
Dampak Kardi toksik Obat Kemoterapi Golongan Antrasiklin

*Irwan Harpen Siahaan**, *Tina Christina Tobing***, *Nelly Rosdiana***, *Bidasari Lubis***

* Bagian Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah FK-UI

** Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK-USU / RS H. Adam Malik

Pengobatan kanker semakin pesat beberapa tahun terakhir dengan pilihan kombinasi obat kemoterapi, radioterapi dan pembedahan. Salah satu obat kemoterapi yaitu golongan antrasiklin, tetapi obat ini mempunyai efek samping terhadap jantung yang tergantung dosis kumulatif pemakaian obat. Efek terhadap jantung dibagi menjadi efek cepat dan lambat. Efek cepat terjadi pada <1% kasus kanker. Sering ditemukan adalah efek lambat, dan seringkali subklinis. Mekanisme kerja obat diduga melalui proses ikatan dengan DNA. Setelah pemberian obat intravena kadar obat dalam plasma akan menurun cepat dan bertahan lama di jaringan, sehingga diperlukan pemantauan seumur hidup. Prosedur diagnostik untuk mendeteksi efek ini adalah EKG, ekokardiografi, angiografi dan biopsi endomiokardium. Pencegahan yang dapat dilakukan yaitu penggunaan analog obat, membatasi jumlah obat yang masuk, mencari alternatif cara pemberian obat, dan pemberian obat yang disertai dengan obat yang melindungi jantung. Tantangan pemberian obat golongan antrasiklin adalah bagaimana mengurangi efek toksik terhadap jantung sementara efek obat terhadap kanker tidak berkurang. (**Sari Pediatri** 2007; 9(2):151-156).

Kata kunci: antrasiklin, dampak kardi toksik

Pengobatan kanker mengalami kemajuan yang pesat beberapa tahun terakhir dengan hasil penurunan morbiditas dan mortalitas. Konsep yang harus diingat pada pengobatan penyakit kanker adalah penyakit ini dapat diobati,

sama seperti penyakit hipertensi dan diabetes.¹ Namun memerlukan deteksi dini dan pemilihan pengobatan yang tepat.^{1,2} Bagi pasien, penting untuk mencegah penyakit penyerta yang akan memperberat penyakit.²

Pilihan pengobatan pada pasien keganasan adalah kombinasi obat-obatan, radioterapi dan intervensi pembedahan.¹⁻³ Modalitas terapi yang ada mempunyai efek samping, antara lain efek kardi toksik, yang akan mempengaruhi *outcome* secara bermakna.¹

Antrasiklin, suatu obat kemoterapi yang dihasilkan oleh berbagai spesies *streptomyces* dan mempunyai peran yang unggul dalam pengobatan kanker.^{1,2}

Alamat korespondensi

Dr. Nelly Rodiana., SpA(K).

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/ RSUP H.Adam Malik Jl. Bunga Lau no.17 Medan. Tel (061) 8361721 – 8365663 Fax. (061) 8361721 E-mail : bikafkusu@telkom.net; kotak Pos 697 Medan – 20136

Pengobatan dengan golongan ini sering mengakibatkan efek yang tidak menguntungkan bagi jantung.¹⁻⁷

Epidemiologi

Keganasan dapat terjadi pada semua kelompok umur dan antrasiklin digunakan pada semua kelompok umur, sehingga efek kardiotoksik obat ini dapat dijumpai pada semua populasi. Beberapa pasien keganasan yang diberikan obat antrasiklin, mengalami kerusakan otot jantung, sehingga terjadi kardiomiopati.^{4,5,8,9} Derajat dan tipe kardiomiopati yang terjadi, baik yang timbul segera ataupun timbul lambat tergantung faktor risiko yang ada.¹⁰⁻¹⁵

Secara klinis, efek kardiotoksik yang terjadi tergantung pada dosis pemakaian obat.^{4-7,10-15} Kerusakan jantung setelah pemberian obat kemoterapi golongan antrasiklin dibagi menjadi efek kardiotoksik timbul cepat dan timbul lambat. Secara definisi, dikatakan efek kardiotoksik timbul cepat apabila efek kardiotoksik timbul selama pemberian obat kemoterapi atau dalam tahun pertama setelah pemberian obat, sedangkan efek kardiotoksik timbul lambat apabila efek kardiotoksik timbul paling tidak satu tahun setelah terapi selesai.¹² Dampak kardiotoksik antrasiklin timbul cepat terjadi pada < 1% anak dengan keganasan.¹⁷ Dampak kardiotoksik paling sering ditemukan adalah dampak yang timbul lambat, dengan gejala subklinis, berupa kelainan struktur dan fungsi ventrikel kiri.^{3,5-7,16}

