

CARDIOTOXICIDADE DA QUIMIOTERAPIA ONCOLÓGICA

JOÃO F. SEQUEIRA, ISABEL M. MADRUGA, MANUELA RIBEIRO, PAULO C. DUARTE,
DANIEL C. FERREIRA, J.L. NÁPOLES SARMENTO

Serviço de Medicina I. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Os efeitos adversos da quimioterapia oncológica constituem importante limitação à terapêutica das neoplasias malignas. De entre os mais graves salienta-se a cardiotoxicidade de fármacos como as antraciclínas e a ciclofosfamida. A imposição de limites na dose cumulativa destes citostáticos privará alguns doentes do benefício de quimioterapia prolongada. Outros doentes mais susceptíveis poderão entrar em falência cardíaca irreversível dada a grande variação de resposta individual à acção cardiotoxica daqueles fármacos. Os autores revêm neste trabalho a importância da disfunção cardíaca no contexto da quimioterapia oncológica com particular relevo para as antraciclínas. São analisados vários métodos de diagnóstico de disfunção cardíaca precoce com destaque para a sua utilidade na monitorização da cardiotoxicidade iatrogénica. Salienta-se a angiografia de radionuclidos como o método de escolha para a detecção da cardiotoxicidade secundária ao uso de antraciclínas. De entre os métodos invasivos, a realização de biópsia endomiocárdica poderá transmitir indicações suplementares nos casos em que a cintigrafia foi inconclusiva. É proposto um protocolo de actuação no contexto da quimioterapia com antraciclínas. É feita referência à cardiotoxicidade da ciclofosfamida a qual se pode apresentar nos casos mais graves sob a forma de miopericardite fatal. São ainda referidas formas menos frequentes de cardiotoxicidade relacionadas com o uso de mitoxantrona, 5-fluoruracilo, carmustina, amsacrina, e interferão. É feita uma referência suplementar à cardiotoxicidade de certos esquemas de condicionamento no contexto do transplante de medula óssea.

SUMMARY

Cardiotoxicity of oncological chemotherapy

The presence of secondary effects following the administration of chemotherapeutic drugs is an important limitation to cancer therapy. Of these, cardiotoxicity is of crucial importance due to its negative influence on survival. The anthracyclines and cyclophosphamide are the most important cardiotoxic antineoplastic agents currently used. If we agree on a ceiling dosage of chemotherapy we will deprive some patients with a highly functional cardiac reserve of a potential benefit in the control of their cancer. Other patients who are more susceptible to the cardiotoxic effects of anticancer agents will suffer from severe cardiac dysfunction following small cumulative doses of anthracyclines. The authors discuss the main cardiotoxic effects of several antineoplastic drugs with special attention given to the anthracycline group. Several diagnostic methods potentially useful in cardiac monitoring are described. Radionuclide angiography is considered the *gold-standard* in monitoring anthracycline cardiotoxicity. Other invasive methods like endomyocardial biopsy and right heart catheterization can be clinically useful when nuclear angiocardiology is inconclusive. The authors propose an approach to the prevention of anthracycline cardiotoxicity. Other chemotherapeutic agents like cyclophosphamide are associated with the presence of myopericarditis which is sometimes fatal. The cardiotoxic effects of anticancer treatment with 5-fluoruracil, mitoxantrone, carmustine, amsacrine and interferon are less frequent and usually more benign. Finally we discuss bone marrow transplantation and its related cardiotoxicity.

INTRODUÇÃO

Os efeitos adversos da quimioterapia oncológica constituem importante limitação à terapêutica das neoplasias malignas. De entre os mais graves salienta-se a cardiotoxicidade (Ctx) das antraciclínas e da ciclofosfamida¹⁻⁹. A

imposição de limites na dose cumulativa destes citostáticos privará alguns doentes do benefício de quimioterapia prolongada. Outros doentes mais susceptíveis poderão entrar em falência cardíaca irreversível dada a variação na resposta individual ao efeito cardiotoxico daqueles fármacos.

ANTRACICLINAS

Doxorrubicina e Daunorrubicina — A doxorrubicina (DXR) e a daunorrubicina (DNR) são os dois citostáticos mais importantes do grupo das antraciclina. A DXR foi originalmente isolada por fermentação anaeróbia a partir do fungo *Streptomyces peuceletius* var. *cesius*. É um antibiótico glicosídeo estruturalmente análogo à DNR da qual difere apenas por hidroxilação de um radical em posição C14. Está demonstrada a sua eficácia isolada ou em combinação em neoplasias como a doença de Hodgkin, linfomas, leucemias agudas, neoplasias da mama, ovário, pulmão e em sarcomas ósseos e de tecidos moles^{10,11}.

No entanto, Lefrak descreveu em 1973 uma forma grave de insuficiência cardíaca irreversível em doentes tratados com doses cumulativas de doxorrubicina superiores a 550 mg/m²,³. Este facto conduziu à procura de novas soluções na profilaxia da insuficiência cardíaca induzida pelas antraciclina.

Outras antraciclina como a epirubicina, a idarubicina e a pirarubicina ainda em fase de investigação clínica poderão constituir alternativas com menor Ctx¹²⁻¹⁴. Destas a epirubicina parece ser a variante menos cardiotoxicidade. Sendo a DXR e a DNR fármacos cardiotoxicos em doses aproximadamente equipotentes referir-nos-emos apenas à DXR como representante do grupo das antraciclina.

INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A incidência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) secundária ao uso da DXR varia entre 1% e 5% em doses cumulativas inferiores a 500 mg/m²,^{15,16}. No entanto esta incidência aumenta significativamente a partir dos 550 mg/m²,^{3,15,17}. O aparecimento de falência cardíaca em doentes sem factores de risco é raro abaixo dos 450 mg/m² de DXR^{3,4}. Utilizando métodos sensíveis de diagnóstico como a angiografia de radionuclidos ou a biópsia endomiocárdica, a incidência de Ctx subclínica é contudo significativamente maior com doses inferiores de DXR^{18,19}. Originalmente Lefrak documentou uma incidência de 30% de ICC acima dos 550 mg/m² (10 em 33 doentes) contrastando com 0,27% (1 em 366 doentes) abaixo daquela dose³. A excessiva mortalidade dos casos de ICC da DXR (perto dos 70%) por ele documentada, levou à prática incontestada de interromper a terapêutica com DXR a partir dos 550 mg/m²,¹⁹. No entanto esta abordagem prejudica um significativo número de doentes em remissão cuja susceptibilidade aos efeitos cardiotoxicos seria menor.

