

Sebastian Szmit¹, Krzysztof J. Filipiak², Maria Litwiniuk³, Grzegorz Opolski², Piotr Wysocki⁴, Beata Zaborska⁵, Maciej Krzakowski⁶

¹Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Otwocku

²I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

⁴Katedra i Klinika Onkologii, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁵Klinika Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁶Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Doksorubicyna liposomalna u chorych na raka piersi ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi — wielodyscyplinarne stanowisko ekspertów

Liposomal doxorubicin in patients with breast cancer and concomitant cardiovascular diseases — an interdisciplinary expert opinion

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Szmit S, Filipiak KJ, Litwiniuk M et al. Liposomal doxorubicin in patients with breast cancer and concomitant cardiovascular diseases — an interdisciplinary expert opinion. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 92–96.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Sebastian Szmit

Klinika Krążenia Płucnego

i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP

ul. Borowa 14/18, 05–400 Otwock

e-mail: s.szmit@gmail.com

STRESZCZENIE

Zastosowanie liposomalnej formy doksorubicyny zamiast konwencjonalnej istotnie zmniejsza ryzyko poważnych klinicznie powikłań sercowo-naczyniowych chemioterapii. Wykorzystanie schematu z doksorubicyną liposomalną wydaje się najbardziej uzasadnione w leczeniu chorych na raka piersi ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Dokument definiuje możliwe scenariusze kliniczne zastosowania chemioterapii z doksorubicyną liposomalną oraz przedstawia zasady optymalnego monitorowania tego leczenia.

Słowa kluczowe: rak piersi, doksorubicyna liposomalna, choroby serca i naczyń, kardiotoxyczność

ABSTRACT

The use of liposomal doxorubicin in place of conventional form can significantly reduce the risk of clinically important cardiovascular complications of chemotherapy. The use of liposomal doxorubicin-containing regimen seems to be the most justified in treatment of breast cancer patients with coexisting cardiovascular diseases. The document defines the possible clinical scenarios for the use of chemotherapy with liposomal doxorubicin and presents the optimal cardiac monitoring of this therapy.

Key words: breast cancer, liposomal doxorubicin, cardiovascular diseases, cardiotoxicity

Wskazania dla antracyklin

Wskazanie rejestracyjne doksorubicyny (lek z grupy antracyklin) w postaci konwencjonalnej jest bardzo szerokie i obejmuje stosowanie w ramach leczenia adiuwantowego lub/i neoadiuwantowego oraz paliatywnego chorych na wiele nowotworów (m.in. rak piersi, rak jajnika, drobnokomórkowy rak płuca, rak pęcherza

moczowego, mięsaki tkanek miękkich i kości, chłoniaki i białaczki).

Pegylowana doksorubicyna liposomalna — zgodnie z rejestracyjnymi wskazaniami — może być stosowana w ramach: (a) monoterapii chorych na raka piersi z przerzutami w przypadku zwiększonego ryzyka powikłań ze strony mięśnia sercowego, (b) leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika w sytuacji, gdy chemiote-

rapia pierwszego rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem, (c) leczenia (skojarzenie z bortezomibem) chorych z progresją szpiczaka mnogiego, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują, (d) leczenia chorych na mięsaka Kaposiego w przebiegu zespołu nabytego niedoboru odporności.

Wskazanie rejestracyjne niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej jest ograniczone do stosowania leku łącznie z cyklofosfamidem w leczeniu pierwszego rzutu kobiet na raka piersi z przerzutami.

