

## Καρδιοτοξικότητα από ανθρακυκλίνες

Οι ανθρακυκλίνες ανήκουν στην κατηγορία των κυτταροστατικών αντιβιοτικών και χρησιμοποιούνται ευρέως τα τελευταία 40 χρόνια, τόσο σε αιματολογικές κακοήθειες όσο και σε συμπαγείς όγκους, με πολύ καλά αποτελέσματα. Βασική τους ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η πρόκληση καρδιοτοξικότητας. Πιθανοί μηχανισμοί καρδιοτοξικότητας είναι η παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και υδροξυλίου, η επίδραση των ανθρακυκλινών στο σαρκοπλασματικό δίκτυο και η διαταραχή που προκαλείται στην ομοιόσταση του ασβεστίου, καθώς και η ενεργοποίηση του μηχανισμού της απόπτωσης, που προκαλείται λόγω βλάβων στο DNA. Η χορήγηση ανθρακυκλινών προκαλεί σπανίως οξεία μυοκαρδίτιδα (τις πρώτες ώρες μετά τη χορήγηση) και συχνότερα συμφορητικού τύπου καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία εμφανίζεται ακόμα και μετά από πολλά χρόνια από τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Η έκταση της καρδιακής βλάβης από τις ανθρακυκλίνες εξαρτάται κυρίως από τη δόση, τον τρόπο χορήγησης και τη φαρμακευτική ουσία. Ηλικιωμένοι ασθενείς, παιδιά, ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο ή υπέρταση και ασθενείς που έχουν υποστεί ακτινοβολία στο μεσοθωράκιο, είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν καρδιακή βλάβη. Η συνεχής κλινική εξέταση των ασθενών, η συχνή παρακολούθηση των μεταβολών του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, καθώς και η βιοψία του μυοκαρδίου, όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο, αποτελούν τις πλέον αξιόπιστες μεθόδους για έγκαιρη διάγνωση και παρακολούθηση των επιδράσεων των ανθρακυκλινών στο μυοκάρδιο. Χορήγηση προστατευτικών ουσιών, όπως διάφοροι αντιοξειδωτικοί παράγοντες (βιταμίνες κ.λπ.), έχει δώσει αντιφατικά αποτελέσματα, ενώ περισσότερο αποτελεσματική φαίνεται να είναι η χορήγηση δεξραζοξάνης (ICRF-187). Η αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας που προκαλούν οι ανθρακυκλίνες γίνεται ανάλογα με τη βαρύτητα και περιλαμβάνει τη χορήγηση αναστολέων ιόντων ασβεστίου, δακτυλίτιδας και διουρητικών, τη στέρση αίματος, ακόμα και τη μεταμόσχευση καρδιάς σε καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ανθρακυκλίνες αποτελούν την κυριότερη ομάδα των κυτταροστατικών αντιβιοτικών.<sup>1</sup> Εντάχθηκαν στη θεραπευτική του καρκίνου στα τέλη της δεκαετίας του '60. Πηγή προέλευσής τους αποτελούν διάφορα είδη στρεπτομύκητα. Έχουν ερυθρό χρώμα, από το οποίο προέρχεται το συνθετικό «ρούμπι».<sup>2</sup> Η δράση τους συνίσταται στην παρεμβολή μεταξύ των αλύσεων του DNA και στην πρόκληση ρήξης της διπλής έλικας, ενώ ταυτόχρονα εμποδίζουν την επιδιόρθωσή της λόγω αναστολής της τοποϊσομεράσης-II.<sup>3</sup> Βασικότερος όμως μηχανισμός

δράσης τους είναι η παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και υδροξυλίου,<sup>4,5</sup> η οποία είναι κυρίως υπεύθυνη και για τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους.<sup>6</sup>

Από τις ανθρακυκλίνες, ευρύτερα χρησιμοποιούνται σήμερα η δαουνορουβικίνη, η δοξορουβικίνη (αδριαμυκίνη), η επιρουβικίνη και η ιδαρουβικίνη. Η χημική δομή τους φαίνεται στην εικόνα 1. Χορηγούνται, με πολύ καλά αποτελέσματα, μόνες τους ή σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, σε αιματολογικές κακοήθειες, όπως η οξεία μυελογενής λευχαιμία, η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και η οξεία προμυελο-

Α. Παπαθανασίου,<sup>1</sup>  
Α. Χάιδος,<sup>2</sup>  
Ι. Γουδέβενος,<sup>1</sup>  
Κ. Μπουραντάς<sup>2</sup>

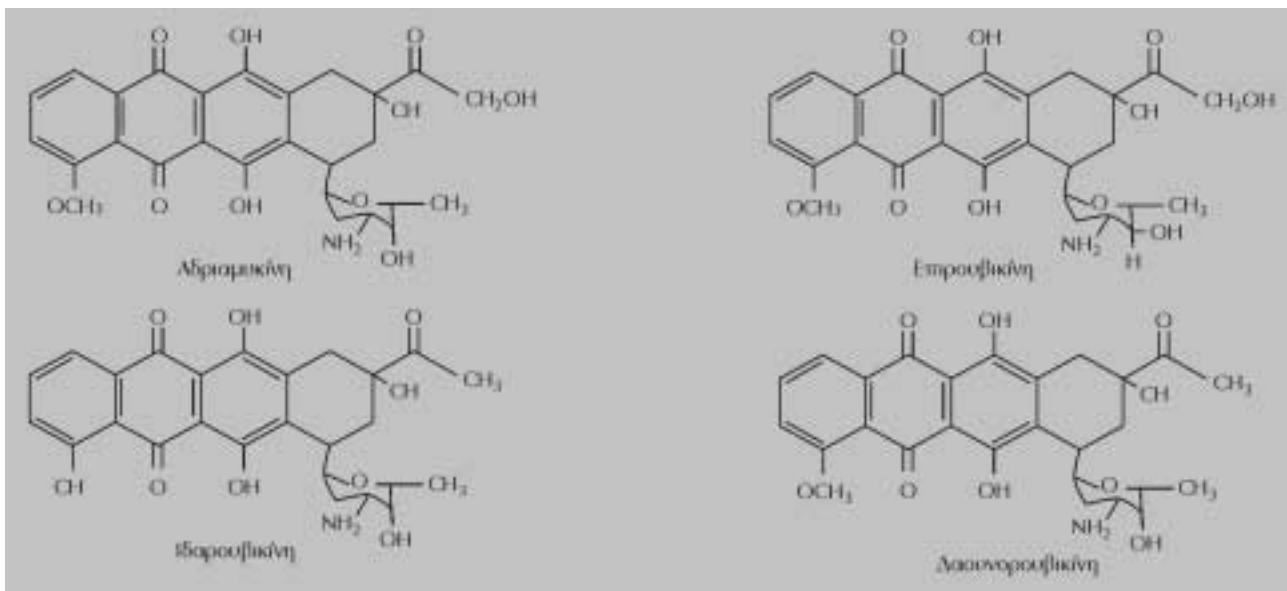
<sup>1</sup>Καρδιολογική Κλινική  
<sup>2</sup>Αιματολογικό Τμήμα, Τομέας  
Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Cardiotoxicity  
induced by anthracyclines

*Abstract at the end of the article*

### Λέξεις ευρετηρίου

Ανθρακυκλίνες  
Καρδιακή ανεπάρκεια  
Καρδιοτοξικότητα  
ICRF-187



**Εικόνα 1.** Οι ανθρακυκλίνες που χρησιμοποιούνται σήμερα.

κυτταρική λευχαιμία (DRB),<sup>7-9</sup> το πολλαπλούν μυέλωμα (VAD, VAMP),<sup>10</sup> η νόσος του Hodgkin (ABVD)<sup>11</sup> και τα μη-Hodgkin λεμφώματα.<sup>12</sup> Επίσης, χορηγούνται σε συμπαγείς όγκους, όπως στον καρκίνο του μαστού (FAC, FEC, EM, AC),<sup>13-15</sup> κυρίως όταν τα καρκινικά κύτταρα υπερεκφράζουν τον υποδοχέα επιφανείας HER-2, αλλά και στον καρκίνο των ωοθηκών (PAC), στο σάρκωμα Kaposi<sup>16</sup> και στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα.

Τα πολύ καλά αποτελέσματα των ανθρακυκλινών περιορίζονται από τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους (μυελοκαταστολή, ναυτία, έμετοι, στοματίτιδα, αλωπεκία) και κυρίως την καρδιοτοξικότητά τους. Οι ανθρακυκλίνες θεωρούνται από τα πλέον καρδιοτοξικά φάρμακα.<sup>17</sup> Προκαλούν συμφορητικού τύπου καρδιακή ανεπάρκεια, ο βαθμός της οποίας εξαρτάται από τη χημική ουσία, τη συνολική δόση και τον τρόπο έγχυσης (πίν. 1).

