

# Nghiên cứu điều chế dược chất phóng xạ $^{18}\text{F}$ -FLT cho ghi hình PET/CT

## Study on $^{18}\text{F}$ -FLT production for PET/CT

Nguyễn Khắc Thát, Nguyễn Đức Trung, Bùi Thanh Rin,  
Trần Văn Diện, Nguyễn Thị Kim Dung, Mai Hồng Sơn,  
Phạm Tuấn Linh, Bùi Quang Khải, Đàm Nguyên Bình,  
Nguyễn Huy Cảnh, Đào Tuấn Võ, Hồ Trọng Tùng

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Đánh giá khả năng sản xuất  $^{18}\text{F}$ -FLT và ghi hình  $^{18}\text{F}$ -FLT PET/CT tại Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp:** Dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FLT được điều chế trên module tự phát triển của nhóm nghiên cứu Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, chất lượng theo Ph.Eur. 14 và định tính ghi hình  $^{18}\text{F}$ -FLT PET so sánh với  $^{18}\text{F}$ -FDG PET trên chuột nhắt BALB/c gây u phổi thứ phát dòng LLC. **Kết quả:** Khi thay đổi thời gian bắn bia từ 10 phút đến 120 phút sản lượng  $^{18}\text{F}$ -FLT dao động từ  $57 \pm 4$  đến  $184 \pm 14\text{mCi/mẻ}$ , hiệu suất tổng hợp (EOS) dao động từ  $9,6 \pm 1,3$  đến  $27,6 \pm 2,1\%$ , tuy nhiên với thời gian bắn bia là 20 phút cho sản lượng và hiệu suất tổng hợp là cao nhất. Thuốc đạt yêu cầu theo EurPh 14. Chụp  $^{18}\text{F}$ -FLT PET/CT và  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT cho thấy cả 2 DCPX đều tăng hấp thu vào khối u. Sự khác biệt là  $^{18}\text{F}$ -FDG tăng hấp thu ở não còn  $^{18}\text{F}$ -FLT không hấp thu vào não do  $^{18}\text{F}$ -FLT hầu như không đi qua hàng rào máu não. **Kết luận:** Điều chế dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FLT cho ghi hình PET/CT hoàn toàn có thể thực hiện được ở Việt Nam.

**Từ khóa:**  $^{18}\text{F}$ -FLT, module, ung thư phổi dòng LLC, PET/CT.

### Summary

**Objective:** To evaluate the applicability of  $^{18}\text{F}$ -FLT production and  $^{18}\text{F}$ -FLT PET/CT imaging in Vietnam. **Subject and method:**  $^{18}\text{F}$ -FLT radiopharmaceutical was prepared on the self-developed module of the 108 Military Central Hospital. The product quality was according to Ph. Eur. 14. To compare the  $^{18}\text{F}$ -FDG PET and  $^{18}\text{F}$ -FLT PET imaging on BALB/c mice model caused LLC lineage secondary lung cancer. **Result:** The  $^{18}\text{F}$ -FLT radioactivity per batch ranged from  $57 \pm 4$  to  $184 \pm 14\text{mCi}$  depend on 180 water bombardment time, the yields (EOS) ranged from  $9.6 \pm 1.3$  đến  $27.6 \pm 2.1\%$ , however, the highest yield was achieved with 20 minutes bombardment. Both  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{18}\text{F}$ -FLT were increased uptake in the tumor. The difference is that  $^{18}\text{F}$ -FDG was increased uptake in the brain, but  $^{18}\text{F}$ -FLT was not because  $^{18}\text{F}$ -FLT almost does not cross the blood-brain barrier. **Conclusion:** Production of  $^{18}\text{F}$ -FLT for PET/CT imaging in Vietnam is feasible.

Ngày nhận bài: 23/9/2021, ngày chấp nhận đăng: 9/11/2021

Người phản hồi: Nguyễn Khắc Thát, Email: baynguyen7273@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

*Keywords:*  $^{18}\text{F}$ -FLT, module, LLC lung cancer, PET/CT.

