

EFFECTS OF TRASTUZUMAB ON MYOCARDIAL FUNCTION ON BREAST CANCER PATIENTS

Bui Dang Minh Tri^{1,*}, Ly Cong Duy Anh², Do Van Mai², Nguyen Huu Phuc²,
Nguyen Thi Thuy Linh³

¹University of Medicine Pham Ngoc Thach

²Tay Do University

³108 Military Central Hospital

Received 01/03/2021

Revised 10/03/2021; Accepted 17/03/2021

ABSTRACT

Objective: To investigate the effect of Trastuzumab on myocardial function on breast cancer patients at Thong Nhat hospital.

Subjects and methods: a retrospective study on 48 patients with breast cancer treated with Trastuzumab at Thong Nhat hospital.

Results: Percentage of patients with heart failure according to the Frammingham diagnostic criteria was 4.17%. The proportion of patients with no symptoms of heart failure according to Frammingham diagnostic criteria was 95.83%. According to the degree of EF change, the proportion of patients with decreased EF > 10% after treatment was 43.75%. With 9 patients with EF < 53%, accounting for 18.75%. The proportion of patients who had to discontinue therapy due to cardiotoxicity during treatment with Trastuzumab was 12.5%, with 6.25% stopping completely and 6.25% of patients stopping temporarily.

Conclusion: the rate of patients with heart failure was little, the proportion of EF < 53% was low. The proportion of patients who had to discontinue therapy due to cardiotoxicity during treatment with Trastuzumab was low.

Keywords: Breast cancer, myocardial function, Trastuzumab.

*Corresponding author

Email address: drtribui1@gmail.com

Phone number: (+84) 914 186 944

<https://doi.org/10.52163/yhcd.v62i4.107>

ẢNH HƯỞNG CỦA TRASTUZUMAB LÊN CHỨC NĂNG CƠ TIM Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ

Bùi Đặng Minh Trí^{1,*}, Lý Công Duy Anh², Đỗ Văn Mãi², Nguyễn Hữu Phúc²,
Nguyễn Thị Thùy Linh³

¹Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

²Trường Đại học Tây Đô

³Bệnh viện TW Quân đội 108

Ngày nhận bài: 01 tháng 03 năm 2021

Chỉnh sửa ngày: 10 tháng 03 năm 2021; Ngày duyệt đăng: 17 tháng 03 năm 2021

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát ảnh hưởng của Trastuzumab với chức năng cơ tim ở bệnh nhân ung thư tuyến vú tại Bệnh viện Thống Nhất.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu trên 48 bệnh nhân (BN) ung thư tuyến vú đã được điều trị với Trastuzumab tại Bệnh viện Thống Nhất.

Kết quả: Tỷ lệ bệnh nhân có suy tim theo tiêu chuẩn chẩn đoán Frammingham là 4,17%. Tỷ lệ bệnh nhân không có biểu hiện suy tim theo tiêu chuẩn chẩn đoán Frammingham là 95,83%. Theo mức độ thay đổi EF, tỷ lệ bệnh nhân có giảm EF > 10% sau điều trị là 43,75%. Với có 9 bệnh nhân có EF < 53%, chiếm 18,75%. Tỷ lệ bệnh nhân phải ngừng điều trị do độc tính tại tim trong quá trình điều trị với Trastuzumab là 12,5% với 6,25% ngừng hoàn toàn và 6,25% bệnh nhân ngừng tạm thời.

Kết luận: Tỷ lệ bệnh nhân suy tim có tỷ lệ nhỏ, tỷ lệ EF < 53% chiếm tỷ lệ thấp. Tỷ lệ ngừng điều trị do độc tính tại tim trong quá trình điều trị với Trastuzumab có tỷ lệ thấp.

