

**ĐỘC TÍNH ĐƠN LIỀU VÀ ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH PET/CT
CỦA DƯỢC CHẤT PHÓNG XẠ GALLIUM-68 PSMA I&T
TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM**

*Nguyễn Quốc Thắng¹, Phạm Đăng Tùng¹, Hán Tuấn Ngọc²
Nguyễn Thị Kim Dung^{2*}, Mai Hồng Sơn², Lê Ngọc Hà²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm hình ảnh PET/CT và độc tính đơn liều trên động vật thí nghiệm đối với dược chất phóng xạ Gallium 68-PSMA I&T (⁶⁸Ga-PSMA I&T) sản xuất từ module tự động iQS-TS (ITM, Đức) lắp đặt tại Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Phương pháp nghiên cứu:** Dược chất phóng xạ ⁶⁸Ga-PSMA I&T sản xuất từ module tổng hợp iQS-TS. Động vật thí nghiệm được sử dụng là chuột nhắt trắng chủng Swiss và thỏ trắng chủng NewZealand. **Kết quả:** Tại thời điểm sau 24 giờ và 14 ngày sau khi tiêm dược chất phóng xạ ⁶⁸Ga-PSMA I&T với liều 10 mCi/kg cân nặng, không ghi nhận tổn thương về mặt đại thể và vi thể trên chuột thí nghiệm. Hình ảnh PET/CT tại thời điểm 60 phút sau khi tiêm dược chất phóng xạ có độ sắc nét và tương phản cao, tập trung tại các cơ quan theo đặc điểm sinh lý. **Kết luận:** Không ghi nhận độc tính đơn liều trên mô hình chuột nhắt khi được tiêm liều cao dược chất phóng xạ ⁶⁸Ga-PSMA I&T sản xuất từ module tự động iQS-TS. Hình ảnh ⁶⁸Ga-PSMA I&T PET/CT trên thỏ phù hợp với đặc điểm sinh lý của thỏ và đặc điểm dược động học của dược chất phóng xạ.

Từ khóa: ⁶⁸Ga-PSMA; Độc tính đơn liều; PET/CT; Động vật thí nghiệm.

**SINGLE DOSE TOXICITY AND PET/CT IMAGING OF
RADIOPHARMACEUTICAL GALLIUM-68 PSMA I&T IN ANIMALS**

Abstract

Objectives: To evaluate PET/CT imaging and single dose toxicity of radiopharmaceutical ⁶⁸Ga-PSMA I&T in experimental animals, prepared on an

¹Khoa Chẩn đoán hình ảnh và Y học hạt nhân, Bệnh viện Vinmec Times City

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

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Kim Dung (kimdungchi@gmail.com)

Ngày nhận bài: 03/4/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 16/4/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49.794>

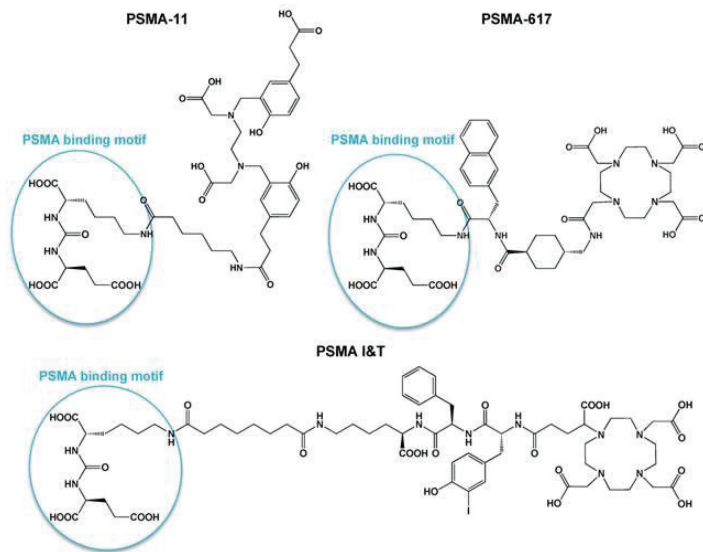
automatic synthesis module iQS-TS (ITM, Germany) installed at the Nuclear Medicine Department, 108 Military Central Hospital. **Methods:** ^{68}Ga -PSMA I&T was produced at the Nuclear Medicine Department by an automatic synthesis module iQS-TS. The experimental animals were Swiss mice and New Zealand rabbits. **Results:** No significant differences are observed in the results of the hematology test, biochemistry test, weights, and histopathology between testing groups and control groups at 24 hours and 14 days post-injection of 10 mCi/kg doses. The PET/CT images at 60 minutes post-injection displayed a high-resolution quality and normal biodistribution in the animal's bodies. **Conclusion:** No single-dose toxicity was observed in mice injected with the high doses of the radiopharmaceutical ^{68}Ga -PSMA I&T produced by the automatic synthesis module iQS-TS. ^{68}Ga -PSMA I&T PET/CT images were consistent with the biological characteristics of animals and the pharmacodynamics of the radiopharmaceutical.

