



بیمارستان قلب شهید رجایی

مقایسه اسکن PET/CT-⁴⁶Ga-FAPI با یافته های اکوکاردیوگرافی در تشخیص سمیت قلبی در بیماران مبتلا به سرطان پستان پس از شیمی درمانی

شناسنامه طرح

کد رهگیری طرح:	۴۰۰۴۲
تاریخ تصویب پیش پروپوزال:	
عنوان طرح:	مقایسه اسکن PET/CT- ⁴⁶ Ga-FAPI با یافته های اکوکاردیوگرافی در تشخیص سمیت قلبی در بیماران مبتلا به سرطان پستان پس از شیمی درمانی
عنوان لاتین طرح:	۶۸Ga-FAPI-۴۶ PET/CT scan comparison to echocardiography findings in cardiotoxicity diagnosis due to chemotherapy in Breast cancer patients
تلفن:	۰۹۱۲۱۸۸۵۳۸۵
پست الکترونیکی:	l.hassanzadeh.b@gmail.com
نوع مطالعه:	مقطعی-Cross-sectional
تاریخ شروع:	۱۴۰۰/۰۷/۰۱
تاریخ خاتمه:	۱۴۰۱/۰۷/۰۱
محل اجرای طرح:	
محل اجرای طرح:	بیمارستان قلب شهید رجایی
سازمان مجری:	بیمارستان قلب شهید رجایی
سازمان مجری:	
دانشکده/محل خدمت:	Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences
رشته تخصصی:	پزشکی هسته ای
توضیحات:	
نوع طرح ها:	کاربردی

مجری / همکاران

نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	توضیحات
لیلا حسن زاده	مجری اصلی / نویسنده مقاله	طراحی و تدوین طرح	
ناهید یعقوبی	مجری و نویسنده مقاله	ارزیابی بالینی بیماران	
هادی ملک	مجری و نویسنده مقاله	ارزیابی بالینی بیماران	
آذین علیزاده اصل	همکار طرح و نویسنده مقاله	ارزیابی بالینی بیماران	
احمد بیطرفان رجبی	همکار طرح و نویسنده مقاله	سایر	
سعیده مظلوم زاده	همکار طرح	متدولوژیست	
زهرآ جمشیدی عراقی	همکار طرح و نویسنده مقاله	ارزیابی بالینی بیماران	

دانشکده/مرکز مربوطه

رده	نوع ارتباط با مرکز
مرکز تحقیقات کاردیو انکولوژی	وارد کننده

متون پیشنهاد

متن							آیتم اطلاعات تفضیلی
							جدول متغیرها
ردیف	عنوان متغیر	نوع متغیر	کمی		کیفی	تعریف علمی - عملی	نحوه اندازه گیری
		مستقل	وابسته	پیوسته	گسسته	اسمی	رتبهای
۱	میزان جذب رادیودارو در قلب	*	*	*			
						شمارش تعداد پرتوهای گامای منتشر شده از بافت بدن توسط دوربین گاما کانتر	با استفاده از رسی محدوده مورد نظر روی تصاویر بدس آمده و نرمافزارها: مربوطه میزان اکتیویته جذب شده در این نواحی قابل اندازه گیری می باشد.
۲	سن بیمار	*		*			
						سالهای سپری شده از عمر	پرسش از بیمار
	جنس بیمار	*		*			
						فوتوپ زن	ظاهر بیمار
۳	LV Diastolic Diameter	*		*			
						اندازه بطن چپ	با استفاده از مودالی اکوکاردیوگرافی
۴	LV Diastolic Volume	*		*			
						حجم بطن چپ	با استفاده از مودالی اکوکاردیوگرافی
۵	Ejection Fraction	*		*			
						بخشی از خون که با هر ضربان توسط بطن چپ از قلب خارج می شود.	با استفاده از پارامترهای اکوکاردیوگرافی قابل محاسبه می باشد

با استفاده از پارامترهای اکوکاردیوگرافی قدامت محاسبه می باشد	مقدار خونی که در پایان دیاستول در قلب می ماند.				*	*	LV-EDV	۶
با استفاده از پارامترهای اکوکاردیوگرافی قدامت محاسبه می باشد	مقدار خونی که در پایان سیستول در قلب می ماند				*	*	LV-ESV	۷
اندازه گیری با مودالیتی اکوکاردیوگرافی	میزان کشش میوکارد				*	*	GLS	۸
اندازه گیری با مودالیتی اکوکاردیوگرافی	معیاری در اکوکاردیوگرافی که بما امکان بررسی عملکرد سیستولیک بطن راست را می دهد				*	*	TAPSE	۹
پرسش از بیمار و دریافت اطلاعات پرونده بیمار و یا پرسش از پزشک متخصص آنکولوژی بیمار	میزان دوز داروی شیمی درمانی که بیمار در طی درمان گرفته است				*	*	دوز داروی شیمی درمانی مصرف شده توسط بیمار	۱۰
شمارش چشمی توسط متخصص پزشکی هسته ای	تعداد ضایعه های بدخیم تشخیص داده شده توسط اسکن هسته ای			*		*	تعداد ضایعه های تشخیص داده شده توسط اسکن هسته ای	۱۱

جدول زمان بندی

ردیف	فعالیت	مسئول	ماه															
			۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲				
۱	هماهنگ کردن و پیگیری لازم جهت دریافت رادیوداروی ^{۶۸} Ga-FAPI-۴۶	دکتر لیلا حسن زاده					*	*	*	*	*	*						
	انتخاب بیماران و انجام اکوکاردیوگرافی و																	

				*	*	*	*	*	*	دکتر آذین علیزاده	PET/CT اسکن	۲
										دکتر ناهید یعقوبی		
										دکتر هادی ملک		
										دکتر زهرا جمشیدی		
			*	*						دکتر لیلا حسن زاده و دکتر مظلوم زاده	جمع آوری داده ها و انجام آنالیزهای آماری	۳
		*	*							دکتر لیلا حسن زاده	نوشتن مقاله	۴
										دکتر آذین علیزاده		
										دکتر ناهید یعقوبی		
										دکتر هادی ملک		

