الجمهوريّة العربيّة السوريّة

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشـــــق

كلية الطب البشـــري

قسم الأمراض الباطنة

دور الإجهاد الطولي الإجمالي في الكشف المبكر عن السميّة القلبيّة عند مرضى سرطان الثدي المعالَجات بالأنثراسايكلين و/ أو التراستوزوماب

رسالة مقدَّمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية الفرعية في أمراض القلب والأوعية

إعداد طالب الدراسات العليا

وائل منير يازجي

بإشراف الأستاذ الدكتور

عمر قاسم

أستاذ في قسم الأمراض الباطنة

ومشاركة الأستاذة الدكتورة

سهام سليمان

أستاذة في قسم الأورام

كلية الطب البشري – جامعة دمشق

2025

شكر وتقدير

لا يسعني في نهاية هذه المرحلة الدراسيّة إلا أن أتقدّم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى أساتذتي ومعلميَّ والى كل من ساندني وكان لي عوناً في مسيرتي العلميّة على مدى سنوات دراستي.

وأخصُّ بالذكر:

الأستاذ الدكتور عمر قاسم

الذي تكرَّم مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة وأعانني على إتمامها، والذي كان داعماً وراعياً لنا في طريقنا العلمي والعملي. له مني أسمى آيات الشكر والتقدير.

الأستاذة الدكتورة سهام سليمان

التي ساعدتني في إتمام البحث وقدمت النصائح والملاحظات بكامل المحبة والدعم. لها كل الشكر والاحترام.

كما وأتقدّم بالشكر والامتنان إلى جميع الأخصائيّين في قسم الأمراض الباطنة والى زملائي المقيمين.

كل الشكر والعرفان إلى **والديَّ (أمي وأبي) وإخوتي** على تضحياتهم ووقوفهم إلى جانبي خلال مسيرة حياتي العلمية.

فهرس المحتويات (Table of Contents)

القسم	الصفحة
التمهيد	1
المقدمة	1
المشكلة البحثية	2
السؤال البحثي	2
هدف البحث	2
أهمية البحث	3
محدوديات البحث	3
المواد والطرائق	3
أدوات البحث	6
الدراسات المرجعية	6
الاعتبارات الأخلاقية	7
الجزء الأول: القسم النظري	8
الفصل الأول: السميّة القلبية المُحدَثة بالأنثراسايكلينات والتراستوزوماب	9
الفصل الثاني: تقنية تصوير الإجهاد وتطبيقاته	18
الفصل الثالث: دور الإجهاد في الأمراض السرطانية	28
الجزء الثاني: القسم العملي	30
الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه Research Aim	31
الفصل الثاني: تصميم البحث – المواد والطرائق Design – Methods	33
الفصل الثالث: النتائج الإحصائية Results	41
الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية Comparison with Studies	57
الفصل الخامس: المناقشة Discussion	68
الفصل السادس: الخلاصة Conclusion	72
المراجع References	74
الملخص (باللغة الإنكليزية) Abstract	81

فهرس الأشكال والجداول والمخططات

الأشكال	الصفحة
الشكل (1) أنواع السمية القلبية	10
الشكل (2) يوضّح الآليات الأكثر شيوعاً في إحداث السمية المرتبطة بالدوكسوروبيسين	14
الشكل (3) يوضّح الآليات الأكثر شيوعاً في إحداث السمية المرتبطة بالتراستوزوماب	16
الشكل (4) يُبيّن موقع أنزيم Top2β كهدف مشترك في إحداث السمية المرتبطة بالأنثراسايكلين والتراستوزوماب	17
الشكل (5) يوضّح خطوات لقياس الإجهاد الطولاني الإجمالي GLS باستخدام AFI	25
الجداول	**الصفحة**
الجدول (1) دراسة معدل حدوث السمية القلبية والعمر في عينة البحث	41
الجدول (2) دراسة عوامل الخطر القلبية في عينة البحث	42
الجدول (3) دراسة معدل النبض والضغط في عينة البحث	43
الجدول (4) يوضّح عدد ونسبة المرضى حسب البروتوكول العلاجي	44
الجدول (5) دراسة الكسر القذفي للبطين الأيسر وتغيره في عينة البحث	45
الجدول (6) دراسة الـ GLS وتغيره في عينة البحث	46
الجدول (7) دراسة علاقة السمية القلبية مع العمر والنبض والضغط	48
الجدول (8) دراسة علاقة السمية القلبية مع عوامل الخطر القلبية والبروتوكول العلاجي	49
الجدول (9) دراسة علاقة السميّة القلبية مع الكسر القذفي للبطين الأيسر وتغيّره	51
الجدول (10) دراسة علاقة السمية القلبية مع GLS وتغيّره	52
الجدول (11) دراسة قدرة GLS (T1) وتغيره على التنبؤ بالسميّة القلبية	54
الجدول (12) لمحة عن دراسات المقارنة	58
الجدول (13) مقارنة عامة بين الدراسات	59
الجدول (14) مقارنة علاقة السمية القلبية مع العمر والضغط والنبض عند البدء	60
الجدول (15) مقارنة علاقة السمية القلبية مع عوامل الخطر	61
الجدول (16) مقارنة علاقة السمية القلبية مع LVEF وتغيره	62
الجدول (17) مقارنة علاقة السمية القلبية مع GLS وتغيره	63

الجدول (18) مقارنة تغير LVEF وGLS خلال المتابعة	65
الجدول (19) مقارنة قدرة GLS وتغيره في الشهر الثالث على التنبؤ بالسمية القلبية	66

المخططات	الصفحة

المخطط (1) يوضّح توزّع الحالات حسب حدوث السميّة القلبية	42
المخطط (2) يوضّح توزّع الحالات حسب حدوث السميّة القلبية	43
المخطط (3) يوضّح توزّع الحالات حسب حدوث السميّة القلبية	44
المخطط (4) يوضّح متوسط الكسر القذفي للبطين الأيسر خلال مراحل العلاج	45
المخطط (5) يوضّح متوسط الإجهاد الطولي الإجمالي للبطين اليسر خلال مراحل العلاج	47
المخطط (6) يوضّح علاقة السمية القلبية مع العمر والنبض والضغط	48
المخطط (7) يوضّح علاقة السمية القلبية مع عوامل الخطر القلبية والبروتوكول العلاجي	50
المخطط (8) يوضّح علاقة السمية القلبية مع الكسر القذفي للبطين الأيسر وتغيّره	52
المخطط (9) يوضّح علاقة السمية القلبية مع الإجهاد الطولي الإجمالي للبطين الأيسر وتغيّره	53
المخطط (10) يوضّح الحساسية والنوعية والدقة التنبؤية لقيم الـ GLS ونسبة التغيّر في قيمه	55
المخطط البياني (11) يوضّح الحساسية والنوعية لقيم الـ GLS ونسبة التغيّر في قيمه بحسب AUC	56

الملخّص (Abstract)

المقدمة

أحدثت التطوّرات في المعالجة الكيميائية للسرطان تحسناً ملحوظاً في معدل البقيا عند المرضى، وأدّى الانتشار الكبير لهذه المعالجة إلى كشف التأثيرات الجانبية لاسيما السميّة القلبية المُحدَثة بالأنثراسايكلين Anthracycline والتراستوزوماب Trastuzumab التي تُستخدَم في علاج سرطان الثدي. يعدّ الإجهاد الطولي الإجمالي Global Longitudinal Strain (GLS)، المُجرى بتقنية التعقّب البقعي عبر تصوير صدى القلب، مؤشراً للأذية القلبية تحت السريرية بشكل أبكر من الكسر القذفي (EF) للبطين الأيسر.

هدف البحث وأهميته

يهدف هذا البحث إلى إثبات قدرة الإجهاد الطولي الإجمالي (GLS) على الكشف المبكر عن السميّة القلبية المُحدَثة بالأدوية المضادة للسرطان (الأنثراسايكلين والتراستوزوماب) بهدف تقليل معدل المراضة والوفيات.

المواد والطرائق

تم إجراء دراسة حشدية (Cohort Study) باختيار 54 مريضة من مرضى سرطان الثدي ممّن حقّقنَ معايير الاشتمال وتم أخذ قصة سريرية وفحص سريري ومن ثم إجراء تصوير صدى القلب عند المرضى قبل البدء بالعلاج (T0) وبعد ثلاثة أشهر (T1) وبعد ستة أشهر (T2) من البدء العلاج. تم جمع البيانات حسب استمارة البحث ومعالجتها وفق برنامج إحصائي مناسب واستخلاص النتائج.

النتائج

ضم البحث 54 مريضة (متوسط العمر 56.2 ± 8.1 عاماً)، وكانت نسبة السمية القلبية حوالي 11.1% (6 مرضى) مع ملاحظة ارتفاع متوسط العمر عند مرضى السميّة القلبية مقارنةً ببقية المرضى. كما لوحظ ارتفاع نسبة كل من المدخنين والمصابين بارتفاع الضغط الشرياني عند مرضى السميّة القلبية.

بلغ متوسط الكسر القذفي للبطين الأيسر LVEF قبل البدء بالعلاج حوالي (64.1 ± 3.9)%. كان الانخفاض في الإجهاد الطولي الإجمالي للبطين الأيسر (LV GLS) بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج بالأنثراسايكلينات مؤشراً مبكراً مهماً ومستقلاً للتنبؤ بحدوث السميّة القلبية لدى المرضى، وقد تم ملاحظة قيمة فاصلة (Cut-off) لانخفاض LV GLS (-16.9%) كقيمة مطلقة، أو الانخفاض النسبي (-13.43%) مقارنةً بالقيمة القاعدية، كمشعر باكر للتنبؤ بالسميّة القلبية.

الاستنتاج

ثلاثة أشهر من بدء العلاج بالأنثراسايكلينات (بدون أو مع التراستوزوماب) هو الوقت المثالي لقياس الإجهاد الطولي الإجمالي للبطين الأيسر (LV GLS)؛ الذي يُعدّ انخفاضه مؤشراً باكراً للتنبّؤ بحدوث السميّة القلبية (قبل نقص السكر القذفي وحدوث تبدلات سريرية)، مما يجعله إجراءً روتينياً عند المرضى المعالجين بأدوية متّهمة بإحداث السميّة القلبية.

إنّ ارتفاع معدّلات الإصابة بارتفاع الضغط الشرياني وارتفاع نسبة المدخنين عند المرضى اللواتي حدث لهنّ سميّة قلبية يؤكّد على أهميّة تعديل نمط الحياة على المدى الطويل لدى المرضى الناجين من السرطان.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي؛ العلاج الكيميائي؛ الأنثراسايكلين؛ التراستوزوماب؛ السمية القلبية؛ الإجهاد الطولي الإجمالي.

التمهيد

المقدمة:

- أحدثت التطورات في المعالجة الكيميائية للسرطان تحسناً ملحوظاً في معدل البقيا عند المرضى[1]، وأدى الانتشار الكبير لهذه المعالجة إلى كشف التأثيرات الجانبية لاسيما السميّة القلبية المُحدَثة بالأدوية الكيميائية التي تُستخدَم في علاج سرطان الثدي مثل الأنثراسايكلين Anthracycline والتراستوزوماب Trastuzumab [2].
- قد تسبب زمرة الأنثراسايكلين Anthracycline سمية قلبية بإحداث نقص بالوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر بالاعتماد على الجرعة ويترافق هذا التأثير مع إنذار سيء[3]، كما تبيّن حدوث سوء وظيفة قلبية عند (3–5%) من المرضى المعالجين بدواء التراستوزوماب Trastuzumab [3,4].
- نشرت الجمعية الأوروبية لأمراض القلب في عام 2016 توصية **بتشخيص السميّة القلبيّة في حال وجود انخفاض في الكسر القذفي EF > (10%) للقيم الأقل من الطبيعي (53%)** [5].
- يعدّ التعقّب البقعي بالصدى القلبي Speckle Tracking Echocardiography (STE) تقنية فوق صوتية بسيطة ومتوافرة، والتي يمكن إجراؤها بسهولة خلال فحص صدى القلب المعياري، وتقدّم تحليلاً كمياً لشكل البطين الأيسر في ثلاثة مقاطع متعامدة وانعصار البطين الأيسر، وبين مكونات تشكّل جدار البطين الأيسر المختلفة يعدّ الإجهاد الطولي الإجمالي Global Longitudinal Strain (GLS) مؤشراً للضرر القلبي تحت السريري بشكل أبكر من الكسر القذفي EF للبطين الأيسر[6].
- اتفقت الجمعية الأمريكية للتصوير الصدوي القلبي والرابطة الأوروبية للتصوير القلبي الوعائي على أنّ تغيرات الشكل تسبق سوء وظيفة البطين، **واعتُبر الانخفاض > (15%) في GLS مباشرة بعد أو أثناء العلاج بالأنثراسايكلين هو المؤشر الأكثر فائدة للتنبؤ بالسميّة القلبيّة، في حين أن الانخفاض < (8%) يستبعد التشخيص، وبين هاتين القيمتين يُعتَبر منطقة رمادية (Gray zone)** [7].
- يسعى هذا البحث إلى تقدير نسبة حدوث السمية القلبية عند مرضى سرطان الثدي المعالَجات بأحد الأنثراسايكلينات و/أو التراستوزوماب والكشف المبكر عنها عبر تقنية الإجهاد الطولي الإجمالي Global

Longitudinal Strain (GLS) المُجرى بالصدى القلبي بهدف تقليل معدل المراضة والوفيات المُسبَّب بهذه السميّة، نظراً لقلة الدراسات النوعية المجراة لدينا بهذا الخصوص.

المشكلة البحثية:

أدّت المعالجة الكيماوية لسرطان الثدي إلى تحسّن الإنذار بشكل كبير عند المرضى، لكن مع هذه المعالجة تبيّن حدوث سوء وظيفة البطين الأيسر وقصور القلب وبالتالي المراضة والوفيات عند هؤلاء المرضى. لذلك تم تصميم البحث لتحري الإجهاد الطولي الإجمالي (GLS) للبطين الأيسر كمشعر ذي حساسية أفضل من حساب الكسر القذفي (EF) في التنبؤ الباكر عن السمية القلبية (في المرحلة قبل السريرية) عند مرضى سرطان الثدي المعالَجات بعلاج كيماوي، مما يقلّل من مخاطر هذا العلاج.

السؤال البحثي:

هل الإجهاد الطولي الإجمالي Global Longitudinal Strain (GLS) للبطين الأيسر قادر على كشف السمية القلبية بشكل باكر قبل حدوث نقص بقيمة الكسر القذفي Ejection Fraction (EF)؟

هدف البحث:

الهدف الأساسي من البحث هو إثبات قدرة الإجهاد الطولي الإجمالي Global Longitudinal Strain (GLS) على كشف السميّة القلبية بشكل باكر.

أما **الأهداف الثانوية:**

- تقييم نسبة حدوث السمية القلبية عند مرضى سرطان الثدي المعالَجات بالأنثراسايكلين و/أو التراستوزوماب.
- تأثير عوامل الخطر القلبية (التدخين، ارتفاع الضغط الشرياني، السكري، داء الشرايين الإكليلية) على حدوث السميّة القلبيّة عند مرضى سرطان الثدي المعالَجات بالأدوية سابقة الذكر.

أهمية البحث:

الكشف المبكر عن السميّة القلبية المُحدَثة بالعلاج الكيماوي المضاد للسرطان عبر نقص قيم الإجهاد الطولي الإجمالي GLS مما يمكن من البدء الباكر بالأدوية المضادة الحامية للقلب أو إيقاف الدواء المتهم بإحداث الأذية وبالتالي إنقاص معدل تطوّر قصور القلب والمراضة والعبء المادي المترتب عليها، بالإضافة إلى إنقاص معدل الوفيات القلبية.

محددات البحث:

إن المحدد الأساسي للبحث هو عدم التزام المريضة للتصوير بالصدى القلبي (الإيكو) بعد البدء بالعلاج (نقص مطاوعة المرضى).

المواد والطرائق:

1. مكان الدراسة:

عيادة الصدى القلبي في مشفيي المواساة والوطني الجامعيين في دمشق، حيث تتوفر الأجهزة المطلوبة لإجراء تقنية التعقّب البقعي (Strain) 2D STE.

2. زمان الدراسة:

الفترة الممتدة ما بين 01.03.2023 وحتى 01.03.2024.

3. نمط الدراسة:

دراسة حشدية تقدمية (Prospective Cohort Study).

4. جمهرة الدراسة:

مرضى سرطان الثدي المُقَرّر علاجهنَّ بأحد الأنثراسايكلينات Anthracycline و/ أو التراستوزوماب (Herceptin) Trastuzumab المراجِعات مشفى البيروني الجامعي في دمشق.

5. عينة الدراسة:

هي مجموعة فرعية من جمهرة الدراسة والتي تنطبق عليها المعايير التالية:

- **معايير الاشتمال:**

• المريضة مُشخَّص لها سرطان ثدي ومقرَّر لها العلاج بأحد الأنثراسايكلينات و /أو التراستوزوماب.

• الكسر القذفي للبطين الأيسر ≤ 50%.

- **معايير الاستبعاد:**

• الكسر القذفي للبطين الأيسر < 50%.

• العمر < 18 سنة (نظراً لندرة حدوث سرطان الثدي عند هذه الفئة العمرية).

• مرضى الرجفان الأذيني أو نطم قلبي غير جيبي.

• داء صمامي (أبهري أو تاجي) متوسط أو شديد.

• قصة علاج شعاعي.

• سوء الصدوية التي تعيق إجراء الصدى القلبي وحساب الإجهاد الطولي الإجمالي Global (GLS) Longitudinal Strain.

6. حجم العينة:

يقدر حجم العينة حسب إحصاءات عيادة سرطان الثدي في مشفى البيروني الجامعي في دمشق، مع اعتبار فاصل ثقة 95% ومقدار الخطأ المسموح لا يتجاوز 5%، يكون حجم العينة المطلوب 57 مريضة، حيث تم حساب حجم العينة وفقاً للموقع:

http://www.raosoft.com/samplesize.html

7. طريقة إجراء الدراسة Study Protocol:

- **أولاً:** تم تحديد المرضى في عيادة أورام الثدي في مشفى البيروني بدمشق بناءً على معايير الاشتمال والاستبعاد والمُقَرّر علاجهنَّ بأحد الأنثراسايكلينات Anthracycline و/ أو التراستوزوماب Trastuzumab (Herceptin) وأخذ قصة سريرية بما فيها الهوية الشخصية للمريضة (الاسم، العمر) والسوابق الشخصية والمرضية (التدخين، ارتفاع الضغط الشرياني، السكري، داء الشرايين الإكليلية) ، بالإضافة إلى أخذ العلامات الحيوية للمرضى وإجراء فحص سريري عام وفحص قلبي بالخاصة.

- **ثانياً:** أُجريَ الصدى القلبي عبر جدار الصدر بالاعتماد على معايير الجمعية الأميركية للصدى القلبي American Society of Echocardiography وقياس كل من الكسر القذفي Ejection Fraction (EF) (عبر Modified Simpson's rule) والإجهاد الطولي الإجمالي Global (GLS) Longitudinal Strain للبطين الأيسر قبل البدء بالعلاج الكيميائي، ومن ثمّ إعادة إجراء الصدى القلبي والقياسات السابقة الذكر عند نفس المرضى بعد ثلاثة أشهر وبعد ستة أشهر من البدء بالعلاج.
  - تم إجراء الصدى القلبي للمريضة من قِبل الطبيب ذاتِه خلال مراحل البحث دون علمه بالعلاج الموصوف للمرضى، وذلك تجنباً للانحياز.

- **ثالثاً:** تم تسجيل البيانات من قِبل الأطباء المشاركين في البحث وفق استمارة البحث.

- **رابعاً:** تم تقسيم المرضى حسب العلاج الموصوف إلى مجموعتين:
  - المرضى المعالَجات بالأنثراسايكلين Anthracycline فقط.
  - المرضى المعالَجات بالأنثراسايكلين Anthracycline والتراستوزوماب Trastuzumab معاً.

- **خامساً:** تم مقارنة النتائج بين المجموعات مع مراعاة العمر وعوامل الخطورة لدراسة نسبة حدوث السميّة القلبية عند تناول المعالجات الكيميائية السابقة الذكر وحدوث نقص في قيم الإجهاد الطولي الإجمالي Global Longitudinal Strain (GLS) للبطين الأيسر بشكل باكر مع بقاء قيم الكسر القذفي Ejection Fraction (EF) ضمن الحدود السوية (حسب قيمة EF الأساسي).

أدوات البحث:

استبيان المعلومات الديموغرافيّة وجهاز قياس الضغط الشرياني وجهاز الصدى القلبي (عبر جدار الصدر).

الدراسات المرجعية وخلاصاتها:

1. Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment.

- DOI: 10.5935/abc.20180021

حيث أظهرت هذه الدراسة أن نسبة حدوث السميّة القلبية عند مرضى سرطان الثدي المعالَجات معالجة كيميائية كانت (10%) ، كما لوحظ نقص هام في قيم الإجهاد الطولي الإجمالي Global Longitudinal Strain (GLS) في الشهر الثالث بعد البدء بالعلاج واعتباره مشعر مستقل للتنبؤ بالسمية القلبية عند قيمة مطلقة (-16.6%) أو تغير بالنسبة المئوية (14%).

2. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer.

- DOI: 10.1186/s12885-018-4935-z

حيث بيّنت الدراسة أن القيم غير الطبيعية في التعقّب الشدفي المجرى بالصدى القلبي ثنائي الأبعاد 2D STE بوجود كسر قذفي سوي قادرة على التنبؤ بنقص في الكسر القذفي لاحقاً. كما يمكن اعتبار الإجهاد الطولي الإجمالي GLS كمؤشر للقصور القلبي قبل السريري عند المرضى المعالجين بالأنثراسايكلين Anthracycline والتراستوزوماب Trastuzumab بالرغم من أنّ الجرعات العلاجية كانت ضمن المجال العلاجي متوسط

الخطورة (حوالي $550mg/m^2$). بالإضافة إلى أنّ قياسات الإجهاد Strain ومعدل الإجهاد Strain rate أظهرت تبدلات باكرة في لوظيفة العضلية للبطين الأيسر بعد أقل من ثلاثة أشهر من بدء المعالجة الكيماوية.

الاعتبارات الأخلاقية:

- تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم، سواء كانوا من الزملاء الباحثين أم المشاركين في البحث أم المستهدفين من البحث، وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامةً قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث.