Keywords: ^{68}Ga -PSMA; Single dose toxicity; PET/CT; Experimental animals.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghi hình PET/CT để chẩn đoán bệnh lý ung thư với các thụ thể đặc hiệu là một kỹ thuật tiên tiến và đang được phát triển mạnh mẽ trong những năm gần đây [1]. Hiện nay, cơ quan quản lý dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt sử dụng một số dược chất phóng xạ của kỹ thuật PET/CT như gallium-68 [^{68}Ga] đánh dấu dược chất DOTATATE/DOTATOC hướng đích thụ thể somatostatin trong chẩn đoán u thần kinh nội tiết (NETs) và thụ thể PSMA trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt. Để có thể tiến hành kỹ thuật PET/CT với đồng vị ^{68}Ga thì việc pha chế các dược chất đánh dấu phóng xạ là rất quan trọng, hiện nay, phần lớn dược chất được tiến hành pha chế trực tiếp tại các bệnh viện [2].

PSMA-11 là chất mang đánh dấu với ^{68}Ga đầu tiên được phê duyệt trong chẩn đoán ung thư tiền liệt tuyến [2]. Tuy nhiên, nhóm tạo phức HBED-CC trong cấu trúc của PSMA-11 chỉ có khả năng phản ứng với ion Ga^{3+} và không gắn kết được với các ion “nặng” trong pha điều trị như Y^{3+} hay Lu^{3+} và Ac^{3+} . Các nghiên cứu sau đó đã sử dụng các nhóm chức linh hoạt hơn như DOTA (trong PSMA-617) và DOTAGA (trong PSMA I&T) để tạo ra những chất mang sử dụng được trong cả pha chẩn đoán và điều trị (Hình 1). PSMA I&T hiện đang được tiến hành nghiên cứu ở một số thử nghiệm lâm sàng pha 3 trong điều trị bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt [3].



Hình 1. Cấu trúc hóa học của một số dẫn chất PSMA.

Tại Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã được trang bị một bộ tổng hợp tự động của hãng ITM, Đức với mục đích phục vụ cho việc đánh dấu các chất mang với đồng vị phóng xạ ^{68}Ga và ^{177}Lu . Sau khi tiến hành tổng hợp và đánh giá chất lượng dược chất phóng xạ ^{68}Ga -PSMA I&T theo tiêu chuẩn cơ sở đã được xây dựng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá độc tính cấp của dược chất phóng xạ được pha chế và hình ảnh phân bố PET/CT trên mô hình động vật thí nghiệm.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Nguyên liệu

Dược chất phóng xạ ^{68}Ga -PSMA I&T được sản xuất từ module tổng hợp tự động iQS-TS của hãng ITM (Đức) tại Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. PSMA I&T được cung cấp bởi ABX (Đức) và đồng vị Gallium-68 được cung cấp từ bình phát phóng xạ Ge-68/Ga-68 của ITG (Đức). Động vật thí nghiệm: Chuột nhắt trắng chủng Swiss gồm đực

và cái, cân nặng trong khoảng 19 - 26g được cung cấp từ Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương; thỏ thí nghiệm là chủng New Zealand, cân nặng từ 2,0 - 2,5kg, được nuôi trong điều kiện tiêu chuẩn tại Trung tâm nghiên cứu dê và thỏ Sơn Tây.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Cách thức tiến hành:*

Phương pháp thử độc tính đơn liều được áp dụng trong thí nghiệm dựa trên hướng dẫn của EMA (Cơ quan quản lý Dược phẩm châu Âu), OECD

(Tổ chức hợp tác và phát triển kinh tế) dành cho các hoạt chất dùng liều rất nhỏ (micro-dosing). Kỹ thuật ghi hình PET/CT với dược chất phóng xạ ^{68}Ga -PSMA được tiến hành theo hướng dẫn của Hiệp hội Y học hạt nhân châu Âu và Hoa Kỳ [4].

Thí nghiệm độc tính đơn liều: Chuột nhắt trắng mỗi giống (đực hoặc cái) chia ngẫu nhiên thành 2 lô, mỗi lô 16 - 20 con. Lô chứng: Tiêm tĩnh mạch nước muối sinh lý liều 0,1 mL/10g chuột vào đuôi. Lô thử: Tiêm tĩnh mạch liều dược chất phóng xạ ^{68}Ga -PSMA I&T hoạt độ 10 mCi/kg cân nặng vào đuôi. Liều tiêm trên người theo hướng dẫn của tổ chức EANM (Hiệp hội Y học hạt nhân châu Âu) và SNMMI (Hiệp hội Y học hạt nhân và Hình ảnh phân tử) là 5 - 7 mCi/người lớn 70 kg, do đó, liều tiêm trên chuột cao gấp 100 lần liều quy đổi trên người [4]. Sau khi tiêm dược chất phóng xạ ^{68}Ga -PSMA I&T 24 giờ, chọn ngẫu nhiên 10 chuột mỗi giống ở các lô và tiến hành xét nghiệm máu đánh giá các chỉ số huyết học, sinh hóa. 03 chuột

trong số này được lấy mẫu gan và thận để đánh giá vi thể mô bệnh học. Số chuột còn lại được tiến hành đánh giá tương tự tại thời điểm 2 tuần sau khi tiêm dược chất phóng xạ để đánh giá sự hồi phục (nếu có) của các cơ quan, chức năng trong cơ thể.

