

EVALUAREA PERFORMANȚEI SISTOLICE ȘI DIASTOLICE A VENTRICULULUI STÂNG DUPĂ CHIMIOTERAPIE CU ANTRACICLINE ȘI CARDIOPROTECȚIE CU LISINOPRIL ȘI ROSUVASTATIN

MARIA LILIANA RĂDULESCU¹, CAIUS DUNCEA¹, DAN RĂDULESCU¹,
ANDREEA PÂRV¹

¹Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu-Hațieganu” Cluj-Napoca

Studiul s-a desfășurat la Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca, Secția de Cardiologie

Rezumat

Obiective. Evaluarea prospectivă prin ecocardiografie Doppler a performanței sistolice și diastolice a ventriculului stâng, la pacienții oncologici tratați cu antracicliline, cărora li s-a administrat cardioprotecție cu Lisinopril și Rosuvastatin.

Metodă. Am evaluat 31 de pacienți cu diferite neoplazii, tratați cu epirubicină maxim 450 mg/m², care au primit medicația cardioprotectoare și 26 pacienți tratați cu aceleași doze de epirubicină, fără medicația cardioprotectoare. Funcția sistolică a ventriculului stâng a fost evaluată prin măsurarea fracției de ejeecție, iar funcția diastolică prin măsurarea fluxului Doppler transmitral: viteza maximă a unde E și A, raportul Emax/Amx, timpul de înjumătățire a presiunii în diastolă (PHT) și timpul de relaxare izovolumică. Măsurătorile s-au efectuat anterior chimioterapiei și la încheierea acesteia.

Rezultate. Am înregistrat o alterare semnificativă statistic a parametrilor funcției diastolice a ventriculului stâng la pacienții fără cardioprotecție ($p < 0.001$), fără diferență semnificativă statistic a funcției sistolice între cele 2 loturi ($p = 0.21$). În grupul cu cardioprotecție alterarea funcției diastolice a fost mai puțin pronunțată, diferența între cele două grupuri fiind semnificativă statistic pentru raportul Emax/Amx ($p = 0.02$) și PHT ($p < 0.01$).

Concluzie. S-a observat un beneficiu asupra funcției diastolice prin asocierea medicației cardioprotectoare (Lisinopril și Rosuvastatin) la antracicliline, fără influență asupra funcției sistolice a ventriculului stâng.

Cuvinte cheie: antracicliline, ecocardiografie Doppler, cardiotoxicitate, cardioprotecție.

EVALUATION OF SYSTOLIC AND DIASTOLIC PERFORMANCE OF THE LEFT VENTRICLE AFTER CHEMOTHERAPY WITH ANTHRACYCLINES AND CARDIOPROTECTION WITH LISINAPRIL AND ROSUVASTATIN

Abstract

Aim. We have assessed prospectively by Doppler echocardiography the systolic and diastolic function of the left ventricle in cancer patients treated with anthracyclines, to whom we administered cardioprotection with Lisinopril and Rosuvastatin.

Method. We evaluated 31 patients with different types of malignancies treated with a maximal 450 mg/m² dose of epirubicin, who received the cardioprotective treatment, and 26 patients with same doses of epirubicin, but without cardioprotective treatment. The systolic function of the left ventricle was evaluated by the ejection fraction and the diastolic function by the parameters of the transmitral flow: maximum

velocity of wave E and A, the Emax/Amx ratio, pressure half time (PHT) and isovolemic relaxation time (IVRT). The measurements were taken before and after chemotherapy.

Results. The diastolic function parameters in patients without cardioprotective treatment were statistically significantly altered as compared to patients with cardioprotective treatment ($p < 0.001$), without statistically significant difference of the systolic function between the 2 groups ($p = 0.21$). In the cardioprotection group the diastolic dysfunction was less preeminent than in the other group, with a statistically significant difference for the Emax/Amx ratio ($p = 0.02$) and PHT ($p < 0.01$).

