

## PAKLİTAKSEL TEDAVİSİ SIRASINDA AKUT MYOKARDİYAL ENFARKTÜS

Dr. Ahmet Başaran<sup>1</sup>, Dr. Tülay Bozkurt<sup>1</sup>, Dr. Doruk Cevdi Katlan<sup>1</sup>, Dr. Ali Ayhan<sup>2</sup>

### ÖZET

**Olgu:** Altmış dokuz yaşında, gravida 16, parite 6, abortus 5, D&C 5, yaşayan 6 olan hasta bir aydır var olan karında şişlik ve halsizlik şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde 8 yıl önce geçirilmiş kolesistektomisi ve 6 yıllık oral anti-diyabetik ilaçlar ile kontrol altında olan tip II diyabeti dışında önemli bir özellik yoktu. Kız kardeşinde ise akciğer adenokarsinomu öyküsü mevcuttu. Radyolojik görüntülemesinde omental kek görünümü, sol adneksial kaynaklı 6x5cm'lik solid-kistik kitle ve asit saptandı. Hastanın preoperatif CA-125 değeri 7789 U/ml idi. Pelvik kitle ön tanısıyla laparotomi ve eksplorasyon sonrasında hastaya total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-forektomi + bilateral pelvik para-aortik lenfadenektomi + apendektomi ve total omentektomi uygulandı. Patoloji sonucu seröz papiller kistadenokarsinom gelen ve evresi III C olarak belirlenen hastaya adjuvan paklitaksel + karboplatin tedavisi planlandı. İlk kür kemoterapisini alırken paklitaksel infüzyonu sırasında hastanın göğüs ağrısı şikayeti meydana geldi. Bunun üzerine yapılan tetkiklerinden elektrokardiyografide ST depresyonu ve kardiyak enzimlerde yükselme saptandı. Hasta akut myokard enfarktüsü tanısıyla koroner yoğun bakıma yatırıldı. Bir hafta izlem sonrası taburcu edilen hastaya ayaktan anjiyografi yapıldı. Anjiyografide aterosklerotik plaklar izlendi. Hasta diğer kemoterapi kürlerini sorunsuz olarak aldı.

Paklitaksel verilecek hastalardan özellikle koroner kalp arter hastalığı açısından risk faktörü bulunanlarda, örneğin diyabet, hipertansiyon, obezite gibi, kardiyak komplikasyonlar açısından çok dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar kemoterapi protokolü sırasında bu yönden dikkatlice izlenmeli ve semptomların ortaya çıkması durumunda vakit kaybetmeden ilgili tetkikler yapılmalıdır ve tedaviye başlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Paklitaksel, Akut myokard enfarktüsü, Epitelial over kanseri.

### ABSTRACT

**Case Report:** Sixty-nine year's old, gravidity 16, parity 6, abortion 5, D&C 5 patient admitted with complaints of abdominal distention and weakness for duration of one month. Her past medical history was not significant except she had type II diabetes for 6 years which was under control via oral anti-diabetic drugs and cholecystectomy performed 8 years ago. In her family history sister had adenocarcinoma of the lung. With radiologic imaging studies omental cake, left adnexial 6x5cm solid-cystic mass and ascites was demonstrated. Patient had undergone exploratory laparotomy with a presumptive diagnosis of pelvic mass. Preoperative CA-125 was 7789 U/ml. With a presumptive diagnosis of pelvic mass patient underwent exploratory laparotomy. Total abdominal hysterectomy + bilateral salpingo-oophorectomy + bilateral pelvic paraaortic lymphadenectomy + appendectomy + total omentectomy were performed. Final pathologic diagnosis was serous papillary cystadenocarcinoma with a disease stage of IIIC. There afterwards carboplatin+paclitaxel adjuvant chemotherapy was planned. In the first course of chemotherapy during the infusion of paclitaxel patient had complained of chest pain. Upon investigation, electrocardiography (ECG) revealed ST-segment depression and elevation in the cardiac enzymes were detected. Afterwards patient was followed in the coronary care unit. After a week of follow-up she was discharged and angiography was performed as an outpatient which revealed atherosclerotic plaques. Patient was given the subsequent courses of the same chemotherapeutic regimen without any further complication.

