

Ewa Chmielowska^{1, 2}, Mariusz Kwiatkowski¹

¹Oddział Kliniczny Onkologii Centrum Onkologii w Bydgoszczy

²Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Powikłania kardiologiczne związane z podaniem doksorubicyny liposomalnej — opis przypadku

Liposomal doxorubicin-induced cardiotoxicity — case report

Adres do korespondencji:

Dr med. Ewa Chmielowska
 Centrum Onkologii w Bydgoszczy
 ul. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz
 Tel.: +48 (52) 374 34 17
 e-mail: ewacelin@poczta.wprost.pl

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono przypadek chorej z rozpoznaniem rakiem piersi receptorowo potrójnie ujemnym, u której po leczeniu radykalnym nastąpił nawrót choroby pod postacią rozsiewu do kości. Zastosowano cztery linie leczenia cytostatykami w latach 2002–2010. U pacjentki doszło do ostrej niewydolności krążenia ze spadkiem wartości frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) do 35% po podaniu doksorubicyny liposomalnej VI serii w dawce należnej w IV linii leczenia. W kontrolnym (po 2 miesiącach) badaniu ECHO serca nie wykazano istotnej poprawy mimo leczenia niewydolności krążenia (LVEF 38%). Nie podjęto dalszej chemioterapii. Chora zmarła cztery miesiące później z powodu progresji choroby nowotworowej z objawami postępującego wyniszczenia. Przypadek ilustruje trudności związane z terapią chorych leczonych kilkoma liniami chemioterapii związane z narastającym ryzykiem powikłań.

Słowa kluczowe: rak piersi receptorowo potrójnie ujemny, chemioterapia, powikłania, kardiotoksyczność

ABSTRACT

We report on a case of a female patient with relapsed metastatic bone disease from triple-negative breast cancer after primary radical treatment. In years 2002–2010 patient has received four lines of chemotherapy. After receiving 6th course of full-dose liposomal doxorubicin during fourth-line treatment patient has been diagnosed with acute cardiac failure with decreased left ventricular ejection fraction to value of 35%. Another ECHO examination after 2 months showed no significant improvement despite the applied treatment (LVEF 38%). Chemotherapy has been discontinued. Patient has died 4 months later because of cachexia and disease progression.

Presented case illustrates the difficulties associated with increasing risk of complications among patients treated with several lines of chemotherapy.

Key words: triple negative breast cancer, chemotherapy, side effects, cardiotoxicity

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 3: 152–156

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2011, tom 7, nr 3, 152–156
 Copyright © 2011 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Rak piersi jest jednostką chorobową, w której u części chorych można uzyskać wieloletnie przeżycie w stadium choroby rozsiaanej. Dotyczy to głównie pacjentek z chorobą hormonowrażliwą. Brak wrażliwości na hormonoterapię nie wyklucza możliwości uzyskania długotrwałego efektu terapeutycznego. U tych chorych

często stosuje się kilka rzutów chemioterapii i czas przeżycia w tej grupie jest proporcjonalny do długości okresów przerw pomiędzy kolejnymi rzutami leczenia. Okresy te ulegają skróceniu przy kolejnych liniach leczenia. Często też po okresie stabilizacji lub częściowej regresji dochodzi do progresji zmian, która wiąże się z pogorszeniem stanu ogólnego, co prowadzi do zaprzestania leczenia cytostatykami.

Na przebieg tego typu schorzenia wpływa zarówno indywidualna wrażliwość na zastosowaną chemioterapię, ale także lokalizacja przerzutów. Istotny jest nie tylko aspekt rokowniczy umiejscowienia rozsiewu, ale i zakres stosowanej terapii wspomagającej, w tym radioterapii. Analizując leczenie takich pacjentek, należy pamiętać o zmieniających się zasadach terapii przeciwnowotworowej na przestrzeni lat. Innym problemem leczenia tych chorych jest nieznaną kumulacyjną toksyczność wielonarządowa, wynikająca ze stosowania różnych chemioterapeutyków i powtarzania leczenia cytotoksycznego.