Thí nghiệm ghi hình PET/CT: Thỏ trưởng thành khỏe mạnh, 3 tháng tuổi, cân nặng từ 2,0 - 2,5kg, được tiêm dược chất phóng xạ ^{68}Ga -PSMA I&T với liều 0,07 mCi/kg cân nặng, tương đương với mức liều trên người [4]. Tại thời điểm 60 phút sau khi tiêm, tiến hành gây mê thỏ với dung dịch Propofol-Lipuro 1% trước khi đưa lên máy chụp. Hình ảnh được ghi nhận trên máy PET/CT Light Speed của hãng General Electric. Chụp CT liều thấp không tiêm thuốc cản quang và chụp PET từ đỉnh sọ đến chân sau của thỏ. Hình ảnh PET được hiệu chỉnh suy giảm (attenuation correction) bằng CT. Các giá trị hấp thu chuẩn (standardized uptake value - SUV) là các giá trị tối đa tại vùng quan tâm (region of interest) [5].

$$SUV = \frac{\text{mức độ tập trung phóng xạ tại thời điểm đo} \times \text{khối lượng cơ thể}}{\text{hoạt độ phóng xạ được tiêm}}$$

* *Xử lý số liệu:* Các dữ liệu phân tích thống kê bằng phần mềm chuyên dụng Minitab Statistical Software 16.0 và Microsoft Excel 365. Kết quả thu được biểu diễn dạng $M \pm SE$, trong đó, M là giá trị trung bình từng lô và SE là sai số chuẩn. Sử dụng phép đo t-test student để đánh giá khác biệt giá trị trung bình giữa các lô, khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên động vật. Động vật thí nghiệm được nuôi dưỡng và chăm sóc tốt. Quy trình nghiên cứu trên động vật được tuân thủ nghiêm túc.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Ảnh hưởng của $^{68}\text{Ga-PSMA I\&T}$ đến tình trạng toàn thân của chuột

Chuột ở các lô được nuôi dưỡng trong điều kiện tiêu chuẩn sau khi tiêm được chất phóng xạ. Quan sát đại thể cho thấy chuột ăn uống và hoạt động bình thường, không có chuột nào tử vong sau khi tiêm. Cân khối lượng của chuột tại các thời điểm sau: Trước khi tiêm thuốc thử; sau khi tiêm 24 giờ; sau khi tiêm 14 ngày (*Bảng 1*). Kết quả thu được cho thấy, sau khi tiêm được chất phóng xạ $^{68}\text{Ga-PSMA I\&T}$ liều 10 mCi/kg cân nặng, cân nặng giữa các lô thử và chứng ở mỗi giống không có sự khác biệt đáng kể ($p > 0,05$). Cân nặng thu được sau khi tiêm được chất phóng xạ 14 ngày tăng lên rõ rệt so với trước thí nghiệm, tuy nhiên khác biệt giữa lô thử và lô chứng không có ý nghĩa về mặt thống kê với $p < 0,05$ (*Bảng 1*).

2. Ảnh hưởng của $^{68}\text{Ga-PSMA I\&T}$ đến các thông số huyết học của chuột

Tại thời điểm 24 giờ sau tiêm, các chỉ số huyết học thu được bao gồm WBC (số lượng bạch cầu), RBC (số lượng hồng cầu), HGB (nồng độ hemoglobin), HCT (thể tích hematocrit), HCV (thể tích trung bình hồng cầu) và PLT (số lượng tiểu cầu) không có khác biệt về thống kê ở cả hai giống ($p > 0,05$). Kết quả tương tự cũng thu được khi so sánh các chỉ số huyết học của lô thử và chứng tại thời điểm 2 tuần sau khi tiêm $^{68}\text{Ga-PSMA I\&T}$ ($p > 0,05$) (*Bảng 2*).

3. Ảnh hưởng của $^{68}\text{Ga-PSMA I\&T}$ đến các thông số sinh hóa của chuột

Các chỉ số sinh hóa liên quan đến chức năng gan như AST, ALT (men gan), albumin huyết thanh, cholesterol và protein toàn phần trong máu, độ thanh thải của thận với creatinin và glucose trong máu đều không ghi nhận sự khác biệt đáng kể về mặt thống kê tại cả hai thời điểm đánh giá là 24 giờ và 14 ngày sau khi tiêm được chất phóng xạ $^{68}\text{Ga-PSMA I\&T}$ liều 10 mCi/kg cân nặng (*Bảng 2*).