## 2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι ανθρακυκλίνες προκαλούν καρδιοτοξικότητα δεν είναι ακριβώς γνωστοί. Οι ανθρακυκλίνες φαίνεται ότι επιδρούν με διάφορους μηχανισμούς στην ομοίωση του καρδιακού κυττάρου. Οι περισσότεροι ερευνητές, όμως, συμφωνούν ότι η παραγωγή ελευθέρων ριζών είναι ο βασικότερος μηχανισμός πρόκλησης βλάβης στα μυοκαρδιακά κύτταρα.<sup>4,18,19</sup>

Οι ανθρακυκλίνες, μετά την είσοδό τους στο κύτταρο, εισέρχονται στα μιτοχόνδρια και ενώνονται στην εσωτε-

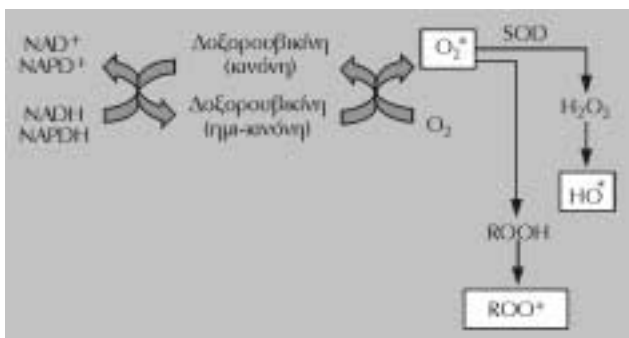
ρική μεμβράνη των μιτοχονδρίων με τα μόρια της καρδιολιπίνης.<sup>20</sup> Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παρεμβολή των μορίων των ανθρακυκλινών (συγκεκριμένα, του δακτυλίου κινόνης) στην αναπνευστική αλυσίδα και έτσι τα ηλεκτρόνια από το NADPH και NADH, μέσω των ανθρακυκλινών, μεταφέρονται απευθείας σε μόρια οξυγόνου, με αποτέλεσμα την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (εικ. 2).<sup>21</sup> Οι αντιδράσεις αυτές καταλύονται από τα ένζυμα NADH-δεϋδρογενάση και NADPH-cyto-P450 αναγωγάση.<sup>22</sup> Η NADH-δεϋδρογενάση απαντάται μόνο στα μυοκαρδιακά κύτταρα και έτσι εξηγείται εν μέρει η εκλεκτική τοξικότητα των φαρμάκων στην καρδιά.<sup>23</sup>

Οι ανθρακυκλίνες προάγουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών και μέσω ενός μη ενζυμικού μηχανισμού. Σε αυτόν το μηχανισμό, κεντρικό ρόλο παίζουν τα ιόντα σιδήρου (Fe<sup>3+</sup>), τα οποία συνδέονται με την κετονο-ομάδα ή την υδροξυλ-ομάδα μιας ανθρακυκλίνης (π.χ. της δοξορουβικίνης). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ενός συμπλέγματος ανθρακυκλίνης-σιδήρου (Fe<sup>2+</sup>) με ιδιότητες ελεύθερης ρίζας. Το ηλεκτρόνιο που δέχεται το σύμπλεγμα προέρχεται κυρίως από μόριο γλουταθειόνης.<sup>24</sup> Το σύμπλεγμα αυτό μεταφέρει, με τη σειρά του, ένα ηλεκτρόνιο σε μόριο οξυγόνου, παράγοντας ένα νέο σύμπλεγμα ανθρακυκλίνης-σιδήρου (Fe<sup>3+</sup>) και μια ελεύθερη ρίζα οξυγόνου. Στη συνέχεια, το σύμπλεγμα μετατρέπεται σε αλδεΐδη και με τον ίδιο κύκλο παράγεται μια νέα ελεύθερη ρίζα οξυγόνου.<sup>21</sup>

Οι παραγόμενες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου προκαλούν υπεροξειδωση των λιπιδίων των μεμβρανών ή μετατρέπονται σε υπεροξειδίο του υδρογόνου (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) με τη βοή-

**Πίνακας 1.** Σχέση μεταξύ καρδιοτοξικότητας φαρμακευτικής ουσίας και τρόπου χορήγησης. Στήλη Α: Δείκτης καρδιοτοξικότητας για ισοδύναμη μυελοτοξική δόση. Στήλη Β: Δείκτης καρδιοτοξικότητας σε σύγκριση με τη συνήθη δόση δοξορουβικίνης. Στήλη Γ: Αθροιστική δόση, με την οποία αναμένεται καρδιοτοξικότητα σε <5% των ασθενών (τροποποιημένο από βιβλιογραφική αναφορά 47).

Φάρμακο	Τρόπος χορήγησης	Δείκτης μυελοτοξικότητας	Α	Β	Γ (mg/m <sup>2</sup> )
Δοξορουβικίνη	Γρήγορη έγχυση (1-2 ώρες)	1	1	1	400
Δοξορουβικίνη	Εβδομαδιαία	1	0,7	0,7	550
Δοξορουβικίνη	24ωρη έγχυση	1	0,62	0,62	550
Δοξορουβικίνη	48ωρη έγχυση	1	0,57	0,57	625
Δοξορουβικίνη	96ωρη έγχυση	1	0,5	0,5	800-1000
Επιρουβικίνη	Γρήγορη έγχυση (1-2 ώρες)	0,67	0,66	0,44	900
Μιτοξανδρόνη	Γρήγορη έγχυση (1-2 ώρες)	5	0,5	2,5	160
Δαουνορουβικίνη	Γρήγορη έγχυση (1-2 ώρες)	0,67	0,75	0,5	800
Ιδαρουβικίνη	Γρήγορη έγχυση (1-2 ώρες)	5	0,53	2,67	150
Πιραρουβικίνη	Γρήγορη έγχυση (1-2 ώρες)	1	0,62	0,62	650
Δοξορουβικίνη+ICRF-187	Γρήγορη έγχυση (1-2 ώρες)	1	0,5	0,5	800-1000



**Εικόνα 2.** Παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου ( $O_2^*$ ) και υδροξυλίου ( $HO^*$ ) στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων από τις ανθρακυκλίνες. SOD: Δισμουτάση του υπεροξειδίου,  $ROO^*$ : Υπεροξειδωμένα λιπαρά οξέα (τροποποιημένο από βιβλιογραφική αναφορά 21).

θεια της δισμουτάσης του υπεροξειδίου και στη συνέχεια σε ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου. Τόσο οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και υδροξυλίου, όσο και τα υπεροξειδία των λιπιδίων προκαλούν βλάβες στις μεμβράνες του κυττάρου (αύξηση διαπερατότητας)<sup>25</sup> και σε μακρομόρια, οδηγώντας τελικά σε μυοκαρδιακή βλάβη.<sup>21</sup> Οι DeAtley et al<sup>26</sup> έδειξαν ότι, τόσο *in vivo*, όσο και σε καλλιέργειες μυοκαρδιακών κυττάρων, η παραγωγή ελευθέρων ριζών συνδυάζεται με αύξηση της ενεργότητας του μυοκαρδιακού ισοενζύμου της CK.

Είναι γνωστό ότι το κύτταρο διαθέτει αμυντικούς μηχανισμούς έναντι του οξειδωτικού stress. Πειραματικά, σε ποντίκια με υπερέκφραση μεταλλοθειονίνης (που εί-

ναι μια ισχυρή ενδοκυττάρια αντιοξειδωτική ουσία) στα μυοκαρδιακά τους κύτταρα, στα οποία χορηγήθηκε δοξορουβικίνη, διαπιστώθηκε περιορισμένη καρδιοτοξικότητα.<sup>27</sup> Ομοίως, η υπερέκφραση της γλυταθειόνης-S-τρανσφεράσης (ενός αντιοξειδωτικού ενζύμου) προκαλεί μείωση της τοξικότητας της δοξορουβικίνης σε απομονωμένους ινοβλάστες.<sup>28</sup> Τα αντιοξειδωτικά αυτά ένζυμα φαίνεται να βρίσκονται σε μικρότερες συγκεντρώσεις στα μυοκαρδιακά κύτταρα, ενώ μελέτες έδειξαν ότι μετά την έκθεση του καρδιακού κυττάρου στη δράση των ανθρακυκλινών, η δραστηριότητα του ενζύμου υπεροξειδάσης της γλυταθειόνης (αντιοξειδωτικό ένζυμο) είναι μειωμένη,<sup>29</sup> με αποτέλεσμα τα κύτταρα αυτά να είναι περισσότερο ευαίσθητα στην τοξικότητα των ανθρακυκλινών.<sup>21</sup>

Ακόμη, είναι γνωστό ότι η ομοιόσταση του ενδοκυττάρου ασβεστίου ( $Ca^{++}$ ) είναι ζωτικής σημασίας για τη συσταλτικότητα του μυοκαρδιακού κυττάρου. Φαίνεται ότι παραγωγή ελευθέρων ριζών κοντά στο σαρκοπλασματικό δίκτυο του κυττάρου προκαλεί αλλαγές στο οξειδωτικό περιβάλλον, με αποτέλεσμα την υπερενεργοποίηση των καναλιών  $Ca^{++}$ .<sup>30</sup> Αυτό πιθανώς συμβαίνει είτε μέσω οξείδωσης των σουλφυδρυλικών ομάδων των καναλιών  $Ca^{++}$ ,<sup>31,32</sup> είτε απλά μέσω ενεργοποίησης «υπερευαίσθητων» καναλιών  $Ca^{++}$ , λόγω αλλαγής στο οξειδωτικό περιβάλλον, χωρίς όμως άμεση επίδραση στα κανάλια  $Ca^{++}$ .<sup>33</sup> Οι Shadle et al,<sup>34</sup> συγκρίνοντας τη δράση της δαουνορουβικίνης με την 5-ιμινο-δαουνορουβικίνη (ένα ανάλογο που δεν έχει δακτύλιο κινόνης), α-