W ostatnich latach rozwinęła się zasada monitorowania kardiotoxyczności związana ze stosowaniem trastuzumabu [1, 2], która powoli staje się standardem postępowania także w grupie chorych z ujemnym receptorem HER2. Aspekt toksyczności leczenia, choć ostatnio coraz częściej brany pod uwagę, jest bardzo trudny do realnego oszacowania szczególnie u chorych leczonych wieloma rzutami leczenia i przy obecnych schorzeniach współistniejących, zwłaszcza jeśli występują one w formie subklinicznej.

Kardiotoxyczność terapii stosowanej w raku piersi jest w zasadzie powszechna, począwszy od terapii adjuwantowej. Ponadto część pacjentek poddaje się radioterapii. Nie ma wielu danych na temat kardiotoxyczności schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl), ale wiadomo, że może ona wystąpić. Schematy, w których stosuje się dokсорubicynę, u około 20% chorych wpływają na układ krążenia, powodując spadek LVEF od 10% do 20% lub objawy ostrej lub przewlekłej jawnej klinicznie niewydolności krążenia [2].

Istotny jest synergizm leków stosowanych w schematach — połączenie fluorouracylu z cyklofosfamidem, dokсорubicyny z taksanami. Kapecytabina jest lekiem o udokumentowanym wpływie na układ krążenia powodującym skurcz naczyń wieńcowych. Brakuje danych o wpływie winorelbiny. Leczenie hormonalne również powoduje zwiększenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, w tym przypadku ryzyko poza nadciśnieniem tętniczym nie jest wyższe niż 2%, a dotyczy populacji kobiet w wieku pomenopauzalnym.

Opis przypadku

Chora (ur. 1945 r.) zgłosiła się do Regionalnego Ośrodka Onkologicznego w 1993 r. w celu diagnostyki i leczenia guza lewej piersi. U pacjentki rozpoznano raka lewej piersi w stopniu zaawansowania T2N0M0. Wykonano mastektomię i ustalono zaawansowanie na pT2N1M0, stwierdzono raka przewodowego o stopniu złośliwości G2. Nie oznaczano wówczas ekspresji receptorów hormonalnych. Chora od maja do listopada 1993 r. otrzymała 6 kursów chemioterapii

według schematu CMF, bez uzupełniającej radioterapii. Następnie zastosowano tamoksyfen w dawce 20 mg przez okres 5 lat.

W 2002 r. pojawiły się silne dolegliwości bólowe ze strony kręgosłupa piersiowego. Na podstawie tomografii komputerowej tej okolicy ujawniono rozległe ognisko osteolityczne na pograniczu kręgow Th11–12. W wyniku przeprowadzonych badań wykluczono przerzuty poza układ kostny.

U chorej zastosowano radioterapię na teren ogniska w kręgosłupie piersiowym. Włączono klodronat w formie doustnej. Po wykonaniu badań immunohistochemicznych guza pierwotnego, w których stwierdzono brak ekspresji receptorów hormonalnych, zastosowano chemioterapię według schematu AT (dokсорubicyna 60 mg/m² oraz docetaksel 75 mg/m²) w dawkach należnych. Chora otrzymała 4 cykle leczenia, łącznie 400 mg dokсорubicyny, przy powierzchni ciała 1,66 m², co stanowi 240 mg/m². Tolerancja leczenia była dobra, nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych. Uzyskano pełne ustąpienie dolegliwości bólowych, powrót do aktywności zawodowej oraz społecznej. Chora okresowo stosowała klodronat z kilkumiesięcznymi przerwami w trakcie okresu bezobjawowego, który trwał do 2008 r. W tym czasie pacjentka prowadziła normalną aktywność zawodową.

W lutym 2008 r. powróciły nasilone bóle kostne. W badaniu scyntygraficznym stwierdzano nowe ogniska w kośćcu oraz progresję zmian w obrębie zmiany osteolitycznej w kręgow Th11–12. Stwierdzono brak ekspresji receptora HER2. U pacjentki rozpoznano raka piersi potrójnie ujemnego. Nadal nie stwierdzano innych ognisk choroby poza układem kostnym. Ze względu na ewidentną korzyść z uprzednio stosowanej terapii zdecydowano o zastosowaniu leczenia II linii. Włączono paklitaksel w skojarzeniu z bewacyzumabem. Chora otrzymała sześć kursów leczenia. Następnie podtrzymująco stosowano bewacyzumab do września 2009 r. W badaniach obrazowych — tomografia i scyntygrafia — wykazano stabilizację choroby. Pacjentka czuła się dobrze, nie występowały u niej istotne działania niepożądane, prowadziła aktywne życie zawodowe. Obserwowano jedynie niewielki — do 5 kg — ubytek masy ciała od początku 2009 r.

