

Papel de la ventriculografía isotópica en el seguimiento de pacientes oncológicos sometidos a tratamiento con antraciclinas

Isabel Hervás¹, Angel Segura¹, Pilar Bello¹, Ana Yuste¹, Rosa Pérez-Velasco¹, Antonio Mateo¹.

1 - Hospital Universitario La Fe. Valencia, España..

Resumen / Abstract

Resumen

Objetivo: El objetivo de este trabajo es calcular la fracción de eyección (FE) mediante ventriculografía isotópica en los pacientes tratados con antraciclinas, intentando analizar la dosis de adriamicina que condiciona la cardiotoxicidad.

Material y método: Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 28 pacientes procedentes del Servicio de Oncología, a los que se les había practicado más de una ventriculografía isotópica, la segunda tras tratamiento con antraciclinas. Estudiamos 12 mujeres y 16 varones de edades comprendidas entre 16 y 72 años (media 43, mediana 45 años) con diferentes diagnósticos oncológicos siendo los más frecuentes: Sarcomas (39%); Carcinoma de mama (22%) y Linfoma no-Hodgkin (22%). Calculamos para cada paciente la dosis total de antraciclinas recibidas (adriamicina y 4-epirubicina) incluyendo también las antraciclinas recibidas antes del primer estudio isotópico (cardiotoxicidad acumulada). Debido a que la 4-epirubicina es menos cardiotóxica que la adriamicina se convierten las cifras de 4-epirubicina a adriamicina (siguiendo la relación: 50mg/m² de adriamicina se corresponden con 75mg/m² de 4-epirubicina). Se compararon las medias previas y tras tratamiento de las FE de ambos ventrículos y se calculó si existían diferencias mediante el test de la t de Student para datos apareados.

Resultados: La t de Student de las medias de las FE del Ventrículo izquierdo (V.I.) antes y tras el tratamiento fue 4.08 (existen diferencias estadísticamente significativas para una $p < 0.01$) sin embargo para el ventrículo derecho la t fue 1.79 lo que indica que no existieron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.09$). Calculamos la dosis global de quimioterapia recibida en 25 pacientes: de los pacientes que recibieron en total una dosis inferior a 300mg/m² de adriamicina (n=10) tan sólo un paciente presentó una disminución significativa de la FE del V.I.. De los que recibieron una dosis superior a 300mg/m² de adriamicina (n=15) el 75% sufrieron un descenso de la FE del V.I. > 6%, y el 40% sufrió un descenso significativo (>10%). En un 21.5% de los pacientes la realización de nuestros estudios, supuso de alguna manera un cambio en la terapéutica quimioterápica del paciente.

Conclusiones: En un porcentaje significativo el seguimiento de estos pacientes con ventriculografía isotópica ha supuesto un cambio terapéutico. Existe una clara relación entre la dosis de antraciclina administrada y la disminución de la FE, de manera que dosis acumuladas inferiores a 300mg/m² de adriamicina suponen un riesgo bajo de cardiotoxicidad.

Abstract

Aim: The aim of this study is to calculate the ejection fraction determined by radionuclide ventriculography in patients treated with anthracyclines, in order to find the dose of adriamycin that leads to cardiotoxicity.

Materials and methods: We have reviewed the case histories of 28 patients from the Department of Oncology, with at least two radionuclide ventriculographies performed (the second one after treatment with anthracyclines). Patients were 12 women and 16 men ranged in age from 16 and 72 years (mean 43, median 45 years) with different tumours: 39% sarcoma, 22% breast cancer and 22% non-Hodgkin lymphoma. We have calculated for each patient the total dose of anthracyclines received (adriamycin and epirubicin) including the anthracyclines received before the first radionuclide ventriculography (cumulative cardiotoxicity). The dose of epirubicin has been converted to the correspondent of adriamycin following the relation: 50mg/m² of adriamycin is equivalent to 75 mg/m², because of epirubicin is less cardiotoxic. Ejection fraction means before and after treatment were compared and the Student's t test was applied to determine whether there were significant differences.

