

Iwona Głogowska, Roman Dubiański, Anna Skrzypczyk, Tadeusz Pieńkowski

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Rola antracyklin w leczeniu zaawansowanego raka piersi — miejsce niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej

The role of anthracyclines in the treatment of advanced breast cancer — the place of nonpegylated liposomal doxorubicin

Adres do korespondencji:

Lek. Roman Dubiański
Klinika Nowotworów Piersi
i Chirurgii Rekonstrukcyjnej,
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: r.dubianski@hotmail.com

STRESZCZENIE

Do leczenia raka piersi wprowadzono wiele nowych leków cytotoksycznych oraz ukierunkowanych molekularnie. Mimo to antracykliny wciąż mają silną pozycję w terapii tego nowotworu, zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak i choroby przerzutowej. Najbardziej istotnym działaniem niepożądanym ograniczającym stosowanie antracyklin jest kardiotoksyczność. Jednym ze sposobów ograniczenia ryzyka wystąpienia kardiotoksyczności jest wprowadzenie do leczenia uogólnionego raka piersi specjalnej — liposomalnej postaci doksorubicyny. Modyfikacje związane z budową cząsteczki doksorubicyny mają na celu maksymalne zwiększenie aktywności leku w obrębie tkanki nowotworowej oraz ograniczenie występowania działań niepożądanych, a zwłaszcza zmniejszenie toksycznego działania na mięsień sercowy. Doksorubicyna liposomalna wykazuje się skutecznością w leczeniu uogólnionego raka piersi, przy jednoczesnym niskim ryzyku wystąpienia kardiotoksyczności. W ostatnich latach prowadzone są badania nad leczeniem skojarzonym doksorubicyną liposomalną oraz terapiami ukierunkowanymi molekularnie.

Słowa kluczowe: zaawansowany rak piersi, antracykliny, kardiotoksyczność, niepegylowana doksorubicyna liposomalna

ABSTRACT

Despite of introducing to the therapy of breast cancer many new cytotoxic and molecularly targeted agents anthracyclines still have strong position in treatment of this type of cancer, both adjuvant treatment and treatment of metastatic disease. The most important side effect that limits the use of anthracyclines is cardiotoxicity. To avoid this the special liposomal form of doxorubicin was introduced to the treatment of metastatic breast cancer. The aim of doxorubicin molecule's modification was to increase activity of drug in cancer cells and to limit non-specific organ toxicity, especially to decrease toxic effect on myocardium. Liposomal doxorubicin is effective in the treatment of metastatic breast cancer and has low cardiac risk. Combined treatment with liposomal doxorubicin and molecularly targeted therapies has been investigated in recent years.

Key words: advanced breast cancer, anthracyclines, cardiotoxicity, non-pegylated liposomal doxorubicin

Onkol. Prak. Klin. 2010; supl. A: A8–A17

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2010, supl A, A8–A17
Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Atracykliny konwencjonalne

Antybiotyki antracyklinowe odkryto około 50 lat temu. Wyizolowano je z grzybów *Streptomyces percutus* oraz *Streptomyces caesi*, a wspólna cecha ich budowy chemicznej to obecność wiązania pomiędzy pierścieniem glikozydowym a daunosaminą.

Substancje te należą do leków przeciwnowotworowych cyklozależnych, fazowo-specyficznych i mają złożony mechanizm działania, na który składają się: tworzenie nieprawidłowych wiązań pomiędzy zasadami azotowymi DNA, hamowanie kluczowych enzymów syntezy DNA — topoizomerazy I i II oraz tworzenie wolnych rodników uszkadzających DNA [1].

Mimo trwania licznych badań nad biologią i leczeniem raka piersi oraz pojawiania się nowoczesnych leków celowanych, antracykliny wciąż mają silną pozycję w terapii tego nowotworu, czego efektem jest fakt, że nadal większość chorych na raka piersi na jednym z etapów choroby otrzymuje chemioterapię, w skład której wchodzi antracykliny.

W leczeniu uzupełniającym raka piersi leki te ugruntowały swoją pozycję w latach 90. XX w., wraz z pojawieniem się wyników badań, takich jak między innymi *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP B-15) [2], *The Southwest Oncology Group* (SWOG) [3], *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group* (NCIC-CTG MA-5) [4], które potwierdzono i podsumowano w metaanalizie *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) z 2005 roku. Objęła ona 102 badania (ponad 50 000 chorych), wśród których znalazło się 30 prób ze schematem CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl) oraz 17 z antracyklinami i wykazała między innymi większą skuteczność schematów z antracyklinami wobec schematów niezawierających antracyklin (wzrost wskaźnika całkowitego przeżycia 5-letniego o ok. 3%). Obecnie wiadomo już, że korzyść ta dotyczy szczególnie chorych ze stwierdzoną nadmierną ekspresją receptora HER2 [5, 6].

Zastosowanie chemioterapii zawierającej antracykliny w leczeniu przedoperacyjnym raka piersi pozwala na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi u 60–80% chorych, w tym u około 10% pacjentów udaje się uzyskać całkowitą patologiczną remisję (pCR, *pathologic complete response*). Większy odsetek odpowiedzi oraz pCR pozwala uzyskać skojarzenie antracyklin z taksanami, co wykazano w badaniach NSABP B-18 [7] oraz NSABP B-27 [8].

Antracykliny znajdują zastosowanie także w uogólnionej postaci choroby. Doksorubicyna podawana w monoterapii pozwala na uzyskanie remisji u około 30–50% chorych, zaś schematy wielolekowe zwiększają tą liczbę do 60–85% pacjentów, przy czym średni czas trwania odpowiedzi wynosi około 12 miesięcy [5].

W leczeniu raka piersi znajdują zastosowanie dwie z dostępnych obecnie antracyklin — doksorubicyna i epirubicyna. Doksorubicyna (adriamycyna) najsilniej działa w fazie S i M cyklu komórkowego, wbudowując się pomiędzy podwójną nić DNA i hamując działanie topoizomerazy II. Syntezę kwasów nukleinowych hamuje także na drodze alkilacji, chelatowania jonów żelaza, cynku i miedzi, wiązania się z lipidami błony komórkowej i zmianą jej przepuszczalności oraz wspomnianego już tworzenia wolnych rodników. Po podaniu dożylnym jest metabolizowana głównie w wątrobie. Siedemdziesiąt pięć procent leku jest dystrybuowane w organizmie w postaci związanej z białkami. Początek działania leku następuje po około 2 godzinach od podania i utrzymuje się przez 24–36 dni. Lek ma trójfazowy okres półtrwania — początkowy wynosi 5 minut, końcowy — 20–48 godzin. Doksorubicyna jest usuwana z organizmu przede wszystkim z żółcią (w ok. 90%) oraz, w niewielkiej ilości, przez nerki (w ok. 10%). Może powodować różowe zabarwienie moczu, pojawiające się w ciągu 1–48 godzin od podania. Lek nie przenika przez barierę krew–mózg [9–11].

