



11262
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO** 21

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADÓ E
INVESTIGACION**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DEXRAZOXANE
COMO CARDIOPROTECTOR EN NIÑOS MEXICANOS
CON CANCER**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
M A E S T R O E N
C I E N C I A S M E D I C A S
P R E S E N T A :
DRA. GABRIELA ELISA MERCADO CELIS**

MÉXICO, D. F.

2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DEXRAZOXANE COMO
CARDIOPROTECTOR EN NIÑOS MEXICANOS CON CÁNCER**

Tesis para aspirar al Grado Académico de
Maestro en Ciencias Médicas

Dr. Gabriela Elisa Mercado Celis
Aspirante Grado Académico de
Maestro en Ciencias Médicas
Instituto Nacional de Pediatría

Dr. Pedro Gutiérrez Castellón
Pediatra-Urgenciólogo, Doctor en Ciencias
Jefe del Departamento de Metodología de la Investigación
Tutor de la Tesis de Maestría

Dra. Rocío Cárdenas Cardos
Pediatra-Oncólogo
Jefe del Departamento de Oncología
cotutor de la Tesis de Maestría

Dr. Roberto Rivera Luna
Pediatra-Oncólogo
Jefe del Departamento de Hemato-Oncología
Cotutor de la Tesis de Maestría

Dr. Martín Garrido
Cardiologo-Pediatra
Adscrito al Servicio Cardiología
Cotutor de la Tesis de Maestría

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor el Dr. Pedro Gutiérrez Castellón por compartir conmigo su profundo conocimiento en esta área, su apoyo incondicional, interés y orientación.

A mis cotutores:

Dr. Roberto Rivera Luna y la Dra. Rocío Cárdenas Cardós por sus enseñanzas que me permitieron formarme como médico e investigador y las facilidades que me brindaron para el desarrollo del proyecto.

Dr. Martín Garrido, por sus palabras de estímulo e interés y su valiosa colaboración en la realización de los estudios cardiológicos.

A los residentes de oncología:

Por su entusiasta colaboración en este proyecto.

A Casa de la Amistad:

Por su apoyo económico, sin el cual no hubiera podido realizarse este proyecto.

A mi familia:

Por estar presentes, siempre.

ÍNDICE

- I. ANTECEDENTES
- II. JUSTIFICACIÓN
- III. OBJETIVOS
 - III.1 GENERAL
 - III.2 ESPECIFICOS
- IV. HIPOTESIS
- V. MATERIAL Y METODOS
 - V.1 TIPO DE ESTUDIO Y POBLACION OBJETIVO
 - V.2 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION
 - V.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES
 - V.4 RECOLECCIÓN DE DATOS
 - V.5 ANALISIS ESTADISTICO
- VI. RESULTADOS
- VII. CONCLUSIONES
- VIII. DISCUSIÓN
- IX. BIBLIOGRAFÍA
- X. ANEXOS

Eficacia y seguridad del dexrazoxane como cardioprotector en niños mexicanos con cáncer

Dra. Gabriela Mercado Celis**, Dr. Pedro Gutiérrez Castellón****, Dra. Rocío Cárdenas Cardós*, Dr. Martín Garrido García**** Dr. Francisco Pantoja Guillén**

*Jefe del Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría

Alumno de Maestría **Médico adscrito al Servicio de Cardiología Pediátrica

*****Jefe del Departamento de Metodología e Investigación

RESUMEN

Antecedentes: Las antraciclinas son ampliamente utilizadas en el tratamiento del cáncer pediátrico, pero la cardiotoxicidad que producen sigue siendo una de las limitantes más importantes para su uso. Por ello, desde la década de los 60s, se han realizado diversos intentos para disminuir esta toxicidad. De todos los medicamentos desarrollados, el dexrazoxane es el que ha demostrado poseer la mayor eficacia para este fin, ya que se ha descrito que puede reducir la cardiotoxicidad hasta en un 90% de los casos.

Objetivo: Determinar la eficacia y seguridad del dexrazoxane como cardioprotector en niños mexicanos con cáncer.

Material y métodos: Se realizó un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, en el que se incluyeron 50 niños de 1 a 18 años de edad, con cáncer de reciente diagnóstico, los cuales ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría. Los pacientes recibieron su tratamiento habitual de quimioterapia y se aleatorizaron para recibir antracíclicos + dexrazoxane vs antracíclicos. Se evaluó la cardiotoxicidad en ambos grupos previo al tratamiento y - dependiendo del protocolo utilizado- cada 75, 90 o 100 mg recibidos de antracíclico mediante electrocardiograma y ecocardiograma.

Análisis Estadístico: El nivel de significancia que se consideró fue de 0.05.

Resultados: De marzo 2000 a febrero del 2002 se aleatorizaron 52 niños. La fracción eyección y acortamiento medidas por ecocardiograma, no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos cuando se analizaron por U Mann Whitney. Evaluando cada paciente y considerando cardiotoxicidad como una caída del 20% del valor basal FEV o que fuera progresiva, se pudo definir toxicidad en tres casos en el grupo control y uno en el grupo con dexrazoxane. No se encontraron diferencias significativas en la toxicidad no cardíaca entre los grupos. La supervivencia libre de enfermedad a 24 meses fue de 76.39% y 65.66% para los grupos control y dexrazoxane, respectivamente ($p = 0.903$)

Conclusiones: Aunque parece existir una tendencia en el grupo control para presentar cardiotoxicidad, no encontramos diferencias significativas entre las medias de fracción de eyección entre los grupos. En el estudio no hay diferencias entre los grupos para toxicidad no cardíaca, ni en la respuesta a la quimioterapia.

I. ANTECEDENTES

1.0. Cardiotoxicidad por antraciclinas

Los padecimientos neoplásicos representan en la actualidad una de las principales patologías en el ámbito pediátrico. En México la tasa de mortalidad por cáncer en menores de 15 años se incrementó 20.3% en el periodo de 1980-1995 y de acuerdo a los últimos datos publicados se considera actualmente la 2da causa de muerte (1,2,3). En las últimas dos décadas, el desarrollo y la aplicación de la quimioterapia, radioterapia y cirugía temprana, han permitido que se curen un 60% a 70% de los casos. La prevención y la disminución de la toxicidad producida por la quimioterapia es una constante preocupación que debe recibir especial atención durante el tratamiento de las neoplasias malignas. De los medicamentos básicos más utilizados en los esquemas de quimioterapia están las antraciclinas, cuya eficacia está comprobada en una diversidad de tumores, tanto del adulto como del niño. Desafortunadamente dentro de las reacciones adversas más importantes y graves de estos medicamentos figura la cardiotoxicidad, que para muchos pacientes resulta limitante para lograr la dosis óptima o para prolongar la terapia con dichos fármacos (4).

Las antraciclinas han sido asociadas con cardiomiopatía desde su introducción entre las décadas de 1960 y 1970. Los primeros reportes incluyeron casos aislados de falla cardíaca inexplicable en pacientes bajo tratamiento con daunorrubicina y doxorubicina (5-7). Más tarde se observó un incremento exponencial en la incidencia de insuficiencia cardíaca con el aumento de la dosis acumulada (8).

1.1. Cuadro clínico y factores predisponentes

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas puede ser aguda o crónica. En la primera se presenta desde el inicio del tratamiento o durante el mismo. En la crónica se manifiesta durante el primer año de terminado el tratamiento o en forma crónica tardía, la cual se manifestará clínicamente varios años después de finalizado el tratamiento (ver Tabla 1). La forma aguda está caracterizada

f

por arritmias y anomalías de la conducción, pero puede causar también una caída aguda de la función ventricular, alcanzando un nadir a las 24 horas al que le sigue una recuperación variable. Raramente esta cardiotoxicidad aguda se manifiesta como un síndrome de pericarditis-miocarditis asociado con un rápido inicio de una insuficiencia cardíaca. La forma crónica y crónica tardía están relacionadas con la acumulación de la dosis, con un incremento en la incidencia de falla congestiva después de una dosis de 450 mg/m² para la doxorubicina y de 700 mg/m² para la daunorrubicina (8-9). Esto es más evidente en niños y adolescentes que logran su curación pero que, meses ó años más tarde, muestran alteraciones miocárdicas importantes que limitan su desarrollo futuro. Aunque algunos pacientes con estas complicaciones pueden ser tratados médicamente, la mortalidad es alta (8).

TIPOS DE CARDIOTOXICIDAD INDUCIDO POR ANTRACICLINAS

Tabla 1

AGUDA

- Rara y transitoria
- Ocurre inmediatamente después de una dosis única o durante el tratamiento
- Involucra cambios del ECG incluyendo cambios en la onda ST-, prolongación de QT y arritmias.
- Miopericarditis e Insuficiencia Cardíaca Congestiva.

CRÓNICA

- Grave, relacionada con dosis total acumulada, inicio agudo y progresivo, es resistente al tratamiento.
- Se manifiesta durante el primer año de terminado el tratamiento (0 - 231 d Media de 33 d)
- Síntomas: Taquicardia, taquipnea, dilatación del corazón, intolerancia al ejercicio, congestión pulmonar y venosa, derrame pleural.
- Refleja lesión progresiva de miocitos.

CRÓNICA TARDÍA

- Se presenta años o décadas después de terminar la quimioterapia
- Incluye disfunción ventricular tardía, insuficiencia cardíaca, alteraciones de la conducción y arritmias.
- La lesión al miocito y la disfunción ventricular después del daño inicial puede preceder la descompensación cardíaca.

La cardiotoxicidad se presentan mas frecuentemente en los extremos de la vida (8,9,38). La frecuencia de los diferentes tipos de cardiotoxicidad en esta población varía de un estudio al otro variando de 0 a 50%, el estudio mas reciente fue el del grupo europeo SIOP donde se reporta 2.5% a 6 años de seguimiento (11-13,37). En pacientes pediátricos la cardiotoxicidad se presenta con dosis acumuladas menores , se ha observado con dosis de 180mgm²n.

Los pacientes menores de 4 años son los más susceptibles. En estos pacientes las antraciclina provocan una reducción del crecimiento y desarrollo del músculo cardíaco o un daño subclínico que se manifiesta cuando se rebasa en crecimiento físico su capacidad cardíaca (14-18). También se ha sugerido que hay un aumento de la cardiotoxicidad cuando las antraciclina son utilizadas en conjunto con otros agentes principalmente la ciclofosfamida y en otros casos asilados cuando se ha combinado con bleomicina, cisplatino e incluso metotrexate(19). El uso de radioterapia a mediastino y tórax potencializa el efecto de los antracíclicos. Por último es importante señalar que el tiempo de infusión es un factor que es motivo de controversia, algunos autores señalan que la presencia de cardiotoxicidad es más frecuente cuando el tiempo de infusión es menor(20). Sin embargo recientemente el grupo de Danba Farber encontró en sus pacientes que el tiempo no se correlaciona con la presencia de cardiotoxicidad (21) (ver Tabla 2).

FACTORES PREDISPONENTES

Tabla 2

- Edad mayor de 70 años y menor de 4 años
- Género femenino
- Radioterapia mediastinal
- Asociación con otros antimitóticos en particular dosis altas de ciclofosfamida
- Hipertrofia ventricular. Insuficiencia cardíaca compensada o hipertensión previo a tratamiento
- Cardiopatía isquémica
- Dosis total acumulada (mayor de 450mgm2)
- Tiempo de infusión

1.3. Mecanismos de acción y toxicidad

El mecanismo de acción quimioterapéutico de las antraciclina es a dos niveles: 1) al intercalarse dentro del DNA donde interactúa con una región consenso localizada en regiones regulatorias y 2) a nivel de la topoisomerasa.

Por estos mecanismos también es que las antraciclina inhiben selectivamente la expresión genética del músculo cardíaco. Estos cambios en la expresión genética podrían llevar a una apoptosis temprana en miocitos ventriculares y a la pérdida progresiva de miofibrillas. Dentro de los genes involucrados *in vivo* se encuentran la alfa-actina, troponina, miosina, cadena ligera 2, y la isoforma M de la creatinquinasa (22,23). En el ámbito celular se han propuesto algunas hipótesis del proceso de toxicidad incluyendo la lesión mediada por radicales libres, el daño mediado por calcio, las alteraciones en la función

adrenérgica, la salida de aminas vasoactivas, el daño celular mediado por metabolitos de la doxorubicina, y la producción de citoquinas pro-inflamatorias.(24-26)

Aunque probablemente el daño miocárdico sea multifactorial, la evidencia señala que esta lesión resulta de la generación de radicales libres por las drogas o por radicales libres de oxígeno. Estos radicales son altamente reactivos y pueden dañar las membranas lipídicas y a los organelos celulares. Además, se ha demostrado que el miocardio tiene limitada capacidad para evitar estos daños debido a sus bajos niveles de catalasas para detoxificar los peróxidos(24-26).