4. Thay đổi về mô bệnh học trên chuột nhắt trắng

Về đại thể: So sánh tỷ lệ khối lượng các cơ quan giữa lô chứng và lô thử sau khi tiêm thuốc 24 giờ đều không ghi nhận sự khác biệt đáng kể trên cả hai giống đực và cái ($p < 0,05$). 14 ngày sau khi tiêm thuốc, ghi nhận tỷ lệ khối lượng bàng quang của nhóm chứng thấp hơn đáng kể so với nhóm thử trên chuột đực ($p < 0,05$), không quan sát thấy hiện tượng này ở chuột cái. Các cơ quan còn lại như não, tim, phổi, gan, lách, thận, dạ dày, tinh hoàn (buồng trứng) lại không ghi nhận sự

khác biệt về mặt thống kê giữa hai lô ($p > 0,05$).

Về vi thể: Kết quả hình ảnh giải phẫu vi thể tế bào gan của chuột sau khi được tiêm dược chất phóng xạ $^{68}\text{Ga-PSMA I\&T}$ liều cao 10 mCi/kg cân nặng 24 giờ và 14 ngày cho thấy không có sự khác biệt về mặt cấu trúc tế bào giữa lô chứng và lô thử cũng như không quan sát thấy tổn thương viêm hay hoại tử.

Hình ảnh vi thể tế bào học của mẫu thận trên hai lô cũng cho kết quả tương tự, không ghi nhận các tổn thương bất thường như hoại tử, viêm hay lắng đọng glycogen.

Bảng 1. Cân nặng của chuột nhóm thử được tiêm $^{68}\text{Ga-PSMA I\&T}$ và chuột nhóm chứng được tiêm nước muối sinh lý sau 24 giờ và 14 ngày.

| Chỉ tiêu | Giống cái | | Giống đực | |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Lô chứng | Lô thử | Lô chứng | Lô thử |
| Sau tiêm 24 giờ (g) (n = 10) | 27,33 ± 1,10 | 26,82 ± 0,58 | 26,19 ± 0,63 | 25,22 ± 0,55 |
| Sau tiêm 14 ngày (g) (n = 6) | 36,75 ± 1,70 | 38,65 ± 0,79 | 42,57 ± 0,77 | 41,22 ± 1,10 |

(*: $p < 0,05$ khi so với lô chứng cùng giống)

Bảng 2. Các thông số huyết học của chuột nhóm thử được tiêm 68Ga-PSMA I&T và chuột nhóm chứng được tiêm nước muối sinh lý sau 24 giờ và 14 ngày.

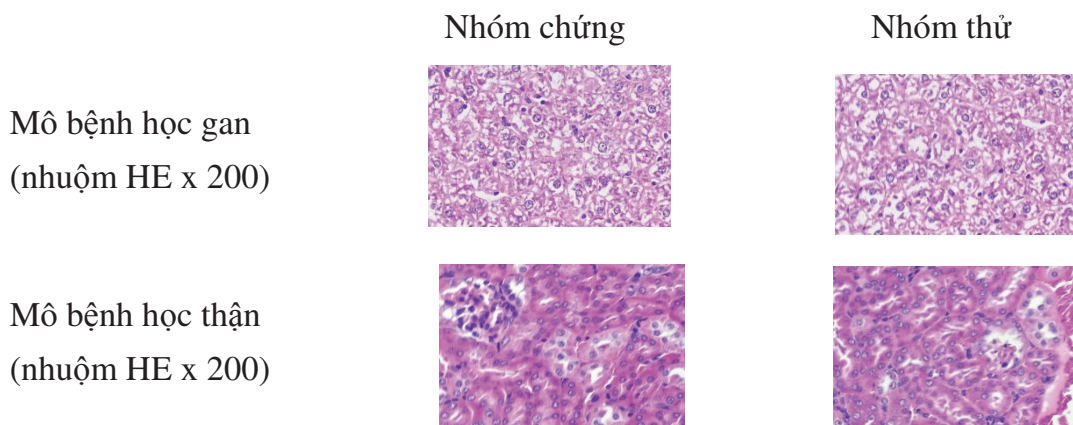
| Chỉ tiêu Thời điểm 24 giờ sau khi tiêm (n = 10) | Giống cái | | Giống đực | |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Lô chứng | Lô thử | Lô chứng | Lô thử |
| WBC ($10^9/L$) | 3,82 ± 0,33 | 3,85 ± 0,37 | 4,76 ± 0,32 | 5,16 ± 0,22 |
| RBC ($10^{12}/L$) | 7,95 ± 0,25 | 8,26 ± 0,34 | 8,37 ± 0,31 | 8,42 ± 0,38 |
| HGB (g/dL) | 13,20 ± 0,35 | 12,74 ± 0,35 | 13,15 ± 0,76 | 13,98 ± 1,10 |
| HCT (%) | 44,38 ± 1,30 | 45,62 ± 1,10 | 45,72 ± 2,5 | 43,66 ± 2,3 |
| MCV (fL) | 55,86 ± 0,52 | 55,51 ± 1,3 | 55,47 ± 0,76 | 56,20 ± 0,71 |
| PLT ($10^9/L$) | 1076 ± 95 | 1294 ± 123 | 1051 ± 52 | 1018 ± 46 |
| WBC ($10^9/L$) | 3,92 ± 0,39 | 3,75 ± 0,37 | 3,48 ± 0,24 | 3,65 ± 0,22 |
| RBC ($10^{12}/L$) | 9,32 ± 0,37 | 8,63 ± 0,27 | 8,99 ± 0,23 | 8,34 ± 0,33 |
| HGB (g/dL) | 14,79 ± 0,60 | 13,80 ± 0,74 | 13,24 ± 0,21 | 12,76 ± 0,27 |
| HCT (%) | 50,73 ± 2,30 | 51,85 ± 3,00 | 48,89 ± 0,41 | 47,30 ± 0,70 |
| MCV (fL) | 54,73 ± 0,73 | 54,97 ± 0,89 | 55,38 ± 1,1 | 56,04 ± 2,4 |
| PLT ($10^9/L$) | 1056 ± 76 | 905 ± 87 | 970 ± 87 | 929 ± 66 |

