

## Leczenie raka piersi doksorubicyną w świetle zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

### *Doxorubicin-containing therapy in breast cancer in line with recommendations of Polish Society of Clinical Oncology*

Dominika Neumann<sup>2</sup>, Anna Jabłecka<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych w Warszawie

#### Streszczenie

Doksorubicyna jest jednym z najczęściej ordynowanych leków onkologicznych o uznanej skuteczności i pozostaje filarem leczenia raka piersi – najczęściej diagnozowanego nowotworu wśród kobiet. Preparaty doksorubicyny są refundowane i dostępne bezpłatnie. Większość pacjentek otrzymuje je na co najmniej jednym z etapów leczenia raka piersi. W niniejszym opracowaniu zebrano informacje dotyczące zastosowania doksorubicyny w leczeniu raka piersi w schematach rekomendowanych przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. (*Farm Współ 2013; 6: 178-184*)

*Słowa kluczowe: doksorubicyna, rak piersi, onkologia*

#### Summary

Doxorubicin is one of the most frequent ordained cancer drugs with proven efficacy. It remains the mainstay of treatment for breast cancer - the most common woman cancer. Doxorubicin is reimbursed and available free of charge. The majority of patients is treated with doxorubicin at least once during the breast cancer therapy. In this study we collected information on the use of doxorubicin in the treatment of breast cancer in regiments recommended by the Polish Society of Clinical Oncology. (*Farm Współ 2013; 6: 178-184*)

*Keywords: doxorubicin, breast cancer, oncology*

#### Wstęp

Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem wśród kobiet. W większości państw zachodnich wczesna diagnostyka oraz systemowa terapia adjuwantowa pozwalają ograniczyć liczbę zgonów w wyniku raka piersi. Pozostaje on jednak najczęstszą przyczyną śmierci pacjentek onkologicznych w Europie [1]. Przypadki raka piersi wśród mężczyzn występują rzadko i stanowią ok. 1% [2].

W zależności od stopnia zaawansowania choroby, leczenie systemowe zajmuje różne miejsce w terapii raka piersi. W uogólnionych postaciach choroby jest ono preferowaną formą leczenia, natomiast w przypadku postaci przedinwazyjnych i inwazyjnych o wczesnym zaawansowaniu rozważa się włączenie

systemowego leczenia pooperacyjnego, a w przypadku dużego zaawansowania miejscowo-regionalnego choroby, leczenie systemowe poprzedza leczenie chirurgiczne [3].

Decyzja o zastosowaniu chemioterapii w leczeniu raka piersi podejmowana jest na podstawie różnych czynników, na które składają się między innymi [4]:

- zaawansowanie kliniczne choroby,
- wiek,
- schorzenia towarzyszące,
- nastawienie pacjenta do leczenia,
- patomorfologiczne czynniki predykcyjne.

Ostateczny wybór terapii systemowej podyktowany jest obowiązującymi wytycznymi leczenia, ale

w dużej mierze zależy od czynników charakterystycznych dla indywidualnego pacjenta [5].

Dokсорubicyna jest jednym z najczęściej ordynowanych leków onkologicznych [6]. Natomiast antracykliny, do których zaliczana jest dokсорubicyna, zostały uznane za jedne z najskuteczniejszych leków w terapii raka piersi [7]. Ich zastosowanie jest jednak ograniczone przez zależne od dawki kumulacyjnej działanie kardiotoxyczne [6]. Niezależnie od dostępu do taksoidów i nowych terapii, schematy oparte na dokсорubicynie pozostają filarem leczenia, a większość pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem piersi w jednym ze stadiów choroby otrzymuje chemioterapię, w skład której wchodzi antracyklina [8]. Dokсорubicynę włącza się na etapie leczenia pooperacyjnego wczesnych stadiów choroby [9], zdiagnozowanych przerzutów [10] oraz leczenia paliatywnego [7].