FACTORES DE RISCO

Têm sido invocados vários factores de risco para a Ctx da DXR (ver quadro 1). A idade avançada torna os doentes mais susceptíveis ao efeito cardiotoxicos das antraciclina sendo os 60 anos a idade habitualmente considerada de risco^{1,4,6,15,18,19}. No entanto em crianças com doença linfoproliferativa aguda parece haver igualmente um aumento da susceptibilidade ao efeito cardiotoxicos das antraciclina^{15,20,21}.

A reserva da função cardíaca é importante como factor de risco de Ctx das antraciclina. A existência prévia de

QUADRO 1 - Factores de risco de cardiotoxicidade das antraciclina

Idade superior a 60 anos

História de patologia cardíaca

- Cardiopatia isquémica (Enfarte do miocárdio, angina peito)
- Insuficiência cardíaca
- Valvulopatias
- Hipertensão arterial
- Hipertrofia ventricular esquerda
- Alterações do ECG
- História familiar de doença coronária
- ARN demonstrando fracção de ejeção ventricular basal inferior a 50%

Terapêutica cardiotoxicidade prévia

- Radioterapia (> 1000 rad)
- Ciclofosfamida

Dose cumulativa de doxorrubicina superior a 450 mg/m²

enfarte agudo do miocárdio, valvulopatia ou miocardiopatia aumenta o risco do efeito cardiotoxicos para baixas doses cumulativas de DXR^{4-6,18,19}. Estão igualmente descritos casos de ICC com doses tão baixas como os 250 mg/m² de DXR em doentes hipertensos²². Contudo, não está definido o papel da duração, gravidade e características sistó-dióstólicas da hipertensão arterial no aumento do efeito cardiotoxicos.

A presença de alterações electrocardiográficas basais poderá sugerir a presença de disfunção cardíaca prévia^{4,16}. No entanto a heterogeneidade destas manifestações dificilmente poderá estratificar os doentes em diferentes grupos de risco.

Uma fracção de ejeção ventricular (FEV) basal inferior a 50% na angiografia de radionuclidos (ARN) aumenta o risco de deterioração progressiva da função cardíaca^{6,19,23}. Contudo a presença de uma FEV basal entre os 45% e 50% não constitui contraindicação formal para o uso das antraciclina^{23,24}.

A existência concomitante de outras terapêuticas cardiotoxicas (ciclofosfamida ou radioterapia) pode potenciar o efeito cardiotoxicos da DXR. Doses de radiação entre os 4000 e os 6000 rad ao nível do mediastino são claramente cardiotoxicas. Em sinergismo com as antraciclina este efeito ocorre com doses inferiores (entre 1000 e 4000 rad)^{4,6,15,16,25}. Também a ciclofosfamida (CFF) dada isoladamente em doses superiores a 180 mg/Kg origina um quadro de miopericardite grave⁸ contribuindo para um acréscimo do efeito cardiotoxicos quando em associação com as antraciclina. Estão descritos casos de sinergismo cardiotoxicos entre a DXR e a mitomicina C¹⁶.

A dose de DXR previamente administrada influencia directamente o risco de disfunção cardíaca. Em doentes com doses cumulativas de DXR inferiores a 400 mg/m² a incidência de insuficiência cardíaca clínica é inferior a 4% sendo 7% para doses até 550 mg/m², e 30% para doses

superiores a 550 mg/m² 6,17,20,26,27. Schwartz considerou os 450 mg/m² como o limite para a definição de dose de risco²³.

MECANISMOS DE CARDIOTOXICIDADE

A DXR e a DNR apresentam uma ligação às proteínas entre os 50 e os 90%. Após uso intravenoso, a curva de concentração do fármaco demonstra 3 semi-vidas: de 10 a 30 minutos, 10 horas, e 24 a 48 horas. A depuração renal destes fármacos é pouco importante não necessitando de ajuste de dose na insuficiência renal. Cerca de 50% da eliminação das antraciclina dá-se a nível hepático, sendo desejável a redução da dose em doentes com insuficiência hepática¹¹. A concentração destes fármacos nos tecidos é muito superior à do plasma. A nível celular concentram-se predominantemente no núcleo. O seu mecanismo de acção antineoplásica envolve uma ligação do fármaco ao DNA com bloqueio da síntese deste e sua fragmentação. Parecem existir outros mecanismos como a alteração da síntese do RNA ribossomal. No entanto, o mecanismo indutor de Ctx parece ser distinto do efeito antineoplásico. A ligação da DXR à espectrina e à cardiolipina poderia explicar em parte a sua selectividade pelas mitocôndrias cardíacas. A activação do sistema biológico contendo as enzimas NADPH e NADPH - citocromio P450 redutase com a produção de radicais livres de oxigénio parece ser um mecanismo importante de peroxidação de lipídios não saturados da membrana do retículo sarcoplásmico das células cardíacas^{11,26,28}, como o confirmaram vários trabalhos de protecção cardiotoxica com agentes anti-oxidantes (N-Acetil-cisteína, Vitamina E)^{11,26,29}. No entanto parecem existir outros mecanismos envolvidos. As hipóteses alternativas responsabilizam moléculas orgânicas como as prostaglandinas, o factor activador das plaquetas (PAF), a histamina ou ainda os derivados metabólicos C-13 das antraciclina (doxorubicinol). Os mecanismos de Ctx subjacentes a estas moléculas teriam como consequência final uma desregulação da homeostase do cálcio intracelular com alterações ao nível das bombas de Ca⁺⁺ do retículo sarcoplásmico e das mitocôndrias. Estes distúrbios parecem ser responsáveis pelas modificações ultraestruturais observadas naquelas organelas citoplasmáticas³⁰.

