

3. **S. K. Polipalli.** "Cytogenetic Analysis for Suspected Chromosomal Abnormalities; A Five Years Experience", 2016.

4. **Sytsma, Ethics and Intersex.** International Library of Ethics, Law, and the New Medicine, 2006.

5. **D. Zdravković.** "Causes of ambiguous external genitalia in neonates," 2001.

6. **I. T. Lott.** "Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span," Prog Brain Res, 2012.

PHÂN BỐ PHÓNG XẠ CỦA 18FLUORINE -FLUOROTHYMININE TRÊN CÁC CƠ QUAN Ở CHUỘT THỰC NGHIỆM

ĐINH VĂN THUYẾT¹,

PHẠM ĐĂNG TÙNG¹, NGUYỄN KHẮC THẮT²,

NGUYỄN THỊ KIM DUNG², NGUYỄN QUỐC THẮNG¹

¹Đơn vị Y học Hạt nhân, Hệ thống Y tế Vinmec, TP. Hà Nội

²Khoa Y học Hạt nhân, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

TÓM TẮT

Kỹ thuật PET (positron emission tomography - ghi hình cắt lớp positron) và ứng dụng các dược chất phóng xạ ngày càng phổ biến trong thực hành lâm sàng. 18F-FLT (3'-deoxy-3'-18Fluorine-Fluorothymidine) đã được nghiên cứu như là một dược chất phóng xạ cho ghi hình PET để đánh giá sự nhân lên của tế bào ung thư từ năm 1991. Mục đích của nghiên cứu này là để đánh giá phân bố sinh học của 18F-FLT trên chuột thực nghiệm.

Đối tượng và phương pháp: 24 chuột nhắt trắng chủng Swiss (7 - 8 tuần tuổi) được tiêm tĩnh mạch dược chất phóng xạ 18F-FLT. Tiến hành mổ chuột tại các thời điểm 20 phút; 40 phút; 60 phút; 90 phút sau khi tiêm để lấy mẫu là các nội tạng của chuột bao gồm máu, não, tim, phổi, gan, lách, thận, ruột, cơ và xương; và tiến hành đo hoạt độ phóng xạ các mẫu trên máy đo đếm phổ phóng xạ.

Kết quả: Dữ liệu thu được chỉ ra rằng hoạt độ phóng xạ trong mô hoặc cơ quan trên gam (%ID/g) tại lách ($10,52 \pm 0,94$) và xương ($10,73 \pm 0,67$) cao hơn so với tại tim ($1,66 \pm 0,70$), phổi ($1,56 \pm 0,33$), ruột ($3,02 \pm 0,40$), gan ($1,36 \pm 0,11$) ở thời điểm 90 phút sau tiêm, trong khi đó, hoạt độ phóng xạ tại não cho giá trị thấp nhất trong toàn bộ quá trình nghiên cứu.

Từ khóa: Chất phóng xạ, 18F-FLT, chuột thực nghiệm.

SUMMARY

PET (positron emission tomography) techniques and radiopharmaceutical tracers are becoming more common in clinical practice. 3'-deoxy-3'-18Fluorine-Fluorothymidine (18F-FLT) has been studied as a PET tracer for tumor proliferation assessment since 1991. The aim of this study is to evaluate biological distribution of the PET/CT tracer 18F-FLT in mice.

Materials and methods: 24 BALB/c mice aged 7 - 8 weeks were injected with 18F-FLT. At 20, 40, 60 và 90 minutes post-injection, organs including brain, blood, heart, lung, liver, spleen, kidneys, small intestine, muscle, and bone were collected and radioactivity uptake was measured by using gamma-ray spectrometer.

Results: The data showed that the percentage of injected dose per gram (%ID/g) was higher in spleen (10.52 ± 0.94) and bone

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Quốc Thắng
Email: thangnguyenquoc1003@gmail.com
Ngày nhận: 25/8/2021
Ngày phản biện: 11/9/2021
Ngày duyệt bài: 18/10/2021

(10.73 ± 0.67) when compared to heart (1.66 ± 0.70), lungs (1.56 ± 0.33), intestine (3.02 ± 0.40), liver (1.36 ± 0.11) at 90 minutes after injection, meanwhile the lowest values was obtained in the brain during entire the study.

