

Az antraciklinek kardiotoxikus hatásának kivédése gyermekekben

Erlaky Hajna, Tóth Kornélia, Szabolcs Judit, Horváth Erzsébet,¹ Kemény Viktória, Müller Judit, Csóka Mónika, Jókúti László, Erdélyi Dániel, Kovács Gábor

Semmelweis Egyetem II. sz. és ¹I. sz. Gyermekklinika, Budapest

Célkitűzés: Az antraciklinek klinikai alkalmazhatóságát csökkenti kardiotoxikus, első sorban dilatatív kardiomiopátiát okozó hatásuk. A jelen tanulmányban gyermekekben vizsgáltuk az antraciklinek kardiotoxicitását és a dexrazoxane lehetséges preventív szerepét a szívkárosító hatás kivédésében. **Beteganyag:** összesen 158 tartósan túlélő, antraciklin kezelésben részesülő beteg adatait értékeltük. 61 gyermek részesült dexrazoxane kezelésben (D csoport), míg 97 beteg csak antraciklin kezelést kapott (K csoport). **Módszerek:** Rendszeres EKG- és szívultrahang-vizsgálatokat végeztünk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követően évente. A bal kamra funkciójának megítélésére a roströvidülést (FS) használtuk. **Eredmények:** A kemoterápiás kezelés alatt a bal kamra funkciójának (FS) csökkenését észleltük a K csoportban 13,4%-ban, míg a D csoportban 8,2%-ban ($p = ns$). 2 évvel a kemoterápia befejezését követően csökkent FS érték 13,7%-ban volt kimutatható a K-ban, míg 0%-ban fordult elő a D-ben ($p = 0,056$). 5 évvel a kemoterápia után a megfelelő adatok: funkciócsökkenés a K csoportban 11,0%, a D csoportban 2,4% volt ($p = 0,034$). A bal kamra falának vastagsága kórosnak bizonyult systoléban a betegek 6%-ában K-ban és 2%-ban D-ben a kezelés után 3 évvel ($p = ns$). A diastoléban mért falvastagság patológiás volt a gyermekek 11%-ában K-ban és 7%-ban D-ben ($p = ns$). **Következtetések:** Az antraciklinnel kezelt gyermekekben kimutatható szubakut szívkárosító hatások dexrazoxane alkalmazásával jelentősen csökkenthetők. A végleges következtetések levonásához hosszú idejű követés szükséges. *Magyar Onkológia 50:25–32, 2006*

Objectives: The use of anthracyclines are limited by their cardiotoxic side effects (first of all congestive cardiomyopathy). In this study we analyzed the anthracycline-induced cardiotoxicity and the possible preventive role of dexrazoxane in children. **Patients:** 158 anthracycline-treated long-term survivors could be analyzed. Sixty-one children received dexrazoxane (group D) and 97 patients received anthracyclines only (group C). **Methods:** Cardiac ultrasound examinations (ECHO) and electrocardiograms (ECG) were performed regularly from the beginning of chemotherapy and yearly thereafter. Shortening fraction (FS) was used as indicator of the ventricular function. **Results:** The incidence of reduced left ventricular function (FS) was 13.4% in C, and 8.2% in D ($p = ns$). Two years after completion of the chemotherapy FS was reduced in 13.7% in C and 0% in D, respectively ($p = 0.056$), and 5 years after therapy in 11.0% in C and 2.4% in D, respectively ($P = 0.034$). Left chamber wall diameter was abnormal in systole in 6% in C and 2% in D, in diastole in 11% in C and 7% in D ($p = ns$) after 3 years of follow-up. **Conclusion:** Anthracycline-induced subacute cardiotoxicity can be significantly diminished by the concomitant use of dexrazoxane. For the final conclusions longer follow-up is necessary. *Erlaky H, Tóth K, Szabolcs J, Horváth E, Kemény V, Müller J, Csóka M, Jókúti L, Erdélyi D, Kovács G. Subacute cardiotoxicity caused by anthracycline therapy in children: Can dexrazoxane prevent this effect? Hungarian Oncology 50:25–32, 2006*



Bevezetés

Az utóbbi években alkalmazott intenzívebb és eredményesebb kemoterápiás protokollok alkalmazásával egyre több rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő gyermeket lehet végleges-

sen meggyógyítani. Ugyanakkor ezeknek az agresszív kezeléseknél súlyos korai és késői mellékhatásai lehetnek, melyek a gyógyult betegek életminőségét természetesen alapvetően befolyásolhatják. Az utóbbi évek tudományos erőfeszítései a túlélési eredmények javítása mellett éppen a kezeléseknél késői következményeinek kivédését is szolgálják.

Az antraciklinek igen hatékony kemoterápiás szerek, melyek széles körben kerülnek alkalmazásra gyermekkorban is (2, 3, 12, 13). Fő mellékhatásuk a szívkárosító hatás, mely akután és krónikusan is jelentkezhet és hosszú távon kongesz-

Közlésre érkezett: 2005. október 18.
Elfogadva: 2006. február 20.