1.4. Métodos de diagnóstico

Varios métodos se han utilizado para evaluar la cardiotoxicidad inducida por las antraciclinas (Ver Tabla 4). La más sensible y específica es la biopsia endomiocárdica. Con este procedimiento, Billingham estableció una escala para la clasificación histopatológica (ver Tabla 3)(28). Con ella se ha demostrado que los cambios histopatológicos de toxicidad pueden estar presentes en algunos pacientes desde dosis acumuladas tan bajas como $70\text{mg}/\text{m}^2$ y que, después de los $200\text{mg}/\text{m}^2$, todos los pacientes tienen algún grado de daño sin evidencia clínica de toxicidad(27,28). Sin embargo por su naturaleza invasora y por requerir de equipo sofisticado para su realización, es que no se utiliza esta prueba para el seguimiento de rutina de los pacientes.

Otros métodos menos sensibles, pero más seguros por ser menos invasores, son los estudios funcionales como el electrocardiograma, el ecocardiograma y la cineangiografía con radionúclidos (29). De éstos, el electrocardiograma (ECG) tiene una baja sensibilidad y especificidad. Con él se pueden encontrar disritmias hasta en un 45% de los pacientes, incluyendo voltaje QRS disminuido, segmento S-T deprimido y aplanamiento de onda T; excepcionalmente existen casos de fibrilación ventricular. Los datos más frecuentes como el ST deprimido son cambios inespecíficos y el QRS

disminuido es un cambio muy tardío. A pesar de todas estas limitaciones, el ECG sigue utilizándose por ser un estudio rápido, práctico y de bajo costo.

ESCALA DE BILLINGHAM

Tabla 3

PUNTAJE	PERDIDA DE MIOFIBRILLAS	CAMBIOS SARCOMPLASMICOS	%MIOCITOS LESION
0	NINGUNA	NINGUNO	0
1.0	PERDIDA TEMPRANA	DISTENDIDO	>5
1.5	PERDIDA TEMPRANA	DISTENDIDO	6 - 15
2.0	GRUPOS DE MIOCITOS	VACUOLIZACION	16 A 25
2.5	INCREMENTO MARCADO	INCREMENTO MARCADO	26 A 35
3.0	SEVERO.	SEVERO	> 35

El ecocardiograma tiene sensibilidad y especificidad moderadas. Es un procedimiento relativamente rápido, inocuo y ha sido evaluado en varios estudios (30-35). Por su parte, la cineangiografía tiene una sensibilidad moderada y una especificidad alta. Sin embargo tiene un alto costo y requiere la administración de radionúclidos. La cineangiografía (MUGA) es moderadamente sensible y específica, pero presenta la desventaja que requiere sedación en los pacientes y utiliza radionúclidos. Se calcula que en cada sesión los pacientes reciben de 0.2 a 2 cGy, lo cual es contraproducente en pacientes pediátricos. (36). El objetivo de ambos, el ecocardiograma y la cineangiografía, es evaluar la capacidad contráctil del miocardio en reposo. Los parámetros más usados son la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), la proporción entre el volumen de eyección sistólico y el volumen contenido dentro del ventrículo al final de la diástole. La FEVI refleja la calidad de la contracción ventricular y normalmente varía de 50% a 65%. Los primeros estudios sobre cardiotoxicidad por antraciclinas demostraron que el desarrollo de la insuficiencia cardíaca congestiva clínica va precedida por una caída subclínica de la FEVI de por lo menos del 15% por debajo del valor normal(10). Existen otros estudios que están evaluándose actualmente los cuales podrían incrementar la sensibilidad del diagnóstico como es el ecocardiograma de estrés, la Resonancia Magnética y la determinación sérica de Troponina T(39-41).

METODOS	DIAGNOSTICOS	NO INVASIVOS
TABLA 4		
METODO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
ELECTROCARDIOGRAMA	BAJO COSTO FACIL DE REALIZAR	LOS CAMBIOS ST-T NO SON ESPECIFICOS, QRS ES UN CAMBIO TARDIO.
ECOCARDIOGRAMA	BAJO COSTO, EQUIPO PORTATIL, NO REQUIERE SEDACION, NO HAY RIESGO POR ESTUDIOS REPETIDOS	SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD MODERADAS (VP+45.45% VP- 93.1% S 90.9% E 52.9%)
MUGA	MEDICION VOLUMETRICA	S 53% E 75%, RADIACION 0.2-2 cGY, REQUIERE SEDACION, BORDES NO DEFINIDOS, AUMENTA % DE ERROR.

1.5. Dexrazoxane (ICRF-187)

Se ha intentado prevenir la cardiotoxicidad de las antraciclinas de diversas maneras:

1. Disminución de las concentraciones de antraciclicos o sus metabolitos, (10)
2. Análogos menos cardiotoxicos. (42)
3. Cardioprotectores: alfa-tocoferol, L-carnitina, digoxina, vitamina (43-48)

Sin embargo el único medicamento que se ha desarrollado y ha probado ser eficaz para disminuir el efecto cardiotoxico de las antraciclinas es el dexrazoxane. El dexrazoxane, identificado inicialmente en el Instituto Nacional de Cáncer en los Estados Unidos de Norteamérica como ICRF-187, ha sido estudiado desde hace 15 años(49). Permite el uso de dosis cardiotoxicas de antraciclinas y los pacientes con factores de riesgo asociados para falla cardíaca pueden recibir dosis completas de las misma, habiéndose observado que la reducción de la cardiotoxicidad puede ser hasta del 90%(50).

Durante la década de 1960, se desarrolló el compuesto racémico ICRF-159, como un agente antitumoral potencial, siendo luego reemplazado por el ICRF-187, un enantiómero S puro. Se observó durante el curso de su desarrollo, que ambos compuestos eran capaces de reducir la cardiotoxicidad inducida por los antraciclicos, por lo que esta nueva indicación terapéutica fue estudiada más extensamente(49-52).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Varios autores han estudiado el efecto cardioprotector del dexrazoxane en diferentes especies animales que recibieron antraciclinas. Durante un estudio comparativo de toxicidad aguda en hámsters y ratas, sólo 10% de las hámsters y 20% de las ratas en el grupo control que no recibió dexrazoxane sobrevivió a la toxicidad, en comparación con 80% de los hámsters y 100% de las ratas en el grupo que recibió pretratamiento con el dexrazoxane (52). Los estudios histopatológicos mostraron vacuolización difusa en las células cardíacas del grupo control, siendo estas lesiones raras en el grupo que recibió dexrazoxane. En otro estudio, Herman et al. administraron 1.75 mg/kg. de doxorubicina intravenosa a perros beagle, sola o seguida de una inyección de dexrazoxane a 25 mg/kg.. La dosis fue repetida cada 3 semanas por 21 semanas. En el grupo control se encontraron lesiones miocárdicas severas (vacuolización y pérdida de miofibrillas) en comparación con el grupo tratado con dexrazoxane(53). Otro estudio en conejos demostró un efecto protector a largo plazo del dexrazoxane contra las lesiones cardíacas inducidas por las antraciclinas(54).

En humanos adultos, el dexrazoxane ha demostrado ser efectivo para disminuir la incidencia de toxicidad clínica y que se ha corroborado por disminución del grado de caída de la fracción de eyección ventricular y por biopsias miocárdicas(55,56).

Desde su introducción como cardioprotector los estudios en población pediátrica han sido escasos (57-60). Se han publicado 3 ensayos clínicos, la mayoría de ellos utilizó controles históricos como grupo control, sus características se resumen en la Tabla 5. Bu'Lock y cols realizaron un estudio piloto, se administró dexrazoxane+antraciclinas en 5 pacientes comparados con 5 controles históricos, todos los pacientes se encontraban en recaída por lo que se intentó incrementar la dosis tópe de antracíclico, fueron evaluados con ecocardiograma, ellos reportan que 3 pacientes del grupo control desarrollaron cardiotoxicidad contra ninguno del grupo de dexrazoxane, concluyendo que el medicamento es eficaz(57). El estudio realizado por Wexler y cols., fué un ensayo clínico aleatorizado abierto para determinar la eficacia del dexrazoxane como cardioprotector. Se incluyeron pacientes solo con diagnóstico de

sarcomas y el tiempo de infusión de los antraciclicos fue de 15 min para todos. Se formaron dos grupos para recibir quimioterapia con doxorubicina con o sin dexrazoxane. Encontraron que el 22% de los pacientes que recibieron dexrazoxane desarrollaron cardiotoxicidad subclínica contra el 67% del grupo control, medido a través de la fracción de eyección ventricular izquierda a través de MUGA. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en la sobrevida global libre de eventos ni en la toxicidad no cardíaca (58). Por último el estudio de Schiavetti y cols donde se realizo un ensayo clinico con controles concurrentes no aleatorizado, formando 2 grupos de 15 pacientes cada uno, en los resultados reportan 2 pacientes con cardiotoxicidad en el grupo control contra 0 en el grupo dexrazoxane, concluyendo que el tipo de estudio no es el adiacuado pero que parece haber una tendencia en el grupo control para un resultado desfavorable (59).

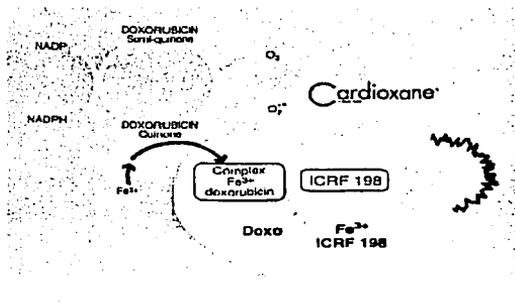
TABLA 5 ESTUDIOS CLINICOS EN POBLACION PEDIATRICA

AUTORES	AÑO	N.	TIPO DE ESTUDIO	CONCLUSIONES
Bu'Lock (57)	1993	10	ECÓ	Dexrazoxane reduce la incidencia de insuficiencia cardiaca de 2 a cero, y la fracción de eyección es menor en el grupo control ($p= 0.03$)
Wexler (58)	1996	38	MUGA	Dexrazoxane reduce la cardiotoxicidad subclínica de 67% a 22% ($p = 0.01$) y la disminución de la FE de 2.7% a 1% ($p = 0.02$)
Schiavetti (59)	1997	30	ECO	Disminución de la fracción de eyección <55% y acortamiento < 28%, 2 contra 0 del grupo tratado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El dexrazoxane actúa a nivel celular como quelante del hierro (Ver Fig. 1), el cual es un cofactor en las reacciones de los radicales libres que causan daño miocárdico, también tiene actividad citotóxica que probablemente resulta de la inhibición de la actividad de la topoisomerasa II (61-62). En cultivos celulares, inhibe la división celular por 24 horas; después de lo cual se requieren mayores cantidades del compuesto para mantener la inhibición del crecimiento celular. Aunque se ha sugerido que el dexrazoxane ejerce un efecto antagónico a las antraciclinas, también se ha demostrado un efecto citotóxico aditivo de ambos en cultivos celulares, y que no afecta en forma adversa la eficacia antitumoral de las antraciclinas(61-62).

FIGURA 1 MECANISMO DE ACCION DEXRAZOXANE



Después de su administración intravenosa, el dexrazoxane sigue un modelo farmacocinético bifásico, con valores de vida media de 15 y 140 minutos y un volumen de distribución aparente de 1.1 l/kg. En niños se ha observado un volumen mayor de distribución y una tasa de aclaramiento más rápida que puede explicar la mejor tolerancia hematológica observada en niños. Su distribución a los tejidos es rápida, con los más altos niveles de droga en hígado y riñones y no penetra al líquido cefalorraquídeo en cantidades significativas. Su recuperación sin cambios es del 40% en orina y su aclaramiento puede estar reducido en pacientes con disminución del aclaramiento de creatinina (63-67).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El dexrazoxane se administra 30 minutos antes de la aplicación del antracíclico en infusiones de 15 minutos. La dosis deberá ser 20 veces mayor que la del antracíclico y no deberá sobrepasar los 1000 mg/m² por dosis. El dexrazoxane debe ser iniciado desde la primera dosis de antracíclico y repetirse con cada administración del mismo(65).

1.5.1 Toxicidad del dexrazoxane

En las dosis recomendadas para cardioprotección, el dexrazoxane no incrementa la incidencia o severidad de la toxicidad de los regímenes quimioterapéuticos habituales. A dosis máximas toleradas (4500 mg/m²) se observa leucopenia y/o trombocitopenia, náusea, vómitos, alopecia y elevación transitoria de las pruebas de funcionamiento hepático (Ver Tabla 6). No existe un antídoto específico y el tratamiento es sintomático. En pacientes con disfunción renal se deberá vigilar la presencia de toxicidad hematológica, la cual puede verse incrementada. El efecto secundario que mas preocupa es que disminuya la eficacia de las antraciclina, sin embargo hasta el momento en ninguno de los estudios clínicos se ha visto diferencias en la sobrevida libre de enfermedad o el porcentaje de recaídas (63-67).