W leczeniu raka piersi doksorubicynę stosuje się najczęściej w skojarzeniu (50–60 mg/m²) z cyklofosfamidem (AC), 5-fluorouracylem (FAC), docetaksemem (AT, TAC) oraz winorelbina (NA) w rytmie co 21 dni, rzadziej w monoterapii (60 mg/m² co 21 dni lub 20–30 mg/dawkę co 7 dni). Zwykle schematy na bazie antracyklin są wykorzystywane w I rzucie leczenia.

Epirubicyna (epidokсорubicyna) jest pochodną dokсорubicyny, działającą głównie w fazie S cyklu komórkowego. Ma porównywalną do dokсорubicyny skuteczność przy prawdopodobnie mniejszej kardiotoksyczności (1:1,8), dzięki szybszej eliminacji z ustroju i mniejszej kumulacji w mięśniu sercowym [12]. Tworzy wiązania między nićmi DNA, hamując w ten sposób replikację oraz transkrypcję, zaś indukując powstawanie wolnych rodników, powoduje uszkodzenie DNA, lipidów błony komórkowej oraz mitochondriów. Po podaniu dożylnym jest szybko dystrybuowana do tkanek organizmu — w 77% w postaci związanej z białkami. Ma także trójfazowy okres półtrwania — początkowy wynosi około 2–5 minut, końcowy natomiast 15–45 godzin. Jest metabolizowana głównie w wątrobie i wydalana przede wszystkim z żółcią oraz w mniejszym stopniu z moczem, podobnie jak dokсорubicyna powoduje jego czerwone zabarwienie [1, 9–11].

W chemioterapii raka piersi stosuje się ją w skojarzeniu (75–100 mg/m²) z cyklofosfamidem oraz 5-fluorouracylem (EC, FEC), co 21 dni.

Kardiotoksyczność antracyklin

Najbardziej istotnym działaniem niepożądanym ograniczającym stosowanie antracyklin jest kardiotox-

syczność, której ryzyko wystąpienia zwiększa się w przypadku współistnienia chorób układu sercowo-naczyniowego oraz w przypadku wcześniejszego leczenia antracyklinami lub antracenedionami (mitoksantron), wcześniejszej radioterapii w obszarze śródpiersia lub w przypadku kojarzenia antracyklin z innymi potencjalnie kardiotoksycznymi lekami [10]. Wśród innych czynników ryzyka uszkodzenia serca wymienia się także wiek (zależnie od autora: powyżej 65–70 lat i poniżej 4–15 lat), nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, choroby wątroby oraz płęć żeńską [12–14].

Ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności zwiększa się gwałtownie po przekroczeniu kumulacyjnych dawek antracyklin, za które dotąd przyjmowano: dla doksorubicyny — 550 mg/m² i 450 mg/m² w przypadku uprzedniej radioterapii na śródpiersie, dla epirubicyny — 900–1000 mg/m² [10–12]. Obecnie w dobie indywidualizacji leczenia wydaje się, że również maksymalna dawka antracyklin powinna być oceniana dla każdego pacjenta z osobna, po uwzględnieniu występujących u niego czynników ryzyka uszkodzenia mięśnia sercowego.

W retrospektywnej analizie trzech badań [15] wykazano, że zastoinowa niewydolność serca związana ze stosowaniem doksorubicyny jest częstsza i występuje przy niższych kumulacyjnych dawkach tego leku niż uważano dotychczas. Badacze obserwowali to powikłanie u 5% pacjentów, którzy otrzymali 400 mg/m² doksorubicyny i częstość ta wzrastała odpowiednio dla wyższych dawek: do 26% dla dawki 550 mg/m² i 48% dla dawki 700 mg/m². Wiek pacjentów okazał się ważnym czynnikiem rozwoju powikłań kardiologicznych w przypadku kumulacyjnej dawki doksorubicyny powyżej 400 mg/m² — zastoinowa niewydolność serca występowała częściej u chorych powyżej 65. roku życia [15].

Z kolei analiza przeprowadzona w grupie 1097 pacjentek z rakiem piersi, leczonych epirubicyną [16], dostarczyła informacje o zależności między wystąpieniem zastoinowej niewydolności serca a dawką kumulacyjną leku, gdy uwzględni się czynniki ryzyka rozwoju tego powikłania oraz ryzyko zgonu z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej. Na podstawie analizy obliczono maksymalne dawki epirubicyny, dla których częstość zastoinowej niewydolności serca nie przekracza 5%. Przykładowo dla 40-letniej pacjentki z minimalnym zasięgiem choroby, w dobrym stanie ogólnym, nieleczonej uzupełniająco, dla której terapia epirubicyną jest jedynym czynnikiem ryzyka, kumulacyjna dawka leku wyniosła 806 mg/m². Dla podobnej pacjentki w wieku 60 lat — 673 mg/m². Z kolei dla tej samej 40-letniej chorej, ale predysponowanej do rozwoju powikłań kardiologicznych (występowanie jednego ze stanów: cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, nadczynności tarczycy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, alkoholizmu lub otyłości) dawkę obliczono na 491 mg/m² (odpowiednio dla 60-latki: 364 mg/m²). Zaobserwowa-

no, że wraz ze wzrostem ryzyka zgonu z powodu raka piersi dawka epirubicyny związana z 5-procentowym ryzykiem rozwoju kardiotoksyczności jest również wyższa. Dla 40-latki w stanie ogólnym gorszym niż PS 2 i/lub z licznymi ogniskami przerzutowymi dawkę kumulacyjną wyliczono na 890 mg/m² i odpowiednio dla podobnej pacjentki w wieku 60 lat na 783 mg/m² [16].

Doniesienia te wyraźnie sugerują, że dotychczas uznawane dawki kumulacyjne antracyklin są za wysokie i powinny być weryfikowane poprzez indywidualną ocenę każdego pacjenta. Kluczową rolę w mechanizmie uszkodzenia serca przez antybiotyki antracyklinowe odgrywa tak zwany stres oksydacyjny oraz zaburzenia funkcji i struktury mitochondriów [12, 13]. Zasadnicze znaczenie ma powstawanie wolnych rodników, co odbywa się na dwóch drogach — nieenzymatycznej, w której uczestniczą kompleksy doksorubicyna–żelazo (Fe³⁺), inicjujące peroksydację lipidów oraz enzymatycznej, w której powstają wolne rodniki hydroksylowe i nadtlenek wodoru. Kompleksy kardiolipiny (jest w nią bogata wewnętrzna błona mitochondriów) z doksorubicyną oraz dehydrogenazy NADH (*nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen*) uczestniczą w powstawaniu rodnika nadtlenkowego. Kardiomiocyty mają zaś bardzo słabą barierę antyoksydacyjną, co wiąże się z fizjologicznie niską zawartością w nich katalazy i dysmutazy ponadtlenkowej. Dodatkowo podczas leczenia antracyklinami dochodzi do spadku stężenia peroksydazy glutationowej i wzrostu zużycia zredukowanego glutationu w komórkach mięśnia sercowego, a także do zwiększonego napływu jonów Ca²⁺ przez wolne kanały, zaburzeń aktywności cykazy adenylowej, zahamowania wymiany jonów Na⁺-Ca²⁺ oraz spadku aktywności Na⁺/K⁺-ATP-azy. W konsekwencji kardiomiocyty zostają przeładowane jonami wapnia, obniżeniu ulega stężenie ATP (*adenosine triphosphate*), czego skutkiem jest ostatecznie upośledzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia sercowego [13, 14].

