

Một số peptide đánh dấu phóng xạ sử dụng ghi hình PET/CT u thần kinh nội tiết và ung thư tuyến tiền liệt

Some radiolabeled peptides are used for PET/CT imaging of neuroendocrine tumors and prostate cancer

Nguyễn Quốc Thắng**, Phạm Đăng Tùng**,
Mai Hồng Sơn*, Nguyễn Thị Kim Dung*

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,

**Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times city

Tóm tắt

Hiện nay, các thuốc có cấu trúc peptide đang ngày càng được phát triển mạnh và mang lại hiệu quả rõ rệt bên cạnh các hợp chất phân tử nhỏ, trong Y học hạt nhân các peptide đánh dấu đồng vị phóng xạ sử dụng trong chẩn đoán và điều trị cũng đã được nghiên cứu và ứng dụng từ nhiều năm nay. Cùng với sự phát triển của kỹ thuật PET (positron emission tomography) và sự ra đời của các đồng vị phát tia positron, các peptide đánh dấu phóng xạ trong ghi hình PET đã có những bước tiến đáng kể với một số dược chất phóng xạ đã được FDA (U.S. Food and Drug Administration) phê duyệt như DOTATATE (DOTA-Octreotate) hay PSMA (prostate-specific-membrane antigen) đánh dấu với đồng vị gallium-68 trên các khối u thần kinh nội tiết và ung thư tuyến tiền liệt, hay gần đây nhất là các peptid FAPI hứa hẹn khả năng phát hiện các khối u không hề thua kém so với ^{18}F -FDG. Trong bài tổng quan này, chúng tôi xin trình bày khái quát về các peptide đánh dấu phóng xạ này trong ghi hình PET hiện nay.

Từ khóa: Peptide đánh dấu phóng xạ, ^{18}F -FDG, kỹ thuật PET.

Summary

Peptide-based drugs are becoming more prevalent and effective in addition to small molecule compounds. In nuclear medicine, peptides labeled with radioisotopes have been used for diagnosis and therapy for many years. The advancement of PET (positron emission tomography) technology and the availability of positron-emitting isotopes have enabled the use of radiolabeled peptides in PET imaging, with several radiopharmaceuticals approved by the FDA (U.S. Food and Drug Administration), such as DOTATATE (DOTA-Octreotate) or PSMA (prostate-specific-membrane antigen) conjugated with gallium-68 for neuroendocrine tumors and prostate cancer, or most recently FAPI peptides promise the ability to detect tumors competitively in comparison with ^{18}F -FDG. This review summarizes the current state of these radioactive peptides for PET imaging.

Keywords: Radiolabeled peptides, ^{18}F -FDG, PET technology.

1. Đặt vấn đề

PET (positron emission tomography) là một kỹ thuật ghi hình chức năng được phát triển và ứng

dụng rộng rãi trong các chuyên khoa, đặc biệt là chuyên khoa ung bướu từ nhiều thập kỷ gần đây. Dược chất phóng xạ PET được sử dụng phổ biến nhất hiện nay trên khắp thế giới là ^{18}F -FDG với cơ chế dựa trên sự chuyển hóa của glucose. Phần lớn các dược chất phóng xạ PET được FDA (Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ) phê duyệt cho đến nay là các chất phân tử nhỏ (small molecules)

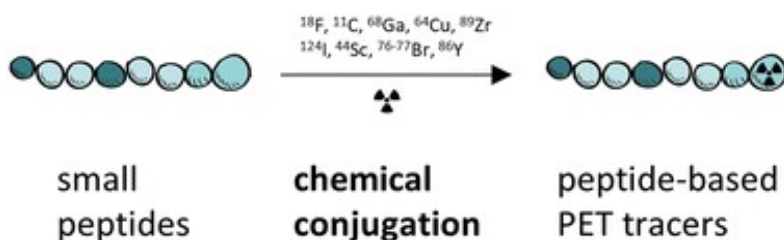
Ngày nhận bài: 25/8/2023, *ngày chấp nhận đăng:* 11/9/2023

Người phản hồi: Nguyễn Quốc Thắng

Email: thangnguyenquoc1003@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

tương tự như ^{18}F -FDG như ^{18}F -Choline, ^{18}F -NaF, ^{18}F -FDOPA hay ^{18}F -fluciclovine. Năm 2016, FDA đã lần đầu tiên phê duyệt một peptide đánh dấu phóng xạ cho ghi hình PET là ^{68}Ga -DOTATATE (NETSPOT[®]), điều này đã mở ra những cơ hội cho việc ứng dụng các peptide đánh dấu phóng xạ cho việc ghi hình các chức năng sinh học hay bệnh lý của cơ thể [1]. Các peptide đánh dấu phóng xạ đã được biết đến từ trước với kỹ thuật ghi hình SPECT sử dụng đồng vị phát xạ gamma cổ điển như indium-111 hay technetium-99m, tuy nhiên, các kỹ thuật ghi hình SPECT này yêu cầu thời gian tiến hành lâu do nhược điểm về mặt dược động học của các peptid hoặc chất lượng hình ảnh không cao. Sự ra đời sau này của các dược chất phóng xạ PET đã khắc phục được hầu hết các khó khăn này [2].

Các peptide được xếp nằm ở giữa nhóm chất phân tử nhỏ và các phân tử cấu trúc lớn, do đó, chúng mang những ưu điểm của cả hai nhóm này. Các peptide thể hiện các tính chất dược động học tương tự như các phân tử nhỏ khi được đào thải nhanh ra khỏi tuần hoàn, dễ dàng tổng hợp bằng phương pháp hóa học và khả năng đánh dấu với đồng vị phóng xạ. Tương tự như các phân tử cấu trúc lớn, peptide có tính chọn lọc cao với các đích sinh học và có thể tương thích với sự biến đổi về mặt cấu trúc mà vẫn giữ được khả năng chọn lọc đích [3]. Phần lớn các peptide phóng xạ PET ngày nay hướng đến việc ghi hình trong ung thư. Sự biểu hiện quá mức của nhiều loại thụ thể trên các tế bào ung thư là một đích tấn công hiệu quả cho cả mục đích chẩn đoán và điều trị [4], [5].