Leczenie doksorubicyną wobec codziennych problemów klinicznych

Antracykliny są podstawowymi lekami stosowanymi w chemioterapii raka piersi [1]. Antracykliny (najczęściej doksorubicyna — DOX i rzadziej epirubicyna — EPI) są często wykorzystywane u chorych na raka piersi w schematach wielolekowej chemioterapii łącznie z innymi lekami cytotoksycznymi (fluorouracyl — FU, cyklofosfamid — CTX, docetaksel — DXL). Najczęściej stosowane są schematy:

- AC — DOX 60 mg/m² *i.v.* dzień 1., CTX 600 mg/m² *i.v.* dzień 1. (rytm: 21 dni);
- TAC — DXL 75 mg/m² *i.v.* dzień 1., DOX 50 mg/m² *i.v.* dzień 1., CTX 500 mg/m² *i.v.* dzień 1. (rytm: 21 dni);
- FAC — FU 500 mg/m² *i.v.* dzień 1., DOX 50 mg/m² *i.v.* dzień 1. CTX 500 mg/m² *i.v.* dzień 1. (rytm: 21 dni);
- FEC — FU 500 mg/m² *i.v.* dzień 1., EPI 75 mg/m² *i.v.* dzień 1., CTX 500 mg/m² *i.v.* dzień 1. (rytm: 21 dni).

Największym problemem klinicznym podczas stosowania antracyklin są powikłania sercowo-naczyniowe, które przede wszystkim dotyczą chorych z istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia niewydolności serca [2, 3].

Najnowsze dane wskazują na wzrastający odsetek powikłań sercowo-naczyniowych po przebytych leczeniu uzupełniającym u chorych na raka piersi (największe ryzyko dotyczy chorych, którzy otrzymywali antracykliny i trastuzumab) [4–6]. Polskie obserwacje potwierdzają, że przebyte chemioterapie neoadiuwantowa i adiuwantowa z wykorzystaniem antracyklin oraz wywiad zdarzeń wieńcowych są najistotniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia skurczowej niewydolności lewokomorowej serca u kobiet z przerzutowym rakiem piersi [7].

Rozpoczynając leczenie adiuwantowe, onkolodzy muszą mieć na uwadze potencjalnie korzystne długoterminowe rokowanie chorych. Eksperci wskazują, że zastosowanie schematu bez antracyklin może zmniej-

szać ryzyko odległej kardiotoxyczności [8]. Schemat CMF (cyklofosfamid, metotreksat i fluorouracyl) jest bezpieczniejszy w leczeniu uzupełniającym pod względem kardiologicznym, ale ma mniejszą skuteczność przeciwnowotworową (większe ryzyko nawrotu choroby i zgonu w porównaniu ze schematami z antracyklinami) [9]. Stosowanie schematu CMF w ramach leczenia adiuwantowego może zwiększyć ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w przypadku późniejszego zastosowania antracyklin z powodu nawrotu nowotworu [10].

Paliatywna chemioterapia z udziałem antracyklin nie wykazywała większej skuteczności w nielicznych badaniach [11]. Przyjmuje się jednak, że schematy z antracyklinami mają większy wpływ na wyniki odległe (istotnie dłuższy czas wolny od progresji choroby i czas całkowitego przeżycia) [12, 13]. Wspomniane doniesienia dotyczyły jednak chorych, które nie otrzymywały chemioterapii adiuwantowej. W nowszych pracach udowodniono, że mniejsza skuteczność antracyklin w leczeniu paliatywnym jest związana — między innymi — z faktem wcześniejszego stosowania chemioterapii uzupełniającej oraz krótkim czasem wolnym od choroby, mniejszym stopniem sprawności i lokalizacją przerzutów [14].

Doksorubicyna liposomalna — ze względu na swą budowę i farmakokinetykę — powoduje istotnie mniej powikłań sercowo-naczyniowych niż postać konwencjonalna [15–17]. Liposomy pozwalają na powolne uwalnianie substancji czynnej, w osoczu nie notuje się wysokich stężeń maksymalnych doksorubicyny, natomiast szczytowe stężenie doksorubicynolu, głównego kardiotoxycznego metabolitu, występuje później i jest niższe w przypadku doksorubicyny liposomalnej w porównaniu z formą konwencjonalną [18, 19]. Zamknięcie doksorubicyny w liposomach powoduje, że praktycznie nie ma ona możliwości przenikania przez ścianę prawidłowo funkcjonujących naczyń włosowatych w zdrowych tkankach. Liposomalna doksorubicyna przenika przez ściany naczyń uszkodzonych przez odczyn zapalny lub naciek nowotworowy, natomiast przenikanie do tkanki mięśnia sercowego jest istotnie mniejsze [20, 21].