Từ khóa: Ung thư vú, chức năng cơ tim, Trastuzumab.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư thường gặp và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở phụ nữ trên toàn thế giới. Trong điều trị ung thư vú, đối với hầu hết các trường hợp, điều trị cần phối hợp đa phương pháp, bao gồm phẫu thuật, xạ trị, và điều trị hệ thống. Việc sử dụng phương pháp, thuốc với thời điểm và liều lượng cần được cá thể hóa theo từng người bệnh. Nhờ

có các tiến bộ trong nghiên cứu phân tử về biến đổi ác tính và phát triển của các tế bào ung thư đã mở ra một phương pháp mới đó là điều trị đích với các thuốc nhắm tác động trực tiếp vào các thay đổi này. Đối với UTV, ứng dụng điều trị đích đầu tiên với các thuốc kháng thể đơn dòng trastuzumab kháng Her2/neu ở những bệnh nhân có bộc lộ quá mức Her2/neu. Các chế độ điều trị ung thư vú chứa Trastuzumab đã cải thiện đáng kể khả năng sống sót cả ở giai đoạn đầu và giai đoạn di căn

*Tác giả liên hệ

Email: drtribuil@gmail.com

Điện thoại: (+84) 914 186 944

<https://doi.org/10.52163/yhcd.v62i4.107>



[1]. Tuy nhiên khi điều trị bằng Trastuzumab có những tác dụng không mong muốn lên một số cơ quan, trong đó có hệ tim mạch. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: “*Khảo sát ảnh hưởng của Trastuzumab với chức năng cơ tim ở bệnh nhân ung thư tuyến vú tại Bệnh viện Thống Nhất*”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 48 bệnh nhân (BN) ung thư tuyến vú đã được điều trị với Trastuzumab tại Bệnh viện Thống Nhất.

* Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân ung thư tuyến vú đã được điều trị với ít nhất một liệu trình Trastuzumab.
- Bệnh nhân ung thư tuyến vú có ít nhất 1 lần siêu âm tim trước khi điều trị bằng trastuzumab (LVEF>53%).

* Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có loại ung thư khác
- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu
- Bệnh nhân không có đầy đủ hồ sơ bệnh án
- Bệnh nhân có sử dụng thuốc khác (thuốc đã được chứng minh có ảnh hưởng chức năng cơ tim)
- Bệnh nhân có tiền sử tim mạch đáng kể như nhồi máu cơ tim gần đây, CHF, đau thắt ngực, loạn nhịp tim đáng kể hoặc bệnh hệ thống dẫn truyền, tăng huyết

áp không kiểm soát được, phì đại LV, hoặc bệnh van tim đáng kể.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu toàn bộ, gồm tất cả những bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn trong thời gian nghiên cứu, thực tế tổng số BN trong nghiên cứu của chúng tôi là 48BN.

Chỉ tiêu nghiên cứu:

- Lâm sàng: Tỷ lệ bệnh nhân suy tim, chẩn đoán theo Framingham.

- Cận lâm sàng: Siêu âm:

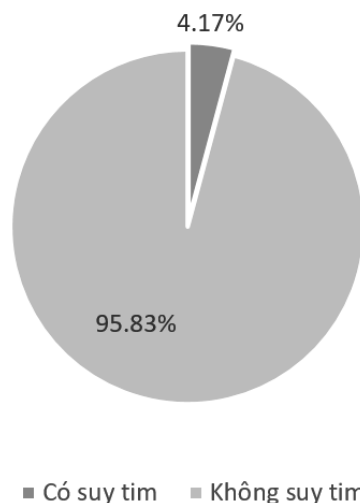
+ Đánh giá sự thay đổi chức năng tâm thu thất trái: Thông qua phương pháp Simpson điều chỉnh dựa vào siêu âm 2D tính thể tích cuối tâm thu, cuối tâm trương và EF thất trái. Tính tỷ lệ bệnh nhân theo từng mức độ giảm phân suất tống máu thất trái (EF): giảm dưới 5%, giảm 5- 10%; giảm trên 10%. Tỷ lệ bệnh nhân phải ngừng điều trị do độc tính tim mạch trong quá trình điều trị.