Levelezési cím: Dr. Kovács Gábor,
SE ÁOK II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika,
1094 Budapest, Tűzoltó u. 7-9. Telefon: 1-215-1380,
Fax: 1-217-5770, e-mail: kovi@gyer2.sote.hu

tív szívelégtelenséghez vezethet (14, 18, 33, 52). Az akut hatás a kezelés ideje alatt vagy az azt követő egy éven belül jelentkezik, míg a késő szív-károsodás a kezelés befejezését követően 5-10, akár 15 évvel később is felléphet. A doxorubicin direkt szívsejtkárosító hatásában a legjelentősebb szerepet a különböző oxidatív szabadgyökök felszabadulásában kifejtett hatása jelenti (23, 36). A korábbi tanulmányok eredményei alapján megállapították, hogy a kardiotoxikus hatás iránt fokozottan érzékenyek a fiatalabbak, társuló egyéb szívbetegségben szenvedők, mellkasi besugárzáson átesett betegek, a nők, és a Down-szindrómások (35, 50). A késői szív-károsító hatás szempontjából a legfontosabb tényező azonban az antraciklinek kumulatív dózisa (35).

A dexrazoxane vagy ICRF-187 a kelátképző EDTA-nak egy biszdioxopiperazin-származéka (9, 10). Jelentős vaskötő kapacitással bír, és így jelentősen képes csökkenteni a hidroxil szabadgyökök létrejöttét és a sejtmembrán-lipidperoxidációt, melyet az antraciklinek vassal alkotott komplexei generálnak (34).

Az antraciklinek kardiotoxicitásának kivédésében a dexrazoxane jó hatásáról számoltak be kísérletes állatmodellekben (15, 37, 51) és klinikai tanulmányokban (24, 44-46, 48, 50). Ugyanakkor felmerült annak a lehetősége is, hogy mivel a dexrazoxane képes az antraciklin-vas komplexről

a vasat eltávolítani, így nemcsak a szív-károsító mellékhatást csökkenti, hanem a citosztatikus szerv tumorelles hatását is negatívan befolyásolja. Ezt azonban az eddig elvégzett középtávú követéses vizsgálatok nem támasztották alá (32).

A jelen retrospektív, nem randomizált tanulmányban az antraciklinek kardiotoxicitását mértük fel saját anyagunkban és vizsgáltuk a dexrazoxane lehetséges preventív szerepét is.

Beteganyag és módszer

1991 és 2000 között 238 rosszindulatú daganatos gyermeket kezeltünk klinikánkon antraciklinnel (osteosarcoma, Ewing-sarcoma, lágyszarcoma, heveny lymphoid és myeloid leukaemia), a jelen tanulmányban 158 tartósan túlélő beteg adatait elemeztük. A betegek közül 61 gyermek részesült dexrazoxane kezelésben (D csoport), míg a többi 97 beteg kontrollcsoportként (K) csak valamelyik potenciálisan szív-károsító antraciklinszármazékot (doxorubicin, daunorubicin) kapta. A betegek kor, nem és diagnózis szerinti megoszlása hasonló volt a két megkülönböztetett csoport között (1. táblázat).

Rendszeres időközönként (3-12 hónap) szívultrahang (ECHO) vizsgálatot, EKG-, mellkasröntgen- és klinikai vizsgálatokat végeztünk a betegek egy részében. A következő paramétereket határoztuk meg az ECHO segítségével: roströvidülés („shortening fraction”, FS), balkamra-falvastagság systolében (LVPWs) és diastolében (LVPWd), balkamra-átmérő systolében (LVIDs) és diastolében (LVIDd).

A következő protokollokat és antraciklindózisokat használtuk: osteosarcoma: COSS-86, COSS-96, adriablastine 360-450 mg/m²; Ewing-sarcoma: ECESS-91, adriablastine 240-420 mg/m²; Lágyszarcoma: CWS-86, CWS-91, CWS-96: adriablastine 240-420 mg/m²; heveny lymphoid leukaemia: BFM-90, BFM-95, daunoblastine és adriablastine 180-300 mg/m².

A két vizsgált csoport összehasonlítása kor és antraciklindózis tekintetében a Wilcoxon-féle előjeles rang próba, a nem és diagnózis tekintetében Fisher-féle exact próba segítségével történt (ha nincs különbség, mindegyik esetben p > 0,2). A patológiásra és nem patológiásra felosztott adatoknál (FS, falvastagság, egyéb ECHO-eltérések, klinikai adatok) a választott küszöbérték alatti és feletti értékeket Fisher-féle exact próba segítségével határoztuk meg. Szignifikanciaszintnek a p < 0,05 értéket tekintettük.