W październiku 2009 r. stwierdzono u chorej pogorszenie stanu ogólnego, nasilenie bólu kości. W badaniach rentgenowskich kośćca wykazano liczne przerzuty lityczne i sklerotyczne. Nie odnotowano ognisk przerzutowych poza układem kostnym. Po włączeniu analgezji stan chorej uległ poprawie [według klasyfikacji *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)]. Ze względu na dotychczasowy dobry efekt terapii systemowej zdecydowano o próbie leczenia III linii, podając pacjentce schemat XN (kapecytabina i winorelbina). Chora nie tolerowała dobrze tego leczenia, pojawiła się toksyczność

2. stopnia ze strony układu pokarmowego oraz skórna w 2./3. stopniu. Leczenie zakończono na III cyklach ze względu na złą tolerancję i brak poprawy klinicznej.

W styczniu 2010 r. bóle kostne ponownie uległy nasileniu. Po analizie całości obrazu klinicznego i ze względu na prawidłowy wynik ECHO serca (LVEF 68%) zdecydowano o podaniu doksorubicyny liposomalnej. Chora otrzymała I kurs leczenia 12 stycznia 2010 r. w dawce 100 mg, z dobrą tolerancją. Już po pierwszym podaniu leku pacjentka wskazywała na ustąpienie dolegliwości bólowych. Chora kontynuowała leczenie doksorubicyną liposomalną z poprawą kliniczną. Otrzymała sześć kursów leczenia do maja 2010 r., bez istotnych działań niepożądanych. Kontrolowana wartość LVEF w marcu 2010 r. wynosiła 68%. Chora przybyła na wadze i zaczęła rozważać powrót do pracy.

W czerwcu 2010 r. pacjentka poinformowała, że na drugi dzień po podaniu VI cyklu leczenia z objawami silnej duszności oraz bardzo przyspieszonej czynności serca przewieziono ją do szpitala. Rozpoznano ostrą niewydolność krążenia, LVEF wynosiła 35%. Podjęto leczenie, uzyskano poprawę, chora otrzymała zalecenie przewlekłego stosowania leków moczopędnych i inhibitorów konwertazy angiotensyny. Stan pacjentki oceniono na ECOG 2, ale tym razem z uwagi na powikłania leczenia. Nie wykazano dolegliwości ze strony kośćca. Zdecydowano o zakończeniu chemioterapii ze względu na wystąpienie poważnego objawu niepożądanego. Chora zgłaszała się na comiesięczną kontrolę, jej stan ogólny uległ niewielkiej poprawie ale, kontrolne badanie LVEF nie wykazywało poprawy i we wrześniu wartość ta wynosiła 38%. We wrześniu, 3 miesiące od zaprzestania chemioterapii, nasiliły się ponownie bóle kostne, rozważano zastosowanie u chorej platyny. Ze względu na pogarszający się stan ogólny nie podano leku. Chora zmarła pod koniec października 2010 r., 5 miesięcy od zakończenia chemioterapii doksorubicyną liposomalną z powodu progresji choroby nowotworowej. Nie kontrolowano wartości LVEF po wrześniu 2010 r. z uwagi na stan pacjentki.

Dyskusja

Rak piersi w stadium rozsiewu jest chorobą przewlekłą. Wiąże się to z rozwojem farmakoterapii, możliwością doboru terapii na podstawie biologii guza. Można uzyskać wydłużenie życia przy zachowaniu dobrej jego jakości.

Wprowadzenie do terapii doksorubicyny i trastuzumabu doprowadziło do wzrostu zainteresowania onkologów aspektem kardiotoxyczności [1]. Konsekwencje leczenia doksorubicyną oraz trastuzumabem stają się problemem coraz szerzej dyskutowanym zarówno w aspekcie doboru leczenia i jego monitorowania, jak i profilaktyki powikłań, natomiast w przypadku innych

rodzajów terapii zakres wiedzy jest znacznie bardziej skąpy. Nie ma też badań u długo leczonych chorych na temat całościowego wpływu kardiotoxycznego terapii onkologicznych [3].