بیان مسئله

Cardiotoxicity یکی از مشکلات مربوط به درمانهای بسیاری از انواع سرطانها محسوب می شود. Cardiotoxic cardiomyopathy در تقریباً ۷۰ درصد بیماران درمانی دیده می شود. دو گروه عوامل آنتی کنسر مسئول ایجاد LV dysfunction شناخته شده اند: Anthracyclines و targeted therapy (مهارکننده های α human epidermal growth factors receptor، anti-vascular endothelial growth factor، مهارکننده های Proteasome) و اخیراً مهارکننده protein ۴) مسیرهای جدیدی برای سمیت قلبی پیشنهاد کرده اند. LV dysfunction ایجاد شده توسط شیمی درمانی های cardiotoxic با کاهش بیشتر از ۱۰ در کمتر از ۵۳ درصد تعریف می شود [۲]. دیتکت کردن به موقع درجات این cardiotoxicity بسیار سخت می باشد. جهت دیتکت کردن زود هنگام آسیبهای قلبی قبل از افزایش در سطوح بیومارکرها (بوئزه تروپونین I) و یک کاهش بیشتر از ۱۵٪ GLS(Global Longitudinal Strain) از ابزارهای کاربردی هستند. بر طبق کایدلاین ارزیابی LVEF می تواند توسط اکوکاردیوگرافی (سه بعدی) و تصویربرداری هسته ای قلب و تکنیک تصویربرداری MRI قلبی انجام گیرد [۲، ۳].

جهت دیتکت کردن آسیبهای قلبی قبل از تغییر در LVEF، افزایش سطح بیومارکرها (بوئزه تروپونین ال، Tnl) و یک کاهش بیشتر از ۱۵٪ global longitudinal strain می باشد.

تشخیص بیماران با ریسک سمیت قلبی بالا:

- بیماران سنین پایین تر از ۱۸ سال یا بیماران با سن بالاتر از ۶۵ سال ریسک بالاتری از سمیت قلبی را دارند.
- داشتن ریسک فاکتورهای قلب و عروق مانند فشار خون بالا، دیابت، چربی خون بالا یا سابقه فامیلی بیماری های قلب و عروق
- بیمارانی که قبل از درمان هم دچار بیماری قلب و عروق هستند.
- بیمارانی که درمانهای cardiotoxic کنسر را قبلا گرفته اند.
- بیمارانی که فاکتورهای ریسک مربوط به لایف استایل دارند مانند: مصرف سیگار و الکل، داشتن لایف استایل با فعالیت پایین و بیماران چاق

این افراد با احتمال بیشتری دچار LV dysfunction در درمان کنسر خواهند شد و یک ارزیابی اولیه دقیق و مانیتور عملکرد قلبی در طول درمان و پس از آن در شود [۳].

تصویربرداری دفرم شدن توسط اکوکاردیوگرافی:

GLS یک پیشگویی کننده قوی مرگ ومیر در چندین بیماری قلبی می باشد و بنظر میرسد یک مارکر پایداری از cardiotoxicity باشد. انجمن اکوکاردیوگرافی آمر و بیشتر GLS را به عنوان تغییر معنی دار جهت دیتکت cardiotoxicity معرفی کرده است [۲].

اکوکاردیوگرافی سه بعدی:

LVEF سه بعدی پایین ترین متغیر بودن تمپورال را نشان داده است [۴]. مطالعات نشان داده ارزیابی LVEF بصورت سه بعدی روش مفیدی جهت شناسایی صدمات او

:Cardiac Magnetic Resonance

CMR سبب راحت کردن درک ما برای سمیت قلبی پاتوژن می باشد. تغییرات بافت قلبی، مانند ام درون و بیرون سلولی و فیبروز ممکن است منجر به تغییر در me LVEF یا تغییر در Strain قلبی گردد و می تواند مارکر اولیه صدمات قلبی باشد [۶].

دیتکت کردن زود هنگام اختلال عملکرد قلبی در طی شیمی درمانی یک مشکل اساسی می باشد. مدیریت تک به تک بیماران با ارزیابی دقیق و درمان ریسک فاکتور ه پس از شروع شیمی درمانی انجام گیرد. تعریف فعلی cardiotoxicity که هنوز بر اساس علائم و نشانه های heart failure یا افت LVEF می باشد بایستی تعریف subclinical بر اساس بیومارکرهای حساس و اختصاصی و یا ابزارهای تصویربرداری جدید باشد.

اغلب تکنیکهای تصویربرداری موجود قادر به دیتکت cardiotoxicity در مراحل اولیه و عملکردی نیستند. Fibroblast Activation Protein در اطراف توموری بیان می شوند. افزایش بیان این پروتئین در بافت قلب پس از درمانهای تهاجمی و سیستمیک در بیماری سرطانی می تواند نشان دهنده cardiotoxicity در تصویربرداری از این پروتئین فعالسازی فیبروبلاست بصورت گزینشی و in vivo می تواند در دیتکت کردن cardiotoxicity در مراحل اولیه و مدیریت صحیح بیماران سرطانی بسیار کمک کننده باشد.

لیگاند FAPI-۴۶ بعنوان مهار کننده اختصاصی FAP عمل می کند و می تواند بصورت گزینشی به این پروتئین اتصال پیدا کند. بنابراین این لیگاند بصورت نشاندار شده ^{68}Ga می تواند جهت تصویربرداری با دوربین PET از میزان فعالیت فیبروبلاست ها در بافت قلب و همچنین در اطراف سلولهای سرطانی در این بیماران بکار گرفته شود. FAP (Fibroblast activation protein) پروتئین غشایی پروتئاز سرین می باشد که بصورت اختصاصی توسط فیبروبلاستهای فعال شده طی التیام زخم بیان می بالایی از FAP در قلب رتھای با MI دائمی و بیماران با MI حاد گزارش شده است.

