

Факторы риска и распространенность повреждения миокарда у пациентов с гемобластомами, получающих антрациклиновые антибиотики

Н.Т. Ватутин^{1,2}, Е.В. Склянная^{1,2}, М.А. Эль-Хатиб¹, И.А. Сологуб²

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького Минздрава Донецкой народной республики; Украина, 283003 Донецк, просп. Ильича, 16;

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака Минздрава Донецкой народной республики; Украина, 283045 Донецк, просп. Ленинский, 47

Контакты: Марьям Аднан Ибрагим Эль-Хатиб el-khatib.mariam@yandex.ru

Введение. Кардиальные осложнения, обусловленные терапией антрациклинами, существенно снижают качество жизни и нередко становятся причиной смерти пациентов, достигших ремиссии по основному заболеванию.

Цель исследования — изучение факторов риска и распространенности повреждения миокарда у пациентов с гемобластомами, получающих в составе полихимиотерапии антрациклиновые антибиотики.

Материалы и методы. Проанализирована 131 история болезни пациентов с гемобластомами, получавших антрациклин-содержащие курсы полихимиотерапии. На I этапе исследования больные были разделены на 2 группы по возрастному принципу: 1-ю группу составили 77 больных в возрасте 18–50 лет (в среднем 25,6 ± 3,4 года), 2-ю — 54 пациента в возрасте 51–75 лет (в среднем 56,8 ± 4,6 года). При этом оценивалась распространенность антрациклиновой кардиотоксичности (КТ) среди пациентов указанных возрастных групп. На II этапе пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия признаков повреждения миокарда антрациклиновыми антибиотиками. Изучалось влияние потенциальных факторов риска (кумулятивная доза препарата выше 240 мг/м² в пересчете на доксорубицин, женский пол, возраст, сопутствующее применение других кардиотоксичных препаратов или медиастинальной лучевой терапии, исходное наличие сопутствующей кардиальной патологии, влияние медикаментозной кардиопротекции) на частоту развития антрациклиновой КТ.

Результаты. Распространенность КТ у пациентов молодого возраста составила 38,2 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 25,6–51,6 %), среди пациентов старшей возрастной категории — 14,3 % (95 % ДИ 5,3–26,7 %). Частота развития КТ достоверно выше среди лиц молодого возраста ($\chi^2 = 5,63$; $p = 0,018$). По результатам однофакторного регрессионного анализа, значимыми факторами риска развития повреждения миокарда в группе пациентов с признаками КТ являлись: возраст младше 50 лет — отношение шансов (ОШ) 2,69; 95 % ДИ 1,05–6,84; кумулятивная доза антрациклинов более 240 мг/м² в пересчете на доксорубицин (ОШ 5,17; 95 % ДИ 1,38–27,55) и отсутствие профилактической кардиопротективной терапии (ОШ 23,38; 95 % ДИ 6,49–84,14). При многофакторном регрессионном анализе, независимыми факторами риска развития повреждения миокарда оказались кумулятивная доза антрациклинов более 240 мг/м² (ОШ 6,17; 95 % ДИ 1,32–28,71) и отсутствие профилактической кардиопротективной терапии (ОШ 2,82; 95 % ДИ 1,09–7,28).

Выводы. Достоверно более высокая частота развития КТ наблюдается среди пациентов молодого возраста, что обусловлено значительно более редким назначением препаратов, оказывающих защитное действие на миокард. Независимыми факторами риска развития повреждения миокарда являются кумулятивная доза антрациклинов более 240 мг/м² и отсутствие медикаментозной кардиопротекции.

Ключевые слова: химиотерапия, кардиотоксичность, антрациклиновая кардиомиопатия, факторы риска, кардиопротекция

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-25-30

Risk factors and incidence of myocardial damage in patients with hemoblastosis receiving anthracycline antibiotics

N.T. Vatutin^{1,2}, E.V. Sklyannaya^{1,2}, M.A. El-Khatib¹, I.A. Sologub²

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Ministry of Health of Donetsk people's Republic; 16 Ilyicha prospect, Donetsk 283003, Ukraine;

²V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Ministry of Health of Donetsk people's Republic; 47 Leninsky prospect, Donetsk 283045, Ukraine

Introduction. The anthracycline antibiotics cause clinically significant manifestations of cardiotoxicity (CT) — myocardial injuries, reducing both quality and life expectancy of the oncological patients.

The purpose of the study was to evaluate the incidence and risk factors anthracycline-induced CT in patients with hemoblastosis.