Masalah yang disebabkan semakin bertambah *survival rate* pasien dengan keganasan dan adanya kecenderungan pemakaian dosis antrasiklin yang lebih tinggi, begitu juga dengan terapi kombinasi yang dapat mengakibatkan efek saling menguatkan dalam menimbulkan kelainan pada jantung.^{7,8} Faktor risiko dampak kardiotoksik semakin meningkat dengan peningkatan dosis kumulatif obat, jenis kelamin perempuan, usia muda pada saat diberikan kemoterapi, jenis tumor, ras kulit hitam, adanya trisomi 21, radioterapi yang melibatkan jantung dan paparan terhadap siklofosamid, ifosfamid atau amsakrin.¹⁴⁻¹⁷ Antrasiklin dapat menyebabkan gagal jantung kongestif pada dosis kumulatif sebesar 100 mg/m². Insidens akan meningkat 7% pada dosis 550 mg/m², 15% dengan dosis 600 mg/m² dan 30% - 40% pada dosis 770 mg/m². Peningkatan insidens gagal jantung pada dosis lebih dari 550 mg/m², dijadikan

kesepakatan sebagai batas keamanan obat. Walaupun tetap dipengaruhi variasi antar individu.^{1,2,11,12,14,18}

Struktur kimia dan Biotransformasi Antrasiklin

Obat yang termasuk golongan antrasiklin ini adalah doksorubisin, daunorubisin, epirubisin, idarubisin dan mitoxantron, sering dipakai dalam praktek klinis. Golongan antrasiklin tersusun atas 4 buah cincin sebagai inti dan dihubungkan dengan suatu *aminosugar*, yaitu daunosamine suatu komponen yang menentukan kelarutan di dalam air.^{1,2,15,16,19} Perbedaan doxorubisin dan daunorubisin terletak pada ada tidaknya gugus hidroksil pada ujung karbonil cincin pada posisi 9. Idarubisin merupakan suatu analog dari daunorubisin perbedaan terletak pada gugus metoksi cincin ke-4. Epirubisin adalah epimer ke-4 dari doxorubisin. Mitoxantron merupakan turunan dari antrakuinon, dengan struktur kimiawi yang serupa dengan struktur kimiawi antrasiklin.^{1,2,19}

Obat kemoterapi antrasiklin dapat mengalami metabolisme secara spontan. Proses reduksi yang terjadi pada gugus karbonil pada posisi 9 oleh enzim aldo-ketoreduktase akan mengakibatkan terbentuknya doxorubisinol, daunomysinol, epidoxorubisinol dan idarubisinol. Bentuk metabolit mempunyai aktivitas sitotoksik namun kurang toksik bila dibanding dengan bentuk aslinya, namun sitotoksitas idarubisinol sama dengan bentuk aslinya.^{2,19} Obat kemoterapi golongan antrasiklin mengalami inaktivasi melalui proses konjugasi dengan sulfat atau glukuronida atau bila mengalami proses metilasi pada gugus metoksi pada posisi ke-4 cincin.^{1,2} Ciri khas golongan antrasiklin adalah kemampuan reaksi oksidasi dan reduksi secara reversibel.¹⁹ Bila obat mengalami pengurangan satu elektron pada kulit paling luar, maka akan terbentuk radikal bebas, yang terjadi melalui proses enzimatis oleh flavoenzim dengan bantuan NADPH atau NADH. Flavoenzim terdapat dalam bentuk NADPH sitokrom P450 reduktase, mitokondria NADH dehidrogenase dan *anthine oxidase*.²⁻⁴ Reaksi yang terjadi melalui proses ini akan menghasilkan radikal bebas semiquinone. Pada keadaan hipoksia, semiquinone dikonversi menjadi deoxyglyone^{1,2} dan senyawa ini sangat reaktif, namun sebaliknya bila terjadi eliminasi gugus gula, reaksi yang terjadi adalah inaktivasi obat. Selain itu antrasiklin juga berikatan dengan besi membentuk *chelate*, yang pada akhirnya akan mengakibatkan terbentuknya radikal bebas.¹⁹