- تم الالتزام بسرية البيانات الخاصة بالمرضى، ولم يتم الاطلاع على البيانات إلا من قِبل الطبيب الذي يجمع البيانات، وتم أخذ الموافقة المستنيرة من المريض.

الجزء الأول

القسم النظري

الفصل الأول

السميّة القلبيّة المُحدَثة بالأنثراسايكلينات والتراستوزوماب

(Anthracyclines- and Trastuzumab-induced Cardiotoxicity)

تمهيد:

- تُعدّ الأدوية المضادة للسرطان من الركائز الأساسية في تحسين نتائج المرض وتقليل معدلات الوفيات لدى مرضى السرطان[8]، إلا أن عدداً متزايداً من هذه الأدوية، وعلى الرغم من التقدم اللافت في تطويرها، ارتبط بتأثيرات جانبية قلبية وعائية تُعرَف بـ " السميّة القلبية " والتي تسهم في تسريع تطور الأمراض القلبية، بما في ذلك ضعف بنية ووظيفة العضلة القلبية وقصور القلب واضطرابات النظم. تمثل هذه المضاعفات تحدياً سريرياً كبيراً، إذ تُقيّد إمكانيات العلاج وتُعقّد تدبير مرضى الأورام، لاسيما في ظل ارتفاع معدلات البقيا وتحسّن متوسط العمر المتوقع لدى هؤلاء المرضى. بناءً على ذلك، من الضروري تعميق فهم الآليات الجزيئية والفيزيولوجية المُسببة لهذه السميّة وتطوير استراتيجيات فعّالة لكشفها والوقاية منها وعلاجها.
- كانت السُمية القلبية سابقاً تُعرَّف باستخدام معايير مختلفة، الأمر الذي شكّل عائقًا أمام التقدير الدقيق لمدى انتشارها الحقيقي عند المرضى، ومن ضمن التعريفات التي تم طرحها:

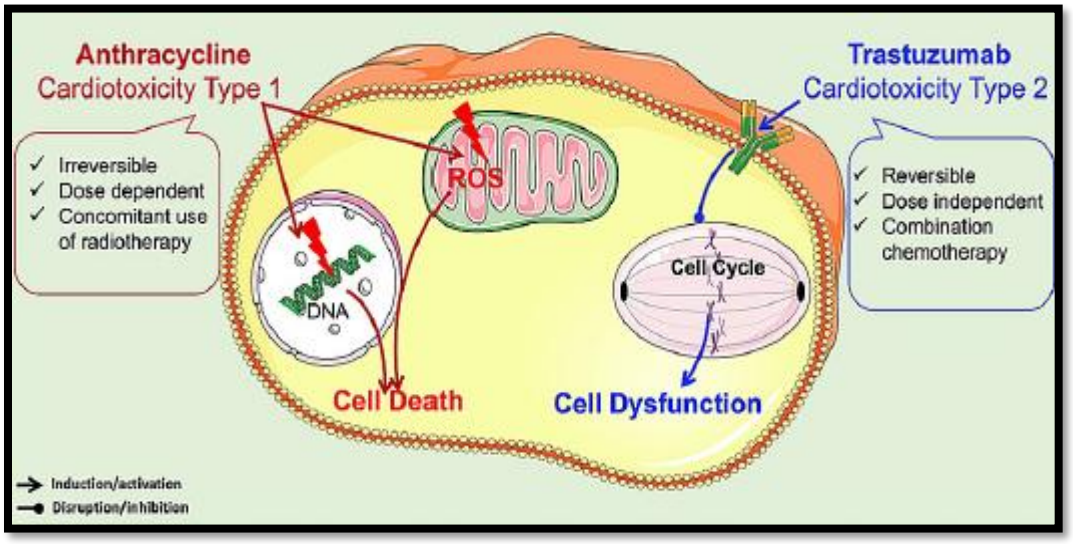
- عَرَّفت **اللجنة المختصة بمراجعة وتقييم الحالات القلبية (The Cardiac Review and Evaluation Committee)** " السمية القلبية " لدى مرضى تلقَوا علاجاً مضاداً للسرطان على أنها وجود **واحد أو أكثر** من الحالات التالية[9]:

1. اعتلال عضلة قلبية يتحدد بنقص الكسر القذفي للبطين الأيسر LVEF.
2. أعراض قصور قلب.
3. اضطراب نظم (تسرع قلب).
4. انخفاض في الحد الأدنى من LVEF إلى أقل من 55٪ مصحوبًا بعلامات وأعراض قصور القلب.

- تُعرّف **الجمعية الأمريكية لإيكو القلب (ASE)** السُميّة القلبية بأنها انخفاض في الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) يزيد عن 5% في حال وجود أعراض سريرية، أو انخفاض غير عرضي بنسبة تتجاوز 10%، بحيث ينخفض الكسر القذفي إلى ما دون 53%[10].
- أما **الجمعية الأوروبية لأمراض القلب** في عام 2016 فقد نشرت توصية **بتشخيص السميّة القلبيّة في حال وجود انخفاض في الكسر القذفي EF > (10%) للقيم الأقل من الطبيعي (53%)**[5]**، وهذا ما تم اعتماده في الدراسة الحالية.**
  - تُصنَّف الأدوية الأكثر إحداثاً للسُميّة القلبية إلى نوعين رئيسيين[11,12]:

1. **النوع الأول:** السُميّة القلبية المرتبطة بآلية مشابهة للأنثراسايكلينات، وتتميّز بكونها معتمدة على الجرعة وتُحدِث أذية قلبية غير عكوسة.
2. **النوع الثاني:** السُميّة القلبية ذات الآلية المشابهة للتراستوزوماب، وهي تتسبّب في أذية قلبية قابلة للعكس، مما يتيح إمكانية إيقاف العلاج الكيميائي مؤقتًا حتى تعافي المريض، ثم استئنافه عند الضرورة. ويُعزى ذلك إلى غياب التغيرات فوق البُنيوية Ultrastructure في الخلايا العضلية القلبية.

الشكل (1): أنواع السمية القلبية:



السميّة القلبية المُحدَثة بالأنثراسايكلينات (Anthracyclines):

- **الأنثراسايكلينات (Anthracyclines)** هي مجموعة من المضادات الحيوية السامة للخلايا، تم استخلاصها بدايةً من بكتيريا الستربتومايسس (Streptomyces Bacterium)[13]. وهي أدوية فعالة جداً في علاج طيف واسع من الأورام الخبيثة الدموية والصلبة كسرطان الثدي، وتُشكل جزءاً هاماً في العديد من بروتوكولات العلاج[14]. ومع ذلك، لا تزال السمية القلبية أحد العوامل الرئيسية التي تحد من استخدامها أو زيادة جرعاتها. فبالرغم من التحسّن الحاصل في نتائج علاج السرطان فإنّ العلاج بالأنثراسايكلين يُعرِّض الناجين من السرطان إلى زيادة معدلات المراضة والوفيات من الأمراض القلبية الوعائية.
- **عوامل الخطر** الرئيسية للإصابة بقصور القلب نتيجة التعرض لهذه الأدوية هي: الجرعات التراكمية، العمر الأكبر من 70 عاماً، التعرُّض المسبَق أو المتزامن للعلاج الشعاعي، استخدام أدوية أخرى مُحدِثة لسمية قلبية (كالتراستوزوماب Trastuzumab أو السايكلوفوسفومايد Cyclophosphomide)، ووجود أمراض قلبية سابقة[15].
- **الآليات** التي تتسبب من خلالها الأنثراسايكلينات في إحداث سميّة قلبية يُرجَّح أن تكون **متعددة العوامل** [16]. ومن بين التأثيرات التي تُحدثها الأنثراسايكلينات: إطلاق الجذور الحرة، اختلال توازن الحديد في الخلايا، تغيرات في تركيز الكالسيوم داخل الخلايا، بالإضافة إلى الخلل في وظيفة الميتوكوندريا[17]، وغيرها ... وفيما يلي توضيح لبعض الآليات التي تم دراستها تفصيلاً:

- أثبتت العديد من الدراسات أن الشدة التأكسدية (Oxidative Stress) تُعد عاملاً رئيسياً في إحداث أذية خلوية وجزيئية (Cellular and Molecular Damage)، وذلك نتيجة للزيادة المفرطة في إنتاج **أنواع الأكسجين التفاعلية (Reactive Oxygen Species)** ، والتي غالباً ما تنتج عن تثبيط الإنزيمات المضادة للأكسدة و/أو نقص إنتاج مضادات الأكسدة[18]. وتؤدي هذه الزيادة في الـ ROS إلى خلل في تنظيم الدورة الخلوية، وتكسُّر أو انقطاع سلاسل الحمض النووي (DNA) ، مما قد يؤدي إلى موت الخلية[19].
  - إنّ مجموعة الكينون (Quinone) في الأنثراسايكلينات عرضة للتحوّل أحادي التكافؤ إلى جذر شبه كينون (Semiquinone radical) بواسطة عدد من إنزيمات الأكسدة الخلوية (Oxido–reductase)

(بشكل رئيسي عبر أنزيم NADH dehydrogenase في الخلية العضلية القلبية)[20]. عند وجود الأكسجين الجزيئي، يتأكسد شبه الكينون ذاتياً لإنتاج الأنثراسايكلين الأصل وأنيون فائق الأكسيد (Superoxide Anion)، وبدوره يُنتج بيروكسيد الهيدروجين (Hydrogen Peroxide) مما يسبّب أذية للعضلية القلبية[21].

- تزداد مستويات أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) أيضاً عبر وجود الحديد الحر داخل الخلية ، حيث تلعب معقدات الدوكسوروبيسين– الحديد دوراً في تشكيل الجذور الحرة وتنشيط دورة الحديد الجزيئي (ferrous–ferric) مما قد يسبّب أذية للأغشية بما فيها الغشاء الخلوي وأغشية النواة والشبكة الإندوبلازمية والميتوكوندريا[22,23].
- **الميتوكوندريا** هي الموقع الرئيسي لتراكم الأنثراسايكلين ومصدر هام لإنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS). ونظراً لوفرة الميتوكوندريا في الخلايا العضلية القلبية، فهي أكثر عرضة للسمية الخلوية للأنثراسايكلينات.

- تلعب **أنزيمات التوبوإيزوميراز (Top)** الخاصة بالحمض النووي (DNA) دوراً بارزاً في تعزيز السمية القلبية المُحدَثة بالدكسوروبيسين عبر تشكيل معقدات (Top2–doxorubicin–DNA).

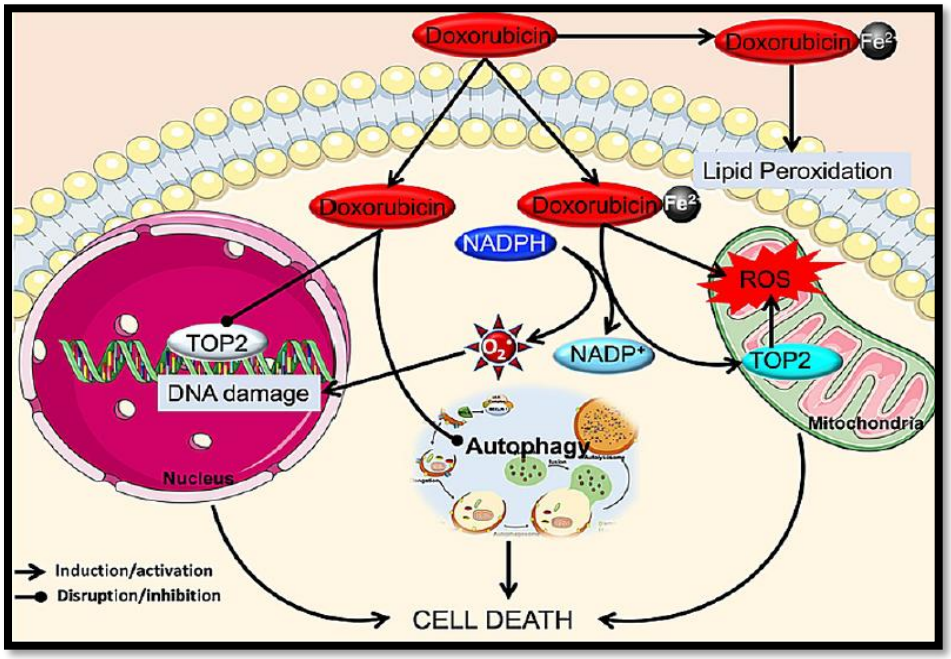
تُحدِث أنزيمات التوبوإيزوميراز (Top) تكسُّرات مؤقتة أحادية أو مزدوجة السلسلة لتنظيم التغيرات الطوبولوجية أثناء تضاعف DNA (Replication)، النسخ (Transcription)، إعادة التركيب (Recombination)، وإعادة تشكيل الكروماتين (Chromatin Remodelling)[24]. عند الإنسان، يُعبَّر عن Top2 على شكل إنزيمات Top2α وTop2β[25].

- يُعبَّر عن Top2α بشكل كبير في الخلايا الأكثر فعالية تكاثرية (الخبيثة وغير الخبيثة). بينما يكون Top2β أكثر وفرة في الخلايا الأقل فعالية تكاثرية كالخلايا العضلية القلبية.
- يرتبط الدوكسوروبيسين بالحمض النووي (DNA) وإنزيمات التوبوإيزوميراز (Top2)، مُشكِّلاً مُركَّباً ثلاثياً من (Top2–doxorubicin–DNA)، مما يُسبِّب تكسُّراً في الحمض النووي ثنائي السلسلة (double–stranded DNA). عند ارتباطه بـ **Top2α**، يُثبِّط المُركَّب تضاعف الـ DNA؛ ويُوقِف دورة الخلية في G1/G2 مما يؤدي إلى موت الخلايا المبرمج (Apoptosis)[26]، وهذا ما يحدث في الخلايا الخبيثة ذات الفعالية التكاثرية. أما عند ارتباطه بـ **Top2β**، يؤدي هذا الارتباط إلى تثبيط

Peroxisome proliferator–activated receptor (PPAR)، الذي يساهم في تنظيم الاستقلاب التأكسدي[27]. وهذا ما يحدث في خلايا العضلة القلبية مما يُؤدِّي إلى تفعيل طريق المثبّط الورمي P53، تفعيل الاستجابة الأدرينرجية بيتا، اختلال توازن شوارد الكالسيوم، خلل في وظيفة الميتوكوندريا، وزيادة الموت الخلوي المبرمج.

- ومؤخراً، تم توصيف عدة **آليات أخرى** تُساهم في إحداث الأنثراسايكلينات للسُمّية القلبية؛ ولا تزال هذه الآليات قيد الدراسة والبحث:
  - تُظهر الأنثراسايكلينات ألفةً عالية تجاه **الكاردوليبين (Cardiolipin)** ، وهو عامل مساعد لإنزيمات سلسلة نقل الإلكترون في الميتوكوندريا. ويمكن أن يُكوّن الدوكسوروبيسين معقّدًا مع الكاردوليبين (Cardiolipin–Doxorubicin)، ما يؤدي إلى أذية الغشاء الداخلي للميتوكوندريا وتثبيط عملية الفسفرة التأكسدية، مما يُفقد الكاردوليبين وظيفته الحيوية كعامل مساعد[28].
  - تُسهم الأنثراسايكلينات في تحلُّل بروتين **التايتن (Titin)** وإحداث خلل في بنية الوحدة العضلية الوظيفية Sarcomere لعضلة القلب (Sarcopenia)، وذلك من خلال فقدان واختلال في تنظيم اللُيَيفات العضلية، توسُّع الشبكة الإندوبلازمية العضلية، وحدوث وذمة في الميتوكوندريا، بالإضافة إلى تكون فجوات في السيتوبلازما[29].
  - تُسبّب الأنثراسايكلينات نقص مخزون **GATA binding protein 4**، وهو عامل نسخ منظِّم للموت الخلوي المبرمج ويسهم في الحفاظ على وظيفة الميتوكوندريا[30].
  - يمكن أن تدخل خلايا القلب في حالة من الشيخوخة المُحفَّزة بالإجهاد (**stress–induced senescence**) عند التعرّض للأنثراسايكلينات، وهي حالة تتميز بشكل رئيسي بتوقّف الدورة الخلوية، واختلال وظيفة العضيات الخلوية، وتحوّل إلى النمط الإفرازي المرتبط بالشيخوخةSenescence–associated secretory phenotype (SASP) الذي يُسهم في نقل حالة الشيخوخة إلى الخلايا المجاورة، ضمن عملية مستمرة تؤدي إلى تراكم الخلايا الهرمة، وما ينتج عنه من خلل في وظيفة الخلايا وإعادة تشكيل اللحمة خارج الخلوية (extracellular matrix remodeling)[31].

الشكل (2): يوضّح الآليات الأكثر شيوعاً في إحداث السمية المرتبطة بالدوكسوروبيسين:



السميّة القلبية المُحدَثة بالتراستوزوماب (Trastuzumab):

- **التراستوزوماب (Trastuzumab)** هو ضد أحادي النسيلة بشَري (humanized monoclonal antibody) موجَّه بشكل خاص ضد مستقبل عامل النمو البشروي الثاني Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2)، ويُستَخدم في علاج العديد من الحالات السرطانية، بما في ذلك سرطان الثدي إيجابي الـ HER2 في المراحل المساعدة Adjuvant (بعد الجراحة)، والمبدئية Neoadjuvant (قبل الجراحة)، والنقيليّة Metastatic[32,33]، بالإضافة إلى سرطان المعدة النقيلي. يُلاحظ زيادة في التعبير عن HER2 في نحو 20–25% من حالات سرطان الثدي، والتي ترتبط بنمو ورمي أكثر عدوانية وإنذار أسوأ.

- على الرغم من أن الفيزيولوجيا المرضية لسوء الوظيفة القلبية المرتبط باستخدام التراستوزوماب لم تتضح بشكل كامل بعد، فقد طُرحت **عدة آليات** محتملة لتفسير هذا التأثير:

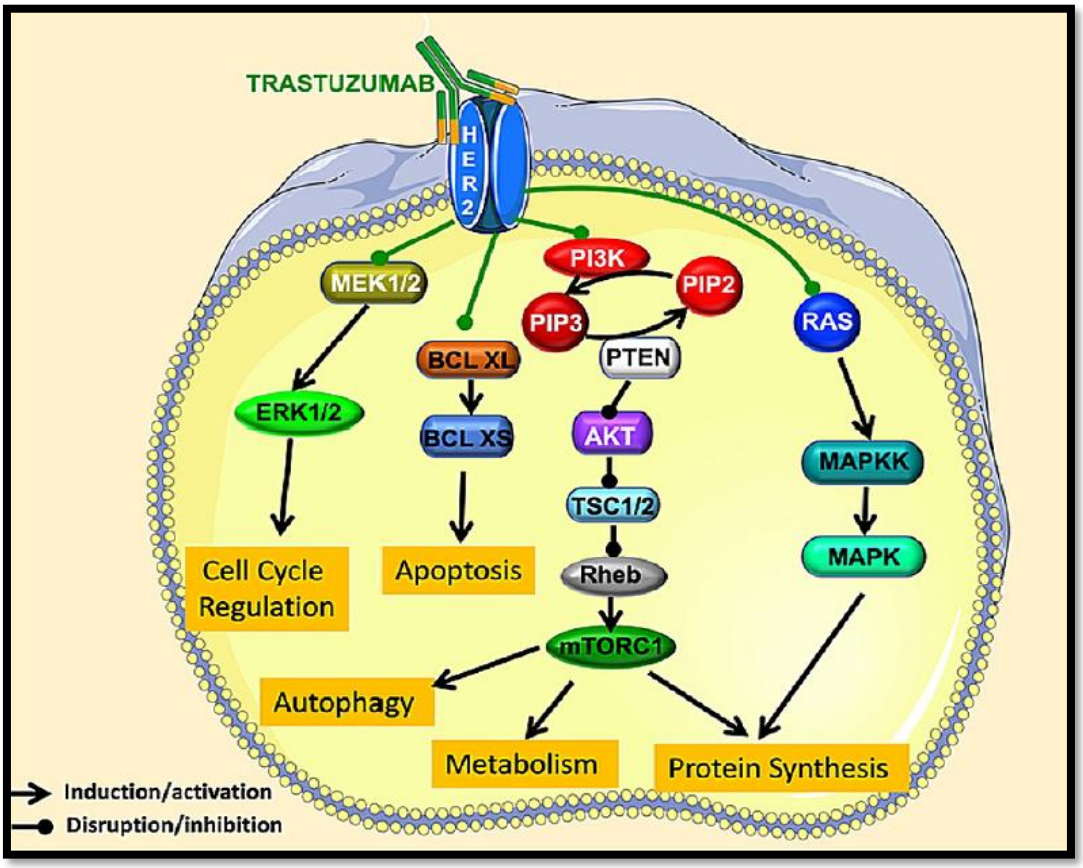
- يعمل التراستوزوماب (Trastuzumab) على تثبيط تكاثر الخلايا الورمية البشرية التي تُظهر زيادةً في التعبير عن مستقبل HER2 ، وهو مستقبل يُعبَّر عنه أيضاً في الخلايا القلبية، ويلعب دوراً أساسياً في تكاثر ونمو وبقاء الخلايا العضلية القلبية. وبناءً عليه، يُعد طريق الإشارة (داخل الخلوية) المرتبط بـ HER2عنصراً هاماً في تنظيم تطوّر القلب ووظائفه، كما أنه ضروري للحفاظ على سلامة العضلة القلبية والوقاية من تطوّر اعتلال العضلة القلبية[34].

إن غياب فعالية مستقبل الـ HER2 في الخلايا العضلية القلبية يمنع تفعيل الطرق الجزيئية المسؤولة عن البقاء الخلوي (survival)، مما يؤدي إلى تراكم أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) وتطور خلل في وظيفة عضلة القلب[35].