Materials and methods. The study included 131 case histories of patients with hemoblastosis, treated with anthracyclines. Patients were divided into two groups according to age — the 1st group involved 77 patients aged from 18 up to 50 years (average age of 25.6 ± 3.4 years), the 2nd — 54 patients aged from 51 up to 75 years (average age of 56.8 ± 4.6 years). At the first investigation phase we studied the incidence of anthracycline-induced CT in various age groups patients. The second phase devoted to studying potential risk factors (a cumulative dose

more than 240 mg/m², a female, an age, the accompanying application of mediastinal radiation therapy or other cardiotoxic drugs, cardioprotection absence) influence on anthracycline-induced CD frequency.

Results. The incidence of CT in young patients was 38.2% (95% confidence interval (CI) 25.6–51.6%), among the older age group – 14.3% (95% CI 5.3–26.7%). The incidence of CT is significantly higher among young people ($\chi^2 = 5.63$, $p = 0.018$). According to the results of univariate regression analysis, significant risk factors for the development of myocardial damage in patients with CT signs were: age <50 years – the odds ratio (OR) 2.69; 95% CI 1.05–6.84; the cumulative anthracycline dose more than 240 mg/m² by doxorubicin (OR 5.17, 95% CI 1.38–27.55) and the absence of prophylactic cardioprotective therapy (OR 23.38, 95% CI 6.49–84.14). In multivariate regression analysis independent risk factors for myocardial damage development were only the cumulative anthracyclines dose more than 240 mg/m² (OR 6.17, 95% CI 1.32–28.71) and the absence of prophylactic cardioprotective therapy (OR 2.82, 95% CI 1.09–7.28).

Conclusions. Statistically significant higher anthracycline-induced cardiotoxicity frequency appeared in young patients. Reliable ($p < 0.05$) cardiotoxicity risk factors were cumulative dose more than 240 mg/m² and cardioprotection absence.

Key words: chemotherapy, cardiotoxicity, anthracycline-induced cardiomyopathy, risk factors, cardioprotection

Введение

Антрациклиновые антибиотики (доксорубин, идарубин, митоксантрон и др.) широко используются в лечении злокачественных опухолей различных локализаций. Однако их применение в значительной степени ограничено развитием побочных эффектов, наиболее частым из которых является кардиотоксичность (КТ) [1, 2]. Опасность антрациклиновых повреждений сердца заключается в трудностях диагностики, продолжительном бессимптомном течении и возможности манифестации как в период проведения, так и через несколько лет после завершения противоопухолевой терапии. При этом сердечная недостаточность, развивающаяся вследствие антрациклиновой кардиомиопатии, как правило, является резистентной к проводимому лечению [3, 4]. Кардиальные осложнения, обусловленные терапией антрациклинами, существенно снижают качество жизни и нередко становятся причиной смерти пациентов, достигших ремиссии по основному заболеванию. Среди возможных патогенетических механизмов антрациклиновой КТ рассматриваются активация перекисного окисления липидов, повреждение ДНК и митохондрий, внутриклеточная перегрузка ионами кальция, адренергическая дисфункция, ингибирование топоизомеразы и нарушение экспрессии кардиальных генов [5–9]. Клинически антрациклиновая КТ может проявляться признаками систолической и/или диастолической дисфункции, ишемией миокарда, нарушениями ритма и проводимости, а также поражением перикарда [7, 10, 11].

Согласно данным литературы к основным факторам риска развития антрациклиновой КТ относят кумулятивную дозу препарата выше 240 мг/м² в пересчете на доксорубин, женский пол, определенный возраст (старше 65 и младше 18 лет), сопутствующее применение других кардиотоксичных препаратов или медиастинальной лучевой терапии, исходное наличие кардиальной патологии (ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки, кардиомиопатии и т.д.) [1, 4, 12, 13]. Следует отметить, что вопрос о факторах риска развития КТ, в частности о кумулятивной дозе антрациклинов, при которой развиваются ее проявления, по-прежнему является спорным.

Согласно результатам большинства исследований, частота возникновения КТ резко возрастает после достижения кумулятивной дозы антрациклинов, равной 550 мг/м². Однако, согласно последним рекомендациям рабочей группы по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологов (ЕОК), у пациентов, получивших суммарную дозу 240 мг/м², уже подразумевается наличие субклинических проявлений КТ, в связи с чем они относятся к группе высокого риска, должны подвергаться тщательному кардиальному мониторингу и проходить профилактическое лечение [1]. Исходя из вышесказанного, выявление факторов риска, изучение патогенеза, разработка методов профилактики и ранней диагностики антрациклиновой КТ являются важнейшими научными и практическими задачами.

