

Doxorubicin의 심근 손상에 대한 Cardioxane의 예방 효과에 관한 연구

부산대학교 의과대학 소아과학교실, 해부병리교실*, 전자 현미경실†

박희주 · 오재민 · 김성훈 · 이창훈* · 김상식†

Myocardial Protective Effect of Cardioxane for the Myocardial Damage due to Doxorubicin

Hee-Ju Park, M.D., Jai-Min Oh, M.D., Sung-Hoon Kim, M.D.
Chang-Hoon Lee, M.D.* and Sang-Sik Kim†

Department of Pediatrics, Surgical Pathology and Technician of Electronic Microscopy†,
College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea*

Purpose : To find out the myocardial protective effect of cardioxane for the myocardial damage by doxorubicin.

Methods : Using Eighteen rabbits(2.0-3.2 kg), doxorubicin(30 mg/m²) was injected intravenously once a week in group I(12 rabbits) and cardioxane(600 mg/m²) was injected at 20-30 minutes before doxorubicin administration in group II(6 rabbits). After this, we operated on the rabbits when the total cumulative dose of doxorubicin was reached at 210, 240, 270 and 300 mg/m² and observed the degree of myocardial damage with light and electronic microscope.

Results : In group I, rabbits with less than 210 mg/m² of total cumulative dose of doxorubicin, there was no definite myocardial damage but with 240 mg/m², focal degenerative change was observed and with 300 mg/m², severe degenerative change was detected with light microscopic examination. With electronic microscope, rabbits with less than 180 mg/m² of total cumulative dose of doxorubicin in group I, there was no evidence of myocardial damage. In 210 mg/m², focal degenerative change was detected. With 240 mg/m², degenerative change was much more advanced and with 300 mg/m², severe degenerative change was detected. In group II, no definite myocardial damage was observed even though the total cumulative dose of doxorubicin reached 300 mg/m², but with 360 mg/m², there was a focal area where myocardial fibers were somewhat decreased, but it's difficult to say whether these decrement were due to adriamycin in the electronic microscopic examination.

Conclusion : Cardioxane have a good protective effect for the doxorubicin induced cardiomyopathy and it will be used safely in pediatric cancer patients. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:876-882)

Key Words : Cardioxane, Doxorubicin, Myocardial degenerative change

서 론

Doxorubicin은 glycosidic anthracycline antibiotics로서, 급성 백혈병, 림프종 및 고형 종양(solid tumors)의 치료에 매우 훌륭한 효과를 기대할 수 있는 중요한 약제로서, 그 작용 기전

은 유사분열 활동(mitotic activity)과 thymidine 결합을 방해하여 RNA 합성을 억제하고 또 이들 약제는 염기 쌍(base pairs) 사이에 개재(intercalating)함으로써, 핵의 DNA와 합성체를 형성하고, 그 결과, DNA에 의존한 RNA 합성에 있어서 입체적 장애(steric obstruction)를 야기함으로써 치료 효과를 보인다고 알려져 있다¹⁾.

그러나, 부작용으로 심한 골수 억제, 탈모, 구강의 궤양 등을 볼 수 있고, 장기적으로 투여 받는 환자에서, 비가역적이고 치명적인 울혈성 심부전을 야기할 수 있기 때문에 그 사용이 제한되어 왔다²⁻⁶⁾.

Cardioxane(dexrazoxane)은 eyhylene tetra-acetic acid의

본 논문은 2002년도 부산대학교병원 중앙임상연구소의 지원에 의하여 연구하였음.

접수 : 2003년 4월 28일, 승인 : 2003년 7월 11일

책임저자 : 박희주, 부산대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 051)240-7294 Fax : 051)248-6205

E-mail : phj7294@hanmail.net

bisdioxopiperazine 유도체로서 anthracycline이 자유 유리기 (free radical)을 형성하여 심근 손상을 야기시키는 철 킬레이트 복합체(iron chelation complex)의 형성을 감소시킴으로서 anthracycline에 의한 심근 손상을 예방할 수 있다.

저자들은 가토에 doxorubicin 단독 투여 후 심근 손상의 정도를 파악하고 또 cardioxane의 심근 예방 효과를 관찰하기 위하여 cardioxane을 주사한 후 doxorubicin을 투여하였던 가토의 심근을 광학현미경 및 전자현미경을 통하여 그 조직학적 소견을 비교하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

몸무게 2.0-3.2 kg(0.17-0.22 m²)의 집토끼 20마리(정상 대조 토끼 2마리 포함)를 이용하였으며, 2마리는 광학현미경 및 전자현미경의 결과를 구하기 위한 대조 토끼로 이용되었고, 나머지 18마리 토끼들은 2군으로 나누어 한 군은 doxorubicin(adriamycin hydrochloride)만 단독 투여하였고(group I), 다른 한 군은 cardioxane으로 전처치한 후 doxorubicin을 투여하였다(group II).