- يؤدي انخفاض فعالية مستقبل HER2 إلى إضعاف سبيل الإشارة الخاصة بـ MEK/ERK (الميتوجين المنشِّط لبروتين كيناز/ الكيناز المنظّم للإشارة خارج الخلوية)[36]، مما يؤدي إلى زيادة نفوذية مسامات الميتوكوندريا (mPTP) ، وبالتالي زيادة حساسية الخلايا العضلية القلبية لفرط الكالسيوم (Ca^{2+}) ، وإنتاج زائد لأنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) السامة للخلايا، بالإضافة إلى خلل في نفوذية الارتباطات الفجوية للخلايا. وتساهم هذه التغيرات مجتمعة في إحداث أذية خلوية تُفضي إلى الموت الخلوي المبرمج[37].
- يُظهر التراستوزوماب (Trastuzumab) تأثيراً مباشراً على التنظيم الجزيئي للبروتينات المرتبطة ببقاء الخلية، إذ يؤدي إلى تقليل التعبير عن البروتين المضاد للاستماتة BCL–XL، وزيادة التعبير عن البروتين المحفّز للاستماتة BCL–XS. هذه الآلية المزدوجة تؤدي إلى موت الخلايا القلبية المبرمج، مما يسهم في تطور السمية القلبية المرتبطة بهذا العلاج[38] .
- يُعدّ كل من الفوسفوينوزيتيد–3 كيناز (PI3K) Phosphoinositide 3–kinase والهدف الجزيئي للراباميسين (mTOR) من العناصر الأساسية في سبيل الإشارة الخاص بمستقبل HER2 . وقد ثبت دور السبيل PI3K/mTOR بشكلٍ واسع في تنظيم بنية ووظيفة القلب؛ وبالتالي، فإن اختلال تنظيم هذا السبيل نتيجة استخدام دواء التراستوزوماب يؤدي إلى حدوث سمّية قلبية[39] .

- في سياق الإصابة بالسرطان، يؤدي فرط التعبير عن مستقبل HER2 إلى زيادة تفعيل السبيل الخاص بـ Mitogen–Activated Protein Kinase (MAPK). ويلعب هذا السبيل دوراً في الآليات الإمراضية القلبية، بما في ذلك تضخم عضلة القلب (hypertrophy) وإعادة التشكيل (remodelling) بعد احتشاء العضلة القلبية. وبناءً على ذلك، يُعتقد أن السمية القلبية المُحدَثة بالتراستوزوماب قد تكون ناجمة عن تأثيره التثبيطي على سبيل MAPK[40].

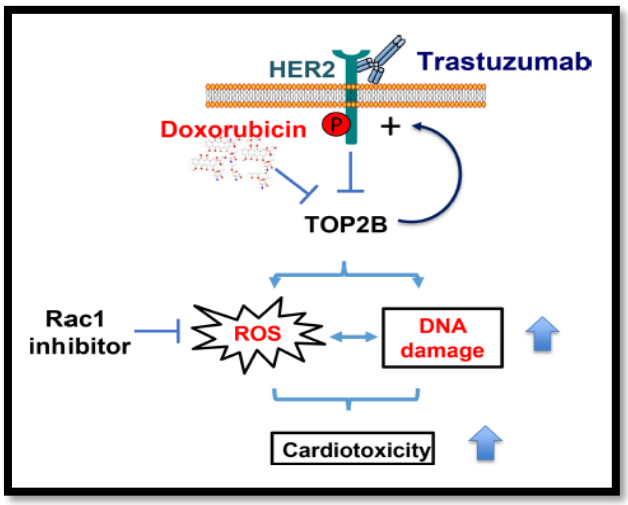
الشكل (3): يوضّح الآليات الأكثر شيوعاً في إحداث السمية المرتبطة بالتراستوزوماب:



السميّة القلبية المُحدَثة بمشاركة الأنثراسايكلينات (Anthracyclines) مع التراستوزوماب (Trastuzumab):

- على الرغم من اعتماد العلاج التشاركي بين التراستوزوماب والأنثراسايكلينات (مثل Doxorubicin)، كبروتوكول علاجي أساسي للمراحل المختلفة من سرطان الثدي، فإن الفهم الدقيق للآليات الجزيئية الكامنة وراء السمية القلبية المُحدَثة بهذا العلاج المشارَك لا يزال محدودًا وغير مكتمل.
- في حال عدم إعطاء التراستوزوماب، من المفتَرض أن يتم إصلاح الأذية الناجمة عن الأنثراسايكلين (من خلال ارتباطه بالأنزيم Top2β)، عبر آلية غير محددة حتى الآن، ومن المرجَّح أن تكون مرتبطة بالوظيفة الطبيعية لمستقبل HER2 في الخلايا العضلية القلبية[41].
- بحسب بعض الدراسات أدّى العلاج بالدوكسوروبيسين إلى زيادة التعبير عن مستقبل HER2 وتنشيط سبيل الإشارة الناتج عنه في الخلايا العضلية القلبية، مما قد يجعل هذه الخلايا تعتمد بشكل كبير على إشارات HER2 من أجل البقاء في حالات الشدة (Stressed Conditions)[42] . وهذا يؤدي إلى زيادة حساسية الخلايا للعلاج الموجّه ضد مستقبل HER2 (أي التراستوزوماب) وإعاقة التعافي من السمية القلبية المُسبَبة بالدوكسوروبيسين، وبالتالي إلى زيادة احتمال الأذية الخلوية في حال التعرض لكلا الدوائين.

الشكل (4): يُبيّن موقع أنزيم **Top2β** كهدف مشترك في إحداث السمية المرتبطة بالأنثراسايكلين والتراستوزوماب:



الفصل الثاني

تقنية تصوير الإجهاد وتطبيقاته

(Strain Imaging Technique and its Applications)

تمهيد:

- يُعدّ تقييم وظيفة البطين الأيسر مطلباً أساسياً في العديد من الحالات السريرية في مجال أمراض القلب، وتُستخدم لهذا الغرض تقنيات عديدة كالإيكو القلبي الذي يُعتبر التقنية الأكثر استخداماً لتقييم وظيفة البطين الأيسر نظراً لتوافره الواسع وتكلفته المنخفضة نسبياً وإمكانية استخدامه بجانب سرير المريض. كما يتم تقييم الوظيفة من خلال العديد من القياسات، إلا أنَّ **الكسر القذفي Ejection Fraction (EF)** هو أكثر قياس مُعترَف به، ولكن المشكلة تكمن في أنَّ تقييم الكسر القذفي بواسطة الإيكو القلبي يخضع لعدد من المحدِّدات سواءً تقنية أم فيزيولوجية كالتسرع القلبي، ضخامة البطين الأيسر، سوء وظيفة البطين الأيسر الشديدة، وغيرها[43] ...

تصوير الإجهاد (Strain Imaging):

- هي تقنية تصوير طبي متقدمة تُستَخدم لتقييم وظيفة العضلة القلبية؛ وتحديداً قدرتها على الانقباض والاسترخاء، وتعتمد هذه التقنية على قياس التغير في طول ألياف عضلة القلب (Strain) ومُعدَّل هذا التغير (Strain rate) أثناء الدورة القلبية (الانقباض/ الانكماش والانبساط/ التمدد)، أي تقيس التغير في شكل عضلة القلب و "مدى تشوه" (Deformation) عضلة القلب أثناء عملها[44].

- يستخدم تصوير الإجهاد تقنيات تتبُّع (Tracking) دقيقة لتحليل صور الإيكو القلبي: وتقوم هذه التقنيات بتتبع حركة "نقاط" مُحدَّدة داخل عضلة القلب خلال دورة عمل القلب، ومن خلال تحليل حركة هذه النقاط يمكن حساب التغير في طول ألياف عضلة القلب (والذي يُسمَّى الإجهاد Strain) ومُعدَّل هذا التغير (مُعدَّل الإجهاد Strain rate) ، وتكشف هذه التقنية الآتي[44]:

- **الوظيفة الانقباضية (Systolic Function):** حيث يقيس الإجهاد (Strain) مدى قصر ألياف العضلة القلبية أثناء الانقباض (مؤشر على قوة الانقباض).
- **الوظيفة الانبساطية (Diastolic Function):** حيث يقيس مُعدَّل الإجهاد (Strain rate) سرعة استرخاء ألياف عضلة القلب بعد الانقباض (مؤشر على مرونة العضلة القلبية).
- **الكشف المبكر عن الأمراض القلبية:** حيث يمكن لتصوير الإجهاد (Strain imaging) الكشف عن أدق وأقل سوء وظيفة في العضلة القلبية حتى قبل ظهور الأعراض السريرية؛ وهذا يسمح بالكشف المبكر عن أمراض مثل: اعتلالات العضلة القلبية والداء الوعائي الإكليلي.

- تُعتَبر تقنية الإجهاد **أكثر دقة** من الطرق التقليدية لتقييم وظيفة القلب وهي طريقة غير باضعة (لا تتطلب أي تدخل جراحي)، ومتوفرة (يمكن إجراؤها باستخدام أجهزة إيكو القلب المتوفرة في المستشفيات).

فيزياء وتعريف الإجهاد (Physics and Definition of Strain):

- يعدّ الإجهاد Strain (التمدد والانكماش) خاصية أساسية للمادة (العضلة)، ويمثّل "**تشوّه**" شكل العضلة استجابةً لقوة مُطبَّقة، وقد تكون هذه القوة خارجية على القلب، ولكن غالباً ما تكون هذه القوة **داخلية** من القلب تعتمد على تقلّص عضلة القلب في كل ضربة قلبية، وبما أنَّ عضلة القلب غير قابلة للانضغاط فإنَّ وجود قِصَرْ shortening في اتجاه يدل على ثخانة في المستوى العمودي، ويُعرَّف **إجهاد لاغرانج (Lagrangian strain (ε))** بأنَّه الفرق بين طول عضلة القلب القاعدي L_0 (عادةً نهاية الانبساط) وطول عضلة القلب في نهاية فترة زمنية L (عادةً نهاية الانقباض) مقسوماً على L_0، وهذا ما يتوافق أيضاً مع الإجهاد المقاس عبر التصوير بالتتبّع (Speckle Tracking)[44] :

$$^{\varepsilon}Lagrange = \frac{L - L_0}{L_0}$$

- وإذا تم حساب الإجهاد بمقارنة التغير اللحظي في الطول أثناء التمدد والانكماش في العضلة القلبية خلال فترة زمنية صغيرة جداً "dt" عندها يُسمى هذا الإجهاد " **بالإجهاد الطبيعي Natural Strain** "، وهو يتوافق مع إجهاد سرعة النسيج (بحيث لا يُستَخدم طول الجزء الأولي في المعادَلة)[45] :

$$\epsilon_N(t) = \int_{t_0}^{t} \frac{L(t+dt) - L(t)}{L(t)}$$

وفي هذه الحالة يُمثِّل " إجمالي الإجهاد " مجموع كل الإجهادات متناهية الصغر بين t_0 وt، فإذا كانت قيم الإجهاد صغيرة فإنَّ إجهاد لاغرانج يساوي تقريباً الإجهاد الطبيعي.

- تستخدم غالبية تقنيات التصوير المستخدمة حالياً (الإيكو القلبي بتتبّع البقع Speckle Tracking Echocardiography (STE)، والرنين المغناطيسي القلبي CMRI، والتصوير النووي Nuclear Imaging) إجهاد لاغرانج.
- الإجهاد هو قياس (قيمة) بلا أبعاد (Dimensionless paramete): يُعبَّر عنه **بنسبة مئوية**. وعند تطبيقه على التقاصر الطولي أو المحيطي أثناء الانقباض، تكون القيم الناتجة سالبة (لأنَّ L أقصر من L_0)، وعلى العكس من ذلك يُشار إلى سماكة شعاعية للثخانة (Radial thickening) بقيمة موجبة.
- **الإجهاد الطولي الإجمالي Global Longitudinal Strain (GLS)** (الأكثر استخداماً): وهو قياس لمقدار التمدد والانكماش (التشوه) في كامل البطين، وبعبارة أوضح، هو محصلة قياس الإجهاد في كامل قطع (segments) العضلة القلبية[44] .

فيزيولوجيا الإجهاد (Physiology of Strain)[44] :

- إنَّ الأبعاد الثلاثة لحساب الإجهاد في البطين الأيسر LV والبطين الأيمن RV هي:

- **البعد الطولي (Longitudinal dimension)** (الأكثر موثوقية واستخداماً): يتم الحصول عليه من المقاطع القمية (Apical views).
- **البعد المحيطي (Circumferential dimension)** (يتم استخدامه للتنبؤ بإعادة تشكّل remodeling البطين الأيسر): يتم الحصول عليه من مقطع المحور القصير (Short axis view).
- **البعد الشعاعي (Radial dimension)** (عبر سماكة العضلة القلبية) (الأقل موثوقية): يتم الحصول عليه من مقطع المحور القصير (Short axis view).

طرق قياس الإجهاد في الإيكو القلبي (Echocardiographic Strain Methodologies)[44] :

I. تصوير سرعة النسيج بالدوبلر (Tissue Velocity Imaging):

إنَّ التطبيق الأولي للإجهاد في الإيكو القلبي كان باستخدام تصوير سرعة النسيج في تسعينيات القرن الماضي، حيث قامت آلية تصوير سرعة النسيج على قياس فرق السرعة ما بين التمدد والانكماش على طول المنطقة المُقَاسَة، وتتميز هذه الطريقة بدقة عالية في الفترة الزمنية المُقَاسة؛ وبالتالي تقييم أكثر دقة لمُعدَّل الإجهاد. من مساوئها يكمن هو كون الدوبلر يعمل بإتجاه واحد، لذا فإنَّ وجود أي انحراف في محاذاة جدار القلب عن محاذاة حزمة الأمواج فوق الصوتية للدوبلر يمكن أن يعطي قيمة أقل من القيمة الواجب الحصول عليها.

II. تتبّع البقع ثنائي الأبعاد (Two Dimensional Speckle Tracking Echocardiography):

تتميز عضلة القلب "بنسيج" مُكوّن من بقع أو نقط (speckles)، ومع حركة العضلة فإنَّه من الممكن تتبُّع البقع (أو النقط) من إطار (frame) إلى إطار آخر، وبالتالي تقييم التغيّر في القياسات ما بين التمدد والانكماش (التشوه أو تغيّر Deformation) في شكل عضلة القلب بالنسبة للقياسات المعيارية الطبيعية، وتعتمد الفرضية الفيزيائية لهذه الطريقة في أنَّ البقع لا تتحرك خارج المستوى (ثنائي الأبعاد) ولكن عندما تلتوي (twist) عضلة القلب أثناء الانقباض فإنَّ البقع تتحرك خارج المستوى ثنائي الأبعاد وهذا يعني أنَّ القياسات في نهاية الانقباض والانبساط أقل دقة من القياسات في بداية الانقباض، وتتم أخذ كل القياسات في التصوير ثنائي الأبعاد بمُعدَّل 50–90 إطاراً في الثانية (frame rate)، **وهي تُعَدُّ الوسيلة الأكثر جدوى ودقة لإجراء تصوير الإجهاد (Strain).**

III. تتبّع البقع ثلاثي الأبعاد (Three Dimensional Speckle Tracking Echocardiography):

تتميز التقنية ثلاثية الأبعاد بالقدرة على تتبع البقع خارج المستوى، وبالتالي تكون أكثر دقة، خاصةً في نهاية الانقباض والانبساط، ومع ذلك فإنَّ الدقة في قياس الفترة الزمنية للتصوير ثلاثي الأبعاد أقل من التصوير ثنائي الأبعاد؛ حيث يتمَّ أخذ القياسات في التصوير ثلاثي الأبعاد بمُعدَّل 20 إطاراً في الثانية.

الحصول على الصورة (Image Acquisition):

- عند إجراء قياس الإجهاد ثنائي الأبعاد، من المُفضَّل محاولة الحصول على صور عالية الجودة مع تحديد واضح لشغاف القلب الداخلي بمُعدَّل 50–90 إطاراً في الثانية. الإجهاد المحيطي (Circumferential Strain) يتم إجراؤه في مقطع المحور القصير، إلا أنَّ معظم حالات قياس الإجهاد (المُستَخدمة في الحالات السريرية) تتم باستخدام الإجهاد الطولي الإجمالي (GLS) والذي يُجرى في ثلاثة مقاطع مختلفة

(المقاطع القميّة الطولانية رباعي وثلاثي وثنائي الحجرات Four, Three, and Two Apical Long-Axis Views)[46] .

- يتم اختيار والحصول على الصور المناسبة لقياس الإجهاد الطولاني الإجمالي عبر القواعد التالية[47,48] :
  - **عمق (Depth)** مناسب يشمل حلقة الصمام التاجي أثناء الانبساط، مع تصوير واضح لنقطة اتصال وُرَيْقات الصمام بحلقة الصمام.
  - **عرض قطاع (Sector Width)** مناسب يشمل: قمة القلب بالكامل أثناء الانبساط، جزء من البطين الأيمن لضمان تصوير الحاجز بالكامل، وحدود التامور للجدران الأمامية والجانبية.
  - زيادة **الكسب (gain)** قليلاً تُساعد على فحص التتبّع لشغاف القلب.
  - **حدود شغافية (Endocardial Borders) واضحة:** يجب أن يكون هنالك تحديد واضح للحدود الشغافية (كما هو الحال عند حساب حجوم البطين الأيسر وكسر القذف).
  - **تجنّب التقاصر (Foreshortening):** أي ضمان محاذاة شعاع الموجات فوق الصوتية بشكلٍ صحيح مع هيكل القلب المُرَاد تصويره للحصول على قياسات دقيقة وصورة حقيقية لحجم وشكل الهيكل، ويتطلب ضبط زاوية المسبار(probe) و اختيار المستوى (plane) المناسب للتصوير.
  - **تخطيط كهربائية قلب (ECG) جيد الجودة** هو أمر بالغ الأهمية لأنَّ موجات QRS وT غالباً ما تُستَخدم لتحديد بداية ونهاية الانقباض.
- يعتمد قياس الإجهاد الطولي الإجمالي (GLS) على القدرة على تتبّع عضلة القلب بدقة (بحسب القواعد السابقة)؛ وهذا يعني أنَّه ليس ممكناً قياسه بدقة في جميع الحالات، ومع ذلك فإنَّ قياس GLS ممكن عند 90% من المرضى، وتتأثر القيم بوجود البدانة وبعض الأمراض الصدرية[44] .

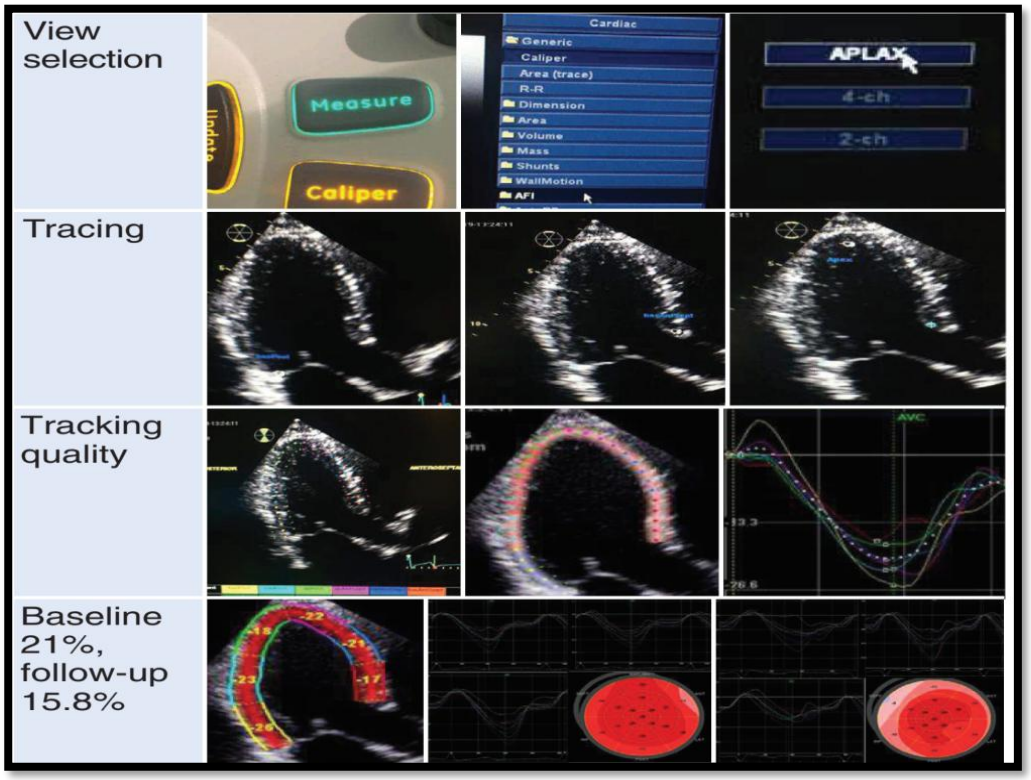
معالجة الصورة (Image Processing)[44]:

- تتم معالجة الصورة بثلاث خطوات:

1. **الخطوة الأولى: تتبُّع عضلة القلب** (حيث سيُحدِّد البرنامج تلقائياً نقاطاً مرجعية عند الحلقة التاجية وقمة القلب).
2. **الخطوة الثانية: تحديد المنطقة الواجب دارستها** (يجب الحذر من تضمين التامور ضمن المنطقة الواجب دراستها وهذا يجعل المنطقة الواجب دراستها واسعة جداً " احتمال خطأ في القياس أكبر "؛ وبالتالي التقليل من تقدير قياس التمدد والانكماش).
3. **الخطوة الثالثة: التعرف على بداية الانقباض** (الطور الصاعد لموجة R في تخطيط كهربائية القلب وانفتاح الصمام الأبهري في المقطع القمي بالمحور الطويل).

الشكل (5): يوضّح خطوات لقياس الإجهاد الطولاني الإجمالي GLS باستخدام تصوير الوظائف التلقائي Automated Function Imaging (AFI) في أجهزة شركة GE)[49] :

- **اختيار المقاطع القمية:** المحور الطويل القمي هو المقطع الأول لـ AFI: انتقل إلى قائمة "القياس" لاختيار AFI وابدأ بمقطع APLAX، وهذا يمكن من التأكد من توافق نهاية الانقباض مع إغلاق الصمام الأبهري.
- **التتبع Tracing:** يحدث التتبع باستخدام AFI تلقائياً في نهاية الانقباض، على الرغم من أن وضع العلامات اليدوية للمعالم المرجعية (حلقتان وقمة) قد يكون ضرورياً مع الصور الصعبة تقنياً. يجب عمل هذه النقاط على أساس الحدود الشغافية بدلاً من عضلة القلب أو التامور، ويعتمد التعريف التلقائي لنهاية الانقباض على المدة المتوقعة ما بين بداية موجة QRS أو نهاية موجة T.
- **جودة التتبع Tracking quality:** وهي أهم خطوة في تحليل الإجهاد، يجب تقييم التراكب ما بين اكتشاف البرنامج للحدود الشغافية وما بين الحدود الفعلية بصرياً (تعتمد البرامج على القياسات الإحصائية العالمية المتعلقة باكتشاف الحواف داخل الأجواف، ولكن لا بديل عن التقييم البصري) فإذا لزم الأمر يجب تعديل وضبط الحدود وضبط عرض المنطقة الواجب فحصها، وقد يشمل العرض الأوسع للمقطع التامور مما يؤدي إلى التقليل من تقدير القيمة الحقيقية لـ GLS، وغالباً ما تُستخدم ملفات profiles تعريف الإجهاد للتحقق من جودة التتبع، ففي البطين الذي يبدو طبيعياً يجب أن تكون ملفات تعريف الإجهاد متشابهة تقريباً في التوقيت والشكل والحجم ،كما أنَّه يجب التأكد من عدم وجود اختلاف ما بين قيم تتبع قطع القلب الرئيسية المُقَاسة عن القيم في ملفات تعريف الإجهاد لتتبع قطع القلب الرئيسية.
- **الدمج Integration:** يعطي AFI ذروة إجهاد الانقباض في شاشة بارامترية (رقمية متدرجة) parametric display (عين الثور bull's eye) (هذا ممكن فقط إذا كانت جميع المقاطع الثلاثة لها نفس طول الدورة القلبية).