πέδειξαν ότι η καρδιοτοξικότητα της δαουνορουβικίνης οφείλεται και σε ενεργοποίηση των καναλιών  $Ca^{++}$ . Ακόμη, καρδιακά κύτταρα από νεογέννητα κουνέλια, τα οποία εμφανίζουν μικρότερη ευαισθησία των καναλιών  $Ca^{++}$ , παρουσίασαν λιγότερες τοξικές βλάβες στην ίδια δόση του φαρμάκου. Επιπλέον, η 5-ιμινο-δαουνορουβικίνη εμφάνισε μικρότερη επίδραση στα κανάλια  $Ca^{++}$  και αυτό αποδόθηκε στην ηπιότερη επίδραση του φαρμάκου στο οξειδωτικό περιβάλλον του κυττάρου.<sup>30,34</sup> Άλλοι ερευνητές απέδειξαν ότι οι ανθρακυκλίνες αναστέλλουν τη μεθυλίωση φωσφολιπιδίων της μεμβράνης του σαρκοπλασματικού δικτύου, αναστέλλοντας τη δράση ενζύμων μέσω του μηχανισμού της παραγωγής ελευθέρων ριζών. Η αναστολή αυτών των αντιδράσεων έχει άμεσο αντίκτυπο στην απελευθέρωση ιόντων αβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο.<sup>35</sup>

Τέλος, οι ανθρακυκλίνες προκαλούν μυοκαρδιακή βλάβη και μέσω ενεργοποίησης του μηχανισμού της απόπτωσης, λόγω καταστροφής του DNA του κυττάρου. Η αναστολή της τοποϊσομεράσης-II, που επίσης προκαλείται από τις ανθρακυκλίνες, οδηγεί σε αδυναμία του κυττάρου να διορθώσει αυτές τις βλάβες και έτσι το κύτταρο οδηγείται σε απόπτωση. Επίσης, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και υδροξυλίου, όταν φτάνουν στον πυρήνα, έχει αποδειχθεί ότι επιδρούν άμεσα και βλαπτικά στο DNA.<sup>36</sup> Οι δράσεις αυτές των ανθρακυκλινών ανήκουν στις φαρμακευτικές τους δράσεις και δεν είναι εκλεκτικές στο μυοκάρδιο.<sup>3</sup> Φαίνεται όμως ότι οι ανθρακυκλίνες ενεργοποιούν το μηχανισμό της απόπτωσης ειδικά στο μυοκαρδιακό κύτταρο και με την ενεργοποίηση της οδού του κεραμιδίου. Το κεραμίδιο είναι υποδοχέας της κυτταρικής μεμβράνης, η ενεργοποίηση του οποίου προκαλεί απόπτωση.<sup>37,38</sup> Οι Delpy et al<sup>39</sup> έδειξαν ότι τα μυοκαρδιακά κύτταρα εκφράζουν το συγκεκριμένο υποδοχέα. Επίσης, η χορήγηση δοξορουβικίνης φαίνεται να σχετίζεται με ενεργοποίηση του υποδοχέα και με καθυστερημένη απόπτωση (τουλάχιστον *in vitro* σε καρδιακά κύτταρα ποντικών).

### 3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Η καρδιοτοξικότητα από τις ανθρακυκλίνες μπορεί να διακριθεί στην οξεία αναστρέψιμη μυοκαρδίτιδα, την υποξεία μυοκαρδιοπάθεια και τη χρόνια μυοκαρδιοπάθεια.

Η *οξεία μυοκαρδίτιδα* είναι πολύ σπάνια, μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και με χορήγηση μίας δόσης και είναι αναστρέψιμη. Συμβαίνει συχνότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, μετά από χορήγηση υψηλής δόσης, καθώς και σε χορήγηση δαουνορουβικίνης. Χαρακτηρίζεται από καταστροφή μυϊκών καρδιακών κυττάρων και φλεγμονώδη διήθηση του μυοκαρδίου. Εκδηλώνεται με

ταχυκαρδία, οπισθοστερνικό άλγος, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με εικόνα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αρρυθμίες. Σπάνια μπορεί να προκληθεί αιφνίδιος καρδιακός θάνατος. Η θεραπεία της οξείας μυοκαρδίτιδας από ανθρακυκλίνες είναι υποστηρικτική.<sup>40</sup>

Η *υποξεία μυοκαρδιοπάθεια* εμφανίζεται μέσα στον πρώτο χρόνο από τη χορήγηση της τελευταίας δόσης (συνηθέστερα μετά τον 4ο μήνα). Είναι δόσοεξαρτώμενη (πίν. 1). Οι Von Hoff et al, σε μελέτη σε 5.613 ασθενείς υπό δαουνορουβικίνη<sup>41</sup> και σε 4.018 ασθενείς υπό δοξορουβικίνη,<sup>42</sup> έδειξαν μια μη γραμμική συσχέτιση με τη δόση, έτσι ώστε σε αθροιστικές δόσεις μικρότερες των 500 mg/m<sup>2</sup> η επίπτωση της καρδιοτοξικότητας ήταν 1–3%, ενώ σε μεγαλύτερες δόσεις το ποσοστό αυτό αυξανόταν πολύ. Αντίθετα, άλλοι ερευνητές έδειξαν γραμμική συσχέτιση της δόσης και της έκτασης της μυοκαρδιακής βλάβης, η οποία χαρακτηρίζεται από μερική ή ολική απώλεια των μυοϊνιδίων και καταστροφή των μεμβρανών του σαρκοπλασματικού δικτύου και των μιτοχονδρίων.<sup>43</sup>

Τέλος, η *χρόνια μυοκαρδιοπάθεια* εμφανίζεται μετά από πολλά έτη (μέσος όρος 14 έτη)<sup>44</sup> από τη χορήγηση των φαρμάκων και χαρακτηρίζεται από συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας και αρρυθμίες, που εμφανίζονται σε ασθενείς ασυμπτωματικούς μετά τη θεραπεία. Το 70% περίπου των ασθενών με ιστορικό κακοήθειας σε παιδική ηλικία και χορήγηση ανθρακυκλινών εμφανίζουν ασυμπτωματική συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας,<sup>45</sup> ακόμα και με πολύ μικρές δόσεις ανθρακυκλινών (ακόμα και μικρότερες των 90 mg/m<sup>2</sup>).<sup>46</sup> Η εμφάνιση χρόνιας καρδιοτοξικότητας σχετίζεται με τη συνολική δόση και με τον τρόπο χορήγησης, αφού όταν η συνολική δόση των φαρμάκων είναι μικρότερη των 400 mg/m<sup>2</sup> η καρδιοτοξικότητα είναι σπάνια, ενώ φαίνεται να αυξάνεται σημαντικά όταν η συνολική δόση υπερβαίνει τα 550 mg/m<sup>2</sup> και τα φάρμακα χορηγούνται με τη συνήθη γρήγορη έγχυση (σε 1 έως 2 ώρες). Όταν όμως η χορήγησή τους γίνεται σε 48ωρη ή 96ωρη έγχυση, η εμφάνιση θανατηφόρας μυοκαρδιοπάθειας είναι ασυνήθης.<sup>47</sup> Σε μια μελέτη, στην οποία οι ανθρακυκλίνες χορηγούνταν σε συνεχή έγχυση, ακόμα και σε ασθενείς με διαγνωσμένη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μέσα σε 4 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας μόνο 2 στους 22 ασθενείς κατέληξαν από καρδιακές επιπλοκές.<sup>48</sup>

### 4. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Στην εμφάνιση καρδιοτοξικότητας φαίνεται ότι συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες (πίν. 2). Έτσι, εκτός από τη συνολική δόση και τον τρόπο χορήγησης των αν-

**Πίνακας 2.** Προδιαθεσικοί παράγοντες για ανάπτυξη καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνες.

Ηλικία πάνω από 70 και κάτω από 4 έτη
Γυναικείο φύλο
Συνδυασμένη θεραπεία με άλλα καρδιοτοξικά φάρμακα
Ακτινοθεραπεία στο θώρακα
Υπέρταση
Προϋπάρχουσα καρδιακή νόσος (στεφανιαία νόσος, βαλβιδοπάθεια)
Παθήσεις του ήπατος
Υπερθερμία

θρακυκλινών, επιβαρυντικά δρουν το γυναικείο φύλο,<sup>49</sup> η ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου, ο συνδυασμός των ανθρακυκλινών με άλλα καρδιοτοξικά φάρμακα, όπως η κυκλοφωσφamide σε υψηλές δόσεις,<sup>17</sup> η ακτινομυκίνη, η μιτομυκίνη<sup>1</sup> και τα αντισώματα κατά του HER2 υποδοχέα (Herseptin),<sup>50</sup> προϋπάρχουσα καρδιακή νόσος ή υπέρταση, κλάσμα εξώθησης στα κατώτερα φυσιολογικά όρια κατά την έναρξη της θεραπείας και, τέλος, η ηλικία (μικρότερη των 4 ή μεγαλύτερη των 70 ετών). Η μεγάλη ηλικία δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιοτοξικότητας, αλλά η συνύπαρξη άλλων παραγόντων σε αυτές τις ηλικίες, όπως η στεφανιαία νόσος, η υπέρταση κ.ά., καθιστούν την επιπλοκή αυτή πιο πιθανή.<sup>51</sup>