Doxorubisin dan daunorubisin tidak stabil dalam lingkungan asam sehingga tidak dapat diberikan secara oral, sedangkan idarubisin dapat diberikan secara oral dan mempunyai bioavailabilitas 20%-30%.¹ Setelah pemberian intravena, konsentrasi obat dalam plasma akan meningkat secara cepat dan segera didistribusikan ke dalam jaringan. Pengikatan obat oleh jaringan disebabkan oleh volume distribusi obat yang sangat tinggi (>500 L/m²). Kadar antrasiklin didalam jaringan dapat mencapai 100 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan kadar obat dalam plasma, dan obat dapat bertahan dalam waktu yang lama.^{2,3,14,15,19} Doxorubisin mempunyai waktu paruh 30 jam sedangkan daunorubisin dan idarubisin mempunyai waktu paruh 15 – 20 jam.^{2,3,19}

Antrasiklin dieliminasi melalui biotransformasi yang terjadi terutama di hati dan diekskresi melalui empedu. Ekskresi melalui ginjal 5%-15% dari seluruh klirens obat. Klirens total obat melebihi 500 mL/menit/m² dan pada anak klirens obat harus dikoreksi terhadap luas permukaan tubuh.^{1,2,19} Penyesuaian dosis biasanya tidak diperlukan dalam pemberian doxorubisin dan daunorubisin pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal.^{1,19} Klirens obat idarubisin mempunyai korelasi dengan klirens kreatinin dan akan menurun dengan menurunnya fungsi ginjal. Penyesuaian dosis antrasiklin juga dianjurkan pada pasien dengan berat badan berlebih (>130% BB ideal). Hal ini disebabkan oleh karena eliminasi doxorubisin menjadi lebih lambat.^{2,3,14,15,19}

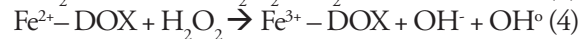
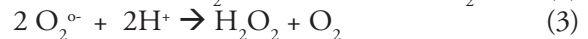
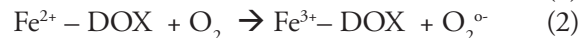
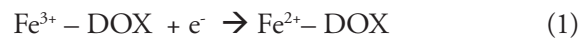
Mekanisme Kerja dan Efek Kardiotoksik Obat

Mekanisme aktivitas antitumor obat golongan antrasiklin belum diketahui secara pasti. Teori yang selama ini diterima secara luas adalah obat ini mempunyai kemampuan untuk berikatan dengan DNA melalui proses yang disebut dengan interkalasi,^{1,2,19} sehingga menyebabkan terganggunya sintesis RNA dan DNA.² Enzim topoisomerase juga merupakan target yang penting pada pemakaian obat ini. Enzim ini mempertahankan struktur 3 dimensi dari DNA dan penting pada proses replikasi, transkripsi, *repair* dan rekombinasi DNA.^{1,2,19,21} Topoisomerase bekerja melalui pemotongan dan penyambungan rantai DNA serta mengganggu penyambungan rantai DNA.²¹ Rantai DNA dirusak oleh radikal bebas yang terbentuk.^{1,2,19} Mekanisme lain adalah kerusakan bagian sel oleh reaksi oksidasi yang diakibatkan oleh senyawa intermediat yang terbentuk.

Senyawa ini mampu merusak berbagai makromolekul yang ada, terutama DNA, protein dan membran sel.^{19,21-23} Disfungsi miokard yang diakibatkan oleh doxorubisin kemungkinan disebabkan oleh radikal bebas yang terbentuk, gangguan fungsi adrenergik, terbentuknya peroksida lipid, gangguan transportasi Ca dalam *sarcollemma*, lepas TNF α dan interleukin-2 serta sitokin terbebas dari jaringan tumor. Mekanisme stres oksidatif adalah mekanisme yang paling sering mengakibatkan kerusakan jantung.^{19,22,23}

Terdapat dua mekanisme doxorubisin dalam menginisiasi terbentuknya oksigen radikal, yaitu