العرض (Display):

- بعد معالجة بيانات التصوير، يتم عرضها للتفسير إما: كقياس كمي، أو أشكال موجية، أو أرقام على الشاشة، وأهم قيم الحجم هي[44]:

- **إجهاد الذروة (الأقصى) (Peak maximal strain)** (الأكثر استخداماً): هذه هي القيمة القصوى خلال دورة القلب، ويتم حسابه بمتوسط جميع أجزاء (قطع– segments) البطين الأيسر، **وهو نفسه الإجهاد الطولي الإجمالي GLS**.

- **إجهاد الذروة الانقباضي (Peak systolic strain)**: ,هي القيمة القصوى للإجهاد خلال الانقباض.

- **الإجهاد الانقباضي النهائي (End–systolic strain)**: هنا يجب تحديد الانقباض (انغلاق الصمام الأبهري)، ويرتبط بعلاقة أقوى بحجم الضربة والكسر القذفي من علاقته بتقلص العضلة القلبية.

- **الإجهاد ما بعد الانقباض (Postsystolic strain)**: هو عبارة عن التغير في الانكماش (التقاصر– shortening) الذي يحدث بعد نهاية القذف البطيني (يُعَّبر عنه أيضاً بـ مشعر يُسمَّى مشعر ما بعد الانقباض Postsystolic Index (PSI) ، أو النسبة ما بين الإجهاد ما بعد الانقباض والإجهاد الكلي)، وقد يكون علامة على وجود نقص تروية قلبية.

- **مُعدَّل الإجهاد الانقباضي (Systolic strain rate):** يرتبط بمشعرات انقباض عضلة القلب (Indices of Myocardial Contractility) مثل dP/dt (والتي تعكس تغير الضغط في تجويف البطين أثناء فترة الانقباض متساوي الحجم Isovolemic contraction period).

- **مُعدَّل الإجهاد الانبساطي (Diastolic strain rate)** : يعكس فعالية ومدة الانبساط والتي تمر بمرحلتين: مرحلة الملء المنفعل السلبي (passive filling) ومرحلة الملء الفعَّال (active filling).

- **موجات سرعة الانقباض والاسترخاء متساوي الحجوم (Isovolumic contraction and relaxation velocity waves):** قد تنقلب هذه الموجات من سالبة إلى موجبة في حال نقص التروية.

بعض محددات تصوير الإجهاد:

- **تشير التوصيات الحالية إلى اعتبار القيمة الحدّية السوية للإجهاد الطولي الإجمالي (GLS) هي (−20% ± 2%). تتأثر قيمة الـ GLS بشكل رئيسي بمعدّل ضربات القلب (Heart Rate) ومقدار الحمل البعدي (Afterload)، وعلى الرغم من أنَّ وجود قيمة " GLS > −18% " تُعبِّر عن حالة طبيعية؛ ولكن هنالك " منطقة رمادية " من الإجهاد الطبيعي (−16 وحتى −18%) بسبب تأثير الحمل البعدي (Afterload) على GLS[44]. بالإضافة إلى وجود علاقة ما بين قيم الـ GLS والعمر[50] والجنس[51].**

الفصل الثالث

دور الإجهاد في الأمراض السرطانية

(Strain Role in Cancerous Diseases)

تمهيد

- في الممارسة السريرية، يُقاس **الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF)** كمؤشر على وظيفة القلب. ومع ذلك، يُعدّ الـ LVEF مؤشراً بدائياً بسيطاً لتقييم وظيفة العضلة القلبية، إذ توجد آليات معاوِضة تعمل على الحفاظ عليه حتى في ظل نقص قدرة العضلة القلبية على التقلّص السوي. وعادةً لا يظهر النقص في الـ LVEF إلا في **المراحل المتأخرة من الإمراضيات المزمنة للقلب**، مشيراً إلى فقدان كبير في الوظيفة يتجاوز القدرة التعويضية لعضلة القلب. ويتبع ذلك أذية تدريجية وغير قابلة للعكس في عضلة القلب، وتوسع في أبعاد البطين الأيسر، ما يؤدي إلى نتائج سريرية سيئة[52].

- تُستخدم تقنية تصوير **الإجهاد باستخدام التتبّع البقعي (Speckle Tracking Strain Imaging)** في الممارسة السريرية عبر قياس **الإجهاد الطولي الإجمالي (GLS)** بهدف **الكشف المبكر** عن التغيّرات في الوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية قبل حدوث نقص في الـ LVEF. وقد اتفقت الجمعية الأمريكية للتصوير الصدوي القلبي (The American Society of Echocardiography) والجمعية الأوروبية للتصوير القلبي الوعائي (The European Association of Cardiovascular Imaging) على أن التغيّرات في التشوّه (Deformation) تسبق حدوث سوء وظيفة البطين الأيسر (LV Dysfunction) [7].

- **يقيس الإجهاد الطولي (LS) الوظيفة الانقباضية للألياف القلبية تحت الشغافية** (الألياف الأكثر حساسية لنقص التروية/ الإقفار). وباستخدام تقنية الإجهاد بالتتبّع البقعي ثنائية الأبعاد (2D STE) في دراسةٍ [53] على مرضى يعانون من قصور قلب، تبيّن أن وظيفة الألياف الطولية (Longitudinal Fibers) تتدهور تدريجياً مع ازدياد شدة الأعراض السريرية، في حين تبقى قيم الإجهاد الشعاعي

والمحيطي (Radial and Circumferential Strain) سويةً في المراحل المبكرة من قصور القلب. وهذا يقترح أنّ القلوصية الشعاعية والمحيطية للألياف العضلية قد تسهم في التعويض عن سوء وظيفة الألياف الطولية الباكر، مما يساعد في الحفاظ على الوظيفة الكلية الطبيعية للبطين الأيسر في المراحل الأولى.

دور الإجهاد الطولي الإجمالي كمشعر باكر للكشف عن السميّة القلبية:

- يُعدّ الإجهاد الطولي الإجمالي للعضلة القلبية أثناء الانقباض (GLS) **مؤشراً دقيقاً للتنبؤ** بانخفاض لاحق في الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) . ولذلك، **يُوصى باستخدام الإجهاد الطولي الإجمالي (GLS) ضمن بروتوكولات المتابعة القلبية أثناء العلاجات المضادة للسرطان ذات السُمّية القلبية المحتملة (مثل الأنثراسايكلينات والتراستوزوماب)**، نظراً لدقته في الكشف المبكر عن تراجع وظيفة البطين الأيسر[54,55].

- حدّدت الجمعية الأمريكية للتصوير الصدوي القلبي والرابطة الأوروبية للتصوير القلبي الوعائي أنّ **الانخفاض > (15%) في الـ GLS** ، مباشرة بعد أو أثناء العلاج بالأنثراسايكلين **هو المؤشر الأكثر فائدة للتنبؤ بالسميّة القلبيّة**، في حين أن الانخفاض < (8%) يستبعد التشخيص، وبين هاتين القيمتين يُعتَبر منطقة رمادية (Gray zone)[7]. ومع ذلك، لا يزال كلّ من استخدام الإجهاد الطولي الإجمالي (GLS) والحدّ الفاصل (العتبة أو القيمة المطلقة) منه لتشخيص السُمية القلبية؛ غير معتمَدين ضمن معايير موحَدة حتى الآن.

- يُعدّ الكشف المبكر عن سوء الوظيفة القلبية تحت السريري عاملاً حاسماً في اتخاذ القرارات العلاجية المرتبطة بالأدوية المضادة السرطان، بما في ذلك إمكانية الاستمرار في العلاج أو تعديله أو إيقافه، وقد ثبت أن هذا يُسهم في تحسين النتائج القلبية[56]. وكذلك إمكانية البدء بالأدوية الحامية للقلب (Cardioprotective Drugs) كـ حاصرات بيتا والـ ACEIs، مما يُحسّن الإنذار عند المرضى[57].

الجزء الثاني

القسم العملي

الفصل الأول

أهمية البحث وأهدافه

خلفية البحث:

- أحدث التطوّر في المعالجة الكيميائية للسرطان تحسناً ملحوظاً في معدل البقيا عند المرضى[1]، وأدى الانتشار الكبير لهذه المعالجة إلى كشف التأثيرات الجانبية لاسيما السميّة القلبية المُحدَثة بالأدوية الكيميائية التي تُستخدَم في علاج سرطان الثدي مثل الأنثراسايكلين Anthracycline والتراستوزوماب Trastuzumab [2].

- قد تسبب زمرة الأنثراسايكلين Anthracycline سمية قلبية بإحداث نقص بالوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر بالاعتماد على الجرعة ويترافق هذا التأثير مع إنذار سيء[3]، كما تبيّن حدوث سوء وظيفة قلبية عند (3–5%) من المرضى المعالجين بدواء التراستوزوماب Trastuzumab [3,4].

- نشرت الجمعية الأوروبية لأمراض القلب في عام 2016 توصية **بتشخيص السميّة القلبيّة في حال وجود انخفاض في الكسر القذفي EF < (10%) للقيم الأقل من الطبيعي (53%)** [5].

- يعدّ التعقّب البقعي بالصدى القلبي Speckle Tracking Echocardiography (STE) تقنية فوق صوتية بسيطة ومتوافرة ودقيقة، ويمكن إجراؤها بسهولة خلال التصوير الصدوي القلبي المعياري، وتقدّم تحليلاً كمياً لشكل البطين الأيسر في ثلاثة مقاطع متعامدة وانعصار (التواء) البطين الأيسر، وبين مكونات تشكّل جدار البطين الأيسر المختلفة يعدّ الإجهاد الطولي الإجمالي Global Longitudinal (GLS) Strain مؤشراً للضرر القلبي تحت السريري بشكل أبكر من الكسر القذفي EF للبطين الأيسر[6].

- اتفقت الجمعية الأمريكية للتصوير الصدوي القلبي والرابطة الأوروبية للتصوير القلبي الوعائي على أنّ تغيرات الشكل تسبق سوء وظيفة البطين، **واعتُبر الانخفاض > (15%) في GLS مباشرة بعد أو أثناء العلاج بالأنثراسايكلين هو المؤشر الأكثر فائدة للتنبؤ بالسميّة القلبيّة**، في حين أن الانخفاض < (8%) يستبعد التشخيص، وبين هاتين القيمتين يُعتَبر منطقة رمادية (Gray zone) [7]. ومع ذلك، لا يزال كلّ من استخدام الإجهاد الطولي الإجمالي (GLS) والحدّ الفاصل (العتبة أو القيمة المطلقة) منه لتشخيص السُمية القلبية؛ غير معتمَدين ضمن معايير موحَدة حتى الآن.

أهداف البحث:

- **يهدف هذا البحث إلى:**

- **الكشف المبكر عن السمية عبر تقنية الإجهاد الطولي الإجمالي Global Longitudinal Strain (GLS)** المُجرى بالصدى القلبي، مما يمكن من البدء الباكر بالأدوية المضادة الحامية للقلب أو إيقاف الدواء المتهم بإحداث الأذية بهدف تقليل معدل المراضة (تطور قصور القلب) و معدل الوفيات القلبية.
- **تقدير نسبة حدوث السمية القلبية** عند مرضى سرطان الثدي المعالَجات بأحد الأنثراسايكلينات و/أو التراستوزوماب.
- **تأثير وجود عوامل الخطر القلبية** (التدخين، ارتفاع الضغط الشرياني، السكري، داء الشرايين الإكليلية) على حدوث السمية.

الفصل الثاني

تصميم البحث – المواد والطرائق

نمط وعينة الدراسة:

- تم إجراء **دراسة حشدية (Cohort study)**، لمرضى سرطان الثدي المُقَرّر علاجهنَّ بأحد الأنثراسايكلينات Anthracycline و/ أو التراستوزوماب (Herceptin) Trastuzumab المراجِعات إلى مشفى البيروني الجامعي في دمشق، واللواتي **تنطبق عليهنّ المعايير التالية**:

- **معايير الاشتمال:**

• المريضة مُشخَّص لها سرطان ثدي ومقرَّر لها العلاج بأحد الأنثراسايكلينات و /أو التراستوزوماب.

• الكسر القذفي للبطين الأيسر ≤ 50%.

- **معايير الاستبعاد:**

• الكسر القذفي للبطين الأيسر < 50%.

• العمر < 18 سنة (نظراً لندرة حدوث سرطان الثدي عند هذه الفئة العمرية).

• مرضى الرجفان الأذيني أو نظم قلبي غير جيبي.

• داء صمامي (أبهري أو تاجي) متوسط أو شديد.

• قصة علاج شعاعي.

• سوء الصدوية التي تعيق إجراء الصدى القلبي وحساب الإجهاد الطولي الإجمالي Global (GLS) Longitudinal Strain.

طريقة إجراء الدراسة (Study Protocol):

- بدايةً، تم اختيار 57 مريضة (حجم العينة المُفتَرض) من المرضى المراجِعات إلى عيادة أورام الثدي في مشفى البيروني الجامعي، وذلك بناءً على معايير الاشتمال والاستبعاد؛ قبل البدء بالعلاج المُقرَّر بأحد أدوية الأنثراسايكلينات Anthracycline و/ أو التراستوزوماب (Herceptin) Trastuzumab.
- تم أخذ قصة سريرية بما فيها الهوية الشخصية للمريضة (الاسم، العمر) والسوابق الشخصية والمرضية (التدخين، ارتفاع الضغط الشرياني، الداء السكري، داء الشرايين الإكليلية) ، بالإضافة إلى أخذ العلامات الحيوية للمرضى وإجراء فحص سريري عام وفحص قلبي بالخاصة.
- أُجريَ الصدى القلبي عبر جدار الصدر (TTE) بالاعتماد على معايير الجمعية الأميركية للصدى القلبي (American Society of Echocardiography) وقياس كل من الكسر القذفي Ejection Fraction (EF) (عبر Modified Simpson’s rule) والإجهاد الطولي الإجمالي Global (GLS) Longitudinal Strain للبطين الأيسر قبل البدء بالعلاج الكيميائي (خلال 8 أيام قبل البدء بالعلاج) (T0)، ومن ثمّ إعادة إجراء الصدى القلبي والقياسات السابقة الذكر عند نفس المرضى بعد ثلاثة أشهر (T1) وبعد ستة أشهر (T2) من البدء بالعلاج.
  - تم إجراء الصدى القلبي للمريضة من قِبل الطبيب ذاتِه خلال مراحل البحث دون علمه بالعلاج الموصوف للمرضى، وذلك تجنباً للانحياز.
- **تم تقسيم المرضى حسب العلاج الموصوف إلى مجموعتين:**
  - المرضى المعالَجات بالأنثراسايكلين Anthracycline (أي الدوكسوروبيسين) فقط.
  - المرضى المعالَجات بالأنثراسايكلين Anthracycline والتراستوزوماب Trastuzumab.

لم تُعالَج أي مريضة من المرضى خلال مدة البحث بدواء التراستوزوماب فقط؛ بسبب ندرة استخدام بروتوكول علاجي متضمِّن على التراستوزوماب بدون الأنثراسايكلين.

- تم إعطاء جميع المرضى المشاركات دواء **الدوكسوروبيسين (Doxorubicin)** (الدواء المتوفر في المشفى من زمرة الأنثراسايكلينات) ضمن البروتوكول العلاجي، وذلك **بجرعة $60mg/m^2$** (تراوحت الجرعة بين 244mg و 480mg؛ حسب مساحة الجسم) **خلال 4 مراحل (cycles)** بفارق زمني 21 يوم بين كل مرحلتين، وبالتالي تم إجراء الإيكو الثاني (T1) بعد حوالي شهر من انتهاء العلاج بالدوكسوروبيسين (أي بعد 3 أشهر من بدء العلاج).

- تم البدء بدواء **التراستوزوماب (Trastuzumab)** عند بعض المرضى (المرضى إيجابيي مستقبل HER2) بعد الانتهاء من إعطاء الدوكسوروبيسين وقبل 10 إلى 14 يوم من إجراء الإيكو الثاني (T1)، واستمر إعطاءه بجرعة صيانة **$6mg/m^2$** لمدة سنة منذ البدء بالعلاج به.

- عند إجراء التصوير الصدوي القلبي:
  - تم الحصول على صور عالية الجودة مع تحديد واضح لشغاف القلب الداخلي بعمق وعرض صورة مناسب، وذلك بمُعدَّل (frame rate) 50–90 إطاراً في الثانية.
  - تم الحصول على قياسات الإجهاد الطولي الإجمالي (GLS) باستخدام تقنية Automated Functional Imaging (AFI) في ثلاثة مقاطع مختلفة (المقاطع القميّة الطولانية رباعي وثلاثي وثنائي الحجرات Four, Three, and Two Apical Long-Axis Views)، وذلك لضمان تصوير جميع المقاطع القلبية؛ كذلك تم تحديد توقيت انفتاح وانغلاق الصمام الأبهري بدقة.

- تم تسجيل البيانات من قِبل الأطباء المشاركين في البحث وفق استمارة خاصة بالبحث.

- تم جمع البيانات وإدخالها باستخدام برنامج Excel ، ومن ثم إجراء الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج SPSS واستخلاص النتائج.

- في هذا البحث تم أخذ موافقة المرضى على المشاركة في البحث بعد شرح كافي لهنَّ عن الإجراء من حيث ضرورته وأهمية البحث والنتائج المتوقعة منه، وتمَّ الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية، الثقة، وسرية المعلومات، بالإضافة إلى تدوين البيانات على استمارات خاصة بالبحث وإعطاء المرضى أرقام دون ذكر الاسم للحفاظ على سرية المعلومات.

- ما يلي يمثّل نموذج الموافقة المستيرة التي تم التوقيع عليها من المرضى:

الموافقة المستنيرة

- نحن بصدد إجراء بحث علمي للتنبؤ الباكر عن السميّة القلبية المُحدَثة بأدوية العلاج الكيميائي عبر تقنية الإجهاد الطولي الإجمالي Global Longitudinal Strain (GLS) للبطين الأيسر للقلب المُجراة بوساطة الصدى القلبي (الإيكو)، وندعوكم للمشاركة في هذا البحث ولكم الحرية في قبول ذلك أو رفضه، وقبل اتخاذ القرار نرجو منكم قراءة المعلومات التالية بعناية:
  - إن مشاركتكم في هذه الدراسة طوعية، ويمكنكم الانسحاب منها في أي وقت دون أن يؤثر ذلك على الرعاية الصحية المقدمة لكم.
  - سيتم الاطلاع على معلومات ملفك الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم من إدارة المشفى.
  - جميع المعلومات الواردة في هذه الاستمارة تبقى سرية وخاصة بالبحث.
  - سيتم أخذ قصة مرضية بالاستجواب مع فحص سريري وإجراء الصدى القلبي عبر جدار الصدر على ثلاثة مراحل.
  - إن مشاركتكم في هذا البحث ستقدم مساعدة للبحث العلمي وتطوير خطط الرعاية والمعالجة.

في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وأتيحت لي الفرصة لطرح الأسئلة وحصلت على إجابات، لذلك أعلن موافقتي على الاشتراك بالدراسة.

اسم السيّدة المُشارِكة وتوقيعها: اسم الباحث وتوقيعه:

التاريخ:

- استمارة البحث التي تم تسجيل البيانات فيها من قبل الطبيب المُشارك:

استمارة بحث علمي

دور الإجهاد الطولي الإجمالي في الكشف المبكر عن السمية القلبية عند مرضى سرطان الثدي المعالَجات بالأنثراسايكلين Anthracycline و/ أو التراستوزوماب Trastuzumab.

- الاسم: العمر:
- رقم الاستمارة: السوابق الشخصية والمرضية:

	التدخين	الداء السكري	ارتفاع ضغط الدم الشرياني	داء الشرايين الإكليلية
نعم				
لا				

- الصدى القلبي (الإيكو) عبر جدار الصدر:

الكسر القذفي (EF) للبطين الأيسر قبل البدء بالعلاج	
الإجهاد الطولي الإجمالي (Global Longitudinal Strain) للبطين الأيسر قبل البدء بالعلاج	
الكسر القذفي (EF) للبطين الأيسر بعد البدء بالعلاج بثلاثة أشهر	
الإجهاد الطولي الإجمالي (Global Longitudinal Strain) للبطين الأيسر بعد البدء بالعلاج بثلاثة أشهر	
الكسر القذفي (EF) للبطين الأيسر بعد البدء بالعلاج بستة أشهر	
الإجهاد الطولي الإجمالي (Global Longitudinal Strain) للبطين الأيسر بعد البدء بالعلاج بستة أشهر	

المفاهيم والاعتبارات:

- **<u>التدخين</u>:** بحسب مركز السيطرة على الأمراض والوقاية منها (CDC)، يُعَدُّ المريض البالغ مدخناً في حال كان قد دخّن 100 سيجارة في حياته ويدخّن حالياً إما كل يوم أو في بعض الأيام.
- **<u>الداء السكري</u>:** يُعَدُّ المريض لديه داء سكري في حال:
  - مريض مشخّص ومعروف **كمصاب بالداء السكري سابقاً**.
  - إذا كان لديه **أعراض الداء السكري مع واحد فقط** مما يلي:

1- سكر الدم الصيامي (FPG) ≤ 126mg/dL (7 mmol/L).

2- سكر الدم بعد ساعتين من اختبار تحمل السكر (OGTT أو IGT) ≤ 200mg/dL.

