

HUYẾT HỌC

TÌM HIỂU BIẾN CHỨNG SUY TIM Ở BỆNH NHÂN U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT BẰNG PHÁC ĐỒ CHOP

Nguyễn Kim Lưu¹, Nguyễn Danh Thanh¹, Hồ Viết Hoàn¹,
Phạm Đức Lộc¹, Trần Văn Hà¹, Trần Đình Thiết¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tình trạng suy tim ở bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin điều trị hóa chất với phác đồ CHOP.

Phương pháp: Tiến hành nghiên cứu trên 36 bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin điều trị hóa chất với phác đồ CHOP. Tất cả bệnh nhân được tiến hành siêu âm tim. Số liệu được xử lý bằng các phần mềm Statview, Version 4.57.

Kết quả: Tuổi trung bình $50,9 \pm 15,3$, tỷ lệ nam/nữ là 2,4/1, các bệnh nhân được siêu âm tim trước và sau điều trị 3, 6 chu kỳ hóa chất, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

- Phân số tổng máu thất trái (EF) trung bình giảm rõ sau điều trị 3 chu kỳ và 6 chu kỳ điều trị hóa chất theo phác đồ CHOP so với trước khi điều trị lần lượt là $66,2 \pm 4,96$, $60,2 \pm 5,9$, $56,6 \pm 7,2$ ($p < 0,001$).
- Tỷ lệ bệnh nhân có phân số tổng máu thất trái giảm $> 10\%$ so với trước điều trị ở thời điểm sau 3 chu kỳ là 13,88% ; sau 6 chu kỳ là 27,78 %. Số bệnh nhân có EF giảm từ 5 - 10% chiếm tỷ lệ 30,57% sau 3 chu kỳ và 33,33% sau điều trị 6 chu kỳ. Nhóm bệnh nhân tuổi > 60 có tỷ lệ nhiễm độc cơ tim cao hơn rõ rệt so với các bệnh nhân < 60 tuổi ($p < 0,05$).

Từ khóa: Suy tim, u lympho ác tính không Hodgkin, CHOP.

ABSTRACT

LEARN OF HEART FAILURE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH LYMPHOMA MALIGNANT NON-HODGKIN TREATED WITH CHOP REGIMEN

Nguyen Kim Luu¹, Nguyen Danh Thanh¹, Ho Viet Hoanh¹,
Pham Duc Loc¹, Tran Van Ha¹, Tran Dinh Thiet¹

Objective: Evaluate the condition of heart failure on patients with non-Hodgkin's malignant lymphoma chemotherapy with CHOP regimen.

Method: We conducted on 36 patients with non-Hodgkin's malignant lymphoma chemotherapy with

CHOP regimen. Heart ultrasound were done on all patients. Data were analysed by Statview software Version 4.57.

Results: Mean age 50.9 ± 15.3 , the percentage of male / female is 2.4 / 1, the patient was echocardiography before and after 3, 6 chemical cycle, we draw some conclusions as follows:

- The average left ventricular ejection fraction decreased significantly after 3 and 6 cycles of treatment chemical cycles as compared with before treatment was 66.2 ± 4.96 , 60.2 ± 5.9 ; 56.6 ± 7.2 ($p < 0.001$).
- Proportion of patients with left ventricular ejection fraction $> 10\%$ compared with pre-treatment (the heart muscle due to chemical poisoning) after 4 cycles and 27.7%; following eight cycles is 13.3%. Number of patients with EF decreased from 5 to 10% occupancy rate of 30.9% after 4 cycles of treatment and 47.2% after 8 cycles. Group of patients > 60 years with cardiac toxicity rate significantly higher compared to patients under 60 years ($p < 0.05$).