Kardiotoksyczność antracyklin dzieli się na ostrą, przewlekłą oraz późną, inaczej nazywaną odległą [13, 14].

Kardiotoksyczność ostra wynika z bezpośredniego uszkodzenia serca przez lek oraz działania uwalnianych katecholamin oraz histaminy i jest niezależna od dawki leku. Może dojść do niej zarówno po jednym, jak i po kilku podaniach antracyklin. W zapisie EKG obserwuje się między innymi tachykardię zatokową, obniżenie woltażu załamków, poszerzenie zespołu QRS oraz nieswoiste zmiany załamka T. Klinicznie powikłanie to najczęściej przebiega pod postacią zapalenia mięśnia sercowego, czasem z towarzyszącym zapaleniem osierdzia. Ma charakter przemijający, może jednak prowadzić do stanów zagrażających życiu — groźnych zaburzeń rytmu, hipotonii, obrzęku płuc czy zawału serca [13, 14].

Kardiotoksyczność przewlekła antracyklin ujawnia się w ciągu pierwszego roku od zakończenia leczenia

i zależy od dawki antracyklin. Dotyczy około 10% pacjentów i przebiega pod postacią zastoinowej niewydolności serca z dominującymi objawami, takimi jak: tachykardia zatokowa, nietolerancja wysiłku, obrzęki obwodowe, duszność spoczynkowa, rytm cwałowy z głośnym III tonem, wysięk opłucnowy, poszerzenie żył szyjnych, prawokomorowa niewydolność serca [13, 14].

Kardiotoksyczność późna (odległa) pojawia się natomiast po upływie ponad roku od zakończenia leczenia antracyklinami i jest również zależna od dawki leku, a także od czasu, jaki minął od zakończenia leczenia (u ok. 5% pacjentów może pojawić się dopiero po 10 latach od zakończenia leczenia). Przebiega pod postacią zaostrzenia niewydolności serca, spadku frakcji wyrzutowej oraz zaburzeń rytmu serca. U 80% chorych z kardiotoksycznością odległą obserwuje się nieprawidłową funkcję rozkurczową i nietolerancję wysiłku, u prawie 50% — nieprawidłową masę mięśnia sercowego, zaburzenia funkcji skurczowej dotyczą zaś około 23% chorych. Ostatecznie prowadzi do kardiomiopatii rozstrzeniowej [13, 14].

Najważniejszymi metodami zapobiegania rozwojowi kardiotoksyczności podczas stosowania antracyklin są nieprzekraczanie dawki kumulacyjnej oraz monitorowanie pacjentów poddawanych badaniom ECHO serca lub angiokardiografii izotopowej (MUGA, *multi gated acquisition scan*) [12–14].

Dokсорubicyny liposomalne — mechanizm działania, toksyczność

W ostatnich latach w celu poprawy indeksu terapeutycznego dokсорubicyny wprowadzono do praktyki klinicznej liposomalną (pegylowaną i niepegylowaną) postać tego leku [5]. Mechanizm działania przeciwnowotworowego dokсорubicyny liposomalnej jest podobny do mechanizmu dokсорubicyny konwencjonalnej — hamowanie topoisomerazy II, polimerazy DNA oraz RNA, wytwarzanie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. Jednak umieszczenie cząsteczek substancji czynnej w liposomach wiąże się z inną dystrybucją leku, niż to ma miejsce w przypadku klasycznej postaci chlorowodoru dokсорubicyny. W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach udowodniono bowiem, że liposomalne postacie antracyklin wykazują zmniejszoną dystrybucję do komórek mięśnia sercowego, błony śluzowej żołądka oraz jelit, zachowując jednocześnie jednakową skuteczność cytotoksyczną w komórkach guza nowotworowego. Wynika to z faktu, że podane dożylnie liposomy nie są w stanie opuścić krążenia poprzez prawidłowe kapilary (takie jak występujące na przykład w mięśniu sercowym), natomiast bez problemu wydostają się one do otaczających komórek przez nieprawidłowo zbudowane oraz przeciekające naczynia w obrę-

bie guza nowotworowego. Profil farmakokinetyczny leku wskazuje, że klirens dokсорubicyny z krwi jest zależny od nośnika liposomalnego — dokсорubicyna staje się dostępna dopiero po przejściu liposomów z krążenia do kompartmentu tkankowego.

Otoczka liposomalna jest zbudowana z cząsteczek fosfatydylocholino oraz cholesterolu. Aby dodatkowo zwiększyć dystrybucję leku, wytworzono także specjalną formę liposomalnej dokсорubicyny poprzez pokrycie powierzchni liposomów hydrofilowym polimerem — metoksy-polietylenoglikolem (MPEG). Proces ten, nazywany pegylacją, powoduje zmniejszenie interakcji między podwójną warstwą lipidową a składnikami osocza, a tym samym zabezpiecza cząsteczki przed niszczącym działaniem fagocytów jednojądrzastych, co powoduje wydłużenie czasu obecności leku we krwi. Niepegylowana postać leku uwalnia ponad połowę zawartej w niej dokсорubicyny w ciągu godziny od podania i ponad 90% w ciągu 24 godzin od wstrzyknięcia [17]. Natomiast w przypadku podania niepegylowanej formy leku w ciągu 24 godzin od infuzji jest uwalniane zaledwie 10% zawartej w otocze liposomalnej dokсорubicyny [18]. Te różnice mają istotny wpływ na profile toksyczności leków — forma pegylowana leku związana jest z częstszym występowaniem ostrych powikłań.

