и эффективно повышают уровень гемоглобина в 68–80% случаев, достоверно уменьшают потребность в гемотрансфузиях [27, 28].

Уменьшение частоты введения позволяет снизить затраты на медицинское обслуживание. В 2004 г. в США зарегистрирована и активно используется дозировка эпоэтина-альфа в 40 000 ЕД 1 раз в неделю. Ожидается, что эта лекарственная форма (шприц-доза 40 000 ЕД) будет разрешена к использованию и доступна в России уже в 2006 г.

Увеличение / нормализация уровня гемоглобина крови – основные объективные критерии эффективности эпекса. Серия клинических исследований выявила непосредственную связь между концентрацией гемоглобина и параметрами качества жизни. Следует отметить, что наибольшая выгода в качестве жизни отмечена при повышении уровня гемоглобина с субоптимального уровня (100 г/л) до нижней границы нормы (120 г/л).

Таблица 2. Схема лечения анемии опухолевого процесса

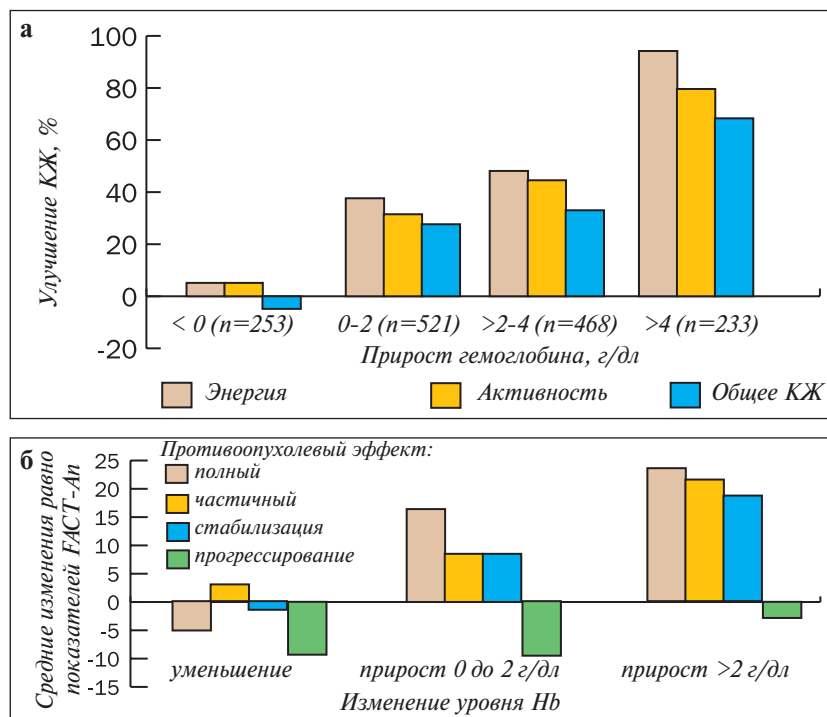
Вид лечения	Степень анемии (Hb, г/л)			
	I (110–95)	II (95–80)	III (80–65)	IV (<65)
Наблюдение	+			
Эпрекс 10 000 ЕД 3 раза в неделю 8 нед и более	+	+	+	
Трансфузия эритроплазмы			+	+
Препараты железа***	+	+	+	

Примечание. * Клинически значимая, симптомная анемия; ** клинически значимая, симптомная анемия, неэффективность/отсутствие эпекса; *** только в случаях абсолютного/функционального дефицита железа.

леза эффект эпоэтина-альфа был таким же, как и в группе пациентов, не получавших железо. Учитывая вероятность нарушения процесса абсорбции железа в двенадцатиперстной кишке, описанного при анемии опухолевого процесса, более обосновано использова-

Дальнейшее повышение концентрации гемоглобина сопровождается незначительным улучшением показателей качества жизни [28, 29].

Анемия, развившаяся на фоне противоопухолевого лечения, как правило, углубляется от курса к



Динамика параметров качества жизни (КЖ) при терапии эпрексом по данным J. Glaspy (a) и G. Demetri (б)

курсу. Чем больше разрыв с физиологической нормой гемоглобина, тем больше сил и, главное, времени потребуется организму пациента и лечащему врачу для его восстановления. Выявление анемии является показанием к уточнению патогенеза синдрома и к началу патогенетического лечения. В исследовании T.J. Littlewood и соавт. [30] было показано, что раннее назначение эпекса по сравнению с отложенным началом терапии позволяет добиться быстрого прироста Hb (138 против 128 г/л) и минимизировать потребности в гемотрансфузиях (7% против 28%).

