

Dr hab. n. med. Jan Maciej Zaucha, prof. GUMed<sup>1</sup>, dr n. med. Sebastian Szmit<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Propedeutyki Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Wiesław Kruszewski

<sup>2</sup>Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Adam Torbicki

## Zastosowanie niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej w terapii chłoniaków

Chłoniaki należą do najczęstszych chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Chłoniaki agresywne wprawdzie wymagają wdrożenia natychmiastowego leczenia, jednak możliwe jest uzyskanie trwałej całkowitej remisji (CR), szczególnie w przypadku najczęstszego chłoniaka agresywnego, jakim jest chłoniak z dużych komórek B (DLBCL).

Sukces ten jest osiągalny dzięki zastosowaniu antracyklin. Zostały one wprowadzone do terapii w latach 60. ubiegłego stulecia i nadal należą do kluczowych i podstawowych leków w leczeniu chłoniaków, jak również niektórych guzów litych. Początkowo antracykliny stosowano w monoterapii, a następnie w kombinacji z lekami alkilującymi. Obecnie stanowią nieodłączny składnik szeregu schematów chemioterapii, w tym najbardziej znanego schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon).

Istotnym warunkiem sukcesu w leczeniu nowotworów jest utrzymanie odpowiedniej intensywności leczenia, czyli podania określonej dawki leków w odpowiednim czasie. Wydłużenie czasu leczenia lub redukcja dawki prowadzi do zmniejszenia intensywności leczenia, co w konsekwencji zmniejsza szansę na powodzenie leczenia. Przykładowo, w przypadku leczenia chłoniaka DLBCL udowodniono, że zmniejszenie intensywności leczenia poniżej 85-90% zmniejsza statystycznie istotnie prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia<sup>[1]</sup>.

Jednym z problemów w utrzymaniu intensywności leczenia w przypadku stosowania antracyklin jest ich kardiotoxyczność. W szczególności ma to znaczenie u chorych, powyżej 65 roku życia, z chorobami współistniejącymi, takimi jak choroby układu krążenia czy cukrzyca. Należy podkreślić, że szczyt zachorowań na chłoniaki obserwuje się właśnie około 65 r.ż., stąd większość leczonych chorych schematem (R)-CHOP to chorzy starsi z szeregiem schorzeń współistniejących. W niedawno opublikowanym pionierskim badaniu Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków wykazano, że prawdopodobieństwo zgonu sercowo-naczyniowego

w trakcie i po leczeniu schematem R-CHOP jest statystycznie istotnie wyższe u chorych wyjściowo obciążonych zaburzeniami układu krążenia<sup>[2]</sup>.

### Kardiotoksyczność antracyklin

Terapia antracyklinami powikłana jest kardiotoxycznością stwierdzaną zarówno w obserwacjach krótko-, jak i długoterminowych. Kardiotoksyczność późna może prowadzić do ciężkiej, zagrażającej życiu niewydolności krążenia. Ostre powikłania występujące po zastosowaniu pierwszych dawek antracyklin, takie jak niespecyficzne zaburzenia elektrokardiograficzne (m.in. zmiany odcinka ST-T, bradykardia, przedwczesne pobudzenia komorowe)<sup>[3]</sup> zwykle są odwracalne. Zatem bardzo istotny problem kliniczny stanowi przede wszystkim kardiotoxyczność późna, która zwykle jest nieodwracalna<sup>[4,5]</sup>. Najczęściej kliniczne objawy późnej toksyczności antracyklin prowadzącej do kardiomiopatii rozstrzeniowej (rzadziej restrykcyjnej) i niewydolności lewokomorowej serca pojawiają się 2-5 lat po zakończeniu leczenia, choć opisywano przypadki pojawienia się ich nawet po 20 latach od zakończenia leczenia<sup>[4]</sup>. Rokowanie w kardiomiopatii poantracyklinowej jest bardzo niekorzystne. Śmiertelność w ciągu 5 lat rozpoznania wynosi 50%<sup>[5]</sup>.

