

Nieodwracalne uszkodzenie serca często prowadzi do śmierci lub trwałego kalectwa. Kardiotoxyczność może być następstwem chemioterapii. Cytostatyki kardiotoxyczne to przede wszystkim leki z grupy antracyklin. Różnego stopnia uszkodzenie mięśnia sercowego występuje po zastosowaniu wszystkich obecnie dostępnych klinicznie antracyklin, a więc: doksorubicyny, daunorubicyny, epirubicyny, esorubicyny, akлару-bicyny, idarubicyny i pochodnej antracyklin – mitoksantronu. Wśród czynników ryzyka rozwoju kardiomiopatii poantracyklinowej wymienia się: całkowitą dawkę kumulacyjną, wiek (powyżej 65 lat lub poniżej 4 lat), poprzedzające chemioterapię z użyciem antracyklin (lub równoczesne) napromienianie śródpiersia >20 Gy, uprzednie leczenie antracyklinami, obecne choroby serca (zastawkowe, pochodzenia niedokrwienne, dotyczące mięśnia), nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, choroby wątroby oraz równoczesne stosowanie cyklofosfamidu. W związku z tym, należy zadać sobie dwa zasadnicze pytania: 1) jaki jest podstawowy mechanizm kardiotoxyczności antracyklin? 2) czy istnieją pewne sposoby, pozwalające wyeliminować niebezpieczeństwo rozwoju tego powikłania? Pomimo intensywnie prowadzonych badań naukowych i sporej liczby obserwacji klinicznych, jak do tej pory trudno udzielić na te pytania jednoznacznej i precyzyjnej odpowiedzi. Niezależnie od tego, przez ostatnie 30 lat, powstało szereg spektakularnych teorii próbujących wyjaśnić mechanizmy kardiotoxyczności antracyklin, a co za tym idzie zaczęto promować w praktyce klinicznej leki, które miałyby za zadanie chronić serce przed zgubnym wpływem antracyklin. Kierując się zasadą, że wiedza medyczna powinna opierać się na podstawach naukowych, autorzy obecnej pracy starali się wyłowić fakty związane z kardiotoxycznością antracyklin oraz sposobami jej zapobiegania i przeciwstawić je niektórym niepotwierdzonym opiniom (mitom) panującym w środowisku medycznym.

Słowa kluczowe: kardiotoxyczność, antracykliny, kardioprotekcja, dek-srazoksan.

# Kardiotoxyczność antracyklin i kardioprotekcja. Fakty i mity

## *Cardiotoxicity of anthracyclines and cardioprotection. Facts and myths*

Andrzej Deptała, Joanna Omyła-Staszewska, Marzanna Staszewska-Skurczyńska

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna w Warszawie

### WSTĘP

Antybiotyki z grupy antracyklin, ze względu na swoją aktywność przeciwnowotworową i szeroki zakres działania, należą do jednych z najczęściej stosowanych chemioterapeutyków w onkologii. Toksyczne działanie na mięsień sercowy tej grupy leków jest podstawowym czynnikiem, ograniczającym pełne wykorzystanie antracyklin w terapii przeciwnowotworowej.

Kardiotoxyczność występuje po zastosowaniu wszystkich obecnie dostępnych klinicznie antracyklin, a więc: doksorubicyny, daunorubicyny, epirubicyny, esorubicyny, akлару-bicyny, idarubicyny i pochodnej antracyklin – mitoksantronu [1]. Wśród czynników ryzyka rozwoju kardiomiopatii poantracyklinowej wymienia się: całkowitą dawkę kumulacyjną, wiek (powyżej 65 lat i poniżej 4 lat), poprzedzające chemioterapię (lub równoczesne) napromienianie śródpiersia >20 Gy, uprzednie leczenie antracyklinami, obecne choroby serca (zastawkowe, pochodzenia niedokrwienne, dotyczące mięśnia), nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, choroby wątroby oraz równoczesne stosowanie cyklofosfamidu [2–4]. Według oceny większości autorów możliwość trwałego uszkodzenia serca wzrasta gwałtownie po przekroczeniu sumarycznej dawki antracyklin:

