

Cardiotoxicidade e quimioterapia*

Cardiotoxicity and chemotherapy

Michel Pompeu Barros de Oliveira Sá¹, Rafael Alessandro Ferreira Gomes¹, Niedjon Peixoto Carvalho Silva², Marcus Villander Barros de Oliveira Sá¹, Ivaldo Calado Filho³

*Recebido da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco, Recife, PE.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Muitos esquemas de quimioterapia são relacionados a efeitos cardiotoxícos, particularmente no seguimento em longo prazo. A avaliação cardiológica é necessária, mas o treinamento específico neste campo em particular é escasso. O objetivo deste estudo foi apresentar os mecanismos de ação e efeitos adversos, principalmente cardíacos, de diferentes fármacos usados frequentemente em oncologia.

CONTEÚDO: Recomendações gerais para prevenção, diagnóstico precoce e estratégias terapêuticas serão discutidas.

CONCLUSÃO: Pesquisas adicionais são necessárias para desenvolver novas estratégias de prevenção e tratamento das principais complicações.

Descritores: Antraciclina, Cardiotoxicidade, Fluorouracil, Gemcitabina.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Many chemotherapy schemes are related to cardiac toxic effects, particularly in the long term follow up. A cardiologist assessment is asked, but the specific training in this particular field is rather poor. This article presents the mechanisms of action and adverse effects, mainly cardiac ones, of different drugs frequently used in oncology.

CONTENTS: General recommendations for prevention, early diagnosis and therapeutic strategies will be discussed.

CONCLUSION: Further research is necessary to develop new strategies for prevention and treatment of major complications.

Keywords: Anthracyclines, Cardiotoxicity, Fluorouracil, Gemcitabine.

INTRODUÇÃO

Durante os últimos anos, diferentes esquemas terapêuticos para os diferentes tipos de câncer foram largamente desenvolvidos, levando à cura subsequente da doença ou ao claro aumento da sobrevida e qualidade de vida. É documentado que diferentes agentes antineoplásicos (antimetabólitos, antraciclina e agentes biológicos, hormonais, alquilantes e antimicrotúbulos) têm potencial cardiotoxíco, e muitos protocolos têm sido propostos para seu tratamento e prevenção¹. Cardiologistas, oncologistas e clínicos que trabalham em centros terciários de Oncologia têm a chance de ficar face a face com complicações cardiovasculares extremas relacionadas à quimioterapia e, em tais situações, são obrigados a discutir diferentes estratégias a serem adotadas em cada caso.

O objetivo deste estudo foi rever os mecanismos fisiopatológicos, o manuseio clínico e os desfechos associados ao uso de três antineoplásicos frequentemente utilizados: 5-fluorouracil, antraciclina e gemcitabina.

5-FLUOROURACIL

A cardiotoxicidade do 5-fluorouracil, um antimetabólito, é relacionada à dor torácica angina-símile. Angina é um even-

1. Graduando do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco.
2. Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco.
3. Professor da Disciplina de Semiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco; Médico Cardiologista Especialista em Ecocardiografia.

Apresentado em 18 de maio de 2009

Aceito para publicação em 13 de julho de 2009

Endereço para correspondência:

Michel Pompeu Barros de Oliveira Sá

Av. Engenheiro Domingos Ferreira, 4172/405

51021-040 Recife, PE.

Fone: (81) 8780-9473

E-mail: michel_pompeu@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

to adverso comum, embora infarto agudo do miocárdio seja menos frequente, com incidência de 11/1000 em pacientes sem história de cardiopatia isquêmica e 45/1000 em pacientes com história progressiva de cardiopatia isquêmica². 5-fluorouracil induz espasmo coronariano relacionado a efeito direto de proteína quinase C na camada muscular do vaso^{3,4}. Dor torácica angina-símile sem alterações no eletrocardiograma (ECG) é o evento adverso mais comum associado a este agente antineoplásico, que alivia quando o fármaco é suspenso⁴. Os quadros mais graves podem necessitar do uso de nitroglicerina e bloqueadores de canais de cálcio⁴. De qualquer forma, síndromes coronarianas agudas deveriam ser descartadas em casos de episódios prolongados, e uma angiografia coronariana (AC) deveria ser realizada para avaliar a presença de possíveis placas complicadas com trombose local.