TABLA 6. RESUMEN DE ESTUDIOS DE TOXICIDAD ASOCIADA A DEXRAZOXANE

ESTUDIO	Dexrazoxane: Anthracycline	EFECTO SECUNDARIO	CICLO	RESULTADOS		SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA (p)
				GRUPO DEXRAZOXANE	GRUPO CONTROL	
CANCER DE MAMA: Doxorubicina						
Speyer et al, 1992	20:1	Leucocitos nadir (media) Plaquetas nadir (media) Hematocrito nadir (media)	2 1 1	2.3 190 33.7	2.6 225 34.9	<0.05 <0.05 p=NS
Swain et al, 1997	20:1 después 10:1	Trombocitopenia Cuenta deplaquetas Leucocitos nadir Grado 4 granulocitopenia	2 NR NR NR	47% NR NR 75%	29% NR NR 64%	NR 0.003 0.012 0.009
Swain et al, 1997	10:1	Dolor en el sitio Disfagia (No se hicieron cuentas en el nadir)	NR NR	13% 5%	0% 0%	0.001 NR
CANCER DE MAMA: Epirrubicina						

Venturini et al, 1996	10:1	Flebitis	NR	12.2%	3.8%	0.053
		Estomatitis (grado 3)	NR	8.5%	5.2%	NR
		Leucopenia (grado 4)	NR	4.9%	3.8%	p=NS
Lopez et al, 1998	6:1	Neutropenia (grado 4)	2	95%*	91%*	p=NS
			NR			
OTROS TUMORES: Doxorrubicina						
Feldman et al, 1992	20:1	Flebitis	NR	6%	1%	0.053
		Dolor en el sitio	NR	7%	4%	NR
		Sepsis	NR	23%	15%	NR
		Infección	NR	27%	23	NR
Wexler et al, 1996	20:1	Trombocitopenia n (%)	1	11 (47)	3 (16)	<0.05
		Anemia	5	13 (72)	2 (18)	<0.001
		Tiempo de recuperación de neutrofilos 1000/mL	6	9 (64)	1 (11)	<0.001
		Plaquetas nadir	3	17 (21)	7 (4)	0.04
			1	10.5 días	9 días	<0.05
			4	42000	112000	<0.001
			5	24000	112000	<0.001
	6	26000	99000	<0.05		
NR = no reportado; NS = no significativo Tomada de la Guía de CCOPGI						

II. JUSTIFICACION

Entre las drogas que más se utilizan en oncología pediátrica se encuentran las antraciclinas. Desafortunadamente su principal limitante es la cardiotoxicidad. El medicamento que ha probado ser más eficaz para disminuir el efecto cardiotoxico es el dexrazoxane (ICRF-187). Este ha sido probado en estudios en animales y en adultos donde se ha demostrado su seguridad y eficacia. Sin embargo, hasta el momento solo se han publicado tres ensayos clínicos que evalúan la eficacia de este medicamento en población pediátrica. De estos, solo el estudio de Wexlery cols. fué realizado con una mejor metodología al aleatorizar los pacientes en ambos grupos, aunque la evaluación no fue cegada. En nuestro país no hay experiencia ni en niños ni en adultos para el uso del dexrazoxane, en el medio oncologico su administración es controversial ya que se cree que es muy baja la frecuencia de este efecto tóxico, aunque no hay estudios publicados. Así mismo la introducción de este medicamento elevaría los costos de tratamiento de nuestros pacientes. Creemos que es importante realizar un estudio en nuestra población para determinar su verdadero papel en el tratamiento de niños con cáncer, a través de mejorar la metodología cegando la evaluación de los pacientes, aumentando el tamaño de muestra y utilizando diferentes dosis de adriamicina y con tiempos de infusión mas prolongados y así determinar por un lado la eficacia y por otro lado los efectos asociados a su administración principalmente en la respuesta a la quimioterapia, pero también conocer si hay solo un subgrupo de pacientes o todos ellos los que se beneficiarán del dexrazoxane para disminuir la cardiotoxicidad aguda.

III. OBJETIVOS

III.1. Determinar la eficacia del dexrazoxane como cardioprotector en niños mexicanos con cáncer tratados con antracíclicos.

III.2. Evaluar la seguridad de la administración de dexrazoxane como cardioprotector en niños mexicanos con cáncer tratados con antracíclicos.

IV. HIPOTESIS

IV.1. El dexrazoxane es un medicamento eficaz para disminuir la cardiotoxicidad inducida por antracíclicos. (Ver definiciones operacionales de cardiotoxicidad).

IV.2. El porcentaje de reacciones secundarias a la administración de dexrazoxane es inferior al 5% y generalmente se trata de reacciones de poca significancia clínica (nausea, vómito).

V. MATERIAL Y METODO

V.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

El estudio con dexrazoxane se llevó a cabo a partir de marzo de 2000 a febrero de 2002 en el Instituto Nacional de Pediatría. Se ingresaron un total de 52 pacientes no tratados previamente, menores de 18 años y con diagnóstico de cáncer corroborado por el servicio de Patología. Los pacientes fueron informados acerca del protocolo y aquellos que aceptaron participar se aleatorizaron. La asignación del medicamento se efectuó mediante aleatorización en bloques balanceados con longitud fija de dos celdas y fue realizada por un investigador ajeno a este protocolo. La asignación se guardó en el interior de sobres opacos, los cuales contenían una tarjeta con la leyenda A o B y se abrieron en el momento que los padres o tutores aceptaron la participación de sus hijos en el estudio y después de haber firmado la carta de consentimiento informado.

El protocolo fue revisado y aceptado por el comité científico del INP y se obtuvo consentimiento informado de cada uno de los tutores de los pacientes incluidos en el estudio.

Para el calculo del tamaño muestral mínimo requerido se consideró el estudio de Wexler et al. (30). Este grupo realizó un ensayo aleatorizado abierto para determinar la eficacia del Dexrazoxane como cardioprotector Al comparar la Fracción de eyección ventricular izquierda entre el grupo control y el tratado con dexrazoxane se encontró que solo 22% de los pacientes del grupo tratado presentaron cardiotoxicidad en comparación con el 67% del grupo control. Estos resultados considerando un error a de 0.05, un error b de 0.2 y un poder del 0.8 De acuerdo a la fórmula $n = (2PQ) * (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 / \epsilon^2$, se obtuvieron los siguientes valores $p_1=0.67$, $p_2=0.22$, P ponderada 0.445, Q ponderada de 0.55 y diferencia de proporciones 0.45. En base a estos datos se calculó que se requería un tamaño mínimo de la muestra de 10 pacientes por rama de tratamiento. Para el estudio se incluyeron 50 pacientes, 25 por cada rama de tratamiento.

V.2 · CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Criterios de inclusión

1. Pacientes de 1 a 18 años de edad con diagnóstico de cáncer.
2. Cualquier género.
3. Diagnóstico de cáncer.
4. Quimioterapia con cualquier antracíclico.
5. Pacientes con valoración cardiológica previa a iniciar quimioterapia con antracíclicos.
6. Firma de Carta de Consentimiento Informado

Criterios de exclusión

1. Pacientes con cardiopatía previa al uso de antracíclicos
2. Pacientes que reciban concomitantemente tratamiento con digital o beta bloqueadores.
3. Pacientes con padecimientos tiroideos.
4. Pacientes que hayan recibido tratamiento previo con antracíclicos.
5. Uso de radioterapia a tórax.
6. Pacientes con masas mediastinales.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que abandonen su tratamiento y no se pueda completar su seguimiento.
2. Pacientes cuyos padres o tutores soliciten alta voluntaria.
3. Pacientes que durante su tratamiento, presenten alguna patología no presente al momento de su inclusión que produzca alteraciones per se en la función cardíaca.

Nota: Todos los pacientes eliminados del estudio, se consideraron en el análisis global, hasta el momento de su eliminación (Intention to treat)

V.3. ADMINISTRACIÓN DEL DEXRAZOXANE Y ADRIAMICINA

La administración de adriamicina se realiza en 2 o 24 hrs. de acuerdo a los protocolos del Servicio de Oncología. La decisión entre una u otra forma de administración depende de la presencia de un catéter a permanencia y de si la quimioterapia se administra en hospitalización o como terapia ambulatoria. Las dosis totales acumuladas de los pacientes varían de acuerdo al diagnóstico (ver Anexo). La dosis total acumulada en los protocolos del Instituto no rebasan la dosis tope (450mgm²) y la mayoría no sobrepasa los 360mgm². La dosis total acumulada de adriamicina se obtuvo de la suma de la dosis aplicada de adriamicina entre la superficie corporal del paciente.

El dexrazoxane (CARDIOXANE amp 500mg) fue proporcionado por el laboratorio Asofarma a través de la Asociación "Casa de la Amistad". Se administró a una dosis 20 veces mayor que el de la adriamicina (Ej. 25mg adriamicina = 500 mg dexrazoxane). La dosis fue reconstituida en 350 ml de solución Ringer y se aplicó 1 hora antes de la administración del antracíclico en infusión de 30 minutos..

Los protocolos de quimioterapia no se aplicaron si la cuenta de neutrófilos totales era menor de 500, las plaquetas menores de 50 000 o si el paciente presentaba datos de infección.

V.4. EVALUACION Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

1. Primera valoración (Valoración al diagnóstico). Se realizó antes de recibir cualquier tipo de quimioterapia.

Valoración cardiológica:

- a. Ecocardiograma
- b. Electrocardiograma
- c. Rx de Tórax AP

Valoración general:

- a. Pruebas de funcionamiento hepático que incluyeron: Bilirrubinas, TGO TGP, proteínas totales, albúmina, triglicéridos, colesterol.
- b. Química sanguínea: creatinina, BUN, glucosa, electrolitos.
- c. Biometría hemática completa:

2.- Valoraciones subsecuentes durante la administración de antraciclinas: Se realizaron para cada curso de quimioterapia hasta completar la dosis establecida de acuerdo al protocolo de tratamiento utilizado donde recibían antraciclinas. (Antes de la infusión).

Valoración cardiológica:

- a. Ecocardiograma
- b. Electrocardiograma
- c. Rx de Tórax AP

Valoración general:

- a. Pruebas de funcionamiento hepático que incluyeron: Bilirrubinas, TGO TGP, proteínas totales, albúmina, triglicéridos, colesterol.
- b. Química sanguínea: creatinina, BUN, glucosa, electrolitos.
- c. Biometría hemática completa:

V.5. EVALUACIÓN DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN Y ACORTAMIENTO POR ECOCARDIOGRAMA.

La valoración cardiológica fue realizada por un cardiólogo experto del servicio de Cardiología del INP quien estaba cegado al grupo de tratamiento que recibió el paciente.

El ecocardiograma se realizó con el equipo HP Sonos5500 con transductores multifrecuencia S12 y S 4. El estudio se realizó en modo M bidimensional Doppler pulsado, continuo y codificado en color en proyecciones subcostal, paraesternal largo, apical cuatro cámaras, paraesternal corto y supraesternal.

Las fracciones de eyección y expulsión fueron tomadas en modo bidimensional utilizando el método de Cubos.

$$FE = (DdVI^3 - DsVI^3) / DdVI^3$$

$$FA = (DdVI - DsVI) / DdVI$$

DdVI = diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo

DsVI = Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo

El ecocardiograma se realizó en todos los pacientes incluidos al momento del diagnóstico y después de completar dosis acumulada de adriamicina 70, 90 y 100mgm² dependiendo del protocolo utilizado por el diagnóstico.

Se definió como cardiotoxicidad - dosis limitante una:

- reducción de la FE menor de 50%
- reducción de la FE menor del 20% de la basal (70% a 63%)
- evidencia de insuficiencia cardiaca congestiva
- disminución de la FA menor de 30%.

Se realizo concordancia interobservador e intraobservador seleccionando estudios al azar determinándose nuevamente las mediciones tanto por el cardiólogo del protocolo como por otro cardiólogo experto.

V.6. ELECTROCARDIOGRAMA

Los electrocardiogramas se realizaron con el cardiógrafo PageWriter Xli de Hewlett Packard modelo HP M1700A.

Se realizaron electrocardiogramas basales y después de 2 semanas de la aplicación del curso de antracíclico. En todos los casos se registraron datos como el voltaje del complejo QRS (mvolt), la amplitud del segmento ST (mseg), la duración (mseg) de la onda T y su voltaje (mvolt), así como la presencia de disritmias especialmente de trastornos de la conducción (bloqueos auriculo-ventriculares).

V.7. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA

Rabdomiosarcoma, Sarcoma de Ewing y Sarcomas No Rabdos.: Tac pulmón, y sitio primario, gamagrama óseo, biopsias bilaterales de huesos

Osteosarcoma: TAC pulmón, sitio primario, gamagrama óseo.

Enf Hodgkin: TAC sitio primario, mediastino y abdomen, biopsias de hueso y Aspirado de MO, gamagrama con galio.

Leucemia Mieloblástica Aguda: Aspirado de Medula Ósea, Biometría Hemática

Linfomas no Hodgkin: TAC primario, abdomen. Aspirado de médula ósea.

Tumor de Wilms: Rx de tórax, TAC y USG abdominal.

Las evaluaciones de los estudios de gabinete se realizaron por radiólogos expertos los cuales también estaban cegados al tipo de tratamiento utilizado.

V.8. EVALUACIÓN DE TOXICIDAD NO CARDIACA

Toxicidad Hepática: se compararon los niveles de TGO, TGP, Bilirrubina total y directa antes y después de 2 semanas de la aplicación de cada curso de quimioterapia con adriamicina y dexrazoxane. Los valores obtenidos fueron posteriormente clasificados en grados de acuerdo con la Clasificación de la OMS (ver anexo)

Para este análisis se excluyeron los pacientes por presencia de metástasis hepáticas, hepatitis y choque séptico.

