



Reforzamiento intramiocárdico tardío en pacientes posquimioterapia

RESUMEN

Antecedentes: los efectos cardiotóxicos de los tratamientos antineoplásicos se describieron hace varios años. El desarrollo de la imagen cardiovascular no invasiva, y especialmente de la resonancia magnética cardíaca, permitió entender mejor la fisiopatología de estas complicaciones, y establecer el diagnóstico más temprano.

Objetivo: evaluar el reforzamiento intramiocárdico tardío en población mexicana que recibió tratamiento antineoplásico (cisplatino + vinorelbina $\pm$ nimotuzumab) por cáncer cervicouterino. Este es el primer estudio que evalúa la cardiotoxicidad diagnosticada por resonancia magnética cardíaca en pacientes que toman esos medicamentos.

Material y métodos: estudio observacional, prolectivo y prospectivo en 46 pacientes con diagnóstico de carcinoma cervicouterino en etapa IV, con edades entre 25 y 70 años, tratadas con primera línea de quimioterapia, sin evidencia radiológica de metástasis, sin comorbilidad cardiovascular previa. Se les practicó resonancia magnética cardíaca antes de la administración de quimioterapia y 6 meses después.

Resultados: la edad promedio de las pacientes fue de 49 ± 9.6 años. En el estudio inicial 34.8% de las pacientes tuvo reforzamiento tardío con aumento no significativo (a 41.3%) en el estudio al final del seguimiento. No se observaron cambios significativos en los parámetros hemodinámicos del ventrículo izquierdo posteriores a la quimioterapia. Presentó remodelado ventricular 17.4% y descenso de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (de al menos 10 puntos porcentuales) 8.6%.

Conclusión: los pacientes oncológicos tienen reforzamiento tardío intramiocárdico desde antes del tratamiento antineoplásico. Después de la administración de quimioterapia se pueden observar datos de remodelado ventricular en el seguimiento a corto plazo.

Palabras clave: quimioterapia, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, imagen por resonancia magnética, cuello uterino, neoplasias, toxicidad, reforzamiento tardío.

Intramyocardial delayed enhancement in patients following chemotherapy

ABSTRACT

Background: the cardiotoxic effects of antineoplastic treatments have been described for several years. The development of non-invasive cardiovascular imaging, and especially cardiac magnetic resonance, have permitted a better understanding of the physiopathology, and earlier diagnosis of these complications. The objective of this study was

Alexanderson-Rosas E¹
Meave-González A²
Jordán-Ríos A¹
Berríos-Bárcenas E²
Martínez-Aguilar M¹
Maury S¹
Magaña-Bailón E¹
Rodríguez-Ávila S³
Valdivia C⁴

¹ Departamento de Cardiología Nuclear, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

² Departamento de Resonancia Magnética, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

³ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

⁴ Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
Juan Badiano 1

14080, México, D.F.

Teléfono: 5573-2911, extensión: 1138.

Recibido: 18 marzo 2014

Aceptado: 2 abril 2014

Correspondencia

Alexanderson-Rosas E.
alexandersonerick@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Alexanderson-Rosas E, Meave-González A, Jordán-Ríos A, Berríos-Bárcenas E, Martínez-Aguilar M, Maury S, Magaña-Bailón E, Rodríguez-Ávila S, Valdivia C. Reforzamiento intramiocárdico tardío en pacientes posquimioterapia. Anales de Radiología México 2014;13:103-109.

to evaluate intramyocardial delayed enhancement in Mexican population which received antineoplastic treatment (cisplatin + vinorelbine $\pm$ nimotuzumab) for cervico-uterine cancer. This is the first study to evaluate cardiotoxicity diagnosed by cardiac magnetic resonance in patients who take these drugs.

Material and methods: a prolective and prospective observational study in 46 patients with diagnosis of stage 4 cervical carcinoma, between 25 and 70 years of age, treated with first-line chemotherapy, without radiological evidence of metastasis, without prior cardiovascular comorbidity. Subjects underwent cardiac magnetic resonance before receiving chemotherapy and 6 months after.