ANTRACICLINAS

As antraciclina, como adriamicina (doxorubicina), epirubicina e idarrubicina, são prescritas para tumores comuns (câncer de mama, linfomas), inclusive em crianças (leucemias e sarcomas). A cardiotoxicidade está relacionada à lesão miocárdica e à dose utilizada (que no caso da doxorubicina tem sua incidência aumentada a partir de 300 mg/m²), levando a insuficiência cardíaca (IC). Vários mecanismos são responsáveis pela disfunção miocárdica: alterações relacionadas ao cálcio, síntese de proteína contrátil, receptores beta-1, apoptose celular e edema intersticial⁵. De forma interessante, a incidência de cardiotoxicidade é baixa, mas o número de pacientes com fração de ejeção (FE) deprimida aumenta com a evolução, especialmente em pacientes que receberam terapia com altas doses. Diferentes séries pediátricas demonstraram incidência de 7% a 8% de disfunção sistólica, aumentando para 40% em adultos.

A cardiotoxicidade induzida por estes fármacos deve ser classificada em aguda, subaguda e crônica.

Cardiotoxicidade aguda é definida como toxicidade ocorrida durante o ciclo de quimioterapia, que deve ser detectada pelos esquemas de avaliação clássica (Tabela 1).

IC sintomática é infrequente, com incidência de 1,7/1000 pacientes tratados. Arritmias cardíacas não complexas, dor torácica pericárdica e alterações inespecíficas do segmento ST têm sido documentadas.

Cardiotoxicidade subaguda e crônica são definidas como toxicidade ocorrida fora do ciclo de quimioterapia, sendo que a primeira ocorre de forma mais precoce e a segunda aparece mais tardiamente. Não há valores rígidos de tempo que definem uma e outra. A incidência de disfunção ventricular aumenta durante a fase crônica, tornando-se um problema clínico frequente após meses ou anos de tratamento. Mortalidade relacionada à IC atinge 50% em dois anos. Os sintomas aparecem no seguimento tardio e são associados a alto risco.

Tabela 1 - Antracíclicos e cardiotoxicidade.

Prevenção da cardiotoxicidade

- a) Doses cumulativas que não devem ser excedidas
- Adriamicina 450-550 mg/m²
 - Doxorrubicina 450-550 mg/m²
 - Daunorrubicina 400-550 mg/m²
 - Epirubicina 650 mg/m²
 - Mitoxantrone 120-140 mg/m²

- b) Dexrazoxane em pacientes com câncer de mama avançado que necessitam terapia com altas doses

Monitoramento e manuseio da cardiotoxicidade

- a) Pré-quimioterapia:

Avaliação da FEVE através do ecocardiograma

- b) Durante tratamento

Pacientes com fração de ejeção inicial normal

Avaliação sequencial da FEVE a cada três meses, independente da dose ou com doses cumulativas > 300 mg/m²

Razões para interromper a quimioterapia

Continuação da quimioterapia

FEVE normal ou redução < 10%.

Suspensão da quimioterapia

- a) Diminuição da FEVE de 10% a 15% no valor absoluto ou diminuição de 1%-5% abaixo do limite inferior da normalidade
- b) Diminuição da FEVE de 16% no valor absoluto, não respectivo ao limite inferior da normalidade.