## 1. Đặt vấn đề

Kỹ thuật chụp hình cắt lớp phát bức xạ positron (PET) khi kết hợp với chụp hình cắt lớp vi tính (CT) thành PET/CT. Đây là kỹ thuật hiện đại, cho kết quả chính xác do kết hợp lại ghép giữa hình ảnh chức năng tế bào của PET và hình ảnh giải phẫu của CT. PET là kỹ thuật không xâm lấn, được sử dụng rộng rãi trong tiền lâm sàng và lâm sàng ở mức độ phân tử. PET/CT có giá trị cao trong chẩn đoán và đánh giá các giai đoạn ung thư, Alzheimer, tưới máu cơ tim cũng như lập kế hoạch xạ trị và hóa trị [1-2]. Trên thế giới kỹ thuật chụp hình PET/CT đã được sử dụng từ vài thập kỷ trước. Tuy nhiên, ở Việt Nam PET/CT mới đưa vào ứng dụng từ năm 2009 và kỹ thuật này không thể hoạt động nếu thiếu các dược chất phóng xạ phát positron, thường được sản xuất trên máy gia tốc vòng (cyclotron).

Trong các dược chất phóng xạ (DCPX) sử dụng cho PET thì  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) là DCPX phổ biến nhất. Nhưng  $^{18}\text{F}$ -FDG PET có thể gây dương tính giả với những tổ chức viêm hoặc vị trí mới phẫu thuật do  $^{18}\text{F}$ -FDG hấp thu cao tại những vị trí đó. Bên cạnh đó, những khối u hấp thu glucose thấp sẽ cho kết quả âm tính giả như các khối u ở hệ thần kinh trung ương, tim và bàng quang làm giảm độ chính xác [3]. Do đó, cần phát triển các DCPX khác ngoài  $^{18}\text{F}$ -FDG cho PET để định lượng cụ thể các quá trình trao đổi chất như tăng sinh tế bào, mật độ và chức năng của thụ thể cũng như một số đặc điểm khác [4]. 3'-deoxy-3'- $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine ( $^{18}\text{F}$ -FLT) là DCPX được sử dụng để ghi hình về tăng sinh tế bào [5]. Các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy  $^{18}\text{F}$ -FLT là DCPX hứa hẹn để phát hiện và đánh giá đáp ứng điều trị trong một số loại ung

thư như ung thư vú, ung thư phổi, ung thư đại trực tràng và ung thư não v.v... [6] hoặc các rối loạn chuyển hóa khác như viêm khớp [7-8].

Hiện nay, ở Việt Nam, lần đầu tiên Bùi Thanh Rin và nhóm nghiên cứu đã nghiên cứu thiết kế và chế tạo thành công module cho tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FLT ở trong nước và thuốc đạt các chỉ tiêu chất lượng của Dược điển châu Âu 2014 [9]. Nguyễn Khắc Thất và nhóm nghiên cứu cũng đã nghiên cứu so sánh ghi hình  $^{18}\text{F}$ -FLT PET/CT và  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT trên mô hình thỏ khỏe mạnh và thỏ gây viêm cho thấy  $^{18}\text{F}$ -FLT không hấp thu vào tổ chức viêm giống như nhiều tác giả đã nghiên cứu khi so sánh 2 dược chất phóng xạ này [10].

Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành nghiên cứu khả năng sản xuất và ghi hình PET/CT với dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FLT trên module của nhóm nghiên cứu tự thiết kế và chế tạo.

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FLT.

#### 2.1.1. Nguyên vật liệu, hóa chất

Kít chia liều, kít tổng hợp và bộ hóa chất tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FLT, hóa chất để kiểm nghiệm  $^{18}\text{F}$ -FLT, nước giàu oxy-18, khí heli, khí nitơ, khí hydro có độ tinh khiết 99,999% được cung cấp bởi hãng ABX.

#### 2.1.2. Động vật thí nghiệm

*Chuột cho ghi hình  $^{18}\text{F}$ -FLT PET/CT:* Chuột thuần chủng dòng BALB/c 8 - 9 tuần tuổi, khỏe mạnh, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, không phân biệt giống, không mắc bệnh, được nuôi tại Khu Nuôi động vật của Viện Công nghệ sinh học. Chuột được cho