Results: the patients' average age was 49 ± 9.6 years. In the initial study, 34.8% of patients had delayed enhancement with insignificant increase (to 41.3%) in the studio at the end of the follow-up period. No significant changes were observed in hemodynamic parameters of the left ventricle following chemotherapy. Ventricular remodeling was observed in 17.4% and drop in left ventricular ejection fraction (of at least 10 percentage points) in 8.6%.

Conclusion: cancer patients present intramyocardial delayed enhancement from before antineoplastic treatment. Following administration of chemotherapy signs of ventricular remodeling can be observed in short-term follow-up.

Key words: chemotherapy, drug-related side effects and adverse reactions, magnetic resonance imaging, cervix, neoplasms, toxicity, delayed enhancement.

ANTECEDENTES

En los últimos años la cardiooncología se ha desarrollado debido a los efectos cardiotóxicos asociados con la administración de diversos agentes quimioterapéuticos.¹ Lo anterior ha cobrado relevancia para cardiólogos y oncólogos interesados en diagnosticar con mayor anticipación el daño miocárdico posquimioterapia.² La incidencia de insuficiencia cardíaca inducida por la quimioterapia varía de 1 a 5% de todos los pacientes oncológicos, mientras que 5 a 20% presenta disminución asintomática de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI).³ En términos generales, la cardiotoxicidad inducida por estos fármacos puede aparecer en periodos tan variables que van desde 1 hasta 20

años después de la exposición al tratamiento antineoplásico.⁴ Los agentes quimioterapéuticos que afectan al corazón, así como el daño que producen, han sido ampliamente descritos y se resumen en el cuadro 1.⁵

Tradicionalmente, la ventriculografía radioisotópica en equilibrio (VRE) se ha considerado el procedimiento de elección para la evaluación inicial y para el seguimiento de los pacientes sometidos a quimioterapia.^{6,7} Sin duda, dada su amplia disponibilidad y fácil empleo, el ecocardiograma transtorácico es también una herramienta altamente empleada en este contexto; sin embargo, la sola cuantificación de la FEVI no es suficiente para el diagnóstico temprano del daño miocárdico,^{8,9} es por ello que en la

Cuadro 1. Toxicidad cardiovascular asociada con agentes quimioterapéuticos

Inductores de insuficiencia cardíaca	Antraciclinas (doxorrubicina), ciclofosfamida, clofarabina, trastuzumab, bevacizumab e inhibidores de la tirosina-kinasa
Asociados con isquemia o tromboembolia	Antimetabolitos (fluorouracilo, capecitabina), cisplatino, paclitaxel
Asociados con hipertensión	Bevacizumab, cisplatino, sunitinib
Asociados con otros efectos tóxicos:	
-Taponamiento cardíaco y fibrosis endomiocárdica	Busulfano
-Miocarditis hemorrágica	Ciclofosfamida
-Bradiarritmias	Paclitaxel
-Fenómeno de Raynaud	Vinblastina, bleomicina
-Neuropatía autonómica	Vincristina
-QT prolongado/ <i>torsade de pointes</i>	Trióxido de arsénico
-Fibrosis pulmonar	Bleomicina, metotrexato, busulfano, ciclofosfamida

Adaptado de: Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010;21:277-82.

actualidad se propone el uso de novedosos métodos de imagen capaces de diagnosticar daño miocárdico incipiente.¹⁰

En este contexto, la resonancia magnética cardiovascular (RMC) ha cobrado especial importancia dada su alta precisión y reproducibilidad en la cuantificación de medidas y volúmenes, tanto del ventrículo izquierdo (VI) como del ventrículo derecho (VD), así como por la capacidad de evaluar fibrosis intramiocárdica mediante el reforzamiento tardío del gadolinio, un marcador temprano de remodelado ventricular que antecede a la disfunción ventricular.^{10,11} El Colegio Americano de Cardiología reconoce a la RMC como un método válido para el diagnóstico de cardiotoxicidad.^{12,13}