(*: $p < 0,05$ khi so với lô chứng cùng giống)

Bảng 3. Các thông số sinh hóa của chuột nhóm thử được tiêm ^{68}Ga -PSMA I&T và chuột nhóm chứng được tiêm nước muối sinh lý sau 24 giờ và 14 ngày.

| Chỉ tiêu | Giống cái | | Giống đực | |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Lô chứng | Lô thử | Lô chứng | Lô thử |
| Thời điểm 24 giờ sau khi tiêm (n = 10) | | | | |
| ALT (U/L) | 64,3 ± 4,8 | 71,5 ± 3,2 | 71,3 ± 6,3 | 70,6 ± 6,4 |
| AST (U/L) | 187,6 ± 16 | 212,5 ± 21 | 206,5 ± 19 | 196,2 ± 17 |
| Creatinine (μmol/L) | 27,14 ± 1,7 | 25,38 ± 2,3 | 27,37 ± 1,5 | 26,18 ± 2,2 |
| Protein (g/L) | 60,30 ± 3,9 | 52,53 ± 2,8 | 69,3 ± 4,1 | 63,7 ± 4,1 |
| Cholesterol (mmol/L) | 3,52 ± 0,32 | 3,72 ± 0,20 | 3,94 ± 0,43 | 3,61 ± 0,33 |
| Glucose (mmol/L) | 4,07 ± 0,48 | 4,29 ± 0,51 | 4,79 ± 0,41 | 4,03 ± 0,41 |
| Thời điểm 14 ngày | | | | |
| ALT (U/L) | 67,34 ± 3,6 | 68,2 ± 8,6 | 66,2 ± 7,5 | 77,32 ± 3,1 |
| AST (U/L) | 170,8 ± 22 | 193 ± 22 | 185,7 ± 21 | 179,4 ± 19 |
| Creatinine (μmol/L) | 32,97 ± 3,6 | 28,67 ± 3,2 | 31,48 ± 1,9 | 31,01 ± 3,3 |
| Protein (g/L) | 68,49 ± 3,0 | 62,0 ± 5,9 | 66,64 ± 2,4 | 69,9 ± 6,6 |
| Cholesterol (mmol/L) | 4,00 ± 0,21 | 3,51 ± 0,31 | 4,15 ± 0,40 | 3,92 ± 0,40 |
| Glucose (mmol/L) | 2,59 ± 0,36 | 2,70 ± 0,47 | 2,79 ± 0,27 | 3,03 ± 0,31 |

(*: $p < 0,05$ khi so với lô chứng cùng giống)