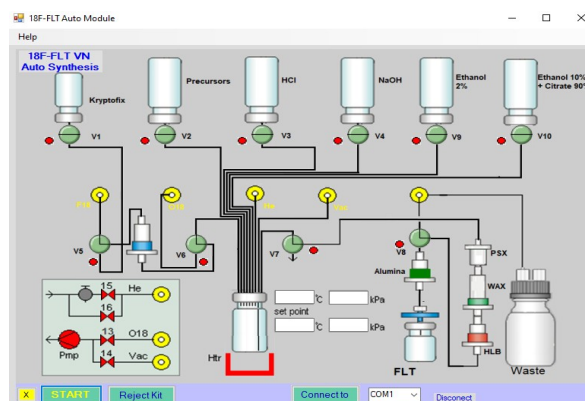
ăn thức ăn tiêu chuẩn và nước uống tự do. Chuột được gây u phổi trên đùi bằng dòng tế bào gây ung thư LLC (Lewis lung carcinoma) có khả năng di căn được sử dụng để gây khối u cho chuột (do TS. Jeanette Maier, Trường Đại học Milan, Ý cung cấp).

### 2.1.3. Thiết bị chính

Máy gia tốc vòng 30 MeV của hãng IBA, hệ thống tử phóng xạ (hocell) của hãng Commerc, rô bốt chia liều của hãng Theodorical. hệ phân tích lỏng cao áp Agilent 1200 có gắn đầu đo phóng xạ NI(TI) nhấp nháy, hệ phân tích khí Agilent 6850, Cân phân tích Robecvan, máy đo hoạt độ phóng xạ Biodex. Hệ thống máy PET/CT Light Speed GE, hệ phân tích phổ gamma đa kênh của hãng Canberra.

## 2.2. Phương pháp

**Tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FLT:** 2mL nước giàu oxy-18 được bắn phá bằng chùm proton trên máy gia tốc với năng lượng 18 MeV tạo ra đồng vị  $^{18}\text{F}$  dưới dạng anion theo phản ứng hạt nhân  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ . Nước giàu sau khi bắn phá chứa anion  $^{18}\text{F}$ -fluorid được vận chuyển sang module tổng hợp được phát triển bởi nhóm nghiên cứu. Phần mềm điều khiển module được viết bằng ngôn ngữ lập trình C# dạng giao tiếp người-máy SCADA và giao diện màn hình máy tính như trong Hình 1. Quá trình tổng hợp, tinh chế tự động hoàn toàn trong vòng 50 phút. Sản phẩm  $^{18}\text{F}$ -FLT thu được sẽ được đi qua một màng lọc khuẩn lỗ xốp 0,22 $\mu\text{m}$  để vào lọ tổng trong tử phóng xạ (hotcell) chia liều.



**Hình 1.** Giao diện màn hình máy tính điều chế  $^{18}\text{F}$ -FLT tự động

Quy trình tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FLT được thực hiện theo các bước như sau:

**Bước 1-Tách anion  $^{18}\text{F}$ -fluorid:** Sau quá trình bắn phá bia nước giàu oxy-18 bằng proton trên cyclotron, sản phẩm thu được chứa anion  $^{18}\text{F}$ -fluorid được đưa đến bình chứa  $^{18}\text{F}$ -H<sub>2</sub>O, thiết bị sẽ thực hiện tách anion  $^{18}\text{F}$ -fluorid bằng 2 phân đoạn:

Phân đoạn 1: Nước giàu oxy-18 sau khi qua cột QMA, anion  $^{18}\text{F}$ -fluorid được bắt giữ trên cột, phần còn lại đi vào lọ thu hồi.

Phân đoạn 2: Dung dịch Cryptand (chứa Kriptofix 2.2.2) đi qua QMA vào bình phản ứng để tách anion  $^{18}\text{F}$ -fluorid.

**Bước 2-Làm khan:** Duy trì nhiệt độ bình phản ứng khoảng 95 - 100°C; Bật các bơm hút chân không; Sục khí heli vào bình phản ứng để đuổi hơi nước.

**Bước 3-Tạo chất trung gian:** Tạo chất trung gian bằng cách cho dung dịch tiền chất BOC-FLT vào bình phản ứng, duy trì nhiệt độ khoảng 100°C trong khoảng 5 phút.