Τέλος, η αυξημένη τάση του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, όπως κατά την αορτική στένωση, την αρτηριακή υπέρταση, τις διάφορες μυοκαρδιοπάθειες και την ιδιοπαθή υπερτροφική υπαορτική στένωση, φαίνεται να συμμετέχει στην καρδιοτοξικότητα από τις ανθρακυκλίνες. Οι Minamide et al<sup>52</sup> έδειξαν σε κουνέλια, στα οποία χορήγησαν δαουνορουβικίνη, ότι βλάβες συμβατές με απόπτωση και όχι νέκρωση εντοπίζονται κυρίως στα καρδιακά μυϊκά κύτταρα της αριστερής κοιλίας, υπενδοκάρδια και στην περιοχική μετάπτωση του κοιλιακού τοιχώματος στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Επίσης, οι βλάβες στην αριστερή κοιλία γίνονταν πιο έντονες από την κορυφή προς τη βάση. Η δεξιά κοιλία δεν εμφάνιζε σημαντικά ευρήματα. Όταν όμως σε κουνέλια, πριν από τη χορήγηση της ανθρακυκλίνης, τοποθετούσαν δακτύλιο στην πνευμονική αρτηρία, προκαλώντας πνευμονική υπέρταση και αύξηση της τάσης του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας, τότε παρόμοιες αλλοιώσεις διαπιστώνονταν και στη δεξιά κοιλία. Οι ερευνητές θεωρούν ότι η αυξημένη τάση στο τοίχωμα έχει ως αποτέλεσμα τη δραστηριοποίηση της πρωτεϊνικής σύνθεσης από το κύτταρο και αυτός είναι ο λόγος που τα μυοκαρδιακά αυτά κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα στη δράση των ανθρακυκλινών.<sup>52</sup>

## 5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Για την έγκαιρη διάγνωση της καρδιοτοξικότητας από τις ανθρακυκλίνες χρειάζεται η λήψη καλού ιστορικού

και η πλήρης κλινική εξέταση πριν από τη χορήγηση και για αρκετό καιρό μετά το τέλος της θεραπείας. Συμπτώματα και σημεία που πρέπει να αξιολογούνται είναι η εμφάνιση δύσπνοιας κατά την ηρεμία, καλπαστικού ρυθμού (ύπαρξη S3), μόνιμης ταχυκαρδίας, διάτασης σφαγιτίδων, οιδημάτων σφυρών και ηπατομεγαλίας, που όλα είναι σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>53</sup>

Απαραίτητη επίσης είναι και η συνεχής παρακολούθηση του ασθενούς ηλεκτροκαρδιογραφικά. Αν και οι αλλαγές στο ΗΚΓ δεν είναι ειδικές, ανησυχητικά ευρήματα αποτελούν η εμφάνιση κοιλιακών ή υπερκοιλιακών αρρυθμιών (οι οποίες είναι παροδικές),<sup>54</sup> η φλεβοκομβική ταχυκαρδία,<sup>55</sup> η επιπέδωση των επαρμάτων T, η παράταση του διαστήματος QT και η μείωση του ύψους των επαρμάτων R.<sup>56</sup>

Η πλέον αξιόπιστη μέθοδος για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της καρδιοτοξικότητας από τις ανθρακυκλίνες αποτελεί η βιοψία μυοκαρδίου. Απαραίτητη είναι η χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου,<sup>57</sup> καθώς οι βλάβες αρχικά αφορούν ενδοκυττάρους σχηματισμούς, όπως είναι τα μιτοχόνδρια και το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Βιοψία γίνεται με καθετηριασμό της δεξιάς κοιλίας και οι επιπλοκές από τη μέθοδο (καρδιακός επιπωματισμός από ρήξη του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας, περικαρδίτιδα, δυσρρυθμίες, υπόταση και βραδυκαρδία από ερεθισμό του αυτόνομου νευρικού συστήματος, επιμόλυνση της μηριαίας αρτηρίας ή αιμορραγία είναι σπάνιες.<sup>58</sup> Οι διαβαθμίσεις της έκτασης της μυοκαρδιακής βλάβης με τη βοήθεια της βιοψίας φαίνονται στον πίνακα 3.<sup>47</sup>

Η παρακολούθηση των μεταβολών του κλάσματος εξώθησης (ΚΕ) υπερηχογραφικά αποτελεί αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης της καρδιακής λειτουργίας.<sup>59</sup> Έτσι, όταν το ΚΕ παραμένει πάνω από 60% μετά από μια δόση του φαρμάκου, η συνέχιση της χορήγησης είναι ασφαλής. Αντίθετα, ΚΕ μικρότερο του 45% υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση καρδιοτοξικότητας με νέα χορήγηση. Ασθενείς με ενδιάμεσο ΚΕ (45–60%) και συνολική δόση μικρότερη των 400 mg/m<sup>2</sup> χωρίς αλλαγή στο ΚΕ μπορούν να συνεχίσουν τον επόμενο κύκλο. Τέλος, ασθενείς με ενδιάμεσο ΚΕ, που έλαβαν συνολική δόση μεγαλύτερη των 400 mg/m<sup>2</sup> ή εμφάνισαν αλλαγή στο ΚΕ μεγαλύτερη από 15%, πρέπει να συνεχίσουν αγωγή με μη καρδιοτοξικά φάρμακα. Αν αυτό δεν είναι δυνατό, πρέπει να υποβάλλονται σε βιοψία μυοκαρδίου. Βαθμός μεγαλύτερος από 1,5% στη βιοψία (πίν. 3) αποτελεί αντένδειξη για συνέχιση καρδιοτοξικής θεραπείας.<sup>47</sup>

Τέλος, έχουν δοκιμαστεί και άλλες μέθοδοι για την παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς

**Πίνακας 3.** Βαθμός καρδιακής βλάβης με βάση ιστολογικά δεδομένα από βιοψία μυοκαρδίου.

Βαθμός	Αριθμός μυοκαρδιακών κυτάρων αλλαγές ανά πεδίο (μέσος όρος κυτάρων αφού εξεταστούν 6 πεδία)		
	Ύπαρξη κενотоπιών	Εκφύλιση μυοϊνιδίων	Νέκρωση
0,5	<4	0	0
1	4-10	<3	0
1,5	>10	3-5	<2
2	Ποικίλλει	6-8	2-5
3	Ποικίλλει	>8	>5

υπό ανθρακυκλίνες, όπως η υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση του πάχους του οπισθίου τοιχώματος της καρδιάς, το οποίο αποτελεί αξιόπιστο δείκτη για τη μακρόχρονη πορεία των ασθενών,<sup>60</sup> η χρήση ραδιοϊσοτόπων με σκοπό την εκτίμηση του ΚΕ, των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας και της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας,<sup>61</sup> καθώς και η τεχνική ιστικής (μυοκαρδιακής) απεικόνισης με doppler (TDI).<sup>62</sup> Η χρήση αντισωμάτων έναντι της αντιμυοσίνης, σεσημασμένων με <sup>111</sup>In, αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο για τον καθορισμό της έκτασης της βλάβης του μυοκαρδίου, με μεγάλη ευαισθησία αλλά μικρή ειδικότητα.<sup>63</sup>

Τέλος, ραδιοσημασμένο ανάλογο της νορεπινεφρίνης, η μετα-ιωδο-βενζυλ-γουανιδίνη, έχει χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα στην ανίχνευση πρώιμης καρδιακής βλάβης.<sup>64</sup> Η μέθοδος αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι οι ανθρακυκλίνες προκαλούν διαταραχή στην αυτόνομη νεύρωση της καρδιάς, πριν από τη διαταραχή στο κλάσμα εξώθησης.<sup>65</sup>

Άλλες μέθοδοι, όπως η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET),<sup>66</sup> η P-MRI φασματομετρία<sup>67</sup> και η μέτρηση των επιπέδων της τροπονίνης I, τα οποία φαίνεται να αυξάνονται μέσα στην πρώτη εβδομάδα από τη χορήγηση της κάθε δόσης, δεν έχουν δείξει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τα ευρέως χρησιμοποιούμενα μέσα. Συνοπτικά, οι διάφορες μέθοδοι παρακολουθή-

σης της καρδιακής λειτουργίας των ασθενών που λαμβάνουν ανθρακυκλίνες φαίνονται στον πίνακα 4.

## 6. ΠΡΟΛΗΨΗ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Καθώς η καρδιοτοξικότητα από τις ανθρακυκλίνες είναι μια μη αναστρέψιμη διαδικασία, που οδηγεί τελικά στο θάνατο, οι μελέτες έχουν εστιάσει στην πρόληψη. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η πρόληψη βασίζεται στον τρόπο χορήγησης (πίν. 1) και στην εξατομίκευση της δόσης ανά ασθενή, ανάλογα με τους προδιαθεσικούς παράγοντες (πίν. 2).

### 6.1. Ανάλογα ανθρακυκλινών και λιπσοσωμιακές μορφές

Διάφορα ανάλογα ανθρακυκλινών, όπως η καρινομυκίνη, η δετορουβικίνη, η εσορουβικίνη, η μαρσελομυκίνη και η ροδορουβικίνη, έχουν δημιουργηθεί τα τελευταία 30 χρόνια με σκοπό τη μικρότερη καρδιοτοξικότητα.<sup>68</sup> Παρόλα αυτά, οι διάφορες μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν μικρότερη καρδιοτοξικότητα των αναλόγων αυτών σε σχέση με τη δοξορουβικίνη.<sup>69</sup>

Η επιρουβικίνη<sup>70</sup> φαίνεται να εμφανίζει μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της καρδιοτοξικότητας σε σχέση με τη δοξορουβικίνη, όταν αυτή χορηγείται σε συνεχή έγχυση,<sup>71</sup> αλλά εμφανίζει μεγαλύτερη καρδιο-

**Πίνακας 4.** Οι πιο συχνές μέθοδοι παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας (τροποποιημένο από βιβλιογραφική αναφορά 68).