Z niebezpieczeństwa toksyczności antracyklin zdawano sobie sprawę od początku ich zastosowania, początkowo jednak szacowano jej częstość sumarycznie na około 2%<sup>[6]</sup>. Później udowodniono, że zależy ona od dawki kumulacyjnej antracyklin: 5% dla dawki do 400 mg/m<sup>2</sup>, 16% dla 500 mg/m<sup>2</sup> i aż 26% dla 550 mg/m<sup>2</sup><sup>[7]</sup>. Oprócz klinicznie jawnej

niewydolności krążenia dodatkowo u ok. 28% chorych w ciągu 5 lat od zakończenia chemioterapii rozpoznaje się bezobjawową kardiomiopatię<sup>[9]</sup>. Najistotniejszymi czynnikami ryzyka wydają się nadciśnienie tętnicze i choroba niedokrwienne serca, których obecność istotnie zwiększa prawdopodobieństwo istotnego jatrogennego uszkodzenia serca wywołanego przez antracykliny, co prowadzi w konsekwencji do rozwoju objawowej, często ciężkiej niewydolności krążenia.

Patomechanizm rozwoju kardiotoxyczności poantracyklinowej, mimo badań prowadzonych już od ponad czterech dekad, nie jest nadal w pełni wyjaśniony<sup>[9]</sup>. Początkowo sądzono, że podstawowym mechanizmem indukującym uszkodzenie serca jest stres oksydacyjny. Szereg badań wykazał, że antracykliny promują tworzenie reaktywnych nadtlenków oraz utlenianie lipidów, jednak okazało się, że zastosowanie antyoksydantów, takich jak witamina E nie jest skuteczne<sup>[10]</sup>, co sugeruje istnienie jeszcze innych mechanizmów uszkodzenia serca. Postuluje się, że, oprócz uszkodzenia samych miofibrili, istotną rolę odgrywa uszkodzenie fibroblastów i komórek podścieliska<sup>[11]</sup>. Trzeba również podkreślić wrażliwość osobniczą na działanie toksyczne antracyklin, co prawdopodobnie wynika z predyspozycji genetycznych. Interesujące, że płeć żeńską zidentyfikowano jako jeden z czynników ryzyka zwiększonej wrażliwości na toksyczność doksorubicyny<sup>[12]</sup>.

Najnowsze obserwacje kliniczne wiele uwagi poświęcają kardiotoxyczności indukowanej przez antracykliny u ozdrowieńców leczonych chemioterapią w dzieciństwie. Wyniki obserwacji dowodzą, że w tej populacji chorych nie ma tzw. bezpiecznej dawki antracyklin, gdyż objawy kardiotoxyczności obserwuje się nawet po otrzymaniu doksorubicyny w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>. Niektórzy sugerują, że mechanizm rozwoju kardiotoxyczności u bardzo młodych osób jest jednak inny niż u dorosłych chorych<sup>[13]</sup>.

### Sposoby zapobiegania lub zmniejszania kardiotoxyczności wywołanej przez antracykliny

Podjęmowano szereg działań mających na celu zmniejszenie skutków kardiotoxyczności antracyklin. Po pierwsze – zmieniano sposób podawania doksorubicyny, wydłużając czas jej infuzji do ponad 6 godzin lub frakcjonując jej podawanie raz w tygodniu zamiast co trzy tygodnie. Metaanaliza według bazy Cochrane pięciu badań z randomizacją, w których stosowano ciągłą infuzję doksorubicyny dłużej niż 6 godzin, wykazała statystycznie istotną redukcję częstości występowania objawowej niewydolności krążenia u doro-

ślących chorych<sup>[14]</sup>. Ciągła infuzja doksorubicyny jest jednak dla chorych niewygodna, wymaga zawsze zastosowania wkłucia centralnego oraz hospitalizacji. Frakcjonowanie podawania doksorubicyny również zmniejszało kardiotoxyczność, ale nie ma pewności czy skuteczność takiego leczenia jest ekwiwalentna do konwencjonalnego dawkowania<sup>[4]</sup>.

