

# Nghiên cứu độc tính đơn liều của dược chất phóng xạ [<sup>18</sup>F]-fluorothymidin trên chuột thực nghiệm

## Single dose toxicity of radiopharmaceutical [<sup>18</sup>F]-fluorothymidine in mice

Nguyễn Thị Kim Dung\*, Nguyễn Khắc Thất\*,  
Mai Hồng Sơn\*, Nguyễn Thùy Dương\*\*,  
Phạm Đăng Tùng\*\*\*, Nguyễn Quốc Thắng\*\*\*

\*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,  
\*\*Trường Đại học Dược Hà Nội,  
\*\*\*Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Đánh giá độc tính đơn liều của dược chất phóng xạ [<sup>18</sup>F]-fluorothymidin (<sup>18</sup>F-FLT) được sản xuất trên module tự động được thiết kế và lắp đặt tại Trung tâm Máy gia tốc Cyclotron, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp:** Dược chất phóng xạ <sup>18</sup>F-FLT sản xuất tại Trung tâm Máy gia tốc cyclotron trên hệ module tự chế tạo đạt tiêu chuẩn Dược điển châu Âu. Động vật thí nghiệm là chuột nhắt trắng chủng Swiss, liều tiêm cao gấp 100 lần liều quy đổi từ người theo phương pháp thử độc tính đơn liều dành cho các hoạt chất dùng liều rất nhỏ theo hướng dẫn của EMA (Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu) và các nguyên tắc chung trong nghiên cứu động tính cấp của OECD. **Kết quả:** Tại thời điểm sau 24 giờ và 14 ngày sau khi tiêm dược chất phóng xạ <sup>18</sup>F-FLT với liều 20mCi/kg cân nặng, các chỉ số về cân nặng, huyết học, sinh hóa máu của nhóm chuột thử không có khác biệt về mặt thống kê so với nhóm chứng được tiêm nước muối sinh lý. Một số tỷ lệ cơ quan giữa nhóm chứng và thử có sự khác biệt về mặt thống kê, tuy nhiên, kết quả giải phẫu vi thể và đại thể nhóm chuột thử sau 14 ngày không cho thấy sự tổn thương bất thường nào. **Kết luận:** Dược chất phóng xạ <sup>18</sup>F-FLT được sản xuất từ module tự chế tạo tại Trung tâm Máy gia tốc Cyclotron, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 không gây độc tính đơn liều trên mô hình chuột nhắt.

**Từ khóa:** <sup>18</sup>F-FLT, độc tính đơn liều, chuột nhắt.

### Summary

**Objective:** To evaluate the single dose toxicity of radiopharmaceutical <sup>18</sup>F-FLT prepared on an in-house synthesis module designed and installed at the Cyclotron Center, 108 Military Central Hospital. **Subject and method:** <sup>18</sup>F-FLT was produced at the Cyclotron Center and the quality followed the monograph of European Pharmacopeia. The animals were Swiss mice, and the injected doses were 100 times higher than the equivalent human dose according to the European Medicines Agency (EMA) guidelines for single-dose toxicity testing method for microdoses of active ingredients and OECD guidelines for acute toxicity studies. **Result:** After 14 days and 24 hours of radiopharmaceutical injection with the dose of 20mCi per kilogram of weight. The results of hematology and biochemistry tests, weight measuring of the testing groups were not statistically significant when compared to the control groups injected with saline 0.9%. Some percentages of relative organ weight present the significant difference, however, the results of

Ngày nhận bài: 14/3/2023, ngày chấp nhận đăng: 03/4/2023

Người phản hồi: Mai Hồng Sơn, Email: [alex.hong.son@gmail.com](mailto:alex.hong.son@gmail.com) - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

histology and pathology of kidneys and livers from the two mice groups showed no abnormality.  
*Conclusion:* The radiopharmaceutical  $^{18}\text{F}$ -FLT produced by the in-house module in the Cyclotron Center at 108 Military Central Hospital had no single dose toxicity in the mice model.

*Keywords:*  $^{18}\text{F}$ -FLT, single dose toxicity, mice.

## 1. Đặt vấn đề

$^{18}\text{F}$ -FLT là dược chất phóng xạ (DCPX) được sử dụng trong nghiên cứu trên các bệnh lý ung thư bằng kỹ thuật PET (Positron emission tomography) [1].  $^{18}\text{F}$ -FLT có cấu trúc tương đồng với thymidin, một chất được tế bào sử dụng cho quá trình tổng hợp ADN trong nhân. Do đó, hình ảnh  $^{18}\text{F}$ -FLT PET cung cấp thông tin về sự tăng sinh của khối u, giúp đánh giá quá trình đáp ứng điều trị của bệnh nhân chính xác hơn so với  $^{18}\text{F}$ -FDG trong một số trường hợp [2]. Hiện nay, các dược chất phóng xạ cho ghi hình PET tại Việt Nam không thể nhập khẩu từ nước ngoài và phải dựa vào việc tự sản xuất. Lần đầu tiên tại Việt Nam, Trung tâm Máy gia tốc (Cyclotron), Bệnh viện TWQĐ 108 đã tổng hợp được dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FLT từ module tự chế tạo. Nghiên cứu độc tính đơn liều là một trong những đánh giá tiền lâm sàng cần thiết cho việc đánh giá chất lượng của sản phẩm. Mức liều của  $^{18}\text{F}$ -FLT sẽ được tiến hành với ngưỡng lớn hơn 100 lần so với liều chỉ định trên lâm sàng [3].