In patients with planned paclitaxel treatment who had coronary artery disease risk factors such as diabetes, hypertension, obesity, staff that will administer the chemotherapy should be watchful about the cardiac complications. During the administration of chemotherapy these patient should be followed closely and in the case of emergence of symptoms required investigations must be done without losing time.

**Key words:** Paclitaxel, Acute myocardial infarction, Epithelial ovarian cancer.

Geliş tarihi: 03/01/2006

Kabul tarihi: 29/03/2006

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Ünitesi ANKARA

İletişim: Dr. Ahmet BAŞARAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA

Tel: (0 312) 305 18 01

Faks: (0 312) 305 23 15

E-posta: ahmetba@hacettepe.edu.tr

## Giriş

Sitotoksik kemoterapötik ilaçlar birçok kanserin tedavisinde primer veya adjuvan olarak oldukça sık kullanılan ajanlardır. Kullanımı sınırlayan etkenlerin başında tedavinin beraberinde getirdiği yan etkiler yer alır. Nötropeni, bulantı-kusma gibi ortak yan etkilerin yanında kardiyotoksikite gibi kullanılan ilaca özgü yan etkiler de söz konusudur. Kardiyotoksikiteye yol açan kemoterapötikler arasında doksorubisin gibi antrasiklinler, 5-florourasil, etoposid, tenoposid, vinka alkaloidleri, sitarabin, amsakrin, asparaginaz yer alır. Doksorubisin ve fluorourasil ile %20'nin üzerinde kardiyak etkiler görülebilmektedir. Kemoterapötiklere bağlı kardiyotoksikite *akut*, dozdan bağımsız olarak (koroner arter spazmı, anstabil angina, miyokard enfarktüsü, aritmiler) ve *kronik*, doza bağımlı olarak (dilate kardiyomyopati, konjestif kalp yetmezliği) görülebilir. Paklitakselin (Taxol®) kardiyotoksikite ile olan ilişkisi ilk olarak sürekli kardiyak monitorizasyonun uygulandığı faz I çalışmaları sırasında saptanmıştır (1). Paklitakselin en sık görülen kardiyovasküler yan etkileri bradikardi ve hipotansiyondur, fakat bu etkiler asemptomatik sinüs bradikardisinden ölümcül akut miyokardial enfarksiyona kadar değişiklik gösterebilmektedir (2). Paklitaksel alan hastalarda görülen kardiyovasküler yan etkilerin %4-6 kadarını miyokard enfarktüsü (MI) oluşturmaktadır (3). Ama bu hastaların %80'inde zaten koroner arter hastalığı risk faktörlerinin bulunduğu unutulmamalıdır.