Po drugie – próbowano zastosowania leków mających na celu zmniejszenie toksycznego działania antracyklin na mięsień sercowy. Przykładem jest zastosowanie dektrazoksanu, leku o zdolnościach chelatujących żelazo, co zmniejsza formację wolnych rodników nadtlenkowych. Nie ma jednoznacznych danych potwierdzających skuteczność tego leku w redukcji zdarzeń niepożądanych dotyczących układu krążenia u chorych starszych z współistniejącymi chorobami serca i naczyń<sup>[15]</sup>. Co więcej, niedawno ograniczono wskazania do stosowania tego leku ze względu na jego prawdopodobny wpływ na zwiększenie częstości występowania wtórnych nowotworów, w szczególności u dzieci.

Wreszcie podejmowano również próby zastąpienia doksorubicyny innymi pochodnymi antracyklin, takimi jak epirubicyna, mitoksantron czy idarubicyna. Wyniki prowadzonych badań są jednak niejednoznaczne. Część sugeruje zmniejszoną częstość występowania niewydolności krążenia, inne tego nie potwierdzają. Metaanaliza wg bazy Cochrane nie wykazała różnicy w częstości występowania niewydolności krążenia między chorymi otrzymującymi doksorubicynę i epirubicynę w dawkach ekwiwalentnych<sup>[16]</sup>. Natomiast zastosowanie mitoksantronu i idarubicyny sugerowało zmniejszenie częstości występowania niewydolności krążenia kosztem zmniejszonej skuteczności leczenia. Z tego względu żadna z pochodnych antracyklin nie zastąpiła na trwałe doksorubicyny w schemacie CHOP<sup>[4]</sup>. Trwają próby zastosowania nowszych pochodnych antracyklin. Oczekuje się, że będą one cechowały się taką samą skutecznością przeciwnowotworową jak doksorubicyna, a ich działanie kardiotoxyczne będzie zminimalizowane. Jedną z takich pochodnych jest pirarubicyna (tetrahydropiranyl-adriamycyna – THP), którą testowano u chorych starszych w schemacie R-THP-COP, uzyskując całkowitą odpowiedź u 63% chorych z prawdopodobieństwem całkowitego przeżycia 5 lat wynoszącym 53%<sup>[17]</sup>. Drugą nową pochodną antracyklin poddaną próbom klinicznym jest piksantron. Strukturę ma podobną do antracyklin i antracenedionów, ale pozbawiona jest grupy 5,8-dihidroksy, którą inkryminuje się za działanie kardiotoxyczne<sup>[18]</sup>. Bezpośrednie porównanie schematu R-CHOP z R-CPOP u 124 chorych, u których doksorubicynę zastąpiono piksantronem, wykazało niższy odsetek całkowitych odpowiedzi po schemacie R-CPOP (75% vs 84%)

i statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo przeżycia 3 lat (69% vs 85%). Jednak mniej chorych leczonych piksantronem w porównaniu z chorymi leczonymi doksorubicyną rozwinęło istotną klinicznie niewydolność krążenia (0% vs 6%) oraz spadek powyżej 20 punktów procentowych frakcji wyrzutowej (2% vs 17%)<sup>[19]</sup>.

## Doksorubicyna liposomalna

Ze względu na fakt, że żadne z dotychczas podejmowanych działań ograniczających kardiotoxycyżność antracyklin nie znalazło dotąd powszechnego zastosowania w praktyce klinicznej, podjęto próby zmiany farmakokinetyki antracyklin w celu ograniczenia ich toksycyżności. Zakładano, że będzie to możliwe poprzez zamknięcie doksorubicyny w liposomach. Miało to na celu zwiększenie jej wychwytu przez komórki nowotworowe i utrudnienie uwalniania z krwiobiegu do zdrowych komórek, w tym przede wszystkim komórek tkanki mięsni sercowego<sup>[20]</sup>. Badania przedkliniczne potwierdziły słuszność tego założenia. Zastosowanie liposomalnej doksorubicyny wiązało się ze znacznie mniejszą toksycyżnością dotyczącą serca oraz układu pokarmowego przy utrzymaniu wysokiej skuteczności przeciwnowotworowej<sup>[21]</sup>. Dostępne są dwie formy liposomalnej doksorubicyny: pegylowana (PLD) i niepegylowana (NPLD). Farmakokinetyka formy pegylowanej cechuje się długim czasem półtrwania, małą objętością dystrybucji. Również profil bezpieczeństwa jest istotnie różny od konwencjonalnej doksorubicyny – spośród objawów toksycznych dominują zmiany skórne i uszkodzenie śluzówki, natomiast zmniejszone jest ryzyko kardiotoxycyżności<sup>[22]</sup>. Z kolei farmakokinetyka formy niepegylowanej z preferencyjną dystrybucją leku w wątrobie, śledzionie i układzie chłonnym i przy znacznym ograniczeniu kardiotoxycyżności czyni z niej lek z wyboru w leczeniu chłoniaków<sup>[23]</sup>. Ograniczona jest również toksycyżność skórna, zwłaszcza występowanie erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (tzw. zespołu dłoniowo-podeszwowego).