Batist i wsp. udowodnili, że szczególną korzyść z leczenia doksorubicyną liposomalną uzyskują chore z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka wystąpienia niewydolności serca [22]. Przy porównywalnej skuteczności przeciwnowotworowej łączny czas przeżycia był nieistotnie dłuższy (23 miesiące wobec 15 miesięcy) u chorych otrzymujących doksorubicynę liposomalną, a ryzyko sercowo-naczyniowe wynikające z działań niepożądanych było wielokrotnie mniejsze. W analizie retrospektywnej wykazano, że nawet u chorych po przebytych leczeniu adiuwantowym z konwencjonalną doksorubicyną w dawce 240 mg/m² (mediana dawki) zastosowanie leku w postaci liposomalnej dało — w porównaniu z konwencjonalną — istotnie wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie (31% wobec 11%; $p = 0,04$),

znamiennie dłuższy czas do niepowodzenia leczenia ($p = 0,01$, $HR = 2,06$) przy pięciokrotnie mniejszym ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych ($p = 0,001$, $HR = 5,4$) [23]. Nie uzyskano wydłużenia całkowitego przeżycia, ale wśród chorych leczonych doksorubicyną liposomalną więcej było kobiet z nowotworami bez ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych (według autorów — negatywny czynnik rokowniczy).

Biorąc pod uwagę dostępne dane kliniczne, należy więc podjąć próbę zdefiniowania optymalnych kryteriów kardiologicznych do zastosowania doksorubicyny liposomalnej zamiast doksorubicyny konwencjonalnej.

Bezwzględne przeciwwskazania kardiologiczne dla doksorubicyny liposomalnej

Przeciwwskazaniem do stosowania doksorubicyny w obu postaciach (konwencjonalna i liposomalna) jest zaawansowana choroba sercowo-naczyniowa definiowana jako [24]:

- objawowa niewydolność serca w III lub IV klasie czynnościowej według *New York Heart Association* (NYHA);
- dysfunkcja skurczowa lewej komory serca z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) $< 40\%$;
- przebyty zawał serca w okresie < 4 tygodni;
- udokumentowany utrwalony częstoskurcz komorowy lub migotanie komór w wywiadzie;
- źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- niestabilna dławica piersiowa [klasa III lub IV wg *Canadian Cardiovascular Society* (CCS)].

Proponowane szczegółowe wskazania kardiologiczne dla doksorubicyny liposomalnej — scenariusze kliniczne

Scenariusz kliniczny 1

Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej wydaje się uzasadnione u chorych leczonych wcześniej doksorubicyną konwencjonalną w dawce co najmniej 200 mg/m^2 . Eksperci zgadzają się, że dawka doksorubicyny konwencjonalnej powyżej 200 mg/m^2 powinna być uznawana za istotny czynnik ryzyka rozwoju jatrogennej niewydolności serca [25].

Uzasadniona wydaje się zasada, że od zakończenia leczenia adiuwantowego z konwencjonalną doksorubicyną do zastosowania liposomalnej doksorubicyny powinno upłynąć przynajmniej 12 miesięcy. W sytuacji wymienionego leczenia sekwencyjnego z wykorzystaniem różnych postaci doksorubicyny łączna dawka życiowa oznacza sumę dawek doksorubicyny konwencjonalnej i liposomalnej.

W przypadku stosowania innych antracyklin 1. lub 2. generacji należy dodawać dawki ekwiwalentne względem doksorubicyny (np. dla epirubicyny — często stosowanej w raku piersi — dawka epirubicyny = co najmniej $1,5 \times$ dawka doksorubicyny konwencjonalnej) [26].

Wskazane jest również dodanie ekwiwalentu dawki radioterapii — przyjmuje się, że 1 Gy odpowiada dawce 10 mg doksorubicyny [27].