Conclusions. We noticed a beneficial effect of the cardioprotective treatment with Lisinopril and Rosuvastatin on left ventricle diastolic function of the cancer patients treated with epirubicin, without significant influence upon its systolic function.

Keywords: anthracyclines, Doppler echocardiography, cardiotoxicity, cardioprotection.

INTRODUCERE

Antraciclina (daunomycina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina) sunt unele dintre cele mai eficiente medicamente antineoplazice, făcând parte din clasa antibioticelor antimetabolice, cu spectru larg de acțiune, folosite încă din anul 1963 pentru tratamentul leucemiilor, limfoamelor și a multor tumori solide. Unul dintre cele mai importante efecte adverse ale chimioterapiei cu antraciclina este reprezentat de cardiotoxicitate [1-5]. Cea mai folosită antraciclina este doxorubicina, izomerul acesteia epirubicina fiind considerată mai puțin toxică, însă mai puțin eficientă. Studiile din literatură au arătat faptul că progresia cardiomiopatiei induse de antraciclina ar putea fi încetinită prin utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie ai angiotensinei și statinelor [8-11]. În cadrul unui studiu caz martor pe o durată de urmărire de 1 an, Cardinale D și colab. [7] au ajuns la concluzia că tratamentul precoce cu Enalapril pare să prevină dezvoltarea cardiotoxicității la pacienții tratați cu doze mari de antraciclina. Dintre statine [12,13], Lovastatinul este recunoscut a fi implicat în reducerea cardiotoxicității la modelele animale cu cardiomiopatie datorată daunorubicinei. Acest studiu încearcă să demonstreze măsura în care și alți inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei (Lisinoprilul), în combinație cu o statină (Rosuvastatin), ar putea fi implicați în încetinirea progresiei cardiomiopatiei induse de antraciclina.

OBIECTIVE

Evaluarea performanței sistolice și diastolice a ventriculului stâng (VS), la pacienții oncologici tratați cu antraciclina (Epirubicin) în doza maximă de până la 450 mg/m², cărora li s-a administrat cardioprotecție cu Lisinopril și Rosuvastatin.

MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada ianuarie 2006-decembrie 2010 în Clinica Medicală V Cluj-Napoca, în colaborare cu Institutul Oncologic Cluj-Napoca, au fost evaluați prin ecocardiografie Doppler un număr de 57 pacienți (45 femei și 12 bărbați), cu diverse neoplazii (6 cancere digestive, 2 cancere genito-urinare, 5 limfoame, 36 cancere mamare, 3 în sfera ORL și 5 cancere pulmonare), tratați cu epirubicină în doză totală de până la 450 mg/m². Epirubicina a fost administrată în cadrul regimului FEC: 5-fluorouracil 500 mg/m², epirubicină 50 mg/m², ciclofosamidă 500 mg/m². S-a obținut consimțământul informat al pacienților pentru participarea la studiu. Nu au fost înrolați în studiu pacienți cu vârste sub 18 ani și peste 75 ani, pacienți cu tratament chimioterapic și/sau radioterapie anterior admiterii în studiu, precum și pacienții cu istoric de boală cardiovasculară (cardiopatia ischemică sau valvulară, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat) sau alte afecțiuni care pot afecta funcția sistolică și diastolică a ventriculului stâng. Niciunul dintre pacienți nu a urmat tratament cu medicamente potențial cardioprotectoare: betablocante, inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei sau ai sistemului renină-angiotensină, aspirină, statină, nitrați. Toți pacienții au fost evaluați clinic și ecocardiografic, înaintea începerii chimioterapiei și la sfârșitul ultimului ciclu de chimioterapie. În mod aleator și cu consimțământul informat al pacienților, unui număr de 26 de pacienți li s-a administrat pe parcursul chimioterapiei tratament cu Lisinopril 5-10 mg/zi (în funcție de toleranța individuală) și Rosuvastatin 10 mg/zi. Examinările au fost efectuate cu un ecocardiograf Aloka cu transductor de 3.5 MHz, utilizând metoda ecocardiografiei bidimensionale, secțiuni transversale, în mod M ghidat 2D și interogare Doppler pulsat la nivelul inelului mitral. Imaginile secțiunii transversale au fost obținute în ferestrele: parasternal ax lung și scurt al ventriculului stâng și apical ax lung al celor 4 și/sau 2 camere. Pentru evaluarea performanței sistolice a ventriculului stâng a fost măsurată fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) prin metoda biplană Simpson, la debutul chimioterapiei (FEVS1) și la sfârșitul acesteia