Dokсорubicyna należy do grupy antybiotyków cytostaticznych, antracyklin, wytwarzanych przez różne szczepy grzybów *Streptomyces* lub otrzymywanych drogą syntezy chemicznej. Mechanizm działania przeciwnowotworowego dokсорubicyny polega na wiązaniu się z podwójną helisą DNA, rozrywaniu i stabilizacji fragmentacji podwójnej spirali poprzez wpływ na aktywność topoizomazy II, a następnie na zahamowaniu syntezy DNA i RNA. Tworzenie

wolnych rodników odpowiedzialne jest za działanie przeciwnowotworowe, a także za kardiotoxyczność. Dodatkowo antracyklina reagują bezpośrednio z błoną komórkową, uszkadzając jej funkcje [11].

### Dokсорubicyna w terapii raków naciekających (stopień IA, IB, IIA i IIB)

Według większości doniesień naukowych naciekający rak przewodowy i zrazikowy stanowią najczęściej występujące postacię mikroskopowe raka piersi [12].

Zgodnie z klasyfikacją pTNM raka piersi, według UICC (ang. *Union for International Cancer Control*) z 2009 r., stopień zaawansowania raka piersi IA, IB, IIA i IIB wyraża się współistnieniem 3 cech opisujących: guz (T – *tumor*, guz), węzły chłonne (N – *nodus*, węzeł) i przerzuty odległe (M – *metastases*, przerzuty) [3], których opis przedstawiono w tabeli I.

Ogólną zasadą postępowania terapeutycznego w przypadku inwazyjnego raka piersi o wczesnym zaawansowaniu jest pierwotne leczenie chirurgiczne obejmujące zabieg w obrębie piersi oraz regionalnych węzłów chłonnych, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią i/lub leczeniem systemowym w oparciu o indywidualne ryzyko nawrotu i potencjalne korzyści [3].

Rola dokсорubicyny w terapii naciekających raków piersi ogranicza się do pooperacyjnego leczenia

Tabela I. IA, IB, IIA i II B stopień zaawansowania raka piersi wg klasyfikacji pTNM  
Table I. IA, IB, IIA and II B breast cancer stages according to pTNM classification

stopień zaawansowania	T	N	M
IA	rak naciekający ≤ 20 mm*	bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych*	bez przerzutów odległych
IB	brak obecności guza	mikroprzerzuty > 0,2 mm lub > 200 komórek w 1-3 węzłów chłonnych	bez przerzutów odległych
	rak naciekający ≤ 20 mm*	mikroprzerzuty > 0,2 mm lub > 200 komórek w 1-3 węzłów chłonnych	bez przerzutów odległych
II A	brak obecności guza	przerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych*	bez przerzutów odległych
	rak naciekający ≤ 20 mm*	przerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych*	bez przerzutów odległych
	rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm	bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych*	bez przerzutów odległych
II B	rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm	przerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych*	bez przerzutów odległych
	rak naciekający > 50 mm	bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych*	bez przerzutów odległych

\* bez podziału na podgrupy

Źródło: opracowanie własne na podstawie zaleceń PTOK z 2011 roku

systemowego [3], które najlepiej rozpocząć w ciągu 2-6 tygodni, najpóźniej 12 tygodni po operacji ze względu na malejącą z czasem skuteczność leczenia [2]. Rekomendowany czas leczenia wynosi 4-6 miesięcy w 6 cyklach.

Decyzja o rodzaju leczenia systemowego (chemioterapii lub hormonoterapii) podejmowana jest m.in. zgodnie z „podtypem” nowotworu określonym na

podstawie oznaczeń immunohistochemicznych, w których rutynowo ocenia się stan receptorów steroidowych (estrogenowych – ER oraz progesteronowych – PgR), ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2) oraz indeks proliferacyjny mierzony ekspresją antygenu Ki67 [3]. W zależności od wyników badań, grupa ekspertów z St. Gallen z roku 2011 podzieliła wszystkie naciekające raki piersi na 5 zasadniczych

Tabela II. Wskazania do pooperacyjnego leczenia doksorubicyną na podstawie oceny immunohistochemicznej