## Zastosowanie niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej w leczeniu chłoniaków

Korzystne cechy farmakokinetyczne NPLD zachęcały do zastąpienia konwencjonalnej doksorubicyny w schemacie R-CHOP stosowanym powszechnie w leczeniu chłoniaków. Grupa chorych, która odniosłaby najwięcej korzyści z zastosowania NPLD, to chorzy starsi ze współistniejącymi chorobami układu krążenia. Stąd badania fazy pierwszej i drugiej rozpoczęto właśnie w tej grupie. Pomiędzy 2006

a 2008 rokiem przeprowadzono badanie pilotażowe, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność schematu R-COMP (M-Myocet<sup>®</sup>) u 20 starszych (mediana wieku – 73 lata) chorych z chłoniakami agresywnymi<sup>[24]</sup>. Odpowiedzi na leczenie (udokumentowane u 90%, w tym CR u 65% chorych) były zbliżone do tych, jakie uzyskiwano przy zastosowaniu schematu R-CHOP. Wyniki można uznać za naprawdę wyjątkowo dobre, biorąc pod uwagę wyselekcjonowaną grupę starszych chorych. Odsetek powikłań sercowo-naczyniowych wynosił 15%, dwóch chorych rozwinęło niewydolność krążenia ze spadkiem frakcji wyrzutowej o 20 punktów procentowych. To pilotażowe badanie wykazało celowość prowadzenia dalszych prospektywnych badań z NPLD u chorych w starszym wieku. Pierwszym z nich było prospektywne wieloośrodkowe badanie europejskie EURO18, do którego włączono – 72 starszych (mediana wieku 72 lata) chorych na chłoniaka DLBCL, z których 38 obciążonych było poważnymi chorobami układu krążenia<sup>[25]</sup>. Analizując przypadki wszystkich chorych, których zakwalifikowano do leczenia zgodnie z intencją leczenia (tzw. intention to treat analysis), odpowiedź uzyskano u 71% chorych, a odsetek CR wynosił 57%. Przy medianie obserwacji 33 miesiące – 3-letnie prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od niepowodzenia oraz wolnego od progresji wyniosły odpowiednio 72%, 39% i 69%. Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe stopnia 3 i 4 odnotowano tylko u 4% chorych, u żadnego chorego nie zaobserwowano istotnej klinicznie niewydolności serca<sup>[25]</sup>. Niedawno opublikowane badanie Dell'Olio i wsp. dotyczyło zastosowania schematu R-COMP u 80 starszych (średnia wieku – 70,9 lat) chorych z chłoniakiem DLBCL wysokiego ryzyka<sup>[26]</sup>. Odpowiedź na leczenie obserwowano u 96,3% chorych, z czego 82,5% chorych osiągnęło CR. Szacowane prawdopodobieństwo OS w 12 i 24 miesiącu od rozpoczęcia leczenia wynosiło odpowiednio 93,5% i 87,3%, a odsetek chorych żyjących i bez nawrotu choroby wynosił 77,5% przy medianie obserwacji wynoszącej 31 miesięcy. Nie odnotowano żadnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego, a frakcja wyrzutowa lewej komory serca pozostawała stabilna (odnotowano nawet nieistotny statystycznie wzrost z 51,6+6,9% do 54,2+3,9%). Warty podkreślenia jest fakt, że u 18 chorych z obniżoną wyjściowo frakcją wyrzutową (<50%) doszło do samoistnego jej wzrostu ze średniej wartości 42,3% do 50,4% stwierdzonej przy ostatniej kontroli chorego<sup>[26]</sup>. Oceniono również skuteczność NPLD w zredukowanej dawce 30 mg/m<sup>2</sup> u 35 bardzo starych chorych z chłoniakami agresywnymi (mediana wieku – 76 lat), u których dodatkowo występowała co najmniej jedna po-