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Nguyên liệu

Mẫu nghiên cứu là dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FLT được sản xuất từ module tổng hợp tự chế tạo tại Trung tâm Cyclotron, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Liều tiêm quy đổi trên chuột nhắt trắng là 20mCi  $^{18}\text{F}$ -FLT/kg cân nặng, tương đương 0,40mCi  $^{18}\text{F}$ -FLT/20g chuột (mức liều cao gấp 100 lần liều quy đổi trên người là 1400mCi/người lớn 70kg) [4]. Thuốc được tiêm theo đường tĩnh mạch đuôi chuột.  
*Phương tiện:* Chuột nhắt trắng cả hai giống, chủng Swiss, trưởng thành, cân nặng từ 18-20g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Động vật được nuôi ổn định trong điều kiện phòng thí nghiệm 5 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu, được cho ăn bằng thức ăn tiêu chuẩn do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp, uống nước tự do, chu kỳ sáng tối 12 giờ.

*Thiết bị, dụng cụ nghiên cứu:* Bao gồm máy sinh hóa TC 3300 plus (Teco Diagnostics), máy phân tích huyết học tự động dành cho động vật thí nghiệm Autohematology analyser URIT-3000 VET Plus, máy ly tâm HERMLE Z300, thiết bị đo liều phóng xạ Atomlab của Mỹ.

### 2.2. Phương pháp

Thử nghiệm được tiến hành dựa trên phương pháp thử độc tính đơn liều dành cho các hoạt chất dùng liều rất nhỏ (micro-dosing) theo hướng dẫn của EMA (Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu) [3] và các nguyên tắc chung trong nghiên cứu độc tính theo hướng dẫn của OECD [5].

*Thiết kế thí nghiệm:* Chuột nhắt trắng mỗi giống (đực hoặc cái) được chia ngẫu nhiên thành 2 lô, mỗi lô 16 động vật; lô chứng được tiêm tĩnh mạch đuôi với dung dịch nước muối sinh lý 0,1ml/10g chuột; Lô thử nghiệm được tiêm tĩnh mạch đuôi dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FLT với liều 0,40mCi/20g chuột). Chuột được nhịn ăn 3 giờ trước khi thí nghiệm, nước uống theo nhu cầu. Mỗi chuột được kiểm tra cân nặng trước khi thử nghiệm. Sau khi được tiêm  $^{18}\text{F}$ -FLT và nước muối sinh lý, chuột được cho ăn trở lại và được theo dõi tình trạng chung trong 14 ngày. Tại thời điểm 24 giờ sau khi tiêm chất thử, 10 động vật/lô/giống được chọn ngẫu nhiên để lấy máu làm các xét nghiệm sinh hóa và huyết học, lấy ngẫu nhiên 3 chuột trong mỗi lô mổ để quan sát đại thể các cơ quan và làm tiêu bản vi thể gan và thận. Các động vật còn lại mỗi lô được nuôi thêm 2 tuần để theo dõi sự hồi phục của các cơ quan, chức năng sau thời gian ngừng dùng thuốc. Quy trình tương tự cũng được áp dụng với các động vật còn lại của mỗi lô (6 động vật/lô/giống) vào ngày thứ 14 của thử nghiệm. Thí nghiệm được thực hiện tại các labo của Trường Đại học Dược Hà Nội, Khoa Y học hạt nhân và Trung tâm Cyclotron, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

### 2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được lưu trữ và phân tích thống kê bằng phần mềm Microsoft Excel 365 và Minitab Statistical Software 16.0. Kết quả được biểu diễn dưới dạng  $M \pm SD$  (M: Giá trị trung bình từng lô, SD: Độ lệch chuẩn). So sánh giá trị trung bình giữa lô dùng mẫu thử với lô chứng bằng t-test Student. Sự khác biệt giữa các lô được coi là có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### 3. Kết quả