Los hallazgos reportados en trabajos anteriores incluyen reforzamiento tardío en pacientes con cáncer de mama que recibían trastuzumab, con posterior disminución de la FEVI.¹⁴⁻¹⁶ También se ha reportado reforzamiento tardío intramiocárdico posterior a la administración de antraciclínicos, que antecede a la caída de la FEVI.^{17,18} Sin embargo, la evidencia actual no es lo suficientemente contundente acerca del uso de la RMC para evaluar el efecto de los an-

tineoplásicos en el corazón, específicamente los anticuerpos monoclonales, y se requieren más estudios para establecer valores de pronóstico entre el reforzamiento tardío y la cardiotoxicidad.¹⁹ No se conoce el papel de la RMC en otros tratamientos antineoplásicos.

Este artículo tiene como objetivo evaluar el reforzamiento tardío intramiocárdico en población mexicana que recibe tratamiento antineoplásico (cisplatino + vinorelbina ± nimotuzumab) por cáncer cervicouterino.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, prolectivo y prospectivo. Se incluyeron 46 pacientes con diagnóstico de carcinoma cervicouterino etapa IV, referidas por el Instituto Nacional de Cancerología. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con edad entre 25 y 70 años, tratadas con primera línea de quimioterapia, sin evidencia radiológica de metástasis, sin comorbilidad cardiovascular previa, creatinina sérica < 1.5 mg/dL, peso < 100 kg. Se excluyeron pacientes embarazadas o en periodo de lactancia, pacientes que estuvieran recibiendo otro tratamiento quimioterapéutico o con contraindicación para realizar RMC. Todas las

pacientes firmaron el consentimiento informado para su inclusión. A todas se les efectuó RMC en el Instituto Nacional de Cardiología, previa administración de quimioterapia y nuevamente 6 meses después.

Protocolo de la resonancia magnética cardíaca

La adquisición de las imágenes se hizo con equipo de 1.5 T (Magnetom Avanto, Siemens® Medical System; Erlangen, Alemania). A todas las pacientes se les practicó el mismo protocolo estandarizado de corazón-perfusión que incluía imágenes T1 HASTE axial, cine y reforzamiento tardío.

Las imágenes de T1 HASTE axial fueron adquiridas en orientaciones ortogonales a intervalos de 8 mm (grosor de corte de 8 mm, intervalo aproximado de 0.8 mm, tiempo de eco (TE) de 40 ms, tiempo de repetición (TR) de 700 ms). La imágenes de cine fueron desarrolladas usando una secuencia de pulso basada en SSFP (*Steady State Free Precession*) en imágenes de ejes cortos desde el anillo atrioventricular hasta el ápex a intervalos de 8 mm; en las orientaciones de 4, 3 y 2 cámaras y con parámetros típicos (grosor de corte de 8 mm, intervalo de 2 mm, TE de 1.22 ms, TR de 62.92 ms). Se administró el medio de contraste (gadolinio) en dosis de 0.2 mmol/kg (Magnevist, Bayer®, Toronto, Canadá). Se adquirieron imágenes de reforzamiento tardío en una orientación de cortes ajustados a las imágenes de cine con secuencias de pulso de inversión-recuperación, gradiente *echo* (grosor de corte de 8 mm, intervalo de 2 mm, TR de 880 ms, TE de 1.18 ms), con ajuste manual del tiempo de inversión.

Las imágenes fueron interpretadas por un experto en imágenes cardiovasculares. El reforzamiento tardío se evaluó de forma cualitativa comparando el miocardio afectado con el miocardio remoto en los diferentes cortes adquiridos.

Se definió como cardiotoxicidad al remodelado ventricular expresado como aumento (20% o más) del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo o como disminución (10 puntos porcentuales o más) de la FEVI en el seguimiento. Se asumió como fibrosis miocárdica que las pacientes mostraran reforzamiento tardío en la secuencia inversión-recuperación posterior a la administración de gadolinio intravenoso.