## OLGU SUNUMU

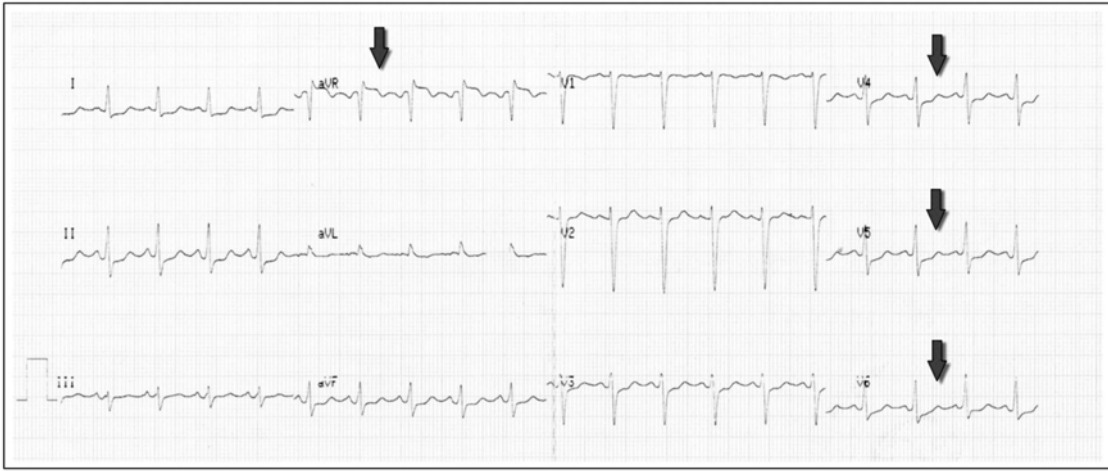
Altmış dokuz yaşında, gravida 16, parite 6, abortus 5, D&C 5, yaşayan 6 olan hasta bir aydır var olan karında şişlik ve halsizlik şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde 8 yıl önce geçirilmiş kolesistektomisi ve 6 yıldır oral antidiyabetik ilaçlar ile kontrol altında olan tip II diyabeti vardı. Kız kardeşinde ise akciğer adenokarsinomu öyküsü mevcuttu. Abdominal manyetik rezonans görüntülemesinde perihepatik, perisplenik ve sol parakolik bölgede serbest mayi, omental kek görünümü, sol adneksial kaynaklı 6x5cm'lik solid-kistik komponentleri olan ve sol over kaynaklı olduğu düşünülen lezyon saptandı. Hastanın preoperatif CA-125 değeri 7789 U/ml (N 0-35 U/ml) idi. Pelvik kitle ön tanısıyla hastaya laparotomi ve eksplorasyon sonrasında total abdominal histe-

rektomi + bilateral salpingo-ooforektomi + bilateral pelvik para-aortik lenfadenektomi + apendektomi ve total omentektomi uygulandı. İntraoperatif 500 ml asit boşaltıldı, preoperatif bulgulara ek olarak yaygın peritoneal implantlar vardı. Uterus, bilateral tüpler ve overler, apendiks konglomere kitle halindeydi. Patoloji sonucu seröz papiller kistadenokarsinom gelen ve evresi III C olarak belirlenen hastaya adjuvan paklitaksel + karboplatin tedavisi planlandı. İlk kür kemoterapisini alırken paklitaksel infüzyonu sırasında hastanın göğüs ağrısı şikayeti meydana geldi. Bunun üzerine yapılan tetkiklerinden elektrokardiyografide ST depresyonu ve kardiyak enzimlerde yükselme saptandı. Hasta akut miyokard enfarktüsü tanısıyla koroner yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Bir hafta izlem sonrası hasta taburcu edildi. Taburculuk sonrası hastanın koroner arter anjiyografisi yapıldı, sağ koroner arter tamamen tıkalı ve sol inen anterior dalda ise lümeninde %50 oranında darlığa yol açan plaklar saptandı. Hasta koroner kalp hastalığı açısından riskli grupta kabul edildi. Kardiyoloji bölümünün de önerileri alındıktan sonra hastaya yakın takip altında tekrar paklitaksel + karboplatin tedavisi uygulandı. Hasta diğer tedavi kürlerini sorunsuz olarak aldı. Kemoterapi sonrası 2 yıldır hastaliksız olarak izlenen hastanın CA-125 değeri 9.76 U/ml idi.

## TARTIŞMA

Enfarksiyon iskemisi sonucu dokunun ölmesidir. Akut miyokard enfarksiyonu ise bölgesel iskemisi sonucu miyokardın belirli bölgesinin nekroze olmasıdır. Miyokard enfarksiyonu sıklıkla aterosklerotik plakların rüptüre olması sonucu meydana gelmektedir. Hastaların yarısında tetikleyen bir faktör vardır (egzersiz, duygusal travma, tıbbi veya cerrahi hastalık gibi). Gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler mortalite oranları son birkaç dekada azalmış olsa da tüm dünyada en sık ölüm sebebi halen akut miyokard enfarktüsüdür (4).