Table II. Indications for postoperative doxorubicin treatment according to immunohistochemical assessment

warianty	wyniki oceny histochemicznej wskazane dla rozpoczęcia leczenia doksorubicyną				
	1*	2**	3***	4****	5
ER/PgR(+)					
ER/PgR(-)					
HER 2(+)					
HER 2(-)					
Ki-67 > 14%					
specyficzne rodzaje raka*****					

\* w skojarzeniu z trastuzumabem; \*\* także typy o niskim ryzyku nawrotu – rak rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty; \*\*\* przy uwzględnieniu stopnia ryzyka i preferencji chorych w skojarzeniu z hormonoterapią i trastuzumabem; \*\*\*\* przy uwzględnieniu stopnia ryzyka i preferencji chorych w skojarzeniu z hormonoterapią; \*\*\*\*\* rak apokrynowy, rdzeniasty, gruczołowo – torbielowaty lub meta plastyczny

Źródło: opracowanie własne na podstawie zaleceń PTOK z 2011 roku

Tabela III. Schematy chemioterapii zawierające w swoim składzie doksorubicynę oraz stosowane w uzupełniającym leczeniu raka piersi

Table III. Doxorubicin-containing regimens for adjuvant breast cancer therapy

schemat	AC	FAC	AT	A a następnie CMF	AC a następnie P	AC a następnie T	TAC
ilość cykli	4	6	6	4 (DOX) 4 (CMF)	4 (AC) 12 (PXL)	4 (AC) 4 (DXL)	6
rytm	21 dni	21 dni	21 dni	21 dni (DOX) 28 dni (CMF)	21 dni (AC) 7 dni (PXL)	21 dni (AC) 1 dzień (DXL)	21 dni
Doksorubicyna skojarzona z:							
cyklofosfamid (CTX)							
fluorouracyl (FU)							
schemat CMF*							
paklitaksel (PXL)							
docetaksel (DXL)							

\* cyklofosfamid (CTX) + metotretksat (MTX) + fluorouracyl (FU) – 6 cykli, rytm 28 dni

Źródło: opracowanie własne na podstawie zaleceń PTOK z 2011 roku

grup [4], a wybór terapii zależy od przynależności do jednej z nich.

Korzyści z wprowadzenia chemioterapii są wyraźniejsze w przypadku braku ekspresji receptorów steroidowych [2], dlatego leczenie dokсорubicyną w ramach chemioterapii pooperacyjnej, rekomendowane jest w przypadku raka piersi bez ekspresji receptorów steroidowych, zarówno w sytuacji, gdy stwierdza się dodatkowo nadekspresję HER2, jak i w przypadku, gdy nadekspresja HER2 nie występuje. Zastosowanie chemioterapii dopuszcza się również w przypadku chorych z ekspresją receptorów steroidowych, gdy równocześnie obserwuje się podwyższony poziom Ki67 (powyżej 14%) lub nadekspresję HER2. W takich sytuacjach pod uwagę bierze się stopień ryzyka i preferencje chorych [3]. Podsumowanie warunków, których współistnienie wskazane jest do pooperacyjnego leczenia dokсорubicyną przedstawiono w tabeli II.

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2011 roku, w leczeniu naciekającego raka piersi st. IA, IB, IIA i IIB, dokсорubicyna podawana jest w 7 schematach chemioterapii [3], któ-

rych opis zamieszczono w tabeli III.

### Dokсорubicyna w terapii miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień III)

Zgodnie z klasyfikacją pTNM UICC III stopień zaawansowania raka piersi wyraża się współistnieniem 3 cech opisanych w tabeli IV.