Hình 1. Cơ chế kết hợp của peptide và các đồng vị phát tia positron.

2. Các peptide đánh dấu phóng xạ được sử dụng trong ghi hình PET u thần kinh nội tiết và ung thư tuyến tiền liệt

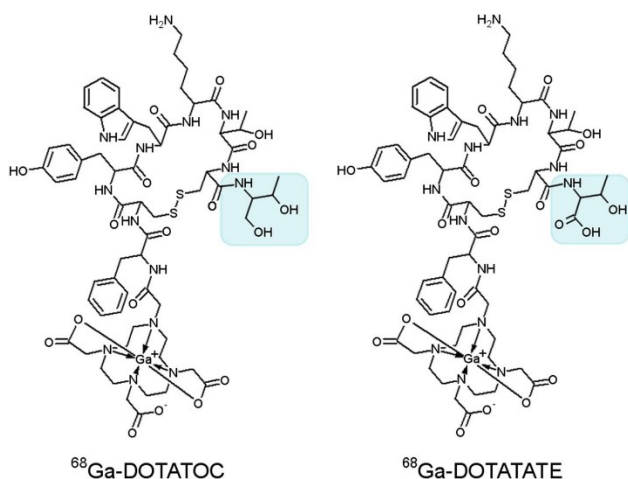
2.1. Ghi hình thụ thể SSRT trong u thần kinh nội tiết

Các dược chất phóng xạ đánh dấu với gallium-68

U thần kinh nội tiết (NETs) là dạng khối u hiếm gặp thường xuất hiện ở hệ thống ống tiêu hóa và có đặc điểm là sự biểu hiện quá mức của các thụ thể SSRT. Các khối u thần kinh nội tiết có tốc độ phát triển chậm và không hiệu quả khi ghi hình với ^{18}F -FDG, một dược chất phóng xạ dựa nhiều và sự phát triển nhanh chóng của khối u kết hợp với quá trình tăng cường trao đổi chất để tăng hấp thu phóng xạ. Các dược chất phóng xạ hướng tới đích sinh học, không phụ thuộc quá trình trao đổi chất, là một

phương án hữu hiệu để ghi hình các khối u có mức độ tăng kích thước chậm như vậy. Nhóm thụ thể SSRT thuộc nhóm thụ thể liên kết protein G, hay gặp ở các cơ quan như não, tuyến yên, tuyến tụy, tuyến giáp, lách, thận, ống tiêu hóa, mạch máu và hệ thần kinh ngoại vi cũng như các tế bào miễn dịch đã được tìm thấy ở mức độ lớn trên các khối u NETs [6]. Các somatostatin sinh lý là một chuỗi peptide gồm 14-28 amino acid có khả năng kích hoạt chức năng chống tăng sinh và chống bài tiết thông qua cơ chế liên kết với thụ thể SSRT. Có 5 loại thụ thể SSRT đã được biết, trong đó SSRT₂ là loại chính có mặt trên các khối u NET. Bên cạnh đó, các thụ thể SSRT cũng xuất hiện với mức độ khác nhau trong khối u khác như lymphoma, u cận hạch, u carcinoid, ung thư vú, ung thư não, ung thư thận, ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi thể tủy [7]. Sự đa dạng về phân bố sinh lý và tỷ lệ cả các thụ thể SSRT trong một số

lượng lớn các khối u yêu cầu mức độ đặc hiệu của peptide đánh dấu rất quan trọng. Các peptide được thiết kế tốt phải cho thấy mức độ chọn lọc cũng như ái lực khác nhau đối với từng loại thụ thể SSRT. Một số nghiên cứu ban đầu về ghi hình chức năng của các khối u NET đã được thực hiện với kỹ thuật xạ hình sử dụng được chất phóng xạ có cấu trúc giống SST là ^{111}In -DTPA-octreotide (OctreoScan), đã được phê duyệt bởi FDA [8]. Nhược điểm của xạ hình với OctreoScan là sự hấp thu mạnh ở gan, lách và thận cùng với chất lượng hình ảnh thấp, từ đó dẫn tới nhu cầu về việc thiết kế một chất thay thế có thể ghi hình với kỹ thuật PET, nhằm khắc phục các nhược điểm này.



Hình 2. Cấu trúc hóa học của DOTATOC và DOTATATE.

Đến năm 2000, dược chất phóng xạ ^{68}Ga -DOTA-Phe¹-Tyr³-Octreotide (^{68}Ga -DOTATOC) dựa trên cấu trúc của peptide tương tự SST (TOC) được gắn với đồng vị ^{68}Ga phát xạ positron thông qua nhóm tạo phức DOTA đã được phát triển. Peptide này có ái lực mạnh với thụ thể SSRT loại 2 và thấp với SSRT loại 5, cũng như cải thiện sự bài xuất ở thận. Tác giả Hofmann và cộng sự đã công bố khả năng phát hiện tổn thương tốt hơn của ^{68}Ga -DOTATOC so với OctreoScan [9]. Khả năng chuyển đổi giữa các đồng vị phóng xạ chẩn đoán sang điều trị như ^{90}Y và ^{177}Lu của nhóm tạo phức chelat mang đến ứng dụng chẩn đoán-điều trị (theranostic) cho các peptide này. Các phân tích lớn sau này cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu lên tới 92% và 82% trong việc phát hiện khối u NET của peptide này, thích hợp cho phát hiện tổn