Pacientes com disfunção ventricular esquerda inicial

Alto risco de cardiotoxicidade

Avaliação da FEVE prévia a cada ciclo

Suspensão da quimioterapia

Diminuição absoluta de 10% da FEVE

Disfunção ventricular

Não iniciar quimioterapia se FEVE basal < 30%

Cardiotoxicidade aguda e subaguda

Avaliação da FEVE a cada 6-12 meses após o término da quimioterapia

Manuseio adicional

Prescrever inibidores da IECA se a FEVE diminuir

FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA = enzima conversora da angiotensina

Fatores relacionados ao potencial cardiotóxico são:

- Idade (< 15 anos e > 70 anos);
- Sexo feminino;
- Radioterapia prévia;
- História prévia de doença cardíaca;
- Susceptibilidade individual à toxicidade do fármaco, que é dose-dependente;
- Trissomia 21;
- Raça (negro>branco);
- Mutação HFE (hemocromatose);
- Tipo de antraciclina (preparação lipossomal tem menor cardiotoxicidade);
- Nível do pico sérico da antraciclina.

A detecção da cardiotoxicidade inclui a avaliação da FE através do ecocardiograma (ECO), que deve ser feita no

período pré-quimioterapia, e absoluto controle durante o curso, no fim do tratamento e anualmente durante o seguimento. Outra forma de avaliação de lesão cardíaca é a dosagem sérica de troponina T, tendo excelente acurácia no diagnóstico de lesão miocárdica aguda em adultos e crianças^{6,7-9}, especificamente relacionado à doxorubicina¹⁰⁻¹³. Níveis elevados deste marcador são significativamente correlacionados com a dose cumulativa deste fármaco¹⁴ e com anormalidades estruturais subsequentes do ventrículo esquerdo observados nos ecocardiogramas destes pacientes⁷. Biópsia miocárdica é útil na detecção do acometimento miocárdico precoce, mas só deve ser feita em pacientes com sintomas de IC e/ou diminuição da FE significativa com expectativa de cura do câncer em tratamento¹⁵⁻¹⁷. Avaliação da função diastólica pode detectar precocemente disfunção do relaxamento ventricular. Embora disfunção diastólica possa ser um marcador precoce de redução da FEVE, é geralmente reversível e desaparece com o término da quimioterapia.

GEMCITABINA

Este antimetabólito é usado como primeira linha no tratamento do câncer de pulmão. Inibe a síntese do DNA e induz apoptose celular. Toxicidade hematológica é o evento adverso mais frequentemente observado. Microangiopatia trombótica ocorrem em 1/6000 pacientes tratados. Os mecanismos envolvidos são: o aumento da atividade pró-trombótica, redução da síntese de fatores anticoagulantes, estimulação da agregação plaquetária e dano endotelial. Cardiotoxicidade é infrequente¹⁸⁻²⁵. Outros eventos adversos são arritmias cardíacas, edema de tornozelo e eventos dermatológicos e gastrintestinais.

TRASTUZUMABE

Este fármaco é um anticorpo monoclonal seletivo que tem como alvo o domínio extracelular do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)²⁶. O uso de trastuzumabe em pacientes com câncer de mama que expressam o marcador HER2 aumenta significativamente as taxas de resposta e sobrevida, sendo genericamente considerado um divisor de águas no tratamento desta entidade²⁷.

Dados iniciais sugerem que a incidência de disfunção miocárdica substancial com o uso de trastuzumabe pode chegar a 16% em pacientes que recebem doxorubicina concomitantemente²⁸, mas outros estudos sugerem incidência muito menor²⁹.

Estresse sequencial pode também contribuir para disfunção miocárdica³⁰. Durante lesão aguda, assim como no atordoamento miocárdico (disfunção miocárdica reversível pós-isquemia), a disfunção do ventrículo esquerdo pode ser severa e subseqüentemente melhorar. Danos pré-existent

ou outras condições (p. ex: hipertensão grave) pode amplificar esta condição, produzindo disfunção ventricular esquerda grave³¹.

ASPECTOS CLÍNICOS

Atualmente, cardiologistas e clínicos vislumbram novas desordens cardiovasculares relacionadas à quimioterapia enquanto as indicações deste tipo de tratamento aumentaram, levando à cura subsequente da doença ou melhora da sobrevida e da qualidade de vida. A avaliação cardiológica de pacientes em quimioterapia está aumentando, não somente em pacientes com doença cardíaca em atividade, mas também naqueles que experimentaram vários graus de toxicidade associado a estes fármacos. Todas fazem parte de um *continuum* e refletem a diversidade do problema em constante aumento, assim como novos agentes como os imunomoduladores também apresentam efeitos cardiotóxicos³².