U większości chorych w tej grupie, pierwszym etapem leczenia jest indukcyjna chemioterapia lub hormonoterapia [3]. 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 [8]. W zależności od tolerancji i odpowiedzi na leczenie przeprowadza się zabieg operacyjny lub, w przypadku zmian nieoperacyjnych, włącza się radioterapię lub leczenie systemowe II linii, które w niektórych przypadkach umożliwiają przeprowadzenie operacji. W indukcyjnej chemioterapii zaleca się schematy wielolekowe z udziałem antracyklin i taksoidów, takie same jak w pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym. Jeśli pod

Tabela IV. III stopień zaawansowania raka piersi wg klasyfikacji pTNM

Table IV. Stage III breast cancer according to pTNM classification

stopień zaawansowania	T	N	M
III A	brak obecności guza	przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych*	bez przerzutów odległych
	rak naciekający ≤ 20 mm*	przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych*	bez przerzutów odległych
	rak naciekający > 20 mm i ≤ 50mm	przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych*	bez przerzutów odległych
	rak naciekający > 50 mm	przerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych*	bez przerzutów odległych
	rak naciekający > 50 mm	przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych	bez przerzutów odległych
III B	rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry	bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych*	bez przerzutów odległych
	rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry	przerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych*	bez przerzutów odległych
	rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry	przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych*	bez przerzutów odległych
III C	każde T	przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłów chłonnych lub węzła nadobojczykowym lub > 3 pachowe i piersiowe wewnętrzne*	bez przerzutów odległych

\* bez podziału na podgrupy

Źródło: opracowanie własne na podstawie zaleceń PTOK z 2011 roku

wpływem pierwszorazowej chemioterapii nie uzyskano regresji nowotworu, można podjąć próbę zastosowania schematu II linii, ale szansa uzyskania całkowitej remisji patologicznej jest wówczas bardzo niska. Łączna ilość cykli wstępnej i uzupełniającej chemioterapii nie powinna przekraczać 6-8 [3].

### Doksorubicyna w terapii nawrotów miejscowo-regionalnych i raka uogólnionego (stopień IV)

U 5-10% pacjentów stwierdza się raka piersi z przerzutami w momencie diagnozy. W pozostałych przypadkach w zależności od czynników rokowniczych nawrót występuje u 30-70% chorych [13]. Zgodnie z klasyfikacją pTNM UICC, IV stopień zaawansowania raka piersi wyraża się współistnieniem 3 cech scharakteryzowanych w tabeli V.

O ile nie podlega dyskusji, że w przypadku nawrotów miejscowych lub regionalnych należy rozważyć leczenie o intencji radykalnej, to podanie doksorubicyny i rola uzupełniającej chemioterapii jest niejasna [3] i pozostaje przedmiotem trwających randomizowanych badań klinicznych. Niemniej terapia systemowa pozostaje filarem leczenia pacjentów, u których nie można wprowadzić leczenia miejscowego

i opcją terapeutyczną dla zmniejszenia masy guza i przeprowadzenia zabiegu operacyjnego [13]. Zastosowanie chemioterapii systemowej rozważa się w przypadku chorych, u których nie stwierdza się ekspresji receptorów ER/PgR, którzy nie otrzymali uzupełniającej chemioterapii lub w przypadku szczególnie niekorzystnych czynników rokowniczych. Zasady pierwszorazowego leczenia uogólnionego raka piersi mówią o chemioterapii w przypadku szybkiej progresji nowotworu i objawowych przerzutów zlokalizowanych w narządach miękkich oraz u chorych bez ekspresji ER/PgR [3].

W leczeniu uogólnionej postaci raka piersi wyróżnia się jedynie kilka schematów o udowodnionej skuteczności [13]. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2011 roku, w leczeniu raka piersi w IV stopniu zaawansowania, doksorubicyna podawana jest w 4 schematach wielokolekowych: AC, FAC, AT, AP oraz w jednokolekowym schemacie DOX. W przypadku monoterapii w zaawansowanym stadium raka piersi rekomenduje się dodatkowo podanie pegylowanej bądź niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej [3]. W uogólnionej postaci choroby, doksorubicyna podawana w monoterapii pozwala na uzyskanie remisji u około 30-50%