#### 3.1. Ảnh hưởng của $^{18}\text{F-FLT}$ đến tình trạng toàn thân của chuột

Trong suốt thời gian tiến hành nghiên cứu, chuột ở tất cả các lô đều ăn uống, hoạt động bình thường, phản xạ nhanh, mắt sáng, không tiết chất nhầy ở niêm mạc mũi, miệng, lông mượt, đuôi

không hoại tử, không có biểu hiện bất thường của phân và nước tiểu. Các biểu hiện hô hấp và tuần hoàn bình thường. Tiến hành cân chuột tại 3 thời điểm: 1 lần trước khi tiêm thuốc thử, 1 lần sau khi tiêm 24 giờ (10 động vật ngẫu nhiên/lô) và 1 lần sau khi tiêm 14 ngày (các động vật còn lại ở mỗi lô). Kết quả cân nặng của chuột trong thí nghiệm được trình bày ở Bảng 1. Sau khi tiêm được chất phóng xạ  $^{18}\text{F-FLT}$  liều 20mCi/kg, tại thời điểm 24 giờ sau tiêm, cân nặng của chuột nhất ở mỗi lô, mỗi giống (đực và cái) không thay đổi so với thời điểm trước khi tiêm thuốc, và giữa các nhóm ( $p > 0,05$ ). Sau khi tiêm được chất phóng xạ  $^{18}\text{F-FLT}$  và theo dõi đến thời điểm 14 ngày, cân nặng chuột nhất trắng mỗi giống ở cả lô chứng và lô thử  $^{18}\text{F-FLT}$  liều 20mCi/kg đều tăng lên đáng kể ( $p < 0,05$ ), tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa cân nặng của chuột mỗi giống tại cùng thời điểm ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 1. Cân nặng tại thời điểm sau 24 giờ và 14 ngày của chuột nhóm thử được tiêm  $^{18}\text{F-FLT}$  và chuột nhóm chứng được tiêm nước muối sinh lý**

Thời điểm 24 giờ sau khi tiêm (n = 10)				
Chỉ tiêu	Giống cái		Giống đực	
	Lô chứng	Lô thử	Lô chứng	Lô thử
Cân nặng trước tiêm (g)	18,11 ± 0,87	19,08 ± 1,64	18,12 ± 0,93	18,62 ± 1,50
Cân nặng sau tiêm 24 giờ (g)	18,12 ± 0,79	19,10 ± 0,97	18,15 ± 1,02	18,55 ± 1,61
Thời điểm 14 ngày sau khi tiêm (n = 6)				
Chỉ tiêu	Giống cái		Giống đực	
	Lô chứng	Lô thử	Lô chứng	Lô thử
Cân nặng trước tiêm (g)	17,92 ± 1,02	20,08 ± 1,02	18,17 ± 1,07	19,17 ± 0,90
Cân nặng sau tiêm 14 ngày (g)	28,75 ± 3,05	27,42 ± 2,17	30,42 ± 1,92	31,83 ± 2,61

(số liệu biểu diễn dưới dạng  $M \pm SD$ , \*:  $p < 0,05$  khi so với lô chứng cùng giống).

#### 3.2. Ảnh hưởng của $^{18}\text{F-FLT}$ đến các thông số huyết học của chuột

Các thông số huyết học bao gồm số lượng bạch cầu (WBC), số lượng hồng cầu (RBC), nồng độ hemoglobin (HGB), thể tích hematocrit (HCT), thể tích trung bình hồng cầu (HCV) và số lượng tiểu cầu (PLT) được kiểm tra nhằm đánh giá ảnh hưởng của được chất phóng xạ  $^{18}\text{F-FLT}$  với liều 20mCi/kg

trên chuột nhất trắng. Tại thời điểm 24 giờ, ở giống cái, ghi nhận giá trị số lượng hồng cầu (RBC) và nồng độ hemoglobin (HGB) ở lô thử thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ( $p < 0,05$ ), các chỉ số huyết học còn lại không có sự khác biệt giữa hai lô. Trong khi đó, ở giống đực, phần lớn các chỉ số huyết học không có khác biệt về thống kê ( $p > 0,05$ ), ngoại trừ giá trị thể tích trung bình hồng cầu (MCV) của lô thử thấp hơn so với lô chứng. Tại

thời điểm 14 ngày sau tiêm, ở cả hai giống đực và cái, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với các chỉ số huyết học giữa hai lô chứng và thử ( $p > 0,05$ ) (Bảng 2).