اخیرا مهارکننده های FAP رادیو نشاندار شده برای تصویربرداری از بیان FAP بکار گرفته شده است. تصویربرداری با PET با استفاده از FAPI های نشاندار با مطلوب و جذب بالایی در تومورهای با فیبروبلاستهای فعال شده در بیماران با بدخیمی های مختلف نشان داده است. در مطالعه حاضر هدف ارزیابی امکان تصویربرداری ناشی از سمیت قلبی در درمانهای معمول در بیماران سرطانی می باشد.

بیشرفت در درمان سرطان پس از ۳۰ سال سبب افزایش نجات بیماران از سرطان شده است و تعداد بیشتری از مردم برای سالهای بیشتری پس از درمان بدون سرطان زندگی، نجات بخش، هنگامی که در درمان سرطان موفق هستند، می توانند در برخی از موارد ایجاد مشکل در سیستم قلبی عروقی بنمایند که **cardiotoxicity** یا سمیت قلبی نام قلبی می تواند در طی درمان سرطان و یا طی روزها و ماهها و یا سالهای پس از درمان سرطان ایجاد شود، در حالیکه بیمار از سرطان رهایی پیدا کرده است. صدمات قلبی ایجاد ناشی از شیمی درمانی می تواند سبب کاهش کیفیت زندگی و افزایش ریسک مرگ ناشی از بیماری های قلبی گردد. درمانهای سرطان می تواند سبب شود قلب با کارایی پایین تر سبب تغییر در جریان خون و یا افزایش ریسک ترومبوز (لخته های خونی) که سبب حمله قلبی می شوند، گردد. متداولترین شرایط قلبی ایجاد شده توسط این تغییرات **failure** می باشد. جدی ترین سمیت قلبی ناشی از درمان کنسر، التهاب ماهیچه های قلب (**Pericarditis**) و بیماری عروق کرونر می باشد. مشکلات قلبی دیگر که توسط **failure** شامل فشارخون پایین (**Hypotension**)، فشارخون بالا (**High blood pressure**) و ریتم غیرنرمال قلب (آریتمی) و بیماری دریچه های قلبی می باشد.

Cardiotoxic cardiomyopathy در تقریباً ۷۰ درصد بیماران سرطانی با عوارض درمانی دیده می شود. دیتکت کردن به موقع درجات این **cardiotoxicity** بسیار تکنیکهای تصویربرداری موجود قادر به دیتکت **cardiotoxicity** در مراحل اولیه و عملکردی نیستند. **strain imaging** با اکوکاردیوگرام جهت غربالگری و فالوآپ بیماران کهنه سمیت قلبی در درمان سرطان دریافت می کنند بکار گرفته می شود. همچنین برای ارزیابی بیماران که رادیوتراپی در قسمت قفسه سینه دریافت می کنند بکار می رود. **g** طول درمان سرطان و پس از آن می تواند تغییرات کوچک در اندازه قلب، ریتم یا قدرت پمپاژ قلب را دیتکت کند. اما تغییرات در سطح سلولی در بافت قلب قابل شناسایی با افزایش نجات بیماران از بیماری سرطان، دانش در مورد سمیت قلبی در ارتباط با درمانهای سرطان افزایش پیدا می کند. محققین در حال کار برای یادگیری بیشتر در مورد اینکه قلبی می شود و چگونه می توان آن را تشخیص، درمان و از همه مهمتر پیشگیری کرد هستند.

Fibroblast Activation Protein در اطراف تعداد زیادی از سلولهای توموری بیان می شوند. افزایش بیان این پروتئین در بافت قلب پس از درمانهای ته بیماری سرطان می تواند نشان دهنده **cardiotoxicity** در این بیماران باشد. امکان تصویربرداری از این پروتئین فعالسازی فیبروبلاست بصورت گزینشی و **vivo** کردن **cardiotoxicity** در مراحل اولیه و مدیریت صحیح در برنامه ریزی درمان بیماران سرطانی بسیار کمک کننده باشد.

لیگاند **FAP1-۴۶** بعنوان مهار کننده اختصاصی **FAP** عمل می کند و می تواند بصورت گزینشی به این پروتئین اتصال پیدا کند. بنابراین این لیگاند بصورت نشانه نشاندار با **۶۸Ga** که یک رادیونوکلوئید پوزیترون دهنده می باشد، می تواند جهت تصویربرداری با دوربین **PET** از میزان فعالیت فیبروبلاست ها در بافت قلب و همچنان سرطانی در این بیماران بکار گرفته شود.

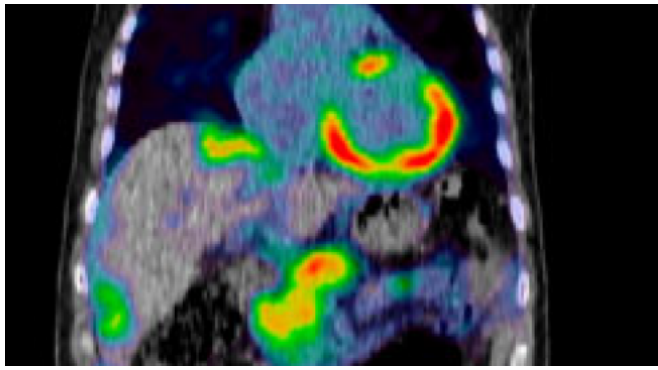
نوآوری طرح: تاکنون مطالعه ای در مورد تشخیص سمیت قلبی با استفاده از رادیوداروی **۶۸Ga-FAP1-۴۶** انجام نگرفته است. حصول نتایج امیدوار کننده از این مطالعه استفاده از تکنیک همزمان جهت فالوآپ بیماران تحت درمان شیمی درمانی از نظر پاسخ به درمانهای استاندارد موجود و تشخیص زود هنگام سمیت قلبی ناشی از درمانهای مذکور می تواند به عنوان روش نوین در از سمیت قلبی در این بیماران و بکار گیری بموقع درمانهای لازم باشد.