doksorubicyny – 550 mg/m<sup>2</sup> (450 mg/m<sup>2</sup> w przypadkach z radioterapią lub ze współistnieniem innych czynników ryzyka), daunorubicyny – 600 mg/m<sup>2</sup>, epirubicyny – 1 000 mg/m<sup>2</sup>, esorubicyny – 1 900 mg/m<sup>2</sup>, akлару-bicyny – 2–3 000 mg/m<sup>2</sup> i mitoksantronu – 160 mg/m<sup>2</sup> [1, 4, 5].

Już od wczesnych lat 70., kiedy po raz pierwszy doniesiono o uszkodzeniu mięśnia sercowego przez antracykliny [6, 7], trwają próby wyjaśnienia mechanizmów kardiotoxyczności tych leków; poszukuje się też skutecznych sposobów zapobiegania temu powikłaniu. Pomimo intensywnie prowadzonych badań naukowych i sporej liczby obserwacji klinicznych, jak do tej pory trudno jest udzielić jednoznacznej i precyzyjnej odpowiedzi na 2 zasadnicze pytania:

- ▶ jaki jest podstawowy mechanizm kardiotoxyczności antracyklin,
- ▶ czy są sposoby, za pomocą których można by skutecznie ochronić serce przed toksycznością antracyklin?

Kierując się zasadą, że wiedza medyczna powinna opierać się na podstawach naukowych, autorzy obecnej pracy starali się odpowiedzieć na te pytania, powołując się na fakty i przeciwstawiając je pewnym mitom panującym w środowisku medycznym.

*Irreversible cardiac toxicity often leads to death or permanent disability. Chemotherapy can cause heart damage. Anthracyclines, which belong to the most effective „broad spectrum” anticancer agents can induce cardiotoxicity. Distinct forms of myocardial injury occur quite frequently after the use of all clinically available anthracyclines, such as doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, esorubicin, aclarubicin, idarubicin, and the anthracycline-derivative mitoxantrone. Several risk factors of anthracycline-induced cardiomyopathy have been identified during the last two decades; they are the following: total cumulative dose, age (over 65 or under 4 years), mediastinal radiotherapy >20 Gy prior to anthracycline-based chemotherapy (or concurrent), previous use of anthracycline-containing regimens, pre-existing cardiac disease (valvular, ischemic, myocardial), hypertension, diabetes, liver diseases, and parallel cyclophosphamide exposure. Regarding these observations, two questions arise, i.e. (1) what is the exact mechanism of the anthracycline-induced cardiotoxicity? (2) are there any proven methods eliminating the risk of developing such adverse effects? Despite intensive research work and many clinical observations, to date it is still difficult to answer precisely those questions. Besides, during the last 30 years numerous spectacular theories about anthracycline-induced cardiotoxicity have been created, thus plenty of chemical compounds have been promoted for cardioprotection. Following evidence-based medicine, we have been trying to pick up all the facts on anthracycline-induced cardiotoxicity and cardioprotection, and to contrast these facts with some myths that still exist in the medical environment.*

*Key words: cardiotoxicity, anthracyclines, cardioprotection, dexrazoxane.*

## FAKTY

### Kardiotoksyczność

Mechanizm uszkodzenia serca przez antracykliny jest odmienny od mechanizmu ich działania przeciwnowotworowego [8, 9]. O ile działanie przeciwnowotworowe antracyklin jest spowodowane przede wszystkim wiązaniem się tych leków z DNA i uszkodzeniem kwasów nukleinowych, to kardiotoksyczność jest konsekwencją zaburzenia funkcji i struktury mitochondriów [9].