ważna choroba współistniejąca. Analizując wyniki zgodnie z intencją leczenia, odpowiedź uzyskano u 86%, z czego 69% chorych uzyskało CR. Prawdopodobieństwo 2-letniego całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiło odpowiednio 70% i 58%. Istotny spadek frakcji wyrzutowej lewej komory odnotowano u 5 chorych, z których u 2 doszło do pojawienia się objawów niewydolności krążenia. Oceniając wszystkich chorych, odnotowano wprawdzie niewielki spadek frakcji wyrzutowej, ale nie była to różnica statystycznie istotna<sup>[27]</sup>. Najbardziej oczekiwane są finalne wyniki badania z randomizacją, bezpośrednio porównującego referencyjny schemat R-CHOP z R-COMP, które przeprowadzono u 88 chorych z nieleczonym wcześniej chłoniakiem DLBCL. Wstępne wyniki przedstawione w formie doniesienia konferencyjnego wskazywały, że odsetek remisji był porównywalny w obu ramionach (78,8% oraz 69,6%), natomiast w grupie chorych leczonych R-CHOP stwierdzono trend do częstszego obniżenia frakcji wyrzutowej o 20 punktów procentowych po zakończeniu leczenia oraz statystycznie istotny wzrost NT-proBNP (N końcowy propeptyd natriuretyczny typu B) markera niewydolności serca<sup>[28]</sup>. Niedawno opublikowane retrospektywne porównanie schematu R-CHOP i R-COMP u 364 chorych wykazało, że oba schematy są równie efektywne, jeśli chodzi o odsetek CR (72% vs 62%)<sup>[29]</sup>.

NPLD oceniano również w leczeniu niewielkiej liczby pacjentów z chłoniakami T-komórkowymi, u których odpowiedzi na leczenie schematem CHOP są na ogół znacznie gorsze niż w chłoniakach B-komórkowych. Spośród 37 pacjentów z rozpoznanymi agresywnymi chłoniakami (mediana wieku – 73 lata) 9 chorych miało rozpoznanie chłoniaka T/NK komórkowego. Wśród tej niewielkiej grupy odpowiedź na leczenie wg schematu COMP uzyskano u niemal wszystkich leczonych, z czego CR uzyskano u 55%<sup>[30]</sup>.

Liposomalna doksorubicyna zalecana jest również w terapii chłoniaków skórnych, w której zasadniczą kwestią jest możliwość prowadzenia długotrwałego bezpiecznego leczenia. Do tej pory najwięcej doświadczeń klinicznych uzyskano, stosując doksorubicynę w formie pegylowanej, jednak grono ekspertów zajmujących się leczeniem zaawansowanych chłoniaków skórnych rekomenduje również podawanie NPLD w ekwiwalentnych dawkach w przypadku niemożności podawania PLD<sup>[31]</sup>.

Podsumowując, można stwierdzić, że doksorubicynę liposomalną cechuje wysoki profil bezpieczeństwa kardiologicznego przy zachowanej podobnej skuteczności przeciwnowotworowej w porównaniu z formą konwencjonalną.