FORMAS CLÍNICAS

A Ctx da DXR manifesta-se clinicamente sob a forma dos seguintes síndromas:

Cardiotoxicidade imediata – Esta expressão de Ctx aparece nas primeiras 24 a 48 horas após a 1ª administração, envolvendo o aparecimento de arritmias geralmente autolimitadas, mas que por vezes são fatais^{26,31,32}. Estão descritos casos ocasionais de morte súbita com baixas doses de DXR³¹. Parece existir uma significativa diminuição da FEV nas primeiras 24 horas após a administração de DXR com recuperação para valores normais às 48 horas^{5,26}. O prognóstico é melhor que o da forma crónica não constituindo contra-indicação formal para nova administração de antraciclina.

Cardiotoxicidade precoce – Esta forma de Ctx clínica aparece nas primeiras semanas e não está relacionada com

a dose cumulativa. Poderão aparecer manifestações de ICC, arritmias, ou isquémia coronária^{5,26}. O aparecimento desta forma de Ctx precoce deverá implicar uma avaliação clínica rigorosa do doente com monitorização da função cardíaca e ponderação sobre a eventual interrupção da terapêutica com antraciclina.

Cardiotoxicidade tardia — A forma crónica de Ctx das antraciclina constitui a principal limitação ao uso deste grupo de fármacos. Manifestando-se clinicamente como insuficiência cardíaca esquerda e derrame pericárdico, uma vez manifesta, é de difícil controle terapêutico^{3,11}. Numa primeira fase a disfunção cardíaca é apenas diastólica sem compromisso da contractilidade. Com o aumento da dose cumulativa as perturbações hemodinâmicas agravam-se progressivamente comprometendo também a função sistólica. Esta disfunção sistólica poderá progredir para ICC irreversível³⁰. O limite empírico de dose cumulativa de DXR foi nos últimos anos a estratégia utilizada na profilaxia da falência cardíaca. Embora os primeiros trabalhos apontassem para uma elevada taxa de mortalidade na insuficiência ventricular esquerda da DXR - até 60%¹⁵ —, com o advento de novas armas diagnósticas e terapêuticas na falência cardíaca, este prognóstico tornou-se menos sombrio. No entanto, em crianças que foram submetidas a esquemas com DXR ou DNR verificaram-se alterações funcionais cardíacas tardias com aumento da pós-carga, diminuição da espessura miocárdica e por vezes redução marcada da contractilidade cardíaca²¹. É possível que a ocorrência de Ctx numa idade em que o miocárdio ainda se encontra em fase de formação acarrete um desenvolvimento deficiente do tecido miocárdico com o aparecimento tardio de alterações graves e irreversíveis da função cardíaca^{20,33}. Através do estudo ecocardiográfico em repouso e após esforço foi possível demonstrar a existência de alterações moderadas mas significativas da função sistólica, com deterioração da fracção de encurtamento ventricular durante o esforço, apesar da ausência de alterações em repouso^{34,35}. Estes factos apontam para a presença de lesão miocárdica em doses previamente consideradas clinicamente seguras.

FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO DA DXR

A forma de administração da DXR influencia o aparecimento da Ctx. Após a ideia inicial de que a administração de DXR semanal seria menos cardiotoxica que o esquema clássico de 3 em 3 semanas, outros autores constataram uma menor incidência de Ctx para as mesmas doses cumulativas utilizando a perfusão contínua entre 48 a 96 horas³⁶⁻³⁹.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Vários métodos de avaliação da função cardíaca têm sido estudados na detecção precoce da cardiopatia da DXR. A ecocardiografia apesar de ser um método não invasivo, não demonstrou a fiabilidade diagnóstica desejada no diagnóstico da falência cardíaca da DXR^{19,26,40}.

Outro método baseado na medição dos tempos sistólicos falhou como guia da terapêutica com DXR dada a reduzida sensibilidade e especificidade diagnósticas^{26,40}.

Nesta última década, duas metodologias emergiram como adequadas na avaliação do efeito cardiotoxíco das antraciclina: a quantificação da fracção de ejeção ventricular por angiografia de radionuclidos e a biópsia endomiocárdica com avaliação histológica por microscopia electrónica.

Ecocardiografia — Sendo um método diagnóstico não invasivo, o seu papel torna-se importante na detecção de disfunção cardíaca precoce. No entanto, na avaliação da Ctx das antraciclina o seu valor é inferior ao da cintigrafia nuclear e da histologia^{26,40-42}. A grande variabilidade ecocardiográfica da função cardíaca normal assim como o fraco poder de resolução das imagens cardíacas dinâmicas não garante poder discriminativo do grau de disfunção cardíaca das antraciclina. Borow em 1983, utilizou uma adaptação do método ecocardiográfico avaliando a resposta ventricular a variações da pós-carga induzidas farmacologicamente²⁷. Mais recentemente outros autores^{34,35} estudaram ecocar-diograficamente a fracção de encurtamento ventricular e a sua evolução em repouso e em esforço, detectando alterações significativas daqueles parâmetros após o esforço. Este achado é tanto mais importante quanto a presença destas alterações não se acompanhava de sintomatologia de disfunção cardíaca. Embora a abordagem ecocardiográfica possa ser útil na detecção precoce de disfunção ventricular esquerda, é discutível se permitirá uma monitorização fiável da terapêutica com DXR.

Angiografia de radionuclidos - ARN — Em 1978 Singer utilizou com bons resultados a avaliação da fracção de ejeção ventricular por angiografia de radionuclidos em 20 doentes submetidos a terapêutica com DXR⁴³. Outros trabalhos vieram confirmar que a fracção de ejeção ventricular se deteriorava progressivamente com a dose cumulativa de citostático sendo um indicador precoce de ICC iminente⁶. A avaliação histológica seriada destes doentes permitiu estabelecer uma relação entre o agravamento histológico e a função ventricular avaliada pela ARN^{7,44}. Em 1979, Alexander ao estudar 55 doentes tratados com DXR estratificou-os em 3 grupos de risco, consoante os valores de ARN seriada e a variação de fracção de ejeção ventricular⁶. Desde então foram propostas várias condutas para a detecção precoce e específica de Ctx. Na proposta original, Alexander invocava que em duas ARN consecutivas entre ciclos de quimioterapia, uma variação da FEV superior a 15% para um valor final inferior ou igual a 45% seria indicação para suspender a DXR uma vez que todos os 5 doentes que desenvolveram ICC entraram nessa categoria de risco⁶. Outros autores consideraram apenas uma FEV em repouso inferior ou igual a 35%, ou ainda uma redução superior a 14% em 3 ARN seriadas como contra-indicação para a DXR¹⁹. Mais recentemente, Schwartz propôs uma variação de FEV maior que 10% para um valor final inferior a 50% como indicação para a suspensão da DXR²³. Neste caso a sequência diagnóstica levaria à realização de uma biópsia endomiocárdica previamente a uma dose de DXR. Uma outra abordagem utilizando a cardiologia nuclear envolve a utilização da ARN com determinação da FEV após o esforço (ARNe). McKillop em 1983 estudou 37 doentes com ARN em repouso (ARNr) e ARNe