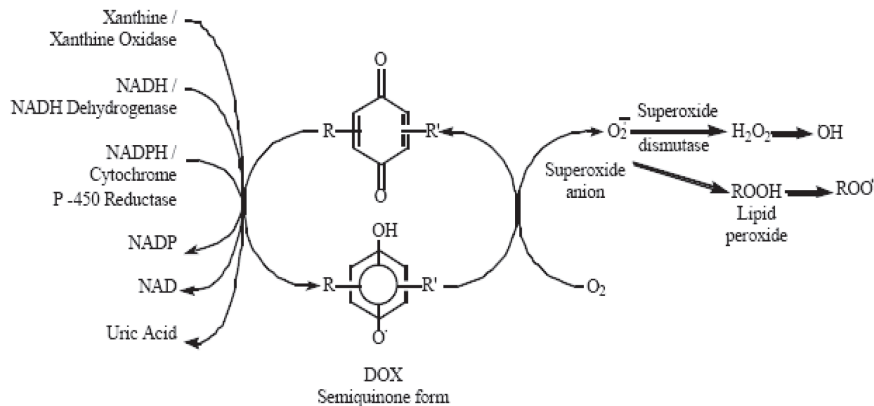
1. Doxorubisin akan membentuk *chelate* dengan besi,^{1,2} yaitu melalui ikatan oksigen yang terdapat pada rantai 11 dan 12.¹⁹



2. Cincin C pada antrasiklin berbentuk quinone, dapat mengalami reaksi reduksi oleh *flavin dependent reduktase* membentuk semiquinone. Bentuk semiquinone adalah bentuk radikal bebas.^{1,2,19} Bila terdapat oksigen, semiquinone akan memberikan elektron yang tidak berpasangan ke molekul oksigen sehingga terbentuklah superoxide anion $\text{O}_2^{\cdot -}$. Dengan terbentuk radikal bebas, antrasiklin akan kembali menjadi bentuk awal. Anion superoxide melalui proses enzimatik oleh superoxide dismutase akan membentuk molekul oksigen dan hidrogen peroksida (H_2O_2).^{1,19,21-23} Reaksi yang terjadi tertera pada Gambar 1.¹⁹

Eliminasi H_2O_2 merupakan tahapan yang penting, karena H_2O_2 mempunyai kemampuan memicu pembentukan radikal hidroksil suatu oksidan yang sangat reaktif dan destruktif.^{1,2} Hidrogen peroksida diinaktivasi oleh dua enzim, yaitu katalase dan glutathion peroksidase.^{2,19,21} Katalase mengubah hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen, sedangkan glutathion peroksidase memakai glutathion untuk mereduksi hidrogen peroksida menjadi air dan glutathion teroksidasi.^{1,2}

Otot jantung mengandung katalase dalam jumlah yang sedikit,^{2,19} sehingga aktivitas glutathion peroksidase mempunyai peranan penting dalam menetralkan efek antrasiklin dan radikal bebas yang terbentuk. Hal inilah yang menerangkan kenapa



Gambar 1. Proses Enzimatik

jantung lebih rentan bila dibanding dengan organ lain. Kompleks Fe^{3+} - doxorubisin mempunyai afinitas yang kuat terhadap fosfolipid kardiolipin yang dapat ditemukan pada membran mitokondria dan membran retikulum sarkoplasma dan berperan dalam aktivitas enzim yang berikatan dengan membran sel. Bagian jantung yang paling banyak mengalami kerusakan adalah mitokondria dan retikulum sarkoplasma.^{2-4,16,19,24} Kerusakan organel sel akan mengakibatkan kerusakan miokard yang mengakibatkan disfungsi miokardium.^{7,8,11,12,14,18,24,25}

Diagnosis

Pendekatan klinis untuk memantau efek toksik doxorubisin terhadap jantung adalah dengan penilaian nilai dasar kinerja jantung sebelum diberikan terapi, monitoring selama dan sesudah pemberian obat.^{4,5,8,13,15,19} Pengobatan antrasiklin memerlukan pemantauan seumur hidup yang memerlukan berbagai prosedur diagnostik.^{8,9,13,14,19,22}

Pemeriksaan Fisik

Gejala dan tanda yang ada tidak khas untuk kelainan oleh terapi golongan antrasiklin. Irama derap yang baru dan peningkatan tekanan vena jugularis yang timbul pada pemberian doxorubisin merupakan tanda awal kemungkinan terjadinya komplikasi gagal jantung.^{5-7,18} Apabila terjadi gagal jantung, maka akan

terdapat tanda dan gejala berupa sesak nafas, efusi pleura, ronchi, irama derap, takikardia, peningkatan tekanan vena jugularis, edema pergelangan kaki, dan pembesaran hati.^{19,22-26}