Toxicidad Renal: fue evaluada a través de niveles séricos de creatinina. Los valores obtenidos fueron posteriormente clasificados en grados de acuerdo con la Clasificación de la OMS (ver anexo)

Toxicidad Hematológica: fue evaluada a través de Biometría hemática reportando Hemoglobina, leucocitos, número total de neutrófilos y plaquetas. Los valores obtenidos fueron posteriormente clasificados en grados de acuerdo con la Clasificación de la OMS (ver anexo)

Complicaciones Infecciosas: se evaluó de acuerdo al número total de eventos de neutropenia y fiebre, sepsis y choque séptico por curso de tratamiento con adriamicina o adriamicina + dexrazoxane.

V.9. VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

1. **Cardiotoxicidad:** se considerará como la presencia de anomalías en el electrocardiograma y el ecocardiograma, ocurridas durante el tratamiento con antracíclicos y no atribuibles a otras causas previas. Se definió como cardiotoxicidad dosis limitante una reducción de la FE menor 50% o 20% de la basal (70% a 63%) o evidencia de insuficiencia cardíaca congestiva o disminución de la FA menor de 30%. Variable numérica continua.
2. **Presencia de arritmias en el electrocardiograma:** se evaluó de acuerdo a los grados de toxicidad de la OMS (Ver anexo)
3. **Tipo de tratamiento:** Se consideraron dos grupos 1 = Antracíclico y 2 = Antracíclico + Dexrazoxane.
4. **Tipo de antracíclico:** Adriamicina o Daunorrubicina.
5. **Tiempo de infusión:** 2 horas o en 24 hrs
6. **Ciclofosfamida:** junto con adriamicina se dio o no este quimioterapéutico. 1 = Si, 0 = No.
7. **Diagnóstico histopatológico:**
8. **Presencia de Metástasis al diagnóstico:** 1 = Si 2 = No

Toxicidad no cardiaca: se consideró la toxicidad hematológica, infecciosa, hepática, renal y gastrointestinal.

9. Hematológica: Hemoglobina, Leucocitos, Neutrófilos totales, Plaquetas.
10. Infecciosa: Cuadros de neutropenia y fiebre clasificados de acuerdo a la OMS (Ver anexo)
11. Pruebas de funcionamiento hepático: niveles séricos de Bilirrubinas total y directa, TGO y TGP.
12. Renal: Creatinina sérica.
13. Gastrointestinal: se tomo en cuenta el número de vómitos y náusea de acuerdo a los grados de toxicidad de la OMS (Ver anexo).

Respuesta a la quimioterapia

14. Supervivencia libre de enfermedad: meses desde el diagnóstico hasta la fecha de recaída.
15. Recaída: presencia de tumor medible después de respuesta completa al tratamiento.
16. Estado actual del paciente: muerte con y sin enfermedad; abandono del tratamiento con y sin enfermedad; o vivo con y sin enfermedad.

V.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de la distribución de las variables numéricas continuas se tomaron en cuenta la media, mediana, desviación standard, Kurtosis (+3) y Sesgado ($< = 1$) y se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

V.11. ANALISIS UNIVARIADO.

Las variables numéricas continuas se describieron a través de media, mediana, desviación estándar, mínimo-máximo y gráficamente con histogramas y gráficas de caja y bigote. Las variables categóricas se describieron a través de porcentajes y gráficas de barras.

V.12. ANALISIS BIVARIADO

Para corroborar la adecuada aleatorización de los grupos se realizó la comparación de características basales que se presentan en la Tabla 1 de Resultados.

Las variables numéricas continuas con distribución normal se compararon con t para muestras independientes, y en aquellas con distribución sesgada se decidió utilizar U Mann Whitney.

Para las variables categóricas se utilizó Chi cuadrada.

V.13. ANALISIS DE SOBREVIDA

Se tomó en cuenta la sobrevida libre de enfermedad y se analizó con Kaplan-Meier y la prueba de log rank. Se analizó primero de acuerdo al grupo de tratamiento y posteriormente se analizó también otros factores como la presencia de metástasis y el tipo de diagnóstico histopatológico.

V.14. ANALISIS MULTIVARIADO

Se realizó la regresión de Cox para determinar otros factores que estuvieran influyendo en la supervivencia de los pacientes, además del grupo de tratamiento.

VI. RESULTADOS

De marzo 2000 a febrero del 2002 se aleatorizaron 52 niños. Sin embargo, los pacientes números 21 y 41 salieron del estudio porque el diagnóstico inicial se modificó después de la revisión por patología y porque el protocolo de quimioterapia no utilizaba adriamicina.

VI.1. DISTRIBUCION DE VARIABLES

A continuación se presenta la distribución de las variables de acuerdo al grupo de tratamiento de los 50 pacientes incluidos en el estudio.

GRUPO CONTROL

VARIABLE	MEDIA	MEDIANA	DS	MIN-MAX	KURTOSIS	SESGADO	K-S
EDAD	98.32	85	57.9	18-211	-1.166	.369	0.092
FE	79.88	81	7.46	62-90	-0.179	-0.746	0.146
FA	42.20	43	6.42	27-52	-0.216	-0.572	0.344
FEV	102.89	100	17.54	70-140	-0.014	-0.036	0.200
HB	11.36	11.8	3.09	3.5-17.5	0.984	-0.734	0.400
LEUC	25188	8600	66654.5	2200-330000	20.12	4.39	0.000
NEUT	5353.16	5148	3428.93	182-12654	-0.461	0.536	0.200
PLAQ	315840	271000	205491.8	24000-817000	-0.039	0.586	0.200
CREAT	0.4988	0.47	0.219	0.29-1.32	8.0	2.47	0.005
BIL TOT	0.6643	0.58	0.3578	0.210-1.79	4.52	1.93	0.020
BIL DIR	0.1881	0.1100	0.2071	0.00-0.96	9.79	2.90	0.000
TGO	45.58	30	63.05	9-298	16.39	3.94	0.000
TGP	24.32	16	20.48	6-78	1.88	1.63	0.002

GRUPO DEXRAZOXANE

VARIABLE	MEDIA	MEDIANA	DS	MIN-MAX	KURTOSIS	SESGADO	K-S
EDAD	101.76	93	52.78	12-180	-1.053	0.012	0.200
FE	80.72	82	6.11	66-88	-0.032	-0.788	0.200

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FA	42.48	42	28.17	33-50	-0.886	-0.081	0.200
FEV	106.78	100	26.27	75-170	0.497	1.064	0.004
HB	12	12.2	2.69	6.5-15.9	-0.869	-0.344	0.200
LEUC	9279	8750	3890	4600- 21500	3.12	1.47	0.056
NEUT	5966	5219	3757	0-17000	2.38	1.39	0.017
PLAQ	341666	330500	153432	31000- 707000	0.336	0.479	0.035
CREAT	0.504	0.47	0.159	0.27-1.05	5.5	1.83	0.121
BIL TOT	0.644	0.64	0.263	0.09-1.2	-0.061	.011	0.200
BIL DIR	0.1829	0.11	0.2138	0.03-0.90	6.44	2.51	0.000
TGO	31.70	27	16.06	11-70	0.915	1.098	0.151
TGP	21.35	15	14.13	9-62	2.764	1.82	0.000

En la siguiente tabla se enumeran las características basales de los 50 pacientes incluidos en el estudio de acuerdo a la rama de tratamiento que recibieron.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

VARIABLE	ADRIAMICINA	ADRIAMICINA + DEXRAZOXANE	Significancia
Género	Fem. = 7 Masc. = 18	Fem. = 10 Masc. = 15	P = 0.370
Edad en meses Media-Rango	98.32 (18-211)	101.76 (12-180)	P = 0.827
Diagnósticos No. Casos - (%)			P = 0.669
EH	3 (12)	2 (8)	
LNH	1 (4)	2 (8)	
SE	3 (12)	3 (12)	
OSM	5 (20)	8 (32)	
RMS	4 (16)	6 (24)	
LAM	2 (8)	2 (8)	
NB	2 (8)		
SNR	4 (16)	2 (8)	
Wilms	1 (4)		
Enf. Metastásica (%)	11 (44%)	6 (24%)	P = 0.136

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

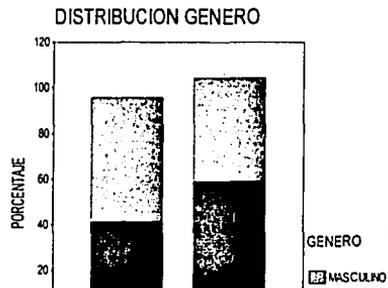
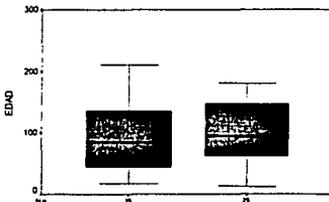
EVALUACION CARDIOLÓGICA BASAL

VARIABLE	ADRIAMICINA	ADRIAMICINA + DEXRAZOXANE	Significancia
FE (% - Rango)	79.88 (62-90)	80.72 (66-88)	P = 0.665
FA (% - Rango)	42.20 (27-52)	42.48 (33-50)	P = 0.838

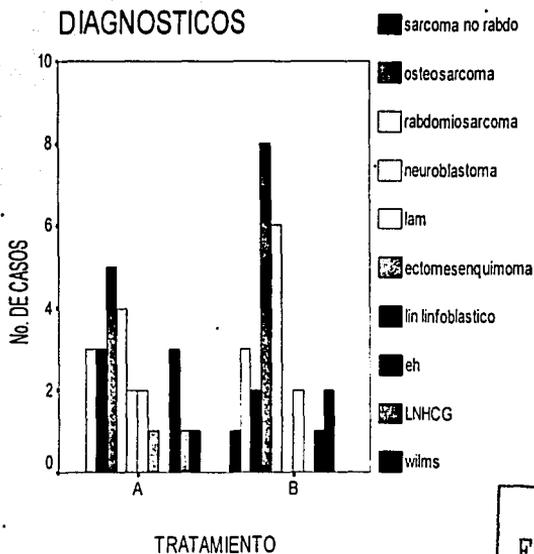
ESTUDIOS DE LABORATORIO

VARIABLE	ADRIAMICINA	ADRIAMICINA + DEXRAZOXANE	Significancia
Hb (Media - Rango)	11.36 (3.5 -17.5)	12.00 (6.5-15.9)	P = 0.442
Leuc (Media - Rango)	25.18 (2.2- 330.0)	9.279 (4.6 -21.5)	P = 0.810
NT (Media - Rango)	5.35 (.182 - 12.65)	5.96 (0 - 17.0)	P = 0.550
Pla _q (Media - Rango)	315.84 (24.0 - 817.0)	341.66 (31.0 - 707.0)	P = 0.562
TGO (Media - Rango)	45.58 (9 - 298)	31.7 (11 - 70)	P = 0.800
TGP (Media - Rango)	24.32 (6 - 78)	21.35 (9 - 62)	P = 0.980
Bil total (Med-Rango)	.664 (.21- 1.79)	.664 (.09 - 1.2)	P = 0.715
Bil directa (Med-Ran)	.188 (.00 - .96)	.182 (.03 - .90)	P = 0.562
Creatinina (Med-Ran)	.498 (.29 - 1.32)	.503 (.27 - 1.05)	P = 0.613

La media de edad de pacientes en el grupo control fue de 98.32 DS 57.9 y en el grupo de dexrazoxane fue de 101.76 DS 52.78. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.827$). La relación F:M para los dos grupos fue de 1:2.5 a 1:1.5 respectivamente. Los diferentes diagnósticos y la frecuencia en ambos grupos se enlistan en la Tabla 1. No se encontraron diferencias significativas entre las ramas de tratamiento ($p = 0.669$). De acuerdo a las características consideradas se concluyo que ambos grupos eran comparables.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN



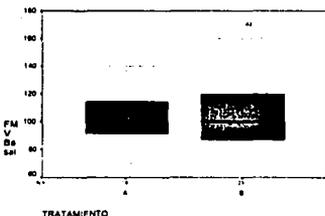
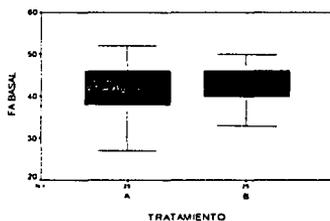
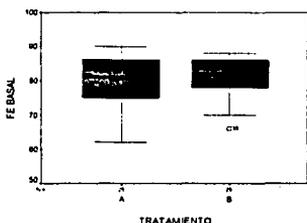
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

VI.2. EVALUACIÓN DE LA CARDIOPROTECCION

De los 50 pacientes aleatorizados solamente a 45 se les pudo evaluar la toxicidad cardíaca. Los pacientes 27 y 5 solicitaron alta voluntaria y se desconoce su estado actual. Los pacientes 9, 13 y 16 fallecieron por toxicidad

no cardíaca después del primer curso de quimioterapia y la gravedad de su estado impidió la evaluación cardíaca.