relacionando os dados destes métodos com os obtidos através de cateteris-mo cardíaco e biópsia endomiocárdica⁴². Este autor considerou uma FEV em repouso anormal com valores abaixo dos 45%. Uma subida inferior a 5% da FEV após o esforço constituiria um valor anormal. Utilizando estas duas abordagens de ARN (esforço+repouso) McKillop demonstrou uma elevada sensibilidade diagnóstica - 89% - para a presença de alto risco de falência cardíaca. Este risco foi determinado a partir de valores documentados por cateteris-mo cardíaco e biópsia endomiocárdica de deterioração hemodinâmica e lesão histológica potencialmente irreversíveis. No entanto a especificidade era significativamente mais baixa - 41% - para as mesmas situações. Utilizando apenas a ARN com determinação da FEV em repouso esta especificidade subia para 75% descendo no entanto a sensibilidade para 53%⁴².

Biópsia endomiocárdica — A avaliação histológica de tecido miocárdico pode ser feita após colheita de material do ventrículo direito ou esquerdo. A biópsia endomiocárdica do ventrículo esquerdo parece ser mais sensível na detecção dos efeitos cardiotoxícos pelo que é a abordagem vascular recomendada na colheita da amostra^{45,46}. O exame histológico deverá ser realizado com microscopia óptica e electrónica. A avaliação da Ctx histológica só é fidedigna com a realização de microscopia electrónica (ME)⁴⁷. Billingham⁴⁵ e McKillop⁴² propuseram uma classificação histológica em graus de 0 a 3 (valores intermédios 1.0, 1.5, 2.0) que permite definir a intensidade da disfunção cardíaca e lesão histológica através da ME. Os critérios mais importantes consistem na extensão da perda de miofibrilhas, no grau de dilatação do retículo sarcoplásmico e na presença de vacuolização citoplasmática nas células miocárdicas. A avaliação histológica pode ser utilizada como complemento da ARN. Alguns autores consideram que um grau histológico inferior a 1.0 é seguro permitindo ciclos adicionais de DXR. Um grau superior a 2.0 constitui contra-indicação para a continuação da DXR²⁶. Os graus 1.0 e 1.5 deverão implicar vigilância da função cardíaca com ARNr e ARNe ou ecocardiografia antes de cada ciclo de DXR.

Amplitude da arritmia sinusal respiratória

Um trabalho recente utilizando a avaliação do grau de diminuição da amplitude da arritmia sinusal respiratória como variável preditiva de Ctx da DXR demonstrou resultados superiores aos da ARN seriada⁴⁸. Este método poderá simplificar no futuro a abordagem ao problema da Ctx da DXR.

MECANISMOS DE PROTECÇÃO

Sendo o efeito cardiotoxíco das antraciclina e da radioterapia mediado em parte através da produção de radicais livres de oxigénio, têm sido feitas várias tentativas profilácticas com fármacos antioxidantes. De entre estes salienta-se a N-Acetilcisteína que num dos trabalhos experimentais em ratos²⁹ demonstrou uma redução significativa da Ctx clínica e histológica da DXR. Outros fármacos como a vitamina E e o coenzima Q10^{26,49-51} têm sido invocados como cardioprotectores. Trabalhos recentes com a molécula ICRF-187 sugerem a sua utilização preventiva concomi-

tante com as antraciclina. O seu mecanismo de acção parece envolver uma quelatação do ferro a nível cardíaco, contribuindo para uma diminuição da formação de radicais livres de oxigénio⁵².

PROPOSTA DE PROTOCOLO

O problema mais importante consiste em determinar para cada doente o momento em que a falência cardíaca irreversível está iminente contraindicando a continuação do fármaco. Apesar do benefício evidente da cintigrafia cardíaca, não é possível ainda determinar fiavelmente aquele limiar de Ctx. Por outro lado sendo a biópsia endomiocárdica um método diagnóstico sensível, não permite uma avaliação dinâmica da função cardíaca. O modo de administração em perfusão contínua de 48 a 96 horas deverá ser preferido, em detrimento dos pulsos semanais ou de 3/3 semanas. No caso de impossibilidade do uso da infusão contínua, os pulsos semanais de DXR serão menos cardiotoxicos que os esquemas de 3/3 semanas.

A conduta adequada poderá ser a realização de ARN basal em repouso e após o esforço antes dos 100 mg/m². Uma FEV basal inferior a 30% contraindica formalmente a terapêutica com antraciclina. A partir daqui há autores que separam dois grupos de doentes consoante a presença de factores de risco. O grupo com factores de risco seria sujeito a nova ARN (repouso+esforço) aos 400 mg/m², dilatando-se este limite para 450 mg/m² nos doentes de baixo risco. Desta dose em diante seriam realizadas ARN seriadas de 50 em 50 mg/m² no grupo sem factores de risco ou antes de cada nova dose de DXR nos doentes de risco. A presença de uma FEV anormal na ARN (repouso+esforço) — redução superior a 14% da FEV em repouso para um valor final inferior ou igual a 45% ou ainda uma subida inferior a 5% após o esforço - colocaria a indicação de biópsia endomiocárdica antes de nova dose de DXR. Nos casos em que o grau histológico fosse superior a 1.5 dever-se-ia interromper definitivamente a DXR.