**Bước 4-Thủy phân bằng HCl:** Dung dịch HCl được hút vào bình phản ứng, duy trì nhiệt độ ở còn 85°C trong 5 phút.

**Bước 5-Trung hòa bằng dung dịch đệm acetat:** Dung dịch đệm acetat đi vào bình phản ứng, duy trì nhiệt độ ở 50°C.

**Bước 6-Tinh chế sản phẩm:** Dung dịch trong bình phản ứng đi qua 3 cột tinh chế: PS-H<sup>+</sup>, WAX, HLB đến lọ thải. Tiếp theo cho

90ml dung dịch 2% ethanol/nước vào bình phản ứng sau đó đi qua 3 cột tinh chế đến lọ thải. Cuối cùng cho 14ml dung dịch 10% ethanol/nước đi qua 3 cột PS-H<sup>+</sup>, WAX, HLB sau đó qua cột Alumina và cuối cùng là qua màng lọc khuẩn kích thước lỗ xốp 0,22µm về lọ chứa sản phẩm <sup>18</sup>F-FLT.

#### *Ghi hình PET/CT trên chuột gây u phổi thứ phát*

Gây u cho chuột bằng dòng tế bào LLC: Tế bào LLC được nuôi trong môi trường DMEM có bổ sung 10% huyết thanh phôi bò và 1% kháng sinh ở 37°C và 5% CO<sub>2</sub>, khi tế bào mọc tốt tiến hành thu hoạch và tiêm vào bắp đùi chuột nồng độ 2x10<sup>6</sup> tế bào/con (là nồng độ gây u cho chuột thí nghiệm đạt 100%). Sau khi tiêm tế bào LLC 14 ngày chuột được tiến hành chụp <sup>18</sup>F-FLT PET/CT và <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. 12 chuột có khối u phổi thứ phát ở đùi được chia làm 2 nhóm, mỗi nhóm 6 con: Nhóm 1 tiêm <sup>18</sup>F-FLT qua tĩnh mạch đuôi với liều 0,2 - 0,3mCi/chuột. Nhóm 2 tiêm <sup>18</sup>F-FDG qua tĩnh mạch đuôi với liều 0,2 - 0,3mCi/chuột. Sau đó chuột cả 2 nhóm được gây mê bằng Propofol Lipuro 1% (10mg/ml) và chụp hình PET/CT tại thời điểm 60 phút sau tiêm.

#### **2.3. Xử lý số liệu**

Các số liệu được thu thập bằng 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.

### **3. Kết quả**

#### **3.1. Tổng hợp <sup>18</sup>F-FLT**

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng bộ kit hóa chất tổng hợp <sup>18</sup>F-FLT của hãng ABX và các điều kiện phản ứng từ các nghiên cứu trước được cài đặt theo chương trình tự động trên module tự thiết kế, chế tạo của nhóm nghiên cứu. Trong nghiên cứu, sản lượng <sup>18</sup>F-FLT của mỗi mẻ thu được sẽ phụ thuộc vào hoạt độ phóng xạ đầu vào của anion <sup>18</sup>F-fluorid tạo ra trong quá trình bắn bia nước giàu oxy-18 trong khi thể tích nước giàu oxy-18 đã được cố định theo thiết kế của máy gia tốc. Bên cạnh đó các điều kiện bắn bia đã được nghiên cứu và tối ưu hóa các thông số chính trước đó nên lượng anion <sup>18</sup>F-fluorid sẽ phụ thuộc chủ yếu vào thời gian bắn bia. Nói cách khác thời gian bắn bia nước giàu oxy-18 ảnh hưởng trực tiếp đến hoạt độ phóng xạ <sup>18</sup>F-FLT thu được. Mỗi tương quan này được thể hiện trong Bảng 1 và Hình 2 như sau:

**Bảng 1. Tương quan thời gian bắn bia, hoạt độ <sup>18</sup>F-FLT và hiệu suất tổng hợp**

TT	Thời gian bắn bia	Hoạt độ <sup>18</sup> F (EOB)	Hoạt độ <sup>18</sup> F-FLT (EOS)	Hiệu suất tổng hợp % (EOS)
1	10 (n = 3)	244 ± 10	57 ± 4	23,4 ± 2,2
2	15 (n = 3)	456 ± 10	111 ± 3	25,0 ± 0,7
3	20 (n = 3)	671 ± 77	184 ± 14	27,6 ± 2,1
4	30 (n = 2)	963 ± 18	121 ± 4	12,6 ± 0,2
5	45 (n = 2)	1079 ± 22	134 ± 1	12,5 ± 0,2
6	60 (n = 2)	1352 ± 99	137 ± 5	10,2 ± 0,4
7	120 (n = 2)	1865 ± 52	179 ± 19	9,6 ± 1,3