Hastalarda en sık görülen şikayet *göğüs ağrısıdır*, artıp-azalabilmekle birlikte sıklıkla 30 dakikadan uzundur (ağır, derin, uzun, sıkıştırıcı olarak tariflenir) (5). Ağrı karakteri farklı olabileceği gibi hastalar sadece yansıyan ağrıyla da gelebilmektedir. Ağrının yansıdığı bölgeler arasında omuz, kol, abdomen, sırt, çene ve boyun yer alır. Fakat ilginç olan nokta benzer şikayetlerle acile giden hastaların %85 kadarında akut miyokard enfarktüsünün olmamasıdır. Diğer



**Resim 1**—Hastanın şikayetleri sırasında çekilen EKG'si; bulgular: Prekordiyal odaklarda segment depresyonu ve aVR'de ST segment elevasyonu.

önemli bir özellik ise *yaşlı diyabetik kadın hastalar* da göğüs ağrısı gibi myokard enfarksiyonu şikayetlerinin olmayabileceğidir. On yıl ve daha uzun süreli tip 2 diyabeti olan hastaların %50 kadarında otonom sinir sistemi disfonksiyonu bulunabilmektedir. Diyabetik hastalarda özellikle dikkatli olunmalı ve bu hastalarda göğüs ağrısı olmasa dahi diğer semptomlar varlığında gerekli tetkikler istenmelidir (5).

Akut myokard enfarksiyonu tanısında üç kriter kullanılmaktadır, bunlar: 1-Uygun klinik, semptom ve belirtilerinin olması 2-EKG değişikliği 3-Enzim değişikliği. Kalp troponinleri 3-6 saatte yükselmektedir. Bu sebeple acil şartlarda birçok hastada kalbe özgü troponinler negatif bulunmaktadır. ST-segment depresyonu veya T-dalgası inversiyonu olan hastaları sadece iskemiden veya diğer ilişkisiz durumlardan ayırmak son derece güçtür. ST-segmenti depresyonu sonrası T-dalgası inversiyonuna ise non-Q myokard enfarktüsü veya subendokardial iskemi sebep olabilmektedir. Kardiyak enzimlerin artması durumunda ise non-Q myokard enfarktüsü tanısı konulmaktadır (bizim hastamızda olduğu gibi) (6).

Günümüzde kemoterapi ilaçları birçok kanserin tedavisinde olmazsa olmaz durumdadır. Fakat kullanımını sınırlayan en önemli faktör bu ilaçların yan etkileridir. Nötropeni, nöropati, bulantı-kusma gibi sıkça karşılaşılan yan etkiler yanında ilaca özgü dikkat edilmesi gereken önemli yan etkiler de bulunmaktadır. Bunlardan birisi de Tablo 1'de de verildiği gibi kemoterapi ilişkili kardiyotoksitedir(7).

Değişik antineoplastik ilaçlarda kalp kası hasarından değişik mekanizmalar sorumludur. Kardiyotoksisitenin insidans ve ciddiyeti kullanılan ilaca, kombinasyon tedavisinin bilişenlerine, tepe ilaç konsantrasyonu ve kümülatif ilaç dozuna, farmakokinetik etkilere ve kardiyoprotektif ilaçların kullanımına bağlıdır. Kardiyotoksitate genel olarak iki grupta incelenir:

1. **Akut toksisite:** Dozdan bağımsız olarak meydana gelmektedir (koroner arter spazmı, anstabil angina, myokard enfarktüsü, aritmiler gibi).
2. **Kronik toksisite:** Doza bağımlı olarak meydana gelmektedir (dilate kardiyomyopati, konjestif kalp yetmezliği gibi).