Sendo a ARN (repouso+esforço) um exame bastante sensível na detecção da Ctx das antracilinas, poderia ser legítimo sujeitar doentes com FEV normal a novo ciclo terapêutico de DXR ou DNR no contexto de neoplasias sensíveis a esta quimioterapia. No entanto qualquer deterioração da função cardíaca deverá ser interpretada como sinal de Ctx clinicamente significativa.

No caso de impossibilidade da utilização da cintigrafia cardíaca, deverá ser utilizada uma monitorização clínica da função cardíaca acompanhada de ecocardiografia e electrocardiograma (ECG) após determinação dos parâmetros basais e antes dos 100 mg/m² de dose cumulativa de DXR. Estes parâmetros deverão englobar as fracções de encurtamento e ejeção ventriculares, espessura das paredes cardíacas, dimensões cavitárias com volumes sistodiastólicos, eventuais alterações da hemodinâmica cardíaca, e a detecção de derrame pericárdico na ecocardiografia. A variação da amplitude do QRS e a presença de alterações da repolarização ventricular no ECG poderão constituir dados adicionais com utilidade na monitorização da função cardíaca.

OUTROS FÁRMACOS CITOSTÁTICOS

Mitoxantrona — Este citostático - mitoxantrona (MITOX) - do grupo das antraquinonas foi sintetizado a partir

do grupo das antraciclina, com a pretensão de apresentar menor Ctx. Está hoje demonstrada uma eficácia anti-neoplásica provavelmente não inferior à da DXR na neoplasia da mama, linfoma, leucemia aguda e mieloma^{53,54}. No entanto, não parece ser menos cardiotoxicos para doses citostáticas equipotentes de DXR. A incidência global de disfunção cardíaca ronda os 3% nos adultos e os 6% nas crianças^{53,54}. A relação da Ctx com a dose cumulativa de MITOX não está determinada dado que nas séries estudadas a maioria dos doentes referia tratamento prévio com doses variáveis de DXR. Estão descritos casos de ICC após doses cumulativas de MITOX entre os 55 mg/m² e os 255 mg/m²⁵⁴. Em doentes sem tratamento anterior com DXR foram constatadas diminuições significativas de FEV com doses cumulativas de MITOX entre os 21 mg/m² e os 150 mg/m²⁵⁴. Uma análise global da incidência de ICC após o uso de MITOX define os 100 mg/m² em doentes com tratamento prévio com DXR como a dose cumulativa a partir da qual o risco de Ctx aumenta significativamente. Este limite seria de 160 mg/m² em doentes não tratados previamente com DXR. É recomendação do National Cancer Institute não instituir tratamento com MITOX em doentes previamente submetidos a doses de DXR superiores a 450 mg/m²⁵⁴. Entre os 350 e os 450 mg/m² de DXR todos os doentes deverão ser sujeitos a monitorização cardíaca com ecocardiografia ou ARN antes da instituição de MITOX.

Ciclofosfamida — A CFF é um citostático eficaz em várias neoplasias. No entanto acarreta efeitos cardíacos indesejáveis, como a miopericardite e o derrame pericárdico. A detecção de uma elevada incidência de ICC e miopericardite fatais — 19% - num estudo em 32 doentes submetidos a 180 mg/Kg em 4 dias sublinha a importância clínica da Ctx da CFF⁸. A lesão endotelial com transudação intersticial origina uma diminuição da amplitude do QRS no electrocardiograma. Nalguns destes doentes é possível demonstrar uma diminuição da fracção de ejeção ventricular. Os casos de miopericardite fatal por CFF estão associados a microtromboses com aspectos anatomopatológicos sugestivos de isquémia do miocárdio^{8,55-57}. Embora pareça existir evidência enzimológica e electrocardiográfica de toxicidade miocárdica com doses tão baixas como 10 mg/Kg, este efeito parece ser significativo apenas com doses superiores a 120 mg/Kg⁸. Em 30 doentes submetidos a CFF na dose de 120 mg/Kg em dois dias foram detectadas alterações electrocardiográficas em 17% dos casos, sem qualquer evidência clínica de ICC⁸. No entanto com doses entre os 180 mg/Kg e os 240 mg/Kg a incidência de miopericardite aumenta significativamente com uma mortalidade superior a 20%⁸. Estão descritos casos fatais com doses de CFF tão baixas quanto 144 mg/Kg⁸. A Ctx da CFF manifesta-se principalmente como uma deterioração aguda da função cardíaca no contexto de miopericardite. Nos doentes que sobrevivem à disfunção cardíaca provocada por este citostático o prognóstico é menos sombrio que na cardiomiopatia da DXR.

A utilização concomitante da CFF e da DXR levanta importantes considerações em termos de sinergismo cardiotoxicos. A utilização simultânea destes dois citostáticos deverá sempre implicar uma monitorização cardiológica apertada dado o risco de disfunção cardíaca a doses cumulativas inferiores às habituais.

5-Fluoruracilo e Cisplatina — O 5-Fluoruracilo (5-FU) é um citostático útil em neoplasias do colon e recto, estômago, mama, cabeça e pescoço. Na última década têm aparecido referências ocasionais a quadros clínicos sugestivos de isquémia miocárdica aguda durante e após a sua administração. O envolvimento cardíaco manifesta-se como um quadro de angina de peito por vezes silenciosa na ausência de manifestações de insuficiência cardíaca. A dor precordial ocorre geralmente algumas horas após a segunda ou terceira administração de 5-FU. Muitas vezes este quadro de dor precordial acompanha-se de alterações sugestivas de isquémia miocárdica no ECG e parece ser recorrente após novas administrações do fármaco⁵⁸. A dor precordial parece responder bem aos nitratos. A incidência deste quadro cardiológico foi avaliada em 1.6% em 1083 doentes. O risco era maior em doentes com doença isquémica prévia - 4.5% - do que em doentes sem esses antecedentes - 1.1%⁵⁸. A dor precordial induzida pelo 5-FU parece estar relacionada com isquémia dadas as características clínicas e electrocardiográficas associadas, a boa resposta aos nitratos e a relação ocasional com enfarte do miocárdio. A constatação de artérias coronárias normais nestes doentes questiona no entanto a existência de doença coronária estrutural. Embora não esteja estabelecido o mecanismo da isquémia do 5-FU têm sido sugeridos alguns mecanismos entre os quais o vasoespasm coronário e a existência de uma resposta inflamatória autoimune⁵⁸.