Leczeniem zarejestrowanym dla rozsialego raka potrójnie ujemnego jest terapia z zastosowaniem paklitakselu z bewacyzumabem. Brakuje doniesień odnośnie powikłań sercowo-naczyniowych wynikających z jednoczesowego stosowania tych leków. Wiadomo jednak, że paklitaksel może powodować zaburzenia rytmu głównie pod postacią bradykardii, która ma charakter przejściowy i ustępuje samoistnie po zaprzestaniu wlewu. Brakuje informacji na temat wpływu paklitakselu na czynność serca w przypadku chorych obciążonych kardiologicznie.

Bewacyzumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko naczyniowo-śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu (VEGF, *human vascular endothelial growth factor*). Jego stosowanie wiąże się ze wzrostem wystąpienia nadciśnienia tętniczego i krwawień podpańczynówkowych.

Wyniki badań randomizowanych chorych leczonych paklitakselem i bewacyzumabem nie wykazały toksyczności dla mięśnia sercowego.

W niepowodzeniu po leczeniu doksorubicyną i taksanami można zastosować doustny schemat XN (kapecytabina z winorelbina). Obserwuje się ostre incydenty wieńcowe w trakcie przyjmowania kapecytabiny. Podobne objawy występują podczas wlewow 5-fluorouracylu. Leki te mają wpływ na skurcz naczyń wieńcowych. Klinicznie manifestuje się to bólem w klatce piersiowej o charakterze dławicowym z towarzyszącym obniżeniem odcinka ST w zapisie EKG [3].

Chorych leczonych doksorubicyną jako pierwszych objęto obserwacją uwzględniającą układ sercowo-naczyniowy. Kardiotoxyczność po antracyklinach może obejmować tak zwane wczesne incydenty pod postacią zapalenia mięśnia sercowego i/bądź osierdzia, wczesną niewydolność krążenia rozwijającą się w trakcie trwania terapii bądź kilka miesięcy po jej zakończeniu i późną niewydolność krążenia rozwijającą się kilka lat po leczeniu [4].

Na przestrzeni lat udało się wydzielić grupę zwiększonego ryzyka chorych z zaawansowanym rakiem piersi, u których włączenie antracyklin może doprowadzić do kardiotoxyczności [5–7]. Czynniki ryzyka to:

- wiek powyżej 70 lat [5];
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze [7, 8];
- cukrzyca;
- incydenty zatorowo-zakrzepowe w wywiadzie [5, 9];
- niska aktywność fizyczna;
- stosowanie antracyklin w leczeniu uzupełniającym lub w przeszłości z powodu, np. chłoniaka złośliwego bądź ziarnicy [5];
- stosowana radioterapia na obszar śródpiersia zwłaszcza na stronę lewą [8–11];

— przekroczenie kumulacyjnej dawki antracyklin [4, 5].

Mimo wieloletniego stosowania antracyklin do-
kładnie nie poznano mechanizmu kardiotoxyczności.
Istnieje kilka hipotez dotyczących uszkodzenia serca.
Jedna z nich mówi o bezpośrednim wpływie wolnych
rodników, które uszkadzają kardiomiocyty. Wolne
rodniki powstają w reakcji z jonami żelaza. Zastoso-
wanie antracyklin powoduje nagromadzenie się jonów
żelaza w kardiomiocytach, co w konsekwencji wpływa
na powstanie wolnych rodników i bezpośrednio może
doprowadzić do uszkodzenia komórek.

Analiza retrospektywna oparta na wieloletniej
obserwacji pozwoliła ustalić dawkę kumulacyjną an-
tracykliny na 550 mg/m² [7], a u chorych poddanych
radioterapii na obszar lewej połowy klatki piersiowej na
450 mg/m². Przekroczenie tych parametrów podwyższa
ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności, które przy dawce
większej niż 600 mg/m² wynosi około 36%.