Keywords: Radiopharmaceutical, 18F-FLT, mice

ĐẶT VẤN ĐỀ

FDG PET/CT hiện có vai trò rất quan trọng trong chẩn đoán và điều trị ung thư. Sự kết hợp của các tác nhân phóng xạ có thể phát hiện khối u và các phương tiện hình ảnh như CT (chụp cắt lớp vi tính) hoặc MRI (chụp cộng hưởng từ) giúp tạo ra các công cụ hiệu quả để đánh giá tình trạng bệnh, từ giai đoạn điều trị đến đáp ứng điều trị và phục hồi. Tương tự glucose, 18F-FDG có thể đi qua màng tế bào và tham gia vào bước đầu tiên của quá trình chuyển hóa glucose trước khi được phosphoryl hóa bởi enzyme hexokinase để tạo thành FDG-6-phosphate [1]. Chất này vẫn còn trong tế bào và tạo ra hình ảnh PET. Tuy nhiên, do phụ thuộc vào chuyển hóa glucose, 18F-FDG bị ảnh hưởng đáng kể bởi các quá trình sinh lý (như sử dụng nhiều glucose trong não) và viêm, dẫn đến độ đặc hiệu của hình ảnh PET thấp [1]. Nhiều loại dược chất phóng xạ mới dựa trên các cơ chế khác nhau, chẳng hạn như quá trình tổng hợp DNA, sự thiếu oxy hoặc tổng hợp phospholipid, đã được nghiên cứu để khắc phục nhược điểm của 18F-FDG, và một trong những hợp chất này là 18F-18F-FLT [2]. Thymidine kinase 1 (TK1) - enzyme trong pha S, cấu tạo tương tự pyrimidine, có vai trò phosphoryl hóa 18F-FLT. Kết quả là, sự hiện diện của 18F-FLT trong khối u tương ứng với tốc độ tổng hợp DNA và tăng sinh tế bào [3,4]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá sự phân bố sinh học của hợp chất đánh dấu PET 18F-FLT trong các cơ quan của chuột bình thường.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Chuẩn bị dược chất phóng xạ

18F-FLT được sản xuất từ Trung tâm Máy gia tốc và Y học hạt nhân - Bệnh viện TƯQĐ 108 bởi module tổng hợp tự tạo dựa trên Synthera (IBA Molecular, Dulles, VA, USA). Tiền chất của 18F-FLT, 3-N-Boc-5'-O-dimethoxytrityl-3'-O-nosyl-thymidine, mua của ABX (Radeberg, Germany). Tiền chất phản ứng với các ion 18F- fluoride trong dung môi

axetonitril với xúc tác Kriptofix 2.2.2 ở nhiệt độ 100°C đến 130°C. Các nhóm bảo vệ được loại bỏ bằng HCl 2M và NaOH 0,1M. Sản phẩm cuối cùng được tinh chế trên cột C18 HPLC và đáp ứng các tiêu chuẩn trong chuyên luận về alovudine của dược điển châu Âu 8.

2. Động vật thực nghiệm

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, 7 - 8 tuần tuổi, khỏe mạnh được Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột thí nghiệm được nuôi trong điều kiện phòng sạch, kiểm soát về nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng được tự động điều khiển theo chu kỳ 12 giờ sáng/12 giờ tối. Chuột được chăm sóc và nuôi dưỡng theo các quy định của dược điển Việt Nam IV. Chuột được tiêm vào tĩnh mạch đuôi chuột dược chất phóng xạ 18F-FLT liều 0,2 - 0,3 mCi 18F - FLT/0,2 ml và tiến hành mổ chuột tại các thời điểm 20 phút; 40 phút; 60 phút; 90 phút sau khi tiêm để lấy mẫu là các cơ quan của chuột bao gồm máu, não, tim, phổi, gan, lách, thận, ruột, cơ và xương; và tiến hành đo hoạt độ phóng xạ các mẫu trên máy đo đếm phổ phóng xạ (Ortec, Canberra, USA) và tính hiệu chỉnh suy giảm. Hoạt độ phóng xạ trong mô hoặc cơ quan trên gam (%ID/g) được tính bằng cách lấy phần trăm hoạt độ phóng xạ của từng mô so với tổng hoạt độ được tiêm (%ID) chia cho trọng lượng cân được của mô đó.

3. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được thu thập bằng phần mềm Microsoft Office Excel 2010. Phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS 20.0 (Chicago, Inc). So sánh các biến định lượng được biểu hiện dưới dạng số trung bình X (mean) ± độ lệch chuẩn (SD) hoặc tỷ lệ phần trăm. Sử dụng t-test student để so sánh các giá trị trung bình giữa các nhóm với sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

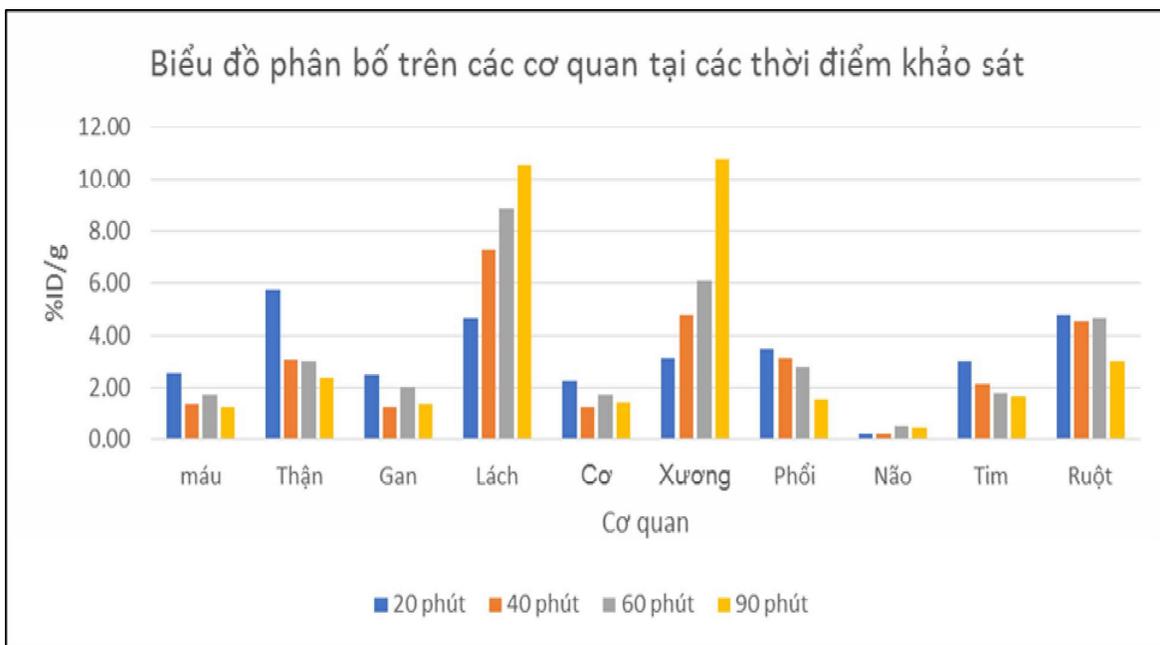
KẾT QUẢ

Phân bố của 18F-FLT trên chuột thực nghiệm

Kết quả cho thấy 18F-FLT tập trung cao ở lách và xương tại thời điểm 90 phút sau tiêm với %ID/g lần lượt là 10,52 ± 0,94 và 10,73 ± 0,67. Hoạt độ phóng xạ tại các cơ quan này tăng dần theo thời gian và giá trị hấp thu tăng cao hơn khoảng 3 lần từ 20 phút đến 90 phút sau khi tiêm. Ngược lại, hoạt độ phóng xạ tại tim, phổi và ruột non cao tại thời điểm 20 phút (3,02 ± 0,67; 3,50 ± 0,79 và 4,77 ± 0,51) sau đó

giảm dần theo thời gian. Thận là cơ quan chính để thải trừ ¹⁸F-FLT, biểu hiện ở sự tập trung hoạt độ phóng xạ cao ngay từ lần đo đầu tiên sau khi tiêm 20 phút, với giá trị %ID/g là $5,73 \pm 0,50$ và giảm một nửa xuống còn $2,35 \pm 0,14$ ở 90 phút sau tiêm.