Khi tăng thời gian bắn bia từ 10 phút lên 20 phút, sản lượng  $^{18}\text{F}$ -FLT tăng lên đáng kể. Tuy nhiên khi tăng thời gian bắn bia dài hơn nữa sản lượng  $^{18}\text{F}$ -FLT không tăng lên mà hiệu suất còn giảm đi rõ rệt. Với thời gian bắn bia 20 phút cho lượng  $^{18}\text{F}$ -FLT thu được cao nhất ( $184 \pm 14\text{mCi/mẻ}$ ) và hiệu suất tổng hợp cũng cao nhất ( $27,6 \pm 2,1\%$ ). Như vậy khi tăng thời gian bắn bia trên 20 phút không làm tăng hoạt độ  $^{18}\text{F}$ -FLT, có thể do ảnh hưởng của lượng tiền chất FLT-BOC đã được cố định và các điều kiện phản ứng chưa được tối ưu. Cần phải nghiên cứu thêm về lượng tiền chất và các điều kiện phản ứng kết hợp thay đổi thời

gian bắn bia xem có thay đổi sản lượng và hiệu suất  $^{18}\text{F}$ -FLT hay không.

Tất cả các mẻ thuốc được đánh giá chất lượng theo tiêu chuẩn của Dược điển châu Âu 2014 và đều đạt yêu cầu. Kết quả được thể hiện trong Bảng 2. Kết quả cho thấy độ tinh khiết hóa phóng xạ đều trên 98% (trên phổ HPLC chủ yếu là pic của  $^{18}\text{F}$ -FLT - Hình 6), độ tinh khiết hạt nhân trên 99,9% (Trên phổ gamma chủ yếu là đỉnh năng lượng 511keV, đỉnh đặc trưng của đồng vị phóng xạ  $^{18}\text{F}$ ). Các tạp chất hóa học đều nhỏ hơn rất nhiều so với yêu cầu. Riêng acetonitrile, thymidine, clorothymidine và stavudine không thấy xuất hiện trên phổ HPLC.

**Bảng 2. Chất lượng  $^{18}\text{F}$ -FLT theo Dược điển châu Âu 2014**

Các chỉ tiêu	Giới hạn cho phép	Kết quả
pH	4,5 - 8,5	7,0 - 8,0
Chu kỳ bán rã	105 - 115 phút	108,2 - 110,7
Phổ gamma	Xuất hiện đỉnh 511keV	Xuất hiện đỉnh 511keV
Tinh khiết hạt nhân phóng xạ	> 99,9%	> 99,9%
Tinh khiết hoá phóng xạ	> 95%	$99,1 \pm 0,3$
Acetonitrile	< 0,04% (V/V)	Dưới ngưỡng phát hiện
Ethanol	< 2,5g (g/V)	< 83mg/mL
Tetrabutylamonium ( $\mu\text{g/mL}$ )	2,6 mg/V	< 50 $\mu\text{g/mL}$

**Bảng 2. Chất lượng  $^{18}\text{F}$ -FLT theo Dược điển châu Âu 2014 (Tiếp theo)**

Các chỉ tiêu	Giới hạn cho phép	Kết quả
Thymine	< 0,1mg/V	< 9 $\mu\text{g/mL}$
Thymidine	< 0,1mg/V	< 16 $\mu\text{g/mL}$
Clorothymidine, Stavudine Fluorothymidine	< 0,1mg/V	Dưới ngưỡng phát hiện
Endotoxin (EU/V/mL)	< 175EU/V	< 5EU/mL
Vô khuẩn	Phải vô khuẩn	Vô khuẩn

(V là thể tích tối đa một lần tiêm, với  $^{18}\text{F}$ -FLT < 10mL)