Eredmények

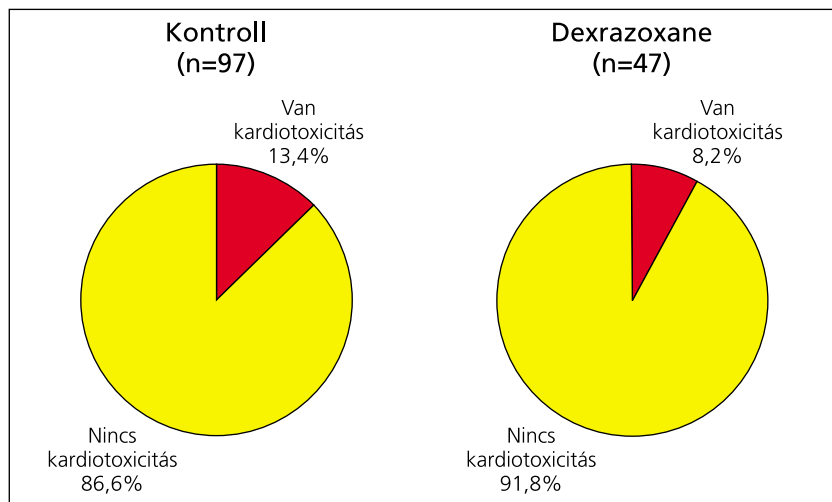
A kemoterápia korai kardiotoxicitásának a kezelés alatti időszak és az azt követő egy év során észlelt szívfunkciós eltéréseket tekintettük, ha legalább két alkalommal volt kimutatható eltérés ugyanazon betegnél. ECHO-eltérést (pumpa-funkció, falvastagság) a betegek 11,5%-ában találtunk. A K betegek esetében ez az arány 13,4% (13/97), míg a D csoportban 8,2% (5/61) volt.

1. táblázat.
A betegek adatai

		Kontroll 97	Dexrazoxane 61
Kor (év)		9,1±2,6	9,1±4,8
Nem	fiú	53	34
	lány	44	27
Diagnózis	ALL	53	27
	OSC	28	23
	Ewing	8	9
	STS	8	2
Antraciklin (mg/m ²)		304±108	285±117

ALL: akut lymphoid leukaemia, OSC: osteosarcoma, STS: lágyszarcoma

1. ábra. Korai kardiotoxicitás (a kemoterápiás kezelés alatt és azt követően egy éven belül; egy betegnél legalább két alkalommal észlelt szívultrahangos eltérések)



A különbség nem szignifikáns (1. ábra). A pumpafunkció megítélése szempontjából a roströvidülés (FS) a legérzékenyebb paraméter. 2 évvel a diagnózis felállítását követően a rendelkezésre álló adatok alapján az FS érték 30% alatt volt 7/51 (13,7%) esetben a K-ban és 0/30 esetben D-ben ($p=0,056$), míg a kifejezetten kóros tartományban (<28%) volt 4/51 (7,8%) betegnél K-ban (2.a ábra). 3 éves követési idő után az FS adatok a következők: 30% alatt 12/67 esetben K-ban (17,9%), ezzel szemben 0/35 esetben D-ben ($p=0,047$), míg 28% alatt 7/67 esetben (10,4%) a K csoportban (2.b ábra). 5 éves követési idő után ez eddig rendelkezésre álló adatok alapján a K csoportban 30% alatti FS érték 10/91 esetben volt (11,0%), 28%-nál is kisebb FS értéket 5/91 esetben találtunk (5,5%). Ezzel szemben a D csoportban 1/41 gyermeknél mértünk 28%-nál kisebb FS értéket (2,4%) ($p=0,034$) (2.c ábra).