**Bảng 2. Các thông số huyết học tại thời điểm sau 24 giờ và 14 ngày của chuột nhóm thử được tiêm  $^{18}\text{F-FLT}$  và chuột nhóm chứng được tiêm nước muối sinh lý**

Thời điểm 24 giờ sau khi tiêm (n = 10)				
Chỉ tiêu	Giống cái		Giống đực	
	Lô chứng	Lô thử	Lô chứng	Lô thử
WBC ( $10^9/\text{L}$ )	$3,26 \pm 1,00$	$3,73 \pm 0,80$	$4,07 \pm 0,84$	$4,38 \pm 0,67$
RBC ( $10^{12}/\text{L}$ )	$8,01 \pm 0,72$	$7,25 \pm 0,64^*$	$7,35 \pm 0,63$	$8,06 \pm 0,90$
HGB (g/dL)	$13,38 \pm 0,89$	$12,18 \pm 0,89^*$	$14,20 \pm 1,05$	$13,82 \pm 0,89$
HCT (%)	$44,72 \pm 3,43$	$45,02 \pm 2,54$	$49,47 \pm 4,13$	$47,89 \pm 2,98$
MCV (fL)	$55,92 \pm 2,12$	$57,22 \pm 1,54$	$57,71 \pm 0,99$	$55,05 \pm 0,78^*$
PLT ( $10^9/\text{L}$ )	$1295,60 \pm 262,26$	$1105,20 \pm 186,78$	$1043,30 \pm 192,02$	$1112,60 \pm 146,01$
Thời điểm 14 ngày sau khi tiêm (n = 6)				
Chỉ tiêu	Giống cái		Giống đực	
	Lô chứng	Lô thử	Lô chứng	Lô thử
WBC ( $10^9/\text{L}$ )	$6,69 \pm 1,13$	$5,33 \pm 1,59$	$5,57 \pm 0,91$	$6,65 \pm 1,29$
RBC ( $10^{12}/\text{L}$ )	$9,27 \pm 0,76$	$8,49 \pm 1,47$	$8,58 \pm 0,83$	$8,26 \pm 0,74$
HGB (g/dL)	$14,52 \pm 1,21$	$13,26 \pm 1,43$	$12,86 \pm 0,85$	$12,02 \pm 0,95$
HCT (%)	$50,06 \pm 2,22$	$48,22 \pm 2,00$	$45,31 \pm 1,08$	$44,21 \pm 1,30$
MCV (fL)	$55,16 \pm 1,95$	$52,36 \pm 2,52$	$51,54 \pm 1,28$	$52,54 \pm 0,89$
PLT ( $10^9/\text{L}$ )	$1080,00 \pm 129,89$	$1217,20 \pm 175,92$	$1192,90 \pm 126,97$	$1087,20 \pm 186,90$

(số liệu biểu diễn dưới dạng  $M \pm SD$ , \*:  $p < 0,05$  khi so với lô chứng cùng giống)

**3.3. Ảnh hưởng của  $^{18}\text{F-FLT}$  đến các thông số sinh hóa của chuột**

Ảnh hưởng của dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F-FLT}$  lên các thông số sinh hóa của chuột được đánh giá thông qua các chỉ số: mức độ hủy hoại tế bào gan (AST, ALT), chức năng gan, (cholesterol toàn phần, protein toàn phần, albumin huyết thanh), chức năng thận (creatinin) và glucose máu. Tại thời điểm 24 giờ sau khi tiêm thuốc, ở giống cái, chỉ số creatinin trong máu của lô thử cao hơn đáng kể so với lô chứng ( $p < 0,05$ ). Các thông số sinh hóa còn lại gồm AST, ALT, protein huyết thanh, cholesterol toàn phần, glucose huyết thanh không có sự khác biệt về mặt

thống kê giữa hai lô ( $p > 0,05$ ). Ở giống đực, tại thời điểm 24 giờ sau khi tiêm thuốc, kết quả của tất cả các thông số sinh hóa được nghiên cứu (AST, ALT, creatinine huyết thanh, protein huyết thanh, cholesterol toàn phần, glucose huyết thanh) giữa các lô thử tiêm chế phẩm  $^{18}\text{F-FLT}$  liều 20mCi/kg so với lô chứng không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ). Tại thời điểm 14 ngày sau khi tiêm thuốc, ở cả hai giống đực và cái, các thông số AST, ALT, protein huyết thanh, cholesterol toàn phần, creatinin và glucose huyết thanh giữa các lô tiêm chế phẩm  $^{18}\text{F-FLT}$  liều 20mCi/kg so với lô chứng không có sự khác biệt về mặt thống kê ( $p > 0,05$ ) (Bảng 3).

**Bảng 3. Các thông số sinh hóa tại thời điểm sau 24 giờ và 14 ngày của chuột nhóm thử được tiêm  $^{18}\text{F}$ -FLT và chuột nhóm chứng được tiêm nước muối sinh lý**