(FEVS2). Performanța diastolică a VS a fost evaluată prin măsurarea fluxului transmitral, incidența fasciculului Doppler fiind paralelă cu fluxul mitral, cursorul sub inelul mitral, pentru obținerea vitezei maxime a undei E de umplere rapidă și respectiv a undei A de umplere tardivă atrială. S-a calculat astfel raportul E_{max}/A_{max} , timpul de înjumătățire al gradientului presional al undei E (PHT), timpul de relaxare izovolumetrică (IVRT), măsurat de la închiderea valvelor aortice până la deschiderea valvei mitrale.

Analiza statistică

Valorile datelor continue au fost raportate ca și medie \pm deviația standard, iar ale celor categorice ca și frecvențe cu procentaj. Toate testele statistice au fost 2-tailed, iar o valoare $p < 0.05$ a fost considerată semnificativă statistic. Variabilele continue au fost analizate cu testul t și Mann-Whitney, iar cele categorice cu testul Fischer exact. Testul t pentru 2 probe a fost folosit pentru a compara media diferențelor după chimioterapie între cele 2 grupuri, cu și fără cardioprotecție. Calculele au fost generate cu programele SPSS 15.0 pentru Windows și Excel.

REZULTATE

La începutul studiului nu a existat diferență semnificativă statistic între funcția sistolică și diastolică a pacienților din cele 2 loturi, toți pacienții fiind cu funcție sistolo-diastolică normală. Pacienții au avut vârste cuprinse între 24 și 75 ani, cu o medie de 49,39 ani.

Funcția sistolică a ventriculului stâng

În ceea ce privește evoluția funcției sistolice, la sfârșitul perioadei de urmărire s-a constatat alterarea FEVS cu o medie de $6.32 \pm 7.72\%$, de la 63.89% la 57.51% , în grupul fără cardioprotecție și cu $3.97 \pm 5.77\%$, de la 62.73% la 58.22% , în grupul cu cardioprotecție. În ambele grupuri scăderea FEVS nu a fost sub 50%. Analizând media diferențelor între cele două grupuri nu se constată modificări semnificative statistic ($p = 0.21$), după cum se poate observa și în Figura 1.

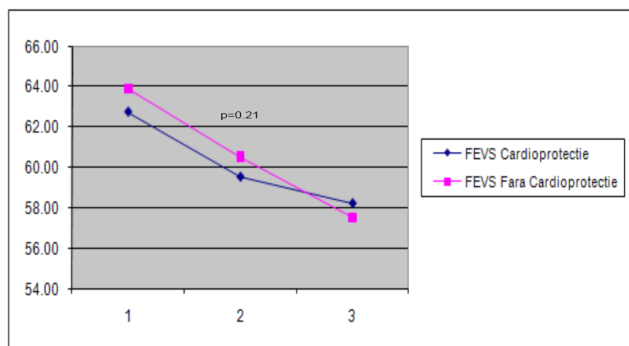


Fig. 1. Diferența între fracția de ejeție a ventriculului stâng la pacienții cu și fără cardioprotecție.