Modyfikacje związane z budową cząsteczek dokсорubicyn liposomalnych mają więc na celu maksymalne zwiększenie aktywności leku w obrębie tkanki nowotworowej oraz ograniczenie występowania działań niepożądanych, w tym zmniejszenie ryzyka kardiotoksyczności w przebiegu leczenia, co zostało udowodnione zarówno w badaniach przedklinicznych na zwierzętach, jak również później w badaniach klinicznych [19–23]. Analiza toksyczności występujących w trakcie badań klinicznych wykazała statystycznie znamienne zmniejszenie liczby niekorzystnych zdarzeń kardiologicznych u pacjentów stosujących liposomalne postaci dokсорubicyny w porównaniu z liczbą takich zdarzeń występujących u pacjentów przyjmujących konwencjonalną dokсорubicynę w takiej samej dawce w miligramach, a nawet przy dawkach kumulacyjnych pegylowanej dokсорubicyny powyżej 500 mg/m² [21]. W badaniu III fazy u pacjentek z uogólnionym rakiem piersi, w którym porównywano leczenie skojarzone dokсорubicyny liposomalnej w dawce 60 mg/m² z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m² z leczeniem skojarzonym dokсорubicyny konwencjonalnej z cyklofosfamidem w dawkach równoważnych, znaczące obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) wystąpiło odpowiednio u 6% pacjentek w pierwszej grupie i u 21% pacjentek w drugiej grupie. Zastoinowa niewydolność serca (CHF, *congestive heart failure*) wystąpiła u 3% pacjentek otrzymujących dokсорubicynę klasyczną w skojarzeniu z cyklofosfamidem, natomiast nie wystąpiła u pacjentek otrzymujących dokсо-

rubicynę liposomalną. Średnia, otrzymana w ciągu życia skumulowana dawka doksorubicyny liposomalnej w leczeniu skojarzonym z cyklofosfamidem dla zaburzeń czynności mięśnia sercowego wynosiła ponad 2200 mg/m² pc. w porównaniu z 480 mg/m² pc. dla doksorubicyny konwencjonalnej w skojarzeniu z cyklofosfamidem [23]. Z kolei w badaniu III fazy, w którym porównywano działanie doksorubicyny liposomalnej w monoterapii w dawce 75 mg/m² pc. z monoterapią doksorubicyną w takiej samej dawce, znaczące obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory wystąpiło odpowiednio u 12% i 27% pacjentek, a zastoinowa niewydolność serca wystąpiła u 2% pacjentek otrzymujących doksorubicynę liposomalną i 8% u tych stosujących doksorubicynę w monoterapii [24].

Wśród działań niepożądanych występujących po podaniu doksorubicyny liposomalnej należy wymienić: osłabienie, nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunkę, neutropenię, trombocytopenię, niedokrwistość, łysienie oraz rumień skórny. Rumień dłoni i podeszew stóp (PPE, *palmar-plantar rrythrodysesthesia*), charakteryzujący się występowaniem bolesnych wykwitów skóry w postaci czerwonych plamek, jest częściej obserwowany podczas stosowania pegylowanej formy doksorubicyny liposomalnej. W badaniach klinicznych nad rakiem piersi i jajnika było to najczęściej obserwowane działanie niepożądane i występowało ono u ponad 40% pacjentek. W większości przypadków miało łagodny przebieg. Postać ciężką (stopień III i IV) odnotowano w mniej niż 20% przypadków. Wystąpienie PPE obserwowano zazwyczaj po kilku cyklach leczenia [17].

Toksyczność hematologiczna była częstym działaniem niepożądanym niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej ograniczającym dawkę w badaniach klinicznych I i II fazy. Neutropenia III lub IV stopnia występowała u 30–100% chorych na uogólnionego raka piersi w zależności od rodzaju schematu i sposobu dawkowania terapii skojarzonej niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej (NPLD, *non-pegylated liposomal doxorubicin*) z innymi cytostatykami. Rzadziej obserwowano małopłytkowość i niedokrwistość [25–39]. Częstsze epizody toksyczności hematologicznej dla schematów na bazie niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej wobec epirubicyny stwierdzono także w badaniu randomizowanym III fazy [40]. Natomiast w badaniach III fazy, w których skuteczność doksorubicyny liposomalnej porównywano z konwencjonalną doksorubicyną, toksyczność hematologiczna obu rodzajów doksorubicyny była podobna lub większa w przypadku doksorubicyny konwencjonalnej [23, 24]. Mimo zastosowania w niektórych z nich [24, 40] czynnika wzrostu dla granulocytów u ponad połowy chorych zanotowano neutropenię 4. stopnia, a w 10% przypadków stosowano antybiotyki i/lub hospitalizo-

wano chorych w przebiegu gorączki neutropenicznej [23, 24, 40]. Mielosupresja była przyczyną redukcji dawki NPLD z 75 mg/m² do 60 mg/m² lub niższej zarówno stosowanej w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cyklofosfamidem u 1/5 chorych [24, 40].

Częstość występowania zapalenia błon śluzowych jamy ustnej, nudności, wymiotów, biegunki, zmęczenia w randomizowanych badaniach III fazy jest dla schematów zawierających niepegylowaną doksorubicynę liposomalną podobna w porównaniu ze schematami z doksorubicyną konwencjonalną, a częstość oraz nasilenie łysienia — mniejsze [24, 40].

Niepegylowana doksorubicyna liposomalna — skuteczność w leczeniu raka piersi

Dotychczas przeprowadzono wiele badań klinicznych I/II fazy [25–39], jak również trzy duże, randomizowane badania III fazy [23, 24, 41], oceniające skuteczność i tolerancję NPLD w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi.

W 15 badaniach I i II fazy stosowano NPLD w skojarzeniu z cytostatykami: cyklofosfamidem, 5-fluorouracylem, taksoidami (paklitaksemem lub docetaksemem) oraz gemcytabiną. Oceniono także połączenie z trastuzumabem, skupiając się początkowo na jego bezpieczeństwie kardiologicznym [31, 32]. Zakres dawek doksorubicyny liposomalnej wynosił 50–75 mg/m², wlew trwał godzinę, dożylnie, rytm leczenia dla NPLD — co 21 dni. Wśród 8 badań dotyczących uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego raka piersi [25–33] w 5 z nich chore otrzymywały uprzednio chemioterapię uzupełniającą na bazie konwencjonalnych antracyklin, a dawka uprzednio zastosowanej doksorubicyny wyniosła 240–300 mg/m² [27, 28, 30, 32]. Badania przeprowadzono na małych grupach chorych, ale wyniki okazały się zachęcające. Wskaźniki obiektywnych odpowiedzi w większości badań dla choroby rozsianej wyniosły powyżej 60%, a odsetki pCR dla guzów leczonych przedoperacyjnie [34, 39] wahały się w granicach 7–32% [34–36, 39].

Najważniejsze dane dotyczące schematów leczenia i skuteczności NPLD ocenionych w powyższych badaniach przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Dotychczas opublikowano wyniki trzech randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność i tolerancję schematów na bazie NPLD w porównaniu ze schematami opartymi na konwencjonalnych antracyklinach w leczeniu I rzutu uogólnionego raka piersi [23, 24, 40] oraz analizę retrospektywną dwóch z tych badań [41].

W tabeli 3 przedstawiono najważniejsze dane z cytowanych analiz [23, 24, 40, 41].