thương, đánh giá giai đoạn bệnh và đưa ra quyết định điều trị. Mặc dù ^{68}Ga -DOTATOC hữu ích trong việc xác định vị trí khối u nguyên phát ở bệnh nhân NET có di căn, nhưng nó lại không phù hợp để đánh giá các bệnh nhân chỉ có triệu chứng và dấu ấn sinh học mà không có chẩn đoán xác định [10]. Chính vì vậy, một loạt các peptide tương tự SST sử dụng nhóm tạo phức DOTA đã được ra đời sau đó như ^{68}Ga -DOTANOC và ^{68}Ga -DOTATATE mang đến nhiều hứa hẹn. So sánh với ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTATATE có ái lực trên thụ thể SSRT₂ cao hơn 10 lần và không hoạt động trên thụ thể SSRT₅ [11]. Việc so sánh trực tiếp 3 peptide này không dễ dàng khi không có chất nào vượt trội hơn hai chất còn lại trong tất cả các trường hợp nghiên cứu, các tài liệu y văn cho thấy sự ưu tiên đối với ^{68}Ga -DOTATATE và ^{68}Ga -DOTATOC so với ^{68}Ga -DOTANOC. Điều này đến từ nhược điểm tập trung quá cao tại gan của DOTANOC do peptide này có tính thân dầu cao hơn so với hai peptide còn lại cũng như thiếu ái lực chọn lọc trên các thụ thể SSRT. Năm 2016, FDA đã chính thức phê duyệt ^{68}Ga -DOTATATE (thương mại NETSPOT®) được sử dụng trong lâm sàng cho chẩn đoán các khối u NET [12]. Hai năm sau đó, dược chất phóng xạ DOTATATE đánh dấu với ^{177}Lu với tên thương mại Lutathera® cũng được cấp phép sử dụng trong điều trị [13].

Bên cạnh các peptide SST, các nghiên cứu cũng đã chú ý tới sự đa dạng của các đồng vị phóng xạ positron. Dược chất phóng xạ ^{64}Cu -DOTATATE đã được tác giả Johnbeck tổng hợp và sử dụng trong ghi hình khối u NET [14]. Kết quả cho thấy sự vượt trội trong việc phát hiện các tổn thương của ^{64}Cu -DOTATATE khi so với các peptide phóng xạ quen thuộc như ^{68}Ga -DOTATOC và ^{68}Ga -DOTANOC hay ^{111}In -DTPA-octreotide [15], [16]. Các tác giả cho rằng ưu điểm của ^{64}Cu -DOTATATE đến từ đồng vị phóng xạ chứ không phải do sự khác nhau của các peptide. Khả năng phát hiện khối u tốt hơn của ^{64}Cu đến từ khoảng cách hủy cặp ngắn và mức năng lượng trung bình thấp hơn so với ^{68}Ga (0,6mm và 0,66 MeV so với 3,2mm và 1,9MeV của ^{68}Ga) giúp cho độ phân giải không gian của peptide đánh dấu ^{64}Cu tốt hơn. Trong khi đó, do tỷ lệ phát tia positron của ^{64}Cu chỉ là 17% so với 89% của ^{68}Ga , dẫn tới liều tiềm của ^{64}Cu

phải lớn hơn để có thể ghi nhận đủ số đếm trên máy PET. Điều này mang đến liều chiếu trên bệnh nhân cao hơn so với đồng vị ^{68}Ga (5,7-8,9mSv so với 2,8-4,6mSv) và đây cũng là một yếu tố cần cân nhắc trong lâm sàng.

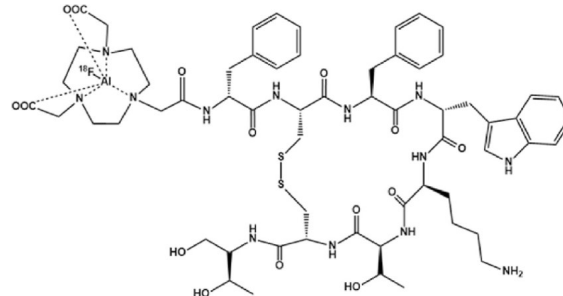
Hình 3. So sánh hình ảnh PET/CT của ^{68}Ga -DOTANOC và ^{68}Ga -DOTATATE [17].

Các dược chất phóng xạ đánh dấu với fluorine-18

Không giống như ^{68}Ga , các dược chất phóng xạ đánh dấu đồng vị ^{18}F mang đến một số ưu điểm về vận chuyển và đặc tính vật lý. Thời gian bán rã dài hơn của ^{18}F (109,7 phút so với 68 phút), giúp các dược chất phóng xạ đánh dấu ^{18}F có thể được sản xuất với lượng lớn từ cyclotron để vận chuyển tới các bệnh viện xa hơn trong khu vực. Quãng chạy ngắn của positron phát ra từ ^{18}F (0,6mm so với 3,2mm của ^{68}Ga) cũng mang đến ưu thế về mặt chất lượng hình ảnh [18]. Dược chất phóng xạ dạng peptid đánh dấu ^{18}F để ghi hình các khối u NET lần đầu tiên được nhóm nghiên cứu của tác giả Wester phát triển vào những năm 2003, Gluc-Lys(^{18}F)FP-TOCA, kết quả thử nghiệm tiền lâm sàng trên người của hợp chất này cho thấy khả năng phát hiện tổn thương tốt hơn so với hình ảnh của chất cổ điển [^{111}In]-In-DTPA-octreotide [19]. Mặc dù vậy, sự phức tạp trong quá trình hóa học đánh dấu peptid với một nguyên tố halogen như ^{18}F đã hạn chế khả năng ứng dụng của hợp chất này. Fluorid có đặc tính ái nhân rất yếu, do đó phản ứng đánh dấu cần phải

loại bỏ nước để sử dụng dung môi hữu cơ như acetonitrile và cần có các chất xúc tác để hoạt hóa ion [^{18}F]fluoride như Kryptofix 2.2.2. [^{18}F]fluoride sau khi được hoạt hóa có thể đánh dấu trực tiếp lên phân tử peptid, tuy nhiên quá trình này phải trải qua nhiều bước phức tạp, hoặc có thể trung gian qua các nhóm chức hóa học [20].