Wewnętrzna błona mitochondrialna stanowi swojego rodzaju *pułapkę* dla antracyklin, ponieważ zawiera duże ilości kardiolipiny, do której z wysokim powinowactwem przyłączają się te leki. To połączenie zmienia funkcję wielu enzymów, zwłaszcza oksydazy cytochromu c i powoduje zaburzenia transportu elektronów w łańcuchu oddechowym, prowadząc w rezultacie do wyczerpania zapasów ATP i fosfokreatyny, a co za tym idzie – zmniejszenia kurczliwości mięśnia sercowego [9, 10]. Kompleks doksorubicyna-kardiolipina przyspiesza także redukcję tlenu cząsteczkowego do  $O_2^-$ , co indukuje wytwarzanie wolnych rodników hydroksylowych i nadtlenu wodoru, powodując dalsze uszkodzenie błon komórkowych, a w konsekwencji również DNA [10].

Jednocześnie uruchamiana jest droga enzymatycznego wytwarzania wolnych rodników i nadtlenu wodoru. Składniki mitochondrialnych kompleksów enzymatycznych, jakimi są dehydrogenazy NADH i dehydrogenazy flawoproteinowe, uczestniczą w redukcji pierścienia antrachinonowego (zawierają go wszystkie antracykliny), co powoduje powstanie rodnika nadtlenuwodoru ( $O_2^-$ ), a dalszym ciągu wolnego rodnika hydroksylowego  $OH^-$  [11–13]. Te reakcje enzymatyczne wymagają obecności jonów żelaza, które łączą się z białkiem flawoprotein i z cytochromem b.

Trzeci sposób generowania wolnych rodników, wymagający także obecności jonów żelaza, to droga

nieenzymatyczna. Antracykliny bowiem należą do związków o dużym powinowactwie do żelaza. Powstanie kompleksu między żelazem i doksorubicyną prowadzi do powstawania reaktywnych rodników poprzez przekształcenie  $H_2O_2$  do rodnika hydroksylowego. Kompleks doksorubicyna-żelazo katalizuje reakcję transportu elektronu z glutationu na cząsteczkę tlenu. Wykazano ponadto, że kompleks doksorubicyna-żelazo może inicjować peroksydację lipidów bez udziału rodników hydroksylowych [14]. Peroksydacja lipidów, powstająca pod wpływem wolnych rodników, może doprowadzić do zmian strukturalnych i właściwości transportujących błon komórkowych oraz wpływa na aktywność enzymów błonowych [9, 14].

Interakcja antracyklin z błoną mitochondrium oraz wytwarzanie w nadmiarze wolnych rodników (na drodze enzymatycznej i nieenzymatycznej), które mogą uszkadzać białka i kwasy nukleinowe, potęguje zmiany zachodzące w mitochondriach. Zmiany te doprowadzają do uwolnienia z przestrzeni międzibłonowej cytochromu c, białka AIF (AIF – *apoptosis inducing factor*) i wewnątrzmitochondrialnych kaspaz. Końcowym efektem tych wszystkich przemian jest apoptoza kardiomiocytów lub inaczej mówiąc – śmierć tych komórek indukowana podaniem antracyklin [9, 15].

Niewydolne fizjologiczne mechanizmy usuwania wolnych rodników tlenowych i nadtlenu (kardiomiocyty charakteryzują się niską zawartością katalazy i dysmutazy ponadtlenukowej) [4, 16] oraz szybkie zmniejszenie (pod wpływem przemian indukowanych przez antracykliny) aktywności peroksydazy glutationowej [4, 17] sprawiają, że mięsień sercowy jest wybiórczo wrażliwy na toksyczne działanie wolnych rodników tlenowych generowanych podaniem antracyklin [3, 11].

### Kardioprotekcja

Jednym z powszechnie akceptowanych, tradycyjnych sposobów za-

pobiegania uszkodzeniu mięśnia sercowego jest stosowanie antracyklin w dawce nieprzekraczającej sumarycznej dla danego leku oraz przerwanie terapii antracyklinami w przypadku stwierdzenia niekorzystnych zmian w EKG i w angiokardiografii radioizotopowej (MUGA) lub w echokardiografii.