Results: Student's t test showed significant differences between left ventricle ejection fraction means before and after the treatment ($t=4.08$, $p<0.01$), but did not show differences between right ventricle ejection fraction means ($t=1.79$, $p=0.09$). We have calculated the total dose of anthracyclines in 25 patients. Only one the patients ($n=10$) that received a cumulative dose <300 mg/m² suffered a significant decrease of the left ventricular ejection fraction. 75% of the patients that received a cumulative dose >300 mg/m² ($n=15$) suffered a decrease of the left ventricular ejection fraction $>6\%$, and 40% of them suffered a significant decrease of the left ventricular ejection fraction ($>10\%$). In 21.5% of the cases the chemotherapy protocol had to be changed due to the results obtained by radionuclide ventriculography.

Conclusions: Radionuclide ventriculography changed the chemotherapy protocol in a significant percentage of patients. A clear relation exists between the anthracycline dose administered and the decrease of the ejection fraction. Adriamycin cumulative doses <300 mg/m² represent low risk of cardiotoxicity.

Introducción

Las antraciclinas son agentes quimioterápicos usados en varios tipos de neoplasias. Su toxicidad limitante de dosis es la cardiaca⁽¹⁻⁸⁾. La afección cardiaca es irreversible y dosis-dependiente. Se presenta clínicamente como un fallo cardiaco congestivo. El mecanismo de toxicidad cardiaca incluye al metabolismo oxidativo del miocito cardiaco y a la liberación de radicales libres oxigenados, siendo este diferente del efecto antitumoral⁽¹⁾. El uso previo al tratamiento de antioxidantes como el ICRF 187 está dando resultados muy prometedores en la protección del miocardio^(1,4).

En el seguimiento de los pacientes que están recibiendo antraciclinas es de gran importancia la detección precoz del daño miocárdico, para poder instaurar una adecuada pauta terapéutica que disminuya la letalidad derivada de la cardiotoxicidad⁽¹⁻¹²⁾. La monitorización cardiaca con una técnica no invasiva capaz de identificar pacientes con alto riesgo sería de gran utilidad⁽⁹⁾. Para este objetivo se han propuesto diferentes técnicas, invasivas y no invasivas, de laboratorio y de imagen. La determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ventriculografía isotópica es una técnica no invasiva y útil para identificar el daño cardiaco^(3,5,6,10).

En nuestro hospital se solicita una Ventriculografía Isotópica basal ante un paciente que vaya a recibir tratamiento con antraciclinas, o tenga antecedentes cardiológicos y vaya a recibir tratamiento con otros quimioterápicos. Este estudio se repite si existe clínica que sugiera cardiotoxicidad, o como control de la función cardiaca si el tratamiento tiene cardiotoxicidad elevada. Nuestro objetivo es calcular la fracción de eyección (F.E) mediante ventriculografía isotópica en los pacientes tratados con antraciclinas, intentando analizar la dosis de adriamicina que condiciona la cardiotoxicidad.

Material y Métodos

Pacientes

Se revisaron retrospectivamente las Historias clínicas de 28 pacientes procedentes del Servicio de Oncología, a los que se les había practicado más de una ventriculografía isotópica. La serie consta de 12 mujeres y 16 varones de edades comprendidas entre 16-72 años (edad media 43, mediana 45 años), con diferentes diagnósticos oncológicos siendo los más frecuentes los Sarcomas (39%), Carcinoma de mama (22%) y el Linfoma no Hodgkin (22%). Las características de la serie se presentan en la Tabla 1.

Dosis de antraciclinas

Calculamos para cada paciente la dosis total de antraciclinas recibidas (adriamicina y 4-epirrubicina) incluyendo también las antraciclinas recibidas antes del primer estudio isotópico para evaluar la cardiotoxicidad acumulada. Para ello, debido a que la 4-epirrubicina es menos cardiotóxica se convirtieron las cifras de 4-epirrubicina a adriamicina (siguiendo la relación: 50mg/m² de adriamicina se corresponden con 75mg/m² de 4-epirrubicina). Pudimos calcular la dosis de antraciclina recibida en 25 pacientes.