Sự tiến bộ của các nghiên cứu hóa học sau này khi sử dụng các nhóm chức nhận silicon-fluorid (SiFA) làm nhóm mang ^{18}F mới có thể cho phép các phản ứng đánh dấu phóng xạ tiến hành đơn giản và dễ dàng hơn. Một trong số các chất tiềm năng hướng đích SSRT đánh dấu ^{18}F là [^{18}F]SiFAlin-TATE đã được thử nghiệm trên lâm sàng và cho kết quả tương tự khi so sánh với dược chất phóng xạ [^{68}Ga]Ga-DOTATOC [21]. Tiếp sau đó, tác giả Laverman đã phát triển cấu trúc phức [^{18}F]AlF liên kết với octreotide qua cấu trúc tạo chelat là NOTA gần giống cấu trúc của các peptid đánh dấu ^{68}Ga , [^{18}F]AlF-NOTA-octreotide cho thấy kết quả rất khả quan khi thử nghiệm trên các dòng tế bào NET với khả năng gắn kết đặc hiệu cao trên thụ thể chính SSRT₂ [22]. Đến năm 2020, hệ thống tổng hợp tự động dược chất phóng xạ [^{18}F]AlF-NOTA-octreotide đạt chuẩn GMP đã chính thức được thương mại hóa, mang lại lựa chọn mới cho các nhà lâm sàng về dược chất phóng xạ PET cho các bệnh nhân NET [23], [24].



[^{18}F]AlF-NOTA-octreotide

Hình 3. Cấu trúc của hợp chất [^{18}F]AlF-NOTA-octreotide

2.2. Ghi hình kháng nguyên PSMA trong ung thư tuyến tiền liệt

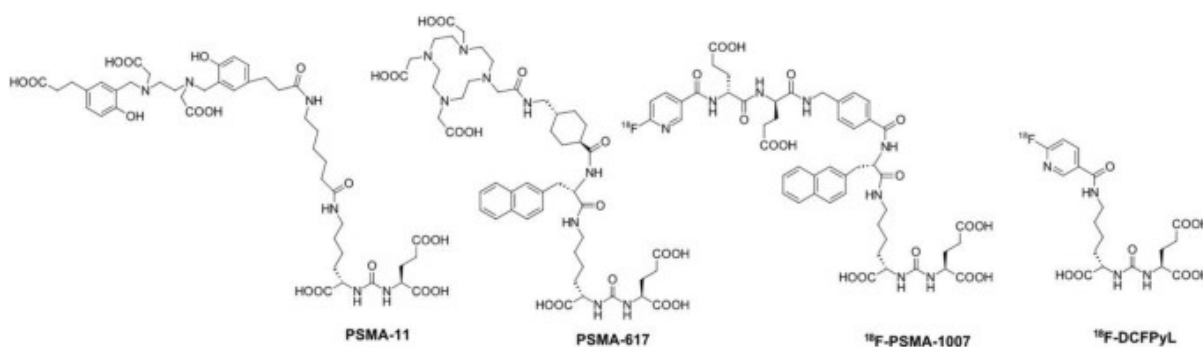
Các dược chất phóng xạ đánh dấu với gallium-68

PSMA là một protein được mã hóa bởi gene FOLH1, với cấu trúc được glycosyl hóa, có chứa ion

kim loại và nằm xuyên qua màng tế bào. Đầu tận cùng N của PSMA nằm bên trong tế bào bao gồm 19 amino acid, chuỗi xoắn xuyên màng có 24 amino acid và đầu tận cùng C nằm bên ngoài màng có 707 amino acid tạo thành hai túi liên kết với hai ion kẽm [25]. PSMA cũng được biết là một enzyme glutamate carboxypeptidase với khả năng cắt đứt liên kết đầu C của nhóm glutamate trên cơ chất thích hợp. PSMA ở dạng nằm xuyên màng được tìm thấy ở màng đỉnh của biểu mô ống dẫn tuyến tiền liệt ở người khỏe mạnh và cũng biểu hiện ở một số cơ quan khác như thận, gan, tuyến nước bọt, tuyến lệ, đại tràng, và hệ thần kinh [26]. PSMA là đích được quan tâm trong lĩnh vực ung thư do khả năng biểu hiện quá mức trên bề lòng ống dẫn tuyến tiền liệt và càng tăng lên khi tăng sản tuyến tiền liệt chuyển thành ung thư. Trong ung thư biểu mô tuyến nguyên phát và không phụ thuộc androgen, PSMA biểu hiện quá mức từ 100 đến 1000 lần so với các tế bào tuyến tiền liệt bình thường. Nồng độ của PSMA trong máu cũng được chứng minh là có sự tương quan cao với điểm đánh giá Gleason [27], [28]. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng hơn 95% các khối u nguyên phát và 80% các tổn thương di căn đều biểu hiện PSMA ở mức độ cao, do đó, đây là một chỉ báo lý tưởng để xác định và theo dõi sự tiến triển của ung thư tuyến tiền liệt [29].