Scenariusz kliniczny 2

Możliwe jest zastosowanie doksorubicyny liposomalnej u chorych z wywiadem przebytego leczenia doksorubicyną konwencjonalną z powodu innego nowotworu. Obowiązują wówczas wszystkie zasady opisane w scenariuszu klinicznym 1.

Scenariusz kliniczny 3

Rozpoznane — istotne rokowniczo pod względem chorobowości i śmiertelności — choroby układu sercowo-naczyniowego są klasycznym wskazaniem do stosowania liposomalnej formy doksorubicyny.

U każdej chorej z wywiadem incydentu sercowo-naczyniowego lub leczoną wcześniej chorobą serca przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego z wykorzystaniem antracyklin powinno się przeprowadzić konsultację kardiologiczną z uwzględnieniem wykonania badania echokardiograficznego serca i oceną tolerancji wysiłku. Odpowiednimi kandydatkami do leczenia doksorubicyną liposomalną zamiast konwencjonalnej są chore z rozpoznaniem:

- łagodnej dysfunkcji skurczowej lewej komory serca potwierdzonej w badaniu echokardiograficznym, jeżeli wartość LVEF jest większa niż 40% oraz upośledzeniem tolerancji wysiłku odpowiadającym maksymalnie II klasie czynnościowej według NYHA;
- każdej strukturalnej choroby serca (kardiomiopatia, nabyta wada zastawkowa, wady wrodzone, dysfunkcja rozkurczowa) potwierdzonej w badaniu echokardiograficznym, jeżeli upośledzenie tolerancji wysiłku odpowiada maksymalnie II klasie czynnościowej według NYHA;
- narządowych powikłań nadciśnienia tętniczego (przerost mięśnia lewej komory, dysfunkcja rozkurczowa, retinopatia, nefropatia) oraz upośledzeniem tolerancji wysiłku odpowiadającym maksymalnie II klasie czynnościowej według NYHA.

Scenariusz kliniczny 4

Rozpoznana stabilna choroba wieńcowa jest uzasadnionym wskazaniem do stosowania doksorubicyny liposomalnej.

Liposomalną doksorubicynę zamiast konwencjonalnej można zastosować u każdej pacjentki z chorobą

wieńcową obiektywnie potwierdzoną na podstawie koronarografii oraz u wszystkich chorych po rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej interwencji wieńcowej, pomostowaniu aortalno-wieńcowym) i chorych po przebyłym ostrym zespole wieńcowym lub zawale serca.

Zważywszy, że cukrzyca jest silnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej, każda chora z cukrzycą przed rozpoczęciem chemioterapii powinna być konsultowana kardiologicznie (nawet jeżeli dotychczas nie rozpoznano u niej choroby niedokrwiennej serca). W przypadku potwierdzenia rozpoznania choroby wieńcowej współistniejącej z cukrzycą uzasadnione jest kwalifikowanie do chemioterapii z doksorubicyną liposomalną.

Scenariusz kliniczny 5

W przypadku chorych z wywiadem objawowych nadkomorowych zaburzeń rytmu serca (zwłaszcza migotania przedsionków, trzepotania przedsionków, częstoskurczów nadkomorowych) oraz z wywiadem komorowych zaburzeń rytmu serca, ale z wykluczeniem objawowych częstoskurczów komorowych, podczas kwalifikacji do chemioterapii z antracyklinami powinno się preferować postać liposomalną doksorubicyny zamiast konwencjonalnej.

Scenariusz kliniczny 6

U chorych z wyjściowo graniczną funkcją skurczową serca (wartość LVEF w granicach 50–55%), u których planowane jest zastosowanie trastuzumabu po chemioterapii, powinno się rozważyć schemat leczenia chemioterapią bez antracyklin, ale można też wziąć pod uwagę schemat chemioterapii z doksorubicyną liposomalną. Spodziewany spadek LVEF do wartości poniżej 50% podczas leczenia doksorubicyną konwencjonalną może uniemożliwić stosowanie trastuzumabu w programie lekowym leczenia raka piersi [28].