A associação do 5-FU com a Cisplatina foi recentemente descrita como geradora de hipotensão grave em 3 doentes, provavelmente relacionada com disfunção cardíaca por sinergismo cardiotoxíco daqueles dois citostáticos⁵⁹. Embora a Ctx da Cisplatina isoladamente pareça ser reduzida, não é lícito excluir um provável sinergismo quando em associação com outros fármacos potencialmente cardiotoxícos.

Nitrosureias — Foi recentemente descrita uma acção cardiotoxíca de um citostático do grupo das nitrosureias: a carmustina (BCNU)⁶⁰. Este citostático geralmente utilizado na terapêutica de tumores sólidos e linfomas parece estar implicado no aparecimento de um quadro clínico semelhante ao do 5-FU sugerindo isquémia do miocárdio. No trabalho em questão são descritos 3 casos de angina de peito após terapêutica com BCNU em doentes sem história prévia de cardiopatia isquémica.

Amsacrina — Um outro citostático utilizado com sucesso no tratamento da leucémia mielóide aguda tem sido referido como potencial indutor de arritmias cardíacas: a Amsacrina (AMSA). Este facto parece dever-se apenas à hipocaliémia associada. Um trabalho recente demonstrou inclusivamente uma elevação da fracção de ejeção ventricular esquerda após terapêutica com AMSA⁶¹. Num protocolo recente em 122 crianças com leucémia mielóide aguda tratadas com AMSA e ciclocitidina não houve evidência de Ctx em nenhum doente⁶².

Interferão — O interferão (principalmente o alfa-interferão e ocasionalmente o gama-interferão) têm sido utilizados com algum sucesso no tratamento de certas neoplasias sólidas e hematológicas. No entanto parece existir um efeito cardiotoxíco associado com esta terapêutica. A Ctx do interferão (IFN) pode apresentar-se sob três formas

clínicas: arritmias, cardiopatia isquémica e cardiomiopatia⁶³. As arritmias supraventriculares e ventriculares são a manifestação de Ctx mais frequente aparecendo quase sempre em doentes com antecedentes de doença cardíaca. Estão no entanto descritos alguns casos de arritmias ventriculares fatais em doentes sem história cardiovascular prévia⁶³. Uma forma de apresentação menos frequente mas mais grave é o enfarte agudo do miocárdio que aparece associado a uma elevada taxa de mortalidade. No entanto em quase todos estes doentes existem antecedentes de doença coronária, ocorrendo geralmente o episódio agudo no espaço de 2 dias após a instituição da terapêutica⁶³. A cardiomiopatia do IFN é rara (5 casos descritos até agora), estando quase sempre associada a tratamentos prolongados com IFN⁶³. Curiosamente em 3 dos 5 casos descritos existia infecção concomitante pelo vírus do Síndrome de Imunodeficiência Adquirida sugerindo a presença de eventual processo imunológico subjacente à disfunção cardíaca.

TRANSPLANTE DE MEDULA E CARDIOTOXICIDADE

Com a transplantação de medula óssea de dador histocompatível em casos de doenças neoplásicas hematológicas e o uso de elevadas doses de citostáticos associadas ou não a radiação prévia no condicionamento, apareceram as primeiras descrições de Ctx nos doentes submetidos àquela forma de terapêutica. Um dos primeiros trabalhos referia uma incidência de Ctx fatal de 9% nos 63 doentes estudados. No entanto as manifestações de disfunção cardíaca chegaram neste trabalho aos 43%⁵⁵. Este efeito cardiotoxíco estava relacionado com o uso de doses elevadas de CFF no condicionamento num esquema considerado actualmente demasiado tóxico. O problema de muitos destes doentes apresentarem leucemias agudas com tratamento prévio com doses elevadas de DXR leva a que um condicionamento com uma dose alta de CFF possa precipitar um quadro de falência cardíaca potencialmente fatal⁶⁴. Outros esquemas de condicionamento com CFF, busulfan e radioterapia em alta dose têm sido utilizados como alternativas potencialmente menos cardiotoxícas. Os melhores indicadores de Ctx nos casos de transplante medular parecem ser uma diminuição superior a 14% da soma da amplitude do QRS em DI, AVF e V1 e um ganho ponderal superior a 2 Kg de duração superior a 48 horas⁵⁵. A ecocardiografia poderá constituir um método alternativo na detecção de Ctx grave nos doentes condicionados para transplante de medula dada a frequência do derrame pericárdico após terapêutica com CFF em dose de condicionamento. É recomendado em esquemas de condicionamento não ultrapassar os 60mg/Kg de Ciclofosfamida na presença de disfunção cardíaca prévia podendo este limite ser de 90 mg/Kg em doentes sem história de patologia cardíaca ou tratamento prévio com antraciclina. Foram recentemente descritos 3 casos de Ctx fatal em doentes condicionados com Citosina-Arabinosido (Ara-C), CFF e radioterapia. Em todos eles foi possível demonstrar um quadro de toxicidade miopericárdica⁵⁷. No entanto havia tratamento prévio nos 3 doentes com antraciclina em doses entre os 180 mg/m² e os 435 mg/m². A dose de CFF variou entre os 90 mg/Kg e os 120 mg/Kg em dois dias. Estes 3 casos salientam a importância do sinergismo cardiotoxíco no tratamento com antraciclina, CFF e radioterapia. Não está

demonstrado qualquer efeito cardíaco isolado da Ara-C, embora em sinergismo com outros cardiotoxícos possa contribuir para um agravamento da lesão cardíaca⁵⁷.

CONCLUSÃO

As antraciclina e a CFF pela sua ubiquidade em múltiplos esquemas de quimioterapia são o grupo de fármacos citostáticos cardiotoxícos mais importantes. A incidência significativa de Ctx a partir de doses cumulativas crescentes de antraciclina constitui uma limitação importante à terapêutica anti-neoplásica. A CFF está associada a uma forma grave de miopericardite em dosagens elevadas durante curtos espaços de tempo. A biópsia endomiocárdica é um método de diagnóstico invasivo sendo muitas vezes inacessível ao clínico. A cardiologia nuclear tem demonstrado ser uma alternativa fiável no diagnóstico precoce de Ctx grave.