Ventriculografía isotópica

Se seleccionaron para el estudio 56 ventriculografías isotópicas. Los estudios isotópicos se realizaron en reposo, mediante la técnica de equilibrio con hematíes marcados in vitro con 740 MBq (20 mCi) de ^{99m}Tc (pertenecetato). Se adquirieron un total de 500 ciclos cardiacos por estudio en la proyección oblicua anterior izquierda con la angulación adecuada para permitir la mejor separación posible entre ambos ventrículos. Se calcularon, a partir de las curvas de actividad-tiempo de ambos ventrículos, las fracciones de eyección de cada ventrículo, izquierdo y derecho.

Reproducibilidad intra-interobservador

Para estudiar la reproducibilidad del cálculo de la fracción de eyección de ambos ventrículos en nuestro departamento, ésta se ha calculado sobre el mismo estudio en 10 ocasiones por el mismo operador (reproducibilidad intraestudio). Se ha estudiado

también la reproducibilidad interobservador donde dos operadores distintos han calculado la fracción de eyección de ambos ventrículos de 12 pacientes.

Análisis estadístico

Se calcularon las medias de las fracciones de eyección del V.I. y derecho previas al tratamiento y tras este. Ambas se compararon mediante el test de la t de Student para datos apareados. Se consideró que existía significación estadística para una $p < 0,05$.

Resultados

Las medias de las fracciones de eyección de los ventrículos izquierdo y derecho antes y tras el tratamiento con antraciclina se muestran en la tabla 2. La t de Student obtenida tras la comparación de las medias previas y posteriores al tratamiento para las fracciones de eyección del V.I. fue 4,08 lo que significa que existían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) sin embargo para el ventrículo derecho la t de Student fue 1,79 lo que indica que no existieron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,09$). Dividimos los pacientes ($n = 25$) en dos grupos según la dosis de antraciclina recibida: superior o inferior a 300 mg/m²:

01. De los pacientes que recibieron en total una dosis inferior a 300mg/m² de adriamicina ($n = 10$) tan sólo un paciente presentó una disminución significativa (superior a un 10%) de la fracción de eyección del V.I.
02. De los que recibieron una dosis superior a 300mg/m² de adriamicina ($n = 15$) el 75% sufrió un descenso de la fracción de eyección del V.I. superior a un 6%, y el 40% sufrió un descenso significativo (superior a un 10%).

En el 21.5% de los pacientes estudiados la realización del segundo estudio supuso de alguna manera un cambio en la terapéutica del paciente, debido al descenso de las cifras de fracción de eyección.

En el estudio de la reproducibilidad intraestudio se obtuvo un coeficiente de variación de 3,7% y una desviación estándar de 1,66% para el V.I.. La diferencia máxima fue de 4,5%. Para el ventrículo derecho se obtuvo un coeficiente de variación de 3,9% y una desviación estándar de 1,93%. La diferencia máxima fue de 4,9%. En el estudio de la reproducibilidad interobservador para el V.I. el coeficiente de variación fue 3,6 % y la desviación estándar 1,8%. En este caso se obtuvo una diferencia máxima de 4,7% En el caso del ventrículo derecho el coeficiente de variación fue 3,8% y la desviación estándar 2%. En este caso se obtuvo una diferencia máxima de 5,2%.

Discusión

El efecto tóxico de las antraciclina con mayor trascendencia es la cardiotoxicidad. La adriamicina ejerce su toxicidad sobre el miocardio y produce una miocardiopatía inespecífica, con vacuolización de células miocárdicas y dilatación de mitocondrias. Este efecto tiene como consecuencia un deterioro progresivo de la contractilidad miocárdica al ir aumentando la dosis acumulativa de antraciclina, produciéndose una disfunción ventricular⁽¹⁾.

La monitorización cardiaca con una técnica no invasiva capaz de identificar pacientes con alto riesgo de daño cardiaco sería de gran utilidad⁽⁹⁾. Para este objetivo se han propuesto diferentes técnicas desde la radiografía de tórax hasta la determinación de enzimas cardiacas y el ECG⁽¹⁾. Otros métodos empleados son el estudio de los índices de tiempo de repolarización ventricular⁽⁹⁾, la ecocardiografía⁽¹⁰⁾, la ventriculografía isotópica⁽¹⁻⁸⁾, la gammagrafía con 123I-Metayodobenzilguanidina^(11,12), con anticuerpos anti-miosina marcados con 111In⁽¹²⁾, la gammagrafía con 67Ga⁽¹³⁾, hasta la biopsia endomiocárdica⁽¹⁾ siendo este último el estudio de referencia, aunque se trata de una técnica cruenta.