- Đánh giá mối liên hệ giữa chức năng thất trái sau điều trị đối với một số yếu tố: Độ tuổi. Bệnh mắc kèm. Giai đoạn bệnh. Tình trạng mãn kinh. Hóa trị trước đó có chứa anthracycline. Xạ trị trước ở bên trái của ngực.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu: Số liệu thu thập được nhập và xử lý trên phần mềm thống kê y sinh học SPSS 22.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Biểu đồ 1. Tỷ lệ bệnh nhân suy tim chẩn đoán theo Frammingham



Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân có suy tim theo tiêu chuẩn chẩn đoán Frammingham là 4,17% (2/48). Tỷ lệ bệnh nhân

không có biểu hiện suy tim theo tiêu chuẩn chẩn đoán Frammingham là 95,83%.

Bảng 1. Đặc điểm thay đổi EF sau điều trị

		Số lượng	Tỷ lệ (%)
<5%		15	31,25
5-10		12	25,00
>10%	LVEE \geq 53%	12	25,00
	LVEE<53%	9	18,75

Nhận xét:

Theo mức độ thay đổi EF, tỷ lệ bệnh nhân có giảm EF > 10% sau điều trị là 43,75% (21/48 bệnh nhân). Trong

21 bệnh nhân đó, có 9 bệnh nhân có EF < 53%, chiếm 18,75% trong 48 bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Tỷ lệ bệnh nhân có EF giảm dưới 5% là 31,25%.

Bảng 2. Tỷ lệ bệnh nhân ngừng điều trị với Trastuzumab do độc tính

Tỷ lệ bệnh nhân ngừng điều trị	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Ngừng hoàn toàn	3	6,25
Ngừng tạm thời	3	6,25
Tiếp tục liệu pháp	4	8,33

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân phải ngừng điều trị do độc tính tại tim trong quá trình điều trị với Trastuzumab

là 12,5% với 6,25% (3/48) ngừng hoàn toàn và 6,25% bệnh nhân ngừng tạm thời.

Bảng 3. So sánh tỷ lệ một số yếu tố nguy cơ theo mức độ giảm EF

	EF giảm > 10%	EF giảm \leq 10%
Đái tháo đường	3	1
Tăng huyết áp	5	8
Rối loạn lipid máu	5	5
BMI >25	3	1

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân đái tháo đường trong nhóm có EF giảm > 10 khác biệt không đáng kể so với nhóm có EF giảm \leq 10%. Tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp trong hai nhóm

mức độ giảm EF khác biệt không đáng kể.

Tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn lipid máu và BMI >25 trong hai nhóm mức độ giảm EF khác nhau không đáng kể.



Bảng 4. Mối liên quan giữa tình trạng di căn với giai đoạn bệnh

	EF giảm > 10%	EF giảm ≤ 10%	
Chưa di căn	18	25	p>0,05
Đã di căn	3	2	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa tình trạng di căn đối với mức độ giảm phân suất tổng máu EF.

Bảng 5. Mối liên quan với tuổi

Nhóm tuổi	EF giảm > 10%		EF giảm ≤ 10%		p
< 45	6	28,57	5	29,41	p>0,05
45-60	8	38,10	8	47,06	
>60	6	28,57	4	23,53	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa tuổi và mức độ giảm phân suất tổng máu EF.

Bảng 6. Mối liên quan với xạ trị ngực trái trước đó

Xạ trị ngực trái	EF giảm > 10%	EF giảm ≤ 10%	p
Có	14	9	p<0,05
Không	2	9	

Nhận xét: Có mối liên quan giữa việc từng xạ trị ngực trái đối với mức độ giảm EF.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá ảnh hưởng của Trastuzumab đối với chức năng thất trái ở các bệnh nhân ung thư vú đang điều trị tại Bệnh viện Thống Nhất.