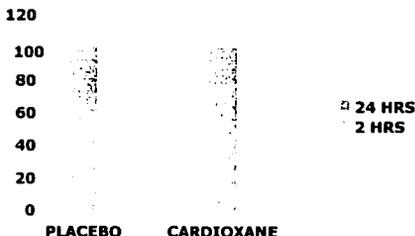
La fracción de eyección basal fue de 79.88 para los pacientes control, y de 80.72 para quienes recibieron dexrazoxane. Para el análisis del electrocardiograma se obtuvieron los estudios de 42 pacientes. Las medias de frecuencia cardíaca para los grupos control y tratado fueron 102.89 y 106.78 ($p=0.990$), respectivamente. Al momento del diagnóstico solo se encontró arritmia que no requirió tratamiento en uno de los pacientes.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se evaluaron 144 cursos de quimioterapia de los cuales el 47% fueron del grupo control y el 53% del grupo que recibió dexrazoxane. Solo en dos casos se utilizó daunorrubicina como antraciclíco y el resto de los casos se utilizó adriamicina. Los antraciclícos se administraron en conjunto con ciclofosfamida en 29 pacientes del grupo control y en 30 del grupo dexrazoxane. El tiempo de infusión para el grupo control fue de 2 horas en 46 cursos (69.7%) y de 24 hrs. para otros 20 cursos (29.3%). De manera similar, y sin diferencia estadística, el

tiempo de infusión fue de 2 horas en 56 cursos (74.6%) y de 24 horas en 19 (25.3%) cursos del grupo tratado con dexrazoxane. La presencia de arritmias se evaluó de acuerdo a los criterios de la OMS (ver Anexo). De manera global la frecuencia de arritmias fue del 5.5%. En el grupo dexrazoxane se presentaron 5 casos de las cuales, cuatro fueron grado 1 y solo una fue grado 2. En el grupo control hubo 3 pacientes que presentaron arritmias pero todas de grado 1. Ninguna requirió tratamiento. En estos parámetros tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos.



FRACCION DE ACORTAMIENTO DURANTE EL TRATAMIENTO

DOSIS	N	Med	MEDIA	DS	Med	MEDIA	DS	P
								*UMW
70-90	35	41.56	41	5.44	40.95	39	6.34	0.690
180-210	31	39.79	39.5	7.46	41.12	42	6.12	0.537
270 -280	23	41.45	43	5.07	41.25	42	7.16	0.926
340- 360	18	41.56	40	5.61	42.33	44	7.53	0.653
420-450	6	41.67	42	9.50	37	35	5.29	0.827

* U Mann-Whitney

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FRACCION DE EYECCION DURANTE EL TRATAMIENTO

DOSIS	N	Med.	MEDIA	DS	Med	MEDIA	DS	P *UMW
70-90	35	79.5	77.94	7.26	78.1	78.11	6.77	0.960
180-210	31	77.5	77.36	7.86	78.47	78.47	6.31	0.662
270 -280	23	80	79.64	5.41	77.75	77.75	10.36	0.975
340- 360	18	82	80.78	6.46	79.89	79.89	10.37	0.859
420-450	6	82	80.00	9.17	77	77.00	9.64	0.822

* U Mann-Whitney

Como se puede observar en la tabla de fracción eyección y acortamiento, tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos cuando se analizaron por U Mann Whitney. Evaluando cada paciente y considerando cardiotoxicidad como una caída del 20% del valor basal FEV o que fuera progresiva, se pudo definir toxicidad en tres casos en el grupo control y uno en el grupo con dexrazoxane. De los 3 casos control, dos de ellos no presentaron sintomatología. Solo uno de los tres casos presentó caída progresiva de la fracción de eyección-acortamiento y datos de insuficiencia cardíaca. La sintomatología se presentó cuando había recibido 270 mgm2 y por ello se retrasaron los cursos de quimioterapia y se suspendió la administración de antracíclicos. Falleció después de un mes por progresión de metástasis pulmonares. Desafortunadamente no fue posible evaluar el tejido cardíaco y corroborar los datos de cardiotoxicidad porque la familia no aceptó el estudio de autopsia. El caso del grupo de dexrazoxane falleció por choque séptico y tampoco pudo ser evaluado por autopsia.

VALIDACION INTER E INTRA OBSERVADOR

Para validar los resultados ecocardiográficos referidos se realizó un análisis interobservador e intraobservador seleccionando 2 mediciones de 14 pacientes diferentes al azar. Los pacientes fueron nuevamente evaluados por el cardiólogo que participo en el estudio y por otro cardiólogo ajeno al mismo. El análisis fue a través de la Correlación de Pearson, con lo que se obtuvo una correlación interobservador de 0.578 (p = 0.030 IC95% = .074 - 1.25) y la correlación intraobservador fue de 0.923 (p = .000 IC 95% = (0.76 - 0.97)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VI.3. TOXICIDAD NO CARDIACA

Los 50 pacientes fueron evaluados para toxicidad no cardiaca. Los estudios de Biometría hemática y las Pruebas de funcionamiento hepático y renal, se realizaron antes y después de la aplicación del medicamento. Para el análisis se compararon los valores antes y después de la administración del medicamento de acuerdo a cada grupo usando la prueba t para muestras independientes. Excepto por una elevación transitoria de TGO en uno de los pacientes del grupo no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Posteriormente se clasificaron de acuerdo a los grados de toxicidad de la OMS y podemos observar que la frecuencia de toxicidad 3 y 4 se comporta igual en ambos grupos de tratamiento (Tabla #).

TOXICIDAD NO CARDIACA GASTROINTESTINAL (OMS)

Variable	A					B				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
VOMITO	25	7	17	5	2	23	.15	16	5	5
NAUSEA	11	14	14	17	--	13	13	15	23	--

Grupo A: Control Grupo B: Dexrazoxane

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TOXICIDAD NO CARDIACA HEMATOLOGICA E INFECCIOSA

VA	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	P
RIAS BLE											
Hb	--	43	13	4	1	--	59	8	1	2	
Leu	35	13	6	1	6	35	20	11	3	4	
Neu	38	10	5	2	6	39	8	12	6	8	
Plaq	17	37	2	1	4	20	44	3	4	2	
NyF	49	--	--	11	5	49	--	--	17	8	

Hb: Hemoglobina, Leu: leucocitos, Neu: neutrofilos totales, Pla: plaquetas, NyF: neutropenia y fiebre. Grupo A: Control, Grupo B: Dexrazoxane

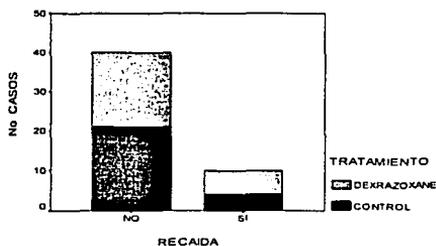
TOXICIDAD NO CARDIACA
HEPATICA Y RENAL

VARIABLE	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	p
Bil T			2	3				1	2		
Bil D			3	2	2			2			
TGO		4					3				
TGP		14	2				15	1			
Crea							2				

Bil T: bilirrubina total, Bil D: bilirrubina directa, TGO: transaminasa glutamico-oxalacetica, Transaminasa glutámico pirúvica, Crea: creatinina

VI.4. RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA

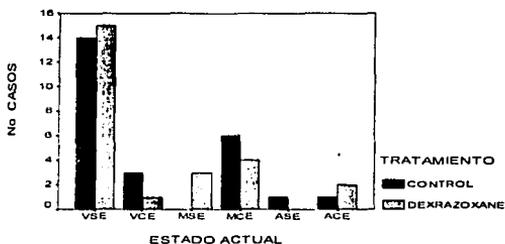
En cuanto al número de recaídas podemos observar que hubo 4 en el grupo control y 6 en el grupo de dexrazoxane. El análisis de estos resultados por la prueba de Chi cuadrada no demostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.480$)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

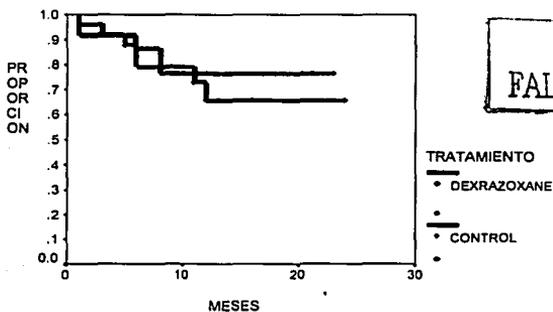
Hasta el momento en el grupo dexrazoxane tenemos 15 pacientes vivos sin evidencia de enfermedad medible y 14 en el grupo control. Con enfermedad medible hay 1 y 3, respectivamente. Pacientes que fallecieron por toxicidad infecciosa fueron 3 en el grupo dexrazoxane y ninguno en el grupo control.

Las muertes por progresión tumoral fueron 4 y 6 para ambos grupos. Tres pacientes fueron considerados fuera de tratamiento oncológico por progresión de la neoplasia, siendo 2 y 1 para cada grupo, respectivamente. Los tres pacientes fallecieron en su casa. Solamente uno del grupo control se dio de alta voluntaria y desconocemos su estado actual.



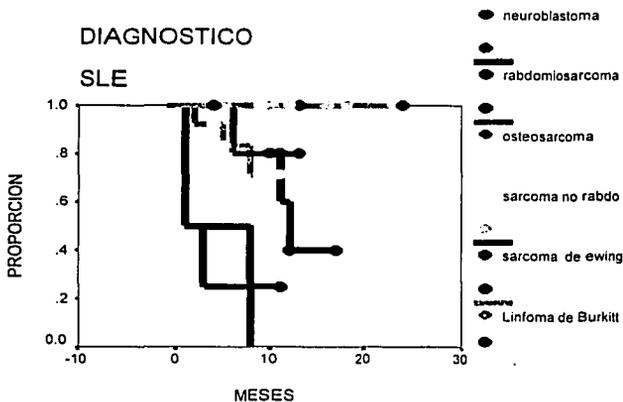
La supervivencia libre de enfermedad a 24 meses fue de 76.39% y 65.66% para los grupos control y dexrazoxane, respectivamente (1-24m M=10.12 DS=5.32). No hubo diferencias estadísticamente significativas con la prueba de Log-rank ($p = 0.903$). Sin embargo se analizaron otras variables que pudieran modificar la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes.

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

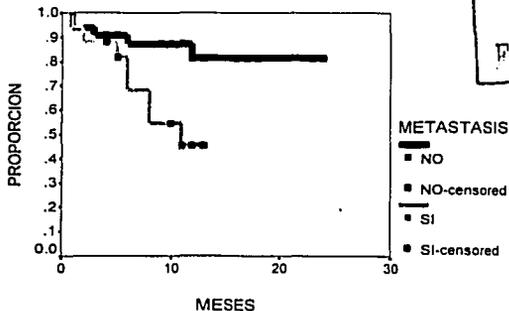
La presencia de metástasis y el diagnóstico histopatológico modificaron la supervivencia de manera significativas. Para metástasis, log rank reportó una $p = 0.0133$ y en el caso del tipo de diagnóstico histopatológico el resultado fue $p = 0.0024$.



De acuerdo al diagnóstico, el porcentaje de supervivencia fue del 100% para Linfoma de Burkitt, Sarcomas No Rabdos, Linfoma de Células Grandes, Linfoma Linfoblástico, Enfermedad de Hodgkin y Tumor de Wilms, Para otros tumores los porcentajes de supervivencia fueron Sarcoma de Ewing, 80.33%; Osteosarcoma, 71.2%; Rhabdomyosarcoma, 40%; y Leucemia Mieloblástica Aguda, 25%.

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD

MESTASTASIS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VI.5. ANALISIS MULTIVARIADO

De acuerdo al análisis con Kaplan y Meier y Log Rank el tratamiento con dexrazoxane no es un factor significativo que influya en la supervivencia. En cambio, la presencia de metástasis y el tipo de diagnóstico parecen tener una gran influencia en esta variable. En base a estos resultados se decidió realizar un análisis de regresión de Cox tomando en cuenta cada uno de los diagnósticos, la presencia de metástasis y el grupo de tratamiento.

En este modelo se corroboró que el grupo de tratamiento no tiene significancia estadística $p = 0.517$, OR -0.457 IC95% $.159 - 2.524$. Por el contrario, la presencia de metástasis resulta en $p = 0.018$ OR 2.297 IC95% $1.492 - 66.237$.