Key words: Heart failure, non-Hodgkin's malignant lymphoma, CHOP regimen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Doxorubixin đầu tiên được phát hiện vào năm 1950 là daunorubicin, phân lập từ chủng vi khuẩn *Peucetius Streptomyces*, Năm 1960 thuốc bắt đầu được thử nghiệm lâm sàng và điều trị thành công bệnh bạch cầu cấp và u lympho ác tính. Đến năm 1970 phát hiện ra độc tính trên cơ tim gây tử vong do dùng quá liều tích lũy cho phép. Biểu hiện nhiễm độc cơ tim của doxorubixin là: loạn nhịp, suy tim mạn tính và suy tim cấp khi dùng liều cao nhưng tác dụng phụ này ít khi xảy ra. Tuy nhiên, các tác dụng phụ cấp tính hay mãn tính đối với tế bào cơ tim khi điều trị doxorubixin vẫn là vấn đề. Cơ chế nhiễm độc cơ tim do doxorubixin đến nay vẫn chưa hoàn toàn được sáng tỏ. Một số giả thuyết cho rằng suy giảm chức năng cơ tim là do quá trình chết theo chương trình (apoptosis) của tế bào cơ tim hoặc hình thành các gốc tự do, tích tụ các sản phẩm chuyển hóa làm tăng quá trình apoptosis. Vì vậy, theo dõi nhiễm độc cơ tim do doxorubixin là hết sức quan trọng và cần thiết, nhằm giảm biến chứng của điều trị.

Tổn thương cơ tim do Doxorubixin khi đã có biểu hiện lâm sàng thì đã là giai đoạn muộn. Ngày nay điện tim, siêu âm tim đánh giá chức năng thất trái, chụp buồng tim bằng đồng vị phóng xạ (Radionuclide Angiography - RNA) có thể giúp phát hiện suy tim ở giai đoạn sớm hơn, để có các biện pháp điều trị và dự phòng biến chứng này.

Mục tiêu: Đánh giá tình trạng suy tim ở bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin điều trị hóa chất với phác đồ CHOP.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 36 bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin, được điều trị hóa chất phác đồ CHOP tại khoa K71 Bệnh viện 103 từ tháng 1/2010 đến tháng 12/2012.

Bệnh nhân được siêu âm tim tại khoa Chẩn đoán chức năng - Bệnh viện 103.

- Phác đồ CHOP:

+ Cyclophosphamide: 750mg/m^2 da cơ thể, truyền TM ngày 1

+ Doxorubicin: 50mg/m^2 da cơ thể, truyền TM, ngày 1

+ Vincristine: $1,4\text{mg/m}^2$ da cơ thể, truyền TM ngày 1

+ Prednisone: 100mg/m^2 da cơ thể, uống sau ăn no ngày 1-5 Chu kỳ 21 ngày

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Các tiêu chuẩn đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng trong nghiên cứu

- Chẩn đoán nhiễm độc cơ tim được xác định khi $EF < 50\%$ hoặc giảm $\geq 10\%$ hoặc có triệu chứng lâm sàng của suy tim.

- Phân độ nhiễm độc cơ tim theo Chương trình đánh giá điều trị ung thư Hoa Kỳ (1998):

+ Độ 0: Chưa có biểu hiện trên lâm sàng cũng như xét nghiệm.

+ Độ I: Chưa có biểu hiện lâm sàng, phân số tổng máu thất trái khi nghỉ giảm $\geq 10\%$ và $< 20\%$ so với EF khi chưa điều trị.

+ Độ II: Chưa có triệu chứng lâm sàng suy tim nhưng EF < 50% hoặc EF giảm trên 20% so với trước khi điều trị.

+ Độ III: Suy tim trên lâm sàng còn đáp ứng với điều trị.

+ Độ IV: Suy tim nặng.

2.2.2. Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng các phần mềm Statview, Version 4.57.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Phân số tổng máu trước điều trị hóa chất của nhóm nghiên cứu.

Đặc điểm		n	% EF	p
Giới	Nam	25	66,7 ± 4,8	p > 0,05
	Nữ	11	65,0 ± 5,19	
Nhóm tuổi	< 40 ₍₁₎	9	65,4 ± 4,1	P _{1,2} > 0,05 P _{2,3} > 0,05 P _{1,3} > 0,05
	41 – 60 ₍₂₎	17	66,8 ± 4,7	
	> 60 ₍₃₎	10	65,6 ± 6,1	
Giai đoạn	Giai đoạn II ₍₁₎	17	67,1 ± 5,6	P _{1,2} > 0,05 P _{2,3} > 0,05 P _{1,3} > 0,05
	Giai đoạn III ₍₂₎	11	65,8 ± 5,4	
	Giai đoạn IV ₍₃₎	8	65,4 ± 4,1	
Trung bình toàn nhóm NC		36	66,2 ± 4,9	

Trước khi điều trị hóa chất, phân số tổng máu thất trái (EF) ở nam và nữ, giữa các nhóm tuổi và giữa các giai đoạn ung thư không có sự khác biệt với p > 0,05.