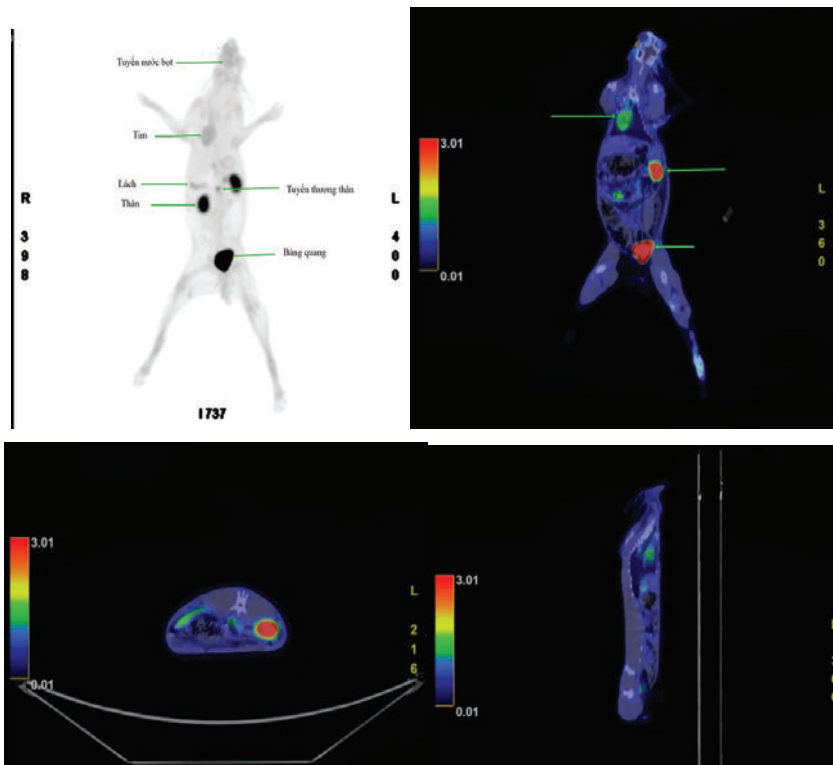


Hình 2. Mô bệnh học gan và thận của chuột 14 ngày sau tiêm 10 mCi/kg ^{68}Ga -PSMA I&T.

5. Hình ảnh PSMA PET trên thỏ thí nghiệm

Hình ảnh PET trên thỏ thí nghiệm tại thời điểm 60 phút sau khi tiêm dược chất phóng xạ ⁶⁸Ga-PSMA I&T cho thấy hình ảnh phân bố rõ nét của chất tại các cơ quan trong cơ thể động vật. Hoạt độ phóng xạ tập trung nhiều ở một số cơ quan như tuyến nước bọt, tim, lách, thận, và bàng quang (Hình 3). Giá trị SUVmax đo được cao nhất là ở thận và bàng quang, tương ứng lần lượt là 15 và 98. Tại tim, lách và tuyến nước bọt, hoạt độ phóng xạ tập trung

cao hơn so với phong cơ thể, nhưng thấp hơn nhiều so với ở thận và bàng quang với giá trị SUVmax ghi nhận là 1,5 - 2,0. Gan và đường ruột cho thấy sự tăng nhẹ hấp thu phóng xạ với giá trị SUVmax ghi nhận được trong khoảng từ 0,8 - 1,2. Dược chất phóng xạ tập trung mờ nhạt ở mô cơ và hệ thống xương, giá trị SUVmax đo được tại các vị trí này chỉ từ 0,2 - 0,5. Tại não và phổi gần như không ghi nhận sự hấp thu phóng xạ, giá trị SUVmax đo được tại đây tương tự với mô cơ (Hình 3).



Hình 3. Hình ảnh phân bố phóng xạ ⁶⁸Ga-PSMA I&T trên xạ hình PET/CT ở thỏ thí nghiệm. Hình ảnh MIP (trên trái). Hình ảnh PET/CT coronal (trên phải). Hình ảnh PET/CT axial (dưới trái). Hình ảnh PET/CT sagittal (dưới phải). Các mũi tên xanh đánh dấu vị trí các cơ quan.

BÀN LUẬN

PSMA I&T là một hoạt chất mới ở Việt Nam, việc đánh dấu phóng xạ PSMA với đồng vị phát positron là ^{68}Ga được tiến hành trong hotlab tại bệnh viện, do đó, việc tiến hành đánh giá độc tính đơn liều và hình ảnh phân bố của dược chất phóng xạ ^{68}Ga -PSMA I&T là cần thiết trước khi tiến hành lâm sàng trên bệnh nhân. PSMA là tên gọi để chỉ chung một nhóm hoạt chất có khả năng đánh dấu phóng xạ và liên kết đặc hiệu với thụ thể PSMA trên màng tế bào ung thư tuyến tiền liệt. Cấu trúc của hoạt chất hướng đích PSMA lần đầu tiên được tổng hợp và đánh giá vào năm 2010 tại viện Johns Hopkins [6]. Hai năm sau đó, PSMA-11 lần đầu tiên được tổng hợp bởi nhóm nghiên cứu của tác giả Heidelberg và đến năm 2021 đã được FDA phê duyệt sử dụng trên lâm sàng. Tuy nhiên, nhóm tạo phức HBED-CC trong PSMA-11 không có khả năng liên kết với các ion phát xạ β hoặc α trong điều trị (^{177}Lu hay ^{225}Ac), dẫn đến sự thay đổi trong cấu trúc của chất để tạo ra các PSMA khác như PSMA-617 và PSMA I&T [7]. Theo quy trình pha chế được áp dụng, tổng hàm lượng PSMA I&T được sử dụng trong một lô pha chế là 40 μg , hàm lượng này đảm bảo liều tiêm tối đa của hoạt chất vào bệnh nhân không lớn hơn 100 μg và có