### 3.2. Thử nghiệm ghi hình $^{18}\text{F}$ -FLT PET/CT trên chuột

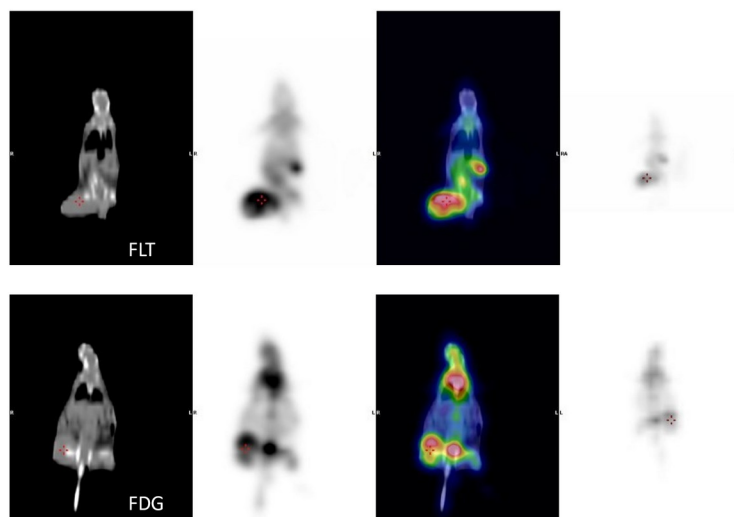
Hình ảnh  $^{18}\text{F}$ -FLT PET/CT và  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT trên chuột nhắt chủng BALB/c gây u phổi thứ phát trên đùi phải cho thấy đều tăng hấp thu ở khối u. Tuy nhiên  $^{18}\text{F}$ -FLT gần như

không thấy hấp thu vào não trong khi <sup>18</sup>F-FDG hấp thu nhiều vào não. So sánh hình ảnh PET/CT giữa <sup>18</sup>F-FLT và <sup>18</sup>F-FDG trên chuột gây u được thể hiện trong Bảng 3 và Hình 2.

**Bảng 3. Kết quả chụp hình PET/CT với <sup>18</sup>F-FDG và <sup>18</sup>F-FLT trên chuột gây u**

<sup>18</sup> F-FDG			<sup>18</sup> F-FLT		
Chuột số	Hấp thu vào u	Hấp thu vào não	Chuột số	Hấp thu vào u	Hấp thu vào não
01	x	x	07	x	-
02	x	x	08	x	-
03	x	x	09	x	-
04	x	x	10	x	-
05	x	x	11	x	-
06	x	x	12	x	-

(x: Tăng hấp thu, - : Không hấp thu)



**Hình 2.** Hình ảnh <sup>18</sup>F-FLT PET và <sup>18</sup>F-FDG PET trên chuột gây u phổi thứ phát

**4. Bàn luận**

Trong nghiên cứu này khi thay đổi thời gian bắn bia từ 10 phút đến 120 phút sản lượng <sup>18</sup>F-FLT dao động từ 57 ± 4 đến 184 ± 14 mCi/mé và hiệu suất tổng hợp (EOS) dao động nhiều từ 9,6 ± 1,3 đến 27,6 ± 2,1%, tuy nhiên với thời gian bắn bia 20 phút cho sản lượng và hiệu suất tổng hợp là cao nhất. Theo một số tác giả đã khảo sát sự ảnh hưởng của lượng tiền chất FLT-BOC cho thấy khi tăng lượng tiền chất sẽ làm tăng sản lượng và hiệu suất tổng hợp

<sup>18</sup>F-FLT, tuy nhiên tạp chất cũng tăng lên do vậy quá trình tinh chế sẽ khó khăn hơn [15-16]. Một số tác giả đã nghiên cứu thay đổi dung môi tinh chế sản phẩm cuối nhưng sản lượng và hiệu suất tổng hợp <sup>18</sup>F-FLT khác nhau không có ý nghĩa thống kê [17]. Trong nghiên cứu này nhóm nghiên cứu sử dụng bộ kit hóa chất cho tổng hợp <sup>18</sup>F-FLT có sẵn trên thị trường của hãng ABX với lượng tiền chất là 25mg/mé cho kết quả cũng tương tự như một số tác giả khác trên thế giới [17].