El análisis estadístico de los datos se realizó con IBM® SPSS v.21. Se resumieron las variables numéricas en media y desviación estándar, previa evaluación de la distribución normal. Las variables categóricas se resumen en frecuencia y porcentaje. Se realizaron diferencia de medias de muestras repetidas (t pareada o Wilcoxon) o χ^2 para analizar el cambio de los parámetros hemodinámicos por RMC en el seguimiento. Se analizaron con t de Student de grupos independientes las diferencias entre pacientes con y sin cardiotoxicidad. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 46 pacientes con edad de 49 ± 9.6 años. Ninguna paciente refirió síntomas ni se observaron signos clínicos de insuficiencia cardíaca durante el seguimiento, tampoco se observaron FEVI basales anormales ($< 50\%$). No se reportaron eventos adversos fatales (muerte, infarto de miocardio no fatal).

En el cuadro 2 se resumen los resultados obtenidos por RMC al inicio y al final del seguimiento: 34.8% de las pacientes tuvieron reforzamiento tardío en el estudio inicial, después, en el estudio final hubo un aumento no significativo a 41.3%. No se observaron cambios significativos posteriores a la quimioterapia en los parámetros hemodinámicos del ventrículo izquierdo. Sin embargo, al evaluar los criterios de cardiotoxicidad ($n = 11$) 17.4% ($n = 8$) presentó

Cuadro 2. Resumen general de las variables medidas

Parámetros del ventrículo izquierdo	Basal	Posterior a quimioterapia	<i>p</i>
Fracción de expulsión (%)	60.6 ± 6.9	59.8 ± 7.1	0.45*
Volumen telediastólico (mL)	79.2 ± 19.5	76.3 ± 13.5	0.26
Volumen telesistólico (mL)	31.1 ± 9.9	31 ± 9.8	0.96
Volumen latido (mL)	47.5 ± 10.5	45.3 ± 7.5	0.18
Reforzamiento tardío (n, %)	16 (34.8%)	19 (41.3%)	0.51**

Datos numéricos resumidos en media y desviación estándar. *Prueba de Wilcoxon. ** χ^2 . Resto: cálculos con t pareada.

remodelado ventricular y 8.6% (n = 4) descenso de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales (figuras 1a-d). Las pacientes con cardiotoxicidad eran significativamente mayores en edad, pero la proporción de pacientes con reforzamiento tardío no fue diferente en ambos grupos de

pacientes (cuadro 3); las pacientes con reforzamiento tardío presentaron mayor incremento del volumen telediastólico al final del estudio ($p = 0.03$) figura 2.

De entre las pacientes diagnosticadas con reforzamiento tardío antes de la quimioterapia (16, 34.8%) en prácticamente un tercio (5/16) éste desapareció en el seguimiento. En 8 pacientes (17%) apareció reforzamiento tardío hasta después de la exposición a la quimioterapia. En la mayoría de los casos la localización más frecuente fue intramiocárdica septal, con afección de un solo segmento ventricular en la mitad de los casos.

DISCUSIÓN

Nuestra cohorte estuvo integrada por mujeres en edad climatérica y sin factores de riesgo cardiovascular. Es de notar que los quimioterapéuticos utilizados en nuestro estudio no son los tradicionalmente asociados con cardiopatía. Existen reportes que asocian a los alcaloides derivados de la vinca (por ejemplo vinorelbina) con isquemia miocárdica e infartos;²⁰ sin embargo, su relación con la disminución asintomática de la FEVI no es del todo clara. Los inhibidores de tirosina-cinasa se han relacionado con diversos efectos cardiovasculares incluyendo lesión microvascular, hipertensión o disfunción del VI. Hasta en 7% de los pacientes que reciben trastuzumab hay deterioro subclínico de la FEVI,²¹ e incluso esta proporción podría ser superior a