Проспективное рандомизированное исследование J. Savonije и соавт. [31] в группе пациентов (n=315), получавших химиотерапию с производными платины, ставило задачу сравнить эффективность эпоэтина-альфа и наилучшего лечения при анемии. Авторы показали достоверное улучшение параметров качества жизни и повышение уровня гемоглобина при применении эпекса и уменьшение потребности в гемотрансфузиях.

Группа итальянских исследователей провела рандомизированное исследование (EPO-INT-47) эффективности эпекса при анемии I степени (Hb 100–120 г/л) [32]. В равном соотношении (1:1) 214 больных РМЖ на фоне продолжавшейся химиотерапии получали либо эпекс 10 000–20 000 ЕД 3 раза в неделю на протяжении до 24 нед и 4 нед после окончания химиотерапии, либо наилучшее поддерживающее лечение. Применение эпекса приводило к быстрому и достоверному ($p < 0,001$) увеличению уровня гемоглобина (с исходного уровня 10,7 г/дл до 12,3 г/дл к окончанию программы лечения). Зарегистрировано достоверное ($p < 0,06$) уменьшение потребности в гемотрансфузиях в сравнении с группой поддерживающего лечения. Авторы делают вывод,

что ранняя коррекция анемии может предупреждать ухудшение качества жизни, связанное с проведением химиотерапии и проявлениями анемии.

Заключение

Развитие легкой или умеренной анемии у онкологических больных большинство врачей привыкли считать неизбежным: снижение уровня гемоглобина до 100 г/л, и даже до 80 г/л не причинит значимого вреда пациенту. Насколько ошибочна подобная точка зрения, показали исследования качества жизни в связи с анемией, при этом своевременная и адекватная коррекция анемии значительно улучшала благополучие пациентов. Коррекция анемии увеличивает эффективность лучевого лечения, в том числе и в сочетании с химиотерапией [33, 34].

Опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности лечения анемии 375 больных, получавших химиотерапию. Помимо снижения потребности в гемотрансфузиях выявлена тенденция к увеличению выживаемости в группе, получавшей эпоэтин-альфа: медиана выживаемости к 1-му году наблюдения составила 17 мес против 13 мес в группе плацебо [30]. По результатам двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований лечебное (эпоэтин-бета, при опухолях головы и шеи) и профилактическое применение рекомбинантных эритропоэтинов (эпоэтин-альфа, при химиотерапии метастатического РМЖ) не повлияло на эффективность противоопухолевого лечения и не улучшило выживаемости [35, 36]. Профилактическое использование препаратов рекомбинантного эритропоэтина в онкологии проходит стадию клинических исследований. Современные руководства по лечению анемии воздерживаются от рекомендаций по превентивному введению эритропоэтинов.

Результаты проспективных и ретроспективных исследований, проведенных за последнее десятилетие, убедительно свидетельствуют, что проблема анемии, ее влияние на больного явно недооценены. Внедрение в клиническую практику ряда новых цитостатиков, таргетных препаратов, таких как герцептин, бевацизумаб, лапатиниб, активное использование агрессивных режимов лечения позволяют улучшить эффективность лечения злокачественного заболевания. Но интенсификация лечения часто значительно ухудшает качество жизни пациентов, требует активной поддерживающей терапии. При этом улучшение функционального статуса больного, в том числе и своевременная коррекция анемии, может рассматриваться как резерв для повышения эффективности лечения РМЖ.