Trong các chỉ tiêu chất lượng  $^{18}\text{F}$ -FLT đáng chú ý nồng độ ethanol trong sản phẩm cuối khá cao, tuy nhiên vẫn trong giới hạn cho phép. So sánh với các công thức điều chế  $^{18}\text{F}$ -FLT thường có nồng độ ethanol trong sản phẩm cuối lên tới 10%. Ethanol là dung môi dùng để tách  $^{18}\text{F}$ -FLT ra khỏi cột trao đổi trong khâu tinh chế sản phẩm. Theo Hội nghị quốc tế về hài hòa hóa học [11], nồng độ của ethanol nên dưới 0,5% vì nó là dung môi loại 3, trừ khi được chứng minh an toàn trong trường hợp cụ thể. Tuy nhiên, các loại thuốc bán trên thị trường như paricalcitol, có thể chứa tới 20% ethanol [12]. Thuốc phóng xạ như  $^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazol và  $^{18}\text{F}$ -fluoroethyltyrosin cũng chứa một nồng độ cao của ethanol (tương ứng lên đến 10% và 20%) trong sản phẩm cuối [13]. Về lý thuyết, các DCPX nên chứa hàm lượng ethanol càng thấp càng tốt để giảm nguy cơ tan máu. Một lý do khác là trẻ em, phụ nữ mang thai và cho con bú, những người có bệnh gan do nghiện rượu hoặc động kinh, có thể gặp một số tác dụng độc hại do tiêm nồng độ ethanol cao hơn [14], tuy nhiên thể tích  $^{18}\text{F}$ -FLT cho một lần tiêm khá nhỏ chỉ 1 - 2mL nên nồng độ ethanol sẽ không ảnh hưởng đáng kể đến các rủi ro này. Trong một nghiên cứu khác, nhóm nghiên cứu đã đánh giá độc tính của  $^{18}\text{F}$ -FLT với liều gấp 100 lần quy đổi từ liều trên người cho thấy  $^{18}\text{F}$ -FLT không gây độc.

$^{18}\text{F}$ -FDG là một DCPX đã được sử dụng rộng rãi trong ghi hình chẩn đoán khối u bằng kỹ thuật PET. Cơ chế hấp thu của DCPX  $^{18}\text{F}$ -FDG là dựa vào sự chuyển hóa đường trong tế bào dưới tác dụng của enzyme hexokinase [18]. Rất nhiều nghiên cứu đã được tiến hành để đánh giá vai trò của  $^{18}\text{F}$ -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 [19]. Tuy nhiên,  $^{18}\text{F}$ -FDG không phải là một DCPX 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 dùng cho đánh giá 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.  $^{18}\text{F}$ -FLT được hấp thu bởi tế bào, sau đó được phosphoryl hóa bởi enzym thymidine kinase 1 (TK1) và nằm lại trong tế bào.  $^{18}\text{F}$ -FLT lưu giữ trong tế bào cung cấp thông tin về hoạt động của enzym TK1, đây là một enzym đặc trưng cho quá trình tăng sinh của tế bào [20].  $^{18}\text{F}$ -FLT cũng giống như  $^{18}\text{F}$ -FDG đều tăng chuyển hóa vào một số khối u như u vú, u phổi. Trong nghiên cứu này do không có thiết bị ghi hình PET sử dụng cho động vật nhỏ, nên nhóm nghiên cứu sử dụng máy PET/CT chụp hình trên người để định tính khả năng hấp thu của  $^{18}\text{F}$ -FLT so với  $^{18}\text{F}$ -FDG vào khối u phổi thứ phát trên chuột thực nghiệm. Kết quả thu được trên hình ảnh PET cho thấy cả 2 DCPX này đều tăng hấp thu vào khối u. Hình ảnh cũng cho thấy  $^{18}\text{F}$ -FDG tăng chuyển hóa ở não trong khi  $^{18}\text{F}$ -FLT gần như không hấp thu vào não theo đặc điểm sinh lý. Trong một nghiên cứu trước đó, nhóm nghiên cứu đã tiến hành ghi hình PET trên thỏ khỏe mạnh và thỏ gây viêm để so sánh 2 DCPX này cho thấy  $^{18}\text{F}$ -FLT không tăng chuyển hóa ở tổ chức viêm [9].

## 5. Kết luận

Sử dụng module điều chế  $^{18}\text{F}$ -FLT tự động hoàn toàn do nhóm nghiên cứu tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 tự thiết kế và chế tạo có thể tổng hợp được xấp xỉ 200mCi  $^{18}\text{F}$ -FLT mỗi mẻ. Thuốc đạt yêu cầu theo Dược điển châu Âu 2014. Với sản lượng này có thể ghi hình  $^{18}\text{F}$ -FLT PET/CT cho 10 bệnh nhân. Hình ảnh PET/CT trên chuột nhất chủng BALB/c gây u phổi thứ phát dòng LLC cho thấy  $^{18}\text{F}$ -FLT tăng hấp thu vào khối u. Như vậy từ các kết quả nghiên cứu cho thấy việc ứng dụng kỹ

thuật ghi hình  $^{18}\text{F}$ -FLT PET/CT ở Việt Nam là hoàn toàn khả thi.