Group I은 12마리의 가토를 대상으로 30 mg/m²(2.5 mg/kg)의 doxorubicin을 가능한 한 매주 정맥 주사하였으며, 120 mg/m² 이상 투여한 경우에는 가능하면 4주 투여 후 1주간 쉬고 다시 투여하였으며 240 mg/m²을 투여했던 2마리 중 1마리는 7주째에 상태가 좋지 못하여 한 주간 상태를 관찰하면서 치료 후 다시 주사하였고 300 mg/m²을 투여했던 1마리 토끼는 4주 투여 후, 8주 투여 후, 그리고 9주 투여 후에 전신 상태가 좋지 못하여 1주간씩 상태를 관찰하면서 치료 후 상태가 좋아지면 다시 주사를 계속하였다(실제 대상 가토수는 doxorubicin 투여 도중 감염 등으로 손실된 수를 합하면 실험 대상 가토수보다 훨씬 많았음).

Group II는 6마리의 가토를 대상으로 cardioxane의 투여량은 doxorubicin 투여량의 20배에 해당하는 600 mg/m²로 전처치한 후 약 20-30분 후에 doxorubicin을 투여하였고, 각각의 doxorubicin 축적 총 양이 210, 300, 360 mg/m²이 되도록 하였다.

이상의 방법으로 doxorubicin의 총 투여량이 목표치에 도달한 후 6일 경과 시에 개흉하여 심근 조직을 확보하고 광학현미경 및 전자현미경으로 심근의 손상 정도를 관찰하였다.

2. 방 법

Doxorubicin이나 cardioxane을 목표량까지 투여한 가토는 pentobarbital sodium을 정맥 주사하여 마취하면서 개흉을 실시하였고 1/2 Karnovsky 용액(1.6% paraformaldehyde, 1.7% glutaraldehyde, 0.1M phosphate buffer, pH 7.4)으로 심장 관류시켰다. 심장의 미세 구조를 투과 전자현미경으로 관찰하기 위하여 심장 조직 중 좌심실 부위를 선택하여 1 mm³ 크기로 자른

후 Karnovsky 고정액에 2시간 동안 고정하였다. 고정 후 1% osmium tetroxide에 1.5시간(4℃) 후고정한 후, 2% uranyl acetate로 block 염색시키고 ethyl alcohol로 농도를 점차적으로 높여가며 탈수시킨 후 propylene oxide로 치환시켜 epon 812 resin에 포매하였다. 조직 절편은 ultramicrotome(Leica ultracut R)으로 1 μm 두께로 잘라 toluidine blue로 염색하여 광학현미경으로 관찰한 후, 70-80 nm 두께의 초박 절편을 만들었다. 이 초박 절편은 2% uranyl acetate와 lead citrate로 전자 염색하여 전자현미경(JEOL, 1200EXII)으로 관찰하였다.

결 과

1. 적출된 심장의 외견상 변화

Doxorubicin의 총 투여량과는 무관하게 토끼 심장의 외견상 차이 및 양 심방과 심실의 크기나 두께에 있어서 큰 차이는 발견할 수 없었다.

2. 광학현미경 소견

Doxorubicin의 총 투여량이 210 mg/m²까지는 정상 대조 가토와 비교시 조직학적으로 큰 차이는 발견할 수 없었다. 그러나, 총 투여량 240 mg/m²에서는 심근 섬유 변성과 괴사 등을 볼 수 있었고(Fig. 1), 총 투여량 300 mg/m²에서는 국소적으로 그리고 미만성으로 심근 세포수가 감소하고, 세포 내에 공포의 수가 증가하며, 전반적으로 심근 섬유의 수가 줄고, 심근 섬유의 심한 변성을 관찰할 수 있었다. 또 정상 심근 섬유로 둘러싸이면서 불분명한 경계를 갖는 모양이 불규칙한 부분들이 관찰되었다(Fig. 2).

3. 전자현미경하에서 소견

Group I에서 doxorubicin의 총투여량이 60-150 mg/m²까지

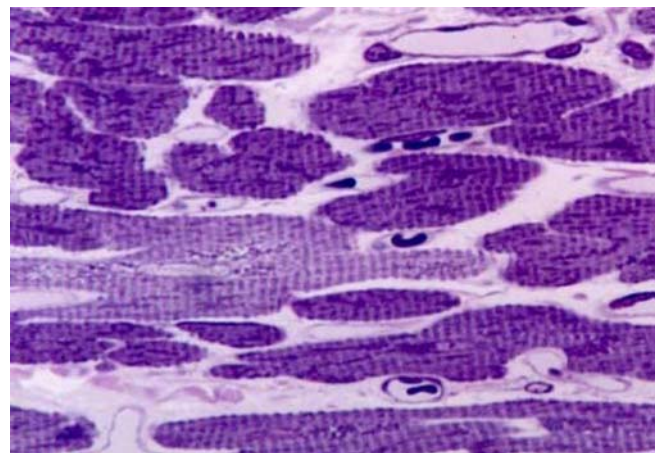


Fig. 1. The cardiac muscle of rabbit with 240 mg/m² of total cumulative dose of doxorubicin. Plastic section, toluidine blue stain(×132).