Elektrokardiografi

Perubahan EKG pada pemberian terapi antrasiklin mencakup berbagai aritmia reversibel.² Perubahan EKG yang paling sering ditemukan adalah takikardia, pendataran gelombang T, pemanjangan interval QT dan hilangnya gelombang R⁹⁻¹² dapat ditemukan pada dampak kardiotoxik timbul lambat. Tidak ada satupun perubahan EKG spesifik untuk kelainan yang disebabkan oleh doxorubisin. Perubahan EKG yang nonspesifik, dapat digunakan dalam menegakkan diagnosis apabila digabung dengan pemeriksaan penunjang lainnya seperti penilaian fraksi ejeksi dengan pemeriksaan ekokardiografi.¹⁸

Ekokardiografi dan Angiografi

Pemeriksaan fraksi ejeksi serial merupakan tehnik non-invasif yang sensitif untuk mendeteksi kelainan jantung akibat obat golongan ini.^{5,6,27} Penilaian fraksi ejeksi dengan menggunakan angiokardiografi radionuklir juga dapat digunakan untuk menilai efek kardiotoxik obat.^{7,9} Keuntungan ekokardiografi dibanding angiokardiografi radionuklir adalah pasien tidak terpapar dengan radiasi pengion.^{5,8,13,15} Angiokardiografi dengan menggunakan indium 111 yang dilabel dengan antibodi antimiosin monoklonal dapat digunakan untuk mendeteksi nekrosis otot jantung. Dengan pemeriksaan angiokardiografi diukur

fraksi ejeksi dan mendeteksi kelainan pergerakan dinding miokardium.^{12,18} Pada kardiomiopati yang disebabkan oleh doxorubisin, *uptake* antibodi antimiosin sebanding dengan dosis kumulatif doxorubisin dan fraksi ejeksi.^{8,9,13,15} Sensitivitas pemeriksaan angiokardiografi tinggi, tetapi spesifisitas rendah.^{7,18} Dengan pemeriksaan angiokardiografi dapat dideteksi nekrosis otot jantung apapun penyebabnya.⁷

Biopsi Endomiokardium

Biopsi endomiokardium adalah uji diagnostik yang mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk mendeteksi kelainan jantung yang disebabkan oleh doxorubisin.^{7,8,12-15,18} Jaringan endomiokardium diambil dari ventrikel kanan menunjukkan gambaran histopatologis khas, antara lain kerusakan miofibril, distensi retikulum sarkoplasma, dan vakuolisasi sitoplasma.^{7,18} Tingkat kerusakan jaringan dinilai dari derajat 1-3. Derajat 1 bila kerusakan < 5%, derajat 1,5 kerusakan 5%-15%, derajat 2 apabila kerusakan 16%-25%, dikatakan derajat 2.5 apabila kerusakan 26%-35%, dan bila kerusakan > 35% digolongkan menjadi derajat 3. Penilaian skor biopsi 2.5 atau lebih merupakan indikasi untuk penghentian terapi antrasiklin. Kerugian prosedur ini adalah invasif dan tidak tersedia di semua sentra.⁸

Pencegahan Efek Kardiotoxik

Strategi yang dapat digunakan untuk mencegah terjadinya efek kerusakan jantung meliputi penggunaan analog obat, membatasi jumlah obat yang masuk, mencari alternatif cara pemberian obat, dengan pemberian infus yang lambat dan pemberian obat antrasiklin yang bersamaan dengan pemberian obat yang melindungi jantung.^{3,11,14,15,22,27,28}

Kesimpulan

Doxorubisin memperlihatkan dampak kardiotoxik, namun mempunyai efektivitas tinggi pada berbagai jenis keganasan sehingga obat ini masih sangat diperlukan. Dampak kardiotoxik dapat dikurangi dengan membatasi konsentrasi puncak dalam plasma melalui pemberian infus secara lambat. Pemeriksaan biopsi merupakan pemeriksaan yang paling sensitif untuk mendeteksi adanya kerusakan pada otot

jantung, tetapi pemeriksaan ini sangat mahal dan invasif. Perubahan fraksi ejeksi dengan pemeriksaan ekokardiografi dan radionuklir merupakan indikator yang baik untuk mendeteksi adanya kardiomiopati.