thể sử dụng phương pháp đánh giá độc tính đơn liều theo hướng dẫn của EMA và OECD. Với hoạt chất PSMA I&T ở dạng không đánh dấu phóng xạ, các nghiên cứu đã cho thấy không có bất kỳ độc tính nào ở ngưỡng liều lên tới 412 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cân nặng, tương đương 700 lần liều tiêm trên người [4]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đánh giá độc tính trên chuột thí nghiệm được tiêm liều phóng xạ ở mức gấp 100 lần liều tiêm trên người, tương đương 70 mCi/kg cân nặng. Kết quả cho thấy, trong tất cả các chỉ tiêu liên quan đến thể trạng, các thông số sinh hóa, huyết học, tỷ lệ mô - cơ quan, và hình ảnh giải phẫu của lô chuột được tiêm dược chất phóng xạ liều cao không có sự khác biệt so với lô chuột chứng được tiêm nước muối sinh lý, ngoại trừ tỷ lệ khối lượng của bàng quang của lô thử giống đực cao hơn so với lô chứng ($p < 0,05$) tại thời điểm 14 ngày sau tiêm. Điều này có thể giải thích do lượng nước tiểu trong bàng quang của chuột giữa hai lô khác nhau, dẫn tới sự sai khác thống kê về khối lượng. Đánh giá ảnh hưởng trên một số cơ quan dễ bị tác động bởi bức xạ như gan, thận hay tủy xương, không ghi nhận sự thay đổi đáng kể đối với các chỉ số sinh hóa như men gan, protein hay chỉ số huyết học như hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, creatinine giữa lô chuột chứng và lô chuột thử. Bên cạnh

đó, hình ảnh mô bệnh học của mẫu gan, thận lô chứng và lô thử cũng không cho thấy các tổn thương vi thể nghi ngờ do ảnh hưởng của dược chất. Kết quả thể hiện rằng không có sự ảnh hưởng của dược chất phóng xạ ở mức liều cao đối với các cơ quan này trên chuột thí nghiệm tại thời điểm 24 giờ và 14 ngày.

Hình ảnh PET/CT PSMA I&T trên thỏ thí nghiệm cho thấy đặc điểm phân bố dược động học của dược chất. Sự tập trung cao hoạt độ phóng xạ ở thận và bàng quang cho thấy nước tiểu là con đường đào thải chính của dược chất ra khỏi cơ thể, cũng tương tự như các hoạt chất PSMA khác đánh dấu với đồng vị ^{68}Ga như PSMA-11 và PSMA-617 [4]. Các dược chất phóng xạ PSMA đánh dấu ^{68}Ga thường sử dụng các nhóm chức đa acid mang nhiều gốc hydroxyl như HBED-CC, DOTA, DOTAGA, do đó, ở pH tự nhiên trong máu, các hoạt chất này sẽ dễ dàng ở trạng thái ion hóa và bị đào thải chính qua con đường nước tiểu [8]. Bên cạnh đó, phân tử khối của PSMA I&T là khoảng 1500 Dalton, dễ dàng được lọc qua cầu thận và không bị tái hấp thu ở ống thận. Sự khác biệt ở cấu trúc hóa học của các PSMA có thể dẫn tới khác nhau ở con đường thải trừ. Ví dụ: ^{18}F -PSMA-1007, do cấu trúc không bao gồm nhiều nhóm chức phân cực như hydroxyl, bản chất của dẫn chất có tính

thân dầu cao, nên con đường thải trừ chính là qua gan - mật, rất ít phóng xạ tập trung ở thận và bàng quang [4]. Đặc điểm thải trừ này sẽ gây ảnh hưởng đến sự phát hiện các tổn thương di căn nằm gần các cơ quan này do hiệu ứng che lấp. Trên hình ảnh PET/CT, lách cũng là một cơ quan tập trung nhiều hoạt độ phóng xạ, biểu hiện với SUVmax 2,0, trong khi đó hoạt độ phóng xạ ở gan không đáng kể với SUVmax trong khoảng 0,5. Hiện tượng này ngược lại với hình ảnh PET/CT trên người khi cả gan và lách đều thể hiện mức độ hấp thu SUVmax cao [2, 4]. Trong một số nghiên cứu tiền lâm sàng của PSMA-617 và PSMA I&T trên động vật thí nghiệm lại cho thấy sự hấp thu cao hoạt độ phóng xạ ở lách và thấp hơn nhiều lần ở gan, kết quả này tương tự với hình ảnh PET/CT PSMA I&T mà nhóm nghiên cứu thu được [9]. Có thể giải thích do sự biểu hiện sinh lý của thụ thể PSMA tại gan và lách ở người và động vật có sự khác nhau đáng kể. Do cấu trúc phân cực và có trạng thái ion hóa, PSMA I&T không thể đi qua hàng rào máu não. Do đó, không thu được hoạt tính phóng xạ ở nhu mô não động vật thí nghiệm. Tương tự ở các mô cơ và xương, do không có sự biểu hiện thụ thể PSMA tại các cơ quan này, nên hoạt tính phóng xạ tại đây chỉ tương ứng với mức SUVmax trong khoảng