**Tablo 1**—Kardiyotoksik etkileri olan anti-neoplastik ajanlar (7)

- Amsakrin: ventriküler aritmi
- Anthracenedionlar: konjestif kalp yetmezliği, kardiyomyopati (kümülatif)
- Antrasiklininler: konjestif kalp yetmezliği, kardiyomyopati, aritmi (kümülatif)
- Busulfan: Endokardial fibrosis (kümülatif)
- Siklofosamid: konjestif kalp yetmezliği, hemorajik myokardit/perikardit (kümülatif)
- 5-FU: myokard enfarksiyonu (kümülatif)
- Taxol: bradikardi
- Vinblastin: myokard enfarksiyonu (kümülatif)
- Vinkristin: myokard enfarksiyonu (kümülatif)
- Monoklonal antikorlar

Akut kardiyotoksisite daha çok *yaşlı hastalarda ve uygulanan ilk doz sırasında* veya yüksek dozlar (toplam kümülatif dozdan farklı olarak) sırasında görülür. Mortaliteye yol açmasına rağmen kronik forma dönüşmemektedir. Bu formda görülen semptom ve belirtiler arasında "cardiopalm", göğüs ağrısı, taşikardi, EKG anormallikleri, atrial ve ventriküler aritmiler, hipotansiyon yer almaktadır. Paklitaksel ile birlikte görülen kardiyotoksisite de akut tiptedir.

Kronik kardiyotoksisite ise daha sık görülür ve uygun kemoterapi protokolleri ile önlenmektedir. Daha çok direkt myokard hasarı sonucu meydana gelir, serbest oksijen radikalleri ve myositte kalsiyum yüklenmesi hasardan sorumlu tutulmaktadır. Bu grubun en iyi örneği antrasiklin ilişkili kardiyotoksisitedir (8). Kemoterapi ilişkili kardiyotoksisite risk faktörleri Tablo 2'de verilmiştir. Bu faktörlerinin varlığında risk modifikasyonu ve yakın takip-monitörizasyon ile komplikasyonlar önlenmektedir.

Paklitakselin en sık görülen kardiyovasküler yan etkileri bradikardi ve hipotansiyondur, bunlar akut kardiyotoksisitelerdir. Altta yatan bir kardiyovasküler risk faktörü olmayan hastalarda asemptomatik sinüs bradikardisi %29-30 oranında görülebilmektedir (10, 11). Paklitaksel alan hastalarda görülen kardiyovasküler yan etkilerin %4-6 kadarını ise myokard enfarktüsü (MI) veya kardiyak iskemi oluşturmaktadır (10, 11). Literatürde bildirilen olgularda paklitakselin infüzyon sırasında meydana getirdiği koroner arter vazospazmına bağlı olarak iskemi ve enfarksiyonun meydana geldiği öne sürülmüştür (12). 68 yaşındaki kardiyak iskemi bulguları olan bir olguda yapılan anjiyografide belirgin bir obstrüksiyon saptanamamıştır, bu bulgu koroner arter vazospazmının altta yatan bir faktör olduğunu desteklemektedir (12). Fakat bu has-

**Tablo 2—Kemoterapi ilişkili kardiyotoksisite risk faktörleri (9)**

- Kümülatif doz
- Kür başına uygulanan doz
- İlacın verilme hızı
- Daha önceden var olan kalp hastalığı
- Hipertansiyon
- Mediastinal radyoterapi
- Yaş
- Kadın cinsiyet
- Kardiyotoksik ilaçların kombine edilmesi