Một loạt các chất ức chế PSMA (hay các NAALADase) đã được phát triển trong lĩnh vực thần kinh từ trước khi PSMA được phát hiện ở ung thư tuyến tiền liệt. Các dây chất ức chế NAALADase có cấu trúc dipeptide liên kết với ure đã được tổng hợp dựa trên dẫn chất của acid phosphonic 2-(phosphonomethyl) pentanedioic acid. Mặc dù thiếu một cầu nối peptide thực sự nhưng cấu trúc ure liên kết với hai amino acid của tác giả Kozikowski phát triển đã nhanh chóng được ứng dụng và chứng minh được ái lực cao trên đích PSMA [30], [31]. Các thử nghiệm ghi hình PET đầu tiên sử dụng đồng vị ^{11}C ở vị trí methyl của gốc cystein chứng minh được sự hấp thu đặc hiệu cao trên mô hình chuột thí nghiệm gây u tuyến tiền liệt với dòng tế bào LNCaP

có thụ thể PSMA trên bề mặt. Tỷ lệ hoạt độ phóng xạ của khối u so với mẫu máu và mẫu cơ lên tới 10,78 và 8,31, trong khi đó, ở mẫu khối u phát triển từ dòng tế bào PC-3 không có thụ thể PSMA thì tỷ lệ này tương ứng chỉ là 2,10 và 0,78 [32], [33]. Từ sau nghiên cứu này, hàng loạt các peptide với cấu trúc ure tương tự đã được phát triển hướng tới đích PSMA trên ung thư tiền liệt tuyến. Sự xuất hiện của các bình phát phóng xạ $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ với ưu điểm tổng hợp các dược chất phóng xạ ghi hình PET mà không cần đến hệ thống cyclotron phức tạp đã mang đến lợi thế cho các tác nhân đánh dấu ^{68}Ga so với các đồng vị phát positron khác. Peptide đầu tiên được thử nghiệm trên lâm sàng thành công chính là ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC (^{68}Ga -PSMA-11) [34], [35]. Dược chất phóng xạ này được phát triển dựa trên sự khai thác hai vị trí hoạt động của PSMA, một vị trí liên kết với phân tử glutamate của cơ chất và vị trí thứ hai có tính thân dầu lớn, trong đó, nhóm thân dầu HBED-CC sẽ tạo liên kết đầu tiên trước khi toàn bộ phân tử được chuyển vào bên trong tế bào [36]. Phức hợp với HBED-CC cho thấy có ái lực cao hơn một chút so với các phức hợp có nhóm tạo phức DOTA, tuy nhiên, các phức ^{68}Ga -PSMA-DOTA lại có sự hấp thu không đặc hiệu trên cả những tế bào PC-3 âm tính với PSMA. Hiện tượng này trái ngược với ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC chỉ cho thấy sự hấp thu trên các tế bào LNCaP dương tính PSMA. Các thử nghiệm lâm sàng so sánh trực tiếp với những dược chất phóng xạ PET phát hiện khối u tuyến tiền liệt dựa trên cơ chế chuyển hóa choline trong sinh tổng hợp phospholipid như ^{18}F -FCH hay ^{11}C -CHL cho kết quả vượt trội của ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC khi có thể phát hiện những tổn thương nằm quanh bàng quang, vị trí khó quan sát khi sử dụng các dẫn chất của choline [35]. Những nghiên cứu meta đã cho thấy tổng kết rằng độ nhạy và độ đặc hiệu của ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC tương ứng là 80% và 97% với khả năng phát hiện tổn thương kể cả mức PSA rất thấp (2,2ng/mL) [37]. Năm 2021, FDA đã chính thức phê duyệt sử dụng ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC (^{68}Ga -PSMA-11) trong ghi hình PET/CT chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt [38].



Hình 4. Cấu trúc hóa học của các peptide ^{68}Ga -PSMA-11, ^{68}Ga -PSMA-617, ^{18}F -PSMA-1007 và ^{18}F -DCFPyL.

Tuy nhiên, bên cạnh các ưu điểm thì ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC vẫn có một số hạn chế nhất định. Đầu tiên là nhóm chức tạo phức HBED-CC chỉ có thể gắn kết với ion kim loại ^{68}Ga và không thích hợp đối với các đồng vị điều trị như ^{90}Y hay ^{177}Lu trong kỹ thuật theranostic. Tiếp theo là đặc điểm bán rã của đồng vị ^{68}Ga , nguyên tố này tạo thành đồng vị ^{68}Zn và phát tia positron với năng lượng trung bình 0,84MeV, quãng chạy tối đa trong nước là 10,3mm, so sánh với mức năng lượng chỉ 0,25MeV và quãng chạy 2,6mm của đồng vị ^{18}F , cho thấy rằng các dược chất phóng xạ đánh dấu ^{18}F sẽ có độ phân giải hình ảnh và không gian tốt hơn so với ^{68}Ga cũng như mức liều chiếu thấp hơn cho bệnh nhân [39]. Để khắc phục nhược điểm thứ nhất, một số peptide mới đã được phát triển sử dụng nhóm tạo phức như DOTA (PSMA-617) và DOTAGA (PSMA-I&T) cho khả năng liên kết được đồng thời với ^{68}Ga và ^{177}Lu . Thử nghiệm lâm sàng pha 3 VISION trên hơn 800 bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến được điều trị với ^{177}Lu -PSMA-617 đã cho thấy sự cải thiện về thời gian sống thêm không bệnh cũng như thời gian sống thêm tổng của bệnh nhân so với điều trị tiêu chuẩn. Những kết quả khả quan này đã giúp ^{177}Lu -PSMA-617 (Pluvicto®) nhận được sự phê duyệt của FDA cho chỉ định điều trị trên các bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt vào năm 2022 [40].