Διαδικασία	Χαρακτηριστικά
Φυσική εξέταση	Όχι ειδικά ευρήματα
Ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές	Όχι ειδικές
Υπερηχογραφικός έλεγχος σε τακτά χρονικά διαστήματα (παρακολούθηση του κλάσματος εξώθησης)	Μεγάλη αξιοπιστία Εύκολα διαθέσιμος Μεγάλη ευαισθησία για νέκρωση
Αγγειογραφία με ραδιοσημασμένα αντισώματα	Μικρή ειδικότητα
Βιοψία μυοκαρδίου	Η μεγαλύτερη αξιοπιστία Όχι εύκολα διαθέσιμη Υψηλού κόστους Επεμβατική μέθοδος με επιπλοκές <0,2%

τοξικότητα όταν η δοξορουβικίνη χορηγείται σε 96ωρη έγκυση.<sup>72</sup> Παρόμοια αποτελέσματα έχουν βρεθεί και με τη μιτοξανδρόνη<sup>73</sup> και την πιραρουβικίνη.<sup>74</sup>

Οι λιποσωμιακές μορφές των ανθρακυκλινών φαίνεται ότι μειώνουν τα επίπεδα των φαρμάκων τα οποία φτάνουν στην καρδιά,<sup>75</sup> διατηρώντας συγχρόνως τη βιοδιαθεσιμότητα αυτών όσον αφορά την αντικαρκινική τους δράση.<sup>76</sup>

## 6.2. Αντιοξειδωτικοί παράγοντες

Καθώς ο κυριότερος μηχανισμός καρδιοτοξικότητας των ανθρακυκλινών, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι η παραγωγή ελευθέρων ριζών, χορηγήθηκαν σε πολλές μελέτες αντιοξειδωτικοί παράγοντες με σκοπό την καρδιοπροστασία.<sup>77</sup> Έτσι, η χορήγηση ουσιών που δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες, όπως η βιταμίνη Ε,<sup>78</sup> η βιταμίνη Α,<sup>79</sup> το ασκορβικό οξύ<sup>80</sup> και η Ν-ακετυλο-κυστεΐνη,<sup>81</sup> έδειξαν σημαντικά αποτελέσματα σε ζώα, αλλά όχι σε ανθρώπους. Επίσης, η χορήγηση ανταγωνιστών ιόντων ασβεστίου, όπως η βεραπαμίλη,<sup>82</sup> συνενζύμου Q, καθώς και β-αδρενεργικών και ισταμινικών αναστολέων, με σκοπό την αναστολή των επιδράσεων διαφόρων αγγειοδραστικών ουσιών, δεν ήταν αποτελεσματική.<sup>61</sup>

Η χορήγηση L-καρνιτίνης, ενός συστατικού γνωστού για τον καρδιοπροστατευτικό του ρόλο, έδειξε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Έτσι, φαίνεται ότι η L-καρνιτίνη μπορεί να μειώσει την απόπτωση των καρδιακών κυττάρων επεμβαίνοντας στη σύνθεση του ενδογενούς, αλλά όχι και του εξωγενούς κεραμιδίου.<sup>83</sup> Επίσης, ενώ μπορεί να περιορίσει την υπεροξειδωση των λιπιδίων των μεμβρανών,<sup>84</sup> δεν παρεμβαίνει στη δράση των ανθρακυκλινών στα καρκινικά κύτταρα.<sup>85</sup>

Η χορήγηση ενός παλιού υπολιπιδαιμικού φαρμάκου, της προβουκόλης, γνωστού για τις ισχυρές αντιοξειδωτικές του ιδιότητες, φαίνεται να σχετίζεται με πολύ καλά αποτελέσματα,<sup>86</sup> χωρίς να επηρεάζει την αντικαρκινική δράση των φαρμάκων.<sup>87</sup> Τα πειράματα αυτά όμως βασίζονται σε ζώα, στα οποία η προβουκόλη χορηγήθηκε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τις ανθρακυκλίνες και μείωσε τα ποσοστά καρδιακής ανεπάρκειας και μυοκαρδιοπάθειας.<sup>88</sup> Παρόλα αυτά, μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν μελέτες σε ανθρώπους.

## 6.3. ICRF-187 (δεξραζοξάνη)

Τα καλύτερα αποτελέσματα μείωσης της καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνες φαίνεται να επιτυγχάνονται μετά από τη χορήγηση δεξραζοξάνης (ICRF-187).<sup>89</sup> Είναι γνωστό ότι οι ανθρακυκλίνες σχηματίζουν, ενδοκυττάρια, μια χηλική ένωση με μόρια σιδήρου, η οποία συμμετέχει στην παραγωγή ελευθέρων ριζών.<sup>21</sup> Γι' αυ-

τόν το λόγο, ουσίες που εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες και δεσμεύουν τον ενδοκυττάριο σίδηρο φαίνεται ότι προστατεύουν το μυοκαρδιακό κύτταρο από τη δράση των ανθρακυκλινών.<sup>90</sup> Η δεξραζοξάνη (ή καρδιοξάνη, ICRE-187) ανήκει στην ομάδα των βισδικετοπιπεραζιδίων.<sup>91</sup> Μέσα στο κύτταρο υδρολύεται, παράγοντας το ADR-925, μόριο (ανάλογο του EDTA)<sup>92</sup> το οποίο δεσμεύει ισχυρά τα ελεύθερα μόρια σιδήρου καθώς και τα μόρια σιδήρου τα συνδεδεμένα με τις ανθρακυκλίνες,<sup>93</sup> μειώνοντας έτσι την παραγωγή ελευθέρων ριζών και δρώντας καρδιοπροστατευτικά, τόσο σε πειραματόζωα,<sup>94,95</sup> όσο και σε ανθρώπους.<sup>96</sup>

Μια επιπλέον δράση που έχει αποδοθεί στο ICRF-187 είναι η αναστολή της τοποϊσομεράσης II.<sup>97,98</sup> Φαίνεται ότι η δράση αυτή του φαρμάκου σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά διαφοροποίησης και απόπτωσης σε λευκαϊμικά κύτταρα<sup>99</sup> και με αναστολή του πολλαπλασιασμού ωοθηκικών καρκινικών κυττάρων σε πειραματόζωα,<sup>100</sup> ενώ, αντίθετα, φαίνεται να μειώνει την απόπτωση των καρδιακών κυττάρων που προκαλείται από τις ανθρακυκλίνες, τουλάχιστον σε ποντικούς.<sup>101</sup>

Άλλες δράσεις του ICRF-187, όπως η επίδραση στη δράση των χολινεστερασών,<sup>102</sup> η επαγωγή της απόπτωσης μέσω κασπασών<sup>103</sup> και η αναστολή της σύνθεσης του DNA,<sup>104</sup> έχουν αναφερθεί και βρίσκονται υπό μελέτη.

Η χορήγηση ICRF-187 έχει δείξει καλά αποτελέσματα και σε διάφορες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο μαστού,<sup>105</sup> οξεία μυελογενή λευκαϊμία<sup>106</sup> και γενικότερα σε ασθενείς που έχουν λάβει ανθρακυκλίνες,<sup>107,108</sup> τόσο ενήλικες,<sup>109</sup> όσο και παιδιά.<sup>110</sup> Σε μια μελέτη, ασθενείς με υποτροπή οξείας μυελογενούς λευκαϊμίας έλαβαν ICRF-187 και συνολική δόση δαυνορουβικίνης 500–850 mg/m<sup>2</sup>. Κανένας από αυτούς δεν εμφάνισε σημεία καρδιοτοξικότητας.<sup>111</sup> Σε άλλη μελέτη φάσης III, 150 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με CAF με ή χωρίς ICRF-187 (1000 mg/m<sup>2</sup> 30 min πριν από τη θεραπεία). Καρδιοτοξικότητα εμφανίστηκε στο 3% των ασθενών που έλαβαν ICRF-187 και στο 27% αυτών που έλαβαν μόνο CAF.<sup>112</sup> Τέλος, οι Wexler et al,<sup>113</sup> σε προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σε παιδιά με συμπαγείς όγκους, έδειξαν ότι τα παιδιά που έλαβαν ICRF-187 εμφάνισαν μικρότερη μείωση του κλάσματος εξώθησης.

Το ICRF-187 πρέπει να χορηγείται σε δόσεις 10:1 μέχρι 20:1 της δόσης της δοξορουβικίνης.<sup>68</sup> Όταν χορηγήθηκε σε μεγαλύτερη αναλογία, προκάλεσε θανατηφόρα μυελοκαταστολή.<sup>114</sup>

Η χορήγηση άλλων φαρμάκων της ίδιας κατηγορίας, όπως η αμιφοστίνη,<sup>115</sup> η λεβραζοξάνη (ICRF-186)<sup>116</sup> και η Antimet,<sup>117</sup> δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές με τη δεξραζοξάνη.