**Tablo 3—Paklitakselin kardiyovasküler yan etkileri (3)**

- Asemptomatik bradikardi: %30, genellikle geçicidir
- Spesifik olmayan T-dalgası değişiklikleri %13
- Sağ veya sol dal bloğu %7
- Akut myokardial enfarksiyon %4-6
- QT aralığında uzama %4
- Prematür atrial kontraksiyonlar %2
- Prematür ventriküler kontraksiyonlar %2
- Atrial fibrilasyon %1
- Ciddi kalp iletim sistemi anormallikleri <%1
- Senkop (nadir)
- İnfüzyon sırasında hipotansiyon %11-12
- EKG anormallikleri %13-23

taların %80'inde zaten koroner arter hastalığı risk faktörlerinin bulunduğu da unutulmamalıdır. Alloati ve arkadaşları ise izole kalp kasında in vitro ortamda yaptıkları hayvan deneylerinde paklitakselin kalp üzerinde baskılayıcı etkileri olduğunu göstermişlerdir. Bu etkiyi izole kalpte perfüzyon sırasında koroner akımda meydana gelen %60'lık azalmaya bağlamışlardır (13).

Paklitakselin diğer kardiyovasküler yan etkileri ise Tablo 3'te verilmiştir. Tablodaki nedenlerden dolayı infüzyon sırasında (özellikle ilk saat içinde) nabız ve tansiyon takibi mutlaka tüm hastalara yapılmalıdır. Bununla birlikte risk faktörü olmayan hastaların kemoterapi sırasında rutin monitörizasyonu da önerilmemektedir (10). Paklitaksel uygulanacak hastalara rutin kardiyovasküler değerlendirme önerilmese de kardiyak risk faktörü olan yaşlı hastalar tedavi öncesi mutlaka değerlendirilmiş olmalıdır. Genel olarak bakıldığında paklitakselin yol açtığı kardiyak komplikasyonlar asemptomatiktir, tabloda verilen yüksek yüzdeler ise prelinik-klinik çalışmaların gerektirdiği hasta monitörizasyon ve takip koşullarından dolayı ortaya konmuştur.

Markman ve arkadaşları tek başına paklitaksel ile veya platin ile kombine tedavi edilmiş yaklaşık 400 jinekolojik kanser olgusunu retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Kardiyak risk faktörü olan 15 hasta saptamışlar ve araştırmacılar bu olguların hiçbirinde klinik olarak kardiyak fonksiyonlarda bozulma saptamamışlardır (14). Rose ve arkadaşları ise önceden sol ventrikül fonksiyonlarının bozuk olduğu bilinen metastatik meme kanseri olan ve yüksek doz ile tedavi edilen olguları değerlendirmişlerdir; tedavi sonra-

sında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda sadece hafif bir azalma olduğunu saptamışlardır. Fakat kemoterapi sonrası olguların hepsi asemptomatik olarak seyretmişlerdir (15). Gollarkeri ve arkadaşları ise paklitaksel ile tedavi edilen kardiyomyopati hastaları retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %50'nin altında olan (ortalama %37) 9 hasta saptamışlardır. Bu hastaların 6'sında radyonüklid anjiokardiografik değerlendirme yapmışlardır. Dört olguda LVEF'unda düzelme (ortalama %11, %2-29 arasında) saptanırken 2 olguda LVEF'unda azalma saptanmıştır (ortalama %2.5) (16). Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da paklitakselin sorunsuz olarak verilebileceğini belirtmişlerdir (16). Paklitaksel verilen farelerde ise serum CK-MB, LDH, GSH-Px ve AST seviyelerinde artma saptanmaktadır. Histopatolojik olarak bu hayvanların kalp myositlerinde sitoplazmik vakuolizasyon da saptanmıştır (17).

Paklitaksel alan hastalarda kardiyak komplikasyonlar ortaya çıktığında tedavinin devam edip etmeyeceği konusu aşikar değildir. Meydana gelen ciddi kardiyak yan etkilerin akut olması ve genellikle ilk doz sırasında görülmesi, dozdan bağımsız olması, bunların paklitaksel ile ilişkisinin açık olmaması (direk hasar yanında vazospazma bağlı etkiler) (13) ve bu hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin önceden bulunuyor olması ve ciddi komplikasyonların nadir olması nedeniyle paklitaksel ile tedaviye devam edilebilmektedir (10, 11). Komplikasyonlar meydana geldikten sonra kardiyak fonksiyonlar (LVEF gibi) normal bulunduğu takdirde literatürdeki diğer çalışmalar da göz önünde bulundurularak aynı kemoterapötiklerle tedaviye devam edilebilmektedir. Önceden kalp hastalığı olan hastalarda ise yakın monitörizasyon ile tedavi uygulanabilmektedir, komplikasyonlar ortaya çıktığında ise tanı ve tedavi için zaman kaybedilmemelidir.