0,2 - 0,4. Trong lâm sàng, các tổn thương di căn xương trên bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt có thể được phát hiện rất sớm bởi PSMA PET/CT do sự tương phản cao trong hấp thu phóng xạ. Trong một nghiên cứu phân tích lớn trên hơn 500 bệnh nhân so sánh trực tiếp giữa PSMA PET/CT và xạ hình xương đã chứng minh sự vượt trội của kỹ thuật PET với chất mang PSMA đánh dấu ^{68}Ga [10].

Một cơ quan khác có sự biểu hiện của thụ thể PSMA sinh lý và được quan sát thấy trên PSMA PET là tuyến nước bọt. Chúng tôi ghi nhận thấy sự tập trung phóng xạ ở khu vực hàm và miệng của thỏ với SUVmax trong khoảng 0,6 - 1,0, tương ứng với vị trí của tuyến nước bọt. Hình ảnh này hoàn toàn phù hợp với hình ảnh PET/CT trên người [4]. Một điểm khá thú vị là tuyến thượng thận của thỏ có thể quan sát thấy dễ dàng trên hình ảnh MIP và hình ảnh axial (Hình 3); trong khi đó, tuyến thượng thận trên hình PET ở người khó quan sát thấy hơn do ảnh hưởng của thận. Điều này chứng minh rằng có sự biểu hiện cao của thụ thể PSMA sinh lý tại tuyến thượng thận trên thỏ (Hình 3).

KẾT LUẬN

Dược chất phóng xạ PSMA I&T đánh dấu với đồng vị phát xạ positron ^{68}Ga được sản xuất trên hệ thống tổng

hợp tự động ITM theo tiêu chuẩn cơ sở của Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 không cho thấy bất kỳ độc tính nào trên các cơ quan của chuột cũng như các thông số sinh hóa, huyết học tại hai thời điểm đánh giá là 24 giờ và 14 ngày sau khi tiêm thuốc với mức liều gấp 100 lần liều tiêm trên người (tương đương 10 mCi/kg cân nặng). Dược chất phóng xạ ^{68}Ga -PSMA I&T cho hình ảnh PET/CT trên thỏ thí nghiệm sắc nét, rõ ràng. Sự phân bố của dược chất phóng xạ phù hợp với sự biểu hiện sinh lý của thụ thể PSMA tại các cơ quan của động vật thí nghiệm. Dược chất phóng xạ ^{68}Ga -PSMA I&T đảm bảo đủ tính an toàn và chất lượng để có thể tiến hành ghi hình chẩn đoán trên bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt theo như hướng dẫn của các tổ chức Y học hạt nhân uy tín trên thế giới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Burkett BJ, et al. A review of theranostics: Perspectives on emerging approaches and clinical advancements. *Radiology: Imaging Cancer*. 2023; 5(4): e220157.
2. Hennrich U and M Eder. [^{68}Ga] Ga-PSMA-11: The first FDA-approved ^{68}Ga -radiopharmaceutical for PET imaging of prostate cancer. *Pharmaceuticals*. 2021; 14(8):713.

3. Golan S, et al. Neoadjuvant ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T radionuclide treatment in patients with high-risk prostate cancer before radical prostatectomy: A single-arm phase 1 trial. *European Urology Oncology*. 2023; 6(2):151-159.

4. Fendler WP, et al. PSMA PET/CT: Joint EANM procedure guideline/ SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2023; 50(5):1466-1486.

5. Valdes-Martinez A, et al. Assessment of blood pool, soft tissue, and skeletal uptake of sodium fluoride F 18 with positron emission tomography-computed tomography in four clinically normal dogs. *Am J Vet Res*. 2012; 73(10): 1589-1595.

6. Banerjee SR, et al. ⁶⁸Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010; 53(14):5333-5341.

7. Afshar-Oromieh A, et al. The theranostic PSMA ligand PSMA-617 in the diagnosis of prostate cancer by PET/CT: Biodistribution in humans, radiation dosimetry, and first evaluation of tumor lesions. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015; 56(11):1697-1705.

8. Van der Gaag S, et al. Pharmacological optimization of PSMA-based radioligand therapy. *Biomedicines*. 2022; 10(12):3020.

9. Chatalic KL, et al. Towards personalized treatment of prostate cancer: PSMA I&T, a promising prostate-specific membrane antigen-targeted theranostic agent. *Theranostics*. 2016; 6(6):849.

10. Zhao G and B Ji. Head-to-head comparison of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT and ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate cancer: A meta-analysis. *American Journal of Roentgenology*. 2022; 219(3):386-395.