Thời điểm 24 giờ sau khi tiêm (n = 10)				
Chỉ tiêu	Giống cái		Giống đực	
	Lô chứng	Lô thử	Lô chứng	Lô thử
ALT (U/L)	52,96 ± 5,56	48,02 ± 7,79	49,30 ± 8,29	54,08 ± 4,65
AST (U/L)	123,85 ± 15,16	120,81 ± 10,26	140,18 ± 18,55	139,06 ± 18,88
Creatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	24,73 ± 3,92	31,68 ± 4,23 *	28,29 ± 3,51	27,73 ± 4,07
Protein (g/L)	47,76 ± 4,54	51,79 ± 5,31	49,88 ± 3,31	47,43 ± 2,73
Cholesterol (mmol/L)	2,23 ± 0,38	2,60 ± 0,42	2,79 ± 0,45	3,23 ± 0,59
Glucose (mmol/L)	6,62 ± 0,80	7,30 ± 0,73	7,18 ± 1,26	5,98 ± 1,21
Thời điểm 14 ngày sau khi tiêm (n=6)				
Chỉ tiêu	Giống cái		Giống đực	
	Lô chứng	Lô thử	Lô chứng	Lô thử
ALT (U/L)	54,66 ± 6,25	57,20 ± 6,42	61,08 ± 7,03	63,29 ± 5,91
AST (U/L)	135,91 ± 14,09	121,96 ± 15,87	124,80 ± 13,52	135,42 ± 17,84
Creatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	27,35 ± 2,95	29,67 ± 3,08	31,31 ± 3,43	33,02 ± 4,03
Protein (g/L)	57,12 ± 2,74	54,51 ± 3,23	52,95 ± 3,03	51,10 ± 2,70
Cholesterol (mmol/L)	2,53 ± 0,23	2,38 ± 0,34	2,91 ± 0,51	2,80 ± 0,42
Glucose (mmol/L)	7,47 ± 0,93	7,52 ± 0,79	8,26 ± 0,78	8,02 ± 0,84

(số liệu biểu diễn dưới dạng  $M \pm SD$ , \*:  $p < 0,05$  khi so với lô chứng cùng giống).

### 3.4. Thay đổi về mô bệnh học trên chuột nhất trắng

Để đánh giá ảnh hưởng của dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FLT đến các cơ quan tại các thời điểm sau khi tiêm, mỗi lô 10 động vật và 6 động vật mỗi giống được mổ vào các thời điểm tương ứng là 24 giờ và 14 ngày. Lấy ngẫu nhiên 3 chuột ở mỗi lô làm tiêu bản vi thể gan và thận để quan sát. Ảnh hưởng của dược chất phóng xạ liều 20mCi/kg lên sự thay đổi tỷ lệ khối lượng của các cơ quan so với khối lượng cơ thể được trình bày ở Bảng 4.

**Bảng 4. Tỷ lệ khối lượng các cơ quan tại thời điểm sau 24 giờ và 14 ngày của chuột nhóm thử được tiêm  $^{18}\text{F}$ -FLT và chuột nhóm chứng được tiêm nước muối sinh lý**

Thời điểm 24 giờ sau khi tiêm (n = 10)				
Tỷ lệ khối lượng cơ quan so với khối lượng cơ thể (%)	Giống cái		Giống đực	
	Lô chứng	Lô thử	Lô chứng	Lô thử
Tim	0,65 ± 0,04	0,63 ± 0,03	0,58 ± 0,02	0,60 ± 0,02
Gan	6,09 ± 0,25	5,63 ± 0,35*	4,97 ± 0,58	5,58 ± 0,77
Thận	1,36 ± 0,03	1,46 ± 0,04*	1,51 ± 0,05	1,47 ± 0,05
Phổi	0,94 ± 0,05	0,91 ± 0,07	0,88 ± 0,04	0,92 ± 0,06
Lách	0,55 ± 0,07	0,61 ± 0,07	0,77 ± 0,04	0,71 ± 0,06*
Thượng thận	0,059 ± 0,013	0,050 ± 0,005	0,061 ± 0,008	0,055 ± 0,012
Buồng trứng	0,06 ± 0,02	0,08 ± 0,02		
Tử cung	0,18 ± 0,03	0,16 ± 0,04		
Tinh hoàn			0,64 ± 0,05	0,53 ± 0,07*

Thời điểm 14 ngày sau khi tiêm (n = 6)				
Tỷ lệ khối lượng cơ quan so với khối lượng cơ thể (%)	Giống cái		Giống đực	
	Lô chứng	Lô thử	Lô chứng	Lô thử
Tim	0,46 ± 0,03	0,44 ± 0,04	0,46 ± 0,07	0,51 ± 0,04
Gan	6,15 ± 0,28	5,99 ± 0,81	4,84 ± 0,36	5,09 ± 0,51
Thận	1,25 ± 0,07	1,13 ± 0,05	0,96 ± 0,08	1,03 ± 0,07
Phổi	0,65 ± 0,04	0,51 ± 0,12*	0,70 ± 0,07	0,68 ± 0,05
Lách	0,43 ± 0,09	0,50 ± 0,06	0,60 ± 0,07	0,58 ± 0,10
Thượng thận	0,049 ± 0,003	0,048 ± 0,005	0,039 ± 0,007	0,043 ± 0,004
Buồng trứng	0,05 ± 0,03	0,06 ± 0,004		
Tử cung	0,09 ± 0,02	0,10 ± 0,02		
Tinh hoàn			0,52 ± 0,04	0,48 ± 0,07