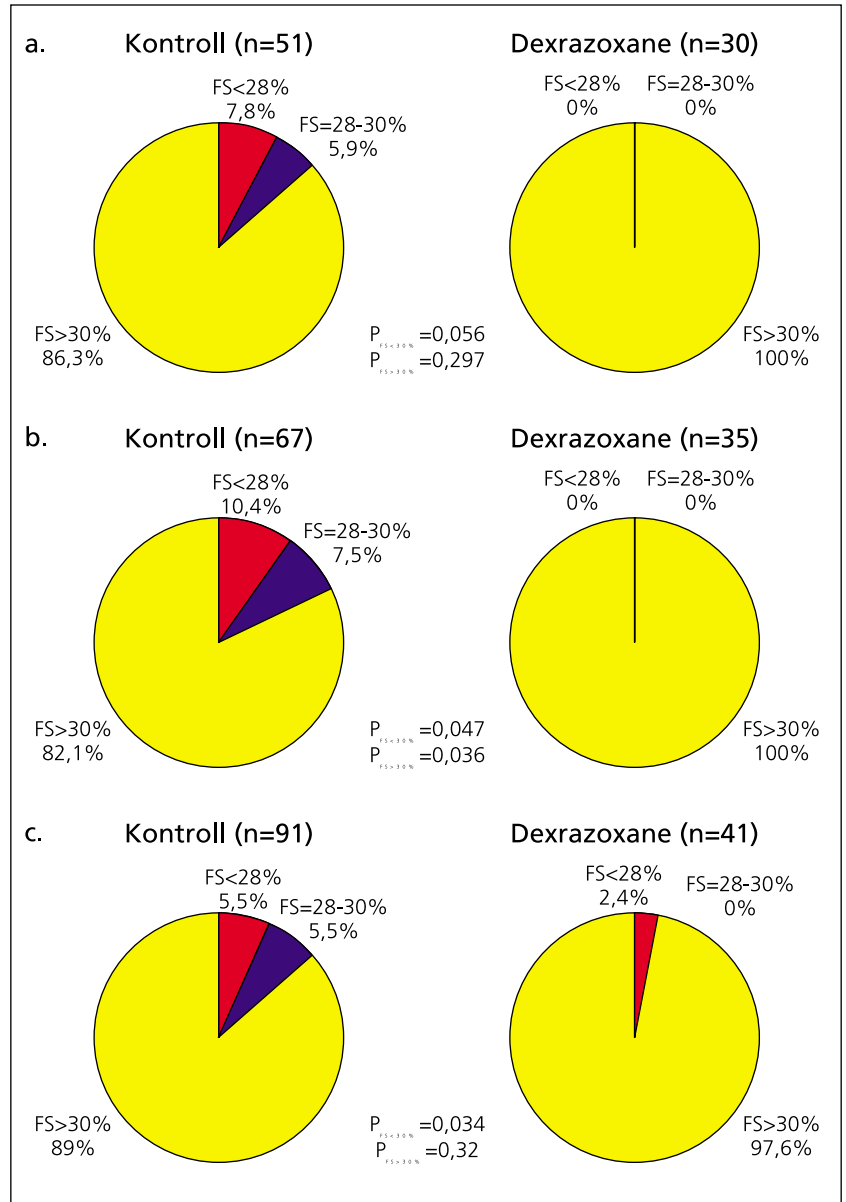
Ha a nem közvetlenül a kamrafunkciót jellemző, egyéb ECHO-eltéréseket elemezzük, akkor megfigyelhető ismét egy szignifikáns különbség 3 éves követési idő után. Patológiás, paradox szeptummozgások, hipokinézis ill. egyéb ECHO-eltérések 12/67 esetben (17,9%) voltak kimutathatók a K csoportban, míg a D csoportban (35 rendelkezésre álló adatot elemezve) ilyen eltérést szintén nem találtunk ($p=0,007$) (3. ábra). A balkamra-átmérők tekintetében csekély, nem szignifikáns különbség volt megfigyelhető a két csoport között. Valamivel nagyobb számban észleltünk abnormálisan nagy balkamra-átmérőt a K-ban, mint a D-ben 3 év követési idő után, de összességében ezen eltérések alacsony számban fordultak elő (4. ábra).

A klinikai tüneteket, adatokat elemezve a következőket lehetett megállapítani. 8 beteg igényelt gyógyszeres terápiát min. 6 hónapon keresztül a szívpanaszok kezelésére (digitális, vízhajtó, ACE-gátló). Heten a K csoportból kerültek ki, míg a D csoport betegei közül csupán egyetlen beteg igényelt szívtámogató kezelést a vizsgált időszak alatt. A szívtámogató kezelés átlagos időtartama 8,5 hónap volt (6-24 hó).

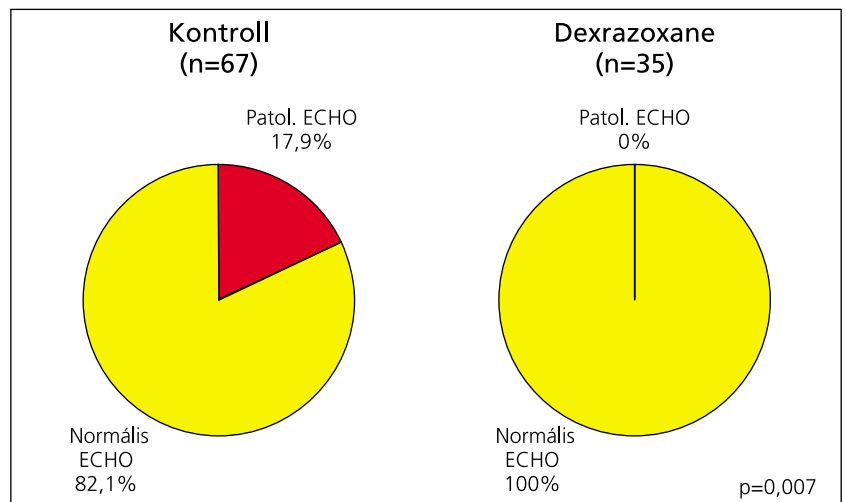
Ezen túlmenően kiemeztük az ezen időszak alatt meghalt betegek halálókait is. Megállapítható volt, hogy a dexrazoxane-nal nem kezelt és elhalálozott betegek közül 6/73 esetben szív-eredetű volt a halál oka (tumormentes állapotban!). A dexrazoxane-nal már kezelt és elhalálozott betegek között szív-eredetű haláleset nem fordult elő (18 esetből). Ugyanakkor természetesen meg kell állapítani, hogy a dexrazoxane-nal nem kezelt betegek követési ideje lényegesen hosszabb, mint a dexrazoxane-nal kezelték, hiszen a gyógyszer csak 1994 óta áll rendelkezésre.