Wprawdzie nie jest ona zupełnie pozbawiona toksycznego działania na mięsień sercowy, to jednak skala kardiotoxyczności jest istotnie mniejsza. Pozwala to na leczenie doksorubicyną chorych, którzy do tej pory do takiego leczenia nie byli kwalifikowani głównie z powodu wieku i chorób współistniejących układu krążenia. Doświadczenia własne autorów pracy w zastosowaniu doksorubicyny liposomalnej są bardzo dobre. Pełne należne leczenie doksorubicyną (6 cykli) można przeprowadzić u chorych z wyjściowo obniżoną frakcją wyrzutową, ale mieszczącą się w przedziale 45-50%. Obserwowane spadki frakcji wyrzutowej lewej komory zwykle nie przekraczają 5-10 punktów procentowych i nie prowadzą do jawnej klinicznie niewydolności krążenia. U chorych z łagodną dysfunkcją skurczową lewej komory serca kontrolne badanie ECHO serca powinno być wykonywane co drugi cykl chemioterapii, a przy każdym cyklu mierzone stężenie NT-proBNP. Decyzje o kontynuacji chemioterapii podejmowane są wspólnie z onkokardiologiem po każdym 2 cyklach. Nie jest dotychczas znana dawka kumulacyjna doksorubicyny liposomalnej, po której dochodzi do trwałego uszkodzenia mięśnia sercowego. Stąd doksorubicyna liposomalna może być bardzo przydatna u chorych uprzednio leczonych, którzy zwykle otrzymali co najmniej 200-300 mg/m<sup>2</sup> doksorubicyny konwencjonalnej. U większości takich chorych udaje się według doświadczenia autorów bezpiecznie podać kolejne 300 mg/m<sup>2</sup> doksorubicyny liposomalnej bez istotnego klinicznie pogorszenia funkcji lewej komory serca. Leczenie takie wymaga jednak ścisłej współpracy z kardiologiem oceniającym na bieżąco chorego w trakcie leczenia. Zawsze należy brać pod uwagę potencjalną korzyść terapeutyczną względem szacowanego ryzyka powikłań. Uzasadnione wydaje się również jednoczesne stosowanie kardioprotekcji z wykorzystaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny i beta-adrenolityków, wydają się one zmniejszać ryzyko rozwoju objawów niewydolności krążenia, a nawet zmniejszać ryzyko zgonów, co wykazano w badaniu z ostrymi białaczkami<sup>[32]</sup>. W leczeniu chłoniaków nie ma nadal dużego perspektywnego badania z randomizacją porównującego zastosowanie doksorubicyny konwencjonalnej z liposomalną, w którym punktem końcowym oprócz oceny skuteczności byłaby precyzyjna ocena bezobjawowego uszkodzenia mięśnia serca. Tylko takie badanie pozwoliłoby odpowiedzieć na pytanie, czy liposomalna postać doksorubicyny powinna zastąpić formę konwencjonalną u wszystkich chorych, a szczególnie u tych bardzo młodych, o przewidywanym długim okresie przeżycia, takim, jakie obserwuje się u chorych na chłoniaka Hodgkina.