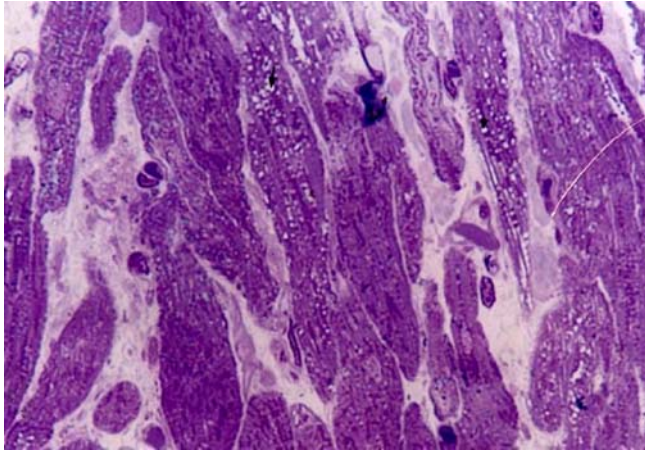


Fig. 2. The cardiac muscle of rabbit with 300 mg/m² of total cumulative dose of doxorubicin. A lot of vacuoles are visible. Plastic section, toluidine bluestain(×132).

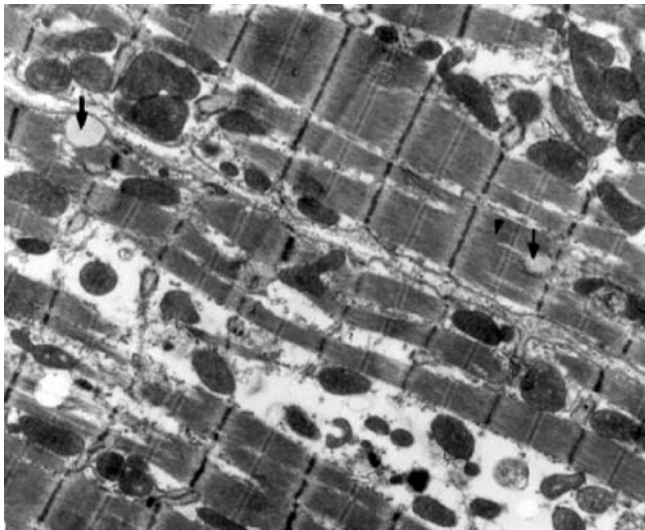


Fig. 3. The fine structure of cardiac muscle of rabbit with 180 mg/m² of total cumulative dose of doxorubicin. The only different finding with that of normal rabbit is a few vacuoles (arrows). EM(×4,000).

는 전자현미경 하에서 심장 조직의 변화를 관찰할 수 없었다.

180 mg/m²을 투여했던 토끼에서는 근원 섬유(myofibril) 사이 사이에 공포가 소수 나타나고 글리코겐 과립들을 발견할 수 있었지만, 근세포의 다른 변화를 관찰할 수 없었기 때문에, 이것은 doxorubicin에 의한 심근 손상으로 나타났는지 잘 알 수 없었다(Fig. 3).

210 mg/m²을 투여했던 가토에서는 150 mg/m²을 투여했던 군과 거의 비슷한 양상을 보였으나, 미토콘드리아 내에 능선(cristae)의 관강(lumen)이 약간 팽창된 소견을 보였다(Fig. 4).

240 mg/m²을 투여했던 토끼에서는 미토콘드리아의 능선 내의 공간은 전자 밀도가 높아 진하게 관찰되고 기질(matrix)은 밝은 공간으로 관찰되었다.

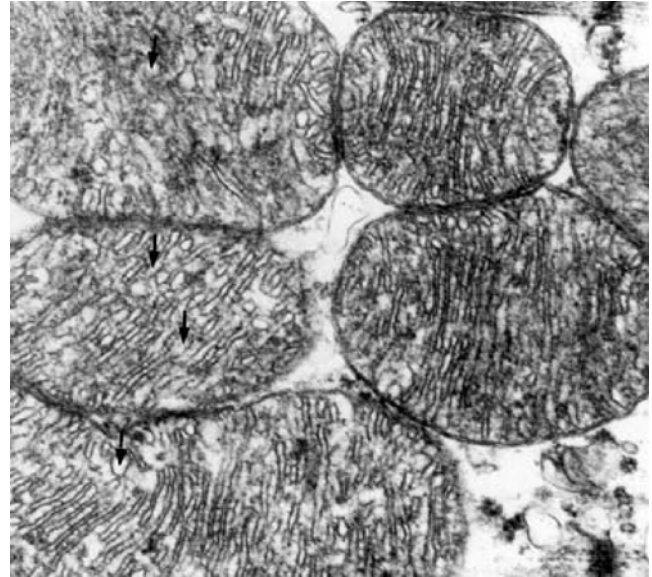


Fig. 4. The mitochondria of cardiac muscle of rabbit with 210 mg/m² of total cumulative dose of doxorubicin. The lumen of mitochondrial cristae is swollen(arrows). EM(×20,000).