Zasady monitorowania leczenia

1. Kontrolne badania echokardiograficzne serca u chorych uwzględnionych w scenariuszach klinicznych 1–6 powinny być wykonywane przynajmniej co 2 cykle chemioterapii, natomiast po przekroczeniu dawki łącznej 200 mg/m² należy badania powtarzać przed każdym kolejnym cyklem [29, 30].
2. Leczenie powinno być przerwane w chwili wystąpienia objawowej kardiotoxyczności, co oznacza obniżenie LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej do wartości poniżej 53% i wystąpienie objawów zaostrzenia niewydolności serca (duszność w III/IV klasie wg NYHA, obrzęki kończyn dolnych, zastój w płucach w badaniu osłuchowym lub radiologicznym).

3. Bezobjawowe obniżenie LVEF o mniej niż 10 punktów procentowych nie jest przesłanką do zakończenia leczenia, ponieważ może wynikać z błędu pomiarowego [31].
4. Jeśli ośrodek dysponuje nowoczesnymi metodami obrazowania serca (śledzenie markerów akustycznych w echokardiografii — ocena GLS, tj. globalnego odkształcenia podłużnego lewej komory), to pojawienie się wykładników przemawiających za toksycznym uszkodzeniem serca powinno być wskazaniem do konsultacji kardiologicznej (wspólna konsultacja kardiologa i onkologa) z oceną uzasadnienia i możliwości kontynuacji chemioterapii z zastosowaniem doksorubicyny w formie liposomalnej [29]. Na podstawie GLS można prognozować wystąpienie objawowej niewydolności serca, jak również całkowite przeżycie u pacjentów leczonych antracyklinami [32]. Szacowana czułość, swoistość oraz wartości predycyjne negatywna i pozytywna dla GLS jako predyktora kardiotoxyczności czynią ten parametr użytecznym w codziennej praktyce klinicznej [33].
5. Jeśli ośrodek dysponuje możliwością pomiaru troponiny lub peptydów natriuretycznych [peptyd natriuretyczny typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) lub N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP, *N-terminal B-type natriuretic propeptide*)], to oznaczanie obydwu markerów (zwłaszcza troponiny) może być pomocne w identyfikowaniu chorych z toksycznym uszkodzeniem serca w trakcie chemioterapii doksorubicyną liposomalną [34]. Wymieniona sytuacja wymaga bezwzględnie przeprowadzenia wspólnej konsultacji kardiologa i onkologa z oceną dalszych korzyści i ryzyka kontynuowania leczenia przeciwnowotworowego.
6. Stwierdzenie kardiotoxyczności wymaga zastosowania leczenia kardiologicznego typowego dla skurczowej lewokomorowej niewydolności serca oraz powtórzenia badania echokardiograficznego po 2–3 tygodniach w celu oceny dynamiki zmian. Wykazano, że u chorych z poantracyklinowym uszkodzeniem serca (definiowanym jako LVEF ≤ 45%) leczenie zgodne z wytycznymi dedykowanymi skurczowej niewydolności serca poprawia parametry funkcji skurczowej serca oraz zmniejsza śmiertelność [35]. Wydaje się, że połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny (np. enalaprilu) z beta-adrenolitykiem (np. karwedilolem) ma największą skuteczność w prewencji pierwotnej i wtórnej w tej grupie chorych [36, 37]. Obecnie brakuje badań porównujących poszczególne leki w obrębie klasy metodą *head-to-head* w tym wskazaniu klinicznym. Dla skuteczności leczenia kluczowe jest na pewno wczesne rozpoznawanie kardiotoxyczności [38]. W ostatnim czasie pojawiły się dowody na skuteczność kandensartanu w prewencji pierwotnej [39].

Uwagi końcowe

Długoterminowe leczenie paliatywne doksorubicyną liposomalną chorych na raka piersi jest uzasadnione w przypadku potwierdzenia korzyści obiektywnych (odpowiedź lub przynajmniej stabilizacja choroby) pod warunkiem nieobecności istotnego spadku frakcji wyrzutowej lewej komory (o przynajmniej 10 punktów procentowych) podczas wykonywania kontrolnych badań echokardiograficznych oraz nieobecności objawów klinicznych typowych dla zaostrzenia niewydolności serca.