Külön értékeltük a két csoport túlélési görbéit is. Megállapítható, hogy a dexrazoxan kezelés nem befolyásolta a betegek gyógyulási esélyét. Az 5 éves túlélés (OS) ALL-es betegek esetében 78% volt a K-ban és 70% a D-ben ($p=0,154$), míg osteosarcoma esetében 72% K-ban és 82% D-ben ($p=0,161$). A többi diagnózis esetén a kis esetszámok miatt túlélési görbék nem voltak meghatározhatók.

2. ábra. Balkamrafunkció (roströvidülés = FS) 2 (a), 3 (b) illetve 5 (c) évvel a kezelés megkezdése után



3. ábra: Egyéb szív-UH-eltérések (hipokinétikus szeptummozgás, paradox mozgások, billentyű-rendellenességek) 3 éves követési idő után



Megbeszélés

Az antraciklinek súlyos mellékhatása lehet a dilatív kardiomiopátia. Gyermekekben még alacsonyabb kumulatív antraciklindózis mellett is kialakulhat (8). A mi vizsgálati anyagunkban az időponttól függően 8-14%-ban voltak megfigyelhető kardiális eltérések antraciklin kezelése után. Ugyanakkor azon betegek körében, akik dexrazoxane kardioprotektív kezelésben részesültek, ez az arány 0-8%-ra csökkent. A különbség 2-3 éves követési idő után a legérzékenyebbnek gondolt balkamrafunkciós paraméter (FS) tekintetében éppen szignifikanciahatáron volt, 5 évvel a kezelést követően már egyértelmű szignifikáns különbség volt kimutatható a két csoport között.

A dexrazoxane-nal kezelt csoportban csak enyhe eltéréseket találtunk, és csupán egy beteg esetében alakult ki a kezelést követően öt évvel dilatív kardiomiopátia, ami miatt gyógyszeres kezelés is szükséges volt. Ezzel szemben a csak antraciklin kezelésben részesültek között több alkalommal (n=7) szívgyógyszerek adására került sor, ill. 6 esetben egyértelműen szíveredetű haláleset fordult elő.

Az irodalmi adatok enyhe kardiotoxikus határról az esetek 12-32%-ában számolnak be antraciklin kezelést követően, míg a mortalitás ill. a súlyos szívelégtelenség aránya 2-7% (1, 6-7, 11, 16, 22, 25, 26-28, 38, 47, 54). Ismert továbbá, hogy a szívkárosító hatás akár 15-20 évvel a kezelést követően is jelentkezhet (53).

A jelen tanulmány adatai alapján a magyarországi eredmények hasonlítanak a nemzetközi eredményekhez, a szívkárosító hatás az antraciklinnel kezelt betegek 10-13%-ában alakul ki. Dexrazoxane adagolásával ugyanakkor a kardiotoxikus hatások jelenősen csökkenthetők voltak.

A balkamrafunkció mérése a legfontosabb vizsgálat a kardiotoxicitás megítélésében. A bal kamra roströvidülésének echocardiographiás mérésekből számított értéke a legpontosabb paramétere a systolés funkció megítélésének (8, 22, 16, 39). A mi vizsgálatunkban az FS csökkenésében megnyilvánuló akut szívkárosító hatás 13%-ban fordult elő a kontrollnak tekintett csoport-

ban, míg 8%-ban a dexrazoxane-nal előkezelt csoportban. Bár ez a különbség nem bizonyult szignifikánsnak a két csoport között, tendenciájában talán már akután is mutatja a dexrazoxane bizonyos pozitív hatását.

Ha a szubakut kardiotoxicitást nézzük, ott már egyértelműen kimutatható volt a dexrazoxane jótékony hatása. 2 ill. 3 éves követési időt követően a systolés funkció károsodása a nullára volt csökkenthető a kardioprotektív dexrazoxane adásával, és e különbségek már szignifikánsnak bizonyultak. Az 5 éves adatokat is figyelembe véve továbbra is szignifikánsan kevesebb betegnél alakultak ki a szívkárosítás tünetei a dexrazoxane-nal kezelt csoportban, de már ebben a csoportban is találtunk csökkent kamrafunkcióra utaló FS értéket. A betegek 10%-a huzamosabb ideig szívgyógyszerek szedésére szorult (furosemid, digoxin, captopril).

Ezen túlmenően új megfigyelésnek számít, hogy a betegek kb. 12%-ában (12/102) paradox vagy hipokinetikus szeptummozgást észleltünk. Jelenleg még nem lehet tudni, hogy mi a hosszú távú jelentősége ezen megfigyelésnek, de az utánkövetéses vizsgálatok majd megmutatják, hogy esetleg egy új rizikófaktorról van-e szó.