A decisão de interromper uma terapêutica anti-neoplásica eficaz embora cardiotoxíca será sempre difícil de tomar em doentes em remissão de tumores sensíveis à quimioterapia. O senso clínico jogará sempre um papel decisivo na resolução deste dilema.

BIBLIOGRAFIA

- ABELMANN W H: The dilated cardiomyopathies: Experimental aspects. *Cardiol Clin N Am* 1988; 6 (2): 219 - 231.
- STEVENSON L W, PERLOFF J K: The dilated cardiomyopathies: Clinical aspects. *Cardiol Clin N Am* 1988; 6 (2): 187 - 218.
- LEFRAK E A, PITHA J, ROSENHEIM S, GOTTLIEB J A: A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973; 32: 302 - 314.
- MINOW R A, BENJAMIN R S, LEE E T, GOTTLIEB J A: Adriamycin cardiomyopathy - Risk factors. *Cancer* 1977; 39: 1397 - 1402.
- BRISTOW M R, THOMPSON P D, MARTIN R P, MASON J W, BILLINGHAM M E, HARRISON D C: Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978; 65: 823 - 832.
- ALEXANDER J, DAINIAK N, BERGER H J, GOLDMAN L, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiography. *N Engl J Med* 1979; 300: 278-283.
- RITCHIE J L, SINGER J W, THORNING D, SORENSEN S G, HAMILTON G W: Anthracycline cardiotoxicity: Clinical and pathologic outcomes assessed by radionuclide ejection fraction. *Cancer* 1980; 46: 1109 - 1116.
- GOTTDIENER J S, APPELBAUM F R, FERRANS V J, DEISSEROTH A, ZIEGLER J: Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981; 141: 758 - 763
- RODRIGUES M, FERREIRA R, MARQUES M S: Cardiotoxicidade das antraciclina: Revisão da literatura e apresentação de um protocolo de estudo. *Rev Port Cardiol* 1989; 8 (12): 871 - 876.
- BLUM R H, CARTER S K: Adriamycin: A new anticancer drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med* 1974; 80: 249 - 259
- YOUNG R C, OZOLS R F, MYERS C E: The anthracycline antineoplastic drugs. *New Engl J Med* 1981; 305: 139 - 153.
- NIELSEN D, JENSEN J B, DOMBERNOWSKY P: et al: Epirubicin cardiotoxicity: a study of 135 patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8 (11): 1806 - 1810
- MARTONI A, PIANA E, GUARALDI M et al: Comparative phase II study of idarubicin versus doxorubicin in advanced breast cancer. *Oncology* 1990; 47 (5): 427 - 432.
- PATZER D C, KOSCHEL G, GREIFENBERG B, KAUKEL E: Phase I study with combination therapy of pirarubicin, etoposide and vincristine in small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1990; 13 (suppl 1): S24 - S28.
- VON HOFF D D, LAYARD M W, BASA P, DAVIS H L et al: Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710 - 717.
- BUZDAR A U, MARCUS C, SMITH T L, BLUMENSCHHEIN G R: Early and delayed clinical cardiotoxicity of doxorubicin. *Cancer* 1985; 55: 2761 - 2765.
- SAINI J, RICH M W, LYSS A P: Reversibility of severe left ventricular dysfunction due to doxorubicin cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1987; 106: 814 - 816.
- BRISTOW M R, LOPEZ M B, MASON J W, BILLINGHAM M E, WINCHESTER M A: Efficacy and cost of cardiac monitoring in patients receiving doxorubicin. *Cancer* 1982; 50: 32 - 41.
- STEINBERG J S, WASSERMAN A G: Radionuclide ventriculography for evaluation and prevention of doxorubicin cardiotoxicity. *Clin Therap* 1985; 7 (6): 661 - 667.
- GOORIN A M, BOROW K M, GOLDMAN A, WILLIAMS R G et al: Congestive heart failure due to adriamycin cardiotoxicity: Its natural history in children. *Cancer* 1981; 47: 2810 - 2816.
- LIPSHULTZ S E, COLAN S D, GELBER R D, PEREZ-ATAYDE A R, SALLAN S E, SANDERS S P: Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 324: 808 - 815.
- HAQ M M, LEGHA S S, CHOKSKI J, HORTOBAGYI G N et al: Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. *Cancer* 1985; 56: 1361 - 1365.
- SCHWARTZ R G, MCKENZIE W B, ALEXANDER J, SAGER P et al: Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy: Seven-year experience using serial radionuclide angiography. *Am J Med* 1987; 82: 1109-1118.
- PIVER M S, MARCHETTI D L, PARTHASARATHY K L, BAKSHI S, REESE P: Doxorubicin hydrochloride (Adriamycin) cardiotoxicity evaluated by sequential radionuclide angiography. *Cancer* 1985; 56: 76 - 80.
- MERRIL J, GRECO F A, ZIMBLER H, BRERETON H D, LAMBERG J D, POMEROY T C: Adriamycin and radiation: Synergistic cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1975; 82: 122 - 123.
- UNVERFERTH D V, MAGORIEN R D, LEIER C V, BALCERZAK S P: Doxorubicin cardiotoxicity *Cancer Treat Rev* 1982; 9: 149-164.
- BOROW K M, HENDERSON I C, NEUMAN A, COLAN S et al. Assessment of left ventricular contractility in patients receiving doxorubicin. *Ann Intern Med* 1983; 99: 750-756.
- DOROSHOW J H, LOCKER G Y, MYERS C E: Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites: Alterations produced by doxorubicin. *J Clin Invest* 1980; 65: 128-135.
- DOROSHOW J H, LOCKER G Y, IFRIM I, MYERS C E: Prevention of doxorubicin cardiac toxicity in the mouse by N-Acetylcysteine. *J Clin Invest* 1981; 68: 1053-1064.
- OLSON R D, MUSHLIN P S: Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J* 1990; 4: 3076-3086
- COUCH R D, LOH K K, SUGINO J. Sudden cardiac death following adriamycin therapy. *Cancer* 1981; 48: 38-39.
- STEINBERG J S, COHEN A J, WASSERMAN A G, COHEN P, ROSS A M: Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer* 1987; 60: 1213-1218.
- DOROSHOW J H: Doxorubicin-induced cardiac toxicity. *N Engl J Med* 1991; 324: 843-845.
- YEUNG S T, YOONG C, SPINK J, GALBRAITH A, SMITH P J: Functional myocardial impairment in children treated with anthracyclines for cancer. *Lancet* 1991; 337: 816-818.
- WEESNER K M, BLEDSOE M, CHAUVENET A, WOFFORD M: Exercise echocardiography in the detection of anthracycline cardiotoxicity. *Cancer* 1991; 68: 435-438.