3- الخضاب الغلوكوزي HBA1c ≤ 6.5%.

4- معايرة سكر الدم العشوائي ≤ 200mg/dL مع وجود أعراض ارتفاع سكر الدم.

  - **أما في حال عدم وجود أعراض واضحة يجب تكرار المعايرة** على نفس العينة أو عينة أخرى في يوم لاحق، أو إذا كان هناك نتيجتان لاختبارَين مختلفَين (مثل FPG مع HBA1c) تشيران لتشخيص الداء السكري.
- **<u>ارتفاع الضغط الشرياني</u>:** يُعَدُّ المريض مصاباً بارتفاع ضغط شرياني في حال:
  - مريض معروف ومشخّص مسبقاً بأنَّه مريض مصاب بارتفاع ضغط شرياني.
  - إذا كان الضغط الانقباضي ≤ 140mmHg و/أو الضغط الانبساطي ≤ 90mmHg في عدة قياسات.
- **<u>داء الشرايين الإكليلية</u>:** يُعَدُّ المريض مصاباً في حال:
  - أُصيب سابقاً بمتلازمة إكليلية حادة Acute Coronary Syndrome (ACS).
  - شُخّص له سابقاً متلازمة إكليلية مزمنة Chronic Coronary Syndrome (CCS) أو Stable Ischemic Heart Disease (SIHD).
  - شُخّص سابقاً بتضيق هام ≤ 50% في الشرايين الإكليلية عبر إجراء قثطرة قلبية سابقة أو طبقي محوري للشرايين الإكليلية (CCTA).

طرق التحليل الإحصائي:

- بعد الانتهاء من جمع البيانات، تم دورياً إدخال جميع البيانات إلى الحاســـوب عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 23 سنة 2015) الذي اعتُمِدَ في تحليل المعلومات واستخلاص النتائج بالاعتماد على المعايير والاختبارات الإحصائية الآتية:

- **المتوسط الحسابي** $\overline{X}$: ويُحسَب من العلاقة:

$$\overline{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

حيث: $\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

Xi: مفردات العينة.

n : عدد المفردات.

- **الانحراف المعياري** σ : ويحسب بالعلاقة الآتية:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\overline{X} - X_i)^2}{n-1}}$$

حيث: σ : الانحراف المعياري.

Xi: مفردات العينة.

n :عدد المفردات.

$\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

- تم تمثيل القيم الإحصائية المستمرة بـ (المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري).
- تم حساب المتوسط الحسابي والتكرارات لمختلف المتغيرات ونسبتها.
- تم تقييم الاختلاف في تكرار المتغيرات الاسـمية بواسـطة اختبار كاي مربع (Chi-square)، بينما تمت مقارنة المتغيرات المســـتمرة بواســـطة اختبار (One-way ANOVA test) للمقارنة بين المجموعتين، وقد اعتُمِدَت قيمة (**P < 0.05**) ليكون هناك فرق إحصائي مهم.

- تم تطبيق Receiver operating characteristic curve (ROC) لحساب ومقارنة مختلف قيم التنبؤ وتم قياس صـــلاحية النموذج عن طريق المنطقة تحت منحنى ROC (AUROC)، واعتُبرت القيم مع AUROC فوق 0.7 مفيدة وجيدة، في حين أشـارت القيم مع AUROC بين 0.8 و0.9 لدقة تشخيص ممتازة، وقد تم اختيار قيمة القطع الأمثل المقابلة لأعلى دقة تشخيصية (الحد الأدنى من حســـاســـية كاذبة ونتائج إيجابية كاذبة)، وجرى التحقيق من مختلف قيم القطع (Cut–Off) للنموذج لتحديد القيم المثلى للتنبؤ حيث تم حســـاب الحســـاســـية (Sensitivity)، والنوعية (Specificity)، والدقة (Accuracy).

- **المصطلحات الإحصائية:**

1. **الحساسيّة (Sensitivity)**: تعبّر عن الدقة في كشف المرض باختبار ما عندما يكون المرض موجوداً.
2. **النوعيّة (Specificity)**: تعبّر عن الدقة في نفي وجود المرض باختبار ما عند غياب المرض.
3. **الدقة التنبؤية (Predictive Accuracy)**: هي مقياس إحصـائي يسـتخدم لتقييم قدرة اختبار ما على تحديد أو اسـتثناء قيمة ما أو حدث ما، وفي علم التحليل التنبئي فإنّه يقيّم مسـتوى دقة اختبار ما على التنبؤ بوقوع حدث بالمقارنة مع قياس حدوثه الفعلي في العينة.
4. **قيمة القطع (Cut–Off)**: هي القيمة الفاصـلة بين حالتين أو احتمالين، وفي الإحصـاء الطبي يتم اختيارها بعدة طرق بحســـب رأي الباحث والهدف من البحث، كنفي أو إثبات حدث ما أو زيادة أو تضييق احتمال حدوث حدث ما.

الفصل الثالث

النتائج الإحصائية

تمهيد:

بلغ عدد الحالات التي تم دراستها ومتابعتها 54 حالة من المرضى المُراجعات (57 مريضة)، وقد تم استبعاد ثلاث مريضات (بسبب انسحاب مريضتين خلال فترة إجراء البحث، وبسبب سوء الصدوية عند المريضة الثالثة؛ بعد إجراء عمل جراحي للثدي الأيسر لديها، مما أدى إلى نقص في دقة التصوير).

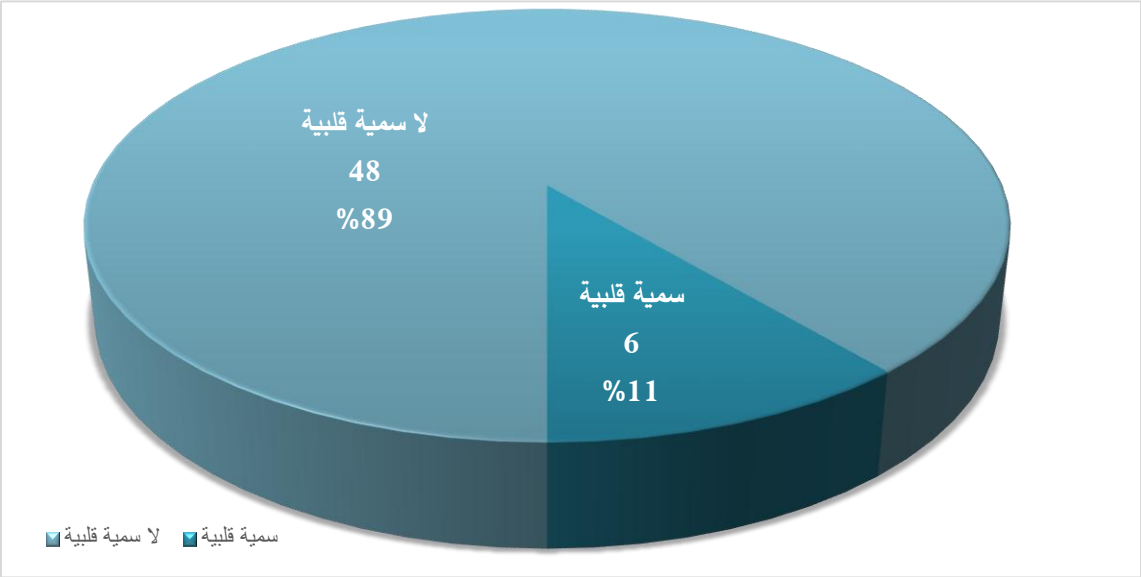
النتائج:

1. دراسة معدّل السميّة القلبية والعمر في عينة البحث:

الجدول (1) دراسة معدل حدوث السمية القلبية والعمر في عينة البحث		
	N.	%
إجمالي المرضى	54	100
الشاهد (لا سميّة قلبية)	48	88.9
حدوث سميّة قلبية	6	11.1
	Mean	SD.
العمر	56.2	8.1

من **الجدول (1)** نلاحظ أنَّ **نسبة السميّة القلبية** بلغت حوالي (**11.1%**) من إجمالي المرضى المشاركات في الدراسة، وكان **متوسط عمر المرضى** في عينة البحث بلغ (**56.2 ± 8.1**) عاماً.

المخطط (1) يوضّح توزّع الحالات حسب حدوث السميّة القلبية:

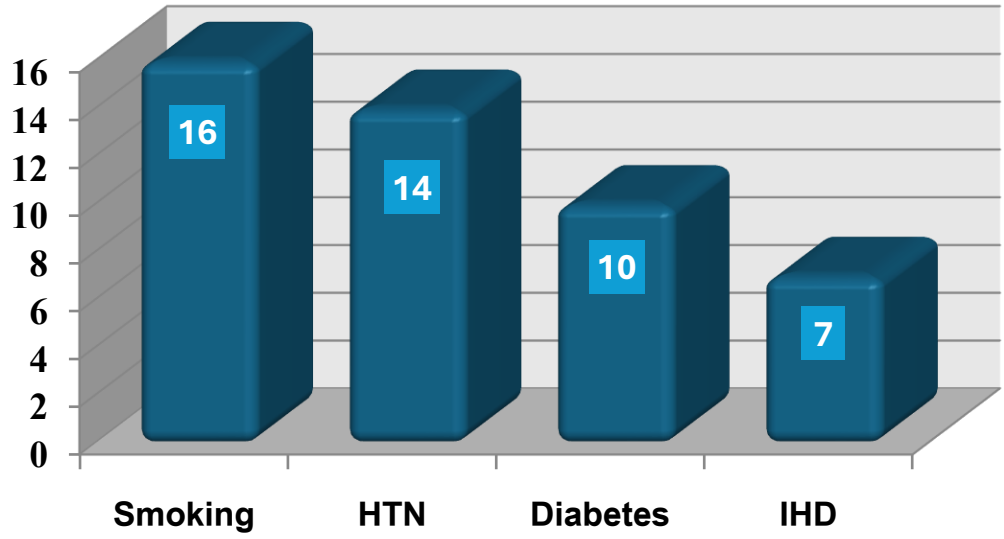


2. دراسة عوامل الخطر القلبية في عينة البحث:

الجدول (2) دراسة عوامل الخطر القلبية في عينة البحث		
	N.	%
التدخين (Smoking)	16	29.6
ارتفاع الضغط الشرياني (HTN)	14	25.9
الداء السكري (Diabetes)	10	18.5
داء الشرايين الإكليلية (IHD)	7	13

نلاحظ من **الجدول (2)** أنَّ **نسبة المدخنين** بلغت حوالي (**29.6%**) من إجمالي المرضى، وكان حوالي (**25.9%**) من المرضى **مصابين بارتفاع الضغط الشرياني**، و(**18.5%**) **لديهم داء سكري**، و(**13%**) **لديهم داء الشرايين الإكليلية.**

المخطط (2) يوضّح توزّع الحالات حسب حدوث السميّة القلبية:



3. دراسة معدل النبض والضغط في عينة البحث:

الجدول (3) دراسة معدل النبض والضغط في عينة البحث		
	Mean	SD.
معدّل النبض (HR)	76.4	8.4
الضغط الانقباضي (SBP)	126.1	9.4
الضغط الانبساطي (DBP)	79.8	7

من الجدول (3) نلاحظ ما يلي:

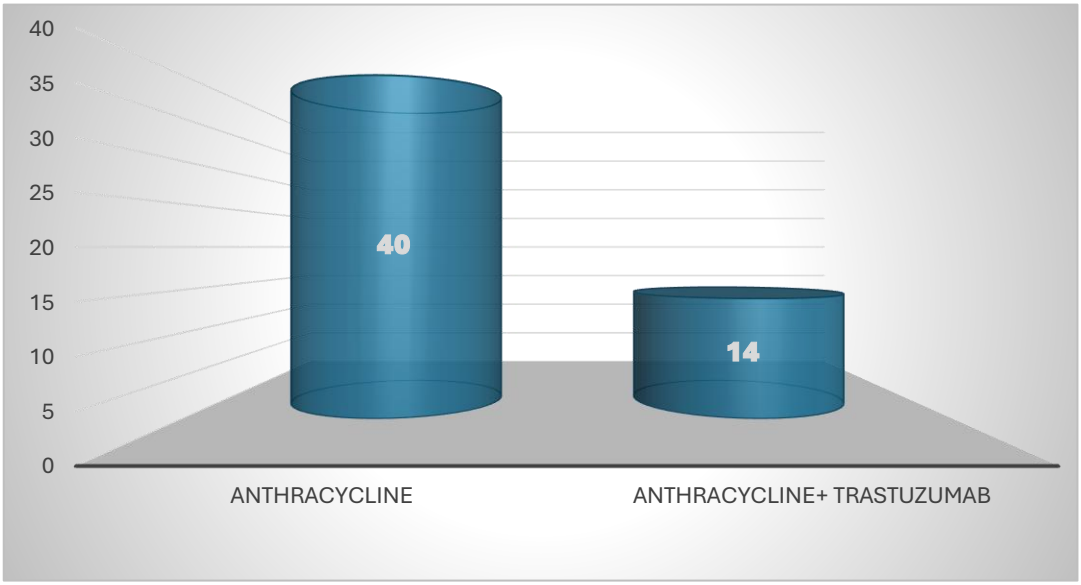
- بلغ متوسط مُعدَّل النبض (**76.4 ± 8.4**) ضربة بالدقيقة.
- بلغ متوسط ضغط الدم الانقباضي (**126.1 ± 9.4**) ملم ز، ومتوسط ضغط الدم الانبساطي (**79.8 ± 7**) ملم ز.

4. دراسة خطة العلاج في عينة البحث:

الجدول (4) يوضّح عدد ونسبة المرضى حسب البروتوكول العلاجي المُعطى لهنَّ		
	N.	%
Anthracycline	40	74.1
Anthracycline + Trastuzumab	14	25.9

نلاحظ من الجدول (4) أنَّ **عدد المرضى المعالجات بالأنثراسايكلين فقط (أي الدروكسوروبيسين Doxorubicin)** بلغ 40 من أصل 54 مريضة أي بنسبة حوالي **(74%)**، **وعدد المرضى المعالجات بالأنثراسايكلين والتراستوزوماب معاً** بلغ 14 مريضة أي بنسبة حوالي **(26%)**.

المخطط (3) يوضّح توزّع الحالات حسب البروتوكول العلاجي المُعطى للمرضى:



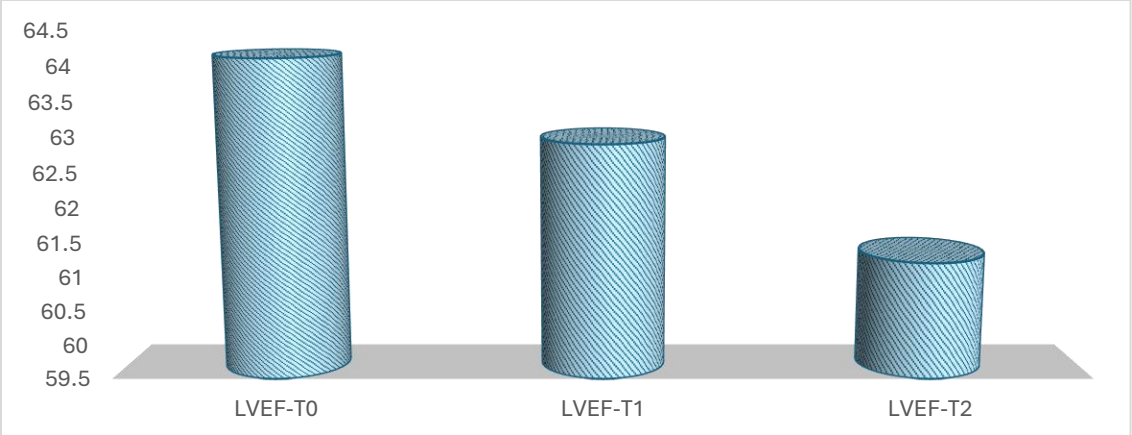
5. دراسة الكسر القذفي للبطين الأيسر وتغيره في عينة البحث الإجمالية:

الجدول (5) دراسة الكسر القذفي للبطين الأيسر وتغيره في عينة البحث		
	Mean (%)	SD.
LVEF (T0)	64.1	3.9
LVEF (T1)	62.9	3.8
LVEF (T2)	61.2	5.8
Δ LVEF (T0–T1)	1.11–	1.2
Δ LVEF (T1–T2)	1.8–	4.4

يوضّح الجدول السابق (5) ما يلي:

- بلغ متوسط الكسر القذفي في إجمالي عينة المرضى قبل البدء بالعلاج **(T0): (64.1 ± 3.9)%**.
- بلغ متوسط الكسر القذفي بعد ثلاثة أشهر من البدء بالعلاج **(T1): (62.9 ± 3.8)%**.
- بلغ متوسط الكسر القذفي بعد ستة أشهر من البدء بالعلاج **(T2): (61.2 ± 5.8)%**.
- إنّ التغيّر (الفرق) في الكسر القذفي **Δ LVEF (T0–T1)** في الشهر الثالث عن قيمته عند البدء بلغ حوالي **(1.11– ± 1.2)%**.
- إنّ التغيّر (الفرق) في الكسر القذفي **Δ LVEF (T1–T2)** في الشهر السادس عن قيمته في الشهر الثالث بلغ حوالي **(1.8– ± 4.4)%**.

المخطط (4) يوضّح متوسط الكسر القذفي للبطين الأيسر خلال مراحل العلاج:



6. دراسة الإجهاد الطولي الإجمالي للبطين الأيسر (LV GLS) وتغيره في عينة البحث الإجمالية:

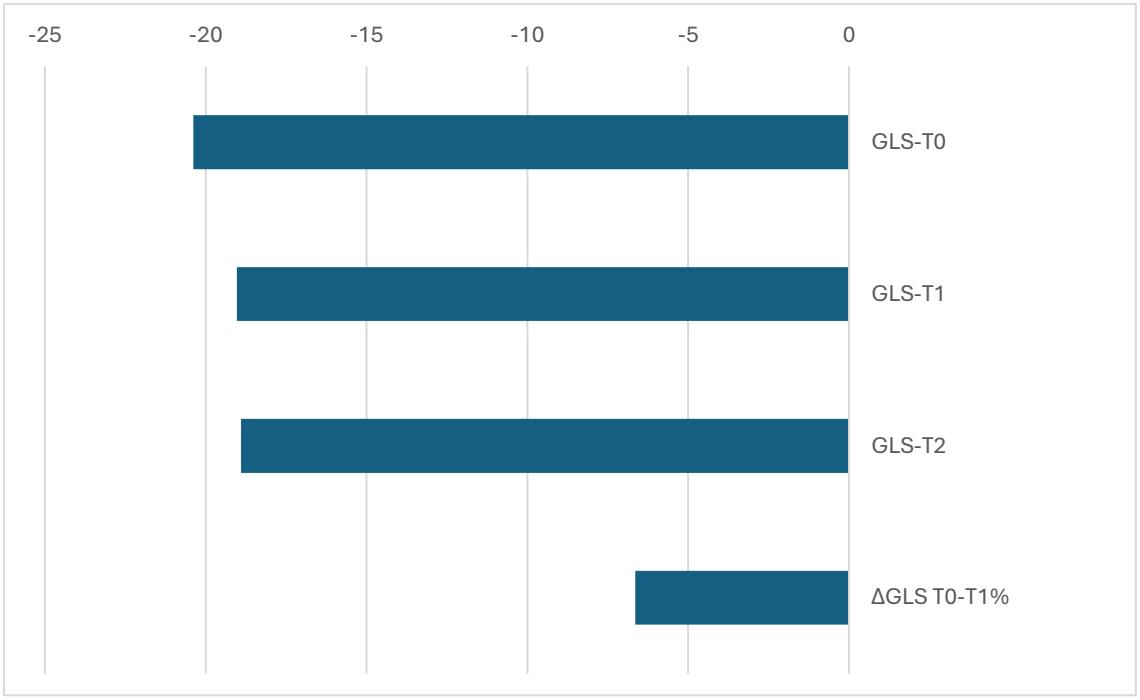
الجدول (6) دراسة الـ GLS وتغيره في عينة البحث		
SD.	Mean	
0.8	20.38-	GLS (T0)
1.5	19.03-	GLS (T1)
1.6	18.9-	GLS (T2)
1.3	1.35-	Δ GLS (T0-T1)
0.99	1.46-	Δ GLS (T1-T2)
6.26	6.65-	Δ GLS (T0-T1) %

يوضّح الجدول السابق (6) ما يلي:

- بلغ متوسط الإجهاد الطولي الإجمالي (GLS) في إجمالي عينة المرضى قبل البدء بالعلاج **(T0)**: **(-20.38 ± 0.8)%.**
- بلغ متوسط الإجهاد GLS بعد ثلاثة أشهر من البدء بالعلاج **(T1)**: **(-19.03 ± 1.5)%.**

- بلغ متوسط الإجهاد GLS بعد ستة أشهر من البدء بالعلاج **(T2)**: **(−18.9 ± 1.6)%**.
- إنّ التغيّر (الفرق) في الإجهاد الطولي الإجمالي **Δ GLS (T0−T1)** في الشهر الثالث عن قيمته عند البدء بلغ حوالي **(−1.35 ± 1.3)%**.
- إنّ التغيّر (الفرق) في الإجهاد الطوالي الإجمالي **Δ GLS (T1−T2)** في الشهر السادس عن قيمته في الشهر الثالث بلغ حوالي **(−1.46 ± 0.99)%**.
- بلغت **نسبة التغيّر (الانخفاض) في الإجهاد الطولي الإجمالي %Δ GLS (T0−T1)** في الشهر الثالث بالمقارنة مع قيمته عند البدء حوالي **(−6.65 ± 6.26)%**؛ والمقصود بنسبة التغيّر هي ناتج طرح GLS عند البدء من قيمة GLS في الشهر الثالث مقسوماً على قيمة GLS عند البدء، أي أنّ الـ GLS انخفض بنسبة 6.65% وسطياً عن قيمته في البدء.