Zaleca się także stosowanie epirubicyny zamiast dokсорubicyny, zwłaszcza u dzieci. Epirubicyna wykazuje taką samą aktywność przeciwnowotworową jak dokсорubicyna (1:1), jest jednak od niej mniej kardiotoksyczna (1:1,8) dzięki szybszej eliminacji z ustroju i mniejszej kumulacji w mięśniu sercowym [12, 18, 19]. Niestety, w odniesieniu do pozostałych antracyklin nie ma wystarczająco udokumentowanych dowodów na ich mniejszą kardiotoksyczność, ponieważ trudno jest ustalić ekwiwalentne dawki terapeutyczne leku w stosunku do dawki dokсорubicyny.

Pewne nadzieje budzą wprowadzone ostatnio do kliniki postacie liposomalne antracyklin (Doxil, Caelyx – liposomalna dokсорubicyna, Daunosome – liposomalna daunorubicyna), które w badaniach I i II fazy wykazywały mniejszą kardiotoksyczność, niż ich tradycyjne odpowiedniki. Jednakże krótki okres obserwacji, a zwłaszcza brak randomizowanych badań III fazy sprawiają, że obecnie leki te nie powinny być stosowane w praktyce, z wyjątkiem badań klinicznych. Ograniczeniem do ich powszechnego zastosowania jest także wysoka cena.

Pierwszym związkiem (jak dotąd praktycznie jedynym), w którym udowodniono działanie chroniące mięsień sercowy przed toksycznym wpływem antracyklin okazał się deksrazoksan [20]. Deksrazoksan (ICRF-187, Cardioxane, Zinecard) jest cyklicznym analogiem kwasu etylenodwuaminoczworoctowego (EDTA), który w komórce ulega hydrolizie do postaci czynnej (ICRF-198) mającej zdolność chelatowania wolnych  $Fe^{3+}$ , jak również

zabierania tych jonów z kompleksu żelazo-antracyklina. Jony  $Fe^{3+}$  pełnią bardzo ważną rolę w generowaniu (drogami enzymatyczną i nieenzymatyczną) wolnych rodników tlenowych i nadtlenków, powodujących śmierć kardiomiocytów. Brak lub niedobór  $Fe^{3+}$  wywołany podaniem deksrazoksanu znacznie ogranicza stres oksydacyjny i tym samym chroni kardiomiocyty przez apoptozą [9, 20].

Szesnaście opublikowanych badań klinicznych, w tym dziewięć randomizowanych, wykazało wysoką kardioprotekcyjną skuteczność deksrazoksanu, w odniesieniu do dokсорubicyny, epirubicyny i daunorubicyny, zarówno u dorosłych, jaki i u dzieci. Skuteczną kardioprotekcję wykazano również u pacjentów, którzy wymagali kontynuowania chemioterapii z dokсорubicyną, a wcześniej otrzymali kumulacyjną dawkę tego leku 300 mg/m<sup>2</sup>. Podawanie deksrazoksanu pozwoliło więc na bezpieczne zastosowanie większej średniej dawki sumarycznej antracyklin, bez istotnego zwiększenia innych rodzajów toksyczności (z wyjątkiem niewielkiego nasilenia neutropenii) i bez wpływu na efektywność przeciwnowotworową [19–29] tych cytostatyków.

Ponadto, w jednym z randomizowanych badań III fazy, Sandra Swain wykazała [24], że deksrazoksan podwaja czas przeżycia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, u których choroba odpowiedziała na leczenie wg schematu FAC. Średni czas przeżycia tych pacjentek w grupie *placebo* wynosił 460 dni, a w grupie z deksrazoksanem 882 dni ( $p=0,002$ ).

Deksrazoksan nie stanowi jednak absolutnego zabezpieczenia przed rozwojem kardiomiopatii poantracyklinowej. Rzeczywisty odsetek tego powikłania jest trudny do oszacowania, ponieważ w większości prac należna sumaryczna dawka antracykliny była z reguły przekraczana w grupie chorych pacjentów, u których stosowano ten rodzaj kardioprotekcji. Nie można więc zaniechać monitorowania kardiologicznego pacjentów le-

czonych antracyklinami pod osłoną deksrazoksanu.