Actualmente la técnica complementaria no invasiva más fiable es la determinación en reposo de la fracción de eyección (FE) ventricular mediante la ventriculografía isotópica^(1,14). Algunos autores han utilizado la respuesta de la FE al esfuerzo para intentar identificar a los pacientes con función ventricular normal en reposo con reserva funcional ventricular disminuida, sin embargo se comprobó que el uso del esfuerzo no aumentaba la sensibilidad de la función ventricular en reposo⁽¹⁵⁾.

La dosis total de antraciclina es el factor fundamental que determinará el efecto cardiotoxicó. Cuanto mayor sea la dosis de antraciclina administrada se detectará con mayor probabilidad la aparición de manifestaciones clínicas de cardiotoxicidad. Existe una dosis acumulativa máxima de 550 mg/m² de adriamicina. Cuando esa dosis se sobrepasa existe un riesgo mayor del 60% de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva en la evolución posterior⁽⁵⁾, sin embargo determinar empíricamente un nivel de dosis máximo a administrar puede producir insuficiencia cardiaca en algunos pacientes y privar a otros de continuar con un tratamiento útil y necesario para su enfermedad. Es por tanto esencial disponer de métodos que permitan la valoración continua de los pacientes a lo largo del tratamiento⁽¹⁴⁾.

Buzdar et al.⁽¹⁶⁾ estudiaron 534 pacientes con neoplasia mamaria tratadas con una combinación de 5-fluoracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. La incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva fue del 1% en pacientes que recibieron dosis acumulativas superiores a 300 mg/m², sin embargo esta cifra se elevó al 4% en pacientes que recibieron 450 mg/m² de doxorubicina.

Nakada et al.⁽¹⁰⁾ evaluaron principalmente mediante ecocardiografía la cardiotoxicidad durante la fase de consolidación quimioterápica en niños con leucemia aguda. Concluyen que se debe realizar un seguimiento muy cuidadoso en los pacientes que alcanzaron más de 300 mg/m² de antraciclinas.

Carrió et al.⁽¹²⁾ realizaron gammagrafía con ¹¹¹In-anticuerpos antimiosina y ¹²³I-MIBG a 36 pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico con doxorubicina. Los pacientes que habían recibido dosis de doxorubicina entre 240-300 mg/m² mostraron un incremento estadísticamente significativo en la captación de anticuerpos antimiosina, sin embargo para estas mismas dosis el grado de captación de ¹²³I-MIBG no fue significativamente mayor que antes de la instauración del tratamiento.

Nousianen et al.⁽¹⁷⁾ estudiaron 30 adultos con linfoma no Hodgkin en tratamiento con 8-10 ciclos quimioterápicos CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). Evaluaron la posible cardiotoxicidad mediante ventriculografía isotópica así como mediante la determinación sérica del sistema de péptidos natriuréticos cardíacos (péptido natriurético tipo A y tipo B). La disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se comenzó a objetivar mucho antes (apenas se alcanzaron las dosis acumulativas de doxorubicina de 200 mg/m²), mientras que el incremento sérico de los péptidos natriuréticos no fue evidente hasta que las dosis acumulativas de doxorubicina no superaron los 400 mg/m².

En un estudio muy reciente, Agarwala et al.⁽³⁾ destacan la elevada incidencia de cardiotoxicidad por adriamicina en niños con tumores sólidos, incluso en dosis acumulativas bajas. Un porcentaje muy significativo de estos pacientes, mostró evidencia de cardiotoxicidad en la ventriculografía isotópica con dosis acumulativas de 180-200 mg/m².

Como podemos ver en los trabajos anteriormente citados, la cifra de 300 mg/m² suele ser una cifra bastante segura independientemente de la técnica utilizada para el diagnóstico y seguimiento de la cardiotoxicidad a excepción, parece ser, de la población pediátrica.