VI.6. MODELO COX

$R = -15.28(\text{DUM1}) - 15.5(\text{DUM2}) - 3.61(\text{DUM3}) - 15.5 (\text{DUM4}) - 2.9 (\text{DUM5}) - 2.3 (\text{DUM6}) - 1.3 (\text{DUM7}) + 1.5 (\text{DUM8}) - 18 (\text{DUM9}) - 16 (\text{DUM10}) - 15.7 (\text{DUM11}) + 2.3 (\text{METS}) - 0.46 (\text{DEXRAZOXANE})$

DUM1 LINFOMA DE BURKITT
DUM2 SARCOMA DE EWING
DUM3 SARCOMA NO RABDO
DUM4 OSETOSARCOMA
DUM5 RABDOMIOSARCOMA
DUM6 NEUROBLASTOMA
DUM7 LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA
DUM8 LINFOMA DE CELULAS GRANDES
DUM9 LINFOMA LINFOBLASTICO
DUM10 ENFERMEDAD DE HODGKIN
DUM11 TUMOR DE WILMS

VII. DISCUSIÓN

En los últimos 20 años se ha logrado incrementar la supervivencia de los pacientes con cáncer. Se señala que aproximadamente 1 de cada 250 adultos en Estados Unidos será un sobreviviente de cáncer pediátrico para el año 2010. En México se considera que, en promedio, un 60% de los pacientes sobreviven. Muchos de estos pacientes han sido expuestos a las antraciclinas porque, como sabemos, se han hecho indispensables por tener actividad en contra de una gran cantidad de neoplasias. Al igual que otros quimioterapéuticos, al incrementar la dosis e intensidad, el efecto antineoplásico es superior pero también lo es la toxicidad. La cardiotoxicidad por antracíclicos, ha sido distintiva y dosis limitante particularmente en pacientes pediátricos. Esta susceptibilidad se debe en parte a la disparidad entre el crecimiento somático subsecuente y el crecimiento potencial del corazón dañado pero también porque estos pacientes tienen una mayor supervivencia después de un tratamiento exitoso (12-18).

En este aspecto las antraciclinas se han asociado a alteraciones ecocardiográficas tardías en el 65% de sobrevivientes de leucemia aguda (14). Es importante señalar también que la cardiotoxicidad es asintomática en la mayoría de los casos. Eso significa que los adultos que se expusieron a antraciclinas en su niñez desconocen que tienen un mayor de riesgo de falla cardíaca durante actividades como el parto o el ejercicio intenso. En E.U. cerca del 15% de los niños con cardiomiopatía han recibido tratamiento oncológico con radioterapia y/o antraciclinas. En Gran Bretaña se encontró que de 31992

sobrevivientes de cáncer, 14 pacientes requirieron un trasplante de corazón por cardiomiopatía secundaria a antraciclinas.

La cardiotoxicidad es dependiente de la dosis y se incrementa de acuerdo a la dosis acumulada de antracíclicos. Sin embargo, hay ocasiones en que la toxicidad puede manifestarse desde la primera dosis o durante el tratamiento. La incidencia real de cada una de las variantes de este efecto tóxico se desconoce (12-13). En algunas series se reporta que solo el 7% de los casos presenta toxicidad a dosis acumuladas de 550 mgm² y que el porcentaje se incrementa a un 20 o 30% con 700 mgm² (12-13). Otros factores como el método de infusión empleado también aumenta la probabilidad de cardiotoxicidad (20). De acuerdo a esta información, es que en nuestro Instituto se modificaron los protocolos de tratamiento y se decidió que el tiempo mínimo de infusión fuera de 2 hrs. y que las dosis acumuladas no rebasaran los 450mgm² en pacientes mayores de 10 kg. ni los 350 mgm² en pacientes con peso menor de 10 kg. Sin embargo, estamos concientes de que aun con estas modificaciones puede haber variaciones individuales que predispongan a toxicidad a dosis menores. Dé hecho, más de la mitad de los pacientes pueden presentar anomalías subclínicas dentro de las primeras dos décadas de vigilancia aún cuando se han tomado estas medidas (15-17). Es importante comentar que hay estudios recientes en que no se encontraron alteraciones ecocardiográficas después de 7 años de seguimiento de pacientes que recibieron una dosis acumulada media de 214mgm² (11-12).

Los estudios preclínicos y clínicos del dexrazoxane en adultos fueron alentadores y, a mediados de los 90's, se inició su evaluación en pacientes pediátricos aunque hasta el momento el número de estudios es escaso(57-60). A pesar de la poca evidencia que existe sobre su uso en pacientes pediátricos, actualmente en la mayoría de los hospitales en E.U. y Europea utilizan este medicamento de forma rutinaria, sin embargo para nuestro país el hacer esto significaría incrementar los costos de tratamiento, lo cual de por sí es un problema. En Junio 2002 la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) publico la recomendaciones para el uso de protectores de quimioterapia, y ellos reportan que en el rubro de pediatría con respecto a dexrazoxane no pueden hacer ninguna recomendación ya que hasta el momento no existen estudios suficientes, y como se dijo en los antecedentes la mayoría de ellos no tiene una metodología adecuada(68). Hasta el momento el estudio que más se ha tomado en cuenta es el de Wexler y cols. el cual se resumió en los antecedentes (58).

En el presente estudio se evaluó el efecto protector para cardiotoxicidad aguda, a través de un ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego, se incluyeron 50 pacientes con diferentes diagnósticos y por lo tanto diversas dosis acumuladas de antracíclicos. A pesar de que no hay un método ideal para la detección temprana y oportuna de la cardiotoxicidad, en este estudio decidimos realizar ecocardiogramas seriados después de cada curso de adriamicina. Esta decisión se tomó en base a la naturaleza no invasiva del ecocardiograma, el cual no requiere sedación y puede hacerse de manera repetida sin riesgo, a diferencia de la angiocardiografía donde además se utilizan radionúclidos.

El grupo de estudio fue heterogéneo en cuanto a la estirpe histopatológica de los tumores tratados con antraciclina. Sin embargo, en el análisis univariado de los grupos control y tratado con dexrazoxane, no mostró diferencias

significativas en cuanto a la edad, el género, el tipo de antraciclina y la velocidad de infusión.

La cardiotoxicidad se observó en el 12% y 4% de los grupos control y tratado con dexrazoxane, respectivamente. Solo en un caso del grupo control se presentaron manifestaciones clínicas de insuficiencia cardiaca después de 270mgm2 acumulados de adriamicina. Sin embargo, cuando comparamos las medias de Fracción de Eyección y Acortamiento en ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

El hecho de que no hayamos encontrado una diferencia tan evidente en la caída subclínica de la FEV entre el grupo control y el tratado con dexrazoxane como en el estudio de Wexler y cols. (i.e. 45%), podría deberse al poder limitado del tamaño muestral. Otras variables importantes para explicar este resultado podrían ser también el tiempo de infusión que utilizamos y la estirpe histopatológica de los pacientes que tratamos. Por ejemplo, en el estudio de Wexler y cols, la infusión duró 15 minutos contra las 2 horas mínimo que utilizamos para la infusión en nuestros pacientes. También las dosis acumuladas que usamos en nuestro estudio fueron menores, porque incluimos diferentes diagnósticos y no solo sarcomas. Finalmente, tenemos que aclarar que este fue un estudio a 24 meses por lo que no podemos descartar que la combinación de dexrazoxane con una infusión prolongada de antraciclinas, pudiera disminuir importantemente la toxicidad cardiaca a largo plazo.

Como hemos comentado, el estudio de ecocardiograma de reposo al igual que la cineangiografía con radionúclido, son moderadamente específicos y sensibles. Por eso es que en algunos pacientes asintomáticos no es posible detectar daño miocárdico con estos métodos. Esto es importante porque los pacientes tratados con antraciclinas / sin dexrazoxane en nuestro estudio pudieran tener mayor daño miocárdico subclínico que en los pacientes del grupo control, y que no hayamos podido identificarlo con el ecocardiograma. Una de las alternativas que podría utilizarse en futuros estudios para mejorar la sensibilidad diagnóstica de cardiotoxicidad podría ser el uso de un estudio ecocardiográfico de estrés con infusión de dobutamina. En el estudio de Hauser y cols (39), por ejemplo, se observó que no había diferencias en el ecocardiograma de reposos en pacientes asintomáticos tratados con antraciclinas, en comparación con los del grupo control. Sin embargo, al administrar dobutamina la fracción de acortamiento y la tensión telediastólica fueron anormales en los pacientes que habían recibido antraciclinas sin dexrazoxane. Otros método que también podrían utilizarse en estudios futuros de cardiotoxicidad y que aún esta en investigación es la determinación de Troponina T. Sérica (40). Al parecer esta prueba será de mayor utilidad clínica por ser más sensible que los métodos utilizados.

Una de las principales preocupaciones al utilizar cualquier tipo de citoprotector es que la efectividad de la quimioterapia disminuya y con esto la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes. Sin embargo en este estudio corroboramos que no hay diferencias en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y en frecuencia de recaídas a 24 meses entre los grupos control y el tratado con dexrazoxane. De hecho en el modelo con regresión de Cox se

demonstró que solo la presencia de metástasis y el tipo de diagnóstico son los factores mas importantes que determinan la respuesta a la quimioterapia y la frecuencia de recaídas.

También pudimos observar que el uso de dexrazoxane no incrementa la toxicidad no cardíaca. Solo en un caso se documentó una elevación transitoria de TGO que fue el único parámetro que significativamente varió entre ambos grupos. Las toxicidades hematológica y renal no se incrementaron y los cuadros graves de neutropenia y fiebre se presentaron por igual en ambos grupos. Estos datos coinciden con los estudios previos que se han realizado con dexrazoxane, en los cuales la toxicidad reportada ha sido menor en pacientes pediátricos porque cuentan con una mayor velocidad de aclaramiento.

Tal y como está reportado en la literatura previa, el dexrazoxane no es completamente protector. De hecho, en el grupo que recibió dexrazoxane encontramos un paciente asintomático que presento caída progresiva de la FEV. Esto podría ser debido a la variabilidad en la farmacocinética y farmacodinámica de los pacientes.

A pesar de lo antes dicho, necesitamos incrementar el tamaño de muestra para caracterizar claramente el papel de este medicamento como cardioprotector en una población heterogénea, que reciba dosis acumuladas de adriamicina diferentes. Esto es básico ya que tenemos que definir si hay un grupo específico que se beneficiaría de su efecto o si podremos utilizarlo en todos los

casos. Otro factor a considerar es que el uso de este medicamento elevará los costos del tratamiento que ya son caros por sí mismos. No obstante no descartamos que el dexrazoxane pudiera retrasar el desarrollo de la dosis limitante y que estos pacientes pudieran recibir ciclos adicionales de antraciclinas para aumentar su efecto antitumoral. Por otro lado, será necesario continuar el seguimiento de los pacientes que ya tratamos para determinar si hay una disminución significativa de la cardiotoxicidad crónica mediada por dexrazoxane. Esto es fundamental porque este tipo de toxicidad es la que se presenta más frecuentemente. Finalmente necesitamos tener presente la repercusión que estas alteraciones cardiovasculares tendrán sobre la calidad de vida que estos niños y adolescentes tendrán en su etapa adulta.

VIII. CONCLUSIONES

1. En el grupo de control se observó 3 casos de cardiotoxicidad, uno de ellos con manifestaciones clínicas contra uno en el grupo dexrazoxane.
2. Si comparamos las medias entre los grupos no encontramos diferencias significativas.
3. El dexrazoxane no incrementa la toxicidad no cardiaca entre los grupos.
4. El dexrazoxane no parece tener efecto en la respuesta del tumor a la quimioterapia, existen otros factores como el tipo histológico y la presencia de metástasis que predicen esta respuesta de acuerdo al modelo de Cox.
5. El estudio no es concluyente en cuanto a la eficacia, se debe incrementar el tamaño de muestra. Esto puede ser debido al grupo heterogéneo que utilizamos y por la diferencia en el tiempo de infusión.

IX. ANEXOS

PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA (anexo1)

Se incluyeron pacientes con diferentes diagnósticos se enumera los diferentes protocolos y las dosis de adriamicina utilizadas en cada uno de ellos.

Linfoma de Burkitt: Curso 1 Ciclofosfamida 300mgm2dosis por 5 dosis, día 1. Vincristina 1.5mgm2 una dosis día 1, Adriamicina 50 mgm2 por dosis una dosis. Curso 2 Ciclofosfamida 300mgm2dosis por 5 dosis, día 1. Vincristina 1.5mgm2 una dosis día 1, Adriamicina 50 mgm2 por dosis una dosis.

Mantenimiento: Metotrexate 2grm2 día 1, Ara C 300mgm2 por dosis por 4 dosis, 6 cursos con un intervalo de 3 semanas entre cada uno.

DTA: 100mgm2

Sarcoma de Ewing Bajo Riesgo1.- Quimioterapia Neoadyuvante: Curso A: Ciclofosfamida 150 mgm2día, días 1 al 7. Adriamicina 35mgm2dosis, día 8, infusión de 1 hora. Curso B: CDDP 100mgm2dosis, día 1. Adriamicina 35mgm2dosis, día 2, infusión de 1 hora. *Se aplican A, B, A, B, con un intervalo de 3 semanas entre cada curso. 2.- Quimioterapia Adyuvante: Curso C: CDDP 100mgm2dosis, día 1. Adriamicina 35mgm2dosis, días 2 y 3 (ó 70 mgm2 día 2, infusión de 24 horas). Curso D: Ciclofosfamida: 300mgm2 cada 12 horas por 6 dosis. VP 16 200mgm2día, por 3 días en infusión de 24 horas. *Se aplican C, D, C, D, con intervalos de 3 semanas. Mantenimiento: Vincristina: 1.5mgm2dosis IV. Día 1. 2. Actinomicina D: 15mcgkgdosis IV. Días 1 al 5. 3. Ciclofosfamida: 600mgm2dosis IV. Días 1 y 2. Alternar cada 3 semanas con: 1. Vincristina: 1.5mgm2dosis IV. Día 1. 2. Adriamicina: 30mgm2dosis IV. Días 1 y 2. 3.- Ciclofosfamida: 600mgm2dosis IV. Días 1 y 2. Hasta completar 9 cursos.