Funcția diastolică a ventriculului stâng

Modificările cele mai importante s-au înregistrat în ceea ce privește performanța diastolică a VS. S-a constatat reducerea raportului E_{max}/A_{max} în grupul fără cardioprotecție cu 0.33 ± 0.36 , de la 1.42 ± 0.42 la măsurătoarea inițială, la 1.08 ± 0.23 media la măsurătoarea finală ($p < 0.001$) și cu 0.15 ± 0.16 , în grupul cu cardioprotecție, de la 1.16 ± 0.29 la 0.98 ± 0.20 media ($p < 0.001$), cu media diferențelor semnificativă statistic între cele două grupuri ($p = 0.02$), așa cum se poate observa și în Figura 2. PHT-ul a înregistrat o creștere semnificativă statistic ($p < 0.001$) între cele 2 loturi, cu o medie de 24.53 ± 15.56 ms, de la 58.90 ± 12.70 ms la 83.37 ± 15.93 ms în grupul fără cardioprotecție și de 13.65 ± 17.73 ms, de la 60.73 ± 15.43 ms la 74.96 ± 15.84 ms în grupul cu cardioprotecție, între cele două grupuri media diferențelor între măsurătoarea inițială și cea finală fiind mai puțin semnificativă statistic ($p = 0.02$), dar totuși sub pragul de semnificație de 0.05, așa cum este ilustrat în Figura 3. Alungirea IVRT a fost de asemenea semnificativă statistic între măsurătoarea inițială și cea finală, în ambele grupuri ($p < 0.001$), cu o medie de 28.8 ± 17.01 ms, de la 54.58 ± 20.51 ms în grupul fără cardioprotecție și cu 23.08 ± 20.39 ms, de la 46.69 ± 16.62 ms în grupul cu cardioprotecție, fără însă a se constata modificare semnificativă statistic din analiza mediei diferențelor IVRT între grupurile studiate ($p = 0.26$), după cum se poate observa în Figura 4.

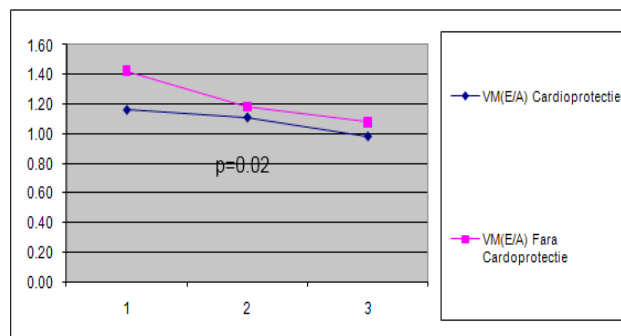


Fig. 2. Diferența semnificativă statistic între E_{max}/A_{max} la valva mitrală la pacienții cu și fără cardioprotecție. VM = valva mitrală; E/A = E_{max}/A_{max} .

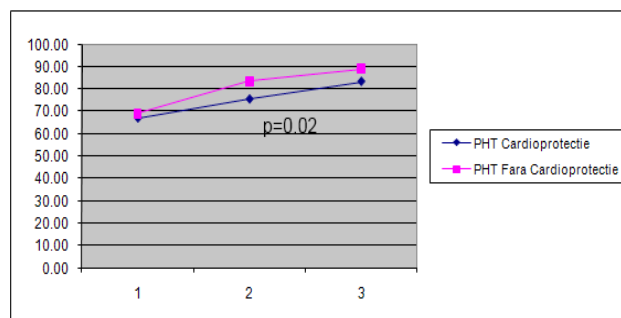


Fig. 3. Diferența semnificativă statistic între PHT la pacienții cu și fără cardioprotecție (PHT = pressure half time).