Zawsze należy także rozważyć profilaktykę pier-
wotną uszkodzenia mięśnia sercowego. Chore leczone
antracyklinami mogą odnieść korzyść po włączeniu
w czasie chemioterapii magnezu, trimetazydyny i inhibi-
tora konwertazy angiotensyny, np. ramiprylu. Włączając
inhibitor konwertazy angiotensyny należy pamiętać
o jego wpływie na obniżenie ciśnienia i dlatego należy
je systematycznie monitorować [11, 12].

Jednym z nowszych leków jest doksorubicyna lipo-
zomalna. W liniach zwierzęcych doksorubicyna w lipo-
zomach wykazywała zmniejszoną dystrybucję do serca
w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną, jedno-
cześnie utrzymując skuteczność przeciwnowotworową
[13, 14]. Jest lekiem wykazującym podobną skuteczność
przeciwnowotworową z odmiennym profilem toksyczno-
ści. Dawki antracykliny lipozomalnej są równoważne do
klasycznej doksorubicyny.

Opis przypadku chorej i brak podobnych doniesień
wskazuje, że toksyczność tego leku jest jeszcze mało
znana.

Należy przyjąć bezpieczną dla pacjenta hipotezę,
że każda antracyklina może działać kardiotoxycznie.
Pierwsze dane z badań klinicznych mogą sugerować sta-
tystycznie zmniejszenie liczby zdarzeń kardiologicznych
w grupie leczonych doksorubicyną liposomalną w po-
równaniu z liczbą odnotowaną u pacjentów leczonych
klasyczną doksorubicyną. Jednak kliniczne znaczenie
tych obserwacji nie jest wystarczające do pełnego obrazu
sytuacji [15–19].

Brakuje doświadczeń związanych z podawaniem leku
u pacjentek z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie.

Przed rozpoczęciem terapii zaleca się wykonanie
badania ECHO serca bądź wentrykulografii izotopowej
(MUGA, *multiple-gated acquisition*) z pomiarem frakcji
wyrzutowej lewej komory. Należy je również stosować
z monitorowaniem leczenia doksorubicyną lipozomalną.
Producent leku zaleca także wykonywanie badania serca

po każdym dodatkowym podaniu cytostatyku po prze-
kroczeniu przez pacjenta skumulowanej dawki i zawsze
gdy podejrzewa się kardiomiopatię. W przypadku obni-
żenia LVEF o więcej niż 20%, gdy wyjściowo wynosiła
powyżej 50% lub powyżej 10%, gdy wyjściowo wynosiła
poniżej 50%, należy rozważyć przerwanie terapii z uwagi
na zwiększone nieodwracalne uszkodzenie mięśnia
sercowego [12, 20].

U wszystkich pacjentek otrzymujących doksorubi-
cynę lipozomalną należy rutynowo wykonywać EKG.
Zmiany w zapisie EKG, czyli spłaszczenie załamka T,
obniżenie odcinka ST i zaburzenia rytmu nawet te ła-
godne, uważa się za konieczne wskazanie do przerywania
podawania leku [18, 19].

Ostatnio zaleca się ocenę kurczliwości mięśnia ser-
cowego, badanie stężenia troponiny i natriuretycznego
peptydu typu B (proBNP, *B-type natriuretic peptide
prohormone*) przed każdym kursem terapii, a zwłaszcza
przed pierwszym i po nim, jako czynnika predykcjen-
go dla kardiotoxyczności [21, 22]. Bada się wartość
diagnostyczną fosforylasy glikogenu i sercowego białka
nośnikowego dla kwasów tłuszczowych [3].

Należy także pamiętać, że zastoinowa niewydolność
krążenia może pojawić się nagle i może wystąpić po
zakończeniu leczenia.

U każdej chorej należy także rozważyć wdrożenie
pierwotnej profilaktyki farmakologicznej.