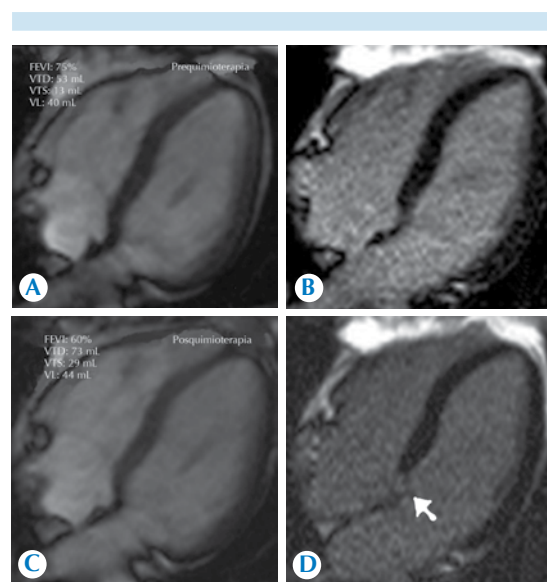


Figura 1. A) Imagen de cine SSFP en proyección de 4 cámaras antes de la quimioterapia: FEVI de 75%. B) Secuencia inversión-recuperación (I-R) de A sin evidencia de reforzamiento tardío. C) Seis meses después de la quimioterapia se observó aumento de volúmenes telediastólico y telesistólico, así como disminución de la FEVI a 60%. D) En la secuencia de I-R se observa reforzamiento tardío en el septum basal. FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico; VL: volumen latido.

Cuadro 3. Resumen de datos según cardiotoxicidad

	Con cardiotoxicidad (n = 11)	Sin cardiotoxicidad (n = 35)	p
Edad (años)	55.9 ± 8.3	46.8 ± 9.1	< 0.05
Fracción de expulsión basal (%)	61.8 ± 8.6	60.3 ± 6.4	0.51
Fracción de expulsión final (%)	57.1 ± 7.5	60.7 ± 6.8	0.14
Reforzamiento tardío (n, %)	5 (45.5%)	14 (40%)	1.00

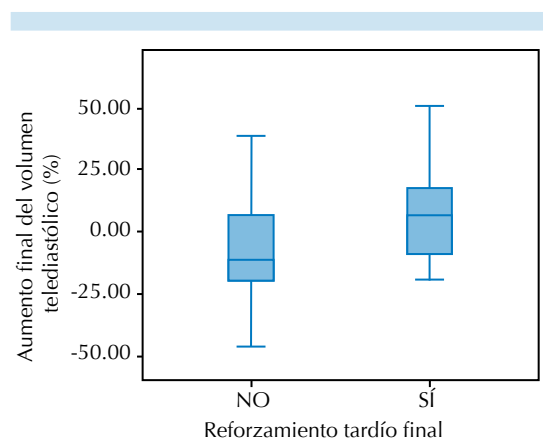


Figura 2. Las pacientes con reforzamiento tardío tuvieron mayor porcentaje de aumento del volumen telediastólico, indicativo de remodelado ventricular.

la observada con las antraciclinas.²² No existen reportes de cardiotoxicidad con nimotuzumab y al cisplatino se le ha asociado con isquemia miocárdica e insuficiencia cardíaca.²⁰

Presentaron reforzamiento tardío previo a la quimioterapia 34% de las pacientes y en prácticamente un tercio dicho reforzamiento desapareció. El estudio MESA reportó que la prevalencia de reforzamiento tardío en pacientes sin enfermedad cardiovascular previa es mayor en mujeres y aumenta con la edad. Sin embargo, esa población era de mayor edad y con factores de riesgo cardiovasculares.²³ El hallazgo de reforzamiento tardío, previo a la exposición, no se había reportado en otros pacientes oncológicos y no existe explicación hasta el momento. Nuestra hipótesis es que se

podría tratar de procesos inflamatorios inmunológicos paraneoplásicos.