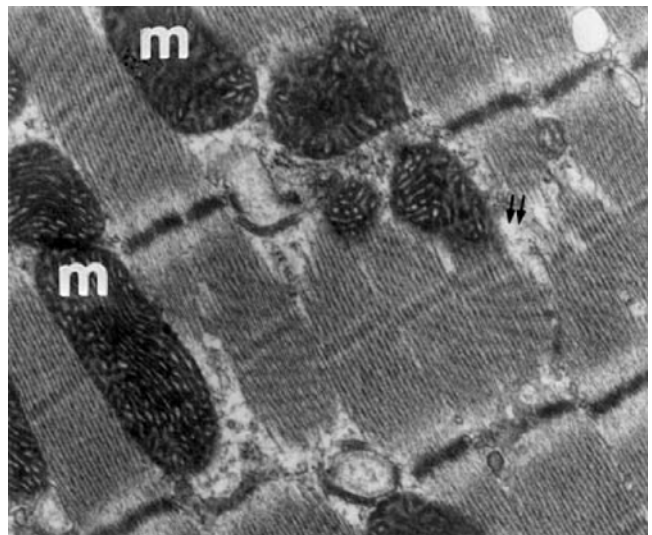


Fig. 5. The fine structure of cardiac muscle of rabbit with 240 mg/m² of total cumulative dose of doxorubicin. The destroyed portions of myofilaments of dark bands are observed and electron density in the space of mitochondrial(M) cristae is high and looks dark but matrix is observed as bright space. EM(×12,000).

그리고, 대부분의 근원섬유의 명대와 암대는 정상 대조 토끼와 큰 차이를 보이지 않았지만 군데군데 암대(dark band)를 구성하고 있는 근세사(myofilament)들이 파괴된 곳도 관찰되고 근원섬유 사이에 공포들이 관찰되었으며 이 공포들은 전자 밀도가 낮은 밝게 보이는 부위와 높아 어둡게 보이는 부위로 되어 있었다(Fig. 5, 6).

300 mg/m²를 투여했던 토끼에서는 심근 섬유 내 많은 크고

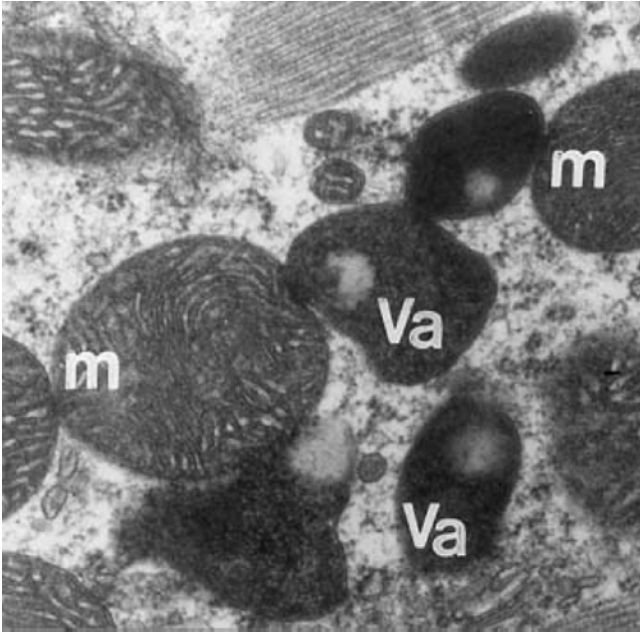


Fig. 6. The cardiac muscle of rabbit with 240 mg/m² of doxorubicin. Mitochondria(M) and Vacuoles(Va) (×20,000).