DTA:

Sarcoma de Ewing Alto Riesgo: 1.- Quimioterapia Neoadyuvante: Curso A: Ifosfamida 3000mgm2 día por 3 días. Mesna al 125% Vincristina 1.5mgm2 día 1, 8 y 15. Adriamicina 30mgm2, día 1 y 2. Curso B: Ifosfamida 3000 mgm2día por 3 días. Mesna al 125%. Vincristina 1.5mgm2 días 1,8 y 15. Actinomicina D 0.5mgm2día (máximo 0.8mgm2), días 1, 2 y 3. *Se aplican A, B, A, B, con intervalo de 3 semanas, se da apoyo con Neupogén. 2.- Quimioterapia Adyuvante: Curso C: Ifosfamida 3000 mgm2día por 3 días. Mesna al 125%. Vincristina 1.5 mgm2, días 1, 8 y 15. VP 16 150 mgm2día, días 1, 2 y 3. *Se aplican 4 cursos con intervalos de 3 semanas. Mantenimiento: Vincristina: 1.5mgm2dosis IV. Día 1. 2. Actinomicina D: 15mcgkgdosis IV. Días 1 al 5. 3. Ciclofosfamida: 600mgm2dosis IV. Días 1 y 2. Se alternaron cada 3 semanas con: 1. Vincristina: 1.5mgm2dosis IV. Día 1. 2. Adriamicina: 30mgm2dosis IV. Días 1 y 2. 3.- Ciclofosfamida: 600mgm2dosis IV. Días 1 y 2.

DTA:

Osteosarcoma: Protocolo 1QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE: Semanas 1, 5, 9 y 13: 1. Cisplatino (CDDP): 120mgm2dosis IV. Día 1. 2. Adriamicina: 30mgm2dosis IV Días 1, 2 y 3. Semanas 3, 7 y 11: 1. Cisplatino: 120mgm2dosis IV. Día 1. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE: Semanas 16, 19, 22, 25 y 28: 1. Ciclofosfamida: 300mgm2dosis IV cada 12 horas por 6 dosis. Inicia el día 1. 2. VP-16: 200mgm2dosis IV en infusión continua de 24 horas. Días 1, 2 y 3.

DTA:

Osteosarcoma: Protocolo 1QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE: Semanas 1, 5, 9 y 13: 1. Cisplatino (CDDP): 120mgm2dosis IV. Día 1. 2. Adriamicina: 30mgm2dosis IV Días 1, 2 y 3. Semanas 3, 7 y 11: 1. Cisplatino: 120mgm2dosis IV. Día 1. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE: Semanas 16, 19, 22, 25 y 28: 1. Ciclofosfamida: 300mgm2dosis IV cada 12 horas por 6 dosis. Inicia el día 1. 2. VP-16: 200mgm2dosis IV en infusión continua de 24 horas. Días 1, 2 y 3.

DTA: 360mgm2

Osteosarcoma Metastásico: Protocolo 2 Semanas 1, 5, 9 y 13: 1. Cisplatino (CDDP): 120mgm2dosis IV. Día 1. 2. Adriamicina: 30mgm2dosis IV Días 1, 2 y 3. Semanas 3, 7 y 11: 1. Ifosfamida: 1.8gr dosis por 5 dosis IV. Día 1,2,3,4, y 5

DTA: 360mgm2

Rabdomiosarcoma ETAPAS III Y IV: Primera fase: 1. Vincristina: 1.5mgm2dosis IV. Semanal por 12 dosis, día 1. 2. Adriamicina: 35mgm2dosis IV en infusión de 24 horas. Días 1 y 2, de las semanas 0, 3, 6 y 9. 3. Ciclofosfamida: 500mgm2dosis IV. Días 1 y 2, de las semanas 0, 3, 6 y 9. 4. Cisplatino: 60mgm2dosis IV. Día 3 de las semanas 0, 3, 6 y 9. Segunda fase (18 cursos efectivos): 1. Vincristina: 1.5mgm2dosis IV. Día 1. 2. Actinomicina D: 15mcgkgdosis IV. Días 1 al 5. 3. Ciclofosfamida: 600mgm2dosis IV. Días 1 y 2. Alternar cada 3 semanas con: 1. Vincristina: 1.5mgm2dosis IV. Día 1. 2. Adriamicina: 30mgm2dosis IV. Días 1 y 2. 3. Ciclofosfamida: 600mgm2dosis IV. Días 1 y 2.

DTA:

Neuroblastoma ETAPAS C Y D. Mayores de 365 días: Semanas 0, 6, 12, 18 y 24: 1.- Ciclofosfamida: 150mgm2día, por 7 días, día 1 al 7. 2.- Cisplatino: 90mgm2dosis, día 8. 3.- Adriamicina: 35mgm2dosis, día 10. Semanas 3 y 15: 1.- Ciclofosfamida: 150mgm2día, por 7 días, día 1 al 7. 2.- VM 26: 150mgm2día, en infusión de 24 horas, por 3 días, día 1 al 3. Semanas 9, 21 y 27: 1.- Cisplatino: 90mgm2dosis, día 1. 2.- VM 26: 150mgm2día, por 3 días, días 3, 4 y 5. Semana 11: 1.- Radioterapia a primario o persistente.

Leucemia Aguda No Linfoblástica:INDUCCION:1. Vincristina: 1.5mgm2dosis IV. Días 1 y 7.2. Ara-C: 100mgm2dosis IV en infusión continua de 24 horas. Días 1 y 7.3. Prednisolona: 40mgm2día VO. Días 1 al 5.4. Adriamicina: 25mgm2dosis IV. Días 1, 2 y 3.5. Intratecales: semanales. Lo que dure la inducción. Si el AMO del día 14 está en remisión iniciar el segundo VAPA al mejorar condiciones hematológicas. Si el AMO del día 14 es M2 repetir el segundo VAPA en ese momento. CONSOLIDACIÓN: 1. Ara-C: 1gm2dosis IV en infusión continua de 24 horas. Día 1. 2. 6-mercaptopurina ó 6-tioguanina: 75mgm2día VO. Días 1 al 10 3. Daunorrubicina: 30mgm2dosis IV. Día 2. Administrar en la semana 6 si el paciente está en remisión. Intratecal: día 70.

MANTENIMIENTO:

1. Ara-C: 500mgm2dosis IV en infusión continua de 24 horas. Día 1. 2. Daunorrubicina: 30mgm2dosis IV. Día 2. Alternar cada 3 semanas con: 1. Ara-C: 500mgm2dosis IV en infusión continua de 24 horas. Día 1. 2. VP-16: 300mgm2dosis IV en infusión continua de 24 horas. Día 1. Repetir hasta completar 1 año de tratamiento (53 semanas). Intratecales cada 12 semanas.

DTA: 450mgm2

ENFERMEDAD DE HODGKIN: ESTADIOS I y II, FAVORABLES: 1. Vinblastina: 6mgm2dosis IV. Días 1 y 15. 2. Adriamicina: 25mgm2dosis IV. Días 1 y 15. 3. Metotrexate: 20mgm2dosis IV. Días 1 y 15. 4. Prednisona 40mgm2dosis. Días 1 al 14. *Repetir cada 28 días. Número total de 4 cursos, con 2 brazos cada uno.

DTA: 200mgm2

ESTADIOS I Y II, DESFAVORABLES: 1.- Adriamicina: 25 mgsm2 IV, días 1 y 15. 2.- Bleomicina: 10Ulm2 IV, días 1 y 15. 3.- Vinblastina: 6mgm2 IV días 1 y

15. 4.- Dacarbazina: 375mgm² IV días 1 y 15. *Los cursos se repiten cada 21 días en número total de 4.

DTA: 200mgm²

ESTADIOS IIIa IIIb Y IVa y IVb: Cursos 1, 3, 4 y 6 (ABVD): 1. Adriamicina: 25mgm²dosis IV. Días 1 y 15. 2. Bleomicina: 10UIm²dosis IV en infusión continua de 24 horas. Días 1 y 15. 3. Vinblastina: 6mgm²dosis IV. Días 1 y 15. 4. Dacarbazina: 375mgm²dosis IV en infusión de 2 horas. Días 1 y 15. Cursos 2 y 5 (MOPP): 1. Mostaza nitrogenada: 6mgm²dosis IV. Días 1 y 8. 2. Vincristina (Oncovin): 1.5mgm²dosis IV. Días 1 y 8. 3. Procarbazina: 100mgm²dosis VO. Días 1 al 14. 4. Prednisona: 40mgm²dosis VO. Días 1 al 14.

DTA: 200mgm²

LINFOMA LINFOBLASTICO y LINFOMA CELULAS GRANDES: 1.

Ciclofosfamida: 1gm²dosis. Día 1. 2. Vincristina: 1.5mgm²dosis. Días 1 y 4. 3. Metotrexate: 400mgm²dosis IV en bolo de 1 hora. Día 1. 300mgm²dosis IV en bolo de 4 horas. Día 1. 4. Leucovorin: 10mgm²dosis IV 5. Prednisona: 60mgm²dosis. Días 1 al 5. 6. Adriamicina: 30mgm²dosis. Día 4. 7. Intratecales: un curso sí y un curso no. Repetir cada 3 semanas.

ETAPA III Y IV: HISTOLOGIA FAVORABLE: 1.- Actinomicina D: 15mcgkgdía por 5 días (dosis máxima 500mcggdía), semanas 0, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 y 48. En pacientes foráneos dar a 45mcgkgdía en un día, mismas semanas. 2.- Vincristina: 1.5mgm²dosis, semanas 0 a 9, posteriormente cada 3 semanas hasta la semana 52. 3.- Adriamicina: 20mgm²día por 3 días, ó 60mgm²dosis en infusión de 24 horas, cada 6 semanas por 9 cursos, inicia en semana 3, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51.

HEPATOCARCINOMA: ADR 75mgm², día 1, CDDP 100mgm², día 2 VCR 2 mgm², día 1

DOSIS TOTAL ACUMULADA PARA CADA PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA DE ACUERDO AL DIAGNÓSTICO.

1. LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA
DTA 420MGM2

2. LINFOMA DE BURKITT
DTA 100MGM2

3. ENFERMEDAD DE HODGKIN:
VAMP DTA 200MGM2
ABVD DTA 200MGM2
ABVD MOPP DTA 200MGM2

4. LINFOMA LINFOBLASTICO BFM 86
360 MGM2

5. OSTEOSARCOMA
DTA 360MGM2

6. RABDOMIOSARCOMA III Y IV
450MGM2

7. SARCOMA DE EWING
BAJO RIESGO DTA 420MGM2
ALTO RIESGO DTA 360MGM2

8. NEUROBLASTOMA
DTA 175MGM2

9. TUMOR DE WILMS
DTA 450 MGM2

OMS (Organización Mundial de la Salud)

TOXICIDAD POR GRADOS

Categoría	Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Haematológica	Leucos (x103/l)	4	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< 1.0
Haematologica	Plaquetas (x103/l)	WNL	75.0 - normal	50.0 - 74.9	25.0 - 49.9	< 25.0
Haematologica	Hemoglobina (g/dl)	WNL	10.0 - normal	8.0 - 9.9	6.5 - 7.9	< 6.5
Haematologica	Granulocitos/ Bandas (x103/l)	2	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
Gastrointestinal	Nausea	No refiere	Come razonablemente	Disminución significativa pero come	no come	—
Gastrointestinal	Vomito	No presentó	1 episodio en 24 hrs.	2 - 5 episodios en 24 hrs	6 - 10 episodios en 24 hrs	> 10 episodios en 24 hrs o requiere nutrición parenteral
Hepática	Bilirrubinas (N = 17 µmol/L)	WNL	-----	< 1.5 x N	1.5 - 3.0 x N	> 3.0 x N
Hepática	Transaminasa (SGOT, SGPT)	WNL	2.5 x N	2.6 - 5.0 x N	5.1 - 20.0 x N	> 20.0 x N
Renal	Creatinina	WNL	< 1.5 x N	1.5 - 3.0 x N	3.1 - 6.0 x N	> 6.0 x N
Cardíaca	Arritmias	No presente	asintomática, transitoria, no requiere terapia	recurrente o persistente, no requiere terapia	requiere tratamiento	requiere monitoreo; o hipotensión, o taquicardia ventricular o fibrilación
Alergica	Alergia	No presente	transitoria rash, fiebre < 38°C (100.4°F)	urticaria, fiebre 38°C (100.4°F), broncoespasmo leve	serum sickness, broncoespasmo que requiere medicación parenteral	anafilaxia
Local	Local	No presente	dolor	Dolor y edema con inflamación o flebitis	ulceración	Cirugía plástica