Tym niemniej, opierając się na przedstawionych faktach można stwierdzić, że w odniesieniu do osób leczonych antracyklinami kardioprotekcja za pomocą deksrazoksanu powinna być rutynowo stosowana w następujących przypadkach:

- u dzieci i młodocianych,
- u ludzi dorosłych obarczonych czynnikami zwiększonego ryzyka rozwoju kardiomiopatii poantracyklinowej,
- u pacjentów bez czynników ryzyka, którzy otrzymali kumulacyjną dawkę antracykliny 300 mg/m<sup>2</sup> w przeliczeniu na dokсорubicynę.

## MITY

### Kardiotoksyczność

W środowisku onkologów panuje opinia, że jednym z czynników wpływających na nasilenie kardiotoksyczności antracyklin jest również sposób ich podania. Wydłużenie czasu infuzji dokсорubicyny do ponad 6 godz. czy nawet wlew ciągły tego leku przez 48–96 godz. (wiąże się z niższym stężeniem antracykliny w osoczu) ma zmniejszać stopień uszkodzenia mięśnia sercowego w porównaniu do podawania cytostatyku w postaci 15–20-minutowego bolusu dożylnego [30–32]. Jednak korzyści z tego alternatywnego sposobu podawania antracyklin opisują jedynie nieliczne prace, pochodzące z lat 80. [30, 31] i początku 90. [30] ubiegłego stulecia. Wyniki tych obserwacji są zupełnie nieprzekonujące. Po pierwsze, za mniejszą kardiotoksyczność uznano jedynie mniejszy spadek frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) po podaniu przedłużonego wlewu dokсорubicyny w porównaniu z bolusem (21 proc. *versus* 6 proc.). Po drugie, nie wykazano czy to *zmniejszenie kardiotoksyczności* ma charakter trwały. Po trzecie, na potwierdzenie mniejszej kardiotoksyczności przedłużonych wlewów dokсорubicyny nie przeprowadzono żadnych randomizowanych prób klinicznych. Po czwarte, nie potwierdzono wartości przedłużonego spo-

sobu podawania doksorubicyny i daunorubicyny u dzieci [33]. Po piąte, nie przeprowadzono podobnych badań na ludziach w odniesieniu do pozostałych antracyklin. Należy też podkreślić, że ten alternatywny sposób podawania antracyklin nie przyjął się jak dotąd w praktyce klinicznej ani u dorosłych, ani u dzieci. W końcu nie zbadano, czy przedłużone infuzje antracyklin nie wiążą się z ryzykiem mniejszej aktywności przeciwnowotworowej cytostatyków, na co zwracali uwagę niektórzy autorzy [33]. Podobne zastrzeżenia merytoryczne można także wysnuć odnośnie mniejszej kardiotoxyczności częstszych podań antracyklin, ale za to w mniejszych dawkach [21, 33].

Można więc mówić o swoistym micie alternatywnego sposobu podawania antracyklin, który choć nieudokumentowany w należyty sposób, jest przytaczany niemal jako pewnik w kolejnych publikacjach poświęconych kardiotoxyczności tych cytostatyków.

Kolejną, niepotwierdzoną jak dotąd obserwacją jest potencjalne uszkodzenie neuronu adrenergicznego pod wpływem antracyklin, o którym donosili niektórzy badacze [34, 35] i rola tego uszkodzenia w rozwoju kardiotoxyczności poantracyklinowej.

## Kardioprotekcja

W powstawaniu kardiotoxyczności poantracyklinowej decydującą rolę odgrywa generacja wolnych rodników tlenowych. Dlatego początkowo sądzono, że substancje wiążące wolne rodniki będą chronić mięsień sercowy przed toksycznym wpływem tych cytostatyków. Jednakże ani witamina C, ani witamina E, ani związki selenu, ani acetylocysteina, ani też probukol nie wykazały w praktyce właściwości kardioprotekcyjnych [21, 33, 36]. Nie ma także dowodów, że amifostyna (Ethyol) – *nowy wymiatacz* wolnych rodników ma działanie chroniące mięsień sercowy przed toksycznym wpływem antracyklin.