Episódios de dor torácica não deveriam ser subestimados em paciente que recebe terapia com 5-fluorouracil. Um ECG deve sempre ser realizado durante um episódio como este e, se alterações eletrocardiográficas ocorrerem (principalmente se forem de segmento ST), o paciente deve ser conduzido como se tivesse uma síndrome coronariana aguda convencional.

Doenças oncológicas são associadas com risco trombótico aumentado, e estratégias para prevenção e tratamento têm sido extensivamente discutidas³³. O substrato fisiopatológico leva às diferentes hipóteses sobre a trombose na aterosclerose sem evidências de lesão endotelial (ruptura de placa).

Cardiotoxicidade relacionada à antraciclinas são responsáveis pela maioria das consultas em cardiologia de pacientes oncológicos. Formas subagudas e crônicas representam as situações mais frequentes e as mais desafiadoras. O modelo da doença não segue as cardiopatias convencionais: disfunção progressiva pode iniciar em meses ou anos após eventos agudos e geralmente sem agressões detectáveis (sem aumento dos níveis de troponina ou anormalidades na cinética das paredes ao ECO). Um melhor entendimento desta sequência pode ajudar a reconhecer a progressão da miocardiopatia idiopática.

Dois estudos^{34,35} exploram a prevenção da cardiotoxicidade durante terapia com antraciclinas e a falta de informação disponível sobre este assunto. Para os cardiologistas, o principal ponto consiste na avaliação da FEVE para detectar precocemente a disfunção sistólica e/ou diastólica, colaborando na decisão de abordagem com outros esquemas terapêuticos e no tratamento precoce.

Dados recentes de observações clínicas realizadas em pequeno número de pacientes demonstraram que tratamento de três meses com inibidores da enzima conversora da an-

giotensina (IECA), pode reverter a redução da FEVE causado pelos antracíclicos para valores normais.

Não há dados disponíveis sobre o uso de β -bloqueadores neste grupo de pacientes. O conhecimento atual recomenda a avaliação sequencial da FEVE a cada seis meses durante o primeiro ano e a partir daí, anualmente. A avaliação consiste na consulta clínica e avaliação da FEVE através do ECO. A terapia com IECA deve ser iniciada assim que possível se for detectada disfunção ventricular esquerda e/ou aparecimento de sintomas de IC.

A presença de sintomas é associada a desfechos negativos, piorando o prognóstico se houver cardiopatia de outras etiologias.

A única maneira efetiva de evitar que os efeitos cardiotoxicos tardios apareçam é prevenir a lesão cardíaca durante a quimioterapia³⁶. Uma possibilidade promissora envolve tratamento com dexrazoxane, um quelante de radicais livres cardioprotetor em adultos que recebem terapia com antracíclicos³⁶⁻⁴¹. Dexrazoxane pode também ser útil em crianças, embora haja a possibilidade de que este agente possa proteger as células tumorais frente à quimioterapia^{36,42-50}.

Um ensaio clínico⁵¹ multicêntrico, aleatório e controlado foi realizado no intuito de determinar o quanto a terapia com dexrazoxane era capaz de reduzir lesões miocárdicas (através da dosagem de troponina T) em crianças com diagnóstico recente de leucemia linfoblástica aguda (LLA) que foram tratadas com doxorubicina. Os autores concluíram que dexrazoxane prevenia e reduzia as taxas de lesões miocárdicas sem comprometer a eficácia antileucêmica da doxorubicina.

Entretanto, o seu uso ainda é restrito e debatido se pode realmente interferir ou não com a terapia antitumoral⁵². A *American Society of Clinical Oncology*, em livro educacional lançado em 2008, aponta para o fato de que não foi comprovado que o fármaco interfere com o efeito antitumoral da doxorubicina, nem adiciona toxicidade.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, a comunidade científica se encontra diante de um desafio. Pesquisas adicionais são necessárias para desenvolver novas estratégias de prevenção e tratamento dessas complicações maiores.