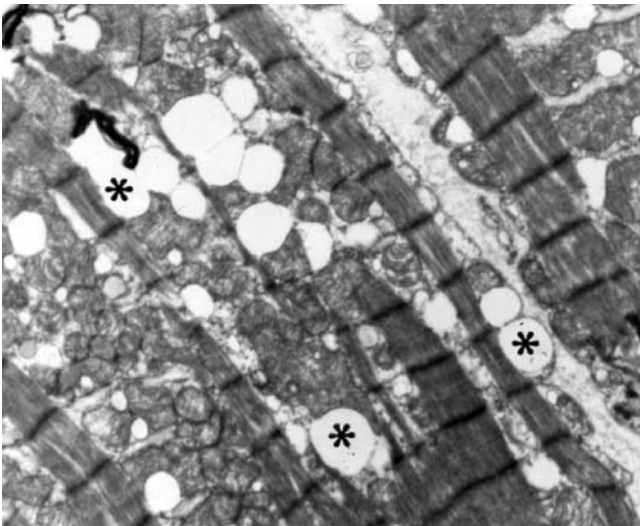


Fig. 7. The fine structure of cardiac muscle of rabbit with 300 mg/m² of total cumulative dose of doxorubicin. A lot of large and small vacuoles(*) are observed in the myofibrils (×4,000).

작은 공포들이 관찰되고 근원 섬유에서 암대를 형성하는 근세사들이 성글게 배열하고 있거나 파괴되어 없는 곳도 있으며 암대의 중간 가로대(M band)가 뚜렷하지 않고, 근원섬유에서 명대가 거의 없어지고 명대의 중앙 부위에 나타나는 Z대만 잘 관찰되었다.

또, 근원섬유 사이사이와 핵 주위에 나타나는 미토콘드리아는 능선이 부풀어져 있거나 파괴되어 있으며 미토콘드리아 자체도 불규칙한 모양을 하고 있고, 미토콘드리아 안에 큰 공포들이 관

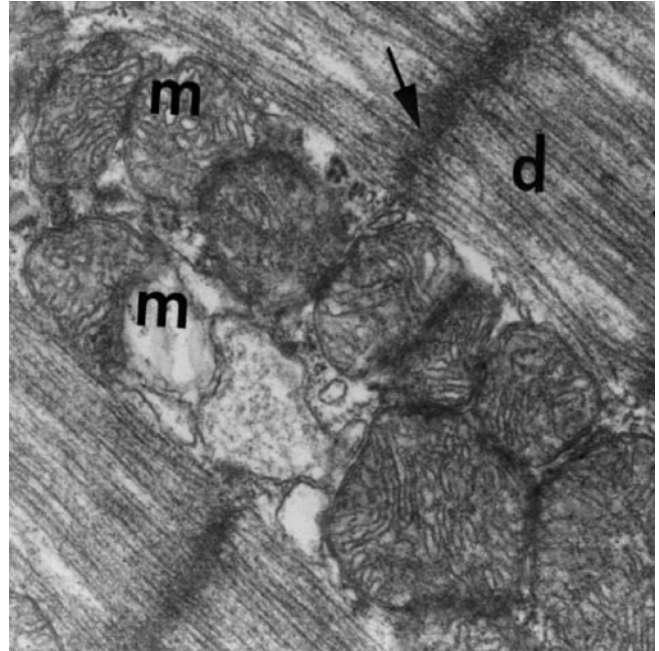


Fig. 8. The fine structure of cardiac muscle of rabbit with 300 mg/m² of total cumulative dose of doxorubicin. Mitochondrial (M) cristae are enlarged and destructed and look irregular. Myofibrils which are components of dark band(d) of myofibril are arranged loosely and destructed and few light band is observed(×20,000).

찰되었다(Fig. 7, 8)

Group II의 cardioxane 전처치군에서는 doxorubicin의 총투여량이 210(Fig. 9A, 9), 300 mg/m²까지는 광학현미경 및 전자현미경 검사상 조직학적으로 정상의 심장과 차이를 보이지 않았고(Fig. 10A, B), 360 mg/m²에서는 전반적으로는 정상 심근의 소견과 차이는 발견할 수 없었고 일부 국소적인 근세사의 성근 배열부가 발견되었으나 이것이 doxorubicin 투여 결과에 의한 것인지의 명백하지 않았다(Fig. 11A, B).

고 찰

Doxorubicin은 anthracycline antibiotics로 널리 사용되는 효과적인 항암제이나 부작용으로 체중 감소, 구역, 구토, 골수 억제, 위장관 및 간장애 등이 보고되고 있으나 대부분은 가역적이고 큰 문제를 야기하지 않지만, 1960년 말부터 심장에 대한 독작용이 보고되어 왔고, 또 비가역적 변화를 야기하여 울혈성 심부전 특히 확장성 심근증을 유발할 수 있기 때문에 그 사용이 제한되고 있다⁷⁻¹¹. 인간에 있어 만성 심근증의 빈도는 총 투여 누적량이 550 mg/m²을 초과하는 경우 그 빈도는 현저히 증가한다고 알려져 있다^{12, 13}. 그 외에도 doxorubicin으로 장기간 치료받은 소아 암환자에서 임상적 증상은 없으나 좌심실 구조 및 기능 이상을 보이는 경우도 흔히 볼 수 있고 또 이것이 악화될 수 있다는 보고도 있다¹⁴.