## 7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΘΡΑΚΥΚΛΙΝΩΝ

Η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας από τις ανθρακυκλίνες δεν διαφέρει από αυτή των άλλων μορφών μυοκαρδιοπάθειας. Οι θεραπευτικοί χειρισμοί είναι λίγοι και με φτωχά αποτελέσματα. Η χορήγηση διουρητικών (φουροσεμίδη 20–40 mg/ημέρα) και η στέρση άλατος φαίνεται να έχουν ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ήπιες μορφές. Σε βαρύτερες περιπτώσεις, φάρμακα που μειώνουν το μεταφορτίο, όπως η καπτοπρίλη (6,25–25 mg×2/ημέρα) και η εναλαπρίλη (5–20 mg×2/ημέρα), μπορεί να είναι χρήσιμα. Η χορήγηση διγοξίνης (0,125–0,25 mg/ημέρα) βοηθά στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Σε πολύ σοβαρές μορφές καρδιακής ανεπάρκειας, με συνύπαρξη αρρυθμιών και διάταση της αριστερής κοιλίας, κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής (με στόχο INR ίσο περίπου με 1,5) ή και ασπιρίνης (300 mg/ημέρα). Σε τελικά στάδια καρδιακής ανεπάρκειας ο ασθενής χρήζει, επιπλέον, οξυγονοθεραπείας και αυστηρής κατάκλισης. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου, οι οποίοι θε-

ωρείται ότι έχουν θεραπευτεί από την κακοήθη νόσο τους, πρέπει να συζητείται η δυνατότητα μεταμόσχευσης καρδιάς.<sup>47</sup>

## 8. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Έχει υπολογιστεί ότι το έτος 2000 ένας στους 9.000 νεαρούς ενήλικες είναι άτομο που έχει επιβιώσει από παιδική κακοήθεια. Οι περισσότεροι από τους ανωτέρω ασθενείς έχουν λάβει ανθρακυκλίνες. Η νοσηρότητα των ανθρώπων αυτών καθορίζεται σε σημαντικό βαθμό από τις επιπλοκές που έχουν προκαλέσει στην καρδιά οι ανθρακυκλίνες. Είναι λοιπόν αντιληπτό ότι η καρδιοπροστασία των ασθενών είναι ζωικής σημασίας για την ποιότητα ζωής τους. Οι ασθενείς αυτοί, μάλιστα, οφείλουν να παρακολουθούνται εφόρου ζωής, καθώς η καρδιοτοξικότητα από τις ανθρακυκλίνες μπορεί να εμφανιστεί και μετά από πολλά χρόνια. Τέλος, νέες μέθοδοι είναι απαραίτητο να αναπτυχθούν, ώστε οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων να περιοριστούν και η ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών να βελτιωθεί.

## ABSTRACT

### Cardiotoxicity induced by anthracyclines

A. PAPATHANASIOU,<sup>1</sup> A. CHAIDOS,<sup>2</sup> I. GOUDEVENOS,<sup>1</sup> K. MPOURANTAS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Division, <sup>2</sup>Hematology Unit, Department of Internal Medicine, Ioannina Medical School, Ioannina, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2001, 18(5):514–525*

Anthracyclines which belong to the family of cytostatic antibiotics have been widely and effectively used for the past forty years for both hematologic malignancies and solid tumors. Their major side effect is the induction of cardiotoxicity. The production of free radicals, such as superoxide and hydroxyl radicals, disruption of the sarcoplasmic reticulum which leads to Ca<sup>++</sup> homeostasis disorders, and apoptosis of cardiac cells induced by damage to the DNA are the mechanisms of anthracycline-induced cardiotoxicity. Rarely, anthracycline administration causes acute myocarditis within the first hours after the infusion, but more frequently it causes delayed congestive cardiac failure, even many years after the first administration. The severity of anthracycline-induced cardiotoxicity depends mainly on the cumulative dose, the infusion schedule and the agent used. Elderly patients, children, patients with previous cardiac disease or arterial hypertension and those who have undergone mediastinal radiotherapy (previous or concomitant) are more likely to develop cardiac dysfunction. Clinical examination, estimation of the left ventricular ejection fraction and myocardial biopsy, when necessary, are the parameters most frequently used for monitoring the cardiac status in patients receiving anthracyclines. The use of cardioprotective agents, such as vitamins, has produced contradicting results, whereas administration of ICRF-187 (dexrazoxane) showed better results. Treatment of cardiac failure induced by anthracyclines may include captopril or enalapril, digitalis, beta blockers, diuretics, salt restriction, and even heart transplantation in the case of end-stage of anthracycline associated cardiomyopathy.

**Key words:** Anthracyclines, Cardiac failure, Cardiotoxicity, Dexrazoxane



## Βιβλιογραφία

1. ΦΟΥΝΤΖΗΛΑΣ Γ, ΜΠΑΡΜΠΟΥΝΗΣ Β. *Βασικές Αρχές Θεραπείας Καρκίνου*. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1997
2. DIMARCO A, GALTANI M, OREZZI P. Daoumycin: A new antibiotic of the rhodomycin group. *Nature* 1964, 201:706–707
3. POMMIER Y, CAPRANICO G, ORR A, KOHN KW. Local base sequence preferences for DNA cleavage by mammalian topoisomerase II in the presence of amsacrine or teniposide. *Nucl Acid Res* 1991, 19:5973–5980
4. SINHA BK, KATKI AG, BATIST G, COWAN KH, MYERS CE. Adriamycin-stimulated hydroxyl radical formation in human breast tumor cells. *Biochem Pharmacol* 1987, 36:793–796
5. IWAMOTO Y, HANSEN IL, PORTER TH, FOLKERS K. Inhibition of coenzyme Q10-enzymes, succinoxidase and NADH-oxidase, by adriamycin and other quinones having antitumor activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1974, 58:633–638
6. ROSEN GM, HALPERN HJ. Spin trapping biologically generated free radicals: correlating formation with cellular injury. *Methods Enzymol* 1990, 18:611–621
7. WIL M, JACQUILLANT CL, GEMON-AUCLERC MT. Acute granulocytic leukemia. Treatment of the disease. *Arch Intern Med* 1976, 136:1389–1396
8. LOWENBERG B, DOWNING JR, BURNETT A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999, 341:1051–1060
9. REID JM, PENDERGRASS TW, KRAILO MD, HAMMAMOND GD, AMES MM. Plasma pharmacokinetics and cerebrospinal fluid concentrations of idarubicin and idarubicinol in pediatric leukemia patients. A children's study group report. *Cancer Res* 1990, 50:6525–6528
10. BATAILLE R, HAROUSSEAU J-L. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997, 336:1657–1663
11. URBA WJ, LONGO DL. Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1992, 326:678–687
12. PAVLOVSKY S, SANTARELLI MT, ERAZO A, DIAZ MAQUEO JC, SOMOZA N, LLUESMA GONALONS M ET AL. Results of a randomized study of previously untreated intermediate and high grade lymphoma using CHOP versus CNOP. *Ann Oncol* 1992, 3:205–209
13. HORTOBAGYI GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998, 339:974–984
14. HORTOBAGYI GN. Developments in chemotherapy of breast cancer. *Cancer* 2000, 83(Suppl):3073–3079
15. PACINI P, RINALDINI M, ALGERI R, GUARNERI A, TUCCI E, BARSANTI G ET AL. FEC versus EM with or without lomidamine as first line treatment for advanced breast cancer. A multicentric randomized study. Final results. *Eur J Cancer* 2000, 36:170–176
16. ANTMAN K, YUAN CHANG. Kaposi's sarcoma. Review. *N Engl J Med* 2000, 342:1027–1038
17. FEENSTRA J, GROBBEE DE, REMME WJ, STRICKER BH. Drug-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999, 33:1152–1162
18. SINGAL PK, DEALLY CMR, WEINBERG LE. Subcellular effects of adriamycin in the heart: a concise review. *J Mol Cell Cardiol* 1987, 19:817–828
19. SINGAL PK, ILISKOVIC N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998, 339:900–905
20. GOORMAGHTIGH E, HUART P, PRAET M, BRASSEUR R, RUYSSCHAERT JM. Structure of the adriamycin-cardiolipin complex. Role in mitochondrial toxicity. *Biophys Chem* 1990, 35:247–257
21. HORENSTEIN MS, VANDER HEIDE RS, L'ECUYER TJ. Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention. *Mol Genet Metab* 2000, 71:436–444
22. OLSON R, MUSHLIN P. Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J* 1990, 4:3076–3086
23. GILLE L, NOHL H. Analyses of the molecular mechanism of adriamycin-induced cardiotoxicity. *Free Radic Biol Med* 1997, 23:775–782
24. VILLANI F, GALIMBERTI M, ZUNINO F, MONTI E, ROZZA A, LANZA E ET AL. Prevention of doxorubicin-induced cardiomyopathy by reduced glutathione. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991, 28:365–369
25. ERUKOVA VY, KRY LOVA OO, ANTONENKO YN, MELIC-NUBAROV NS. Effect of ethylene oxide and propylene oxide block copolymers on the permeability of bilayer lipid membranes to small solutes including doxorubicin. *Biochim Biophys Acta* 2000, 1468:73–86
26. DEATLEY SM, AKSENOV MY, AKSENOVA MV, JORDAN B, CARNEY JM, BUTTERFIELD DA. Adriamycin-induced changes of creatine kinase activity *in vivo* and in cardiomyocyte culture. *Toxicology* 1999, 134:51–62
27. KANG Y, CHEN Y, YU A. Overexpression of metallothionein in the heart of transgenic mice suppresses doxorubicin cardiotoxicity. *J Clin Invest* 1997, 100:1501–1506
28. HE N, SINGAL S, SRIVASTAVA S. Transfection of 4-hydroxynonenal metabolizing glutathione S-transferase isozyme, mouse GSTA4-4, confers doxorubicin resistance to chinese hamster ovary cells. *Arch Biochem Biophys* 1996, 333:214–220
29. REVIS NW, MARUSIC N. Glutathione peroxidase activity and selenium concentrations in the hearts of doxorubicin treated rabbits. *J Mol Cell Cardiol* 1978, 10:945–951
30. OLSON RD, LI X, PALADE P, SHADLE SE, MUSHLIN PS, GAMBLIEL HA ET AL. Sarcoplasmic reticulum calcium release is stimulated and inhibited by daunorubicin and daunorubicinol. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000, 169:168–176
31. ABRAMSON JJ, SALAMA G. Sulfhydryl oxidation and calcium release from sarcoplasmic reticulum. *Mol Cell Biochem* 1988, 82:81–84
32. STOYANOVSKY DA, SALAMA G, KAGAN VE. Ascorbate/iron activates calcium release channels of skeletal sarcoplasmic reticulum vesicles reconstituted in lipid bilayers. *Arch Biochem Biophys* 1994, 308:214–221
33. FENG W, LIU G, XIA R, ABRAMSON JJ, PESSAH IN. Site selective modification of hyperreactive cysteines of ryanodine receptor complex by quinones. *Mol Pharmacol* 1999, 55:821–831
34. SHADLE SE, BAMMEL BP, CUSACK BJ, KNIGHTON RA, OLSON SJ, MUSHLIN PS ET AL. Daunorubicin cardiotoxicity. Evidence for the importance of the quinone moiety in a free-radical-independent mechanism. *Biochem Pharmacol* 2000, 60:1435–1444
35. ILISKOVIC N, PANAGIA V, SLEZAK J, KUMAR D, LI T, SINGAL PK. Adriamycin depresses *in vivo* and *in vitro* phosphatidylethanolamine N-methylation in rat heart sarcolemma. *Mol Cell Biochem* 1997, 176:235–240
36. MONTI E, PROSPERI E, SUPINO R, BOTTIROLI G. Free radical-dependent DNA lesions are involved in the delayed cardiotoxicity induced by adriamycin in the rat. *Anticancer Res* 1995, 15:193–197