Tại máu và cơ thấy giá trị %ID/g ổn định theo thời gian, với giá trị trung bình lần lượt là $2,54 \pm 0,51$ và $2,20 \pm 0,86$ tại thời điểm 20 phút so với $1,23 \pm 0,09$ và $1,45 \pm 0,16$ tại thời điểm 90 phút ($p > 0,1$). Đặc biệt, dược chất phóng xạ phân bố ở não là thấp nhất so với các cơ quan còn lại, với giá trị cuối cùng đo được là $0,45 \pm 0,27$. (hình 1 và bảng 1).



Hình 1. Hoạt độ phóng xạ và sự thay đổi theo thời gian ở các mô, cơ quan động vật thực nghiệm (n = 24)

Bảng 1. Giá trị (%ID/g) tại các cơ quan thời điểm 20, 40, 60 và 90 phút sau tiêm ¹⁸F-FLT

STT	Cơ quan	X (mean) ± độ lệch chuẩn (SD) (%ID/g)			
		20 phút	40 phút	60 phút	90 phút
1.	Brain	0,23 ± 0,17	0,22 ± 0,13	0,49 ± 0,28	0,45 ± 0,27
2.	Blood	2,54 ± 0,51	1,37 ± 0,30	1,70 ± 0,40	1,23 ± 0,09
3.	Heart	3,02 ± 0,67	2,12 ± 0,10	1,76 ± 0,52	1,66 ± 0,70
4.	Lung	3,50 ± 0,79	3,18 ± 0,36	2,74 ± 1,26	1,56 ± 0,33
5.	Liver	2,45 ± 0,42	1,26 ± 0,39	1,99 ± 0,21	1,36 ± 0,11
6.	Spleen	4,65 ± 1,50	7,26 ± 1,57	8,84 ± 1,02	10,52 ± 0,94
7.	Intestine	4,77 ± 0,51	4,55 ± 0,17	4,67 ± 0,21	3,02 ± 0,40
8.	Kidneys	5,73 ± 0,50	3,08 ± 0,44	3,01 ± 0,45	2,35 ± 0,14
9.	Muscle	2,20 ± 0,86	1,25 ± 0,31	1,72 ± 0,48	1,45 ± 0,16
10.	Bone	3,14 ± 0,67	4,74 ± 0,58	6,07 ± 0,29	10,73 ± 0,67

BÀN LUẬN

¹⁸F-FDG là một dược chất phóng xạ đã được sử dụng rộng rãi trong ghi hình chẩn đoán khối u bằng kỹ thuật PET. Cơ chế hấp thu của ¹⁸F-FDG là dựa vào sự chuyển hóa đường trong tế bào dưới tác dụng của enzyme hexokinase [5]. Rất nhiều nghiên cứu đã được tiến hành để đánh giá vai trò của ¹⁸F-FDG trong việc xác định giai đoạn và đáp ứng điều trị ung thư, các nhà nghiên cứu nhận thấy sự hấp thu dcpx thường giảm nếu điều trị đáp ứng tốt [6]. Tuy nhiên, FDG không phải là một dược chất phóng xạ có tính chọn lọc cao do phân tử đường là nguồn nguyên liệu được sử dụng bởi rất nhiều dòng tế bào, ví dụ như các đại thực bào tấn công các tế bào u và gây các tổn thương viêm, cũng làm tăng hấp thu DCPX. Để cải thiện vấn đề này, các chất đánh giá đặc hiệu cho quá trình tăng sinh của tế bào đã được nghiên cứu, trong đó có các chất đánh dấu của thymidine, một nguyên liệu đầu vào trong tổng hợp acid nhân DNA. ¹⁸F-FLT được hấp thu bởi tế bào, sau đó được phosphoryl hóa bởi enzyme thymidine kinase 1 (TK1) và nằm lại trong tế bào. FLT lưu giữ trong tế bào cung cấp thông tin về hoạt động của enzyme TK1, đây là một enzyme đặc trưng cho quá trình tăng sinh của tế bào. Do đó, giá trị hấp thu được của ¹⁸F-FLT cũng cho biết sự hoạt động của enzyme TK1 và cho thấy khả năng tăng sinh của tế bào ung thư [7].