Bảng 3.2. Phân số tổng máu theo đặc điểm chung sau 3 chu kỳ hóa chất

Đặc điểm		n	% EF	p
Giới	Nam	25	60,2 ± 5,9	p > 0,05
	Nữ	11	60,0 ± 5,9	
Nhóm tuổi	< 40 ₍₁₎	9	58,7 ± 4,2	P _{1,2} > 0,05 P _{2,3} > 0,05 P _{1,3} > 0,05
	41 – 60 ₍₂₎	17	60,8 ± 5,8	
	> 60 ₍₃₎	10	60,1 ± 7,2	
Giai đoạn	Giai đoạn II ₍₁₎	17	61,4 ± 5,6	P _{1,2} > 0,05 P _{2,3} > 0,05 P _{1,3} > 0,05
	Giai đoạn III ₍₂₎	11	59,7 ± 6,6	
	Giai đoạn IV ₍₃₎	8	58,8 ± 5,2	
Trung bình toàn nhóm NC		36	60,2 ± 5,9	

Sau điều trị 3 chu kỳ hóa chất, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân số tổng máu trung bình giữa các nhóm khi phân chia BN theo giới tính, giữa các nhóm tuổi, nhóm bệnh và giai đoạn bệnh ung thư (p > 0,05).

Bảng 3.3. Phân số tổng máu theo đặc điểm chung sau 6 chu kỳ hóa chất

Đặc điểm		n	% EF	p
Giới	Nam	25	57,3 ± 5,2	> 0,05
	Nữ	11	55,4 ± 7,2	
Nhóm tuổi	< 40 ₍₁₎	9	58,2 ± 5,04	P _{1,2} > 0,05 P _{2,3} > 0,05 P _{1,3} > 0,05
	41 – 60 ₍₂₎	17	56,3 ± 6,2	
	> 60 ₍₃₎	10	56,3 ± 9,8	
Giai đoạn	Giai đoạn II ₍₁₎	17	57,6 ± 6,9	P _{1,2} > 0,05 P _{2,3} > 0,05 P _{1,3} > 0,05
	Giai đoạn III ₍₂₎	11	55,2 ± 8,5	
	Giai đoạn IV ₍₃₎	8	57,3 ± 5,9	
Trung bình toàn nhóm NC		36	56,6 ± 7,2	

Sau 6 chu kỳ hóa chất, không có sự khác biệt rõ rệt của phân số tổng máu trung bình ở các nhóm BN được phân chia theo giới tính, nhóm tuổi, nhóm bệnh và giữa các giai đoạn bệnh ung thư (p > 0,05).

Bảng 3.4. Biến đổi chung của phân số tổng máu sau các chu kỳ điều trị

	n	% EF	P
Trước điều trị	36 ₍₁₎	66,2 ± 4,9	P _{1,2} < 0,001 P _{2,3} < 0,001 P _{1,3} < 0,001
Sau điều trị 3 chu kỳ	36 ₍₂₎	60,2 ± 5,9	
Sau điều trị 6 chu kỳ	36 ₍₃₎	56,6 ± 7,2	

Phân số tổng máu thất trái trung bình giảm rõ rệt sau điều trị 3 và 6 chu kỳ hóa chất so với trước khi điều trị với giá trị EF% ban đầu là 66,2 ± 4,96, sau 3 chu kỳ là 60,2 ± 5,9 và sau 6 chu kỳ hóa chất là 56,6 ± 7,2 (p < 0,001).

Bảng 3.5. Tỷ lệ % EF giảm sau điều trị 3 và 6 chu kỳ hóa chất

% giảm EF	Không giảm		Giảm 1- 5%		Giảm > 5-10%		Giảm > 10%		Tổng số giảm EF	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sau 3 chu kỳ	7	19,44	13	36,11	11	30,57	5	13,88	29	80,56
Sau 6 chu kỳ	3	8,33	11	30,57	12	33,33	10	27,78	33	91,67

Sau điều trị hóa chất phác đồ CHOP, tỷ lệ BN có phân số tổng máu thất trái giảm > 10% so với trước điều trị (nhiễm độc cơ tim do hóa chất) là 13,88 % sau 3 chu kỳ và 27,78% sau 6 chu kỳ. EF giảm từ 5 đến 10% chiếm tỷ lệ cao sau điều trị 3 chu kỳ là 30,57 và sau 6 chu kỳ là 33,33%. Số bệnh nhân không giảm EF sau 6 chu kỳ CHOP chỉ còn 8,33%.