La mayoría de los estudios ha demostrado que los efectos cardiotóxicos de la quimioterapia se observan de forma tardía. Los efectos deletéreos cardiovasculares aparecen hasta después de 10 años y se relacionan con deterioro de la función ventricular. Algunos estudios en pacientes tratados con antraciclinas no mostraron reforzamiento tardío.²⁴ Nuestra población de estudio fue seguida durante menos tiempo y la identificación de datos subclínicos de cardiotoxicidad se dio desde los 6 meses a partir de la exposición, lo cual puede deberse a los nuevos agentes utilizados. La persistencia de estos hallazgos, o su significado clínico, aún son desconocidos.

El reforzamiento tardío, si bien no se asoció con la disminución de la FEVI (posiblemente debido a la corta duración del seguimiento) sí se asoció con aumento en los volúmenes telediastólico y telesistólico (datos en relación con remodelado). Estos cambios podrían constituir hallazgos muy tempranos de cardiotoxicidad y podrían también ayudar en el diagnóstico temprano de pacientes que requieran seguimiento más estricto de la función cardiovascular, después de su exposición a quimioterapia.

CONCLUSIONES

Los pacientes oncológicos pueden presentar reforzamiento tardío intramiocárdico desde antes del tratamiento antineoplásico. Después de la administración de quimioterapia se pueden

observar datos de remodelado ventricular, con resonancia magnética cardíaca, en el seguimiento a corto plazo. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que evalúa la cardiotoxicidad diagnosticada por RMC en pacientes que reciben esos medicamentos.

REFERENCIAS

1. Schwartz R, Jain D, Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *J Nucl Cardiol* 2013;20:443-64.
2. Ye E, Bickford C. Cardiovascular complications of cancer therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231-47.
3. Shakir D, Rasul K. Chemotherapy induced cardiomyopathy: pathogenesis, monitoring and management. *J Clin Med Res* 2009;1:8-12.
4. Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, et al. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:697-710.
5. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21:277-82.
6. Lenihan D, Oliva S, Chow E, et al. Cardiac toxicity in cancer survivors. *Cancer* 2013;119:2131-42.
7. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1-e90.
8. Tocchetti CG, Ragone G, Coppola C, et al. Detection, monitoring and management of trastuzumab-induced left ventricular dysfunction: an actual challenge. *Eur J Heart Fail* 2012;14:130-7.
9. Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, et al. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol* 2009;10:391-399.
10. Murray LJ, Ramakrishnan S, O'Toole L, et al. Adjuvant trastuzumab in routine clinical practice and the impact of cardiac monitoring guidelines on treatment delivery. *Breast* 2010;19:339-44.
11. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, et al. The utility of cardiac bio-markers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2263-70.
12. Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boye P, et al. Cardiac magnetic resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis. *J Am Coll Cardiol Imaging* 2009;2:131-8.
13. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR. Appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1475-97.
14. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, et al. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1574-80.
15. Fallah-Rad N, Lytwyn M, Fang T, et al. Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:5.
16. Ho E, Brown A, Barrett P, et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart* 2010;96:701-7.
17. Wassmuth R, Lentsch S, Erdbruegger U, et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging—a pilot study. *Am Heart J* 2001;141:1007-13.
18. Lightfoot JC, D'Agostino RB Jr, Hamilton CA, et al. Novel approach to early detection of doxorubicin cardiotoxicity by gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in an experimental model. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:550-8.
19. Jiji R, Kramer C, Salerno M. Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs. *J Nucl Cardiol* 2012;19:377-88.
20. Vasu S, Hundley WG. Understanding cardiovascular injury after treatment for cancer: an overview of current uses and future directions of cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013;15:66.
21. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-72.
22. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20:1215-21.
23. Liu CY, Liu YC, Wu C, et al. Evaluation of Age-Related Interstitial Myocardial Fibrosis With Cardiac Magnetic Resonance Contrast-Enhanced T1 Mapping. MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1280-7.
24. Ylanen K, Poutanen T, Savikurki-Heikkilä P, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of the Late Effects of Anthracyclines Among Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1539-47.