Doświadczalne prace z lat 80. i 90. wykazywały, że pod wpływem

antracyklin w kardiomiocytach (oprócz przedstawionych poprzednio efektów) dochodzi do zwiększonego napływu jonów wapnia przez wolne kanały, zaburzeń aktywności cykazy adenylowej, a także do zahamowania wymiany jonów  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  i spadku aktywności  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-azy [37, 38]. Konsekwencją tych procesów jest przeładowanie miocytów jonami wapnia i obniżenie poziomu ATP, co znajduje odzwierciedlenie w upośledzeniu funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia sercowego. Stąd zrodziły się koncepcje o kardioprotekcyjnym wpływie blokerów kanału wapniowego oraz blokerów receptora  $\beta$ -adrenergicznego. Późniejsze obserwacje nie potwierdziły tych sugestii [33], a odkrycie mechanizmu wielolekowej oporności na cytostatyki, w tym na antracykliny (MDR – *multidrug resistance*) i udane próby przełamania MDR za pomocą niektórych blokerów kanału wapniowego spowodowały praktycznie zaniechanie tego typu spekulacji.

Jedno z randomizowanych badań III fazy wykazało [21], że u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, po podaniu deksrazoksanu doszło do statystycznie znamiennej, niższej odpowiedzi klinicznej na chemioterapię FAC w porównaniu z ramieniem, w którym stosowano *placebo* (46,8 proc. vs 60,5 proc.). Mimo że to obniżenie odsetka odpowiedzi klinicznej nie wpłynęło na skrócenie czasu do progresji nowotworu ani czasu przeżycia, pojawiły się wątpliwości, czy deksrazoksan nie osłabia aktywności przeciwnowotworowej doksorubicyny. Jednakże inne badania kliniczne nie potwierdziły tej obserwacji. Przyczyną takiej *interpretacji statystycznej* wyników cytowanej pracy [21] mogła być pewna nierównowaga w badanej populacji chorych. Mianowicie, w porównaniu do grupy *placebo*, w ramieniu z deksrazoksanem większa liczba pacjentów była poddana wcześniej chemioterapii lub hormonoterapii, co mogło być przyczyną selekcji komórek nowotworowych opornych na cytostatyki i gorszej odpowiedzi terapeutycznej. Również z badań przedklinicznych nie

wynika, że deksrazoksan miał jakikolwiek wpływ osłabiający aktywność przeciwnowotworową antracyklin [22, 23, 39]. Istnieją natomiast doniesienia o hamowaniu przez deksrazoksan topoizomerazy II (bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe?) [40] oraz o *opóźnianiu* przez ten lek pojawiania się zależnej od MDR oporności komórek nowotworowych na doksorubicynę (pośrednie działanie przeciwnowotworowe?) [41]. Wreszcie są prace wykazujące dłuższe przeżycie chorych na zaawansowanego raka piersi leczonych antracyklinami i deksrazoksanem [24].

W związku z powyższym nie należy upowszechniać mitu o ochronnym działaniu deksrazoksanu na komórki nowotworowe.

## PODSUMOWANIE

Niewątpliwie w ciągu ostatnich 20 lat dokonał się istotny postęp w zrozumieniu patomechanizmu kardiotoxyczności wywołanej podawaniem antracyklin. Zsyntetyzowanie i wprowadzenie do praktyki klinicznej deksrazoksanu w celu zapobiegania temu powikłaniu okazało się być również znaczną zmianą na lepsze dla chorych na nowotwory, a uczonych zachęciło do poszukiwania nowych substancji, które jeszcze skuteczniej chroniłyby serce przed toksycznym działaniem chemioterapeutyków. Tym niemniej, odróżnienie faktów od mitów jest nieodzowne w konstruowaniu nowych, bardziej optymalnych programów kardioprotekcji.