Целью настоящего исследования явилось изучение факторов риска и распространенности повреждения миокарда у пациентов с гемобластомами, получающих в составе полихимиотерапии антрациклиновые антибиотики.

Материалы и методы

Было проведено ретроспективное исследование историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении онкогематологии для взрослых Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака Минздрава Донецкой народной республики (Донецк) и получавших антрациклиновые антибиотики (доксорубин, идарубин, митоксантрон) в составе различных схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний. Для исследования была отобрана 131 история болезни пациентов от 18 до 75 лет (средний возраст $48,7 \pm 1,5$ года), в том числе 63 женщины (48 %) и 68 мужчин (52 %). Из 131 больного 49 (37,4 %) страдали неходжкинскими лимфомами, 44 (33,6 %) – лимфогранулематозом, 24 (18,3 %) – острым миелобластным лейкозом, 12 (9,1 %) – острым лимфобластным лейкозом, 2 (1,5 %) – хроническим лимфолейкозом. Всем больным проводилось лечение по схемам полихимиотерапии, включающим в себя

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, включенных в исследование, $M \pm \sigma$ Table 1. Characteristics of patients included in the study, $M \pm \sigma$

Критерий Criteria	1-я группа, $n = 77$ 1 st group, $n = 77$	2-я группа, $n = 54$ 2 nd group, $n = 54$
Средний возраст, лет Average age, years	25,6 ± 3,4	56,8 ± 4,6
Пол, мужской: женский Gender, male : female	35 : 42	33 : 21
Площадь поверхности тела, m^2 Body surface area, m^2	1,78 ± 0,11	1,82 ± 0,09
Средняя кумулятивная доза антрациклинов, mg/m^2 The average anthracyclines cumulative dose, mg/m^2	495 ± 67,9	438 ± 56,7

Примечание. M – среднее, σ – стандартное отклонение.
Note. M – mean, σ – standard deviation.

антрациклиновые антибиотики: СНОР (17 пациентов), R-СНОР (29), СНОЕР (2), R-СНОЕР (2), ВЕА-СОРР (32), АВВД (14), «7+3» (23) и OLL-2009 (12 пациентов).

На I этапе исследования больные были разделены на 2 группы в зависимости от возраста: 1-ю составили 77 пациентов от 18 до 50 лет (средний возраст 25,6 ± 3,4 года), 2-ю – 54 в возрасте от 51 до 75 лет (56,8 ± 4,6 года). Существенных различий по полу, площади поверхности тела и скорости введения антрациклинов между сравниваемыми группами не было (табл. 1).

Оценивалась распространенность антрациклиновой КТ среди пациентов различных возрастных групп. Критериями развития КТ считали:

- тахикардию в покое, изменения сегмента ST, нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала QT по данным стандартной электрокардиографии и ее суточного мониторирования;
- снижение фракции выброса левого желудочка менее 40 % или более чем на 10 % от исходного значения по данным эхокардиографии.

На II этапе пациентов распределили на 2 группы по наличию или отсутствию признаков повреждения миокарда антрациклиновыми антибиотиками. Изучалось влияние потенциальных факторов риска (кумулятивная доза препарата выше 240 mg/m^2 в пересчете на доксорубин, женский пол, определенный возраст, сопутствующее применение других КТ-препаратов или медиастинальной лучевой терапии, исходная сопутствующая кардиальная патология, отсутствие медикаментозной кардиопротекции) на частоту развития антрациклиновой КТ.

Обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием Microsoft Excel и пакета прикладной статистической программы «MedStat». Для проверки распределения на нормальность использовали критерии хи-квадрат (χ^2) и Шапиро–Уилка (W). Сравнение относительных величин проводилось с помощью критерия χ^2 . Для выявления связи развития КТ

и предполагаемых факторов риска применялся однофакторный регрессионный анализ. Отношение шансов (ОШ) развития КТ при влиянии различных факторов риска определяли с 95 %-м доверительным интервалом (ДИ) с использованием углового преобразования Фишера. Для выявления независимых факторов риска развития КТ был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных. Критерием включения переменных в многофакторный анализ было наличие связи с прогнозируемым фактором ($p \leq 0,05$), определенной при однофакторном анализе. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

По результатам I этапа исследования признаки КТ были обнаружены у 22 пациентов молодого возраста (38,2 %; 95 % ДИ 25,6–51,6 %) и у 7 больных старшей возрастной категории (14,3 %; 95 % ДИ 5,3–26,7 %). Было выявлено, что частота развития КТ достоверно выше среди молодых пациентов ($\chi^2 = 5,63$, $p = 0,018$), что было неожиданным, так как предполагалось, что пожилые больные более подвержены токсическому воздействию антрациклинов по причине стартовой сопутствующей кардиоваскулярной патологии.