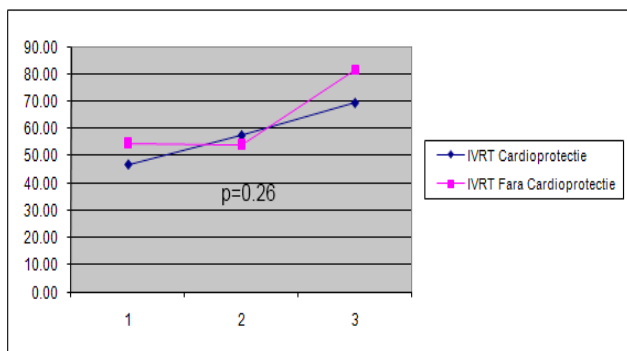


Fig. 4. Diferența nesemnificativă statistic a IVRT la pacienții cu și fără cardioprotecție (IVRT = timpul de relaxare izovolumetrică).

DISCUȚII

Funcția sistolică a ventriculului stâng la pacienții oncologici tratați cu antraciline

Pentru monitorizarea cardiotoxicității antracicline-
lor pe parcursul tratamentului, precum și în trialurile
clinice, în mod convențional, se utilizează ca parametru
pentru depistarea disfuncției cardiace în special FEVS,
care este un important factor predictiv al mortalității și
morbidității la pacienții tratați cu antraciline [14-16]. În
majoritatea studiilor, toxicitatea cardiacă este presupusă
dacă: 1) FEVS scade mai mult de 10 % din valoarea de
bază evaluată înaintea începerii tratamentului (sub 50%),
2) FEVS scade mai mult de 20% din valoarea de bază în
ciuda unei funcții sistolice normale și 3) FEVS scade sub
45 % [17-19]. Deoarece cordul normal are capacitatea de a
suplini scăderea forței contractile prin rezerva funcțională,
scăderea FEVS reflectă distrucții întinse ale miocardului,
astfel încât modificările minime din stadiile incipiente ale
cardiotoxicității nu pot fi surprinse prin evaluarea FEVS.
Prin biopsie cardiacă s-a demonstrat faptul că modificări
structurale la nivelul miocardului apar la doze cumulative
de antraciline mult mai mici (180 mg/m² doxorubicină)
decât cele asociate cu scăderea FEVS. Întrucât există mare
variabilitate a valorilor FEVS la indivizi sănătoși, care
poate masca sau supraaprecia o posibilă cardiotoxicitate,
sunt necesare determinări repetate ale FEVS pe tot par-
cursul chimioterapiei, care să fie comparate cu valorile
de bază determinate înainte de începerea tratamentului.
În studiul nostru, FEVS la sfârșitul chimioterapiei nu a
scăzut sub 50% în nici unul din cele două grupuri studiate,
iar scăderea în medie a FEVS nu a fost mai mare de
20% din valoarea inițială, neputându-se afirma prezența
cardiotoxicității pe baza evaluării FEVS. Se constată totuși
o rată mai mică de declin a funcției sistolice în grupul căruia
i s-a administrat Lisinopril și Rosuvastatin, fără a fi însă
semnificativă statistic, în comparație cu FEVS a pacienților
din grupul fără cardioprotecție (p=0.21).

*Funcția diastolică a ventriculului stâng la pacienții
oncologici tratați cu antraciline*