## PIŚMIENNICTWO

1. Allen A. *The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs*. Semin Oncol 1992; 19: 529-42.
2. Speyer J, Wasserheit C. *Strategies for reduction of anthracycline cardiac toxicity*. Semin Oncol 1998; 25: 525-37.
3. Von Hoff DD, Layard M, Basa P. *Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure*. Ann Intern Med 1979; 91: 701-17.
4. Bauer-Kosińska B, Miśkiewicz Z, Pieńkowski T. *Kardiotoxyczność antracyklin. Patofizjologia i prewencja*. Kardiol Pol 2000; 52: 486-8.

5. Von Hoff DD, Rozenecwieg M, Layard M, Slavik M, Muggia FM. *Daunomycin – induced cardiotoxicity in children and adults*. Am J Med 1977; 6200-8.
6. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, et al. *A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity*. Cancer 1973; 32: 302-14.
7. Halazun JF, Wagner HR, Gaeta JF, et al. *Daunorubicin cardiac toxicity in children with acute lymphoblastic leukaemia*. Cancer 1974; 33: 545-54.
8. Hellmann K, Withyham WH. *Anthracycline cardiotoxicity prevention by dexrazoxane: breakthrough of a barrier-sharpens antitumor profile and therapeutic index*. J Clin Oncol 1996; 14: 332-3.
9. Solary E, Bettaieb A, Dubrez-Dalos L, Corcos L. *Mitochondria as a target for inducing death of malignant hematopoietic cells*. Leukemia Lymphoma 2003; 44: 563-74.
10. Goormaghtigh E, Huart P, Praet M, Brasseur R, Ruyschaert JM. *Structure of the adriamycin-cardiolipin complex role in mitochondrial toxicity*. Biophys Chem 1990; 35: 247-57.
11. Hochster H, Wasserheit C, Speyer J. *Cardiotoxicity and cardioprotection during chemotherapy*. Curr Opin Oncol 1995; 7: 304-09.
12. Wojtukiewicz MZ, Omyła J, Kozłowski L, Sznaka B. *Kardiotoksyczność antracyklin*. Post Hig Med Dośw 2000; 54 (4): 467-85.
13. Neri CG, Neri B, Bandinelli M, et al. *Anthracycline cardiotoxicity: in vivo and in vitro effects on biochemical parameters and heart ultrastructure of the rat*. Oncology 1991; 48 (4): 327-33.
14. Minotti G, Aust SD. *The requirement for iron (III) in the initiation of lipid peroxidation by iron (II) and hydrogen peroxide*. J Biol Chem 1987; 262: 1098-104.
15. Deptała A. *Apoptoza i cykl komórkowy jako cele w terapii nowotworów*. Rozprawa habilitacyjna, Akademia Medyczna w Warszawie 2002.
16. Cummings J, Anderson L, Willmott N, Smyth JF. *The molecular pharmacology of doxorubicin in vivo*. Eur J Cancer 1991; 27: 532-35.
17. Alderton P, Gross J, Green MD. *Role of (+-)-1,2-bis(3,5-dioxopiperazinyl-1-yl) propane (ICRF-187) in modulating free radical scavenging enzymes in doxorubicin-induced cardiomyopathy*. Cancer Res 1990; 50 (16): 5136-42.
18. Allan J, Faulds C, Faulds D. *Epirubicin. An updated review of pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of breast cancer*. Drugs 1997; 53: 453-82.
19. Krischer J, Epstein S, Cuthbertson D. *Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: The Pediatric Oncology Group experience*. J Clin Oncol 1997; 15: 1544-52.
20. Birtle AJ. *Anthracyclines and cardiotoxicity*. Clin Oncol 2000; 12: 146-52.
21. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. *Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer*. J Clin Oncol 1997; 15: 1318-32.
22. Wiseman L, Spencer CM. *Dexrazoxane. A review of its use as a cardioprotective agent in patients receiving anthracycline-based chemotherapy*. Drugs 1998; 56: 385-403.