بررسی متون

بررسی متون علمی نشان می دهد که مطالعات زیادی در زمینه تصویربرداری از **Fibroblast activation protein** انجام نگرفته است. اولین مطالعه مربوط به وارسته و ه باشد که در سال ۲۰۱۹ در ژورنال **J Nucl Med** به چاپ رسیده است.

در این مطالعه تصویربرداری با استفاده از رادیولیگاند **۶۸Ga-FAP1-۰۴** و با استفاده از تکنیک تصویربرداری **PET** روی رتبه انجام گرفته است. این رتبه در روزهای اول، بیست و سوم و سی ام پس از **MI** با رادیولیگاند **۶۸Ga-FAP1-۰۴** و سه روز پس از **MI** با رادیوداروی **۱۸F-FDG**، اسکن پت-سی تی شدند. مطالعه دینامیکی و بلاکینگ **۰۴** در روز هفتم پس از **MI** انجام گرفت. نتایج بدست آمده نشان داد که میزان **Uptake** رادیولیگاند در روز ششم پس از **MI** به میزان پیک خود رسید. تریسر بصورت قابل **MI** تجمع پیدا کرد که تجمع **۱۸FDG** در آن کاهش پیدا کرده بود. برعکس فقط جذب کوچکی در محل اینفارکت رت با بلاک کننده دیده شد که هم اندازه جذب در سایر قلب در رت بلاک شده بود. نتیجه مطالعه این بود که **۶۸Ga-FAP1-۰۴** به عنوان رادیوتریسر امیدوارکننده برای تصویربرداری **MI fibroblast activation in vivo** گرفته شود. تصویربرداری غیرتهاجمی فیبروبلاستهای فعال شده می تواند ارزش تشخیصی و پروگنوز قابل ملاحظه ای داشته باشد که به مدیریت بالینی بیماران پس از **MI** ؛

مطالعه دیگری در آلمان در سال ۲۰۱۹ منتشر شد که بررسی **cardiotoxicity** بعد از درمان کنسر را در یک بیمار مرد ۶۷ ساله با کنسر آدنوکارسینوما پانکراس نشان میداد مربوط به محل متاستازهای کنسر، تجمع رادیوتریسر با شدت بالایی در **LV** مشاهده گردید.



در این مطالعه امکان تشخیص زود هنگام myocardial damage بعد از شیمی درمانی جهت تشخیص و جلوگیری از cardiotoxicity با استفاده از این رادیودارو پیشنهاد.

مطالعه دیگری در سال ۲۰۲۰ منتشر شده است که اسکن با این رادیودارو در بیمار ۶۴ ساله با کنسر نورواندوکراین را مطرح کرده است. در این بیمار تجمع رادیوتریسیس در دیواره ST گزارش شده است که نشان دهنده MI قدیمی در این بیمار بوده است که بیمار آگاه از این اتفاق نبوده ولی بررسی های الکتروکاردیوگرام و اکوکاردیوگرام تایید کننده MI در این

در سال ۲۰۲۱ مطالعه ای منتشر شده است که امکان تشخیص عوارض قلبی استفاده از Checkpoint inhibitors (ICIs) که در درمان کنسر استفاده می شود، با بکاربرد مورد مطالعه قرار داده است. در این مطالعه گذشته نگر اسکن ۲۶ بیمار مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته است. در این مطالعه تجمع رادیوتریسیس در ۲۳ بیمار بدون علامتی از بی ICI مشکوک همراه با myocarditis مورد مقایسه قرار گرفته است. در ۳ بیمار ذکر شده در مقایسه با ۲۳ فرد سالم جذب بالایی از رادیوتریسیس در قلب گزارش شده است. ICI ها در درمان بیماری کنسر با موفقیت همراه بوده است اما myocarditis ایجاد شده در استفاده از این نوع درمان هنوز همراه با چالش مربوط به عوارض جانبی استفاده از اسکن FAPI PET/CT جهت شناسایی بیماران با عوارض جانبی قلبی در مراحل اولیه درمان می تواند بکار گرفته شود. علاوه بر این در مراحل تشخیص Stage به سایر بیومارکر ها ، ECG و اکوکاردیوگرافی بکار گرفته شود [۱۰].

منابع

1. Arora, M.J., et al., *Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(5): p. 365-75
2. Alpert, et al., *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*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2014. **15**(10): p. 1063-93
3. , *2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal, 2016. **37**(36): p. 2768-2801
4. , et al., *Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **61**(1): p. 77-84
5. , *Abnormalities in 3-Dimensional Left Ventricular Mechanics With Anthracycline Chemotherapy Are Associated With Systolic and Diastolic Dysfunction*. JACC. Cardiovascular imaging, 2018. **11**(8): p. 1059-1068
6. , *Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity*. J Am Soc Echocardiogr, 2013. **26**(5): p. 493-8

7. *Molecular Imaging of Fibroblast Activity After Myocardial Infarction Using a (68)Ga-Labeled Fibroblast Activation Protein Inhibitor, FAPI-04*. J Nucl Med, 2019. **60**(12): p. 1743-1749
8. *Cardiac fibroblast activation detected by positron emission tomography/computed tomography as a possible sign of cardiotoxicity*. European Heart Journal, 2019. **41**(9): p. 1060-1060
9. *68Ga-FAPI-04 Accumulation in Myocardial Infarction in a Patient With Neuroendocrine Carcinoma*. Clin Nucl Med, 2020. **45**(12): p. 1020-1022
10. (Finke, D., et al., *Early Detection of Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis Using 68Ga-FAPI PET/CT*. 2021. **8**(54)
11. Seidman, A., et al., *Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience*. J Clin Oncol, 2002. **20**(5): p. 1215-21
12. *Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2008. **35**(11): p. 2144-2151
13. (Wang, S., et al., *Dynamic PET/CT Imaging of 68Ga-FAPI-04 in Chinese Subjects*. 2021. **11**(608)
14. C., et al., *Radiation Dosimetry and Biodistribution of (68)Ga-FAPI-46 PET Imaging in Cancer Patients*. J Nucl Med, 2020. **61**(8): p. 1171-1177