Các dược chất phóng xạ đánh dấu với fluorine-18

Các peptide hướng đích PSMA đánh dấu với ^{18}F là một hướng khắc phục nhược điểm về mặt vật lý của ^{68}Ga . Vẫn dựa trên cấu trúc gốc là nhóm urea liên kết với glutamate và lysine, thế hệ thứ nhất của

dẫn chất đánh dấu ^{18}F là ^{18}F -DCFBC chứa nhóm ^{18}F -fluorobenzyl đã ra đời, cho khả năng phát hiện khối u tuyến tiền liệt tốt, nhưng lại có hạn chế khi hoạt độ phóng xạ tập trung trong máu quá cao. Thế hệ dẫn chất thứ hai là ^{18}F -DCFPyL mang nhóm ^{18}F -fluoropyridine đã được tổng hợp nhằm khắc phục nhược điểm này. Các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng sau đó so sánh trực tiếp giữa ^{18}F -DCFPyL và ^{68}Ga -PSMA-11 đã cho thấy sự tương đồng cao giữa hai dược chất phóng xạ trong việc phát hiện các tổn thương ung thư tuyến tiền liệt [41], [42]. Hai nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng của ^{18}F -DCFPyL là OSPREY và CONDOR trên hơn 500 bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến đều cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn 90% ở nhóm bệnh nhân có nồng độ PSA lớn hơn 5ng/mL. Các kết quả này đã giúp cho ^{18}F -DCFPyL nhận được sự phê duyệt của FDA trong cùng năm 2021 với ^{68}Ga -PSMA-11 để chẩn đoán trên các bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt [43], [44].

Dựa trên cấu trúc của PSMA-617, dược chất phóng xạ ^{18}F -PSMA-1007 được phát triển bởi tác giả Giesel và cộng sự nhằm mục đích lựa chọn bệnh nhân phù hợp với phương pháp điều trị ^{177}Lu -PSMA-617. ^{18}F -PSMA-1007 cũng mang cấu trúc peptid Glu-urea-Lys để hướng tới vị trí hoạt động trên enzyme, cùng với nhóm cầu nối naphthalen và glutamic acid để mô phỏng lại nhóm tạo chelat đa acid DOTA [45]. Các kết quả thử nghiệm lâm sàng ở pha 3 của ^{18}F -PSMA-1007 đã chứng minh được khả năng phát hiện tổn thương vượt trội so với ^{18}F -FCH, hứa hẹn trở thành một dược chất phóng xạ PET tiềm năng trong tương lai [46].



Hình 5. So sánh hình ảnh PET/CT của một số peptide phóng xạ PSMA [47].

2.3. Một số đồng vị phát xạ positron

Trên các dược chất phóng xạ phân tử nhỏ thì đồng vị PET chiếm ưu thế là ^{18}F và ^{11}C , còn trên các peptide đánh dấu phóng xạ thì các đồng vị kim loại như ^{68}Ga , ^{64}Cu hay ^{44}Sc kết hợp với các nhóm tạo phức kếp lại chiếm ưu thế hơn. Sử dụng các đồng vị kim loại cho một số ưu điểm như không cần đến cyclotron đối với ^{68}Ga hay ^{44}Sc , hoặc có thời gian bán rã dài như ^{64}Cu ($t_{1/2} = 12,7$ giờ). Ngoài ra, sử dụng các đồng vị kim loại còn mang tới khả năng ứng dụng trong điều trị khi có thể thay thế bằng các đồng vị phát tia α (^{213}Bi hoặc ^{225}Ac) hoặc β^- (^{90}Y hoặc ^{177}Lu). Các cặp đồng vị chẩn đoán và điều trị như vậy trong kỹ thuật theranostic được quan tâm nhiều nhờ tính chọn lọc cao trên đích sinh học. Việc lựa chọn các đồng vị thích hợp sẽ dựa trên đặc điểm sinh học trong các bối cảnh khác nhau. Trong trường hợp các peptide nhỏ, dược động học của chúng có xu hướng phân bố nhanh và đào thải nhanh, thích hợp cho ghi hình với ^{68}Ga ($t_{1/2} = 68$ phút). Ngược lại, các peptide cấu trúc cồng kềnh hơn có xu hướng kéo dài thời gian phân bố và thải trừ, do đó các đồng vị có thời gian bán rã dài như ^{89}Zr ($t_{1/2} = 3,7$ ngày) sẽ là lựa chọn phù hợp hơn [48].

Đặc điểm về thời gian bán rã và quãng chạy của positron trong môi trường trước khi xảy ra phản ứng hủy cặp của từng đồng vị cũng đóng vai trò quan trọng trong việc lựa chọn. Các đồng vị có thời gian bán rã dài cho phép tiến hành các phản ứng phức tạp và tốn thời gian, cũng như thời gian dành cho việc

phân bố trong cơ thể sống trước khi tiến hành ghi hình. Quãng chạy ngắn của positron cho phép tối đa hóa độ phân giải trong không gian và nâng cao chất lượng của hình ảnh thu được. Trong số các đồng vị PET thông dụng, ^{18}F cho độ phân giải tốt nhất, tiếp theo đó là ^{64}Cu và cuối cùng là ^{68}Ga [39], [49].

Theo một thống kê năm 2022 về tình hình sử dụng các kỹ thuật PET PSMA trên thế giới, hai dược chất phóng xạ được sử dụng trong pha chẩn đoán phổ biến nhất là ^{18}F -PSMA-1007 (31%) và các ^{68}Ga -PSMA (32%), trong khi ^{18}F -FCH và ^{18}F -DCFPyL chỉ chiếm lần lượt 7% và 2% [50]. Có thể nhận thấy, việc lựa chọn dược chất phóng xạ PSMA cho ghi hình PET là rất đa dạng, các cơ sở chỉ có công cụ chẩn đoán là máy PET có thể lựa chọn các PSMA đánh dấu ^{18}F , trong khi những cơ sở lớn có thiết bị pha chế thường lựa chọn PSMA đánh dấu ^{68}Ga cũng như khai thác thiết bị pha chế ở pha điều trị với PSMA đánh dấu ^{177}Lu .