REFERÊNCIAS

1. Santos D, Chacón R. Efectos Adversos de la Quimioterapia. In: Doval H, Tajer C. Evidencias en Cardiología IV. Ediciones GEDIC, 2005;97-129.
2. de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol*, 1992;10:1795-1801.
3. Shoemaker LK, Arora U, Rocha Lima CM. 5-Fluorouracil-induced coronary vasospasm. *Cancer Control*, 2004;11:46-49.
4. Lestuzzi C, Viel E, Picano E, et al. Coronary vasospasm as a cause of effort-related myocardial ischemia during low-dose chronic continuous infusion of 5-fluorouracil. *Am J Med*, 2001;111:316-318.
5. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med*, 1996;125:47-58.
6. Lipshultz SE. Ventricular dysfunction clinical research in infants, children and adolescents. *Prog Pediatr Cardiol*, 2000;12:1-28.
7. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*, 1997;96:2641-2648.
8. Ottlinger ME, Pearsall L, Rifai N, et al. New developments in the biochemical assessment of myocardial injury in children: troponins T and I as highly sensitive and specific markers of myocardial injury. *Prog Pediatr Cardiol* 1998;8:71-81.
9. Lipshultz SE, Somers MJ, Lipsitz SR, et al. Serum cardiac troponin and subclinical cardiac status in pediatric chronic renal failure. *Pediatrics*, 2003;112:79-86.
10. Herman EH, Lipshultz SE, Rifai N, et al. Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Res*, 1998;58:195-197.
11. Herman EH, Zhang J, Lipshultz SE, et al. Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin. *J Clin Oncol*, 1999;17:2237-2243.
12. Herman EH, Ferrans VJ. The Use of Cardiac Biomarkers for the Detection of Drug Induced Myocardial Damage. In: Adams JE III, Apple FS, Jaffe AS, et al. *Markers in Cardiology: Current and Future Clinical Applications*. Armonk, New York, Futura Publishing, 2001:211-234.
13. Herman EH, Lipshultz SE, Ferrans VJ. The Use of Cardiac Biomarkers to Detect Myocardial Damage Induced by Chemotherapeutic Agents. In: Wu AHB. *Cardiac Markers*. 2nd Ed, New York, Totowa, Humana Press, 2003;87-109.
14. Lipshultz S, Sallan S, Dalton V, et al. Elevated serum cardiac troponin-T as a marker for active cardiac injury during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Prog Proc Am Soc Clin Oncol*, 1999;18:568a.
15. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol*, 2002;13:699-709.
16. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2000;342:1077-1084.
17. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol*, 2002;13:710-715.
18. Kremer LC, Bastiaansen BA, Offringa M, et al. Troponin T in the first 24 hours after the administration of chemotherapy and the detection of myocardial damage in children. *Eur J Cancer*, 2002;38:686-689.
19. Nadir Y, Hoffman R, Brenner B. Drug-related thrombosis in hematologic malignancies. *Rev Clin Exp Hematol*, 2004;8:E4.