Bảng 3.6. Các đặc điểm lâm sàng ảnh hưởng đến % EF giảm > 10% so với trước điều trị

Đặc điểm	n	% EF giảm > 10% (n, %)	p
Nam	23	7 (30,43)	> 0,05
Nữ	13	3 (23,08)	
> 60 tuổi	10	6 (60,0)	< 0,001
< 60 tuổi	26	4 (15,38)	

Bệnh nhân > 60 tuổi có tỷ lệ %EF giảm > 10% (nguy cơ nhiễm độc cơ tim) cao hơn rõ rệt (p < 0,001), chưa thấy mối liên quan giữa giới tính (p > 0,05).

IV. BÀN LUẬN

- Tuổi và giới: Ung thư là bệnh lý ác tính có tốc độ phát triển nhanh, nhiều nghiên cứu cho thấy rằng tỷ lệ mắc bệnh ung thư có liên quan đến tuổi và giới tính. Nghiên cứu của chúng tôi trên 36 bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin, tuổi mắc trung bình là $50,9 \pm 15,3$, ung thư tập trung lứa tuổi 40 - 60, kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác. Tỷ lệ mắc theo giới nam/nữ là 2,3/1 thấp hơn so với nghiên cứu của Vũ Hồng Thăng và CS là 2,7/2 và Nguyễn Bá Đức (2000) tỷ lệ nam/nữ là 2,5/2 [1], [2].

- Biến đổi phân số tổng máu thất trái do nhiễm độc cơ tim ở bệnh nhân u lympho không Hodgkin điều trị bằng phác đồ CHOP. Bảng 3.1 phân số tổng máu của bệnh nhân u lympho không Hodgkin trước điều trị không có sự khác biệt theo các đặc điểm: giới tính, nhóm tuổi và giai đoạn bệnh. Ở bảng 3.4 cho thấy phân số tổng máu thất trái trung bình giảm rõ rệt sau điều trị 3 và 6 chu kỳ hóa chất so với EF trước khi điều trị ($66,2 \pm 4,96$) lần lượt là $60,2 \pm 5,9$ và $56,6 \pm 7,2$ với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Điều đó chứng tỏ độc tính của doxorubicin trên tim mạch và liệu điều trị theo thời gian vẫn là thách thức đối với các nhà lâm sàng. Tuy nhiên kết quả ở bảng 3.2, 3.3 phân số tổng máu không có sự khác biệt khi chia các đối tượng nghiên cứu theo các đặc điểm chung của bệnh nhân sau khi điều trị ở thời điểm 3, 6 chu kỳ CHOP.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3,5 cho thấy sau điều trị hóa chất phác đồ CHOP, tỷ lệ bệnh nhân có phân số tổng máu thất trái giảm $> 10\%$ (so với trước điều trị) sau 3 chu kỳ là 13,88 % và sau 6 chu kỳ 27,78%. EF giảm từ 5 đến 10% chiếm tỷ lệ lớn nhất, sau điều trị sau 3 chu kỳ là 30,57% và sau 6 chu kỳ là 33,33%. EF giảm từ 1-5% sau 3 chu kỳ là 36,11% và sau 6 chu kỳ là 30,57%. Như vậy thời gian điều trị càng dài, liều doxorubicin tích lũy càng lớn thì %EF giảm càng nhiều. Theo đề xuất của Swartz và CS (1987), trong quá trình điều trị hóa chất có khả năng gây độc tính tim, nếu phân số tổng máu giảm dưới 50% hoặc giảm $\geq 10\%$ so với EF ban đầu khi chưa điều trị thì nên dừng điều trị để tránh suy tim tiến triển. Sau này khuyến cáo của Swartz và CS (1987) trở thành tiêu chuẩn nhiễm độc cơ tim hay biến cố tim do dùng hóa chất

(cardiac event) được áp dụng phổ biến trong lâm sàng để theo dõi độc tính tim và dự phòng suy tim.