În ceea ce privește funcția diastolică, este binecu-

noscut faptul că alterarea funcției diastolice poate exista
în absența deteriorării funcției sistolice [15,16,17,18], în
literatura de specialitate entitate cunoscută ca și insuficien-
ță cardiacă cu funcție sistolică păstrată. La mulți pacienți,
disfuncția diastolică subclinică precede scăderea fracției de
ejecție. Măsurătorile parametrilor funcției diastolice par a
fi cei mai sensibili indici în detectarea primelor modificări
ale performanței cardiace [18]. Determinanții funcției
diastolice care pot fi apreciați ecocardiografic sunt: rela-
xarea ventriculară, complianța ventriculară, presiunile
diastolice ventriculare, umplerea diastolică ventriculară
precoce și tardivă, umplerea atrială și presiunile atriale.
Patternul eco Doppler al fluxului diastolic poate fi: normal,
alterarea relaxării, pseudonormal și restrictiv. Cea mai
frecvent folosită metodă de evaluare a acestuia este rapo-
rtul Emax/Amx măsurat la nivelul inelului mitral, adică
raportul între viteza maximă a umplerii diastolice
precoce și viteza maximă a umplerii diastolice tardive
prin contracție atrială [18,19]. Modificarea raportului E/A
pe parcursul evoluției disfuncției diastolice este reprezen-
tată de alterarea relaxării care determină scăderea rapor-
tului E/A și creșterea presiunilor de umplere care determină
creșterea acestui raport. Există variații patologice de
umplere ventriculară diastolică ce țin de: vârsta avansată,
prezența tahicardiei, a blocului atrioventricular grad I,
presarcina, disfuncția sistolică VS, instalarea fibrilației și/
sau a flutterului atrial. Niciunul dintre pacienții studiați nu
au prezentat tulburări de ritm și de conducere. Doi pacienți
au avut vârsta peste 70 ani. Principala limită a folosirii
fluxului transmitral în evaluarea disfuncției diastolice este
reprezentată de dificultatea diferențierii între patternul
normal (funcție de relaxare VS normală și presiuni de
umplere normale) și patternul pseudonormal (relaxare VS
alterată și presiuni de umplere crescute). Pentru diferențiere
se pot folosi tehnici adiționale cum ar fi: manevra Valsalva,
evaluarea fluxului venos pulmonar, Doppler-ul tisular,
viteza de propagare a fluxului în VS prin mod M color.
În studiul nostru s-a folosit ca metodă complementară de
diferențiere a celor două tipuri de pattern diastolic, manevra
Valsalva. Patternul de tip restrictiv nu a fost constatat la
pacienții evaluați. Alungirea timpului de înjumătățire a
presiunii în diastolă și a timpului de relaxare izovolume-
trică sunt alți doi parametri care completează evaluarea
fluxului diastolic transmitral, alungirea lor reflectând alte-
rarea relaxării ventriculare. În studiul de față, alungirea
PHT constatată la măsurătoarea finală a fost semnificativ
statistic mai importantă în grupul fără cardioprotecție,
comparativ cu grupul căruia i s-a administrat cardiopro-
tecție. IVRT la încheierea chimioterapiei a fost, de ase-
menea, prelungit în ambele grupuri studiate, mai impor-
tant în grupul care nu a primit cardioprotecție, însă în
afara pragului de semnificație statistică în ceea ce privește
tratamentul cardioprotector.

Limitele studiului

Nu s-au putut exclude cu absolută certitudine pacienții cu cardiopatii asociate nemanifeste clinic. Nu a existat lot de pacienți care să primească Epirubicină și Lisinopril și un alt lot de pacienți care să primească Epirubicină și Rosuvastatin, neputându-se stabili astfel dacă administrarea doar a unuia din cele două medicamente potențial cardioprotectoare ar putea avea efect de cardioprevenție a cardiomiopatiei induse de epirubicină. Nu a existat o randomizare a pacienților pentru a primi doze diferite de Lisinopril și Rosuvastatin, astfel încât nu se poate aprecia eventuala diferență a acțiunii cardioprotectoare în funcție de doza administrată.

CONCLUZII

Ecocardiografia Doppler reprezintă o metodă adecvată pentru evaluarea cardiotoxicității induse de antraciline. În prezentul studiu ecocardiografic am observat o deteriorare a funcției diastolice a ventriculului stâng la pacienții oncologici tratați cu regimuri chimioterapeutice conținând epirubicină în doze mai mici (de până la 450 mg/m²) decât cele considerate cardiotoxice (900 mg/m²). Disfuncția diastolică a ventriculului stâng este un marker precoce al cardiotoxicității induse de antraciline. Sensibilitatea disfuncției diastolice a ventriculului stâng este superioară fracției de ejeție a ventriculului stâng (parametru care evaluează funcția sistolică a ventriculului stâng) pentru detectarea precoce a cardiotoxicității subclinice. Administrarea de Lisinopril și Rosuvastatin pacienților oncologici tratați cu epirubicină previne declinul funcției diastolice a ventriculului stâng. Funcția sistolică a ventriculului stâng este mai puțin influențată de tratamentul cu Lisinopril și Rosuvastatin. Este necesară urmărirea pe termen lung a pacienților cu disfuncție diastolică indusă de antraciline pentru a putea depista eventuala evoluție spre disfuncție sistolică și insuficiență cardiacă manifestată clinic. Sunt necesare studii viitoare pentru stabilirea dozelor minime eficiente de Lisinopril și Rosuvastatin care să confere cardioprotecție și pentru a se stabili cu exactitate durata efectuării tratamentului cardioprotector, după ce s-a încheiat chimioterapia cu antraciline.