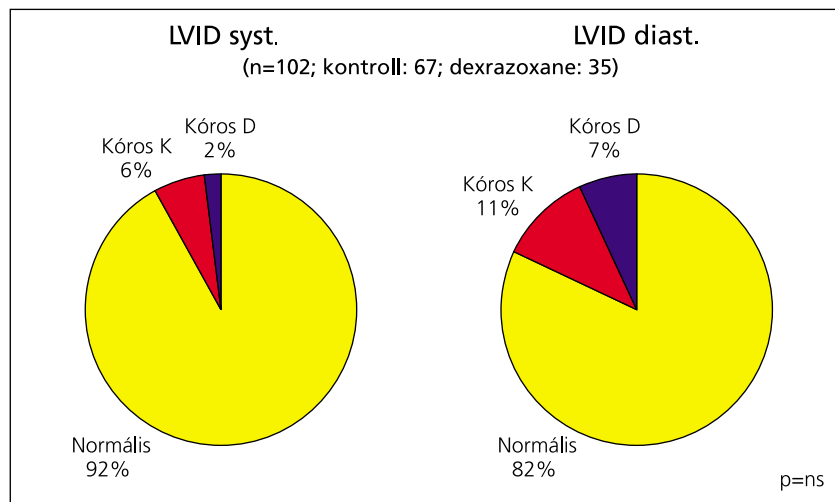
A különböző falvastagsági és kamraátmérőkre vonatkozó paraméterek tekintetében viszonylag kis számban találtunk csak eltéréseket (2-6%), valószínűleg ennek köszönhető, hogy ezen adatok esetében nem találtunk szignifikáns különbségeket a két vizsgált csoport között.

Az Egyesült Államokban nagyobb létszámú beteganyagban vizsgálták az antraciklinek kardiotoxicitását (5, 8, 17, 40). Ők a falvastagságokban és a kamrai átmérőkben is szignifikáns eltéréseket találtak. Ezen túlmenően megállapították, hogy a gyermekek érzékenyebbek az antraciklinek szívkárosító hatására, mint a felnőttek. Gyermekekben az elvékonyodott kamrafal a bal kamra kontraktilitásának és az afterload-nak a csökkenéséhez vezet. Megállapították továbbá, hogy a korai (kezelés során és az azt követő első éven belül észlelt) kardiotoxikus hatások alapvető fontossággal bírnak a késői szívkárosítás szempontjából. E megfigyelések fényében különös fontosságúak saját eredményeink, melyek szerint az első 2-5 év során a kardiotoxikus hatások kivédhetőek vagy jelentősen csökkenthetők dexrazoxane alkalmazásával.

Más rizikófaktorok, mint a női nem, egyéb kemoterápia, besugárzás közvetlenül nem befolyásolhatók dexrazoxane-nal, de úgy tűnik, minél nagyobb az antraciklinek összdózisa, vagyis minél nagyobb a potenciális szívkárosítás valószínűsége, annál nagyobbak tűnik a dexrazoxane protektív hatása (32).

A kardiális eltérések ill. a pangásos szívelégtelenség antraciklin kezelés után 15-20 évvel is kialakulhatnak (36, 28, 53). Ennek fényében a dexrazoxane lehetséges preventív szerepére vonatkozó adatainkat nagy körültekintéssel kell kezelni. Mindazonáltal eredményeink nagyon biztatók, és reményt adnak arra, hogy a protektív hatás hosszú távon is érvényesül majd. Az elmúlt évek-

4. ábra.
Balkamraátmérők systolében és diastolében dexrazoxane mellett és anélkül
D = dexrazoxane csoport, K = kontroll csoport, LVIDs = balkamraátmérő systolében, LVIDd = balkamraátmérő diastolében



ben számos közlemény jelent meg, melyek a dexrazoxane pozitív hatásáról számolnak be rövid távon (24, 34, 37, 44-46, 48, 50, 51). Lipschultz már 1996-ban feltételezte a dexrazoxane lehetséges protektív hatását gyermekekben (41), míg Wexler összegezte a klinikai adatokat gyermekekben (42). Lipschultz 2004-ben publikált közleményében összesen 191, akut lymphoid leukæmia miatt antraciklin és dexrazoxane kezelésben részesült gyermek adatait elemezte. Úgy találta, hogy mind az akut, mind a krónikus szívkárosodás kevesebb volt a dexrazoxane-nal kezelt gyermekek esetében (29, 30, 32). A kemoterápia alatt és közvetlenül utána a dexrazoxane kiváló hatásúnak tűnik az akut kardiotoxicitás kivédésében. A mi korábbi eredményeink is biztató tapasztalatról számolhattak be (40).

Az elmúlt években több összefoglaló cikk is beszámolt az antraciklinek kardiotoxikus hatásáról és a lehetséges prevencióról dexrazoxane-nal (4, 12, 42, 53). Ezen tanulmányok alapján is egyértelműnek látszik, hogy a kardiotoxikus hatás dexrazoxane-nal harmadára, negyedére csökkenthető. A kardiotoxicitás követésében, a terápiás hatás megítélésében az elmúlt években a szívtultrahang-vizsgálatok mellett a szérum troponin T meghatározása fontos szereppel bír (17, 19). A szívkárosító hatás, a kezelést igénylő betegnek jól felmérhetők e szívtizomsejt-marker folyamatos nyomonkövetésével. Mások inkább a szívtultrahang-vizsgálatoknak tulajdonítanak jelentőséget (20).