Tabela 1. Schematy leczenia oraz wyniki skuteczności stosowania niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej w leczeniu uogólnionego raka piersi — badania I/II fazy**Table 1. Schemes of treatment and efficacy results of non-pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of metastatic breast cancer — phase I/II trials**

Liczba chorych (n)	Schemat	Przebyte leczenie doksorubicyną	ORR (%)	Uwagi	Autor
41	NPLD 60 mg/m ² dz1 + CTX 500 mg/m ² dz1 + 5-FU 500 mg/m ² dz1,8; q21, <i>i.v.</i>	Nie	73	–	Valero [25]
19	NPLD 60 mg/m ² dz1 + paklitaksel 150 mg/m ² dz1; q21, <i>i.v.</i>	Uzupełniające ≤ 240 mg/m ²	62	± G-CSF	Miller [26]
21	NPLD 50 mg/m ² dz1 + docetaksel 25 mg/m ² dz1,8; q 21, <i>i.v.</i>	Uzupełniające ≤ 300 mg/m ²	29	–	Mrózek [27]
54	NPLD 60 mg/m ² dz1 + docetaksel 75 mg/m ² dz1; q21	Brak danych	65,4	Oceniono n = 26	Heilmann [28]
21	NPLD 60 mg/m ² dz1 + docetaksel 75 mg/m ² dz1; q21	Uzupełniające ≤ 300 mg/m ²	71	–	Cals [29]
53	NPLD 55 mg/m ² dz1 + gemcytabina 900 mg/m ² dz1,8 + q21	Uzupełniające	62	Oceniono n = 42	Colomer [30]
37	NPLD 60 mg/m ² dz1; q21 + trastuzumab standardowo co tydzień	Uzupełniające ≤ 240 mg/m ²	58	HER2(+)	Theodoulou [31]
15	NPLD 60 mg/m ² dz1; q21 + paklitaksel 80 mg/m ² dz1,8,15,21; q 21 + trastuzumab standardowo co tydzień	Brak danych	84,6	Oceniono 13 HER2(+)	Trigo [32]
7	NPLD 50 mg/m ² dz1; q21 + docetaksel 30 mg/m ² dz2,9; q21 + trastuzumab standardowo co tydzień	Brak danych	Brak danych	HER2(+)	Amadori [33]

ORR (*overall response rate*) — odsetek odpowiedzi obiektywnych; *i.v.* — dożylnie; 5FU — 5-fluorouracyl; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

W dwóch przedstawionych randomizowanych badaniach wykazano podobną skuteczność NPLD w monoterapii wobec doksorubicyny konwencjonalnej w monoterapii oraz schematów opartych na NPLD wobec schematów zawierających doksorubicynę konwencjonalną w leczeniu I rzutu uogólnionego raka piersi. Grupy były zrównoważone pod względem wcześniejszej terapii adiuwantowej zawierającej antracykliny konwencjonalne. Porównywalne wyniki uzyskano zarówno w zakresie odsetków obiektywnych odpowiedzi, jak i mediany czasu do niepowodzenia leczenia (TTF [*time to failure*], mTTFv [*median TTF*]) oraz czasu do progresji (TTP [*time to progression*], mTT [*median TTP*]). Nie zanotowano również znamienych statystycznie różnic w zakresie mediany czasu całkowitego przeżycia [23, 24]. Pozwala to wyciągnąć wniosek o porównywalnej skuteczności NPLD i doksorubicyny konwencjonalnej. Niezamienną statystycznie korzyść ze skojarzenia niepegylowanej liposomalnej doksorubicyny z cyklofosfa-

midem wobec takiego samego skojarzenia opartego na doksorubicynie konwencjonalnej uzyskano w zakresie czasu przeżycia w podgrupie (n = 97) chorych o zwiększonym ryzyku kardiotoksyczności (23 wobec 15 miesięcy, p = 0,21). Sugeruje się, że taki wynik osiągnięto dzięki zastosowaniu wyższej, skumulowanej dawki doksorubicyny liposomalnej niż konwencjonalnej u chorych w tym badaniu, chociaż nie przedstawiono danych liczbowych potwierdzających tę tezę [23]. Z kolei w badaniu III fazy, porównującym skuteczność skojarzenia NPLD z cyklofosfamidem wobec schematu opartego na epirubicynie i cyklofosfamidzie, uzyskano nieistotną statystycznie poprawę odsetka obiektywnych odpowiedzi na rzecz schematu z NPLD oraz istotnie statystycznie, w ramieniu z NPLD, wydłużenie mTTFv (5,7 v. 4,4 miesiąca, p = 0,007) i mTTP (7,7 v. 5,6, p = 0,02). Mediana czasu przeżycia całkowitego miała tendencję do wydłużenia, ale bez istotności statystycznej wyniku [40]. Należy wspomnieć, że w badaniu tym chore

Tabela 2. Schematy leczenia i ocena skuteczności przedoperacyjnej terapii niepegylowaną doksorubicyną liposomalną u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi — badania I/II fazy

Table 2. Schemes of treatment and efficacy results of preoperative treatment of locally advanced breast cancer with non-pegylated liposomal doxorubicin — phase I/II trials

Liczba chorych (n)	Schemat	Przebyte leczenie doksorubicyną	ORR (%) /pCR (%)	Uwagi	Autor
21	NPLD 75 mg/m ² dz1 + paklitaksel 175 mg/m ² dz; q21	Nie	89/11	IIB i III	Blackwell [34]
36	NPLD 75 mg/m ² dz1 + docetaksel 75 mg/m ² dz1 + G-CSF q21	Nie	69/7	II, III, włączono raka zapalnego, oceniono n = 19	Andres [35]
45	NPLD 60 mg/m ² + docetaksel 60 mg/m ² dz1 + G-CSF q21	Nie	84/23	Oceniono n = 20	Alvarez [36]
20	NPLD 60 mg/m ² dz1 + docetaksel 75 mg/m ² dz1 + gemcytabina 350 mg/m ² dz4 + G-CSF q21	Nie	88/?	Oceniono n = 17, II, III, włączono raka zapalnego	Possinger [37]
44	NPLD 60 mg/m ² dz1 + docetaksel 75 mg/m ² dz1 + gemcytabina 350 mg/m ² dz4 + G-CSF q21	Nie	80/?	Oceniono n = 40 II, III	Szmid [38]
19	NPLD 50 mg/m ² dz1 + docetaksel 60 mg/m ² dz1; q21 + trastuzumab 2 mg/kg mc. q 7	Brak danych	?/32	II, III — HER2 + pegfilgrastim	Anthon [39]

ORR (overall response rate) — odsetek odpowiedzi obiektywnych; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

nie otrzymywały wcześniej leczenia zawierającego antracykliny.