20. Barcelo R, Munoz A, Lopez-Vivanco G. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer*, 2005;104:1110-1111.
21. Blaise S, Appeltants H, Carpentier PH, et al. Digital ischaemia and gemcitabine. Two new cases. *J Mal Vasc*, 2005;30:53-57.
22. Numico G, Garrone O, Dongiovanni V, et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer* 2005;103:994-999.
23. Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, et al. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer*, 2004;100:2664-2670.
24. Kuenen BC, Levi M, Meijers JC, et al. Potential role of platelets in endothelial damage observed during treatment with cisplatin, gemcitabine, and the angiogenesis inhibitor SU5416. *J Clin Oncol*, 2003;21:2192-2198.
25. Teixeira L, Debourdeau P, Zammit C, et al. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy. *Presse Med*, 2002;31:740-742.
26. Baselga J. Herceptin alone or in combination with chemotherapy in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trials. *Oncology*, 2001;61:(Suppl2):14-21.
27. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*, 2005;23:7820-7826.
28. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*, 2002;20:1215-1221.
29. Burris H 3rd, Yardley D, Jones S, et al. Phase II trial of trastuzumab followed by weekly paclitaxel/carboplatin as first-line treatment for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2004;22:1621-1629.
30. Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, et al. Cardiotoxicity in patients receiving trastuzumab (Herceptin): primary toxicity, synergistic or sequential stress, or surveillance artifact? *Semin Oncol*, 1999;26:(Suppl12):96-101.
31. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: Part 2. *Circulation*, 2001;104:3158-3167.
32. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. *N Engl J Med*, 2005;353:1659-1672.
33. Altman R, Rouvier J, Scazziotta A. Prevención de la Trombosis Venosa y la Tromboembolia de Pulmón. In: Reussi R, Mercado J, Tajer C. Evidencias en Medicina Interna. Buenos Aires: Edición Fundación Reussi; 2002;367-88.
34. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, et al. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;CD005008.
35. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, et al. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005006.
36. Lipshultz SE. Dexrazoxane for protection against cardiotoxic effects of anthracyclines in children. *J Clin Oncol*, 1996;14:328-331.
37. Speyer JL, Green MD, Kramer E, et al. Protective effect of the bispiperazinedione ICRF-187 against doxorubicin-induced cardiac toxicity in women with advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 1988;319:745-752.
38. Swain SM. Adult multicenter trials using dexrazoxane to protect against cardiac toxicity. *Semin Oncol*, 1998;25:(Suppl10):43-47.
39. Hellmann K. Dexrazoxane and the ASCO guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: a critique. *J Clin Oncol*, 2000;18:2004-2006.
40. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, 2002;20:2895-2903.
41. Seymour L, Bramwell V, Moran LA. Use of dexrazoxane as a cardioprotectant in patients receiving doxorubicin or epirubicin chemotherapy for the treatment of cancer. *Cancer Prev Control*, 1999;3:145-159.
42. 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*, 1996;14:362-372.
43. Vats T, Kamen B, Krischer JP. Phase II trial of ICRF-187 in children with solid tumors and acute leukemia. *Invest New Drugs*, 1991;9:333-337.
44. Holcenberg JS, Tutsch KD, Earhart RH, et al. Phase I study of ICRF-187 in pediatric cancer patients and comparison of its pharmacokinetics in children and adults. *Cancer Treat Rep*, 1986;70:703-709.
45. Schiavetti A, Castello MA, Versacci P, et al. Use of ICRF-187 for prevention of anthracycline cardiotoxicity in children: preliminary results. *Pediatr Hematol Oncol*, 1997;14:213-222.
46. Bu'Lock FA, Gabriel HM, Oakhill A, et al. Cardioprotection by ICRF187 against high dose anthracycline toxicity in children with malignant disease. *Br Heart J*, 1993;70:185-188.
47. Schuler D, Horvath E, Koos R, et al. Safety of dexrazoxane in children with all undergoing anthracycline therapy: preliminary results of a prospective pilot study. *Pediatr Hematol Oncol*, 1997;14:93-94.
48. Hasinoff BB, Hellmann K, Herman EH, et al. Chemical, biological and clinical aspects of dexrazoxane and other bisdioxopiperazines. *Curr Med Chem*, 1998;5:1-28.
49. Mladosievicova B, Foltinova A, Petrasova H, et al. Signal-averaged electrocardiography in survivors of Hodgkin's disease treated with and without dexrazoxane. *Neoplasma*, 2001;48:61-65.
50. Herman EH, Zhang J, Rifai N, et al. The use of serum levels of cardiac troponin T to compare the protective activity of dexrazoxane against doxorubicin- and mitoxantrone-induced cardiotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2001;48:297-304.
51. Lipshultz 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*, 2004;351:145-153.
52. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*, 2004;109:3122-3131.