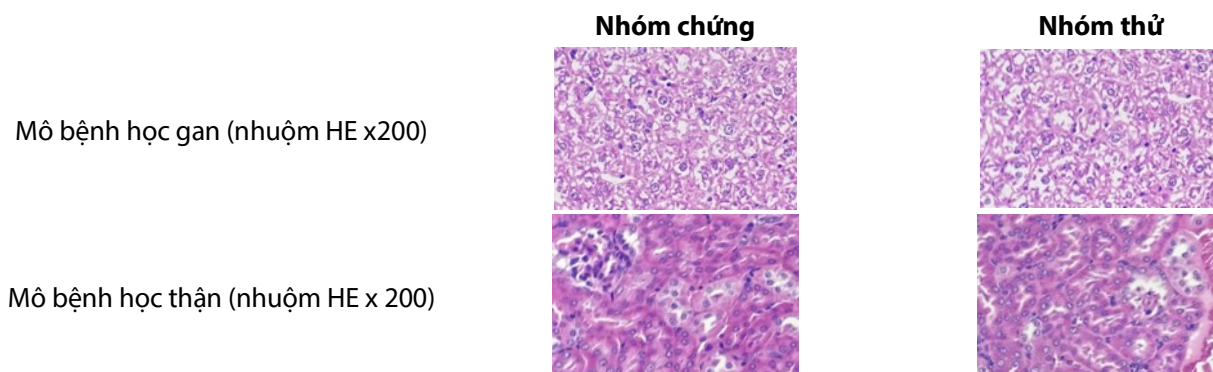
(số liệu biểu diễn dưới dạng  $M \pm SD$ , \*:  $p < 0,05$  khi so với lô chứng cùng giống)

**Về đại thể:** Tại thời điểm sau khi tiêm thuốc thử 24 giờ, ở nhóm chuột cái thì tỷ lệ khối lượng các cơ quan so với khối lượng cơ thể bao gồm tim, phổi, lách, thượng thận, buồng trứng và tử cung, của các động vật ở các lô tiêm chế phẩm thử  $^{18}\text{F}$ -FLT liều 20mCi/kg và lô chứng nhìn chung không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, tỷ lệ khối lượng gan của lô thử thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ( $p < 0,05$ ). Ngược lại, tỷ lệ khối lượng thận ở lô thử tiêm  $^{18}\text{F}$ -FLT liều 20mCi/kg lại lớn hơn khi so với lô chứng tiêm nước muối sinh lý ( $p < 0,05$ ). Trong khi đó, ở nhóm chuột đực, tỷ lệ khối lượng lách và tinh hoàn của lô thử thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ( $p < 0,05$ ).

Tại thời điểm sau khi tiêm thuốc 14 ngày, ở nhóm chuột nhắt trắng giống cái, tỷ lệ khối lượng gan và phổi của nhóm thử thấp hơn có ý nghĩa

thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ). Các cơ quan còn lại không ghi nhận sự khác biệt về mặt thống kê giữa hai lô. Trên các chuột nhắt trắng giống đực, ghi nhận kết quả tỷ lệ khối lượng gan của lô thử cao hơn đáng kể so với lô chứng ( $p < 0,05$ ), ngược lại, tỷ lệ khối lượng lách của lô thử lại thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ( $p < 0,05$ ). Các cơ quan còn lại không thấy khác biệt về mặt thống kê giữa hai lô.

**Về vi thể:** Tiêu bản vi thể của mẫu gan tại thời điểm 24 giờ và 14 ngày sau khi tiêm dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FLT với liều 20mCi/kg cho thấy không có sự khác biệt về cấu trúc vi thể giữa lô chứng và lô thử tương ứng, không thấy các tổn thương viêm hay hoại tử lớn. Kết quả giải phẫu thận trên hai lô ở cả hai giống cho thấy cấu trúc thận bình thường, không hoại tử, không tăng sinh xơ, không xâm nhập viêm, không lắng đọng glycogen.