Kết quả nghiên cứu đã cho thấy, sau khi đi vào máu qua đường tĩnh mạch, DCPX được phân bố vào các mô và cơ quan. Do không đi qua được hàng rào máu não, nên giá trị hấp thu tại não của ¹⁸F-FLT là rất thấp, gần như bằng nồng độ môi trường. Nồng độ phóng xạ trong máu và cơ thấp và ổn định trong suốt quá trình theo dõi. Trong lâm sàng, nhằm giúp hình ảnh thu được khi chụp xạ hình PET có độ tương phản cao, dược chất phóng xạ cần tập trung chủ yếu ở các cơ quan cần khảo sát mà không lắng đọng nhiều trong máu và cơ. Con đường đào thải chính của dược chất phóng xạ là qua thận, do đó hoạt độ phóng xạ tại thận cao ngay từ những phút đầu sau đó giảm dần. Dược chất phóng xạ ¹⁸F-FLT cũng không bị chuyển hóa qua gan [8], do đó %ID/g ở đây cũng không nhiều chỉ tương đương so với máu

vào cơ. Xương và lá lách là hai cơ quan tham gia vào quá trình tạo máu với mức độ tăng sinh tế bào cao, tương ứng với khả năng tích lũy hợp chất đánh dấu của chúng cao hơn các cơ quan khác. Giá trị hấp thu của xương cao nhất là $10,73 \pm 0,67$ tại thời điểm 90 phút sau tiêm.

KẾT LUẬN

Chúng tôi đã thành công trong việc tổng hợp chất đánh dấu ¹⁸F-FLT trong ghi hình PET/CT ¹⁸F-FLT và dược chất phóng xạ này cho thấy sự phân bố phóng xạ tốt ở chuột thực nghiệm. ¹⁸F-FLT có thể được sử dụng như chỉ điểm để đánh giá sớm đáp ứng điều trị thay thế cho ¹⁸F-FDG.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mamede, M.**, et al. [¹⁸F]FDG uptake and PCNA, Glut-1, and Hexokinase-II expressions in cancers and inflammatory lesions of the lung. *Neoplasia*, 2005. 7(4): p. 369 - 79.
2. **Szysko, TA.**, et al. The role of new PET tracers for lung cancer. *Lung Cancer*, 2016. 94:7-14.
3. **Couturier, O.**, et al., [Is 3'-deoxy-3'-¹⁸F] fluorothymidine ([¹⁸F]-FLT) the next tracer for routine clinical PET after R [¹⁸F]-FDG?]. *Bull Cancer*, 2005. 92(9): p. 789 - 98.
4. **Schwartz, J.L.**, et al. Monitoring tumor cell proliferation by targeting DNA synthetic processes with thymidine and thymidine analogs. *J Nucl Med*, 2003. 44(12): p. 2027 - 32.
5. **Herholz K., Rudolf J. & Heiss W.D.** FDG transport and phosphorylation in human gliomas measured with dynamic PET. *Journal of Neuro-Oncology*, 1992. 12: p. 159 - 165.
6. **Shields A.F.** et al. Carbon-11-thymidine and FDG to measure therapy response. *Journal of Nuclear Medicine*, 1998. 39(10): p. 1757 - 62.
7. **Kong, X.B.** et al. Comparisons of anti-human immunodeficiency virus activities, cellular transport, and plasma and intracellular pharmacokinetics of 3'-fluoro-3'-deoxythymidine and 3'-azido-3'-deoxythymidine. *Antimicrob Agents Chemotherapy*, 1992. 36: p. 808 - 818.
8. **Shields A.F., Grierson J.R., Dohmen B.M.**, et al., Imaging proliferation in vivo with [¹⁸F]-FLT and positron emission tomography. *Nature Medicine*, 1998. 4(11):p.1334 - 1336.