T Nousiainen và CS, nghiên cứu trên 30 bệnh nhân u lympho ác tính không Hodgkin điều trị hóa chất, theo dõi biểu hiện nhiễm độc cơ tim lâm sàng và phân số tổng máu tại các liều điều trị: 200mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m² cơ thể, 28 bệnh nhân có tổng liều doxorubicin > 400 mg/m² cơ thể, có 2 bệnh nhân (7%) biểu hiện suy tim tiến triển lâm sàng sau liều tích lũy 500mg/m² da cơ thể, 10 bệnh nhân (36%) xảy ra biến cố tim (cardiac event) như rối loạn dẫn truyền, nhịp nhanh. Phân số tổng máu trung bình ở nhóm có biến cố tim giảm từ $60,8 \pm 2,4\%$ xuống $41,8 \pm 2,0\%$ ($p < 0,001$). Ở nhóm không có biến cố tim, EF trung bình giảm từ $56 \pm 1,5\%$ xuống $53,6 \pm 1,5\%$ ($p = 0,016$). So sánh EF giữa 2 nhóm bệnh nhân có biến cố tim mạch ở các liều tích lũy 200, 400, 500 mg/m², nhóm không có biến cố tim EF giảm từ $56,4 \pm 1,5$ xuống $54,6 \pm 1,3$; $51,9 \pm 1,2\%$, $53,6 \pm 1,5\%$ ($p < 0,001$). Nhóm có biến cố tim mạch có EF lần lượt là $60,8 \pm 2,4$, $49,7 \pm 1,8$; $47,7 \pm 1,4\%$; $41,8 \pm 2$ ($p < 0,001$). Biểu đồ đường cong dự đoán ở liều 200mg/m² có 4% xảy ra biến cố tim mạch.

S. Limat¹, K. Demesmay và CS, nghiên cứu trên 135 bệnh nhân u lympho ác tính non Hodgkin điều trị bằng phác đồ CHOP từ năm 1994 đến năm 2000. Đánh giá chức năng thất trái qua phân số tổng máu, kết quả thu được ở 27 bệnh nhân (20%) nhiễm độc cơ tim xảy ra sớm trong vòng 1 năm sau điều trị và ở liều > 200 mg/m² cơ thể, 27% bệnh nhân nhiễm độc cơ tim bao gồm 14 bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng của suy tim xung huyết và 3 bệnh nhân đột tử (OR: 4,2; $p = 0,005$). Kết quả này có vẻ cao hơn so với các nghiên cứu khác. Nghiên cứu cũng chỉ ra tuổi > 50 là yếu tố nguy cơ cao nhiễm độc cơ tim (với OR: 2,9 ; $p = 0,03$).

Elbl, Vášová I, Navrátil M và cộng sự nghiên cứu trên 96 BN u lympho ác tính sau điều trị doxorubicin với liều tích lũy trung bình 300 mg/m² (50-880mg/m²). Đánh giá và theo dõi bằng siêu tim tại thời điểm sau điều trị và 5 năm tiếp theo cho thấy 4% BN có biểu hiện lâm sàng suy tim nhiễm độc, 31% biểu hiện cận lâm sàng, trong đó 31% rối loạn chức năng tâm trương (chỉ số Tei) và các yếu tố nguy cơ như bệnh tim mạch từ trước và tuổi > 60 là yếu tố nguy cơ cao gây rối loạn chức năng thất trái.

Tại Ấn Độ, Navin Khattri, Pankaj Malhotra và cộng sự tiến hành nghiên cứu trên 30 BN đủ tiêu chuẩn và tự nguyện tham gia vào nghiên cứu, sau thời gian 1 năm sau điều trị bằng doxorubicin. Các tác giả đã thấy có 1 BN suy tim (3%), 8 BN rối loạn chức năng tâm thu (27%).

Sandra M. Swain, Fredrick S. Whaley, Michael S phân tích hồi cứu trên 630 bệnh nhân được điều trị bằng doxorubicin. Các tác giả chỉ ra rằng ở liều tích lũy 550mg/m² có 26% bệnh nhân bị nhiễm độc cơ tim và tại liều tích lũy 400mg/m², tỷ lệ bệnh nhân > 60 tuổi bị nhiễm độc cơ tim cao hơn nhóm < 60 tuổi.