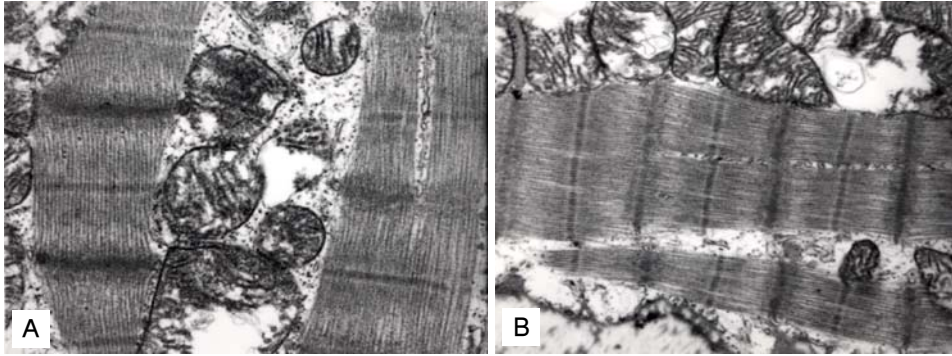


Fig. 9. The ultrastructural finding of cardiac muscle of rabbit with 210 mg/m² of total cumulative dose of doxorubicin and 4,200 mg/m² of total cumulative dose of cardioxane. A few small vacuoles are observed in the mitochondria. EM(×12,000)

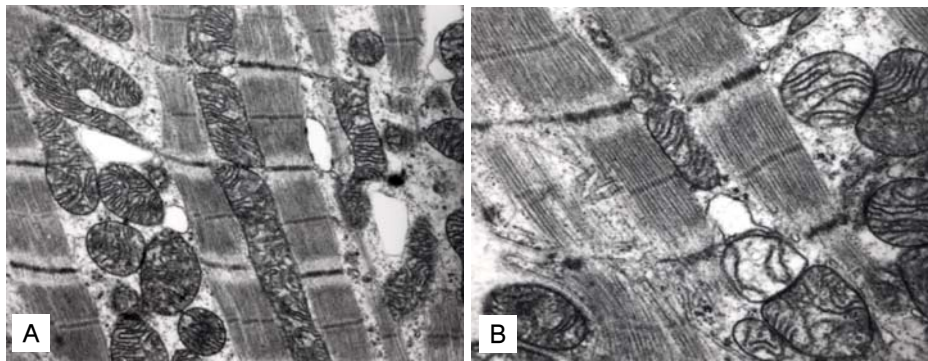


Fig. 10. The ultrastructural finding of cardiac muscle of rabbit with 300 mg/m² of total cumulative dose of doxorubicin and 6,000 mg/m² of total cumulative dose of cardioxane. A few small vacuoles are observed in the mitochondria, but there is no remarkable structural change compared with that of normal rabbit. EM(A ×10,000, B ×15,000).

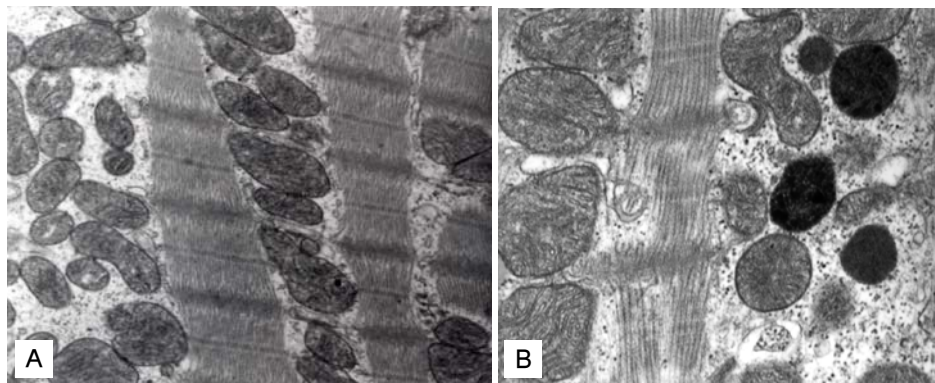


Fig. 11. The ultrastructural finding of cardiac muscle of rabbit with 360 mg/m² of total cumulative dose of doxorubicin and 7,200 mg/m² of total cumulative dose of cardioxane. A few vacuolization of mitochondrial cristae are seen, but, myofilaments which are components of dark band(d) of myofibril are well preserved. EM(A ×20,000, B ×12,000).

Folkers¹⁵⁾ 등은 처음으로 이러한 심근 손상에 대한 예방법을 발견하기 위하여 doxorubicin을 만성적으로 투여한 쥐에게 co-enzyme Q10을 투여하여 심근 손상의 정도가 완화되는 것을 관찰하였다. 그 후 이들에 대한 심근 보호작용에 관한 많은 연구들이 진행되었으며 그 결과 dexrazoxane이 개발되었다.