اهداف: هدف اصلی،
اهداف اختصاصی،
هدف کاربردی

اهداف یا خروجی های اصلی طرح:

مقایسه اسکن PET/CT-FAPI-68Ga با یافته های اکوکاردیوگرافی در تشخیص سمیت قلبی در بیماران مبتلا به سرطان پستان پس از شیمی درمانی

اهداف (خروجی ها) اختصاصی طرح:

- تعیین حساسیت اسکن در مقایسه با اکو
- تعیین ویژگی اسکن در مقایسه با اکو
- تعیین ارزش اخباری اسکن در مقایسه با اکو
- اهداف کاربردی طرح:
- در صورت بدست آوردن نتایج امیدوار کننده از این مطالعه، استفاده بالینی از این رادیودارو در رصد بیماران با سرطان پستان می تواند مورد ارزیابی و استفاده بالینی قرار گیرد.

فرضیات یا سوالات
پژوهشی

۱. حساسیت اسکن در مقایسه با اکو چقدر است؟

۲. ویژگی اسکن در مقایسه با اکو چقدر است؟

روش اجرا

این مطالعه جهت ارزیابی بالینی رادیوداروی $^{68}\text{Ga-FAPI-}\alpha\text{6}$ توسط تصویربرداری از فیبروبلاستها فعال در قلب جهت تشخیص زود هنگام *cardiotoxicity* با استفاده از PET طراحی شده است. این رادیودارو مطابق با استاندارد های فارماکوپه و با رعایت اصول GMP در شرکت تولید کننده رادیوداروهای سازمان انرژی اتمی (شرکت پارس) انجام آزمایشهای کنترل کیفی لازم در اختیار بخش پزشکی هسته ای قرار خواهد گرفت. طبق برنامه ریزی های مورد نیاز در بخش رادیودارو پس از تنظیم و هماهنگی های لازم، شرکت مربوطه سفارش داده می شود تا در روز مورد نظر به بخش تحویل داده شود.

بیماران انتخاب شده با مشاوره با متخصص آنکولوژی و *cardio-oncology* که در مراحل فالوآپ درمان برای تصویربرداری روتین با $^{18}\text{F-FDG}$ قرار دارند به بخش پزشک می شوند. این ارجاع با اخذ رضایتنامه کتبی و ارائه اطلاعات کامل مطالعه انتخاب می گردند.

شرایط ورود بیماران به مطالعه:

- ۱۰ نفر بیمار زن مبتلا به کنسر پستان
- سن بیماران بین ۲۵ تا ۶۵ سال باشد. (جهت نزدیک کردن شرایط عمومی بیماران و کم کردن اثر فاکتور سن و مستعد بودن بیماران با سن بالاتر از ۶۵ سال و کمتر از ۱۸ سال برای بروز سمی داروهای شیمی درمانی، محدوده سنی بیماران جهت ورود به مطالعه ۲۵ تا ۶۵ سال در نظر گرفته شده است. به این ترتیب احتمال بروز سمیت قلبی در بیماران وارد شده به مطالعه وابستگی کمتری با بیمار کیس شناخته شده ای از بیماری های قلب و عروق نباشد.
- از آخرین بار دریافت داروهای شیمی درمانی و رادیوتراپی در ناحیه قفسه سینه حداقل ۳۰ روز گذشته باشد.
- در روتین درمان بیمار، اسکن $^{18}\text{F-FDG PET/CT}$ با فاصله زمانی حداقل ۳۰ روز قبل یا بعد از اسکن با رادیوداروی $^{68}\text{Ga-FAPI-}\alpha\text{6}$ انجام بگیرد.
- بیماران کاندید بررسی *cardiotoxicity* با تکنیک های اکوکاردیوگرافی باشند.
- نتیجه اکوکاردیوگرافی نشان دهنده تغییرات یا کاهش ۱۰ درصد میزان LVEF تا Cut Off کمتر از $(\text{CREC})/55\%$ یا $(\text{ASE/EACVI})/53\%$ باشد.
- یا GLS^3 در اکوکاردیوگرافی این بیماران کاهش نسبی بیشتر از 15% طبق CREC را نشان دهد.
- بیمار تحت شیمی درمانی با داروهای Anthracyclines و یا تارگت تریای مانند مونوکلونال آنتی بادی و یا مهار کننده های تیروزین کیناز قرار گرفته باشد.
- cardiac Review and Evaluation Committee ۱
- American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging ۲
- GLS:Global Longitudinal Strain ۳

شرایط خروج بیماران از مطالعه:

- داشتن سابقه بیماری های قلبی
- بیماران با سن بالاتر از ۶۵ سال و کمتر از ۲۵ سال
- داشتن بیماری همودینامیک مشخص مربوط به دریچه های قلب
- بیمارانی که ریسک فاکتورهای شناخته شده قلبی دارند مانند: سن بالای ۶۵ سال، فشار خون بالا، دیابت، *dyslipidemia*، سیگاری هستند و چاقی با BMI بیشتر از مربع
- بیمارانی که LVEF اولیه غیرنرمال دارند (کمتر از ۵۰ درصد)

ویزیت اولیه بیماران:

تمام بیماران ارزیابی بالینی می شوند، تاریخچه آنکولوژی بیماران شامل نوع و محل سرطان و سابقه فامیلی کنسر پستان، قد و وزن و BMI بیمار ثبت می شود. ضربان استفاده از فشار سنجهای جیوه ای یا دیجیتال ثبت می شود. برخی داده ها از پرونده بیمار استخراج می شود مانند TNM staging و نوع و دوز (mg/kg) داروهای شده توسط متخصص آنکولوژی ثبت می شود.

تست twelve-lead ECG جهت ثبت تغییر ولتاژ، PR interval، QRS duration و هر نوع آریتمی یا ابرمالیتی پاتولوژیک انجام می گیرد.