Daftar Pustaka

1. Ricardi R, Lasorell A, Mastrangelo R. Cardiac toxicity. Dalam: Voute PA, Kalifa C, Barret A, penyunting. Cancer in children management, Edisi ke-4. New York: Oxford, 1990. h. 56-7.
2. Powis G. Toxicity of free radical forming anticancer agent. Dalam: Powis G, Hcker MP, penyunting. The toxicity of anticancer drugs. New York : Pergmon press, 1991. h. 106-19.
3. Lipshultz SE, Rifi N, Dalton VM. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin treated children with acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2004; 351:145-53.
4. Dorup I, Levitt G, Sullivan I, Sorensen K. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. Heart 2004; 90:1214-6.
5. Mancini DM, Beniaminovitz A. Myocarditis and specific cardiomyopathies- endocrine disease and alcohol. Dalam: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, penyunting. Hurst's the heart, Edisi ke-10. New York : McGraw-Hill,2001. h. 2021-2.
6. Allen J, Thompson JDR, Lewis IJ, Gibbs JL. Mitral regurgitation after anthracycline treatment for childhood malignancy. Heart 2001; 85:430-2.
7. Yeh ETH, Tong T, Lenihan DJ. Cardiovascular complication of cancer therapy, diagnosis, pathogenesis, and management. Circulation 2004; 109:122-31.
8. Nakamura T, Ued Y, Jun Y. Fas mediated apoptosis in adriamycin induced cardiomyopathy in rats. Circulation 2000; 102:572-8.
9. Zhu W, Zou Y, Aikw R. MAPK superfamily play an important role in daunomycin-induced apoptosis of cardiac myocytes. Circulation 1999; 100:2100-7.
10. Schwartz CL, Hobbie WL, Truesdell S, Constine LC, and Clark EB. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. J Clin Oncol 1993; 11:1906-10.
11. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. N Engl J Med 1995; 332:1738-43.

12. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voute PA. Anthracycline induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long term follow up study. *J Clin Oncol* 2001; 19:191-6.
13. Acker SABE, Kramer K, Voest EE. Doxorubicin induced cardiotoxicity monitored by ecg in freely moving mice. *Eur J Ped* 1998; 157:464-7.
14. Thigpen JT. Innovations in anthracycline therapy: overview. *Commun Oncol* 2005; 2:3-7.
15. Khan AC, Srinivasan S, Czuczman MS. Prevention and management of cardiotoxicity from antineoplastic therapy. *J Support Oncol* 2004; 2:251-66.
16. Nysom K, Holm K, Lipsitz SR. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1998; 16:545-50.
17. Hrstkova H, Honztkova N, Fiser B. Baroreflex sensitivity, blood pressure and heart rate in children and adolescents after anthracycline treatment for malignant tumour. *Scripta Medica* 2002; 74:187-94.
18. Singl PK, Illiskovic N. Doxorubicin induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339:900-5
19. Iarussi D, Indolfi P, Casale F. Recent advances in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Curr Med Chem* 2001; 8:1649-60.
20. Zavodna E, Hrstkova H, Honzikova N. Autonomous regulation of circulation in children after anthracycline therapy. *Scripta Medica* 2002; 75:195-202.
21. Monfardini S, Brunner K, Crowther D, Eckhardt S. Dalam: Monfardini S, Brunner K, Crowther D, Eckhardt S, Olive D, Tanneberger S, Veronesi A, Whitehouse JMA, Wittes R, penyunting. *Basic concepts in cancer chemotherapy*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; Germany 1987. h. 11-21.
22. Delgado RM, Nawar MA, Zewail AM. Cyclooxygenase-2 inhibitor treatment improves left ventricular function and mortality in a murine model of doxorubicin induced heart failure. *Circulation* 2004; 109:1428-33.
23. Lebrecht D, Setzer B, Ketelsen UW. Time dependent and tissue specific accumulation of mtDNA and respiratory chain defects in chronic doxorubicin cardiomyopathy. *Circulation* 2003 ; 108:2423-9.
24. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109:2749-54.
25. Tjeerdsma G, Meinardi MT, Graaf WTA. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart* 1999; 81:419-23.
26. Acker FAA, Acker SABE, Kramer K. 7 monohydroxyethylrutoside protects against chronic doxorubicin induced cardiotoxicity when administered only once per week. *Clin Cancer Res* 2000; 6:1337-41.
27. Hellmann K. Preventing the cardiotoxicity of anthracycline by dexrazoxane. *BMJ* 1999; 319:1085-6.
28. Hashimoto I, Ichida F, Miura M. Automatic border detection identifies subclinical anthracycline cardiotoxicity in children with malignancy. *Circulation* 1999; 99:2367-70.