3. Kết luận

Các peptide đánh dấu phóng xạ sử dụng trong ghi hình PET cho phép đánh giá và ghi hình chọn lọc các đích sinh học, điều trước kia khó có thể thực hiện với các chất phân tử nhỏ. Bên cạnh đó, ưu điểm của sự kết hợp các cặp đồng vị trong theranostic cũng giúp các peptide phóng xạ được nghiên cứu và phê duyệt ngày càng nhiều. Mặc dù được sử dụng chủ yếu trong lĩnh vực ung thư, nhưng các nghiên cứu về peptide đánh dấu phóng xạ cũng đã mở rộng sang các lĩnh vực y khoa khác như tim mạch, tiểu đường, nhiễm

trùng và viêm, tâm - thần kinh. Khả năng ứng dụng trong lâm sàng rất cao của các dược chất phóng xạ có cấu trúc peptide là rất tiềm năng và ngày càng được mở rộng trong tương lai gần.

Tài liệu tham khảo

- Dotatate P (2016) *FDA approves 18F-fluciclovine and 68Ga-DOTATATE products*. J. Nucl. Med 57: 9.
- AL-Nahhas A, Fanti S (2012) *Radiolabelled peptides in diagnosis and therapy: An introduction*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 39: 1-3.
- Laverman P, Sosabowski JK, Boerman OC, Oyen WJ (2012) *Radiolabelled peptides for oncological diagnosis*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 39: 78-92.
- Fani M, Maecke HR, Okarvi SM (2012) *Radiolabeled peptides: Valuable tools for the detection and treatment of cancer*. Theranostics. 2(5): 481.
- Al-Nahhas A, Win Z, Szyszko T, Singh A, Nanni C, Fanti S, Rubello D (2007) *Gallium-68 PET: A new frontier in receptor cancer imaging*. Anticancer research 27(6B): 4087-4094.
- Patel YC, Greenwood MT, Panetta R, Demchyshyn L, Niznik H, Srikant CB (1995) *The somatostatin receptor family*. Life sciences 57 (13): 1249-1265.
- Reubi JC, Laissue J, Krenning E, Lamberts SW (1992) *Somatostatin receptors in human cancer: Incidence, characteristics, functional correlates and clinical implications*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology 43(1-3): 27-35.
- van der Lely AJ, de Herder WW, Krenning EP, Kwekkeboom DJ (2003) *Octreoscan radioreceptor imaging*. Endocrine 20: 307-311.
- Hofmann M, Maecke H, Börner R, Weckesser E, Schöffski P, Oei L, Schumacher J, Henze M, Heppeler A, Meyer J, Knapp H (2001) *Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand 68 Ga-DOTATOC: Preliminary data*. European journal of nuclear medicine 28: 1751-1757.
- Graham MM, Gu X, Ginader T, Breheny P, Sunderland JJ (2017) *⁶⁸Ga-DOTATOC imaging of neuroendocrine tumors: A systematic review and metaanalysis*. Journal of Nuclear Medicine 58(9): 1452-1458.
- Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA (2001) *Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands*. European journal of nuclear medicine 28: 836-846.
- Schwarz SW (2017) *SNMMI Leadership Update: FDA approval of imaging agents: An exciting investment in nuclear medicine*. Soc Nuclear Med.
- Hennrich U, Kopka K (2019) *Lutathera®: The first FDA-and EMA-approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy*. Pharmaceuticals 12(3): 114.
- Johnbeck CB, Knigge U, Loft A, Berthelsen AK, Mortensen J, Oturai P, Langer SW, Elema DR, Kjaer A (2017) *Head-to-Head Comparison of (64)Cu-DOTATATE and (68)Ga-DOTATOC PET/CT: A Prospective Study of 59 Patients with Neuroendocrine Tumors*. J Nucl Med 58(3): 451-457.
- Pfeifer A, Knigge U, Mortensen J, Oturai P, Berthelsen AK, Loft A, Binderup T, Rasmussen P, Elema D, Klausen TL, Holm S, von Benzon E, Højgaard L, Kjaer A (2012) *Clinical PET of neuroendocrine tumors using 64Cu-DOTATATE: first-in-humans study*. Journal of Nuclear Medicine 53 (8): 1207-1215.
- Pfeifer A, Knigge U, Binderup T, Mortensen J, Oturai P, Loft A, Berthelsen AK, Langer SW, Rasmussen P, Elema D, von Benzon E, Højgaard L, Kjaer A (2015) *⁶⁴Cu-DOTATATE PET for neuroendocrine tumors: A prospective head-to-head comparison with 111In-DTPA-octreotide in 112 patients*. Journal of Nuclear Medicine 56(6): 847-854.
- Wild D, Bomanji JB, Benkert P, Maecke H, Eil PJ, Reubi JC, Caplin ME (2013) *Comparison of 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*. Journal of Nuclear Medicine 54(3): 364-372.