## Piśmiennictwo:

1. Yamaguchi H, Hirakawa T, Inokuchi K. Importance of relative dose intensity in chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of clinical and experimental hematopathology: JCEH*. 2011;51(1):1-5.
2. Jurczak W, Szmit S, Sobocinski M, Machaczka M, Drozd-Sokolowska J, Joks M, et al. Premature cardiovascular mortality in lymphoma patients treated with (R)-CHOP regimen - a national multicenter study. *International journal of cardiology*. 2013;168(6):5212-7.
3. Hayek ER, Speakman E, Rehmus E. Acute doxorubicin cardiotoxicity. *The New England journal of medicine*. 2005;352(23):2456-7.
4. Zinzani PL, Federico M, Oliva S, Pinto A, Rigacci L, Specchia G, et al. The more patients you treat, the more you cure: managing cardiotoxicity in the treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*.0(0):1-14.
5. Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Progress in cardiovascular diseases*. 2007;49(5):330-52.
6. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Jr., Von Hoff AL, Rozencweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of internal medicine*. 1979;91(5):710-7.
7. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-79.
8. Hequet O, Le QH, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1864-71.
9. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3777-84.
10. Bjelogrić SK, Radic J, Jovic V, Radulovic S. Activity of d,l-alpha-tocopherol (vitamin E) against cardiotoxicity induced by doxorubicin and doxorubicin with cyclophosphamide in mice. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2005;97(5):311-9.
11. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2012;52(6):1213-25.
12. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *The New England journal of medicine*. 1995;332(26):1738-43.
13. Hudson MM, Rai SN, Nunez C, Merchant TE, Marina NM, Zalamea N, et al. Noninvasive evaluation of late anthracycline cardiac toxicity in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3635-43.
14. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(4):Cd005008.
15. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):127-45.
16. Van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(3):Cd005006.
17. Kasahara S, Hara T, Tsurumi H, Goto N, Kitagawa J, Kanemura N, et al. Phase II study of the tetrahydropyranil adriamycin-cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone regimen combined with rituximab as first-line treatment for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(4):629-34.
18. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digu-marti R, Gomez H, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(7):696-706.
19. Herbrecht R, Cernohous P, Engert A, Le Gouill S, Macdonald D, Machida C, et al. Comparison of pixantrone-based regimen (CPOP-R) with doxorubicin-based therapy (CHOP-R) for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO*. 2013;24(10):2618-23.
20. Swenson CE, Bolcsak LE, Batist G, Guthrie TH, Jr., Tkaczuk KH, Boxenbaum H, et al. Pharmacokinetics of doxorubicin administered i.v. as Myocet (TLC D-99; liposome-encapsulated doxorubicin citrate) compared with conventional doxorubicin when given in combination with cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer. *Anti-cancer drugs*. 2003;14(3):239-46.
21. Kanter PM, Bullard GA, Ginsberg RA, Pilkiewicz FG, Mayer LD, Cullis PR, et al. Comparison of the cardiotoxic effects of liposomal doxorubicin (TLC D-99) versus free doxorubicin in beagle dogs. *In vivo (Athens, Greece)*. 1993;7(1):17-26.
22. Gabizon A, Shmeeda H, Grenader T. Pharmacological basis of pegylated liposomal doxorubicin: impact on cancer therapy. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2012;45(4):388-98.
23. Cowens JW, Creaven PJ, Greco WR, Brenner DE, Tung Y, Ostro M, et al. Initial clinical (phase I) trial of TLC D-99 (doxorubicin encapsulated in liposomes). *Cancer research*. 1993;53(12):2796-802.
24. Visani G, Ferrara F, Alesiani F, Ronconi S, Catarini M, D'Adamo F, et al. R-COMP 21 for frail elderly patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a pilot study. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(6):1081-6.
25. Luminari S, Montanini A, Caballero D, Bologna S, Notter M, Dyer MJS, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin (Myocet™) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the phase II EUR018 trial. *Annals of Oncology*. 2010;21(7):1492-9.
26. Dell'olio M, Potito scalzulli R, Sanpaolo G, Nobile M, Saverio mantuano F, La sala A, et al. Non-pegylated liposomal doxorubicin (Myocet®) in patients with poor-risk aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2011;52(7):1222-9.
27. Gimeno E, Sanchez-Gonzalez B, Alvarez-Larran A, Pedro C, Abella E, Comin J, et al. Intermediate dose of nonpegylated liposomal doxorubicin combination (R-CMyOP) as first line chemotherapy for frail elderly patients with aggressive lymphoma. *Leukemia research*. 2011;35(3):358-62.
28. Fridrik M, Petzer AL, Keil F, Willenbacher W, Jager U, Lang A, et al. Is Liposome Encapsulated Doxorubicin Able to Reduce the Cardiotoxicity of Doxorubicin In the Treatment of DLBCL? A Randomized Study by the Austrian Working Party of Medical Oncology (AGMT-study NHL-14). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2010;116(21):1766-.
29. Mian M, Wasle I, Gamerith G, Mondello P, Melchardt T, Jager T, et al. R-CHOP versus R-COMP: Are They Really Equally Effective? *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2014.
30. Heintel D, Skrabs C, Hauswirth A, Eigenberger K, Einberger C, Raderer M, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin is highly active in patients with B and T/NK cell lymphomas with cardiac comorbidity or higher age. *Annals of hematology*. 2010;89(2):163-9.
31. Assaf C, Becker JC, Beyer M, Cozzio A, Dippel E, Klemke CD, et al. Treatment of advanced cutaneous T-cell lymphomas with non-pegylated liposomal doxorubicin--consensus of the lymphoma group of the Working Group Dermatologic Oncology. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft - Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2013;11(4):338-47.
32. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, de Caralt TM, et al. 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). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(23):2355-62.