Analizie retrospektywnej poddano dane z dwóch badań randomizowanych [23, 24] i objęto nią 68 chorych: 32 randomizowano do grupy leczonej NPLD (18 w monoterapii, 14 w skojarzeniu z cyklofosfamidem [CTX]) oraz 36 do grupy leczonej doksorubicyną konwencjonalną (DOX) (21 monoterapią i 15 w skojarzeniu z CTX). Mediana dawki skumulowanej doksorubicyny podanej w leczeniu uzupełniającym wyniosła 240 mg/m² zarówno w ramieniu z NPLD, jak i konwencjonalną doksorubicyną, natomiast mediana całkowitej życiowej skumulowanej dawki antracyklin wyniosła 548 mg/m² w ramieniu NPLD oraz 460 mg/m² w ramieniu z doksorubicyną konwencjonalną. Odsetki obiektywnych odpowiedzi wyniosły: 31% u chorych otrzymujących NPLD i 11% u chorych leczonych doksorubicyną konwencjonalną, a różnica była znamienna statystycznie ($p = 0,04$). Mediana TTFv była znacząco dłuższa w ramieniu z NPLD (tab. 3), natomiast nie wykazano różnic w zakresie mTTP i mediany czasu przeżycia całkowitego (mOS, median overall survival) [41].

Na podstawie badań klinicznych II fazy oraz randomizowanych badań klinicznych III fazy wykazano, że niepegylowana doksorubicyna liposomalna jest co najmniej tak samo skuteczna jak doksorubicyna konwencjonalna, natomiast odmienne są profile toksyczności obu leków. Szczególnie korzystnie dla NPLD przedstawia się kardiotoxyczność, której ryzyko jest znacząco mniejsze dla tej formy leku. Pozwala to na wykorzystanie większej dawki kumulacyjnej antracyklin niż mogłoby to mieć miejsce w przypadku konwencjonalnej postaci leku. Ma to szczególne znaczenie u chorych uprzednio leczonych antracyklinami uzupełniająco. Coraz szersze wskazania do chemioterapii uzupełniającej oraz udowodniona wyższa skuteczność schematów na bazie antracyklin lub antracyklin i taksoidów powodują, że większość chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym z powodu raka piersi otrzymuje takie leczenie. Jednocześnie coraz więcej badaczy sugeruje, że dawka doksorubicyny podana w ramach leczenia uzupełniającego nie powinna przekraczać 300 mg/m², a w grupie chorych z nadmierną ekspresją receptora HER-2, u których planowane jest podawanie trastuzu-

Tabela 3. Analizy badań randomizowanych III fazy oceniających skuteczność schematów na bazie niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej wobec antracyklin konwencjonalnych

Table 3. Analysis of phase III randomized trials estimating the efficacy of non-pegylated liposomal doxorubicin versus conventional anthracyclines

Liczba chorych (n)	Schematy leczenia	Przebyte leczenie antracyklinami (%)	ORR (%)	mTF (miesiące)	mTTP (miesiące)	mOS (miesiące)	Autor
224	NPLD 75 mg/m ² dz1; q21 v. DOX 75 mg/m ² dz1; q21	17 v. 18	26 v. 26	3,7 v. 3,4 p = 0,21	3,8 v. 4,3 p = 0,59	16 v. 20 p = 0,09	Harris [24]
297	NPLD 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ² dz1; q21 v. DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ² dz1; q21	10 v. 10	43 v. 43	4,6 v. 4,4 p = 0,30	5,1 v. 5,5 p = 0,82	19 v. 16 p = 0,79	Batist [23]
160	NPLD 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ² dz1; q21 v. 4EpiADM 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ² dz1; q21	Nie	46 v. 39	5,7 v. 4,4 p = 0,01	7,7 v. 5,6 p = 0,02	18,3 v. 16 p = 0,504	Chan [40]
68	NPLD ± CTX v. DOX ± CTX	32 v. 36	31 v. 11 p = 0,04	4,2 v. 2,1 p = 0,01	4,5 v. 3,3 p = 0,66	16 v. 15 p = 0,71	Batist [41]*

ORR (overall response rate) — odsetek odpowiedzi obiektywnych; * analiza retrospektywna; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

mabu, nawet 240 mg/m². W momencie rozsiewu, w grupie chorych bez nadekspresji receptora HER-2, niejednokrotnie jest uzasadnione ponowne zastosowanie antracyklin [42]. Użycie na tym etapie doksorubicyny liposomalnej pozwoliłoby na podanie większej dawki kumulacyjnej bez zwiększonego ryzyka toksyczności kardiologicznej. Mediana dawki skumulowanej dla NPLD jest większa niż dla doksorubicyny konwencjonalnej, co wykazano zarówno w badaniach randomizowanych, jak i w analizie retrospektywnej [23, 24, 41]. Dlatego doksorubicyna liposomalna może stać się lekiem pierwszego wyboru w leczeniu choroby przerzutowej u chorych bez nadekspresji HER-2, po uprzedniej terapii uzupełniającej z zastosowaniem antracyklin. Brakuje jednak prospektywnych randomizowanych badań klinicznych oceniających, czy taka sekwencja leczenia jest uzasadniona.

Kolejną grupą, u której należy rozważać zastosowanie NPLD, są chore o zwiększonym ryzyku kardiotoxyczności wynikającym z wieku (> 65. rz.), kardiologicznych schorzeń współistniejących czy przebytego napromieniania na klatkę piersiową z objęciem serca. W każdym z takich przypadków trzeba chore starannie kwalifikować do leczenia z udziałem kardiologa oraz monitorować czynność mięśnia serca w trakcie terapii.

Szczególną grupę chorych stanowią pacjentki z obecnością nadmiernej ekspresji receptora HER-2, u których planuje się terapię celowaną trastuzumabem lub lapatinibem, uważanymi za potencjalnie kardiotoxyczne [43–45]. Antracykliny są aktywne w grupie chorych z nadmierną ekspresją receptora HER-2, jednak połączenie doksorubicyny z terapią celowaną trastuzumabem okazało się zbyt kardiotoxyczne i dlatego nie jest akceptowalne [46]. Przeprowadzono badania kliniczne I i II fazy skojarzenia NPLD z trastuzumabem i wykazano, że takie połączenie jest skuteczne oraz bezpieczne kardiologicznie [31–33, 39]. Bardzo zachęcające wyniki badania I/II fazy opublikowali hiszpańscy badacze. Oceniono wyniki leczenia 69 chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego (LABC, *locally advanced breast cancer*) lub na uogólnionego raka piersi (MBC, *metastatic breast cancer*) z nadmierną ekspresją receptora HER-2. Zastosowany schemat terapii I rzutu zawierał: NPLD 50 mg/m² podawaną pierwszego dnia co 21 dni do łącznej liczby 6 cykli, paklitaksel 90 mg/m² podawany pierwszego dnia co 7 dni przez 52 tygodnie oraz trastuzumab w dawce nasycenia 4 mg/kg mc. oraz dawkach podtrzymujących 2 mg/kg mc. co 7 dni, stosowany do progresji. U 17 chorych zaobserwowano bezobjawowy spadek LVEF, przy czym u 8 z nich nastąpił powrót wartości LVEF ≥ 50%, z medianą czasu osiągnięcia powyższej wartości wynoszącą 9 tygodni. Nie zanotowano objawowej niewydolności krążenia. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 98,1% (95% przedział ufności 90,1–99,9). Mediana TTP nie została osiągnięta dla LABC,

natomiast dla MBC wyniosła 22,1 miesiąca [47]. Z kolei badacze włoscy oceniali skuteczność i tolerancję skojarzenia NPLD w dawce 50 mg/m² podawanej pierwszego dnia w cyklach co 21 dni z docetaksem w dawce 75 mg/m² podawanym co 21 dni (łącznie liczba cykli chemioterapii — 8) oraz z trastuzumabem stosowanym co tydzień w dawkach standardowych przez 52 tygodnie. Do badania II fazy włączono 31 pacjentek z uprzednio nieleczonym uogólnionym rakiem piersi z nadmierną ekspresją receptora HER-2. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 65,5% chorych, a mTTP wyniosła 13 miesięcy. U 5 chorych zaobserwowano bezobjawowy spadek LVEF, u 1 chorej objawową niewydolność krążenia [48].