Ngoài ra, một số nghiên cứu các yếu tố nguy cơ gây nhiễm độc cơ tim ở bệnh nhân điều trị doxorubicin, S. Limat¹, K. Demesmay và CS cho thấy liều tích lũy doxorubicin > 200mg/m² và tuổi > 50 là yếu tố nguy cơ. Elbl, Vášová I, Nav rastil M và CS thấy rằng tuổi > 60 là yếu tố nguy cơ. Navin Khattri, Pankaj Malhotra và cộng sự cũng chỉ ra phác đồ điều trị có phối hợp với cyclophosphamid và chỉ số khối cơ thể < 20 kg/m², tiền sử bệnh lý tim mạch là yếu tố nguy cơ gây nhiễm độc cơ tim do hóa chất (p < 0,05).

Trong nghiên cứu của chúng tôi do số lượng bệnh nhân còn ít, vì vậy chưa xác định được các mức liều tích lũy chuẩn để có kết luận liều độc của doxorubicin lên tim mạch. Tuy vậy đây là nghiên cứu đánh giá nhiễm độc cơ tim tại Việt Nam, bước đầu đánh giá nhiễm độc cơ tim trên cơ thể người Việt Nam nên giúp cho các bác sĩ lâm sàng phát hiện sớm tổn thương nhiễm độc cơ tim mà chưa có biểu hiện lâm sàng, để dự phòng và điều trị kịp thời cho người bệnh.

V. KẾT LUẬN

- Phân số tổng máu thất trái (EF) trung bình giảm rõ sau điều trị 3 chu kỳ và 6 chu kỳ điều trị hóa chất theo phác đồ CHOP so với trước khi điều trị lần lượt là $66,2 \pm 4,96$, $60,2 \pm 5,9$, $56,6 \pm 7,2$ (p < 0,001).

- Tỷ lệ bệnh nhân có phân số tổng máu thất trái giảm > 10% so với trước điều trị ở thời điểm sau 3 chu kỳ là 13,88%; sau 6 chu kỳ là 27,78 %. Số bệnh nhân có EF giảm từ 5 - 10% chiếm tỷ lệ 30,57% sau 3 chu kỳ và 33,33% sau điều trị 6 chu kỳ. Nhóm bệnh nhân tuổi > 60 có tỷ lệ nhiễm độc cơ tim cao hơn rõ rệt so với các bệnh nhân < 60 tuổi (p < 0,05).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010), "Độc tính tim mạch do hóa trị với nhóm Anthracyclin", *Điều trị nội khoa bệnh ung thư*, NXB Y học, tr. 459 - 461.
2. Vũ Hồng Thăng và CS (2010), *Đánh giá hiệu quả điều trị bước đầu của phác đồ CHOP trên bệnh nhân u lympho ác tính không hodgkin tại bệnh viện K*, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
3. Limat S, Demesmay K, Voillat L, Bernard Y, Deconinck E, Brion A, Sabbah A, Woronoff-Lemsi MC, Cahn JY (2003), "Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma", *Ann Oncol*, 14(2), pp.8-277.
4. M.D. Cerqueira, M.J. Vidigal Ferreira (2007), "Equilibrium Radionuclide Angiocardiology", *Heart, Clinical Nuclear Medicine*, ISBN 978-3-540-28025-5, Springer, 110, pp.113.
5. Minoti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L (2004), "Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity", *Pharmacol Rev*, 56, pp.185-229.
6. Pieter De Bondt et al (2005), "Accuracy of 4 Different Algorithms for the Analysis of Tomographic Radionuclide Ventriculography Using a Physical", *J nucl Med, Dynamic 4- Chamber Cardiac Phantom*, 46, pp. 165-171.
7. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, et al (1993), "High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction", *Ann Intern Med*, 6, pp. 31 -36.
8. Sisson JC, Wieland DM, Sherman P, Mangner TJ, Tobes MC, Jacques Jr S (1987) "Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function", *J Nucl Med*, 28, pp. 1620 - 1624.
9. Thorburn A, Frankel AE (2006), "Apoptosis and anthracycline cardiotoxicity", *Mol Cancer Ther*, 5, pp. 197-199.