1. Nowrousian MR et al. Pathophysiology of cancer-related anemia. In: Rh-erythropoietin in Cancer Supportive Treatment. Eds. J. Smythe et al. New York, Marcel Dekker; 1996. p. 13–34.
2. Means R.T. Jr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Stem Cells* 1995; 13: 32–7.
3. Salvarini C., Casali B., Salvo D. et al. The role of interleukine-1, erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anemia of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 9: 241–6.
4. Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced anemia in adults: Incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616–34.
5. Canaparo R., Casale F., Muntoni E. et al. Plasma erythropoietin concentrations in patients receiving intensive platinum or nonplatinum chemotherapy. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50: 146–53.
6. Pivot X., Guardiola E., Etienne M. et al. An analysis of potential factors allowing an individual prediction of cisplatin-induced anaemia. *Eur J Cancer* 2000;36:852–7.
7. Wood P.A., Hrushesky W.J. Cisplatin-associated anemia: An erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1995;95:1650–9.
8. Ludwig H., Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol* 2001;28(Suppl 8):7–14.
9. Anand I.S., Chandrashckhar Y., Perrari R. Pathogenesis of edema in chronic anemia: studies of body water, sodium, renal function, haemodynamics and plasma hormones. *Br Heart J* 1993; 70: 357–62.
10. Ludwig H., van Belle S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): the first large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2293–307.
11. Portenoy R.K., Miaskowski C. Assessment and management of cancer-related fatigue. In: *Principles and Practice of Supportive Oncology*. Eds. A. Berger, R.K. Portenoy, D.E. Weissman. Philadelphia, Lippincott-Raven; 1998. p. 109–18.
12. Ashbury F.D., Findlay H., Reynolds B. et al. A Canadian survey of cancer patients' experiences: Are their needs being met? *J Pain Symptom Manage* 1998;16:298–306.
13. Stone P., Richards M., Hardy J. Fatigue in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1998;34:1670–6.
14. Vogelzang N.J., Breitbart W., Cella D. et al. Patient, care-giver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: Results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Semin Hematol* 1997;34 (Suppl 2):4–12.
15. Carelle N., Piotto E., Bellanger A. et al. Changing patient perception of the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer* 2002; 95: 155–63.
16. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy - Anemia (FACT-An) Scale: A new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997;34 (Suppl 2):13–9.
17. Schrijvers D., Belle S.V., Barrett-Lee P. et al. New Insights Based on Results from the European Cancer Anemia Survey Management of Cancer-Related Anemia in Patients with Breast or Gynecologic Cancer. *Oncologist* 2005;10:743–57.
18. Peters-Engl C., Cassik P., Schmidt I. et al. Impact of haemoglobin levels during adjuvant chemotherapy on the survival of patients with primary breast cancer. *Acta Oncol* 2005; 44:129–33.
19. Gangrand L.F. The history of blood transfusion. *Br J Haematol* 2000; 110: 758–67.
20. Stanworth S.J., Cockburn H.A.C., Boralessa H. et al. Which groups of patients are transfused? *Vox Sanguinis* 2002; 83: 352–7.
21. Henry D.H. Supplemental iron: A key to optimizing the response of cancer-related anemia to rHuEPO? *Oncologist* 1998;3:275–8.
22. Krantz S.B. Erythropoietin. *Blood* 1991; 77: 419–34.
23. Demetri G.D., Kris M., Wade J. et al., for the Procrit Study Group. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: Results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol* 1998;16:3412–25.
24. Glaspy J., Bukowski R., Steinberg D. et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with non-myeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997; 15:1218–34.
25. Crawford J. Anemia and lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 38, S75–78.
26. Auerbach M., Ballard H., Trout J.R. et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1301–7.
27. Gabrilove J.L., Cleeland C.S., Livingston R.B. et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19:2875–82.
28. Crawford J., Cella D., Cleeland C.S. et al. Relationship between changes in haemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anaemic cancer patients receiving epoetin alpha therapy. *Cancer* 2002;95:888–95.
29. Stricker C.T., Matthews G., Stein S. Anemia and fatigue during adjuvant chemotherapy for breast cancer: Patterns and impact on quality of life. *ASCO* 2004, abstr 8060.
30. Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W.R. et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001 19, 2865–74.
31. Savonije J., van Groeningen C., van Bochove A. Early intervention with epoetin-alfa during platinum-based chemotherapy. *ASCO* 2004, abstr 8111.
32. Pronzato P., Cortesi E., van der Rijt C. et al. Early intervention with epoetin alfa in breast cancer (BC) patients (pts) undergoing chemotherapy (CT): Results of a randomized, multicenter, phase IIIB study (epo-int-47 Study Group). *Ann Oncol* 13 (Suppl 5): 168, abstr. 6200.
33. Shasha D., George M.J., Harrison L.B. Once-weekly dosing of epoetin alfa increases hemoglobin and improves quality of life in anemic cancer patients receiving radiation therapy either concomitantly or sequentially with chemotherapy. *Blood* 2000;96:434a (abstr 1866).
34. Glaser C., Millesi F., Wanschitz B. et al. r-HuErythropoietin treatment increases efficacy of neoadjuvant radiochemotherapy and improves cancer free survival of patients with oral squamous cell carcinoma; A 17 month follow up. *Proc ASCO* 1999;18:399a (abstr).
35. Henke M., Laszig R., Rube C. et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255–60.
36. Leyland-Jones B., Semiglazov V., Pawlicki M. et al. Maintaining Normal Hemoglobin Levels With Epoetin Alfa in Mainly Nonanemic Patients With Metastatic Breast Cancer Receiving First-Line Chemotherapy: A Survival Study. *JCO* 2005; 23: 2560–72.