Độc tính trên tim theo độ suy tim

Trastuzumab là một kháng thể đơn dòng được nhân tính hóa, nhằm mục tiêu có chọn lọc miền ngoại bào của yếu tố tăng trưởng biểu bì người 2 (HER-2). Sự biểu hiện quá mức của HER2 hoặc sự khuếch đại của gen HER2 xảy ra trong khoảng 20% của bệnh nhân ung thư vú [2]. Một trong những tác dụng phụ phổ biến nhất của điều trị trastuzumab là độc tính trên tim biểu hiện như suy tim, kèm theo giảm trong phân suất tổng máu thất trái (LVEF) hoặc giảm LVEF không triệu chứng. Tỷ lệ rối loạn chức năng cơ tim khi đơn trị liệu trastuzumab

được ước tính vào khoảng 4-7%, bao gồm khoảng 3% đối với độ độc cấp 3 và 4 theo CTCAE (Tiêu chí thuật ngữ chung cho các sự kiện có hại) [3]. Độc tính trên tim trong phác đồ điều trị có chứa anthracycline thậm chí có thể đạt đến 27%.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi xác định tỷ lệ bệnh nhân bị suy tim. Theo đó, tỷ lệ bệnh nhân có suy tim theo tiêu chuẩn chẩn đoán Frammingham là 4,17% (2/48). Tỷ lệ bệnh nhân không có biểu hiện suy tim theo tiêu chuẩn chẩn đoán Frammingham là 95,83%. Kết quả này cao hơn so với kết quả nghiên cứu trong hầu hết các thử nghiệm lâm sàng gần đây, tỷ lệ bệnh nhân phát triển HF có triệu chứng trong thời gian trastuzumab đã được tương đối thấp (0,6% đến 3,8%). Trên thực tế, HERA (thử nghiệm hỗ trợ HERceptin) cho thấy tỷ lệ mắc HF chỉ là 0,8%. Tác giả Joanna Huszno (2013), trong nghiên cứu của mình tiến hành siêu âm tim 3 tháng một lần trong liệu pháp trastuzumab và cả trước và sau khi dùng anthracyclines. Các tác dụng phụ trên tim được đánh giá theo Phân loại của NYHA (Hiệp

hội Tim mạch New York) và trên Thang điểm CTCAE (phiên bản 4.0). Kết quả nghiên cứu cho thấy: Suy tim có triệu chứng trong nghiên cứu này (trung ương với độ III, độ IV theo NYHA) xảy ra ở hai bệnh nhân trong số 120 bệnh nhân tham gia nghiên cứu [2].

Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi trong nghiên cứu này phù hợp với kết quả của Somaira Newsheen (2018). Theo đó, Tỷ lệ bệnh nhân có suy tim (ST) theo tiêu chuẩn chẩn đoán Frammingham là 4,2%. Tác giả còn nhận thấy rằng: HF có triệu chứng phát triển thường xuyên hơn ở những bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái (LVEF) thấp so với những bệnh nhân có chỉ số này bình thường trước điều trị (25% so với 4,2%, hoặc 7,67 [KTC 95% 2,5–23,56], $P < 0,05$). Hơn nữa, HF đã phát triển thường xuyên hơn ở những bệnh nhân có LVEF giảm $\geq 10\%$ với liệu pháp trastuzumab (8,2% so với 2,6%, HOẶC 3,35 [KTC 95% 1,28–8,73], $P < 0,05$) [4].

Trong một nghiên cứu của Serrano và cộng sự, thực hiện ở bệnh nhân cao tuổi (> 70) đã được điều trị với trastuzumab cả trong điều trị hỗ trợ và điều trị bệnh giai đoạn di căn, các tác dụng phụ gây ra ở tim bởi trastuzumab được phát triển ở 26,7% bệnh nhân, bao gồm tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng suy tim là 8,9% [5]. Trong nhóm nghiên cứu giảm LVEF không triệu chứng được ghi nhận ở 37% người bệnh. Độc tính trên tim xảy ra ở 8% phụ nữ, bao gồm 2% bệnh nhân có các triệu chứng suy tim. Kết quả thử nghiệm NSABPB-31, cho thấy rằng bệnh nhân có LVEF trong khoảng 50% đến 54% ở mức nguy cơ cao hơn đáng kể đối với HF và phát triển điểm rủi ro tim mạch sau 5 năm dựa trên tuổi và LVEF cơ bản [6].