37. PENA LA, FUKUS Z, KOLESNICK R. Stress-induced apoptosis and the sphingomyelin pathway. *Biochem Pharmacol* 1997, 53:615–621
38. SMYTH MJ, OBEID LM, HANNUM YA. Ceramide: a novel lipid mediator of apoptosis. *Adv Pharmacol* 1997, 41:133–154
39. DELPY E, HATEM S, ANDRIEU N, DE VAUMAS C, HENAFE M, RÜCKER-MARTIN C ET AL. Doxorubicin induces slow ceramide accumulation and late apoptosis in cultured adult rat ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 1999, 43:398–407
40. BRISTOW MR, THOMPSON PD, MARTIN RP, MASON JW, BILLINGHAM ME, HARRISON DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978, 65:823–832
41. VON HOFF DD, ROZENEWEIG M, LAYARD M. Daunorubicin-induced cardiotoxicity in children and adults. *Am J Med* 1977, 62:200–208
42. VON HOFF DD, LAYARD M, BASA P. Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979, 91:701–717
43. BRISTOW MR. Pathophysiologic basis for cardiac monitoring in patients receiving anthracyclines. In: Crooke ST, Reich SD (eds) *Anthracyclines: Current status and new developments*. Academic Press, 1980:225–270
44. STEINHERZ LJ, STEINHERZ PG, TAN C. Cardiac failure and dysrhythmias 6–19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients. *Med Pediatr Oncol* 1995, 24:352–361
45. LIPSHULTZ SE, COLAN SD, GELBER RD, PEREZ-ATAYDE AR, SALLAN SE, SANDERS SP. Late cardiac effects of doxorubicin in childhood lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1991, 324:808–815
46. SORENSEN K, LEVITT G, BULL C, CHESSELLS J, SULLIVAN I. Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukemia: issues of early survival versus late cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 1997, 15:61–68
47. EWER MS, BENJAMIN RS. Complications of cancer and its treatment. In: Holland JF, Bast RC Jr, Frei E III, Kufe DW, Weichselbaum RR (eds) *Cancer Medicine*. 4th ed. Williams & Wilkins, 1997:3204–3215
48. BENJAMIN R, CHAWLA S. Continuous-infusion adriamycin. In: Rosenmanrotman C (ed) *Clinical applications of continuous infusion chemotherapy and concomitant radiation therapy*. New York, Plenum, 1986:19–25
49. 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. *N Engl J Med* 1995, 332:1738–1743
50. McNEIL C. Herceptin raise its sights beyond advances breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90:882–883
51. ETTINGHAUSEN SE, BONOW RO, PALMERI ST, SEIPP CA, STEINBERG SM, WHITE DE ET AL. Prospective study of cardiomyopathy induced by adjuvant doxorubicin therapy in patients with soft-tissue sarcomas. *Arch Surg* 1986, 121:1445–1451
52. MINAMIDE S, KANEZAWA N, SUZUKI T. Pathogenesis of cardiomyopathy caused by anthracycline antibiotics: effect of pulmonary stenosis on the development of cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 1998, 7:215–222
53. LEFTAK EA, PITHA J, ROSENHEIM S, GOTTLIEB JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973, 32:302–314
54. PRAGA C, BERETTA G, VIGO PL, LENZA GR, POLLINI C, BONADONNA G ET AL. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1,273 patients. *Cancer Treat Rep* 1979, 63:827–834
55. BRISTOW MR, BILLINGHAM ME, MASON JW, DANIELS JR. Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1978, 62:873–879
56. GILLADOGA AC, MANUEL C, TAN CT, WOLLNER N, STENBERG SS, MURPHY ML. The cardiotoxicity of adriamycin and daunomycin in children. *Cancer* 1976, 37(Suppl):1070–1078
57. MACKAY B, EWER M, CARRASCO C, BEJAMIN R. Assessment of anthracyclines cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *Ultrastruct Pathol* 1994, 18:203–211
58. EWER M, CARRASCO C, MACKAY B, ALI M, BENJAMIN R. Cardiac biopsy procedures in a cancer center. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991, 10:336
59. GANZ WI, SRIDHAR KS, GANZ SS, GONZALEZ R, CHAKKO S, SERAFINI A. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology* 1996, 53:461–470
60. BU'LOCK FA, MARTIN RP, OAKHILL A, MOTT MG. Early identification of anthracycline cardiomyopathy: possibilities and implications. *Arch Dis Child* 1996, 75:1416–1422
61. STEINHERZ LJ, WEXLER LH. The prevention of anthracycline cardiopathy. *Progr Pediatr Cardiol* 1998, 8:97–108
62. KAPUSTA L, THIJSSSEN J, GROOT-LOONEN J, MULDER J, DANIELS O. Tissue doppler imaging in detection of myocardial dysfunction in survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol* 2000, 26:1099–1108
63. JAID D, ZARET BL. Antimyosin cardiac imaging: will it play a role in the detection of doxorubicin cardiotoxicity? *J Nucl Med* 1990, 31:1970–1974
64. SISSON JC, WIELAND DM, SHERMAN P, MANGNER TJ, TOBES MC, JACQUES S. Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. *J Nucl Med* 1987, 28:1620–1624
65. TAKANO H, OZAWA H, KOBAYASHI I, HAMAOKA S, NAKAJIMA A, NAKAMURA T ET AL. Atrophic nerve fibers in regions of reduced MIBG uptake in doxorubicin cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1995, 36:2060–2061
66. GARDNER SF, LAZARUS HM, BEDNARCZYK EM, GREGER RJ, MIRALDI FD, LEISURE G ET AL. High-dose cyclophosphamide-induced myocardial damage during BMT: assessment by positron emission tomography. *Bone Marrow Transplant* 1993, 12:139–144
67. THOMPSON RT, MARSH GD, BUTLAND T, SPRAGUE C, SANFORD SE, PEEMOELLER H ET AL. An *in vivo* animal model to study chronic adriamycin cardiotoxicity: a F-31-nuclear magnetic resonance spectroscopy investigation. *In Vivo* 1991, 5:13–16
68. SINGAL PK, ILISKOVIC N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998, 339:900–905
69. WEISS RB. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin Oncol* 1992, 19:670–686
70. ROBERT J. Epirubicin. Clinical pharmacology and dose-effect relationship. *Drugs* 1993, 45(Suppl 2):20–30
71. JAIN K, CASPER E, GELLER N, HAKES T, KAUFMAN R, CURRIE V ET AL. Prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1985, 3:818–826
72. CHAWLA S, BENJAMIN R, HORTOBAGYI G, AJANI J, BODEY G. Decreased cardiotoxicity of 96 hour continuous infusion adriamycin compared with epirubicin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986, 5:44
73. ALLEGRA J, WOODCOCK T, WOOLF S, HEDERSON I, BRYAN S, REISMAN A ET AL. A randomized trial comparing mitoxantrone and doxo-