Bibliografie

1. Puma N, Ruggiero A, Ridola V, et al. Anthracycline-related cardiotoxicity: risk factors and therapeutic options in childhood cancers. *Signa Vitae* 2008; 3(1):30-34.
2. Hershman DL, Shao T. Anthracycline Cardiotoxicity After Breast Cancer Treatment. *Oncology*. 2009; 23 (3)S
3. Yusuf SW, Ilias-Khan NA, Durand JB. Chemotherapy-induced cardiomyopathy. Myocardial disorders – Review. Expert Review

of cardiovascular Therapy. February 2011; 9(2): 231-243.

4. Theodoulou M, Hudis C. Cardiac profites of liposomal anthracycline: greater cardiac safety versus conventional doxorubicin. *Cancer*. 2004; 100: 2052-2053.
5. Vergely C, Delemasure S, Cottin Y, Rochette L. Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclines: from basic concepts to clinical data. *Heart Metab*. 2007; 35:1-7.
6. Van Dalen E, Michiels E, Caron H, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database System Rev*. 2006; 4: CD005006
7. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*, 2006; 114: 2474-2481.
8. Vaynblat M, Shah HR, Bhaskaran D, et al. Simultaneous angiotensin converting enzyme inhibition moderates ventricular dysfunction caused by doxorubicin. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4:583-586.
9. Abd El-Aziz MA, Othman AI, Amer M, El-Missiry MA. Potential protective role of angiotensin-converting enzyme inhibitors captopril and enalapril against adriamycin-induced acute cardiac and hepatic toxicity in rats. *J Appl Toxicol*. 2001; 21:469-473.
10. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation*. 2006; 114: 2474-2481.
11. Vaynblat M, Shah H, Braskaran D. Simultaneous angiotensin converting enzyme inhibition moderates ventricular dysfunction caused by doxorubicin. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4:583-586.
12. Riad A, Bien S, Westermann D, et al. Pretreatment with Statin Attenuates the Cardiotoxicity of Doxorubicin in Mice. *Cancer Res*. 2009; 69:695-699.
13. Chan KK, Oza AM. The statins as anticancer agents. *Clin. Cancer Res*. 2003; 9:10-19.
14. Eidem B. Identification of Anthracycline Cardiotoxicity: Left Ventricular Ejection Fraction is not enough. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21(12):1290-1292.
15. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, et al. Detection and monitoring of cardiotoxicity – what does modern cardiology offer?. *Support Care Cancer*. 2008; 16(5): 437-445.
16. Tassan-Mangina S, Metieir M. Tissue Doppler Imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr*. 2006; 7(2):141-146.
17. Ewer M, Lenihan D. Left Ventricular Ejection Fraction and cardiotoxicity: Is Our Ear Really to the Ground? *J clin Oncol*. 2008; 26(8):1201-1203.
18. Nakamae H, Tsumura K., Akahori M, et al. QT dispersion correlates with systolic rather than dyastolic parameters in patients receiving anthracycline treatment. *Intern Med*. 2004; 43(5):379-387.
19. Yoon GJ, Telli ML, Kao DP, et al. Left Ventricular Dysfunction in Patients Receiving Cardiotoxic Cancer Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:1644-1650.