Dexrazoxane(DZR, cardioxane)은 ICRF-187 또는 ADR-529라고도 알려져 있는 세포내 킬레이트제(intracellular chelator)로서 유방암 환자에서 doxorubicin에 의한 심근 손상을 예방할 수 있다고 보고되었다¹⁶⁾.

ICRF-187의 심근 예방의 기전은 세포내 철의 킬레이트에

의하여 이루어진다.

Doxorubicin은 반응성 산소 종(reactive oxygen species)을 생산할 수 있는 철과 복합체를 형성함으로써 심근의 손상이 시작되는데 이는 무극성(nonpolar nature)의 양상을 보이므로, ICRF-187이 급속히 심근 세포 내로 들어가서 세포 내에서 가수분해되어 open-ring diamide derivative(ADR-529)로 되며 철을 킬레이트하는데, Hansinoff는¹⁷⁾ ADR-529가 iron-doxorubicin 복합체로부터 철을 제거할 수 있다고 보고하였다. 그러나 dexrazoxane은 골수의 기능을 억제하여 백혈구 감소증, 다핵백혈구 감소증 혈소판 감소증 등을 야기할 수 있고 장기간 사용 시는 이차적으로 급성 골수성 백혈병이나 다른 암을 일으킬 수 있는 가능성을 배제할 수는 없다. 또, doxorubicin과 병용함으로써 전반적인 항암 치료의 완해율이 떨어졌다는 보고는 없었지만 향후 이 부분에 관한 보다 많은 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.

본 연구에서도 doxorubicin을 단독 투여한 가토의 경우 누적 총량이 240 mg/m² 이하에는 심근섬유의 변성을 관찰할 수 없었고 240 mg/m²에서 처음으로 심근섬유의 변성을 관찰할 수 있었으며 누적 총량이 300 mg/m²에서는 심한 심근섬유의 변성을 관찰할 수 있었다. 뿐만 아니라 doxorubicin 투여 총량이 200 mg/m² 이상이 될 경우 탈모 및 감염 등으로 전반적인 상태가 극히 좋지 못하였고, 300 mg/m²을 투여하기까지 많은 가토가 감염 등으로 인하여 사망했으며 살아서 실험의 대상이 되었던 가토의 경우 그 상태가 극히 불량하였으나 cardioxane을 전처치한 가토군은 360 mg/m²을 투여할 때까지도 사망한 경우가 없었고 상태도 극히 양호하였다. 그러나 골수 억제 등의 부작용에 대한 연구를 동시에 시행하여 가토의 실제 상태를 함께 조사해 보는 것이 필요하리라 사료된다. 또 doxorubicin 투여 누적 총량이 300 mg/m²까지도 전혀 심근섬유의 변성은 발견할 수 없었으며, cardioxane으로 전처치한 군에서는 doxorubicin의 총 누적량이 360 mg/m²에서도 심근섬유의 변성은 거의 없었고 국소에 극히 경미한 정도의 심근섬유 손상이 의심되었으나 doxorubicin에 의한 것인지 명백하게 밝힐 수는 없었다.

결과적으로 cardioxane은 doxorubicin에 의한 심근 손상을 강력히 막아준다는 것을 알 수 있었고, 임상적으로 doxorubicin의 투여가 불가피한 경우는 cardioxane으로 전처치한 후에 사용하는 것이 좋을 것으로 사료된다.

그러나 현재까지 밝혀진 바로는 cardioxane을 doxorubicin과 함께 투여한 경우 그 항암 효과의 저하로 인해 완해율이 저하한다는 보고는 없지만, 골수 억제나 다른 종류의 2차 암의 생성 가능성 등에 관한 보다 많은 연구가 필요하리라 사료된다.

요 약

목 적 : Doxorubicin에 의한 심근손상에 대한 cardioxane의 심근 예방효과를 관찰하고자 하였다.

방 법 : 몸무게 2.0-3.2 kg의 집토끼 20마리를 이용하였으며,

2마리는 광학 및 전자현미경 결과를 위한 대조 조직을 만드는 데 이용되었고 나머지 18마리를 대상으로 group I은 doxorubicin을 단독 투여하였고 group II는 cardioxane으로 전처치한 후 doxorubicin을 투여하였다. Group I은 12마리의 가토를 대상으로 30 mg/m²의 doxorubicin을 가능한 한 매주 정맥 주사하였으며 group II는 6마리의 가토를 대상으로 cardioxane 600 mg/m²으로 전처치한 후 약 20-30분 후에 doxorubicin을 투여하였고, 각각의 doxorubicin 축적총량이 210, 300, 360 mg/m²이 되도록 하였다. 이상의 방법으로 doxorubicin의 총 투여량이 목표치에 도달한 후 6일 경과 시에 개흉하여 심근 조직을 확보하고 광학현미경 및 전자현미경으로 심근의 손상 정도를 관찰하였다.