Połączenie terapii anti-HER2 z NPLD, ze względu na niewielką kardiotoxycyzość i wysoką skuteczność, jest przedmiotem zainteresowania wielu badaczy i podlega szczególnej ocenie.

Obecnie prowadzi się wiele randomizowanych badań z zastosowaniem NPLD w skojarzeniu z terapiami celowanymi, których wyniki pozwolą być może na określenie miejsca takiej terapii w leczeniu raka piersi. Wśród nich trzy wydają się szczególnie ciekawe. Jedno to międzynarodowe, prowadzone w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Europie, wielośrodkowe, randomizowane badanie III fazy porównujące skuteczność skojarzenia NPLD z paklitaksemem i trastuzumabem wobec analogicznego połączenia paklitakselu z trastuzumabem w leczeniu I rzutu uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER-2. Dawka NPLD wynosi 50 mg/m² podawana pierwszego dnia każdego cyklu co 21 dni, dawka paklitakselu to 80 mg/m² podawana co tydzień, natomiast trastuzumab stosowany co 3 tygodnie dawkowany jest standardowo. Leczenie zakłada podanie 6 cykli NPLD, a następnie jest prowadzone do progresji choroby. Punktem końcowym pierwszorzędowym tego badania jest PFS (*progression free survival*), drugorzędowymi: ORR, OS (*overall survival*) i kardiotoxycyzość. Kolejne dwa badania dotyczą leczenia neoadiuwantowego. W pierwsze, *Neotam Study*, włączane są chore w II i III stopniu zaawansowania, przydzielone do leczenia z 4 cyklami NPLD 60 mg/m² w skojarzeniu z cyklofosfamidem (600 mg/m²) i trastuzumabem podawanym w dawce standardowej co 3 tygodnie, a następnie 4 cyklami docetakselu (100 mg/m²) z trastuzumabem albo do analogicznego schematu uznanego za ramię kontrolne, w którym NPLD zastąpiono doksorubicyną 60 mg/m² (4AC/4 docetaksel + trastuzumab). Po zakończonym leczeniu i uzyskaniu remisji klinicznej następuje kwalifikacja do zabiegu chirurgicznego. Pierwszorzędowym punktem końcowym jest tu odsetek całkowitych patologicznych remisji w materiale pooperacyjnym, punktami drugorzędowymi: OS oraz 3-letnie PFS. Założono włączenie do tego badania 120 chorych. Bardzo ciekawe wydaje się skojarzenie NPLD (60 mg/m², dz1; q21) z paklitaksemem (175 mg/m², dz1; q21) i lapatynibem

(1500 mg/d.) w leczeniu neoadiuwantowym wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, w kolejnym badaniu klinicznym I/II fazy. Planuje się włączenie 90 chorych. Punktem końcowym jest maksymalna tolerowana dawka leku, tolerancja i skuteczność leczenia.

Podsumowanie

Terapia oparta na antracyklinach jest podstawową metodą leczenia systemowego raka piersi. Ograniczeniem tego typu terapii jest kardiotoxycyzość zależna od dawki kumulacyjnej. Preparatem o unikatowym mechanizmie działania jest NPLD, która okazała się lekiem o porównywalnej skuteczności do antracyklin konwencjonalnych, ale obciążonym znacznie mniejszym ryzykiem kardiotoxycyzości. Wykazano, że przy zastosowaniu NPLD możliwe jest bezpieczne zastosowanie wyższych dawek skumulowanych niż ma to miejsce dla antracyklin konwencjonalnych, co powoduje, że lek ten może być zastosowany do leczenia nawrotu raka piersi u chorych po uprzednim leczeniu uzupełniającym schematami zawierającymi antracykliny. Podobnie leczenie to może być opcją u chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka kardiotoxycyzości takimi jak: wiek powyżej 65. roku życia, przebyta radioterapia na śródpiersie, współistniejące schorzenia kardiologiczne. Brakuje badań prospektywnych potwierdzających skuteczność terapii NPLD w kolejnych rzutach leczenia choroby uogólnionej. Intensywnie badane jest zagadnienie skojarzenia terapii celowanych i NPLD. Zachęcające wyniki faz I/II badań klinicznych osiągnięto przy skojarzeniu NPLD z terapią anti-HER-2 trastuzumabem, uzyskując wysoką skuteczność przy bezpieczeństwie kardiologicznym. Wymaga to jednak potwierdzenia w randomizowanych badaniach klinicznych III fazy.

Piśmiennictwo

1. Denisso T., Kowalski D.M. Przegląd leków stosowanych w onkologii. W: Krzakowski M. (red.). Onkologia Kliniczna. Borgis Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2006; 235–244.
2. Fischer B., Brown A.M., Dimitrov N.V. i wsp. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal woman with node-positive breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumours: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8 (9): 1483–1496.
3. Hutchins L., Green S., Ravdin P. i wsp. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low risk node-negative patients. First results of intergroup trial INT 0102. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1998; 17: 1a.
4. Levine M.N., Pritchard K.J., Bramwell V.H. i wsp. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5166–5170.