Tabela V. IV stopień zaawansowania raka piersi wg klasyfikacji pTNM

Table V. Stage IV breast cancer according to pTNM classification

stopień zaawansowania	T	N	M
IV	każde T	każde N	obecne przerzuty do odległych narządów*

\* bez podziału na podgrupy

Źródło: opracowanie własne na podstawie zaleceń PTOK z 2011 roku

Tabela VI. Schematy chemioterapii zawierające w swoim składzie doksorubicynę oraz stosowane w leczeniu raka piersi w IV stopniu zaawansowania

Table VI. Doxorubicin-containing regimens for stage IV breast cancer therapy

schemat	AC	FAC	AT	AP
rytm	21 dni	21 dni	21 dni	21 dni
<b>Doksorubicyna skojarzona z:</b>				
cyklofosfamid (CTX)				
fluorouracyl (FU)				
paklitaksel (PXL)				
docetaksel (DXL)				

Źródło: opracowanie własne na podstawie zaleceń PTOK z 2011 roku

chorych, zaś schematy wielolekowe zwiększają tą liczbę do 60–85% pacjentów, przy czym średni czas trwania odpowiedzi wynosi około 12 miesięcy [8]. Długość i częstość cykli powinna być uzależniona od indywidualnych potrzeb pacjentów [13]. Schematy leczenia w IV stopniu zaawansowania raka piersi opisano w tabeli VI.

### Finansowanie doksorubicyny ze środków publicznych

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 [14] doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna oraz pegylowana doksorubicyna liposomalna refundowane są w ramach kategorii dostępności refundacyjnej leki stosowane w chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. W zakresie wskazań objętych refundacją wyszczególniono m.in. nowotwór złośliwy sutka opisany kodem ICD-10 C50. Zgodnie z ustawą refundacyjną leki te przysługują pacjentom bezpłatnie [15].

Zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych, refundowane produkty lecznicze zawierające w swoim składzie substancję czynną doksorubicynę, pośród wielu innych wskazań, zarejestrowane są również we wskazaniu rak piersi. W niektórych

przypadkach zamieszczono dodatkową informację, że wskazania obejmują zastosowanie doksorubicyny jako składnika leczenia uzupełniającego u kobiet po resekcji nowotworu piersi z zajęciem węzłów pachowych.

Nieco inne wskazania wyszczególniono dla nowszych postaci leku. Refundowany preparat doksorubicyny liposomalnej zarejestrowany jest jako lek pierwszego wyboru w leczeniu dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami (w skojarzeniu z cyklofosfamidem), natomiast leczenie pegylowaną doksorubicyną liposomalną obejmuje monoterapię raka piersi z przerzutami u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań kardiologicznych.

Na podstawie wybranych Charakterystyk Produktu Leczniczego oraz cen zamieszczonych na wykazie leków refundowanych, w tabeli VII. zebrano zalecane dawkowanie, rytm terapii oraz średnią cenę hurtową brutto za miligram substancji dla pegylowanej i niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej oraz chlorowodoru doksorubicyny.

### Podsumowanie

Istnieją różne implikacje terapii systemowych w leczeniu raka piersi, które uzależnione są między innymi od stopnia zaawansowania choroby. Schematy oparte na doksorubicynie, w zależności od sytuacji

Tabela VII. Dawkowanie i cena doksorubicyny  
Table VII. Dosage and prices of doxorubicin

Substancja czynna		Zalecane dawkowanie*	Rytm	Średnia cena hurtowa brutto za mg substancji [PLN]
pegylowana doksorubicyna liposomalna		50 mg/m <sup>2</sup> pc.	4 tyg.	97,31
niepegylowana doksorubicyna liposomalna		60-75 mg/m <sup>2</sup> pc.**	3 tyg.	91,10
chlorowodorek doksorubicyny	dawka początkowa (monoterapia)	60-95 mg/m <sup>2</sup> pc.	3-4 tyg.	0,96
		60-75 mg/m <sup>2</sup> pc.	3 tyg.	
		60-70 mg/m <sup>2</sup> pc.	3 tyg.	
		10-20 mg/m <sup>2</sup> pc.	7 dni	
	20 mg/m <sup>2</sup> pc.	przez 3 kolejne dni, raz na 3 tyg.		
	dawka początkowa (terapia skojarzona)	30-60 mg/m <sup>2</sup> pc.		
leczenie uzupełniające	60 mg/m <sup>2</sup> pc.**	21 dni		
maksymalna dawka skumulowana		550 mg/m <sup>2</sup> pc.		