La afectación cardíaca es en estos casos dosis-dependiente, sin embargo, ciertos factores de riesgo pueden predisponer al paciente a desarrollar una miocardiopatía incluso a dosis acumulativas bajas⁽⁵⁾. Entre estos factores de riesgo se encuentran la edad avanzada, los antecedentes de enfermedad cardíaca, la irradiación mediastínica previa y la asociación a otros antimetabólicos potencialmente carditóxicos⁽¹⁴⁾. Para Steinberg et al.⁽⁵⁾, los pacientes deberían de clasificarse de entrada (según los factores de riesgo arriba mencionados) en dos grupos; con bajo riesgo y con alto riesgo. El grupo de mayor riesgo debería de ser monitorizado con mayor frecuencia mediante ventriculografía isotópica.

Casáns et al.⁽¹⁴⁾ destacan la necesidad de poder contar con un estudio previo al inicio del tratamiento, no sólo porque permite identificar algún paciente con disfunción ventricular oculta, sin antecedentes conocidos de enfermedad cardíaca previa, sino por que resulta imprescindible para valorar la respuesta miocárdica al tratamiento con antraciclinas. La tolerancia individual a estos fármacos hace que el seguimiento sólo sea útil cuando se refiere al valor basal de cada paciente determinado. También resalta la importancia del seguimiento de la función ventricular post-tratamiento, debido a la posibilidad de deterioro progresivo de la FE y la aparición de insuficiencia cardíaca clínica meses después de finalizada la quimioterapia.

En el trabajo presente podemos observar que existe una clara relación entre la dosis de antraciclina administrada y la disminución de la FE, de manera que dosis acumuladas inferiores a 300mg/m² de adriamicina suponen un riesgo bajo de afectación de la F.E Este dato corrobora los ya existentes en la literatura.

De los diez pacientes que recibieron dosis de antraciclinas inferiores a 300 ng/m² tan sólo un paciente (número 6 de la tabla 1) presentó una disminución significativa de la FE de ventrículo izquierdo. Este paciente sufrió un quilotórax en el momento del estudio, por lo que tenía características clínicas especiales que pudieron influir en un mayor compromiso cardíaco.

En un porcentaje significativo (22%) de nuestros pacientes, el seguimiento con ventriculografía isotópica supuso un ajuste del tratamiento quimioterápico evitando posibles citostáticos con cardiotoxicidad elevada.

Podemos concluir que cifras mayores de 300 mg/m² de adriamicina incrementan el riesgo de cardiotoxicidad. La ventriculografía isotópica es un buen método para el diagnóstico y seguimiento de la función cardíaca en estos pacientes. Aquellos pacientes con antecedentes cardiológicos o edad avanzada deben tener un estudio basal previo al tratamiento con adriamicina y requieren una monitorización más precoz y estricta de la función cardíaca, sobre todo cuando vayan a rebasar dosis de adriamicina de 300mg/m².

Tabla 1

Paciente	Sexo	Edad	Diagnóstico	Otros
Paciente 1	Varón	72	Carcinoma Vesical infiltrante	Cardiopatía isquémica
Paciente 2.	Varón	51	Fibrosarcoma	
Paciente 3	Varón	14	Hepatocarcinoma	
Paciente 4	Mujer	44	Linfoma no Hodgkin	
Paciente 5	Varón	47	Linfoma no Hodgkin	
Paciente 6	Varón	57	Linfoma no Hodgkin	Quilotórax
Paciente 7	Varón	55	Liposarcoma	
Paciente 8	Varón	64	Linfoma no Hodgkin	
Paciente 9	Mujer	27	Carcinoma de mama	
Paciente 10	Mujer	63	Carcinoma de mama	
Paciente 11	Mujer	60	Carcinoma de mama	
Paciente 12	Mujer	56	Carcinoma de mama	
Paciente 13	Mujer	45	Carcinoma de mama	
Paciente14	Mujer	67	Carcinoma de mama	
Paciente 15	Varón	21	Osteosarcoma	
Paciente 16	Varón	48	Osteosarcoma	
Paciente 17	Varón	15	Sarcoma de Ewing	
Paciente 18	Mujer	19	Sarcoma de Ewing	
Paciente 19	Mujer	36	Sarcoma de partes blandas	
Paciente 20	Varón	48	Sarcoma de partes blandas	
Paciente 21	Mujer	17	Sarcoma de partes blandas	
Paciente 22	Varón	23	Schawnoma raquídeo	
Paciente 23	Mujer	20	Leucemia y Sarcoma de Ewing	
Paciente 24	Mujer	70	Linfoma no Hodgkin	Insuficiencia cardiaca
Paciente 25	Varón	65	Liposarcoma	
Paciente 26	Varón	23	Linfoma no Hodgkin	
Paciente 27	Varón	19	Sarcoma de Ewing	
Paciente 28	Varón	44	Leucemia promielocítica	Trasplante de M.O.