Two-dimensional (2D) transthoracic echocardiography (TTE):

Resting conventional 2D-TTE توسط اپراتور با تجربه انجام می گیرد. اندازه گیری ها شامل LV dimension و Volume، plane modified، mitral inflow Doppler parameters، Left atrial volume index، Simpson's method، nulus tissue Doppler (TDI) values و mitral inflow Doppler parameters می باشد.

Three-dimensional (3D) TTE

تمام بیماران تحت اکوکاردیوگرافی سه بعدی توسط اپراتور با تجربه قرار می گیرند. در طول زمان یک حبس تنفس، wedge-shaped sub-volumes 4 از یک ایجاد دیتا ست full-volume گرفته می شود.

LV end-diastolic volume (LVEDV) و LV end-systolic volume (LVESV) اندازه گیری و محاسبه می شود. با استفاده از نرمافزار بصورت اتوماتیک EF محاسبه می شود.

ویزیت فالوآپ بیماران:

بیماران پس از 6 هفته از دوره شیمی درمانی ویزیت فالوآپ می شوند. ارزیابی کلینیک روتین جهت جستجوی علائم و نشانه های heart failure در مورد بیماران انجام می شود. الکتروکاردیوگرافی و آنالیز آن بر تغییر در مقایسه با baseline ECG انجام می گیرد. ارزیابی های اکوکاردیوگرافی (conventional 2D، 2D-STE) و (3D) تکرار می شود و پارامترهای مشابه می شود.

End points

سمیت قلبی به صورت کاهش مقادیر LVEF از مقادیر Baseline به اندازه بیشتر از 5 درصد به یک EF کمتر از 55٪ (در حضور علائم و نشانه های heart failure علامت در LVEF بیشتر از 10 درصد در EF کمتر از 55٪ تعریف می شود) [2, 11]. LV-GLS ابرنرمال توسط مقدار مطلق کمتر از 20 و یا یک مقدار نسبی کاهش مقادیر baseline در نظر گرفته می شود.

بیماران انتخاب شده توسط متخصص آنکولوژی جهت بررسی سمیت قلبی در آنان به بخش cardio-oncology بیمارستان ارجاع داده می شوند. در این بخش اکوکاردیوگرافی، ارزیابی سمیت قلبی با احتمال cardiotoxicity طبق استانداردهای ASE/EACVI و CREC جهت ورود به مطالعه انتخاب می شوند. پس از دادن رضایت نامه کتبی از آنان هماهنگی جهت انجام اسکن 68Ga-FAPI-46 با مرکز پزشکی هسته ای و بیماران انجام می گیرد. در روز انجام اسکن بیمار بدو داروی 68Ga-FAPI-46 را طبق جزئیات ذکر شده دریافت می کند.

اسکن 68Ga-FAPI-46 PET/CT

مطالعه بصورت تک دوز و در محدوده 122 تا 336 مگا بکرل طبق گزارش مطالعات قبلی انجام شده در نظر گرفته شده است. که بصورت تزریق وریدی رادیودارو انجام پس از دریافت رادیودارو توسط بیمار، اسکن PET/CT با شرایط زیر انجام می گیرد:

بلافاصله بعد از اسکن CT ، Whole body PET در (Matrix ۲۰۰ × ۲۰۰) ۳D در ۰.۷ cm/min flow Motion جمع آوری می شود. داده های نشر بر decay تصحیح می شود. بازسازی تصاویر با الگوریتم OSEM(ordered subset expectation maximization) با Gauss-filtered به یک رزولوشن width half-maximum(FWHM) ۵ میلی متر انجام می گیرد. Attenuation correction با استفاده از داده های dose non-enhanced CT ارزیابی های کمی مقادیر جذب استاندارد (SUV) با استفاده از تکنیک region of interest technique انجام می گیرد. تصاویر بدست آمده توسط متخصصین ارزیابی و تفسیر قرار می گیرد. میزان جذب رادیودارو در بافت قلب مورد بررسی قرار می گیرد و در صورت داشتن نتایج اسکن ۱۸F-FDG همان بیمار در فاصله زمانی های اسکن FDG مقایسه انجام خواهد گرفت. همچنین نتایج بدست آمده از اندازه گیری LVEF توسط تکنیک اکوکاردیوگرافی با نتایج حاصل از میزان جذب رادیو بررسی قرار خواهد گرفت.

نتایج بدست آمده توسط متخصص اپیدمیولوژی مطالعه مورد آنالیزهای آماری قرار خواهد گرفت. نتایج برای داده های کمی به صورت 'انحراف معیار و میانگین' یا 'میانگین (دامنه چارک به صورت 'تعداد (درصد)' گزارش خواهد شد. حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری اسکن ۶۸Ga-FAPI-PET/CT در مقایسه با اکوکاردیوگرافی (به عنوان گلد استاندارد) با استفاده از فرمول κ شد. آنالیز همه داده ها در نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ مورد تجزیه و تحلیل قرار خواهد گرفت.

Evaluation Committee [۱]

Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging [۲]

Final Strain [۳]

اطلاعات لازم در این مطالعه از نتایج مطالعه اکوکاردیوگرافی و GLS در بیماران و میزان تجمع رادیودارو در بافت قلب با استفاده از تکنیک تصویربرداری Siemens جمع آوری می گردد.	مشخصات ابزار جمع آوری اطلاعات و نحوه جمع آوری آن
این مطالعه بصورت مطالعه مقدماتی می باشد و با توجه به جدید بودن رادیودارو و تعداد محدود نمونه هایی که در مطالعات قبلی انجام شده است، تعداد بیماران ۱۰ نفر زن با بیماری د گرفته شده است.	روش محاسبه حجم نمونه و تعداد آن
تمام موارد اخلاقی مربوط به این مطالعه بر اساس موارد گفته شده در Guideline های اروپا [۱۲] مربوط به رادیوداروها مورد بررسی و در نظر گرفته شده است: تمام استانداردهای مربوط به کیت مورد نظر از نظر تهیه بر اساس استانداردهای مربوط به تولید روتین رادیوداروها و در محل مربوطه انجام خواهد گرفت و تولید کننده مرکز کنتر سازمان انرژی اتمی تضمین کیفیت مربوطه را بر عهده دارد. رادیوداروی ۶۸Ga-FAPI-۴۶ بصورت آماده در اختیار مرکز پزشکی هسته ای قرار می گیرد. مجری طرح تضمین می کند که هیچ گونه وابستگی مالی، احساسی، خانوادگی و.. رادیودارو (شرکت پارس ایزوتوپ) نداشته و صرفاً بعلت ناول بودن این رادیودارو و مطالعه بر روی آن در سطح جهانی تصمیم به پیشنهاد این طرح پژوهشی گرفته است.	ملاحظات اخلاقی