### Tài liệu tham khảo

- Antonini A and Isaias IU (2008) *Single photon-emission computed tomography imaging in early parkinson's disease*. Expert review of neurotherapeutics 8(12): 1853-1864.
- Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, Friedman JD, Germano G, Van Train K, and Diamond GA (1995) *Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: A basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography*. Journal of the American College of Cardiology 26(3): 639-647.
- Kostakoglu L, Agress H and Goldsmith SJ (2003) *Clinical Role of FDG PET in evaluation of cancer patients*. Radiographics 23: 315-340.
- Lee Y (2010) *Radiopharmaceuticals for Molecular Imaging*. The Open Nuclear Medicine Journal 2: 178-185.
- Grierson JR and Shields AF (2000) *Radiosynthesis of 3'-Deoxy-3'-[(18)F]Fluorothymidine: [(18)F]FLT for imaging of cellular proliferation in vivo*. Nuclear Medicine and Biology 27: 143-156.
- Been LB, Suurmeijer AJ, Cobben DC, Jager PL, Hoekstra HJ and Elsinga PH (2004) *[18F]FLT-PET in oncology: Current status and opportunities*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 31: 1659-1672.
- Fuchs K et al (2013) *In vivo imaging of cell proliferation enables the detection of the extent of experimental rheumatoid arthritis by 3'-Deoxy-3'- $^{18}\text{F}$ -Fluorothymidine and small-animal PET*. Journal of Nuclear Medicine 54: 151-158.
- Wilson IK, Chatterjee S and Wolf W (1991) *Synthesis of 3'-Fluoro-3'-Deoxythymidine and studies of its  $^{18}\text{F}$ -radiolabeling, as a tracer for the non-invasive monitoring of the biodistribution of drugs against AIDS*. Journal of Fluorine Chemistry 55: 283-289.
- Nguyễn Khắc Thất, Nguyễn Thị Kim Dung, Mai Hồng Sơn, Lê Ngọc Hà (2021) *Đánh giá hình ảnh phân bố dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -fluorine fluorothymidine PET trên động vật thực nghiệm*. Tạp chí Y Dược học số 25 - Tháng 07/2021, tr. 46-50.
- Bùi Thanh Rin, Nguyễn Khắc Thất, Trần Văn Diện, Trương Thành Đạt, Nguyễn Đức Trung, Nguyễn Văn Đình, Phạm Tuấn Linh (2021) *Nghiên cứu điều chế dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine trên module tự động được phát triển trong nước*. Tạp chí Y Dược học số 25 - Tháng 7/2021, tr. 117-122.
- ICH (2013) *The international conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*.
- Strickley RG (2004) *Solubilizing excipients in oral and injectable formulations*. Pharmaceutical Research 21: 201-230.
- Scott PJH and Hockley BG (2012) *Radiochemical syntheses, volume 1: Radiopharmaceuticals for positron emission tomography*. John Wiley and Sons, Hoboken.
- Serdons K, Verbruggen A and Bormans G (2008) *The presence of ethanol in radiopharmaceutical injections*. Journal of Nuclear Medicine 49: 2071.
- Patrice M, Ali O, Michel P, Jacky S, Patrice L, Fré'd'eric Boisson, David B (2016) *Automated and efficient radiosynthesis of [18F]FLT using a low amount of precursor*. Nuclear Medicine and Biology doi: 10.1016/j.nucmedbio.2016.05.009.
- Leonardo Tafas C. Nascimento, Juliana B Silva, Marina B Silveira, Priscilla F Santos, and Tiago Faria (2013) *Synthesis and*

- quality control of [F]fluorothymidine*. 2013 International Nuclear Atlantic Conference - INAC 2013, Recife, PE, Brazil: 24-29.
17. Leonardo TCN, Marina BS, Soraya MZMD Ferreira, Juliana BS ( ) *Comparison between two ethanolic solutions for 3'-Deoxy-3'-[18F]Fluorothymidine elution*.
  18. Herholz K, Rudolf J & Heiss WD (1992) *FDG transport and phosphorylation in human gliomas measured with dynamic PET*. Journal of Neuro-Oncology 12: 159-165.
  19. Shields AF et al (1998) *Carbon-11-thymidine and FDG to measure therapy response*. Journal of Nuclear Medicine 39(10): 1757-1762.
  20. Kong XB et al (1992) *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 36: 808-818.