Tabla 2

	PRE-TTO. V. Izdo.	PRE-TTO. V. Dro.	POST-TTO V. Izdo	PRE-TTO. V. Dro.
Media ± Desv. Est.	59.2 ± 13.5	45.3 ± 8.1	54 ± 15	42.3 + 6.7

Referencias

01. Ferriere M, Donadio D, Ramirez R. Cardiotoxicity of anthracyclines. Arch Mal Coeur Vaiss 1993;86:53-8.
02. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunene 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;21:123-8.
03. Agarwala S, Kumar R, Bhatnagar V, Bjpai 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;35:1786-9.
04. Carlson RW. Reducing the cardiotoxicity of the anthracyclines. Oncology 1992;6:95-100.
05. Steinberg JS, Wasserman AG. Radionuclide ventriculography for evaluation and prevention of doxorubicin cardiotoxicity. Clin Ther 1985;7:660-7.
06. Yabuta M. Evaluation of cardiotoxicity by radionuclide angiography in chemotherapy of gynecologic malignancies. Nippon Gan Chiryō Gakkai Shi 1990;25:1146-56.
07. Geidel S, Gran M, Gravinghoff L, Hausdorf G, Morf G, Bielack S et al. Cardiomyopathy after osteosarcoma treatment: a contribution to the cardiotoxicity of adriamycin. Klin Padiatr 1991;203:257-61.

08. Barendswaard EC, Prpic H, Van der Wall EE, Camps JA, Keizer HJ, Pauwels EK. Right ventricle wall motion abnormalities in patients treated with chemotherapy. *Clin Nucl Med* 1991;16:513-6.
09. Sarubbi B, Orditura M, Ducceschi V, De Vita F, Santangelo L, Ciaramella F et al. Ventricular repolarization time indexes following anthracycline treatment. *Heart Vessels* 1997;12:262-6.
10. Nakada S, Ogawa S, Hirayama T. Noninvasive evaluation of chronic cumulative and acute cardiotoxicity induced by anthracycline in children with acute leukemia. Assessment of mainly left ventricular contractile state by M mode echocardiography. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1994;61:209-19.
11. Valdes Olmos RA, ten Bokkel huinink WW, ten Hoeve RF, van Tinteren H, Bruning PF, van Vlies B et al. Assessment of anthracycline-related myocardial adrenergic derangement by 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Eur J Cancer* 1995;31:26-31.
12. Carrio I, Estorch M, Berna L, Lopez-Pousa J, Tabernero J, Torres G. Indium-111-antimyosin and iodine-123-MIBG studies in early assessment of doxorubicin cardiotoxicity. *J Nucl Med* 1995;36:2044-9.
13. Hatfield MK, Martoin WB, Ryan JW, Vokes EE, Vogelzang NJ. Cardiac gallium uptake in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Clin Nucl Med* 1986;11:756-7.
14. Casáns I, Lluch A, Jimeno J, Ciudad J, Losada A, García-Conde J et al. Ventriculografía isotópica en el seguimiento de la cardiotoxicidad inducida por 4-epi-adriamicina. *Rev Esp Cardiol* 1988;41:89-96.
15. Jain KK, Casper ES, Geller NL ET AL. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:818-26.
16. Buzdar AU, Marcus C, Smith TL, Blumenschein GR. Early and delayed clinical cardiotoxicity of doxorubicin. *Cancer* 1985;55:2761-5.
17. Nousiainen T, Janutunen E, Vannien E, Remes J, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 1999;62:135-41.