**Hình 1.** Mô bệnh học gan và thận của chuột 14 ngày sau tiêm 20mCi/kg  $^{18}\text{F}$ -FLT.

#### 4. Bàn luận

3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F]-fluorothymidin (<sup>18</sup>F-FLT) là một dược chất phóng xạ có cấu trúc tương tự như thymidin - là một nguyên liệu cho quá trình tổng hợp DNA. Đánh dấu phóng xạ thymidin với đồng vị fluorine-18 được sử dụng nhằm mục đích ghi hình sự tăng sinh của tế bào của các khối u ác tính với kỹ thuật PET. <sup>18</sup>F-FLT không tham gia vào cấu tạo của DNA do bị phosphoryl hóa bởi enzym thymidin kinase tạo thành <sup>18</sup>F-FLT-monophosphat và bị giữ lại trong tế bào [6]. <sup>18</sup>F-FLT-monophosphat được sinh ra có khả năng ức chế enzym ADN polymerase nội sinh do thiếu nhóm thế 3'-hydroxyl trong cấu trúc, từ đó có thể dẫn tới ức chế tổng hợp của cả chuỗi AND [7]. Tính chất sinh hóa này có thể gây ra độc tính của FLT trên các tế bào máu và gan, tương tự như độc tính của một thuốc điều trị HIV có cấu trúc tương tự là AZT (azidothymidin). Trong các thử nghiệm *in vitro* FLT thậm chí còn gây ra độc tính lớn hơn nhiều so với AZT tại cùng mức liều trên một số dòng tế bào gốc [8]. So sánh với một số dược chất phóng xạ PET khác như <sup>18</sup>F-FDG hay <sup>18</sup>F-NaF, có thể thấy nguy cơ về độc tính về mặt sinh học của <sup>18</sup>F-FLT là cao hơn nhiều. Tuy nhiên, do được sử dụng với mục đích ghi hình, cũng như được đánh dấu với phóng xạ đã giúp giảm hàm lượng <sup>18</sup>F-FLT xuống chỉ khoảng 6 µg/lần chụp, thấp hơn nhiều lần so với liều dùng đường uống 0,125mg/kg hoặc 2mg/ngày của FLT dạng không phóng xạ từng được thử nghiệm trên động vật [9]. Dược chất phóng xạ <sup>18</sup>F-FLT mới được sản xuất ở pha thử nghiệm và chưa có các đánh giá về độc tính trên dây chuyền sản xuất tại Việt Nam.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy một số giá trị về sinh hóa hoặc huyết học như creatinin, MCV, RCB và HGB của nhóm thử có sự khác biệt về thống kê so với nhóm chứng (tùy theo giống) tại thời điểm 24 giờ sau tiêm. Tuy nhiên, đến thời điểm ngày thứ 14, không còn nhận thấy sự khác biệt thống kê trong tất cả các chỉ số sinh hóa và huyết học giữa các lô chuột ở cả hai giống, cho thấy rằng các khác biệt này khả năng là do yếu tố thống kê hoặc có sự phục hồi sau khi tiêm <sup>18</sup>F-FLT 14 ngày. Bên cạnh đó, tỷ lệ một số cơ quan trên chuột giữa

hai lô cũng được ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở gan, thận, lách và tinh hoàn tại thời điểm 24 giờ sau tiêm. Sau tiêm dược chất phóng xạ 14 ngày, vẫn ghi nhận khác biệt tại tỷ lệ của các cơ quan phổi ở giống cái, lô thử nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ( $p < 0,05$ ), các cơ quan còn lại không ghi nhận khác biệt thống kê ( $p > 0,05$ ). Nghiên cứu phân bố <sup>18</sup>F-FLT trên chuột trước đó của nhóm nghiên cứu cho kết quả mức độ tập trung phóng xạ rất thấp tại phổi, do đó hiện tượng này có thể không liên quan đến <sup>18</sup>F-FLT. Ở giống đực, sau 14 ngày không ghi nhận sự khác biệt về thống kê giữa tỷ lệ khối lượng cơ quan giữa hai lô thử và chứng. Trên hình ảnh vi thể của các nhóm chuột đều không ghi nhận các tổn thương đáng kể, nên sự khác biệt này có thể do yếu tố thống kê của từng giống, hoặc các tổn thương nếu có tại thời điểm 24 giờ đã được hồi phục tại thời điểm ngày thứ 14.

Dữ liệu nghiên cứu về độc tính đơn liều của <sup>18</sup>F-FLT trên thế giới hiện còn hạn chế, do độc tính cấp và độc tính trường diễn của fluorothymidine không phóng xạ đã được làm rõ ở trên, tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào đánh giá độc tính liên quan đến phóng xạ của <sup>18</sup>F-FLT khi được sản xuất trên module tự chế tại Trung tâm máy gia tốc của Bệnh viện TWQĐ 108. Mục đích của nghiên cứu này tương tự như nghiên cứu của nhóm tác giả Danielle và cộng sự với <sup>18</sup>F-FDG sử dụng liều gấp 100 lần liều quy định (15mCi) trên chuột nhằm đánh giá độc tính đơn liều tại thời điểm 24 giờ và 14 ngày [10].