بر اساس این گایدلاین، اگر میزان تک دز مصرفی از ماده مورد نظر به میزان کمتر از ۱۰۰ میکروگرم باشد، رادیولیگاند می تواند بصورت تک دز در بیماران بدون گذراندن فازه‌ای گرفته شود. هر چند این رادیودارو در مطالعات بالینی قبلا بکار گرفته شده است.

در این مطالعه، میزان اکتیویته مورد مصرف در بیشترین حالت حدود ۳۲۰ مگابکرل در نظر گرفته شده است. که در این حالت هم میزان ماده موثر FAPI-۴۶ کمتر از ۵۰ می‌گردد. اطلاعات سنتزی تولید کننده رادیودارو که طبق گایدلاین مربوطه با توجه به single dose بودن این ماده، نیاز به بررسی های سم شناسی نیز وجود ندارد.

از موارد دیگر که بایستی در بکار گیری رادیوداروها مورد توجه قرار گیرد مسئله پرتوگیری بیماران در اثر استفاده از رادیوداروها می باشد که با توجه به میزان رادیوداروی تزریقی و ماده رادیواکتیویته تزریقی تعیین می گردد.

بر اساس مطالعات دوزیمتری انجام گرفته بر روی رادیوداروی ^{68}Ga -FAPI-۰۴ که توسط Wang و همکارانش در سال ۲۰۲۱ منتشر شده متوسط دوز موثر کل بدن mBq محاسبه شده است. یک تزریق 100 MBq از رادیوداروی ذکر شده فقط 1.26 mSv دوز موثر برای یک بیمار بزرگسال نتیجه می دهد. که خیلی کمتر از 3.7 mSv از اسکن اسکن abdomen در بزرگسال با low-dose CT می باشد. در حدی دوز دریافتی از اسکن با این رادیودارو پایین می باشد که به بیمار این اجازه را می دهد که ۲ تا ۴ بار د FAPI-۰۴ PET/CT و تا ۸ بار PET/MRI بدون رد شدن از ماکزیمم دوز مجاز دریافتی سالیانه یعنی 10 mSv را داشته باشد [۱۳, ۱۴].

در مطالعه دوزیمتری دیگری بر روی ^{68}Ga -FAPI-۴۶ انجام گرفته است، ارگانهای با بالاترین دوز موثر دریافتی دیواره مثانه ($3-10 \text{ mSv/MBq}$) و 6 PET/CT mSv/MBq و مغز استخوان ($4-10 \text{ mSv/MBq}$) ذکر شده است. نتیجه مطالعه در کل نشان می دهد پروفایل دوزیمتری مطلوبی برای رادیوداروی ^{68}Ga -FAPI-۰۴ دوز تخمینی کل بدن 5.3 mSv برای تجویز 200 MBq (5.4 mCi) از رادیودارو که $1.56 \pm 0.26 \text{ mSv}$ آن مربوط به رادیوتریسیس و 3.7 mSv آن مربوط به اسکن CT شده است. مطالعه توزیع بیولوژیکی میزان جذب تومور به background بالایی را نشان داده است که با گذشت زمان افزایش می یابد که نشان دهنده کارایی بالایی تشخیص رادیوتریسیس برای کاربردهای درمانی می باشد [۱۴].

جهت مشارکت آگاهانه بیمار در این مطالعه، رضایت نامه استاندارد، محتوی اطلاعات لازم از میزان سود و زیان مربوط به مشارکت بیمار در این مطالعه در اختیار بیمار قرار خواهد

مجری طرح تضمین می کند هیچ هزینه اضافی جهت انجام این مطالعه به بیمار تحمیل نخواهد شد و حتی هزینه ایاب و ذهاب بیماران به ایشان پرداخت می گردد.

محدودیت‌های اجرایی
طرح وروش کاهش
آنها

از محدودیت های این مطالعه:

الف) بکار گرفتن تعداد محدودی از بیماران می باشد که می تواند در نتایج بدست آمده و تفسیر این نتایج از عوامل محدود کننده باشد.

معیارهای ورود (فقط
مربوط به طرحهای
کارآزمایی بالینی)

معیارهای خروج
(فقط مربوط به
طرحهای کارآزمایی
بالینی)

چگونگی تصادفی
سازی و
Concealment
(فقط مربوط به
طرحهای کارآزمایی
بالینی)

تعریف گروه مداخله
(فقط مربوط به

	طرحهای کارآزمایی بالینی)
	تعریف گروه شاهد یا مقایسه (فقط) مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)
	چگونگی کورسازی (Blinding) (فقط) مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)
	پیامدها اولیه (primary) ثانویه (secondary) ایمنی (Safety) (فقط) مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)
	پیگیری (follow up) (فقط) مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)