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdullaev FI, River-Luna R, Roitenburd-Belacortu V, Espinosa-Aguirre J. Pattern of Childhood Cancer Mortality in Mexico. *Arch Med Res.* 2000 31:526-531.
2. Rivera R, Leal C, Cárdenas R, Martínez A, Meza C, Navarro I, Ruano J. Survey of 4076 children with cancer. Certain epidemiological aspects from a single Institution. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 1996 53(12): 598-605.
3. Fajardo A, Mendoza H, Valdez E, Mejía M, Yamamoto L, Mejía A, Ayón A, Bolea V, Frías G, Rivera R, Aguilar M, Farfán J, Gonzalez P. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. *Bol. Med Hosp Infant Mex* 1996 53(2): 57-66.
4. Steinherz LJ, Yahalom J. Adverse effect of treatment, Section 5: Toxicity. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Principles and Practice of Oncology*, fifth edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997: 2705-2806
5. Van Dyk JJ, Van der Merwe AM, Falkson HC, Falkson G. Adriamycin in the treatment of cancer. *S Afr Med J*, 1976, 50(3):61-6.
6. Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR. Adriamycin: a new effective agent in the therapy of disseminated sarcomas. *Med Pediatr Oncol*, 1975, 1(1): 63-76.
7. Marmont AM, Damasio E, Rossi F. Cardiac toxicity of daunorubicin. *Lancet* 1969, 1:837.
8. Von Hoff DD, Layard M, basa P. Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*, 1979, 91: 701.
9. Ballis FM, Holcenberg JS, Poplack DG. *General Principles of Chemotherapy*. En: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, third edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997: 215-72.
10. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, Sondheimer HM, Schwartz RG, Stiaffer EM, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Children's Cancer Study Group. *Pediatrics*, 1992, 89(5 Pt 1): 942-9.
11. Marx M, Langer T, Graf N, Hausdorf G, Stohr W, Ludwig R, Beck JD. Multicentre analysis of anthracycline-induced cardiotoxicity in children following treatment according to the nephroblastoma studies SIOP No.9/GPOH and SIOP 93-01/GPOH. *Med Pediatr Oncol.* 2002 Jul;39(1):18-24.
12. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol.* 2002 Jun;13(6):819-29.
13. Iarussi D, Galderisi M, Ratti G, Tedesco MA, Indolfi P, Casale F, Di Tullio MT, de Divitiis O, Iacono A. Left ventricular systolic and diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood. *Clin Cardiol.* 2001 Oct;24(10):663-9
14. Late cardiac damage of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in

- childhood. *Pediatr Hematol Oncol.* 2000 Oct-Nov;17(7):527-40.
15. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et. al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324:808-815.
 16. Lipshultz SE, Lipsutz S, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, Orav EJ, Gelber RD, Colan SD.: Female Sex and Higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancers. *N Engl J Med* 1995 332: 1738-1743.
 17. Godoy LY, Fukushige J, Igarashi H et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with malignancies. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39:188-193.
 18. Gerson R, Cardiotoxicidad y Cardioproteccion por doxorubicina. *Anales Médicos* 1994 39(3):107-113.
 19. Watts RG. Severe and fatal anthracycline cardiotoxicity at cumulative doses below 400 mg/m2: evidence for enhanced toxicity with multiagent chemotherapy. *Am J Hematol*, 1991, 36(3): 217-8.
 20. Berrac SG, Ewer MS, Jaffe N, Pearson P, Ried H, Zietz HA, Benjamin RS, Doxorubicin cardiotoxicity in children: reduced incidence of cardiac dysfunction associates with continuous-infusion schedules. *Oncol Rep.* 2001 8(3):611-4.
 21. Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, Kimball Dalton V, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Gelber RD, Sallan SE, Colan SD. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 15;20(6):1677-82.
 22. Ito H, Miller SC, Billingham RP, Mott SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et. al. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1990; 87:4275-9.
 23. Saeki K, Obi I, Ogiku N, Shigekawa M, Imagawa T, Matsumoto T. Doxorubicin directly binds to the cardiac-type ryanodine receptor. *Life Sci.* 2002 Apr 5;70(20):2377-89.
 24. Childs AC, Phaneuf SL, Dirks AJ, Phillips T, Leeuwenburgh C. Doxorubicin treatment in vivo causes cytochrome C release and cardiomyocyte apoptosis, as well as increased mitochondrial efficiency, superoxide dismutase activity, and bcl-2:bax ratio. *Cancer Res.* 2002 Aug 15;62(16):4592-8.
 25. Horenstein MS, Vander Heide RS, L'Ecuyer TJ. Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention. *Mol Genet Metab.* 2000 Sep-Oct;71(1-2):436-44.
 26. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Remes J, Kuikka J, Hartikainen J. Anthracycline-induced cardiomyopathy: long-term effects on myocardial cell integrity, cardiac adrenergic innervation and fatty acid uptake. *Clin Physiol.* 2001 Jan;21(1):123-8.
 27. Isner JM, Ferrans VJ, Cohen SR, Witkind BG, Virmani R, Gottdiener JS, et al. Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy. Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Cardiol*, 1983, 51(7): 1167-74.
 28. Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, et. al.: Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep* 1987 62:865-872.

29. Dey HM, Kassamali H. Radionuclide evaluation of cardiotoxicity: the need for cautious interpretation. *Clin Nuc Med*, 1988, 13(8): 565-8.
30. Bloom KR, Bini RM, Williams CM, Sonley MJ, Gribbin MA. Echocardiography in adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*, 1978, 41(4):1265-9
31. Ramos A, Meyer RA, Korfhagen J, Wong KY, Kaplan S. Echocardiographic evaluation of adriamycin cardiotoxicity in children. *Cancer Treat Rep*, 1976, 60(9):1281-4.
32. Bossi G, Lanzarini L, Laudisa ML, Klersy C, Raisaro A, Arico M: Echocardiographic evaluation of patients cured of childhood cancer: A single center study of 117 subjects who received anthracyclines. *Med Pediat Oncol* 2001;36:593-600.
33. Biancanello T, Meyer RA, Wong KY, Sager C, Kaplan S. Doxorubicin cardiotoxicity in children. *J Pediatr*, 1980, 97(1):45-50.
34. Schmitt K, Tulzer G, Merl M, Ainchhorn G, Grillenberger A, Wiesinger G, et al. Early detection of doxorubicin and daunorubicin cardiotoxicity by echocardiography: diastolic versus systolic parameters. *Eur J Pediatr*, 1995, 154(3): 201-4.
35. Carlson RW. Reducing the cardiotoxicity of the anthracyclines. *Oncology*, 1992, 6(6): 95-104.
36. Villani F, Galimberti M, Comazzi R, Crippa F, Bonfante V, Ferrari L, et al. Clinical evaluation of the cardiac toxicity of 4'-deoxy-doxorubicin. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1988, 26(4): 185-9.
37. Grenier MA, Lipshultz E.: Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Seminars Oncol* 25: 72-85, 1998.
38. Agarwala S, Kumar R, Bhatnagar V, Bajpai M, Gupta DK, Mitra DK. High incidence of adriamycin cardiotoxicity in children even at low cumulative doses: role of radionuclide cardiac angiography. *J Pediatr Surg*. 2000 Dec;35(12):1786-9.
39. Hauser M, Gibson BS, Wilson N. Diagnosis of anthracycline-induced late cardiomyopathy by exercise-spiroergometry and stress-echocardiography. *Eur J Pediatr*. 2001 Oct;160(10):607-10
40. Kremer LC, Bastiaansen BA, Offringa M, Lam J, van Straalen JP, de Winter RJ, Voute PA. Troponin T in the first 24 hours after the administration of chemotherapy and the detection of myocardial damage in children. *Eur J Cancer*. 2002 Mar;38(5):686-9.
41. Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, Schulz-Menger J, Doerken B, Dietz R, Friedrich MG. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging-a pilot study. *Am Heart J*. 2001 Jun;141(6):1007-13.
42. Mohrbacher AF, Gregory SA, Gabriel DA, Rusk JM, Giles FJ. Liposomal daunorubicin (DaunoXome) plus dexamethasone for patients with multiple myeloma. A phase II International Oncology Study Group study. *Cancer*. 2002 May 15;94(10):2645-52.
43. Krivit W. Adriamycin cardiotoxicity amelioration by alpha-tocopherol. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1979, 1(2):151-3.
44. Villani F, Comazzi R, Di Fronzo G, Bertuzzi A, Guindani A. Evaluation of doxorubicin

- cardiotoxicity in patients treated intermittently with beta-metyldigoxin. *Tumori*, 1982, 68(4):349-53.
45. De Leonadis V, Neri B, Bacalli S, Cinelli P. Reduction of toxicity of anthracyclines by L-carnitine: preliminary overview of clinical data. *Int J Clin Pharmacol res*, 1985, 5(2):137-42.
 46. Breed JGS, Zimmerman ANE, Dormans J, et al.: Failure of the antioxidant vitamin E to protect against Adriamycin induced cardiotoxicity in the rabbit. *Cancer Res*. 1980;40:2033-2038.
 47. Doroshow JH, Locker GY, Ifrim I, et al. Prevention of doxorubicin cardiac toxicity in the mouse by N-acetylcysteine. *J Clin Invest*. 1981;68:1053-1064
 48. Liu X, Chen Z, Chua CC, Ma YS, Youngberg GA, Hamdy R, Chua BH. Melatonin as an effective protector against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Jul;283(1):H254-63.
 49. Belt RJ. Prevention of Adriamycin-induced cardiotoxicity by ICRF-187 (NSC-169780). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1984, 3:27.
 50. Hellman K. Cardioprotection by dexrazoxane (Cardioxane; ICRF 187): progress in supportive care. *Support Care center*, 1996, 4(4): 305-7.
 51. Herman EH, Witiak DT, Hellman K, Waravdekar VS. Biological properties of ICRF-159 & related bis (dioxopiperazine) compounds. *Adv Pharmacol Chemother*, 1989, 19:249-90.
 52. Herman EH, Ardalan B, Bier C, Krop S. Reduction of daunorubicin lethality and myocardial cellular alterations by pretreatment with ICRF-187 in Syrian Golden Hamsters. *Cancer Treat Rep*, 1979, 63(1): 89-92.
 53. Herman EH, Ferrans VJ, Myers CE, van Vlet JF. Comparison of the effectiveness of (+)-1,2-bis (3,5-dioxipiperazinyl-1-yl) propane (ICRF-187) and N-acetylcysteine in preventing chronic doxorubicin cardiotoxicity in beagles. *Cancer res*, 1985, 45: 276-80.
 54. Herman EH, Ferrans VJ, Jordan W, Ardalan B. Reduction of chronic daunorubicin cardiotoxicity by ICRF-187 in rabbits. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 1981, 31(1):85-97.
 55. Seifert CF, Nesser ME, Thompson DF. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacol*, 1994, 28:1063.
 56. Alexander J. Dexrazoxane (Zinecard) reduces the incidence and severity of cardiotoxicity associated with doxorubicin. *J Cardiovasc Diag proc*, 1996; 13:49.
 57. Bu'Lock F, Gabriel H, Oakhill A, Mott M, Martin R. Cardioprotection by ICRF187 against high dose anthracycline toxicity in children with malignant disease. *Br Heart J* 199; 70:185-188.
 58. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, Berg SL, Weaver-McClure L, Chen CC, et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol* , 1996, 14(2):362-72.
 59. Schiavetti A, Castello MA, Versacci P, Varraso G, Padula A, Ventriglia F, et al. Use of ICRF-187 for prevention of anthracycline cardiotoxicity in children: preliminary results. *Pediatr Hematol Oncol*, 1997, 14(3):213-22.
 60. Wexler LH. Ameliorating anthracycline cardiotoxicity in children with cancer: clinical trials

- with dexrazoxane. *Semin Oncol*, 1998, 25(4 Suppl 10):86-92.
61. Rajagopalan S, Politi PM, Sinha BK, Myers CE. Adriamycin-induced free radical formation in the perfused rat heart: implications for cardiotoxicity. *Cancer Res*, 1988, 48:4766-69.
 62. Tanabe K, Ikegami Y, Ishida R, Andoh T. Inhibition of topoisomerase II by antitumor agents bis (2,6-dioxipiperazine) derivatives. *Cancer Res*, 1991, 51:4903-08.
 63. Stycznski J, Wysocki M, Balwierz W, Kowalczyk JR. Dexrazoxane has no impact on sensitivity of childhood leukemic blasts to daunorubicin. *Leukemia*. 2002 May;16(5):820-5.
 64. Earhart RH, Tutsch KD, Koeller JM. Pharmacokinetics of (+)-1,2-di(3,5-dioxipiperazinyl-1-yl) propane intravenous infusion in adult cancer patients. *Cancer Res*, 1982, 42: 5255-61.
 65. Holcenberg JS, Tutsch KD, Earhart RH. Phase I study of ICRF-187 in pediatric cancer patients and comparison of its pharmacokinetics in children and adults. *Cancer Treat Rep*, 1986, 70:703-9.
 66. Von Hoff DD, Soares N, Gormley P, Poplack DG. Pharmacokinetics of ICRF-187 in the cerebrospinal fluid of subhuman primates. *Cancer Treat Rep*, 1980, 64:734-6.
 67. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A.: ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer.
 68. Schuchter L, Hensley M, Meropol N, Winer E. 2002 Update of recommendations for the Use of chemotherapy and radiotherapy protectants: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002 20(15):2895-2903.