#### 5. Kết luận

Kết quả thử độc tính đơn liều của dược chất phóng xạ <sup>18</sup>F-FLT trên chuột nhắt trắng với mức liều 20mCi/kg cân nặng đường tiêm tĩnh mạch và được theo dõi trong 14 ngày cho thấy <sup>18</sup>F-FLT không gây ảnh hưởng đến tình trạng toàn thân, cân nặng của chuột sau 14 ngày. Tại thời điểm 24 giờ sau tiêm, một số chỉ số huyết học RBC, HGB ở nhóm chuột cái và chỉ số MCV ở nhóm chuột đực thấp hơn so với lô chứng ( $p < 0,05$ ). Cũng tại thời điểm 24 giờ, chỉ số sinh hóa creatinin của nhóm chuột cái cao hơn so với lô chứng ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, dược chất phóng xạ <sup>18</sup>F-FLT không làm thay đổi các chỉ số huyết học và sinh hóa ở chuột so với lô chứng sau 14 ngày. Tỷ

lệ khối lượng cơ quan gan và thận ở nhóm chuột cái cũng như tỷ lệ cơ quan lách và tinh hoàn ở nhóm chuột đực thấp hơn so với lô chứng sau 24 giờ tiêm  $^{18}\text{F}$ -FLT ( $p < 0,05$ ). Tại thời điểm 14 ngày sau tiêm dược chất phóng xạ, tỷ lệ khối lượng cơ quan gan và phổi ở nhóm chuột cái thấp hơn so với lô chứng ( $p < 0,05$ ). Trong khi đó, tỷ lệ khối lượng cơ quan gan của chuột đực lại cao hơn so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ), ngược lại, tỷ lệ khối lượng cơ quan lách của chuột đực lại nhỏ hơn nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).  $^{18}\text{F}$ -FLT cũng không làm thay đổi hình ảnh đại thể cũng như mô bệnh học gan, thận chuột nhắt so với lô chứng sau 14 ngày.

### Tài liệu tham khảo

- Shukla AK and Kumar U (2006) *Positron emission tomography: An overview*. J Med Phys 31(1): 13-21, doi: 10.4103/0971-6203.25665.
- Everitt SJ, Ball DL, Hicks RJ, Callahan J, Plumridge N, Collins M, Herschtal A, Binns D, Kron T, Schneider M, MacManus M (2014) *Differential  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{18}\text{F}$ -FLT Uptake on Serial PET/CT Imaging before and during definitive chemoradiation for Non-small cell lung cancer*. Journal of Nuclear Medicine 55(7) 1069-1074. doi: 10.2967/jnumed.113.131631.
- EMA, ICH M3 (R2) (2017) *Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials pharmaceuticals - Scientific guideline*. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m3-r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-pharmaceuticals-scientific> (accessed Nov. 28, 2022).
- Kairemo K, Santos EB, Macapinlac HA, Patel S, Conley AP, Hong DS, Subbiah A V (2020) *Molecular Imaging with 3'-deoxy-3'[(18)F]-Fluorothymidine (18F-FLT) PET/CT for Early Response to Targeted Therapies in Sarcomas: A Pilot Study*. Diagnostics 10(3), Art. no. doi: 10.3390/diagnostics10030125.
- OECD, *Test No. 420: Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure*. Paris: Organisation for Economic Cooperation and Development, 2002. Accessed: Dec. 13, 2022. [Online]. Available: [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-420-acute-oral-toxicity-fixed-dose-procedure\\_9789264070943-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-420-acute-oral-toxicity-fixed-dose-procedure_9789264070943-en).
- Sanghera B, Wong WL, Sonoda LI, Beynon G, Makris A, Woolf D, Ardeshtna K (2014) *FLT PET-CT in evaluation of treatment response*. Indian J Nucl Med 29(2): 65-73. doi: 10.4103/0972-3919.130274.
- Sundseth R, Joyner SS, Moore JT, Dornsife RE, and Dev IK (1996) *The anti-human immunodeficiency virus agent 3'-fluorothymidine induces DNA damage and apoptosis in human lymphoblastoid cells*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 40(2): 331-335. doi: 10.1128/AAC.40.2.331.
- Faraj A, Fowler DA, Bridges EG, and JP (1994) *Sommadossi, "Effects of 2',3'-dideoxynucleosides on proliferation and differentiation of human pluripotent progenitors in liquid culture and their effects on mitochondrial DNA synthesis*. Antimicrob Agents Chemother 38(5): 924-930, doi: 10.1128/AAC.38.5.924.
- Pulido F, Katlama C, Marquez M, Thomas R, Clumeck N, Pedro Rde J, Cattelan AM, Zhu C, Tymkewycz P (2004) *A randomized study investigating the efficacy and safety of amprenavir in combination with low-dose ritonavir in protease inhibitor-experienced HIV-infected adults*. HIV Medicine 5(4): 296-302, 2004, doi: 10.1111/j.1468-1293.2004.00224.x.
- Dantas DM, da Silva NG, Manetta AP, and Osso Junior JA (2013) *Acute and subacute toxicity of  $^{18}\text{F}$ -FDG*. presented at the INAC 2013: International nuclear atlantic conference, Brazil.