Kết quả nghiên cứu theo mức độ thay đổi EF, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có giảm EF $> 10\%$ sau điều trị là 43,75% (21/48 bệnh nhân). Trong 21 bệnh nhân đó, có 9 bệnh nhân có EF $< 53\%$, chiếm 18,75% trong 48 bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Tỷ lệ bệnh nhân có EF giảm dưới 5% là 31,25%. Trong nghiên cứu của Joanna Huszno (2013), ở 10 phụ nữ (8%), mức giảm LVEF vượt quá 10% so với ban đầu trước điều trị. Trong đó, 5 bệnh nhân có LVEF giảm không vượt quá 15% và ở còn lại 5 bệnh nhân có mức giảm này cao hơn 15% giá trị ban đầu [2].

Tỷ lệ ngừng điều trị

Độc tính trên tim liên quan đến Trastuzumab có được coi là không phụ thuộc vào liều lượng và thậm chí có thể đảo ngược cao thậm chí khi tiếp tục dùng thuốc, ngược lại với các phác đồ có anthracycline. Phần lớn

các trường hợp người bệnh hồi phục sau khi theo các khuyến cáo ngừng tạm thời và có thể điều trị lại, tuy nhiên cũng có trường hợp ngừng điều trị vĩnh viễn hoặc gây suy tim nặng thậm chí tử vong do suy tim nặng. Suy tim do trastuzumab thường đáp ứng tốt với các thuốc điều trị suy tim thông thường. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá tỷ lệ bệnh nhân phải ngừng điều trị do độc tính của thuốc. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Tỷ lệ bệnh nhân phải ngừng điều trị do độc tính tại tim trong quá trình điều trị với Trastuzumab là 12,5% với 6,25% (3/48) ngừng hoàn toàn và 6,25% bệnh nhân ngừng tạm thời.

Kết quả này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của Somaira Newsheen (2018) trên những bệnh nhân có LVEF ban đầu bình thường. Theo đó, ở những bệnh nhân có LVEF bình thường lúc ban đầu, 83,8% bệnh nhân có thể tiếp tục liệu pháp trastuzumab mà không bị gián đoạn, 6,1% bị tạm ngừng điều trị và 10% cần ngưng điều trị vĩnh viễn. Tỷ lệ so sánh giữa những bệnh nhân có LVEF bình thường lúc ban đầu nhưng giảm ở LVEF $\geq 10\%$ với liệu pháp tương ứng là 73,2%, 11,2% và 15,6%. Trong số những bệnh nhân giảm $< 5\%$ và 5%-10% trong LVEF khi đang điều trị bằng trastuzumab, việc tiếp tục trị liệu tỷ lệ lần lượt là 94% và 92%. Hai bệnh nhân (3,7%) ở nhóm có LVEF giảm $< 5\%$, 6 bệnh nhân (5,9%) trong nhóm có LVEF giảm từ 5% đến 10%, và 28 bệnh nhân trong nhóm có LVEF giảm $\geq 10\%$ (15,6%, $P < 0,05$ so với nhóm khác hai nhóm) nhận được thuốc tim mạch mới hoặc tăng cường liệu pháp (50,0% thuốc chẹn b, 26,7% thuốc ức chế men chuyển hoặc angiotensin thuốc chẹn thụ thể [ARB], và 23,3% cả hai) [4].