23. Hasinoff BB, Hellmann K, Herman EH, Ferrans VJ. *Chemical, biological and clinical aspects of dexrazoxane and other bisdioxopiperazines*. Curr Med Chem 1998; 5: 1-28.
24. Swain S, Whaley F, Gerber M. *Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy*. J Clin Oncol 1997; 15: 1333-40.
25. Venturini M. *Cardiotoxicity and cardioprotection in breast cancer chemotherapy. The role of dexrazoxane (editorial)*. Clin Ter 1998; 149 (921): 5-6.
26. Orditura M, De Vita F, Ciaramelli F, et al. *Anthracycline-induced cardiotoxicity: monitoring and prevention of the lesion*. Ann Ital Med Int 1994; 9 (4): 24308.
27. Speyer J, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A. *ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer*. J Clin Oncol 1992; 10: 117-27.
28. Speyer JL, Green MD, Kramer E, et al. *Protective effect of bispiperazinedione ICRF-187 against doxorubicin-induced cardiac toxicity in woman with advanced breast cancer*. N Engl J Med 1998; 319: 745-52.
29. Lopez M, Vici P. *Randomized prospective clinical trial of high dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas*. J Clin Oncol 1998; (8): 86-92.
30. Hortobagyi GN, Frye D, Buzdar AU, et al. *Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma*. Cancer 1989; 63: 37-45.
31. Legha S, Benjamin R, Mackay B. *Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion*. Ann Intern Med 1982; 96: 133-9.
32. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, et al. *Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6 hour infusion regime*. Cancer 1990; 65: 870-3.
33. Shan K, Lincoff AM, Young JB. *Anthracycline-induced cardiotoxicity*. Ann Int Med 1996; 125: 47-58.
34. Carrio I, Estorch M, Berna L, et al. *Indium-111-antimyosin and iodine-123-MIBG studies in early assessment of doxorubicin cardiotoxicity*. J Nucl Med 1995; 36 (11): 2044-9.
35. Olmos RAV, Huinink WWB, Hoeve RFA, et al. *Assessment of anthracycline-related myocardial adrenergic derangement by [123J]metaiodobenzylguanidine scintigraphy*. Eur J Cancer 1995; 31 (1): 26-31.
36. Pawlicki M, Rolski J, Wilczyńska B, Banaś R. *Kardiotoksyczność antracyklin i możliwość jej zapobiegania*. Współcz Onkol 1999; 1: 33-6.
37. Michael S, Ewer MS, Robert S, Benjamin RS. *Prevention of cardiac damage due to adriamycin: Modification of method of administration. Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer*. New York, NY, Wiley-Liss 1994; 12: 109-14.
38. Herman EH, Ferrans VJ. *Pathophysiology of anthracycline cardiotoxicity. Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer*. New York, NY, Wiley-Liss 1994; 12: 25-34.
39. Tam TF, Leung-Toung R, Li W, Wang Y, Karimian K, Spino M. *Iron chelator research: past, present, and future*. Curr Med Chem 2003; 10 (12): 983-95.
40. Hasinoff B, Kuschak T, Yalowich J. *A QSAR study comparing the cytotoxicity and DNA topoisomerase II inhibitory effects of bisdioxopiperazine analogs of ICRF-187 (dexrazoxane)*. Biochem Pharmacol 1999; 50: 953-58.
41. Sargent JM, Williamson CJ, Yardley C, Taylor CG, Hellmann K. *Dexrazoxane significantly impairs the induction of doxorubicin resistance in the human leukaemia line, K562*. Brit J Cancer 2001; 84: 959-64.

**ADRES DO KORESPONDENCJI**dr hab. med. **Andrzej Deptała**Katedra i Klinika Hematologii,  
Onkologii i Chorób Wewnętrznych  
Akademia Medyczna

SP CSK

ul. Banacha 1a

02-097 Warszawa

tel./faks +48 22 659 75 77

e-mail: adeptala@amwaw.edu.pl