W badaniu III fazy porównującym schemat AC (doksorubicyna konwencjonalna) z MC (doksorubicyna liposomalna) u chorych na przerzutowego raka piersi wykazano podobną aktywność przeciwnowotworową obu schematów, przy wyraźnej różnicy w potencjale kardiotoksycznym (istotne klinicznie zdarzenia sercowe wynikające z kardiotoksyczności występowały przy istotnie niższych dawkach życiowych doksorubicyny konwencjonalnej w porównaniu z liposomalną) [22].

Jeżeli onkolog uznaje dotychczasowy schemat z doksorubicyną liposomalną za najbardziej optymalny dla chorej z uogólnionym rakiem piersi, to leczenie nie powinno się opóźniać tylko z powodu oczekiwania na kolejne kontrolne badanie echokardiograficzne serca. W szczególnych sytuacjach, gdy nie ma objawów klinicznych sugerujących kardiotoksyczność, leczenie można kontynuować, a kontrolne badanie echokardiograficzne wykonać w oczekiwaniu na kolejny cykl.

Leczenie doksorubicyną liposomalną powinno być bezwzględnie zakończone w momencie stwierdzenia progresji choroby nowotworowej lub istotnej klinicznie kardiotoksyczności.

Piśmiennictwo

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Peto R., Davies C., Godwin J. i wsp. Comparisons between different poly-chemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–444.
2. Opolski G., Krzakowski M., Szmít S. i wsp.; Task Force of National Consultants in Cardiology and Clinical Oncology. [Recommendations of National Team of Cardiology and Oncologic Supervision on cardiologic safety of patients with breast cancer. The prevention and treatment of cardiovascular complications in breast cancer. The Task Force of National Consultants in Cardiology and Clinical Oncology for the elaboration of recommendations of cardiologic proceeding with patients with breast cancer]. *Kardiol. Pol.* 2011; 69: 520–530.
3. Szmít S., Jurczak W., Zaucha J.M. i wsp. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2014; 8: 791–799.
4. Chen J., Long J.B., Hurria A., Owusu C., Steingart R.M., Gross C.P. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 2504–2512.
5. Bowles E.J., Wellman R., Feigelson H.S. i wsp.; Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012; 104: 1293–1305.
6. Tarantini L., Cioffi G., Gori S. i wsp.; Italian Cardio-Oncologic Network. Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer. *J. Card. Fail.* 2012; 18: 113–119.
7. Szmít S., Streb J., Starzec W. i wsp. Left ventricular systolic dysfunction in metastatic breast cancer patients: a Polish multicenter registry. *Anticancer Res.* 2015; 35: 989–995.
8. Pai S.K., Childs B.H., Pegram M. Emergence of nonanthracycline regimens in the adjuvant treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 119: 25–32.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
10. Ryberg M., Nielsen D., Cortese G., Nielsen G., Skovsgaard T., Andersen P.K. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 1058–1067.
11. Chen W.W., Chang D.Y., Huang S.M. i wsp. The first two lines of chemotherapy for anthracycline-naive metastatic breast cancer: a comparative study of the efficacy of anthracyclines and non-anthracyclines. *Breast* 2013; 22: 1148–1154.
12. Rahman Z.U., Frye D.K., Smith T.L. i wsp. Results and long term follow-up for 1581 patients with metastatic breast carcinoma treated with standard dose doxorubicin-containing chemotherapy: a reference. *Cancer* 1999; 85: 104–111.
13. Greenberg P.A., Hortobagyi G.N., Smith T.L., Ziegler L.D., Frye D.K., Buzdar A.U. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 2197–2205.
14. Pierga J.Y., Asselain B., Jouve M. i wsp. Effect of adjuvant chemotherapy on outcome in patients with metastatic breast carcinoma treated with first-line doxorubicin-containing chemotherapy. *Cancer* 2001; 91: 1079–1089.
15. Kanter P.M., Bullard G.A., Ginsberg R.A. i wsp. Comparison of the cardiotoxic effects of liposomal doxorubicin (TLC D-99) versus free doxorubicin in beagle dogs. *In Viv.* 1993; 7: 17–26.
16. Theodoulou M., Hudis C. Cardiac profiles of liposomal anthracyclines: greater cardiac safety versus conventional doxorubicin? *Cancer* 2004; 100: 2052–2063.
17. Ewer M.S., Martin F.J., Henderson C., Shapiro C.L., Benjamin R.S., Gabizon A.A. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Semin. Oncol.* 2004; 31 (6 Suppl. 13): 161–181.
18. Mayer L.D., Tai L.C., Bally M.B., Mitlenes G.N., Ginsberg R.S., Cullis P.R. Characterization of liposomal systems containing doxorubicin entrapped in response to pH gradients. *Biochim. Biophys. Acta* 1990; 1025: 143–151.
19. Marty M. Liposomal doxorubicin (Myocet™) and conventional anthracyclines: a comparison. *The Breast* 2001; Supl. 2: 28–33.
20. Tardi P.G., Boman N.L., Cullis P.R. Liposomal doxorubicin. *J. Drug Target.* 1996; 4: 129–140.
21. Brown J.M., Giaccia A.J. The unique physiology of solid tumors: opportunities (and problems) for cancer therapy. *Cancer Res.* 1998; 58: 1408–1416.
22. 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.
23. 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. *Anticancer Drugs* 2006; 17: 587–595.
24. Szmít S., Jędrzejczak W.W., Opolski G. Consensus statement on indications for the use of non-pegylated liposomal doxorubicin in patients with lymphomas and concomitant cardiovascular diseases. *OncoReview* 2013; 3: 213–215.
25. Hamo C.E., Bloom M.W., Cardinale D. i wsp. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 2: Prevention, Treatment, Guidelines, and Future Directions. *Circ. Heart Fail.* 2016; 9: e002843.
26. Zuppinger C., Timolati F., Suter T.M. Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy. *Cardiovasc. Toxicol.* 2007; 7: 61–66.
27. Floyd J.D., Nguyen D.T., Lobins R.L., Bashir Q., Doll D.C., Perry M.C. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7685–7696.
28. Załącznik B.9 <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/>
29. Plana J.C., Galderisi M., Barac A. i wsp. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer

- therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 15: 1063–1093.
30. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P., Villarraga H.R., Mulvagh S.L., Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89: 1287–306.
 31. Piotrowski G., Gawor R., Gawor Z. i wsp. Obrazowania serca i naczyń PK. [Role of echocardiography in monitoring of cardiac toxicity of cancer pharmacotherapy. Expert consensus statement of the Polish Clinical Forum for Cardiovascular Imaging]. *Kardiol. Pol.* 2014; 72: 558–575.
 32. Mousavi N., Tan T.C., Ali M., Halpern E.F., Wang L., Scherrer-Crosbie M. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50–59% treated with anthracyclines. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2015; 16: 977–984.
 33. Thavendiranathan P., Poulin F., Lim K.D., Plana J.C., Woo A., Marwick T.H. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (25 Pt A): 2751–2768.
 34. Stachowiak P., Kornacewicz-Jach Z., Safranow K. Prognostic role of troponin and natriuretic peptides as biomarkers for deterioration of left ventricular ejection fraction after chemotherapy. *Arch. Med. Sci.* 2014; 10: 1007–1018.
 35. Ammon M., Arenja N., Leibundgut G. i wsp. Cardiovascular management of cancer patients with chemotherapy-associated left ventricular systolic dysfunction in real-world clinical practice. *J. Card. Fail.* 2013; 19: 629–634.
 36. Bosch X., Rovira M., Sitges M. i wsp. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 2355–2362.
 37. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G. i wsp. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 213–220.
 38. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G. i wsp. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015; 131: 1981–1988.
 39. Gulati G., Heck S.L., Ree A.H. i wsp. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 1671–1680.