결 과 : Doxorubicin의 총 투여량과는 무관하게 토끼 심장의 외견상 차이 및 양 심방과 심실의 크기나 두께에 있어서 큰 차이는 발견할 수 없었다. 광학 현미경상 doxorubicin의 총 투여량이 210 mg/m²까지는 정상 대조 가토와 비교시 조직학적으로 큰 차이는 발견할 수 없었고, 총 투여량 240 mg/m²에서는 심근섬유의 변성과 괴사 등을 볼 수 있었고 총 투여량 300 mg/m²에서는 국소적으로 그리고 미만성으로 심근 섬유의 심한 변성을 관찰할 수 있었다. 전자현미경하에서 소견상 group I에서 doxorubicin의 총 투여량이 180 mg/m² 미만에서는 전자현미경 하에서 심장 조직의 변화를 관찰할 수 없었다. 210 mg/m²을 투여했던 가토에서는 미토콘드리아 내에 능선(cristae)의 관강(lumen)이 약간 팽창된 소견을 보였고, 240 mg/m²을 투여했던 토끼에서는 심근섬유의 변성을 관찰할 수 있었고 300 mg/m²을 투여했던 토끼에서는 전반적으로 심한 변성이 관찰되었다. 그러나 cardioxane 전처치군에서는 doxorubicin의 총 투여량이 300 mg/m² 이하에서 광학현미경 및 전자현미경 소견상 조직학적으로 정상의 심장과 차이를 보이지 않았고, 360 mg/m²에서는 전반적으로는 정상 심근의 소견과 차이는 발견할 수 없었고 국소적인 근세사의 성근 배열부가 발견되었으나 doxorubicin 투여 결과에 의한 것인지는 명백하지 않았다.

결 론 : Cardioxane은 doxorubicin에 의한 심근 손상을 예방할 수 있는 훌륭한 약제로서 doxorubicin을 투여하는 모든 환자에게 안전하게 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) DiMarco A, Silvestrini R, DiMarco S, Dasdia T. Inhibiting effect of the new cytotoxic antibiotic daunomycin on nucleic acids and mitotic activity of HeLa cells. J Cell Biol 1965;27:545-8.
- 2) Rogers S, Jaenke DVM. An anthracycline antibiotics-induced cardiomyopathy in rabbits. Laborat Investig 1974;30: 292-304.
- 3) Bonadonna G, Monfardini S, DeLena M, Fossati-Bellani F, Beretta G. Phase I and preliminary phase II evaluation of adriamycin(NCS-123127). Cancer Res 1970;30:2572-8.
- 4) Cortes EP, Ellison RR, Yates JN. Adriamycin(NSC-123127)

- in the treatment of acute myelocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep* 1972;1:237-43.
- 5) Bernard J. Acute leukemia treatment. *Cancer Res* 1967;26:2565-9.
 - 6) Malpas JS, Scott RB. Rubidomycin in acute leukemia in adult. *Br Med J* 1968;3:227-9.
 - 7) Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302-14.
 - 8) Minow RA, Benjamin RS, Gottlieb JA. Adriamycin(NSC-123127) cardiomyopathy-an overview with determination of risk factors. *Cancer Chemother Rep* 1975;6:195-201.
 - 9) Minow RA, Benzamin RS, Lee ET, Gottlieb JA. Adriamycin cardiomyopathy-risk factors. *Cancer* 1977;39:1397-1402.
 - 10) Cortes EP, Lutman G, Wanka J. Adriamycin(NSC-123127) cardiotoxicity : A clinicopathologic correlation. *Cancer Chemother Rep* 1975;6:215-25.
 - 11) Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, O'Bryan RM, Burgess MA, Gottlieb JA. Adriamycin(NSC-123127) cardiomyopathy. *Cancer Chemother. Rep* 1975;6:203-8.
 - 12) Ferrans VJ. Anthracycline cardiotoxicity. *Adv Exp Med* 1979;161:519-32.
 - 13) Herman EH, Ferrans VJ. Preclinical animal models of cardiac protection from anthracycline induced cardiotoxicity. *Seminars in oncology* 1998;25:15-21.
 - 14) Lipshultz SE, Colan SD, Gilbert RD. Late cardiac effect of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324:808-15.
 - 15) Folkers K, Choe JY, Combs AB. Rescue by coenzyme Q10 from electrocardiographic abnormalities caused by toxicity of adriamycin in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:5178-80.
 - 16) Speyer JL, Green MD, Kramer E, Rey M, Spanger J, Ward C, et al. Protective effect of the bispiperazinedione ICRF-187 against doxorubicin induced cardiac toxicity in woman with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 1988;319:745-9.
 - 17) Hansinoff BB. The iron(III) and copper(II) complexes of adriamycin promote the hydrolysis of the cardioprotective agents ICR-187. *Agent Actions* 1990;29:374-81.