5. Pieńkowski T. Rak piersi. W: Krzakowski M. (red.). *Onkologia kliniczna*. Bogis Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2006; 1014–1056.
6. Jassem J., Krzakowski M. Rak piersi. *Praktyczny przewodnik dla lekarzy*. Via Medica, Gdańsk 2009; 143–166.
7. Wolmark N., Wang J., Mamounas E. i wsp. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2001; 30: 96–102.
8. Bear H.D., Anderson S., Smith R.E. i wsp. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2019–2027.
9. Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlowska A. *Leki współczesnej terapii*. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009; 270–271; 288–289.
10. Wilkers G.M., Barton-Burke M. *Oncology nursing drug handbook 2010*. Jones and Bartlett Publishers, Sudbury 2010; 151–154; 163–168.
11. Dwyer Schull P. (red.). *The Elsevier oncology drug & regimens*. New York. Elsevier Oncology 2006; 128–131; 139–143.
12. Deptała A., Omyła-Staszewska J., Staszewska-Skurczyńska M. *Kardiotoksyczność antracyklin i kardioprotekcja*. Fakty i mity. *Wsp. Onkol.* 2004; 8: 107–111.
13. Szmit S., Grabowski M. Powikłania kardiologiczne leczenia raka piersi. *Terapia* 2008; 16: 46–55.
14. Szmit S., Głowczyńska R., Szczylik C., Opolski G. *Niewydolność serca po chemioterapii*. *Terapia* 2007; 15: 77–87.
15. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer* 2003; 97: 2869–2879.
16. Ryberg M., Nielsen D., Cortese G., Nielsen G., Skovsgaard T., Andersen P.K. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risk analysis of 1097 breast cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 1058–1067.
17. Waterhouse D.N., Tardi P.G., Mayer L.D. i wsp. A comparison of liposomal formulation of doxorubicin with drug administered in free form: changing toxicity profiles. *Drug Saf.* 2001; 24: 903–920.
18. Gabizon A., Catane R., Uziely B. i wsp. Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethyleneglycol coated liposomes. *Cancer Res.* 1994; 54: 987–992.
19. Rahman A., White G., More N. i wsp. Pharmacological, toxicological and therapeutic evaluation in mice of doxorubicin entrapped in cardiolipin liposomes. *Cancer Res.* 1985; 45: 796–803.
20. Cowens J.W., Creaven P.J., Greco W.R. i wsp. Initial clinical (phase I) trial of TLC D-99 (doxorubicin encapsulated in liposomes). *Cancer Res.* 1993; 53: 2796–802.
21. Safra T., Muggia F., Jeffers S. i wsp. Pegylated liposomal doxorubicin (Doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Ann. Oncol.* 2000; 11: 1029–1033.
22. O'Brien M.E., Wigler N., Inbar M. i wsp. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (Caelyx/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 440–449.
23. 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.
24. 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.
25. Valero V., Buzdar A.U., Theriault R.L. i wsp. Phase II trial of liposome-encapsulated doxorubicin, cyclophosphamide, and fluorouracil as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1425–1434.
26. Miller W.H., DeMichele A., Fox K. i wsp. Phase I/II dose escalating trial of liposomal doxorubicin (TLC D-99 Myocet™) in combination with paclitaxel (Taxol®T) for patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *Proc. Ann. Meet. ASCO* 2002; 21: 1937.
27. Mrozek E., Rhoades C.A., Allen J. i wsp. Phase I trial of liposomal encapsulated doxorubicin (Myocet, D-99) and weekly docetaxel in advanced breast cancer patients. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1087–1093.
28. Heilmann V., Eggemann H., Sommer H. i wsp. Non-pegylated liposomal doxorubicin and docetaxel as first line treatment in metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl. 16S): 753.
29. Cals L., Nouyrigat P., Tchiknavorian X. i wsp. Non-pegylated liposomal doxorubicin and docetaxel as front line treatment in HER2-negative metastatic breast cancer: safety and efficacy results. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl. 18S): 10659.
30. Colomer R., Tuquets I., Calvo L. i wsp. Liposomal doxorubicin (M) plus gemcitabine (G0 as first line treatment in metastatic breast carcinoma: a Phase I-II study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl. 18): 10651.
31. Theodoulou M., Campos S.M., Batist G. i wsp. TLC D99 (D, Myocet™) and Herceptin (H0 is safe in advanced breast cancer (ABC): final cardiac safety and efficacy analysis. *Proc. Ann. Meet. ASCO* 2002; 21: 216.
32. Trigo J., Climent M.A., Gil M. i wsp. Cardiac safety and activity of Phase I study of 3-weekly myocet in combination with weekly herceptin and paclitaxel in HER2-positive (HER2+) locally advanced or metastatic breast cancer (LA/MBC). *Proc. Ann. Meet. ASCO* 2002; 21: 242.
33. Amadori D., Gasparini G., Vannozzi M.O. i wsp. First line treatment of HER-2/neu positive advanced breast cancer patients with liposomal doxorubicin (Myocet), docetaxel and trastuzumab. A phase I-II study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl. 18S): 10744.
34. Blackwell K.L., Vujaskovic Z., Rosen E. i wsp. Phase I dose-escalation study of liposomal doxorubicin, paclitaxel and hyperthermia in locally advanced breast carcinoma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002; 21: 200.
35. Andres R., Garcia-Bueno J.M., Modolell Catalina Madronal A. i wsp. Phase II multicenter study of nonpegylated liposomal doxorubicin (A) and docetaxel (t) as neoadjuvant chemotherapy in patients with stage II–III and inflammatory breast cancer (BC). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl. 16S): 785.
36. Alvarez I., Modolell A., Mayordomo J. i wsp. Biweekly nonpegylated liposomal doxorubicin (M) and Docetaxel (T) as neoadjuvant treatment in patients with stage II–III breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (supl. 18S): 11049.
37. Possinger K., Krockner J., Fritz J. i wsp. Primary chemotherapy for locally advanced breast cancer (LABC) with gemcitabine (G) as prolonged infusion, liposomal doxorubicin (M) and docetaxel (T): results of Phase I trial. *Proc. Ann. Meet. ASCO* 2002; 21: 1971.
38. Schmid P., Krockner J., Jehn C. i wsp. Primary chemotherapy with gemcitabine as prolonged infusion, non-pegylated liposomal doxorubicin and docetaxel in patients with early breast cancer: final results of a Phase II trial. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1624–1631.
39. Anthon A., Riuz A., Segui A. i wsp. Phase I/II study of a 3 weekly liposome-encapsulated doxorubicin/docetaxel/pegfilgrastim in combination with weekly trastuzumab as primary treatment in HER2-positive (HER2+) early stage breast cancer (ESBC) patients (pt). *GEICAM 2003–03study*. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (supl. 18S): 11032.
40. 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.
41. 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: 587–594.
42. Morabito A., Piccisillo M.C., Movano K. i wsp. First-line chemotherapy for HER-2 — negative metastatic breast cancer patients who received anthracyclines as adjuvant treatment. *The Oncologist* 2007; 11: 1288–1298.
43. Ewer S.M., Ewer M.S. *Cardiotoxicity profile of trastuzumab* 2008; *Drug. Saf.* 2008; 31: 459–467.
44. Moy B., Goss P.E. *Lapatinib — associated 25 toxicity and practical management recommendations*. *Oncologist* 2007; 12: 756–765.
45. Perez E.A., Koehler M., Byrne J., Preston A.J., Rappold E., Ewer M.S. *Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials*. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83: 679–686.
46. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 783–792.
47. 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.
48. Venturi M., Bighin C., Puglisi F. i wsp. A multicenter phase II study of non-pegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and docetaxel as first-line therapy in metastatic breast cancer. *The Breast* 2010; 19: 333–338.