На II этапе исследования все больные были повторно разделены на 2 группы в зависимости от наличия либо отсутствия у них признаков КТ. Было изучено влияние потенциальных факторов риска (кумулятивная доза препарата выше 240 mg/m^2 в пересчете на доксорубин, женский пол, определенный возраст, сопутствующее применение других КТ-препаратов или медиастинальной лучевой терапии, исходное наличие сопутствующей кардиальной патологии, отсутствие медикаментозной кардиопротекции) на частоту развития антрациклиновой КТ. Для выявления такой связи был проведен однофакторный регрессионный анализ (табл. 2), и по его результатам в группе пациентов с признаками КТ значимыми факторами риска

Таблица 2. Взаимосвязь кардиотоксичности с клинико-демографическими показателями пациентов по результатам однофакторного регрессионного анализа**Table 2.** Correlation of cardiotoxicity with clinical and demographic characteristics of patients based on univariate regression analysis

Критерий Criteria	ОШ OR	ДИ, % CI, %	p
Кумулятивная доза препарата выше 240 мг/м ² в пересчете на доксорубицин The cumulative drug dose above 240 mg/m ² (calculated by doxorubicin)	5,17	1,38–27,55	0,04
Женский пол Female gender	0,54	0,24–1,84	0,06
Возраст младше 50 лет Age <50 years	2,69	1,05–6,84	0,03
Сопутствующее применение других кардиотоксичных препаратов или медиастинальной лучевой терапии Concomitant use of other cardiotoxic drugs or mediastinal radiation therapy	0,76	0,33–1,50	0,49
Исходное наличие сопутствующей кардиальной патологии Initial presence of concomitant cardiac pathology	0,82	0,56–1,14	0,88
Отсутствие медикаментозной кардиопротекции Absence of cardioprotection	23,38	6,49–84,14	0,01

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – уровень статистической значимости.
Note. OR – odds ratio, CI – confidence interval, p – level of statistical significance.

Таблица 3. Взаимосвязь кардиотоксичности с клинико-демографическими показателями пациентов по результатам многофакторного регрессионного анализа**Table 3.** Correlation of cardiotoxicity with clinical and demographic characteristics of patients based on multivariate regression analysis

Фактор Factors	ОШ OR	ДИ, % CI, %	p
Кумулятивная доза препарата выше 240 мг/м ² в пересчете на доксорубицин The cumulative drug dose above 240 mg/m ² (calculated by doxorubicin)	6,17	1,32–28,71	0,01
Возраст младше 50 лет Age <50 years	0,82	0,42–1,63	0,31
Отсутствие медикаментозной кардиопротекции Absence of cardioprotection	2,82	1,09–7,28	0,03

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – уровень статистической значимости.
Note. OR – odds ratio, CI – confidence interval, p – level of statistical significance.

развития повреждения миокарда оказались: возраст младше 50 лет, кумулятивная доза антрациклинов более 240 мг/м² в пересчете на доксорубицин и отсутствие профилактической кардиопротективной терапии.

Для определения независимых факторов риска развития КТ был использован многофакторный регрессионный анализ (табл. 3), по результатам которого независимыми факторами риска развития повреждения миокарда стали кумулятивная доза антрациклинов более 240 мг/м² и отсутствие профилактической кардиопротективной терапии.