Tác giả Somaira Newsheen đã chỉ ra những điểm quan trọng khác là $> 70\%$ bệnh nhân tiếp tục với trastuzumab, ngay cả khi mức suy giảm LVEF là $\geq 10\%$ (trừ khi chức năng cơ bản bị suy giảm, trong trường hợp này không có bệnh nhân nào tiếp tục với liệu pháp). Trong nhóm thứ hai này với sự suy giảm trong chức năng tim ban đầu, 42% đã ngừng vĩnh viễn của liệu pháp. Nhìn chung, chỉ 20% bệnh nhân có cơ địa giảm chức năng tim cần ngưng liệu pháp trastuzumab vĩnh viễn, chỉ gấp đôi tỷ lệ so với bệnh nhân bình thường LVEF [4]. Những dữ liệu này sẽ chỉ ra rằng, trên thực tế, hầu hết bệnh nhân có thể hoàn thành liệu pháp trastuzumab, ngay cả khi giảm LVEF ban đầu.

Đánh giá mối liên quan

Trastuzumab gây rối loạn chức năng tim liên quan đến



hóa trị loại II, trái ngược với độc tính trên tim liên quan đến anthracyclines (Rối loạn chức năng tim liên quan đến hóa trị loại I. Vài nhân tố chẳng hạn như liệu pháp anthracycline trước đây, thuốc điều trị tăng huyết áp, điều trị bức xạ vào ngực trái, phân suất tổng máu thất trái (LVEF) ban đầu thấp và tuổi bệnh nhân lớn hơn được biết là làm tăng nguy cơ gây ra bởi trastuzumab độc tính trên tim. Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân tích một số yếu tố liên quan đến mức độ giảm EF. Kết quả chỉ ra: có mối liên quan giữa xạ trị ngực trái trước điều trị đối với mức giảm EF. Theo đó, tỷ lệ bệnh nhân có EF giảm >10% trong nhóm bệnh nhân có xạ trị ngực trái cao hơn trong nhóm bệnh nhân chưa từng xạ trị ngực trái.

Joanna Huszno (2013) cũng khẳng định mối liên hệ này trong nghiên cứu của mình. Cụ thể, tác giả ghi nhận: Xạ trị bên trái của ngực trước đây, BMI cao và LVEF ban đầu thấp có liên quan đến việc tăng nguy cơ rối loạn chức năng tim. Không có sự khác biệt giữa những bệnh nhân nhận được liệu pháp hỗ trợ và những bệnh nhân điều trị di căn [2]. Trong khi đó, Somaira Nowsheen (2018) đã không ghi nhận mối liên quan giữa các yếu tố này với mức độ giảm EF. Như vậy, chưa hoàn toàn có sự thống nhất giữa các nghiên cứu trong việc đánh giá các mối liên hệ [4].

5. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ bệnh nhân có suy tim theo tiêu chuẩn chẩn đoán Frammingham là 4,17% (2/48). Tỷ lệ bệnh nhân không có biểu hiện suy tim theo tiêu chuẩn chẩn đoán Frammingham là 95,83%.

- Theo mức độ thay đổi EF, tỷ lệ bệnh nhân có giảm EF > 10% sau điều trị là 43,75% (21/48 bệnh nhân). Với có 9 bệnh nhân có EF < 53%, chiếm 18,75% trong 48 bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

- Tỷ lệ bệnh nhân phải ngừng điều trị do độc tính tại tim trong quá trình điều trị với Trastuzumab là 12,5% với 6,25% (3/48) ngừng hoàn toàn và 6,25% bệnh nhân ngừng tạm thời.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 6: CD006242.
- [2] Joanna H, Leś D, Sarzyczny SD et al. Cardiac side effects of trastuzumab in breast cancer patients - single center experiences, *Contemporary oncology*, 2013; 17(2): 190–195.
- [3] Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al., Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience, *J Clin Oncol*, 2002; 20(5): 1215-21.
- [4] Somaira N, Aziz K, Park JY et al., Trastuzumab in Female Breast Cancer Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction, *J Am Heart Assoc.*, 2018; 7(15): e008637.
- [5] Serrano C, Cortés J, De Mattos AL et al., Trastuzumab – related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors, *Ann Oncol.*, 2012; 23: 897-902.
- [6] Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E et al., Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31, *J Clin Oncol.*, 2005; 23(31) :7811-7820.