### KAYNAKLAR

1. Laher S and Karp SJ. Acute myocardial infarction following paclitaxel administration for ovarian carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 9: 124-126, 1997.
2. Hekmat E. Fatal myocardial infarction potentially induced by paclitaxel. *Ann Pharmacother* 30: 1110-1112, 1996.
3. Kamineneni P, Prakasa K, Hasan SP, Akula R, and Dawkins F. Cardiotoxicities of paclitaxel in African Americans. *J Natl Med Assoc* 95: 977-981, 2003.
4. Lowel H, Dobson A, Keil U, Herman B, Hobbs MS, Stewart A, Arstila M, Miettinen H, Mustaniemi H, and Tuomilehto J. Coronary heart disease case fatality in four countries. A community study. The Acute Myocardial Infarction Register Teams of Auckland, Augsburg, Bremen, FINMONICA, Newcastle, and Perth. *Circulation* 88: 2524-2531, 1993.
5. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC, Jr., Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, and Jacobs AK. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 110: e82-292, 2004.
6. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE, 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, and Smith SC, Jr. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 106: 1893-1900, 2002.
7. Colombo P, Gunnarsson K, Iatropoulos M, and Brughera M. Toxicological testing of cytotoxic drugs (review). *Int J Oncol* 19: 1021-1028, 2001.
8. Benvenuto GM, Ometto R, Fontanelli A, Fortunato A, Ruffini PA, Fosser V, and Morandi P. Chemotherapy-related cardiotoxicity: new diagnostic and preventive strategies. *Ital Heart J* 4: 655-667, 2003.
9. Chanan-Khan A, Srinivasan S, and Czuczman MS. Prevention and management of cardiotoxicity from antineoplastic therapy. *J Support Oncol* 2: 251-256; discussion 259-261, 264-256, 2004.
10. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E, Christian M, Suffness M, Adams J, Oakes M, McGuire W, Reed E, Gibbs H, and et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr*: 117-130, 1993.

11. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, and Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 9: 1704-1712, 1991.
12. Nguyen-Ho P, Kleiman NS, and Verani MS. Acute myocardial infarction and cardiac arrest in a patient receiving paclitaxel. *Can J Cardiol* 19: 300-302, 2003.
13. Alloatti G, Penna C, Gallo MP, Levi RC, Bombardelli E, and Appendino G. Differential effects of paclitaxel and derivatives on guinea pig isolated heart and papillary muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 284: 561-567, 1998.
14. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, and Belinson J. Paclitaxel administration to gynecologic cancer patients with major cardiac risk factors. *J Clin Oncol* 16: 3483-3485, 1998.
15. Rose M, Lee FA, Gollerkeri A, D'Andrea E, Psyrrri A, Bdolah-Abram T, and Burtness BA. The feasibility of high-dose chemotherapy in breast cancer patients with impaired left ventricular function. *Bone Marrow Transplant* 26: 133-139, 2000.
16. Gollerkeri A, Harrold L, Rose M, Jain D, and Burtness BA. Use of paclitaxel in patients with pre-existing cardiomyopathy: a review of our experience. *Int J Cancer* 93: 139-141, 2001.
17. Saad SY, Najjar TA, and Alashari M. Cardiotoxicity of doxorubicin/paclitaxel combination in rats: effect of sequence and timing of administration. *J Biochem Mol Toxicol* 18: 78-86, 2004.