<u>المخطط (5) يوضّح متوسط الإجهاد الطولي الإجمالي للبطين اليسر خلال مراحل العلاج:</u>



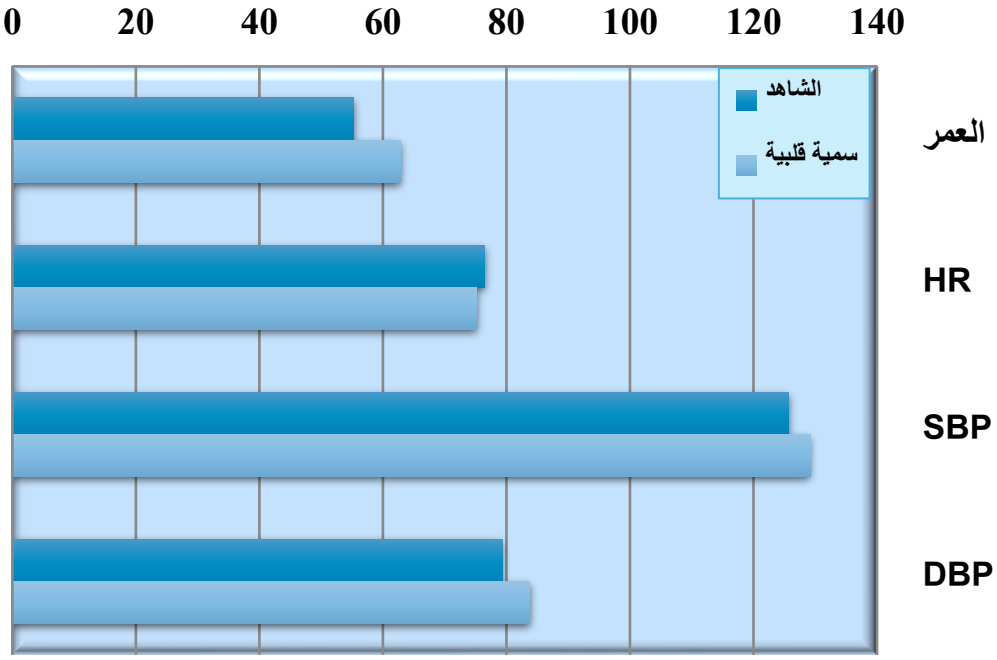
7. دراسة علاقة السمية القلبية مع العمر والنبض والضغط:

الجدول (7) دراسة علاقة السمية القلبية مع العمر والنبض والضغط					
	الشاهد		حدوث سميّة قلبية		
	Mean	SD.	Mean	SD.	P
العمر	55.31	8.2	62.83	3.43	0.031
معدّل النبض (HR)	76.5	8.4	75.2	8.8	0.708
الضغط الانقباضي (SBP)	125.7	9.2	129.2	11.6	0.403
الضغط الانبساطي (DBP)	79.3	6.9	83.8	7.1	0.141

نلاحظ من الجدول (7) ما يلي:

- **ارتفاع متوسط عمر المرضى** اللواتي حدث لديهنّ سميّة قلبية **(62.83 ± 3.43)** عاماً نسبةً إلى مجموعة الشاهد (المرضى اللواتي لم يحدث لديهنّ سميّة قلبية)، **وكان الفرق مهماً إحصائياً.**
- انخفاض متوسط معدّل النبض عند مرضى السميّة القلبية مقارنةً ببقية المرضى، والفرق غير مهم إحصائياً.
- ارتفاع متوسط قيم كلّ من الضغط الانقباضي والانبساطي عند إجراء الفحص السريري في توقيت الإيكو الأول (T1) وذلك قبل البدء بالعلاج عند المرضى اللواتي حدث لديهن سميّة قلبية، وكان الفرق غير مهم إحصائياً.

المخطط (6) يوضّح علاقة السمية القلبية مع العمر والنبض والضغط:



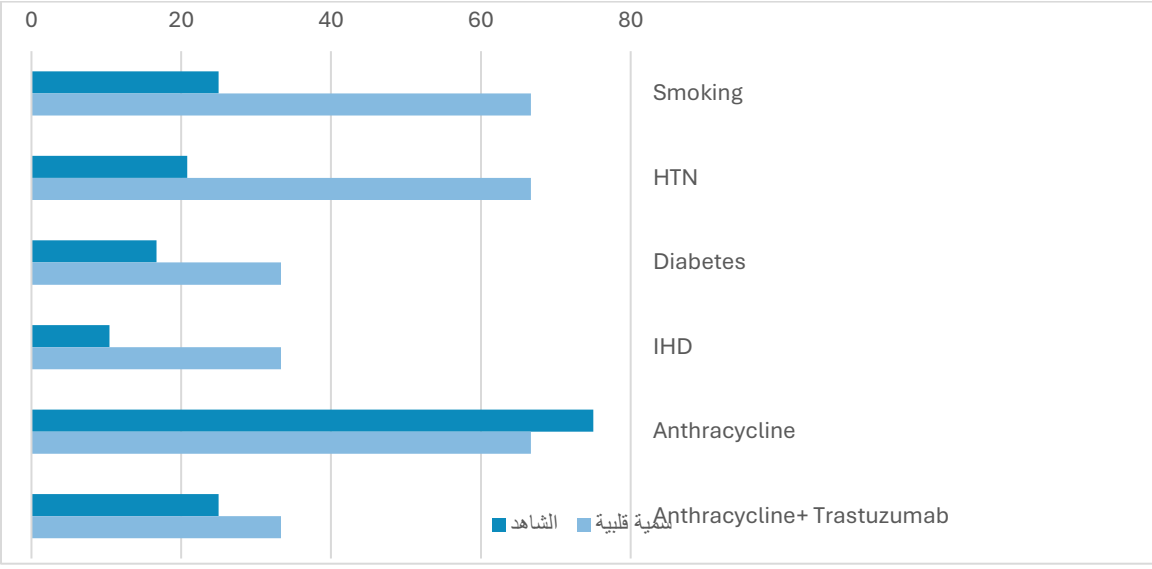
8. دراسة علاقة السمية القلبية مع عوامل الخطر القلبية وبروتوكول العلاج:

الجدول (8) دراسة علاقة السمية القلبية مع عوامل الخطر القلبية والبروتوكول العلاجي					
	حدوث سميّة قلبية		الشاهد		
P	%	N.	%	N.	
0.035	66.7	4	25	12	Smoking
0.016	66.7	4	20.8	10	HTN
0.322	33.3	2	16.7	8	Diabetes
0.115	33.3	2	10.4	5	IHD
0.661	66.7	4	75	36	Anthracycline
	33.3	2	25	12	Anthracycline+ Trastuzumab

نلاحظ من الجدول السابق (8) ما يلي:

- **نسبة المدخنين كانت أكبر** عند المرضى اللواتي حدث لديهنّ سميّة قلبية (66.7%) مقارنةً بباقي المرضى في مجموعة الشاهد (25%)، و**كان الفرق مهم إحصائياً**.
- **ارتفاع نسبة المصابين بارتفاع الضغط الشرياني** عند مرضى السميّة القلبية (66.7%) مقارنةً بمجموعة الشاهد (20.8%)، **والفرق مهم إحصائياً**.
- ارتفاع نسبة المصابين بالداء السكري وداء الشرايين الإكليلية عند مرضى السميّة القلبية مقارنةً بباقي المرضى، وكان الفرق غير مهم إحصائياً.
- إنّ **بروتوكول (خطة) العلاج** عند المرضى اللواتي **حدث لديهنّ سمية قلبية** كان يتضمّن على **الأنثراسايكلين فقط (الدوكسوروبيسين)** عند 4 من أصل 6 مرضى **(أي بنسبة 66.7%)** وعلى **الأنثراسايكلين مع التراستوزوماب** عند مريضتين **(أي بنسبة 33.3%)**. أما البروتوكول العلاجي عند بقية المرضى (مجموعة الشاهد) كان يتضمن الأنثراسايكلين عند حوالي (75%) وعلى الأنثراسايكلين والتراستوزوماب عند حوالي (25%). وكان الفرق غير مهم إحصائياً.

<u>المخطط (7) يوضّح علاقة السمية القلبية مع عوامل الخطر القلبية والبروتوكول العلاجي:</u>



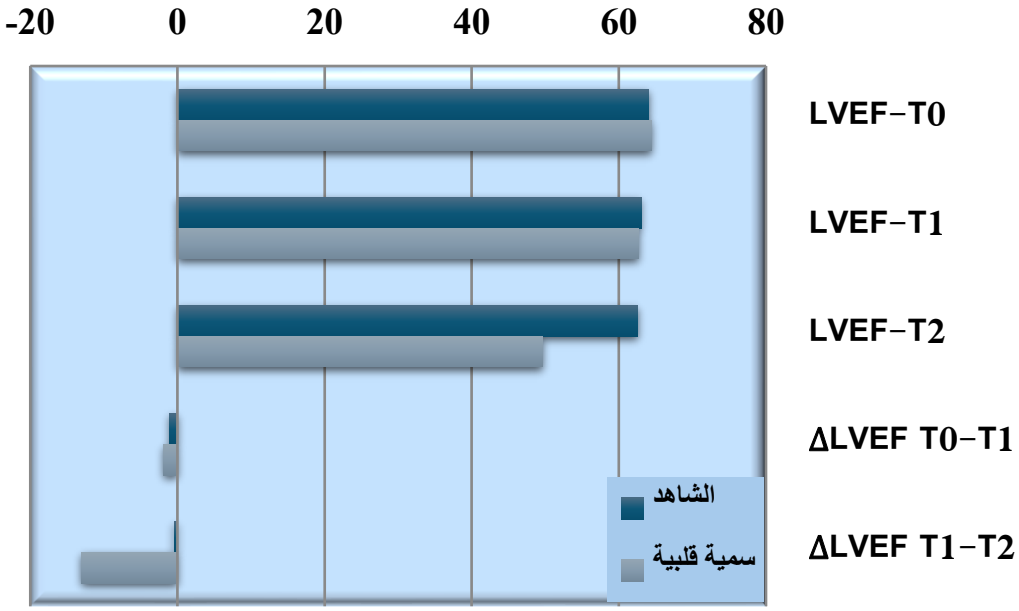
9. دراسة علاقة السمية القلبية مع الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) وتغيّره:

الجدول (9) دراسة علاقة السميّة القلبية مع الكسر القذفي للبطين الأيسر وتغيّره					
	حدوث سميّة قلبية		الشاهد		
P	SD.	Mean	SD.	Mean	
0.792	4.28	64.5	3.96	64.04	LVEF (T0)
0.831	4.08	62.67	3.77	63.02	LVEF (T1)
0.001>	2.34	49.67	4.22	62.58	LVEF (T2)
0.106	0.75	1.83-	1.18	1.02-	Δ LVEF (T0-T1)
0.001>	4.73	13-	1.13	0.44-	Δ LVEF (T1-T2)

يوضّح الجدول (9) الآتي:

- كان متوسط الكسر القذفي للبطين الأيسر LVEF متقارب بين مرضى السميّة القلبية وبقية المرضى (مجموعة الشاهد)، والفرق غير مهم إحصائياً.
- انخفاض متوسط الكسر القذفي عند مرضى السميّة القلبية بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج، ولكن الفرق غير مهم إحصائياً.
- **انخفاض متوسط الكسر القذفي عند مرضى السميّة القلبية بعد ستة أشهر من بدء العلاج مقارنةً ببقية المرضى في عينة البحث، وكان الفرق مهماً إحصائياً.**
- انخفاض التغيّر في الكسر القذفي **Δ LVEF (T0-T1)** (تغيره في الشهر الثالث عن قيمته عند البدء) عند مرضى السمية القلبية مقارنةً بمجموعة الشاهد، وهذا الفرق كان غير مهم إحصائياً.
- **انخفاض التغيّر في الكسر القذفي Δ LVEF (T1-T2) (تغيره في الشهر السادس عن قيمته في الشهر الثالث) عند مرضى السمية القلبية مقارنةً بمجموعة الشاهد، وهذا الفرق كان مهماً إحصائياً.**

المخطط (8) يوضّح علاقة السمية القلبية مع الكسر القذفي للبطين الأيسر وتغيّره:



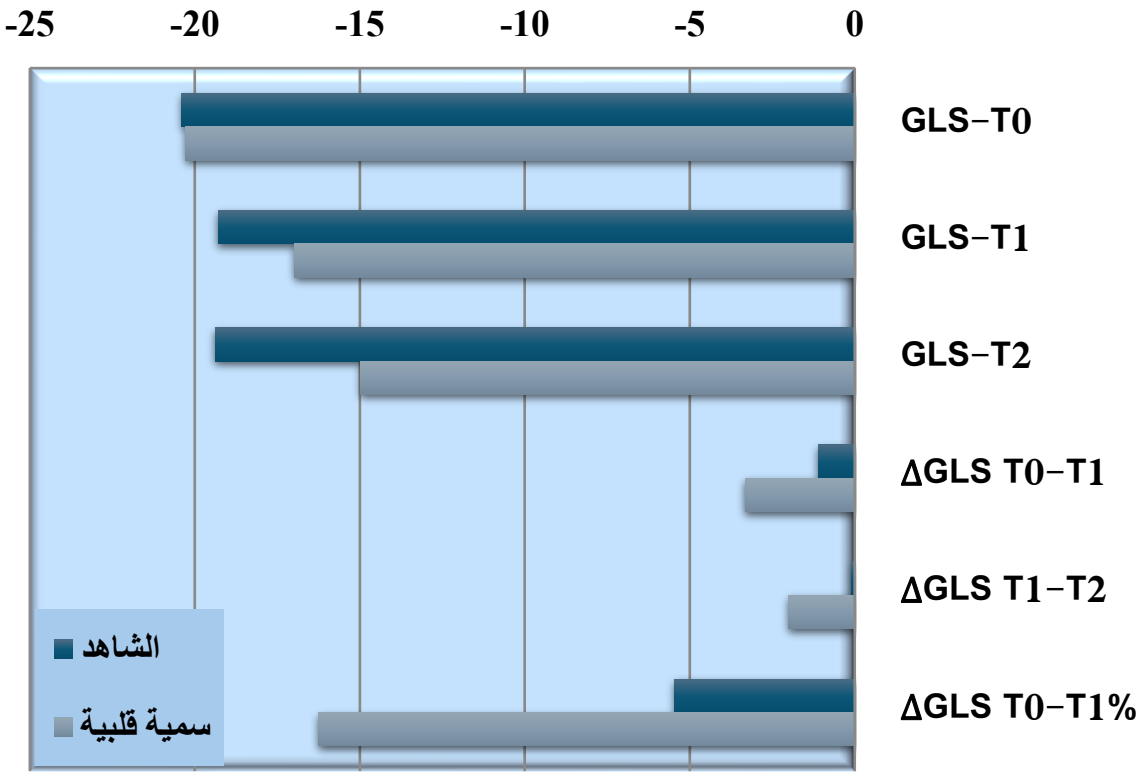
10. دراسة علاقة السمية القلبية مع الإجهاد الطولي الإجمالي للبطين الأيسر (LV GLS) وتغيّره:

الجدول (10) دراسة علاقة السمية القلبية مع GLS وتغيّره					
	سمية قلبية		الشاهد		
P	SD.	Mean	SD.	Mean	
0.743	0.73	20.28-	0.78	20.39-	GLS (T0)
0.001>	0.48	16.97-	1.41	19.29-	GLS (T1)
0.001>	0.34	14.97-	0.77	19.38-	GLS (T2)
0.001>	1.01	3.32-	1.09	1.10-	Δ GLS (T0-T1)
0.001>	0.24	2.00-	0.79	0.09-	Δ GLS (T1-T2)
0.001>	4.39	16.24-	5.38	5.45-	Δ GLS (T0-T1) %

يوضّح الجدول (10) ما يأتي:

- كان متوسط الإجهاد الطولي الإجمالي للبطين الأيسر LV GLS متقارب بين مرضى السميّة القلبية وبقية المرضى (مجموعة الشاهد)، والفرق غير مهم إحصائياً.
- **انخفاض مهم في متوسط الـ GLS عند مرضى السميّة القلبية بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج (من -20.28 إلى -16.97) بالمقارنة مع بقية المرضى (الشاهد) (من -20.39 إلى -19.29)، وكان الفرق مهماً إحصائياً.**
- **انخفاض متوسط الـ GLS عند مرضى السميّة القلبية بعد ستة أشهر من بدء العلاج مقارنةً ببقية المرضى في عينة البحث، وكان الفرق مهماً إحصائياً.**
- **انخفاض التغيّر في الإجهاد الطولي الإجمالي Δ GLS (T0–T1)** (تغيره في الشهر الثالث عن قيمته عند البدء) عند مرضى السمية القلبية مقارنةً بمجموعة الشاهد، وهذا **الفرق كان مهماً إحصائياً.**
- **انخفاض التغيّر في الإجهاد الطولي الإجمالي Δ GLS (T1–T2)** (تغيره في الشهر السادس عن قيمته في الشهر الثالث) عند مرضى السمية القلبية مقارنةً بمجموعة الشاهد، وهذا **الفرق كان أيضاً مهماً إحصائياً.**
- **كانت نسبة التغيّر (النقص) في الإجهاد الطولي الإجمالي %Δ GLS (T0–T1) منخفضة بشكل ملحوظ في الشهر الثالث عن القيمة عند البدء وذلك عندالمرضى اللواتي حدث لديهنّ سميّة قلبية مقارنةً ببقية المرضى وكانت هذا الانخفاض في النسبة ذا دلالة إحصائية مهمة.**

المخطط (9) يوضّح علاقة السمية القلبية مع الإجهاد الطولي الإجمالي للبطين الأيسر وتغيّره:



11. دراسة قدرة GLS (T1) (بعد ثلاثة أشهر) وتغيّره على التنبؤ بالسميّة القلبية:

الجدول (11) دراسة قدرة GLS (T1) وتغيره على التنبؤ بالسميّة القلبية					
Accuracy	Specificity	Sensitivity	Cut-off	AUC	
87	91.67	50	16.8-	0.903	GLS (T1)
88.9	89.58	83.33	16.9-		
81.5	81.25	83.33	17.8-		
70.4	68.75	83.33	10.5-	0.920	Δ GLS (T0-T1) %
88.9	89.58	83.33	13.43-		
87	89.5	66.67	13.78-		

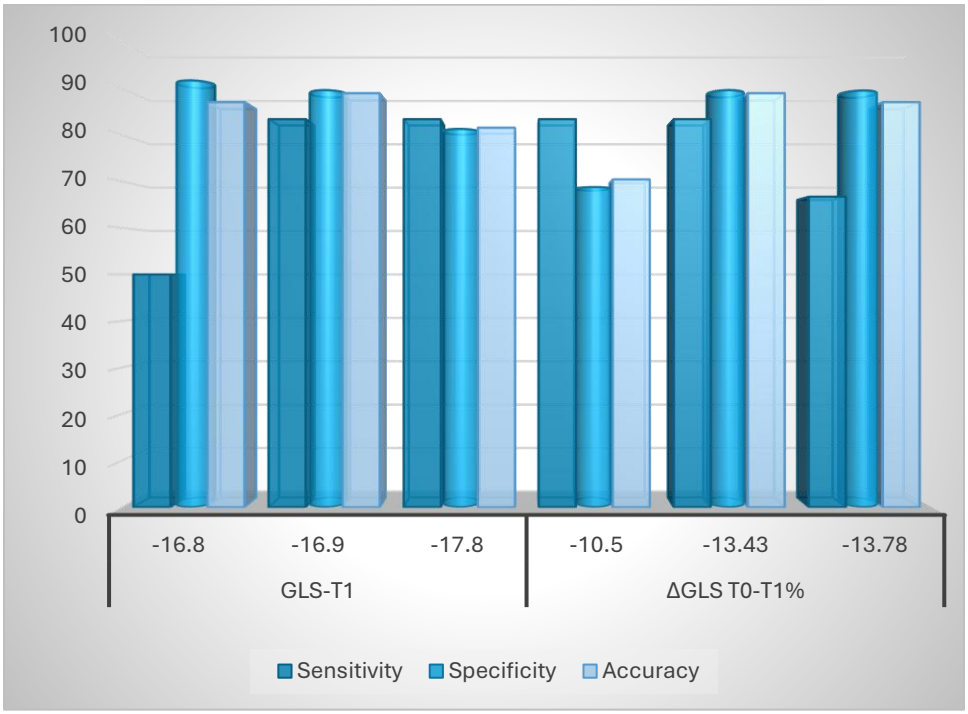
(AUC: المنطقة تحت منحنى ROC، وهي تمثل القدرة التنبؤية أي كلما كبرت كانت القدرة التنبؤية أقوى)

(Cut-off: قيمة حدية فاصلة بين حالتين لمتغير واحد، وهو في هذا البحث السمية القلبية وعدم السمية القلبية)

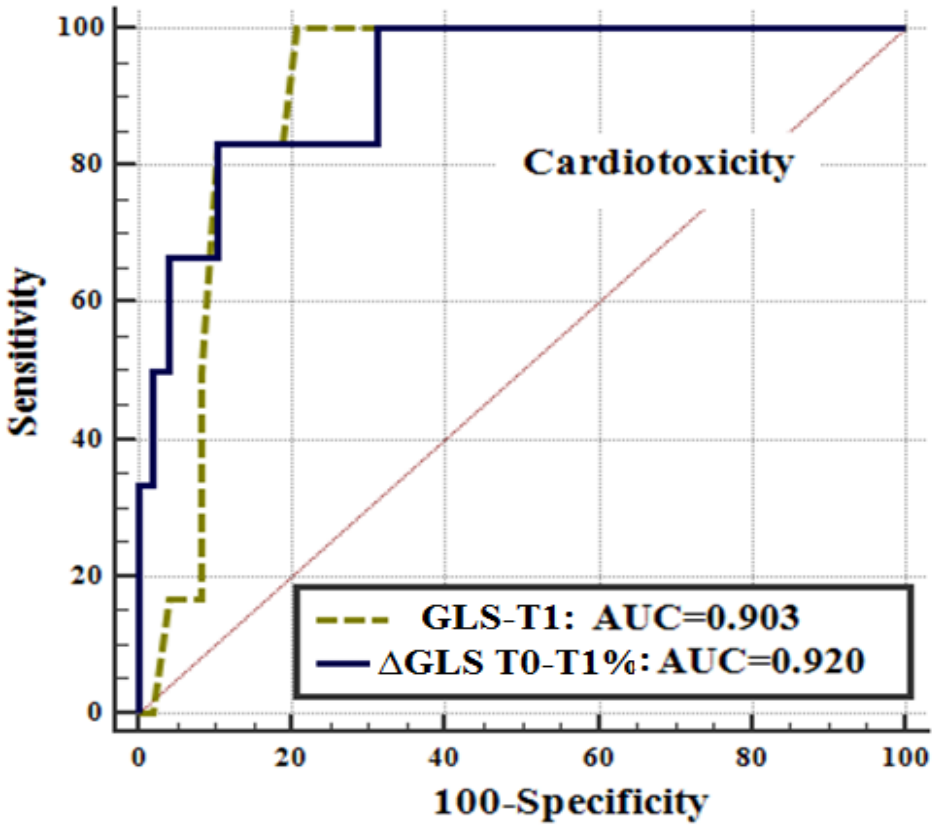
من الجدول (11) نلاحظ الآتي:

- المساحة تحت منحنى ROC (AUC) أكبر في حالة نسبة انخفاض GLS في الشهر الثالث عن قيمته عند البدء، لكن في الحالتين كانت AUC تشير لقدرة تنبؤية ممتازة.
- بمقارنة قيم القطع لـ GLS في الشهر الثالث، نلاحظ أن الدقة التنبؤية (Accuracy) أكبر لقيم القطع (**−16.9%**)، حيث تملك حساسية مماثلة لقيمة القطع (**−17.8%**) لكن نوعيتها أكبر، بينما كانت حساسية قيمة القطع (**−16.8%**) صغيرة.
- بمقارنة قيم القطع (Cutoff) لـ **Δ GLS (T0−T1)%** في الشهر الثالث نلاحظ أن الدقة التنبؤية (Accuracy) أكبر لقيم القطع (**−13.43%**)، حيث تملك حساسية مماثلة لقيمة القطع (**−10.5%**) لكن نوعيتها أكبر، بينما كانت حساسية قيمة القطع (**−13.78%**) أصغر ونوعيتها مماثلة.