18. Conti M, Eriksson L (2016) *Physics of pure and non-pure positron emitters for PET: A review and a discussion*. EJNMMI physics 3: 1-17.
19. Wester H et al (2003) *PET imaging of somatostatin receptors: design, synthesis and preclinical evaluation of a novel 18 F-labelled, carbohydrate analogue of octreotide*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 30: 117-122.
20. Lewis JS et al (2019) *The Radiopharmaceutical Chemistry of Fluorine-18: Nucleophilic Fluorinations*. Nuklearchemie.
21. Ilhan H, Todica A, Lindner S, Boening G, Gosewisch A, Wängler C, Wängler B, Schirrmacher R, Bartenstein P (2019) *First-in-human 18 F-SiFA lin-TATE PET/CT for NET imaging and theranostics*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 46: 2400-2401.
22. Laverman P, D'Souza CA, Eek A, McBride WJ, Sharkey RM, Oyen WJ, Goldenberg DM, Boerman OC (2012) *Optimized labeling of NOTA-conjugated octreotide with F-18*. Tumor Biology 33: 427-434.
23. Long T, Yang N, Zhou M, Chen D, Li Y, Li J, Tang Y, Liu Z, Li Z, Hu S (2019) *Clinical application of 18F-AIF-NOTA-octreotide PET/CT in combination with 18F-FDG PET/CT for imaging neuroendocrine neoplasms*. Clinical nuclear medicine 44(6): 452-458.
24. Tshibangu T, Cawthorne C, Serdons K, Pauwels E, Gsell W, Bormans G, Deroose CM, Cleeren F (2020) *Automated GMP compliant production of [18F] AIF-NOTA-octreotide*. EJNMMI Radiopharm Chem 5(1):4. doi: 10.1186/s41181-019-0084-1.
25. Tino WT et al (2000) *Isolation and characterization of monoclonal antibodies specific for protein conformational epitopes present in prostate-specific membrane antigen (PSMA)*. Hybridoma 19(3): 249-257.
26. Silver DA et al (1997) *Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues*. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research 3(1): 81-85.
27. Birtle AJ et al (2005) *Tumour markers for managing men who present with metastatic prostate cancer and serum prostate-specific antigen levels of < 10ng/mL*. BJU international 96(3): 303-307.
28. Perner S et al (2007) *Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression*. Human pathology 38 (5): 696-701.
29. Mannweiler S et al (2009) *Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis*. Pathology & Oncology Research 15: 167-172.
30. Kozikowski AP et al (2001) *Design of remarkably simple, yet potent urea-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II (NAALADase)*. Journal of medicinal chemistry 44(3): 298-301.
31. Tsukamoto T et al (2007) *Progress in the discovery and development of glutamate carboxypeptidase II inhibitors*. Drug discovery today 12(17-18): 767-776.
32. Pomper MG et al (2002) *11C-MCG: Synthesis, uptake selectivity, and primate PET of a probe for glutamate carboxypeptidase II (NAALADase)*. Molecular imaging 1(2): 15353500200202109.
33. Foss CA et al (2005) *Radiolabeled small-molecule ligands for prostate-specific membrane antigen: in vivo imaging in experimental models of prostate cancer*. Clinical cancer research 11(11): 4022-4028.
34. Eder M et al (2012) *68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging*. Bioconjugate chemistry 23(4): 688-697.
35. Afshar-Oromieh A et al (2016) *The rise of PSMA ligands for diagnosis and therapy of prostate cancer*. Journal of Nuclear Medicine 57 (3): 79-89.
36. Kularatne SA et al (2009) *Prostate-specific membrane antigen targeted imaging and therapy of prostate cancer using a PSMA inhibitor as a homing ligand*. Molecular pharmaceuticals 6(3): 780-789.
37. Evangelista L et al (2013) *Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis*. Clinical nuclear medicine 38(5): 305-314.
38. Hennrich U et al (2021) *[68Ga] Ga-PSMA-11: The first FDA-approved 68Ga-radiopharmaceutical for*

- PET imaging of prostate cancer*. *Pharmaceuticals* 14 (8): 713.
39. Champion C et al (2007) *Positron follow-up in liquid water: II. Spatial and energetic study for the most important radioisotopes used in PET*. *Physics in Medicine & Biology* 52(22): 6605.
 40. Sartor O et al (2021) *Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer*. *New England Journal of Medicine* 385(12): 1091-1103.
 41. Rowe SP et al (2015) *18F-DCFBC PET/CT for PSMA-based detection and characterization of primary prostate cancer*. *Journal of Nuclear Medicine* 56(7): 1003-1010.
 42. Chen Y et al (2011) *2-(3-{1-Carboxy-5-[(6-[18F] fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid, [18F] DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer*. *Clinical cancer research* 17(24): 7645-7653.
 43. Pienta KJ et al (2021) *A phase 2/3 prospective multicenter study of the diagnostic accuracy of prostate specific membrane antigen PET/CT with 18F-DCFPyL in prostate cancer patients (OSPREY)*. *The Journal of urology* 206(1): 52-61.
 44. Morris MJ et al (2020) *Impact of PSMA-targeted imaging with 18F-DCFPyL-PET/CT on clinical management of patients (pts) with biochemically recurrent (BCR) prostate cancer (PCa): Results from a phase III, prospective, multicenter study (CONDOR)*. American Society of Clinical Oncology.
 45. Giesel FL et al (2016) *18 F-Labelled PSMA-1007 shows similarity in structure, biodistribution and tumour uptake to the theragnostic compound PSMA-617*. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 43: 1929-1930.
 46. Olivier P et al (2023) *Phase III Study of 18F-PSMA-1007 Versus 18F-Fluorocholine PET/CT for Localization of Prostate Cancer Biochemical Recurrence: A Prospective, Randomized, Crossover Multicenter Study*. *Journal of Nuclear Medicine* 64 (4): 579-585.
 47. Fendler WP et al (2023) *PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0*. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 50(5): 1466-1486.
 48. Jackson IM et al (2017) *Clinical applications of radiolabeled peptides for PET*. *Seminars in Nuclear Medicine*, Elsevier: 493-523.
 49. Willowson KP (2019) *Production of radionuclides for clinical nuclear medicine*. *European Journal of Physics* 40(4): 043001.
 50. Beyer T, Czernin J, Freudenberg L, Giesel F, Hacker M, Hicks RJ, Krause BJ (2023) *A 2022 International survey on the status of prostate cancer theranostics*. *Journal of Nuclear Medicine* 64(1): 47-53.