36. LEGHA S S, BENJAMIN R S, MACKAY B, EWER M et al.: Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982; 96: 133-139.
37. TORTI F M, BRISTOW M R, HOWES A E, ASTON D et al: Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule: Assessment by endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1983; 99: 745-749
38. LUM B L, SVEC J M, TORTI F M: Doxorubicin: Alteration of dose scheduling as a means of reducing cardiotoxicity. *Drug Int Clin Pharm* 1985; 19: 259-264.
39. HORTOBAGYI G N, FRYE D, BUZDAR U, EWER M S, et al. Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1989; 63: 37-45
40. LAHTINEN R, UUSITUPA M, KUIKKA J, LÄNSIMIES E: Non-invasive evaluation of anthracycline-induced cardiotoxicity in man. *Acta Med Scand* 1982; 212: 201-206.
41. BRISTOW M R, MASON J W, BILLINGHAM M E, DANIELS J R: Dose-effect and structure-function relationships in doxorubicin cardiomyopathy. *Am Heart J* 1981; 102: 709-718
42. MCKILLOP J H, BRISTOW M R, GORIS M L, BILLINGHAM M E, BOCKEMUEHL K: Sensitivity and specificity of radionuclide ejection fractions in doxorubicin cardiotoxicity. *Am Heart J* 1983; 106: 1048-1056
43. SINGER J W, NARAHARA K A, RITCHIE J L, HAMILTON G W, KENNEDY J W: Time- and dose-dependent changes in ejection fraction determined by radionuclide angiography after anthracycline therapy. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 945-948
44. DRUCK M N, GULENCHYN K Y, EVANS W K, GOTTLIEB A: et al. Radionuclide angiography and endomyocardial biopsy in the assessment of doxorubicin cardiotoxicity. *Cancer* 1984; 53: 1667-1674
45. BILLINGHAM M E, MASON J W, BRISTOW M R, DANIELS J R: Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 865-872
46. ISNER J M, FERRANS V J, COHEN S R, WITKIND B G, et al. Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy: Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Card* 1983; 51: 1167-1174
47. BUJA L M, FERRANS V J, MAYER R J, ROBERTS W C, HENDERSON E S: Cardiac ultrastructural changes induced by daunorubicin therapy. *Cancer* 1973; 32: 771-788
48. HRUSHESKY W J M, FADER D J, BERESTKA J S, SOMMER M, HAYES J, COPE F O: Diminishment of respiratory sinus arrhythmia foreshadows doxorubicin induced cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 84: 697-707
49. FOLKERS K, CHO E J Y, COMBS A B: Rescue by coenzyme Q10 from electrocardiographic abnormalities caused by the toxicity of adriamycin in the rat. *Proc Natl Acad Sci* 1978; 75: 5178-5180.
50. OKUMA K, OTA K: The effect of coenzyme Q-10 on ECG changes induced by doxorubicin (Adriamycin). *Biomed Clin Aspects CoenzymeQ* 1986; 5: 247 - 256
51. KISHI T, TAKAHASHI K, MAYUMI T, HAMA T: Protective effect of coenzyme Q on adriamycin toxicity in beating heart cells. *Biomed Clin Aspects CoenzymeQ* 1984; 4: 181 - 194
52. SPEYER J L, GREEN M D, KRAMER E, REY M, 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
53. CONNER C S: Mitoxantrone: A replacement for doxorubicin ?. *Drug Int Clin Pharm* 1984; 18: 479 - 480
54. POIRIER T I. Mitoxantrone. *Drug Int Clin Pharm* 1986; 20: 97 - 105
55. CAZIN B, GORIN N C, LAPORTE J P, GALLET B, et al. Cardiac complications after bone marrow transplantation: A report on a series of 63 consecutive transplantations. *Cancer* 1986; 57: 2061 - 2069
56. DEFRONZO R A, BRAINE H, COLVIN O M, DAVIS P J: Water intoxication in man after cyclophosphamide therapy: Time course and relation to drug activation. *Ann Intern Med* 1973; 78: 861 - 869
57. TRIGG M E, FINLAY J L, BOZDECH M, GILBERT E: Fatal cardiac toxicity in bone marrow transplant patients receiving cytosine arabinoside, cyclophosphamide and total body irradiation. *Cancer* 1987; 59: 38 - 42
58. FREEMAN N J, COSTANZA M E: 5-Fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Cancer* 1988; 61: 36-45
59. JAKUBOWSKI A A, KEMENY N: Hypotension as a manifestation of cardiotoxicity in three patients receiving cisplatin and 5-Fluorouracil. *Cancer* 1988; 62: 266 - 269
60. KANJ S S, SHARARA A I, SHPALL E J, JONES R B, PETERS W P: Myocardial ischemia associated with high-dose carmustine infusion. *Cancer* 1991; 68: 1910 - 1912
61. ARLIN Z A, FELDMAN E J, MITTELMAN A: et al. Amsacrine is safe and effective therapy for patients with myocardial dysfunction and acute leukemia. *Cancer* 1991; 68: 1198-1200
62. MILLER L P, PYESMANY A F, WOLFF L J, et al. Successful reinduction therapy with amsacrine and cyclophosphamide in acute nonlymphoblastic leukemia in children. *Cancer* 1991; 67: 2235-2240
63. SONNENBLICK M, ROSIN A: Cardiotoxicity of interferon: A review of 44 cases". *Chest* 1991; 99: 557-561
64. DOUER D, CHAMPLIN R E, HO W G, SARNA G P, et al. High-dose combined-modality therapy and autologous bone marrow transplantation in resistant cancer. *Am J Med* 1981; 71: 973-976