\* na podstawie ChPL; \*\* w leczeniu skojarzonym z cyklofosfamidem (600 mg/m<sup>2</sup> pc.)

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL i obwieszczenia MZ [14]

klinicznej, wykorzystywane są w leczeniu przedoperacyjnym, pooperacyjnym i paliatywnym. W polskim systemie ochrony zdrowia chlorowodorek dokсорubicyny oraz pegylowana i niepegylowana dokсорubicyna liposomalna są dostępne bezpłatnie dla chorych ze zdiagnozowanym rakiem piersi. Udowodniona skuteczność antracyklin oraz zagwarantowany bezpłatny dostęp do leczenia sprawiają, że *dokсорubicyna pozostaje filarem terapii raka piersi na różnych etapach choroby*.

#### Konflikt interesów/conflict of interest

Brak/none

Adres do korespondencji:

✉ Dominika Neumann  
 Agencja Oceny Technologii Medycznych  
 ul. I. Krasickiego 26; 02-611 Warszawa  
 ☎ (+48 22) 56 67 231  
 ✉ d.neumann@wp.pl

#### Piśmiennictwo

1. Al-Batran S-E, Güntner M, Pauligk C, Scholz M, Chen R, Beiss B, et al. Anthracycline rechallenge using pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis Rusing individual data from prospective trials. *British Journal of Cancer* 2010;103:1518-23.
2. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, Cardoso F on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24(6):7-23.
3. Jassem J, Krzakowski M [red.]. Rak piersi. [W:] Krzakowski M red. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Warszawa 2011.
4. Olszewski WP, Chmielnik E, Ryś J. Patomorfologiczna selekcja chorych do terapii systemowej. *Pol J Pathol* 2011;4(4):28-33.
5. Fiegl M, Mlineritsch B, Hubalek M, Bartsch R, Pluschnig U, Steger G. Single-agent pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in the treatment of metastatic breast cancer: results of an Austrian observational trial. *BioMed Central* 2011;11:373, dostępne na: [www.biomedcentral.com/1471-2407/11/373](http://www.biomedcentral.com/1471-2407/11/373).
6. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer* 2003;97:2869-79, American Cancer Society.
7. O'Shaughnessy J, Twelves C, Aapro M. Treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *The Oncologist* 2002;7(6):4-12.
8. Głogowska I, Dubiański R, Skrzypczyk A, Pienkowski T. Rola antracyklin w leczeniu zaawansowanego raka piersi – miejsce niepegylowanej dokсорubicyny liposomalnej. *Onkol Prak Klin* 2010;A:A8-A17.
9. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BioMed Central* 2010;10:337, dostępne na: [www.biomedcentral.com/1471-2407/10/337](http://www.biomedcentral.com/1471-2407/10/337).
10. Harris L, Batist G, Belt R, Rovira D, Navari R, Azarnia N, et al. 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, American Cancer Society.
11. Orzechowska-Juzwenko K. Leki stosowane w leczeniu nowotworów. [W:] Janiec W (red.). *Farmakodynamika*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008.
12. Skotnicki P, Ryś J, Jakubowicz J, Blecharz P. Kontrowersje dotyczące metod i wyników leczenia chorych na naciekającego zrazikowego raka piersi. *Nowotwory Journal of Oncology* 2008;58(6):533-6.
13. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012;23(7):11-9.
14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.
15. Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011r. Dz.U. Nr 122 Poz. 696 z późn. zm.