المخطط (10) يوضّح الحساسية والنوعية والدقة التنبؤية لقيم الـ GLS ونسبة التغيّر (النقص) في قيمه بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج الكيميائي كمشعر باكر للتنبّؤ بالسميّة القلبية:



المخطط البياني (11) يوضّح الحساسية والنوعية لقيم الـ GLS ونسبة التغيّر في قيمه بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج الكيميائي كمشعر باكر للتنبّؤ بالسميّة القلبية:



الفصل الرابع

المقارنة مع الدراسات العالمية

تمهيد:

- تمَّت مراجعة **أربع دراسات مشابهة** للدراسة الحالية واستخلاص أهم نتائجها ومقارنتها مع نتائج الدراسة الحالية:

I. Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment.

- Doi: 10.5935/abc.20180021

وهي دراسة أُجريت في البرازيل عام 2018، حيث قام بها Gripp وزملائه[58].

II. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer.

- Doi: 10.1186/s12885-018-4935-z

وهي دراسة أُجريت في أمريكا عام 2018، وقام بها Calle وزملائه[59].

III. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients.

- Doi: 10.1002/ejhf.1385

دراسة أُجريت في اليونان عام 2018، حيث قام بها Keramida وزملائه[60].

IV. Speckle tracking echocardiography predicts early subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with breast cancer.

- Doi: 10.1002/jcu.22434

هي دراسة أُجريت في الصين عام 2017، حيث قام بها Tang وزملائه[61].

نتائج المقارنة:

1. لمحة عن دراسات المقارنة:

الجدول (12) لمحة عن دراسات المقارنة					
	الدولة	السنة	العدد	العلاج	سمية قلبية
الدراسة الحالية	سورية	2025	54	Anthracycline±Trastuzumab	%11.1
Gripp[58]	البرازيل	2018	49	Anthracycline–Trastuzumab	%10.2
Keramida[60]	اليونان	2018	101	Trastuzumab	%9.9
Calle[59]	أمريكا	2018	66	Anthracycline–Trastuzumab	%20
Tang[61]	الصين	2017	86	Anthracycline	%16

من الجدول (12) نلاحظ ما يلي:

- تراوح حجم عينة البحث ما بين **49** و**101** مريضاً.
- تراوحت نسبة السميّة القلبية في الدراسات ما بين **9.9%** و**20%**.

2. مقارنة عامة بين الدراسات:

الجدول (13) مقارنة عامة بين الدراسات					
	الدراسة الحالية	Gripp[58]	Keramida[60]	Calle[59]	Tang[61]
متوسط العمر	8.8±56.3	12.2±49.7	11.4±54.3	9±52	8±49
Smoking	%29.6	–	–	%20	%9
HTN	%27.8	%32.7	%14.8	%20	%13
Diabetes	%18.5	%4.1	–	%5	%6
IHD	%13	–	%1	%6	%6
HR	8.4±76.4	10.1±77.2	–	12±71	9±71
SBP	9.4±126.1	17.4±125.1	–	–	–
DBP	7±79.8	12±74.7	–	–	–
LVEF (T0)	3.9±64.1	0.7±69	4.1±61.8	4.51±65.4	6.36±64.99

من الجدول (13) نستنتج ما يلي:

- تراوح متوسط عمر المرضى في الدراسات ما بين **49** و**54.4** عاماً، وهو متقارب بين الدراسات بشكلٍ عام.
- لوحظ بعض الاختلاف بين الدراسات بنسبة المدخنين والمصابين بالأمراض المرافقة (ارتفاع الضغط الشرياني والداء السكري وداء الشرايين الإكليلية) والتطرّق لها بشكل عام، كما لوحظ نسبة أكبر من عوامل الخطورة السابقة الذكر عند المرضى في دراستنا.
- لوحظ تفاوت بين الدراسات في التطرّق لقياس معدل النبض والضغط الشرياني (في البدء)، ولكن أرقام القياسات متقاربة بشكل عام.
- تراوح متوسط الكسر القذفي للبطين الأيسر LVEF عند المرضى قبل البدء بالعلاج ما بين **61.8%** و**69%**، وهو متقارب بين الدراسات.

3. مقارنة علاقة السميّة القلبية مع العمر والضغط والنبض (عند البدء) مع دراسة Gripp[58]:

الجدول (14) مقارنة علاقة السمية القلبية مع العمر والضغط والنبض عند البدء						
		الشاهد		حدوث سميّة قلبية		
		Mean	SD.	Mean	SD.	P
العمر	الدراسة الحالية	55.31	8.2	62.83	3.43	0.031
	Gripp [58]	48.9	12.3	56.4	9.5	0.6
HR	الدراسة الحالية	76.5	8.4	75.2	8.8	0.708
	Gripp [58]	77.1	10.4	78.4	8.3	0.78
SBP	الدراسة الحالية	125.7	9.2	129.2	11.6	0.403
	Gripp [58]	124.8	16.9	128	23.9	0.3
DBP	الدراسة الحالية	79.3	6.9	83.8	7.1	0.141
	Gripp [58]	75	12	72	12	0.88

من الجدول (14) نلاحظ ما يلي:

- كان **متوسط عمر المرضى اللواتي حدث لهنّ سميّة قلبية أعلى** من متوسط عمر باقي المرضى (في مجموعة الشاهد) في الدراسة الحالية، **وكذلك في دراسة Gripp**[58]. مع ملاحظة وجود دلالة إحصائية في دراستنا.

- بالمقارنة بين الدراستين كان متوسط معدّل النبض ومتوسط الضغط الانقباضي والضغط الانبساطي متقارب بشكل عام بالنسبة إلى مرضى السميّة القلبية ومرضى الشاهد، والفرق غي مهم إحصائياً.

4. مقارنة علاقة السميّة القلبية مع عوامل الخطر مع دراسة Gripp[58]:

الجدول (15) مقارنة علاقة السمية القلبية مع عوامل الخطر						
		الشاهد		حدوث سميّة قلبية		
		N.	%	N.	%	P
HTN	الدراسة الحالية	10	20.8	4	66.7	0.016
	Gripp [58]	14	31.8	2	40	0.53
Diabetes	الدراسة الحالية	8	16.7	2	33.3	0.322
	Gripp [58]	1	2.3	1	20	0.2

من الجدول (15) نلاحظ ما يلي:

- **في دراستنا تبيّن ارتفاع نسبة المصابين بارتفاع الضغط الشرياني** عند مرضى السميّة القلبية مقارنةً بمجموعة الشاهد، **وكان الفرق مهماً إحصائياً**، أمّا في دراسة Gripp لوحظ ارتفاع النسبة لكن دون دلالة إحصائية.
- ارتفاع نسبة المصابين بالداء السكري عند مرضى السميّة القلبية في الدراستين، ولكن الفرق غي مهم إحصائياً في كليهما.

5. مقارنة علاقة السمية القلبية مع LVEF وتغيّره:

الجدول (16) مقارنة علاقة السمية القلبية مع LVEF وتغيره						
		الشاهد		حدوث سميّة قلبية		
		Mean	SD.	Mean	SD.	P
LVEF (T0)	الدراسة الحالية	64.04	3.96	64.5	4.28	0.792
	Gripp [58]	68.3	7.7	64	4.8	0.12
	Calle [59]	65	4	66	6	–
LVEF (T1)	الدراسة الحالية	63.02	3.77	62.67	4.08	0.831
	Gripp [58]	67.2	6.4	57.8	12.3	0.008
	Calle [59]	63	5	60	7	–
LVEF (T2)	الدراسة الحالية	62.58	4.22	49.67	2.34	0.001>
	Gripp [58]	67.4	6.6	52	5.1	0.001
	Calle [59]	63	4	54	6	–
Δ LVEF (T0–T1)	الدراسة الحالية	1.02–	1.18	1.83–	0.75	0.106
	Gripp [58]	1.1–	7.2	8.4–	16.2	0.19
Δ LVEF (T1–T2)	الدراسة الحالية	0.44–	1.13	13–	4.73	0.001>
	Gripp [58]	0.9–	9.8	12–	5.2	0.004

من الجدول السابق (16) نلاحظ الآتي:

- كان متوسط الكسر القذفي قبل البدء بالعلاج متقارب بشكل عام بين مرضى السميّة القلبية ومرضى مجموعة الشاهد في الدراسات المذكورة ودراستنا.
- في الدراسات الثلاثة كان متوسط الكسر القذفي أقل بعد ثلاثة أشهر (T1) عند مرضى السميّة القلبية مقارنةً ببقية المرضى، وكان الفرق في الدراسة الحالية غير مهم إحصائياً أمّا في دراسة Gripp كان ذا دلالة إحصائية.
- في الدراسات الثلاثة أيضاً كان متوسط الكسر القذفي أقل بعد ستة أشهر (T2) عند مرضى السميّة القلبية مقارنةً ببقية المرضى، وكان الفرق مهماً إحصائياً في الدراسة الحالية ودراسة Gripp.

- لوحظ في الدراسة الحالية ودراسة Gripp انخفاض التغيّر في الكسر القذفي **Δ LVEF (T0–T1)** (تغيره في الشهر الثالث عن قيمته عند البدء) عند مرضى السمية القلبية مقارنةً بمجموعة الشاهد، وهذا الفرق كان غير مهم إحصائياً، أمّا **انخفاض التغيّر في الكسر القذفي Δ LVEF (T1–T2)** (**تغيره في الشهر السادس عن قيمته في الشهر الثالث) فقد كان مهماً إحصائياً في الدراستين.**

6. مقارنة علاقة السمية القلبية مع GLS وتغيّره:

الجدول (17) مقارنة علاقة السمية القلبية مع GLS وتغيره						
	سمية قلبية		الشاهد			
P	SD.	Mean	SD.	Mean		
0.743	0.73	20.28–	0.78	20.39–	الدراسة الحالية	GLS (T0)
0.1	1.2	19.3–	2	20.5–	Gripp [58]	
0.004	3.23	17.22–	2.52	19.74–	Keramida [60]	
0.001>	0.48	16.97	1.41	19.29–	الدراسة الحالية	GLS (T1)
0.005	2	15.2–	2.1	19.6–	Gripp [58]	
0.002	3.65	16.16–	2.51	19–	Keramida [60]	
0.001>	0.34	14.97–	0.77	19.38–	الدراسة الحالية	GLS (T2)
0.001>	1.1	15.6–	2	19.4–	Gripp [58]	
0.135	2.84	15.16–	6.26	18.18–	Keramida [60]	
0.001>	1.01	3.32–	1.09	1.10–	الدراسة الحالية	Δ GLS (T0–T1)
0.008	1.6	4.1–	1.6	0.8–	Gripp [58]	
0.001>	0.24	2.00–	0.79	0.09–	الدراسة الحالية	Δ GLS (T1–T2)
0.026	1.8	3.7–	0.6	1–	Gripp [58]	

من الجدول السابق (17) نلاحظ الآتي:

- كان متوسط الإجهاد الطولي الإجمالي قبل البدء بالعلاج متقارب بين مرضى السميّة القلبية ومرضى مجموعة الشاهد في دراسة Gripp ودراستنا دون أي دلالة إحصائية، أمّا في دراسة Keramida كان الـ GLS أقل (قبل البدء بالعلاج) عند مرضى السميّة القلبية وكان الفرق مهماً إحصائياً.
- في الدراسات المذكورة **كان متوسط الإجهاد الطولي الإجمالي أقل بعد ثلاثة أشهر (T1) عند مرضى السميّة القلبية مقارنةً ببقية المرضى، وكان الفرق في الدراسات الثلاثة (بما فيها الدراسة الحالية) مهماً إحصائياً.**
- في الدراسات الثلاثة أيضاً كان متوسط الـ GLS أقل بعد ستة أشهر (T2) عند مرضى السميّة القلبية مقارنةً ببقية المرضى، وكان الفرق مهماً إحصائياً في الدراسة الحالية ودراسة Gripp، أما في دراسة Keramida لم يكن الفرق ذا مدلول إحصائي.
- **لوحظ في الدراسة الحالية ودراسة Gripp انخفاض التغيّر في الإجهاد الطولي الإجمالي Δ GLS (T0–T1) (تغيره في الشهر الثالث عن قيمته عند البدء) عند مرضى السمية القلبية مقارنةً بمجموعة الشاهد، وهذا الفرق كان مهماً إحصائياً، وكذلك انخفاض التغيّر في الإجهاد الطولي الإجمالي Δ GLS (T1–T2) (تغيره في الشهر السادس عن قيمته في الشهر الثالث) كان مهماً إحصائياً في الدراستين.**

7. مقارنة تغير LVEF وGLS خلال المتابعة:

الجدول (18) مقارنة تغير LVEF و GLS خلال المتابعة							
T2		T1		T0			
SD.	Mean	SD.	Mean	SD.	Mean		
5.8	61.2	3.8	62.9	3.9	64.1	الدراسة الحالية	LVEF
6.2	59.2	5	59.6	4.1	61.8	Keramida [60]	
6.36	60.87	5.68	61.31	6.36	64.99	Tang [61]	
1.6	18.9-	1.5	19.03-	0.8	20.38-	الدراسة الحالية	GLS
6.1	17.9-	2.8	18.7-	2.7	19.5-	Keramida [60]	
2.96	16.11-	2.74	15.69-	2.82	17.86-	Tang [61]	

من الجدول السابق (18) نلاحظ ما يلي:

- قيم متوسط الكسر القذفي متقارب في الدراسات المذكورة (بما فيها الدراسة الحالية) خلال مراحل البحث.
- قيم متوسط الإجهاد الطولي الإجمالي متقارب في دراسة Keramida ودراستنا خلال المتابعة، أمّا في دراسة Tang فقد لوحظ انخفاض في متوسط الـ GLS بالمقارنة مع باقي الدراستين.

8. مقارنة قدرة GLS وتغيره في الشهر الثالث على التنبؤ بالسميّة القلبية:

الجدول (19) مقارنة قدرة GLS وتغيره في الشهر الثالث على التنبؤ بالسميّة القلبية					
		AUC	Cut-off	Sensitivity	Specificity
GLS (T1)	الدراسة الحالية	0.903	16.9-	83.33	89.58
	Gripp [58]	0.95	%16.6-	80	95
	Calle [59]	0.85	14.06-	91	83
	Tang [61]	0.83	14.06-	83	84
Δ GLS (T0-T1) %	الدراسة الحالية	0.920	13.43-	83.33	89.58
	Gripp [58]	0.97	%14-	100	93
	Keramida[60]	0.83	%10.3-	93.3	70
	Keramida[60]		%15-	73.3	78.5

(AUC: المنطقة تحت منحنى ROC، وهي تمثل القدرة التنبؤية أي كلما كبرت كانت القدرة التنبؤية أقوى)

من الجدول (19) نلاحظ الآتي:

- في الدراسة الحالية وفي دراسات المقارنة الثلاثة كانت AUC لقدرة (GLS (T1 و(Δ GLS (T0-T1) % للتنبؤ بالسمية القلبية أكبر من (0.8)، وهي تشير لقدرة تنبؤية ممتازة.
- في الدراسة الحالية وفي دراسة Gripp [58] كانت قيمة القطع (الفاصلة) المختارة لـ GLS (T1) متقاربة، بينما في دراسة Calle [59] ودراسة Tang [61] كانت أصغر.
- **تراوحت حساسية GLS (T1) في الدراسات ما بين (80-91)%، والنوعية ما بين (83-95)%.**
- في الدراسة الحالية كانت قيمة القطع لـ Δ GLS (T0-T1)% أصغر من قيمة القطع في دراسة Gripp [58]، بينما في دراسة Keramida [60] تراوحت قيمة القطع بين أكبر و أصغر.
- **تراوحت حساسية Δ GLS (T0-T1) % في الدراسات ما بين (73.3-100)%، والنوعية ما بين (70-93)%.**

- **في الدراسة الحالية وفي دراسات المقارنة كان لـ GLS (T1) و % Δ GLS (T0–T1) قدرة ممتازة على التنبؤ بالسميّة القلبية، مع تفوق % Δ GLS (T0–T1).**
- بما أنّ متوسط GLS عند البدء أكبر في الدراسة الحالية وبالتالي عند المتابعة بعد ثلاثة وستة أشهر كان المتوسط أكبر في الدراسة الحالية، لذا فإن قيمة القطع (Cut–off) كانت أكبر في الدراسة الحالية، أما **الانخفاض النسبي فيعتمد على نسبة انخفاض GLS بعد ثلاثة أشهر ويعطي دقة أفضل لتقييم الانخفاض في GLS، لكننا بحاجة للمزيد من الدراسات للحصول على نتائج أكثر دقة وموثوقية وبالتالي قيم قطع (Cut–off) أكثر دقة، حيث لاحظنا أن حجم العينة في جميع الدراسة صغير نسبياً.**

الفصل الخامس

المناقشة (Discussion)

حالات الدراسة – البروتوكول العلاجي – السمية القلبية

- بلغ عدد الحالات المدروسة في دراستنا الحشدية (Cohort Study) 54 حالة لمرضى مصابات بسرطان الثدي ممّن تلقّين العلاج الكيميائي، وكانت نسبة المرضى المعالَجات بالأنثراسايكلين فقط (الدروكسوروبيسين Doxorubicin في دراستنا) حوالي **74%**، والمعالَجات بالأنثراسايكلين والتراستوزوماب معاً نسبتهن حوالي **26%**.
- تم إعطاء جميع المرضى المشاركات دواء الدوكسوروبيسين (Doxorubicin) ضمن البروتوكول العلاجي، وذلك بجرعة 60mg/m2 (تراوحت بين 244mg و480mg؛ حسب مساحة الجسم)، وأمّا دواء التراستوزوماب (Trastuzumab) فقد أعطي لربع المرضى تقريباً بجرعة صيانة $6mg/m^2$.
- بلغت نسبة السميّة القلبية حوالي **11.1%** من إجمالي المرضى (6 من أصل 54 مريضة)؛ **66.7%** منهنّ تلقين البروتوكول العلاجي المتضمن على الدوكسوروبيسين فقط و**33.3%** تلقين الدوكسوروبيسين والتراستوزوماب معاً.

خصائص المرضى (العمر – عوامل الخطر القلبية)

- كان متوسط عمر المرضى في عينة البحث (56.2 ± 8.1) عاماً، وقد لوحظ ارتفاع **متوسط عمر المرضى اللواتي حدث لديهنّ سميّة قلبية (62.83 ± 3.43)** عاماً نسبةً إلى مجموعة المرضى اللواتي

لم يحدث لديهنّ سميّة قلبية (55.31 ± 8.2)، **وكان الفرق مهماً إحصائياً.**

- تم إجراء فحص سريري للمرضى وقياس العلامات الحيوية كمعدّل النبض والضغط الشرياني نظراً لتأثير القياسات السابقة على قياس قيم الإجهاد الطولي الإجمالي (GLS)، وبلغ متوسط مُعدَّل النبض قبل البدء بالعلاج (76.4 ± 8.4) ضربة بالدقيقة ومتوسط ضغط الدم الانقباضي (126.1 ± 9.4) ملم ز، ومتوسط ضغط الدم الانبساطي (79.8 ± 7) ملم ز.
- بلغت نسبة المدخنين بلغت حوالي (29.6%) من إجمالي المرضى، وكانت نسبة المدخنين أكبر عند المرضى اللواتي حدث لديهنّ سميّة قلبية مقارنةً بباقي المرضى، وكان الفرق مهم إحصائياً.

- يرتبط تدخين السجائر بإعادة تشكيل (Remodelling) البطين الأيسر وخلل في وظيفته، كما بيّنت ذلك عدة دراسات[62]. ومن المعروف أيضاً أن التدخين يزيد من مستويات الإجهاد التأكسدي (Oxidative Stress)، الأمر الذي قد يفاقم الأذيات الخلوية المرتبطة بالعلاج بالأنثراسيكلينات. إذ تُحفّز الأنثراسايكلينات تكوّن أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، والتي تؤدي عند تراكمها إلى تأذي الحمض النووي (DNA) والبروتينات السيتوبلازمية، مما يُفضي إلى إلحاق الضرر بالخلية وحدوث الاستماتة. وبناءً عليه، فإنّ التدخين قد يمثل عامل خطر إضافي يُعزّز السُميّة القلبية للأنثراسايكلينات من خلال آلية مؤكسِدة مشتركة.

- بلغت نسبة المصابين بارتفاع الضغط الشرياني في عينة البحث حوالي (25.9%)، وقد لوحظ ارتفاع نسبة المصابين بارتفاع الضغط الشرياني عند مرضى السميّة القلبية مقارنةً ببقية المرضى، والفرق مهم إحصائياً.

- ارتفاع ضغط الدم الشرياني الجهازي يُعدّ حالة مرتبطة بارتفاع مستويات الإجهاد التأكسدي

(Oxidative Stress)[63] ، وبالتالي قد يسهم في زيادة خطر حدوث سوء في وظيفة العضلة القلبية الناتجة عن الأنثراسايكلينات.