Обсуждение

Традиционно считается, что в группе высокого риска антрациклиновой КТ находятся дети и больные

пожилого возраста [1, 4]. Так, крупное исследование [6] обнаружило развитие сердечно-сосудистых осложнений у 8,1 % среди более чем 32 тыс. пациентов, прошедших лечение антрациклиновыми антибиотиками по поводу различных онкологических заболеваний в детском возрасте. Пожилые пациенты, получавшие противоопухолевую терапию, являются 2-й подгруппой, которую наиболее часто поражает КТ из-за большой распространенности классических сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний, делающих данную категорию больных более восприимчивой к дополнительному воздействию химиотерапии [8, 9]. Однако в нашем исследовании были получены противоположные результаты. Достоверно более высокая частота развития

КТ была выявлена в подгруппе пациентов молодого возраста. Данный факт обусловлен значительно более редким назначением молодым пациентам препаратов, обладающих свойствами кардиопротекции, по причине меньшей распространенности стартовой кардиоваскулярной патологии. При изучении влияния потенциальных факторов риска развития КТ установлено, что независимыми факторами риска развития повреждения сердца у наших пациентов стали кумулятивная доза антрациклиновых антибиотиков более 240 мг/м² и отсутствие медикаментозной кардиопротекции.

Согласно последним рекомендациям рабочей группы по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2016 г.) для профилактики развития КТ рекомендуется обязательное назначение кардиопротективной терапии при достижении кумулятивной дозы антрациклинов 240 мг/м², так как при последующем увеличении дозы вероятность повреждения сердца значительно повышается [1]. При этом к профилактической терапии относят применение таких препаратов, как ингибиторы АПФ (ангиотензинпревращающего фермента), β-адреноблокаторы, метаболические и антиоксидантные средства [1].

Выбор времени и метода защиты сердечно-сосудистой системы у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики, зависит от множества

факторов. Если исходный риск развития КТ высок из-за уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний или неконтролируемых факторов риска, а также если кумулятивная доза антрациклинов составляет 240 мг/м² и более, то необходима жесткая коррекция факторов риска и профилактическое назначение кардиопротективных препаратов. Несомненно, вопрос профилактики антрациклиновой КТ требует дальнейшего глубокого изучения, так как на сегодняшний день целесообразность назначения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина-II или β-адреноблокаторов у пациентов с исходным низким риском КТ, получающих терапию антрациклинами, является недоказанной, а проведенное нами исследование свидетельствует, что назначение кардиопротективной терапии способствует достоверному снижению уровня развития антрациклиновой КТ у пациентов старшей возрастной категории.

Выводы

1. Более высокая частота развития КТ наблюдалась среди пациентов молодого возраста, что обусловлено значительно более редким назначением препаратов, оказывающих защитное действие на миокард.

2. Независимыми факторами риска развития повреждения миокарда являются кумулятивная доза антрациклинов более 240 мг/м² и отсутствие медикаментозной кардиопротекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zamorano J.L., Lancellotti P., Muñoz D.R. et al. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211. PMID: 27567406.
- Curigliano G., Cardinale D., Suter T. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2012;23:155–66. DOI: 10.1093/annonc/mds293. PMID: 22997448.
- Снеговой А.В., Вицены М.В., Копп М.В. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. *Злокачественные опухоли* 2015;4:369–78. [Snegovoy A.V., Vitsenya M.V., Kopp M.V. et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted drugs. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant tumors* 2015;4:369–78 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427.
- Калинкина Н.В. Повреждение сердца антрациклинами. Донецк: Каштан, 2008. [Kalinkina N.V. Heart damage by anthracyclines. Kashtan: Donetsk, 2008. (In Russ.).]
- Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. Сердце: журнал для практикующих врачей 2016;15(1):50–7. [Seliverstova D.V., Evsina O.V. Cardiotoxicity of chemotherapy. *Serdtshe: Zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey = Russian Heart Journal* 2016;15(1):50–7 (In Russ.). DOI: 10.18087/rhj.2016.1.2115.
- Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г. и др. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал* 2017;3(143):145–54. [Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G. et al. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2017;3(143):145–54 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
- Pai V.B., Nahata M.C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000;22(4):263–302. PMID: 10789823.
- Manrique C.R., Park M., Tiwari N. et al. Diagnostic strategies for early recognition of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *Clin Med Insights Cardiol* 2017;11:1–12. DOI: 10.1177/1179546817697. PMID: 28469492.
- Senkus E., Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat*

- Rev 2011;37(4):300–11. DOI: 10.1016/j.ctrv.2010.11.001. PMID: 21126826.
10. Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D.J. et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109(25):3122–31. DOI: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9. PMID: 15226229.
11. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013;34(15):1102–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181. PMID: 22789916.
12. Miolo G.M., La Mura N., Nigri P. et al. The cardiotoxicity of chemotherapy: New prospects for an old problem. *Radiol Oncol* 2006;40(3): 149–61.
13. Volkova M., Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev* 2011;7(4):214–20. DOI: 10.2174/157340311799960645. PMID: 22758622.