Podsumowanie

Rak piersi jest chorobą przewlekłą. Kardiotoxyczność może wystąpić nagle nawet w trakcie terapii o potencjalnie niskiej toksyczności dla układu krążenia, także u chorych nieobciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego. U pacjentki w niniejszym opisie przypadku mogło mieć wpływ poprzednie leczenie onkologiczne, czyli chemioterapia uzupełniająca i trzy rzuty wcześniejszej terapii paliatywnej. Kwalifikacja do terapii każdą antracykliną wymaga wnikliwej oceny układu krążenia nie tylko przed leczeniem, ale także w trakcie terapii, przy monitorowaniu nie tylko EKG i ECHO, ale także troponiny i proBNP [2]. Farmakologiczna profilaktyka pierwotna może także wpłynąć na poprawę tolerancji leczenia w zakresie układu krążenia [12].

Piśmiennictwo

1. UK Clinical Guidelines for the Use of Adjuvant Trastuzumab (Herceptin) With or Following Chemotherapy in HER2-positive Early Breast Cancer. NCRI Breast Clinical Studies Group Clinical Studies Group. 14th December 2005. Dostępne na: http://www.dh.gov.uk/en/Healthcare/NationalServiceFrameworks/Cancer/DH_4126383.
2. Ganame J., Claus P., Uyttebroeck A. i wsp. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2007; 20: 1351–1358.

3. Opolski G., Krzakowski M. (red.). Postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych w raku piersi. Warszawa 2010: 32–38.
4. Lefrak E.A., Pitha J., Rosenheim S., Gottlieb J.A. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973; 32: 302–314.
5. Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P. i wsp. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1979; 91: 710–717.
6. Levitt G. Cardioprotection. *Br. J. Haematol.* 1999; 106: 860–869.
7. Singal P.K., Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 900–905.
8. Minow R.A., Benjamin R.S., Lee E.T., Gottlieb J.A. Adriamycin cardiomyopathy — risk factors. *Cancer* 1977; 39: 1397–1402.
9. Praga C., Beretta G., Vigo P.L. i wsp. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat. Rep.* 1979; 63: 827–834.
10. Billingham M.E., Bristow M.R., Glatstein E., Mason J.W., Masek M.A., Daniels J.R. Adriamycin cardiotoxicity: endomyocardial biopsy evidence of enhancement by irradiation. *Am. J. Surg. Pathol.* 1977; 1: 17–23.
11. Pihkala J., Saarinen U.M., Lundstrom U. i wsp. Myocardial function in children and adolescents after therapy with anthracyclines and chest irradiation. *Eur. J. Cancer* 1996; 32A: 97–103.
12. Chan S., Davidson N., Juozaityte E. i wsp. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 1527–1534.
13. Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T. i wsp. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114: 2474–2481.
14. Juliano R. Bugging tumors to put drugs on target. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 954–955.
15. Cheong I., Huang X., Bettgowda C. i wsp. A bacterial protein enhances the release and efficacy of liposomal cancer drugs. *Science* 2006; 314: 1308–1311.
16. Batist G., Ramakrishnan G., Rao C.S. i wsp. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1444–1454.
17. Harris L., Batist G., Belt R. i wsp. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 25–36.
18. Batist G., Harris L., Azarnia N., Lee L.W., Daza-Ramirez P. Improved anti-tumor response rate with decreased cardiotoxicity of non-pegylated liposomal doxorubicin compared with conventional doxorubicin in first-line treatment of metastatic breast cancer in patients who had received prior adjuvant doxorubicin: results of a retrospective analysis. *Anti-Cancer Drugs* 2006; 17: 587–595.
19. Van Dalen E.C. i wsp. Różne pochodne antracykliny a zmniejszenie kardiotoksyczności u chorych na raka. *Cochrane Gatabase Syst Rev.* 2006; wyd. 4. Nr art.: CD005006. DOI:10.1002/14651858.CD005006.pub2.
20. Cortes J., Di Cosimo S., Climent M.A. i wsp. Nonpegylated liposomal doxorubicin (TLC-D99), paclitaxel, and trastuzumab in HER-2-overexpressing breast cancer: a multicenter phase I/II study. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 307–314.
21. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869–2879.
22. Fallah-Rad N., Walker J.R., Wassef A. i wsp. The Utility of Cardiac Biomarkers, Tissue Velocity and Strain Imaging, and Cardiac Magnetic Resonance Imaging In Predicting Early Left Ventricular Dysfunction In Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor II — Positive Breast Cancer Treated With Adjuvant Trastuzumab Therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 2263–2270.