- كانت نسبة المرضى المصابين بالداء السكري حوالي (18.5%) والمصابين بداء الشرايين الإكليلية حوالي (13%) في العينة المدروسة، ولم يُلاحظ أي دلالة إحصائية في انتشار المرضَين عند مرضى السميّة القلبية.

الموجودات بالتصوير الصدوي القلبي والكشف الباكر عن السميّة القلبية

- بلغ متوسط الكسر القذفي للبطين الأيسر في عينة البحث (64.1 ± 3.9)% قبل البدء بالعلاج. وكان متوسط الكسر القذفي متقارب بين مرضى السميّة القلبية وبقية المرضى، والفرق غير مهم إحصائياً. لوحظ انخفاض في متوسط الكسر القذفي عند مرضى السميّة القلبية بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج دون فرق إحصائي هام، وانخفاض تالي بعد ستة أشهر من بدء العلاج مع وجود فرق إحصائي هام.
- لوحظ انخفاض التغيّر في الكسر القذفي (Δ LVEF (T1–T2 (تغيره في الشهر السادس عن قيمته في الشهر الثالث) عند مرضى السمية القلبية مقارنةً بمجموعة الشاهد، وهذا الفرق كان مهماً إحصائياً.
- بلغ متوسط الإجهاد الطولي الإجمالي (GLS) في إجمالي عينة المرضى (−20.38 ± 0.8)% قبل البدء بالعلاج. وكان متوسط الـ GLS متقارب بين مرضى السميّة القلبية وبقية المرضى، والفرق غير مهم إحصائياً.
- لوحظ انخفاض مهم في متوسط الـ GLS عند مرضى السميّة القلبية بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج (من −20.28 إلى − 16.97) بالمقارنة مع بقية المرضى (من −20.39 إلى −19.29)، وكان الفرق مهماً إحصائياً. وكذلك انخفاض متوسط الـ GLS عند مرضى السميّة القلبية بعد ستة أشهر من بدء العلاج

كان ذا دلالة إحصائية.

- لوحظ انخفاض في التغيّر في الإجهاد الطولي الإجمالي (T0–T1) GLS Δ (تغيره في الشهر الثالث عن قيمته عند البدء) وكذلك في التغيّر (T1–T2) GLS Δ (تغيره في الشهر السادس عن قيمته في الشهر الثالث) عند مرضى السمية القلبية مقارنةً ببقية المرضى، وكانت الفروق مهمة إحصائياً.
- كانت نسبة التغيّر (النقص) في الإجهاد الطولي الإجمالي %(T0–T1) GLS Δ منخفضة بشكل ملحوظ في الشهر الثالث عن القيمة عند البدء وذلك عند المرضى اللواتي حدث لديهنّ سميّة قلبية مقارنةً ببقية المرضى وكانت هذا الانخفاض في النسبة ذا دلالة إحصائية هامة.
- **إنّ القيمة الفاصلة (Cutoff) لـ GLS في الشهر الثالث (T1) GLS (-16.9%)، والقيمة الفاصلة (Cutoff) لـ %(T0–T1) GLS Δ في الشهر الثالث(-13.43%) كانتا الأكثر دقة تنبؤية (Accuracy) بحدوث السميّة القلبية.**
- بالمقارنة مع الدراسات العالمية المماثلة كان متوسط GLS عند البدء أكبر في دراستنا الحالية وبالتالي عند المتابعة بعد ثلاثة وستة أشهر كان المتوسط أكبر، لذا فإن القيمة الفاصلة (Cut–off) المطلقة كانت أكبر في دراستنا، أما الانخفاض النسبي فيعتمد على نسبة انخفاض GLS بعد ثلاثة أشهر ويعطي دقة أفضل لتقييم الانخفاض.

الفصل السادس

الخلاصة (Conclusion)

الاستنتاجات

- إنَّ التغيّر في الشكل (التشوّه Deformation) يسبق سوء وظيفة البطين الأيسر (LV Dysfunction).
- بعد مرور ثلاثة أشهر على بدء العلاج، لوحظ انخفاض في متوسط الإجهاد الطولي الإجمالي للبطين الأيسر (LV GLS)، وكذلك في مقدار التغيّر فيه مقارنةً بالقيمة القاعدية، وذلك في مجموعة المرضى اللواتي ظهرت لديهنَّ سمّية قلبية. وعلى الرغم من أن قيمة الكسر القذفي (EF) في الشهر الثالث كانت مختلفة بين المجموعتين، فإن التغيّر في EF مقارنةً بالقيمة القاعدية لم يُظهر فرقًا ذا دلالة إحصائية. وبعد مرور ستة أشهر على بدء العلاج، لوحظ انخفاض هام في كلٍّ من الكسر القذفي (EF) والإجهاد الطولي الإجمالي (GLS) لدى المرضى.
- **يُعدُّ الانخفاض في الإجهاد الطولي الإجمالي للبطين الأيسر (LV GLS) بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج بالأنثراسايكلينات مؤشراً مبكراً مهماً ومستقلاً للتنبؤ بحدوث السميّة القلبية لدى المرضى (المتمثلة بانخفاض الكسر القذفي) بعد ستة أشهر من العلاج. وقد تم ملاحظة قيمة فاصلة (Cut-off) لانخفاض LV GLS بلغت (-16.9%) كقيمة مطلقة، أو انخفاض نسبي بنسبة (-13.43%) مقارنةً بالقيمة القاعدية، لتحديد التغيّرات ذات الدلالة السريرية.**
- بلغت **نسبة السميّة القلبية** الإجمالية في العيّنة المدروسة حوالي **(11.11%)** (6 مرضى من أصل 54 مريضة مشارِكة).
- إنَّ متوسط **العمر** كان أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة المرضى اللواتي تطورت لديهنّ سمّية قلبية مقارنةً بمجموعة المرضى اللواتي لم تظهر لديهم سمّية. يُشير هذا الاختلاف إلى أنّ التقدّم في العمر قد يشكّل عامل خطر مستقلاً للإصابة بالسمّية القلبية المرتبطة بالعلاج.

- أظهرت النتائج الإحصائية أنّ **للتدخين** تأثير سلبي على الإجهاد الطولي (LS) للبطين عند المرضى الخاضعات للعلاج الكيميائي، حيث سُجّلت نسبة أعلى من المدخنات ضمن مجموعة مرضى السميّة القلبية، ما يُعزّز فرضية أن العوامل السلوكية قد تسهم في زيادة الاستعداد القلبي للتأثر بالعلاج.
- بالإضافة إلى ما سبق، كانت معدلات الإصابة **بارتفاع الضغط الشرياني** أعلى في مجموعة المرضى المصابات بالسمّية القلبية، وهو ما يلمّح إلى أنّ وجود ارتفاع مرافق في ضغط الدم الشرياني الجهازي قد يُفاقم من التأثيرات السلبية للعلاج على الوظيفة القلبية.

التوصيات

- **<u>ثلاثة أشهر من بدء العلاج بالأنثراسايكلينات (بدون أو مع التراستوزوماب) هو الوقت المثالي لقياس الإجهاد الطولي الإجمالي للبطين الأيسر (LV GLS)</u>؛ الذي يُعدّ انخفاضه مشعراً مهماً وباكراً للتنبؤ بحدوث السميّة القلبية (قبل نقص السكر القذفي وحدوث تبدلات سريرية)، مما يجعله إجراءً روتينياً عند المرضى المعالجين بأدوية متّهمة بإحداث السميّة القلبية.** فالكشف المبكر عن سوء الوظيفة القلبية تحت السريري يشكّل عاملاً حاسماً في اتخاذ القرارات العلاجية المرتبطة بالأدوية المضادة السرطان، بما في ذلك إمكانية الاستمرار في العلاج أو تعديله أو إيقافه؛ كذلك إمكانية البدء بالأدوية الحامية للقلب (Cardioprotective Drugs)، مما يُحسّن النتائج القلبية والإنذار عند المرضى.
- إنّ **ارتفاع معدّلات الإصابة بارتفاع الضغط الشرياني وارتفاع نسبة المدخنين** عند المرضى اللواتي حدث لديهنّ سمّية قلبية يُعزّز فرضية أن هذه العوامل قد تسهم في زيادة الاستعداد القلبي للتأثر بالعلاج الكيميائي، مما يؤكّد على **أهميّة تعديل نمط الحياة على المدى الطويل لدى المرضى الناجين من السرطان.**

المراجع

[1] Centers for Disease Control and Prevention (CDC. (2011). Cancer survivors-United States, 2007. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 60(9), 269-272.

[2] Force, T. (2010). Introduction to cardiotoxicity review series. Circulation research, 106(1), 19-20.

[3] Hooning, M. J., Botma, A., Aleman, B. M., ... & Van Leeuwen, F. E. (2007). Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. Journal of the National Cancer Institute, 99(5), 365-375.

[4] Unitt, C., Montazeri, K., Tolaney, S., & Moslehi, J. (2014). Breast cancer chemotherapy and your heart. Circulation, 129(25), e680-e682.

[5] Zamorano, J. L., Lancellotti, P., ... & Suter, T. M. (2016). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal, 37(36), 2768-2801.

[6] Tan, T. C., Bouras, S., ... & Scherrer-Crosbie, M. (2015). Time trends of left ventricular ejection fraction and myocardial deformation indices in a cohort of women with breast cancer treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. Journal of the American Society of Echocardiography, 28(5), 509-514.

[7] P Plana, J. C., Galderisi, M., Ewer, M. S., & Scherrer-Crosbie, M. (2014). colaboradores. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr, 27(9), 91139.

[8] Heymach J, Krilov L, Alberg A, et al. (2018): Clinical Cancer Advances 2018: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol, 36:1020-44.

[9] Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. (2002): Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience . J Clin Oncol, 20:1215-21.

[10] Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, *et al.* (2014). Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, **27**:911-939.

[11] Ewer MS, Tan-Chiu E (2007): Reversibility of trastuzumab cardiotoxicity: is the concept alive and well? . J Clin Oncol, 25:5532-3; author reply 5533-4.

[12] Braña IE, Zamora E, Oristrell G, Tabernero J (2018): Cardiotoxicity. Side Effects of Medical Cancer Therapy. Dicato MA, Cutsem EV (ed): Springer, Cham, Switzerland; 367-406.

[13] Di Marco A, Cassinelli G, Arcamone F (1981): The discovery of daunorubicin. Cancer Treat Rep, 65 Suppl 4:3-8.

[14] Mendelsohn J, Baselga J (2006): Epidermal growth factor receptor targeting cancer. Semin Oncol, 33:369-85.

[15] Eskens FA (2004): Angiogenesis inhibitors in clinical development; where are we now and where are we going?. Br J Cancer, 90:1-7.

[16] Krause DS, Van Etten RA (2005): Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N Engl J Med, 353:172-87.

[17] Gouspillou G, Scheede-Bergdahl C, Spendiff S, et al. (2015): Anthracycline-containing chemotherapy causes longterm impairment of mitochondrial respiration and increased reactive oxygen species release in skeletal muscle. Sci Rep, 5:8717.

[18] Xu T, Ding W, Ji X, Ao X, Liu Y, Yu W and Wang J (2019): Oxidative stress in cell death and cardiovascular diseases. Oxid Med Cell Longev, 9030563.

[19] Chen S, Zhang Z, Qing T, Ren Z, Yu D, Couch L, Ning B, Mei N, Shi L, Tolleson WH and Guo L (2017): Activation of the Nrf2 signaling pathway in usnic acid-induced toxicity in HepG2 cells. Arch Toxicol 91: 1293-1307.

[20] Davies KJ, Doroshow JH (1986). Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. I. Anthracycline radical formation by NADH dehydrogenase. J Biol Chem, 261:3060–7.

[21] Berthiaume JM, Wallace KB (2007). Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity. Cell Biol Toxicol, 23:15–25.

[22] Atallah E, Kantarjian H, Cortes J (2007): In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. Nat Med, 13:14; author reply 15–6.

[23] Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, et al. (2006): Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate . Nat Med, 12:908–16.

[24] Champoux JJ. (2001) DNA topoisomerases: structure, function, and mechanism. Annu Rev Biochem, 70:369–413.

[25] Wang JC. (2002) Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular perspective. Nat Rev Mol Cell Biol, 3:430–40.

[26] Tewey KMRT, Yang L, Halligan DB, Liu LF (1984). Adriamycin induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. Science, 226:466–8.

[27] Finck BN, Kelly DP (2007). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1) regulatory cascade in cardiac physiology and disease. Circulation, 115:2540–8.

[28] Carvalho FS, Burgeiro A, Garcia R, Moreno AJ, Carvalho RA, Oliveira PJ (2014): Doxorubicin-induced cardiotoxicity: from bioenergetic failure and cell death to cardiomyopathy. Med Res Rev, 34:106–35.

[29] Lim CC, Zuppinger C, Guo X, et al. (2004): Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes. J Biol Chem, 279:8290–9.

[30] Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC (2010): Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection?. Prog Cardiovasc Dis, 53:105-13.

[31] Coppe J-PP, Desprez P-YY, Krtolica A, Campisi J (2010). The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. Annu Rev Pathol Mech Dis 5:99-118.

[32] Hudis, CA (2007). Trastuzumab–mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med,* 357: 39–51.

[33] Gianni, L, Eiermann, W, Semiglazov, V et al. (2014). Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*, 15: 640–7.

[34] Briceño MP, Nascimento LA, Nogueira NP, et al. (2016): Toxoplasma gondii infection promotes epithelial barrier dysfunction of Caco-2 cells. J Histochem Cytochem, 64:459-69.

[35] Zeglinski M, Ludke A, Jassal DS, Singal PK (2011): Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: a 'dual-hit'. Exp Clin Cardiol, 16:70-4.

[36] Xia W, Mullin RJ, Keith BR, et al. (2002): Anti-tumor activity of GW572016: a dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR/erbB2 and downstream Erk1/2 and AKT pathways. Oncogene, 21:6255-63.

[37] Bronte E, Bronte G, Novo G, Rinaldi G, Bronte F, Passiglia F, Russo A (2018): Cardiotoxicity mechanisms of the combination of BRAF-inhibitors and MEK-inhibitors. Pharmacol Ther, 192:65-73.

[38] Grazette LP, Boecker W, Matsui T, Semigran M, Force TL, Hajjar RJ, Rosenzweig A (2004): Inhibition of ErbB2 causes mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes: implications for herceptin-induced cardiomyopathy J Am Coll Cardiol, 44:2231-8.

[39] Oudit GY, Penninger JM (2009): Cardiac regulation by phosphoinositide 3-kinases and PTEN . Cardiovasc Res,82:250-60.

[40] Muslin AJ (2008): MAPK signalling in cardiovascular health and disease: molecular mechanisms and therapeutic targets. Clin Sci (Lond), 115:203-18.

[41] Ewer, MS, Ewer, SM (2015). Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol,* 12: 547–58.

[42] Nishant Mohan, Jiangsong Jiang, Milos Dokmanovic and Wen Jin Wu. (2018). Division of Biotechnology Review and Research 1, Office of Pharmaceutical Quality, Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring, (USA) MD 20993.

[43] Potter, E., Marwick, T.H. (2018). Assessment of left ventricular function by echocardiography: the case for routinely adding global longitudinal strain to ejection fraction. JACC Cardiovasc Imaging. 2018; 11:260–274.

[44] Marwick, T.H., Kosmala, W. (2022). Chapter 1: Strain Imaging Applications and Technique. In: Marwick, T.H., Abraham, T.P. (Eds). ASE's Comprehensive Strain Imaging. (1st Edition, pp. 1–19). Elsevier, 2022.

[45] Buchalter, M.B., Weiss, J.L., Rogers. W.J. et al. (1990). Noninvasive quantification of left ventricular rotational deformation in normal humans using magnetic resonance imaging myocardial tagging. Circulation. 1990; 81:1236.

[46] Thavendiranathan, P., Negishi, T., Cote, M.A. et al. (2018). Single versus standard multiview assessment of global longitudinal strain for the diagnosis of cardiotoxicity during cancer therapy. JACC Cardiovasc Imaging. 2018; 11:1109–1118.

[47] Collier, P., Phelan, D., Klein, A. (2017). A test in context: myocardial strain measured by speckle–tracking echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2017; 69:1043–1056.

[48] Negishi, K., Negishi, T., Kurosawa, K. et al. (2015). Practical guidance in echocardiographic assessment of global longitudinal strain. JACC Cardiovasc Imaging. 2015; 8:489–492.

[49] Yang, H., Wright, L., Negishi, T. et al. (2018). Research to practice: assessment of left ventricular global longitudinal strain for surveillance of cancer chemotherapeutic–related cardiac dysfunction. JACC Cardiovasc Imaging. 2018; 11:1196–1201.

[50] Zghal, F., Bougteb, H., Réant, P. et al. (2011). Assessing global and regional left ventricular myocardial function in elderly patients using the bidimensional strain method. Echocardiography. 2011; 28:978-982.

[51] Takigiku, K., Takeuchi, M., Izumi, C. et al. (2012). Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. Circ J. 2012; 76:2623-2632.

[52] Shan K, Lincoff AM, Young JB. (1996). Anthracycline-induced cardiotoxicity. Ann Intern Med 1996; 125:47e58.

[53] Kosmala W, Plaksej R, Strotmann JM, et al. (2008). Progression of left ventricular functional abnormalities in hypertensive patients with heart failure: an ultrasonic twodimensional speckle tracking study. J Am Soc Echocardiogr 2008; 21:1309e17.

[54] Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. (2014) Expert consensus formultimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 15(10):1063-1093.

[55] Zamorano JL, Lancellotti P, D RodriguezMunoz, et al. (2016) ESC position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37(36):2768-2801.

[56] Ammon M, Arenja N, Leibundgut G, Buechel RR, Kuster GM, Kaufmann BA, *et al*. (2013). Cardiovascular management of cancer patients with chemotherapy associated left ventricular systolic dysfunction in real-world clinical practice. *J Card Fail* 2013; 19:629-634.

[57] Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, *et al*. (2021). Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol.* 77:392-401.

[58] Gripp, E. A., Oliveira, G. E., Feijó, L. A., Garcia, M. I., Xavier, S. S., & Sousa, A. S. (2018). Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients

During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment. Arquivos brasileiros de cardiologia, 110(2), 140–150.

[59] Arciniegas Calle, M. C., Sandhu, N. P., Xia, H., Cha, S. S., Pellikka, P. A., Ye, Z., Herrmann, J., & Villarraga, H. R. (2018). Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. BMC cancer, 18(1), 1037.

[60] Keramida, K., Farmakis, D., Bingcang, J., Sulemane, S., Sutherland, S., Bingcang, R. A., Ramachandran, K., Tzavara, C., Charalampopoulos, G., Filippiadis, D., Kouris, N., & Nihoyannopoulos, P. (2019). Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients. European journal of heart failure, 21(4), 529–535.

[61] Tang, Q., Jiang, Y., Xu, Y., & Xia, H. (2017). Speckle tracking echocardiography predicts early subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with breast cancer. Journal of clinical ultrasound : JCU, 45(4), 222–230.

[62] Rosen BD, Saad MF, Shea S, et al. (2006). Hypertension and smoking are associated with reduced regional left ventricular function in asymptomatic: individuals the multi-ethnic study of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2006; 47:1150e8.

[63] Gönenc¸ A, Hacıs¸evki A, Tavil Y, C¸engel A, Torun M. (2013). Oxidative stress in patients with essential hypertension: a comparison of dippers and non-dippers. Eur J Intern Med 2013;24(2): 139e144.

Abstract

Background

Advancements in the chemotherapeutic treatment of cancer have led to a significant improvement in patient survival rates. However, the extensive utilization of these treatments has brought to light a range of associated side effects, particularly cardiotoxicity induced by anthracyclines and trastuzumab, which are commonly used in the treatment of breast cancer. Global Longitudinal Strain (GLS), assessed via speckle-tracking echocardiography, has emerged as an earlier indicator of subclinical cardiac injury compared to left ventricular ejection fraction (LVEF).

Research Aim

This study aims to demonstrate the ability of Global Longitudinal Strain (GLS) to detect early cardiotoxicity induced by anticancer agents (specifically anthracyclines and trastuzumab), to improve clinical outcomes by minimizing drug-induced morbidity and mortality.

Methods

A prospective cohort study was conducted on 54 female patients diagnosed with breast cancer who fulfilled the predefined inclusion criteria. Clinical history and physical examination were performed for all participants. Transthoracic echocardiography was carried out at three time points: before the initiation of chemotherapy (T0), three months after starting treatment (T1), and six months following treatment initiation (T2). Data were systematically collected using a standardized case report form and analyzed using appropriate statistical software to extract meaningful results.

Results

54 female patients included in the study with a mean age of 56.2 ± 8.1 years. The incidence of cardiotoxicity was approximately 11.1% (6 patients). Patients who developed cardiotoxicity were observed to have a higher mean age compared to those without cardiotoxicity. Moreover, the prevalence of smoking and arterial hypertension was notably higher among patients who experienced cardiotoxicity. The mean left ventricular ejection fraction (LVEF) prior to initiating treatment was 64.1 ± 3.9%. A decrease in left ventricular global longitudinal strain (LV GLS) three months after starting anthracycline therapy was found to be an important and independent early predictor of cardiotoxicity. A cutoff value for LV GLS reduction was identified: an absolute value of (−16.9) % or a relative decline of (−13.43) % from baseline, both serving as early indicators for predicting the development of cardiotoxicity.

Conclusions

Three months after initiating anthracycline-based therapy (with or without trastuzumab) appears to be the optimal time point for measuring LV GLS. A reduction in LV GLS serves as an early predictor of cardiotoxicity—preceding declines in ejection fraction and the onset of clinical symptoms—highlighting its value as a routine assessment in patients receiving potentially cardiotoxic agents. The higher prevalence of arterial hypertension and smoking among patients who developed cardiotoxicity underscores the importance of long-term lifestyle modification in cancer survivors.

Keywords: Breast Cancer; Chemotherapy; Anthracycline; Trastuzumab; Cardiotoxicity; Global Longitudinal Strain (GLS).

Syrian Arab Republic

Ministry Of High Education

Damascus University

Faculty Of Medicine

Department Of Internal Medicine

The Role of Global Longitudinal Strain in the Early Detection of Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Anthracyclines and/or Trastuzumab

A Thesis Submitted in Fulfillment of the Requirements for the Subspecialty Postgraduate Diploma in Cardiology

Submitted by

Dr. Wael Mounir Yazjy

Supervisor

Prof. Dr. Omar Alkassem

In Partnership with

Prof. Dr. Siham Suleiman

2025