Egyéb próbálkozások is léteznek az antraciklinek potenciális kardiotoxikus hatásának kivédésére. A doxorubicin indukálja a szívtizomsejtekben a ciklooxygenáz(COX)-2 aktivitását. Patkányokban a COX-2 gátlása jó hatásúnak bizonyult (31). Mások az antioxidáns hatású E vitaminnak és catechinnek tulajdonítanak protektív szerepet (21). Más klinikai tanulmányok kevésbé kardiotoxikus antraciklin-derivátumoktól várnak kedvező hatást (41).

A már kialakult kongesztív szívelégtelenség kezelésében az ACE-gátlóknak van központi szerepe (29, 30, 32), így rászoruló betegeink is részesültek ezen terápiában. Ezen kívül vízajtóktól és digitális-származékoktól várhatunk eredményt.

Következtetésként megállapíthatjuk, hogy az antraciklinek által okozott kardiotoxicitás jelentős probléma gyermekkorban. Ugyanakkor az elmúlt évtizedben a klinikai jelentőséggel bíró szívkárosodás incidenciája és súlyossága csökkenést mutat. Ebben a kedvező folyamatban a dexrazoxane alkalmazásának is jelentős szerepe van. 5 éves követési időt figyelembe véve dexrazoxane alkalmazásával a szívkárosító hatás szinte teljesen kivédhető volt. Másrészt meg kell jegyezni, hogy a szignifikáns szívfunkciós eltérések száma nemcsak a dexrazoxane miatt csökkent. A fokozott figyelem, a gyakori ECHO-vizsgálatok elvégzése, gyakori konzultáció a kardiológusokkal, kevésbé kardiotoxikus kemoterápiás protokollok alkalmazása ill. a protokollok módosítása mind hozzájárulnak a késői szívkárosodások kivédéséhez.

A dexrazoxane végleges szerepének kiderítéséhez további hosszú nyomonkövetéses és nagy számú beteganyagban elvégzett vizsgálatok szükségesek.

Irodalom

1. Ali MK, Ewer MS, Gibbs HR, et al. Late doxorubicin-associated cardiotoxicity in children. The possible role of intercurrent viral infection. *Cancer* 74:182-188, 1994
2. Burgert EO Jr, Nesbit ME, Garnsey LA, et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: Intergroup study IESS-II. *J Clin Oncol* 8:1514-1524, 1990
3. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. The Third Intergroup rhabdomyosarcoma study. *J Clin Oncol* 13:610-630, 1995
4. Della-Torre P, Podesta A, Imondi AR, et al. PNU-159548, a novel cytotoxic antitumor agent with a low cardiotoxic potential. *Cancer Chemother Pharmacol* 47:355-360, 2001
5. Dowd NP, Scully M, Adderley SR, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 aggravates doxorubicin-mediated cardiac injury in vivo. *J Clin Invest* 108:585-590, 2001
6. Fujimaki K, Maruta A, Yoshida M, et al. Severe cardiac toxicity in hematological stem cell transplantation: predictive value of reduced left ventricular ejection fraction. *Bone Marrow Transplant* 27:307-310, 2001
7. Geidel S, Garn M, Gravinghoff L, et al. Cardiomyopathy after osteosarcoma-treatment: A contribution to the cardiotoxicity of adriamycin. *Klin Padiatr* 203:257-261, 1991
8. Greiner MA, Lipschultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 25(Suppl 10):72-85, 1998
9. Hasinoff BB, Hellmann K, Herman EH, et al. Chemical, biological and clinical aspects of dexrazoxane and other bisdioxopiperazines. *Curr Med Chem* 5:1-28, 1998
10. Hasinoff BB. Chemistry of dexrazoxane and analogues. *Semin Oncol* 25(Suppl 10):3-9, 1998
11. Hausdorf G, Mork G, Beron G, et al. Long-term doxorubicin cardiotoxicity in childhood: Noninvasive evaluation of the contractile state and diastolic filling. *Br Heart J* 60:309-315, 1988
12. Hauser M, Gibson BS, Wilson N. Diagnosis of anthracycline-induced late cardiomyopathy by exercise-spiroergometry and stress-echocardiography. *Eur J Pediatr* 160:607-610, 2001
13. Hitchcock-Bryan S, Gelber R, Cassady JR, et al. The impact of induction anthracycline on long-term failure-free survival in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 14: 211-215, 1986
14. Iarussi D, Galderisi M, Ratti G. Left ventricular systolic and diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood. *Clin Cardiol* 24:663-669, 2001
15. Imondi AR. Preclinical models of cardiac protection and testing for effects of dexrazoxane on doxorubicin antitumor effects. *Semin Oncol* 25(Suppl 10):22-30, 1998
16. Johnson GL, Moffert CB, Geil JD, et al. Late echocardiographic findings following childhood chemotherapy with normal serial cardiac monitoring. *J Pediatr Hematol Oncol* 18:72-75, 1996
17. Kalender S, Kavutcu M, Kalender Y, et al. Protective role of antioxidant vitamin E and catechin on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Cancer Res Ther Control* 11:175-182, 2001
18. Keefe DL. Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Semin Oncol* 28(4 Suppl 12):2-7, 2001
19. Kremer LC, Bastiaansen BA, Offriga M, et al. In the first 24 hours after administration of chemotherapy and the detection of myocardial damage in children. *Eur J Cancer* 38:686-689, 2002
20. Kremer LCM, van Dalen EC, Offriga M, et al. Anthracycline induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 19:191-196, 2001
21. Kremer LCM, van Dalen EC, Offriga M, et al. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart

- failure in children: a systematic review. *Ann Oncol* 13:503-512, 2002
22. Leandro J, Dyck J, Poppe D, et al: Cardiac dysfunction late after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *Am J Cardiol* 74:1152-1166, 1994
 23. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, et al. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 32:302-314, 1973
 24. Lemez P, Maresova J. Protective effects of cardioxane against anthracycline-induced cardiotoxicity in relapsed acute myeloid leukemia. *Neoplasma* 43:417-419, 1996
 25. Lipschultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 324:808-815, 1991
 26. Lipschultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 332:1738-1743, 1995
 27. Lipschultz SE, Sallan SE. Cardiovascular abnormalities in long-term survivors of childhood malignancy. *J Clin Oncol* 11:1199-1203, 1993
 28. Lipschultz SE. Dexrazoxane for protection against cardiotoxic effects of anthracyclines in children. *J Clin Oncol* 14:328-331, 1996
 29. Lipschultz SE, Colan SD. Cardiovascular trials in long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 22:769-773, 2004
 30. Lipschultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 351:245-253, 2004
 31. Lipschultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 20:4517-4522, 2002
 32. Lipschultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 23:2629-2636, 2005
 33. Lopez M, Vici P, Di Laura L, et al. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 16:86-92, 1998
 34. Minotti G, Cairo G, Monti E. Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: tones for an old say. *FASEB J* 13:199-212, 1999
 35. Minow RA, Benjamin RS, Lee ET, et al. Adriamycin cardiomyopathy - Risk factors. *Cancer* 39:1397-1402, 1977
 36. Myers C. The role of iron in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Semin Oncol* 25(Suppl 10):10-14, 1998
 37. Perkins WE, Schroeder RL, Carrano RA, et al. Effect of ICRF-187 on doxorubicin-induced myocardial effects in the mouse and guinea pig. *Br J Cancer* 46:662-667, 1982
 38. Pihkala J, Saarinen UM, Lundstrom U, et al. Myocardial function in children and adolescents after therapy with anthracyclines and chest irradiation. *Eur J Cancer* 32A:97-103, 1996
 39. Rubio ME, Wiegmann A, Naeff MSJ, et al. ICRF-187 (Cardioxane) protection against doxorubicin induced cardiomyopathy in paediatric osteosarcoma patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 14:1403, 1995
 40. Schuler D, Horvath E, Koós R, et al. Safety of dexrazoxane in children with ALL undergoing anthracycline therapy. *Pediatr Hematol Oncol* 14:93-94, 1997
 41. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, et al. Enalapril to prevent cardiac function to decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol* 22:820-828, 2004
 42. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, et al. Design and baseline characteristic for the ACE Inhibitor After Anthracycline (AAA) study of cardiac dysfunction in long-term pediatric cancer survivors. *Am Heart J* 142:577-585, 2001
 43. Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME, et al. Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 83:1460-1470, 1991
 44. Sparano JA, Speyer J, Gradishar WJ, et al. Phase I trial of escalating doses of paclitaxel plus doxorubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 17:880-886, 1999
 45. Sparano JA. Use of dexrazoxane and other strategies to prevent cardiomyopathy associated with doxorubicin-taxane combinations. *Semin Oncol* 25(Suppl 10):66-71, 1998
 46. Speyer JI, Green MD, Zeleniuch-Jacquette A, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 10:117-127, 1992
 47. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC, et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 266:1672-1677, 1991
 48. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 15:1318-1322, 1997
 49. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 14:3112-3120, 1996
 50. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 14:3112-3120, 1996
 51. Villani F, Galimberti M, Monti E, et al. Effect of ICRF-187 pretreatment against doxorubicin-induced delayed cardiotoxicity in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 102:292-299, 1990
 52. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol* 14:362-372, 1996
 53. Wexler LH. Ameliorating anthracycline cardiotoxicity in children with cancer: clinical trials with dexrazoxane. *Semin Oncol* 25(Suppl 10):86-92, 1998
 54. Yeung ST, Yoong C, Spink J, et al: Functional myocardial impairment in children treated with anthracycline for cancer. *Lancet* 337:816-818, 1991