- rubicin in patients with stage IV breast cancer. *Invest New Drugs* 1985, 3:153-161
74. BENJAMIN R, FENOGLIO C, HORTOBAGYI G, EWER M, MACKAY B, CARASCO C ET AL. Cardiotoxicity of pirarubicin. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1990, 31:178
  75. WORKING PK, SULLIVAN T, YARRINGTON J. Reduction of the cardiotoxicity of doxorubicin in rabbits and dogs by encapsulation in long-circulating, pegylated liposomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1999, 289:1128-1133
  76. LEFTAK EA, PITHA J, ROSENHEIM S, GOTTLIEB JA. A clinicopathological analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973, 32:302-314
  77. DEATLEY SM, AKSENOV MY, AKSENOVA MV, HARRIS B, HADLEY R, COLE HP ET AL. Antioxidants protect against reactive oxygen species associated with adriamycin-treated cardiomyocytes. *Cancer Lett* 1999, 136:41-46
  78. SONNEVEID P. Effect of  $\alpha$ -tocopherol on the cardiotoxicity of adriamycin in the rat. *Cancer Treat Rep* 1978, 62:1033-1036
  79. CIACCIO M, TESORIERE L, PINTAUDI AM, RE R, VALLESI-CARDILLO S, BONGIORNO A ET AL. Vitamin A preserves the cytotoxic activity of adriamycin while counteracting its peroxidative effects in human leukemic cells *in vitro*. *Biochem Mol Biol Int* 1994, 34:329-335
  80. SHIMPO K, NAGATSU T, YAMADA K, SATO T, NIIMI H, SHAMOTO M ET AL. Ascorbic acid and adriamycin toxicity. *Am J Clin Nutr* 1991, 54:S1298-S1301
  81. VILLANI F, GALIMBERTI M, MONTI E, PICCININI F, LANZA E, ROZZA A ET AL. Effect of glutathione and N-acetylcysteine on *in vitro* and *in vivo* cardiac toxicity of doxorubicin. *Free Radic Res Commun* 1990, 11:145-151
  82. ESTEVEZ MD, WOLF A, SCHRAMM U. Effect of PSC 833, verapamil and amiodarone on adriamycin toxicity in cultured rat cardiomyocytes. *Toxicol Vitro* 2000, 14:17-23
  83. ANDRIEU-ABADIE N, JAFFREZOU JP, HATEM S, LAURENT G, LEVADE T, MERCAIDER JJ. L-carnitine prevents doxorubicin-induced apoptosis of cardiac myocytes: role of inhibition of ceramide generation. *FASEB J* 1999, 13:1501-1510
  84. LUO X, REICHERTZER B, TRINES J, BENSON LN, LEHOTAY DC. L-carnitine attenuates doxorubicin-induced lipid peroxidation in rats. *Free Radic Biol Med* 1999, 26:1158-1165
  85. SAYED-ALMED MM, SHAARAWY S, SHOUMAN SA, OSMAN AM. Reversal of doxorubicin-induced cardiac metabolic damage by L-carnitine. *Pharmacol Res* 1999, 39:289-295
  86. SINGAL PK, SIVESKI-ILISKOVIC N, HILL M, THOMAS TP, LI T. Combination therapy with probucol prevents adriamycin-induced cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1995, 27:1055-1063
  87. SIVESKI-ILISKOVIC N, HILL M, CHOW DA, SINGAL PK. Probuco protects against adriamycin cardiomyopathy without interfering with its antitumor effect. *Circulation* 1995, 91:10-15
  88. ILISKOVIC N, SINGAL PK. Lipid lowering: an important factor in preventing adriamycin-induced heart failure. *Am J Pathol* 1997, 150:727-734
  89. HELLMAN K. Overview and historical development of dexrazoxane. *Semin Oncol* 1998, 25:48-54
  90. KWOK JC, RICHARDSON DR. The cardioprotective effect of the iron chelator dexrazoxane (ICRF-187) on anthracycline-mediated cardiotoxicity. *Redox Rep* 2000, 5:317-324
  91. HOCHSTER HS. Clinical pharmacology of dexrazoxane. *Semin Oncol* 1998, 25:37-42
  92. HASINOFF BB. Chemistry of dexrazoxane and analogues. *Semin Oncol* 1998, 25:3-9
  93. HASINOFF BB, TRAN KT. The displacement of iron (III) from its complexes with the anticancer drugs piroxantrone and losoxantrone by the hydrolyzed form of the cardioprotective agent dexrazoxane. *J Inorg Biochem* 1999, 77:257-259
  94. SEIFERT CF, NESSER ME, THOMPSON DF. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother* 1994, 28:1063-1072
  95. HASINOFF BB, AOYOAMA RG. Relative plasma levels of the cardioprotective drug dexrazoxane and its two active ring-opened metabolites in the rat. *Drug Metab Dispos* 1999, 27:265-268
  96. LOPEZ M. Dexrazoxane. Current status and perspectives of cardiotoxicity of chemotherapy. *Clin Ther* 1999, 150:37-49
  97. SYNOLD TW, TETEF ML, DOROSHOW JH. Antineoplastic activity of continuous exposure to dexrazoxane: potential new role as a novel topoisomerase II inhibitor. *Semin Oncol* 1998, 25:93-99
  98. WEISS G, LOYEVSKY M, GORDEUK VR. Dexrazoxane (ICRF-187). *Gen Pharmacol* 1999, 32:155-158
  99. HASINOFF BB, ABRAM ME, BARNABE N, KHELIFA T, ALLAN WP, YALOWICH JC. The catalytic DNA topoisomerase II inhibitor dexrazoxane (ICRF-187) induces differentiation and apoptosis in human leukemia K562 cells. *Mol Pharmacol* 2001, 59:453-461
  100. HASINOFF BB, ABRAM ME, CHEE GL, HUEBNER E, BYARD EH, BARNABE N ET AL. The catalytic DNA topoisomerase II inhibitor dexrazoxane (ICRF-187) induces endopolyploidy in chinese hamster ovary cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2000, 295:474-483
  101. SAWYER DB, FUKAZAWA R, ARSTALL MA, KELLY RA. Daunorubicin-induced apoptosis in rat cardiac myocytes is inhibited by dexrazoxane. *Circ Res* 1999, 84:257-265
  102. GERSL V, BAJGAR J, HRDINA R, MAZUROVA Y, CERMAN J, SUBA P. Cholinesterases in dexrazoxane-treated daunorubicin cardiomyopathy in rabbits. *Gen Physiol Biophys* 1999, 18:2004-2006
  103. KHELIFA T, BECK WT. Induction of apoptosis by dexrazoxane (ICRF-187) through caspases in the absence of C-Jun expression and C-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase 1 (JNK1) activation in VM-26-resistant CEM cells. *Biochem Pharmacol* 1999, 58:1247-1257
  104. HASINOFF BB, CHEE GL, THAMPATTY P, ALLAN WP, YALOWICH JC. The cardioprotective and DNA topoisomerase II inhibitory agent dexrazoxane (ICRF-187) antagonizes camptothecin-mediated growth inhibition of chinese hamster ovary cells by inhibition of DNA synthesis. *Anticancer Drugs* 1999, 10:47-54
  105. SPANANO JA, SPEYER J, GRADISHAR WJ, LIEBES L, SRIDHARA R, MENDOZA S ET AL. Phase I trial of escalating doses of praxitel plus doxorubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1999, 17:880-886
  106. WOODLOCK TJ, LIFTON R, DISALLE M. Coincident acute myelogenous leukemia and ischemic heart disease: Use of the cardioprotectant dexrazoxane during induction chemotherapy. *Am J Hematol* 1998, 59:246-248
  107. WISEMAN LR, SPENCER CM. Dexrazoxane. A review of its use as a cardioprotective agent in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Drugs* 1998, 56:385-403
  108. LOPEZ M, VICI P. European trials with dexrazoxane in amelioration of doxorubicin and epirubicin-induced cardiotoxicity. *Semin Oncol* 1998, 25:55-60
  109. SWAIN SM. Adult multicenter trials using dexrazoxane to protect against cardiac toxicity. *Semin Oncol* 1998, 25:43-47

110. WEXLER LH. Ameliorating anthracycline cardiotoxicity in children with cancer: clinical trials with dexrazoxane. *Semin Oncol* 1998, 25:86–92
111. LEMEZ P, MARESOVA J. Efficacy of dexrazoxane as a cardioprotective agent in patients receiving mitoxantrone and daunorubicin based chemotherapy. *Semin Oncol* 1998, 25:61–65
112. SPEYER JL, GREEN MD, ZELENIUCH-JACQUOTTE A, WERNZ JC, REY M, SANGER J ET AL. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992, 10: 117–127
113. WEXLER LH, ANDRICH MP, VENZON D, BERG SL, WEAVER-McCLURE L, CHEN CC ET AL. A randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187, in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol* 1996, 14:362–372
114. WILLIAMS GA, JOHNSON JR, BURKE G. FDA Oncology Drugs Advisory Committee review of Zinecard (dexrazoxane, ICRF-187). Rockville, Md, Center for Drug Evaluation and Research, 1992: 1–13
115. HEMAN EH, ZHANG J, CHADWICK DP, FERRANS VJ. Comparison of the protective effects of amifostine and dexrazoxane against the toxicity of doxorubicin in spontaneously hypertensive rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000, 45:329–334
116. HASINOFF BB, AOYAMA RG. Stereoselective metabolism of dexrazoxane (ICRF-187) and levrazoxane (ICRF-186). *Chirality* 1999, 11:286–290
117. KVETINA J, GROSSMANN V, SVOBODA Z, SAFAROVA M. Preclinical comparison of Bis-diketopiperazine-propane (dexrazoxane) and Bis-diketopiperazine-ethane (antimet) on the adriamycin-cardiotoxic effect. *Neoplasma* 1997, 44:97–99

Corresponding author:

A. Papathanasiou, 15–17 Lampridi street, GR-453 32 Ioannina, Greece