جدول متغیرها

نام متغیر	نقش متغیر	نوع متغیر - کمی - است؟	نوع متغیر - کیفی - است؟	نوع متغیر - کمی - گسسته است؟	نوع متغیر - کیفی - رتبه ای است؟	واحد اندازه گیری	تعریف کاربرد	نحوه اندازه گیری
میزان جذب رادیودارو در بافت	وابسته	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	بکرل	شمارش، یرتوهای گامای منتشر شده از بافت بدن، توسط دوربین گاما کانتر	با استفاده از رسم محدوده مورد نظر بر روی تصاویر بدست آمده و نرم افزارهای مربوطه میزان، اکتیویته جذب شده در این نواحی قابل اندازه گیری می باشد.
سن بیمار	مستقل	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	سال	سالهای سیری شده از عمر	پرسش از بیمار
جنس بیمار	مستقل	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	زن/مرد	فوتیپ مرد یا زن	ظاهر بیمار
LV Diastolic diameter	مستقل	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	سانتی متر	اندازه بطن چپ قلب	با استفاده از نرم افزارهای اکوکاردیوگرافی
LV diastolic volume	مستقل	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	میلی لیتر	حجم بطن چپ قلب	نرم افزار اکوکاردیوگرافی
Ejection Fraction	مستقل	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	درصد	بخش، از خون که با هر ضربه، توسط بطن چپ از قلب خارج می شود.	با استفاده از پارامترهای اکوکاردیوگرافی قابل محاسبه می باشد.
LV-EDV	مستقل	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	میلی لیتر	مقدار خونی که در پایان دیاستول در قلب می ماند.	با استفاده از پارامترهای اکوکاردیوگرافی قابل محاسبه می باشد.
LVESV	مستقل	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	میلی لیتر	مقدار خونی که در پایان پارامترهای	با استفاده از پارامترهای

سیستول در قلب می ماند. قابل محاسبه می باشد.	اکوکاردیوگرافی										
میزان، دوز داروی شیمی درمانی مصرف شده توسط بیمار زمان، انجام اسکن	میزان، دوز داروی شیمی درمانی مصرف شده توسط بیمار زمان، انجام اسکن	میلیگرم	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	کمی	مستقل	دوز داروی شیمی درمانی مصرف شده توسط بیمار		
تعداد ضایعه های تشخیص داده شده توسط اسکن هسته ای	تعداد ضایعه های بدخیم تشخیص داده شده توسط اسکن هسته ای	تعداد	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	کمی	مستقل	تعداد ضایعه های تشخیص داده شده توسط اسکن هسته ای		
میزان، کشش میوکاردا	اکوکاردیوگرافی	درصد	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	کمی	مستقل	GLS		
معیاری در اکوکاردیوگرافی که بما امکان بررس عملکرد سیستمولیک بطور راست را می دهد	اکوکاردیوگرافی	میلی متر	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	کمی	مستقل	TAPSE		

زمانبندی و مراحل اجرا

شرح مختصر مرحله	درصد مرحله	مدت اجرا - ماه	از تاریخ	تا تاریخ
هماهنگ کردن و پیگیری لازم جهت دریافت رادیوداروی $^{68}\text{Ga-FAPI-46}$	۱۰	۱	۱۴۰۰/۰۷/۰۱	۱۴۰۰/۰۸/۰۱
انتخاب بیماران و معرفی جهت انجام اکوکاردیوگرافی و اسکن PET/CT	۵۰	۶	۱۴۰۰/۰۸/۰۱	۱۴۰۱/۰۲/۰۱
جمع آوری داده ها و انجام تست های آماری	۲۰	۲	۱۴۰۱/۰۲/۰۱	۱۴۰۱/۰۴/۰۱
نوشتن مقاله	۲۰	۲	۱۴۰۱/۰۴/۰۱	۱۴۰۱/۰۶/۰۱

ملاحظات اخلاقی

شما اجازه مشاهده این فرم را ندارید

هزینه وسایل و مواد مورد نیاز

نوع	نام دستگاه / وسیله / مواد	تعداد مورد نیاز	قیمت دستگاه / وسیله / مواد - ریال	کشور سازنده	شرکت سازنده	شرکت فروشنده	محل تامین اعتبار	جمع کل هزینه به ریال

هزینه پرسنلی

نام و نام خانوادگی	توصیف دقیق فعالیتی که فرد در این تحقیق باید انجام دهد	کل حق الزحمه - ریال
	پیگیری دریافت رادیودارو/انجام اسکن/جمع آوری داده ها /پیگیری بیماران/ بررسی پرونده بیماران/	۵,۰۰۰,۰۰۰
	آنالیز آماری	۱۰,۰۰۰,۰۰۰

جمع کل - ریال : ۱۵,۰۰۰,۰۰۰

هزینه آزمایشات و خدمات تخصصی

نام خدمت	نام مؤسسه ارائه کننده	تعداد یا مقدار لازم	قیمت واحد - ریال	قیمت کل - ریال
انجام اسکن PET/CT	مرکز پزشکی هسته ای بیمارستان رجایی	۱۵	۳۰,۰۰۰,۰۰۰	۴۵۰,۰۰۰,۰۰۰
رادیوداروی ۶۸Ga-FAPI-۴۶	پارس ایزوتوپ	۱۵	۰	۰

جمع کل - ریال : ۴۵۰,۰۰۰,۰۰۰

هزینه مسافرت

مقصد	تعداد مسافرت در مدت اجرای طرح و منظور آن	نوع وسیله نقلیه	تعداد مسافرت	مبلغ
رکوردی یافت نشد				

هزینه کتب، نشریات و مقالات

نوع هزینه	توضیحات	مبلغ - ریال
رکوردی یافت نشد		

سایر هزینه ها

نوع هزینه	مبلغ - ریال
هزینه ایاب و ذهاب بیماران	۲۰,۰۰۰,۰۰۰

جمع کل - ریال : ۲۰,۰۰۰,۰۰۰

کل اعتبار درخواست شده

هزینه پرسنلی (هیات علمی و غیر هیات علمی)	هزینه مواد مصرفی	هزینه مواد غیر مصرفی	هزینه تجهیزات، مواد و خدمات موجود در مرکز	هزینه مسافرت	هزینه چاپ و تکثیر	سایر هزینه ها	جمع کل هزینه - ریال
۶۰,۰۰۰,۰۰۰			۴۵۰,۰۰۰,۰۰۰			۲۰,۰۰۰,۰۰۰	۵۳۰,۰۰۰,۰۰۰