

Laboratory Standards Institute. Vol. 28th.

6. Bộ Y tế (2017) Hướng dẫn thực hành kỹ thuật xét nghiệm vi sinh lâm sàng, Nhà xuất bản Y học: Hà Nội.

7. Cao Minh Nga, Lục Thị Vân Bình, Nguyễn Thị Túy An và CS, (2010) Sự kháng kháng sinh của các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn đường tiết niệu ở người lớn, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 14(1): 491-497.

8. Trần Minh Giang và CS, (2017), Tình hình đề kháng kháng sinh tại ICU Bệnh viện Nhân dân

Gia Định, *Hội nghị khoa học và đào tạo liên tục, Nội san tháng 12/2017*.

9. Atif H. Asghar (2014) Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from tertiary care hospitals, *Pak J Med Sci.*; 30(4): 698–702.

10. Min Kyoung Kim, Sung-Kiang Chuang, Meredith August (2017) Antibiotic Resistance in Severe Orofacial Infections, *J Oral Maxillofac Surg* 75: 962-968.

ĐÁNH GIÁ HÌNH ẢNH PHÂN BỐ DƯỢC CHẤT PHÓNG XẠ ¹⁸F-FLUORINE FLUOROTHYIMIDINE PET TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

NGUYỄN KHẮC THẮT¹, NGUYỄN THỊ KIM DUNG²,
NGUYỄN QUỐC THẮNG³, MAI HỒNG SƠN², LÊ NGỌC HÀ²
¹Trung tâm Máy gia tốc, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108
²Khoa Y học Hạt nhân, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108
³Đơn vị Y học hạt nhân, Bệnh viện Đa khoa Vinmec Times city

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá phân bố của ¹⁸Fluorine – 3'-deoxy-3'-fluorothymidine (¹⁸F-FLT) trên hình ảnh PET (positron emission tomography) trên thỏ thực nghiệm và so sánh với hình ảnh phân bố ¹⁸F-FDG (¹⁸Fluorine – 2-deoxy-2-fluoroglucose) PET tại Trung tâm Máy gia tốc và Y học Hạt nhân, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Đối tượng và phương pháp: Thỏ NewZealand được nuôi trong điều kiện tiêu chuẩn của Trung tâm Nghiên cứu Dê và Thỏ Sơn Tây. Một nhóm 10 thỏ được gây viêm cấp ở lưng nhằm đánh giá hình ảnh phân bố với hai DCPX. Hình ảnh PET/CT được chụp tại thời điểm 60 phút sau khi tiêm ¹⁸F-FLT và ¹⁸F-FDG, giá trị hấp thu chuẩn (SUVmax) được ghi nhận tại các vị trí khảo sát.

Kết quả: Sau khi tiêm 60 phút, dược chất phóng xạ ¹⁸F-FLT phân bố theo đặc điểm sinh lý tại các cơ quan như gan, lách, đại tràng, thận và tủy xương. Khi so sánh với hình ảnh PET FDG trên thỏ gây viêm, ¹⁸F-FLT không tập trung tại vị trí viêm, trong khi SUVmax đo được trên hình ảnh PET FDG là 6,68 ± 0,52

Từ khóa: ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-FLT, động vật thực nghiệm, xạ hình PET.

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Quốc Thắng
Email: thangnguyenquoc1003@gmail.com

Ngày nhận: 03/6/2021

Ngày phản biện: 24/6/2021

Ngày duyệt bài: 12/7/2021

SUMMARY

EVALUATION OF ¹⁸F-FLUOROTHYIMIDINE PET CHARACTERISTIC IMAGING IN RABBITS

Objective: Biological distribution and positron emission tomography imaging (PET) of radiopharmaceutical ¹⁸Fluorine – 3'-deoxy-3'-fluorothymidine (¹⁸F-FLT) in animal and comparison with PET ¹⁸F-FDG (¹⁸Fluorine – 2-deoxy-2-fluoroglucose) imaging were investigated at Center of Nuclear medicine and Cyclotron Department – 108 Military central hospital.

Subject and method: Experiment was carried out in NewZealand rabbits. The rabbits also had inflammation in their back (induced by a hot coin). PET/CT imaging with the two radiopharmaceuticals was obtained in the rabbits after 60 minutes post-injection and standardized uptake values were calculated.

Results: 60 minutes after IV injection, ¹⁸F-FLT radiopharmaceutical uptakes were distributed biologically in liver, spleen, intestines, kidneys and bone marrow. When comparison with PET FDG images, ¹⁸F-FLT had showed no uptake in the inflammatory lesions, meanwhile SUVmax values obtained from PET FDG in these sites were 6,68 ± 0,52.

Keywords: ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-FLT, animal, positron emission tomography.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong vài thập kỷ gần đây, kỹ thuật chụp xạ hình PET (positron emission tomography) đã có những bước tiến lớn, ứng dụng của PET trong ghi hình thường quy với bệnh nhân ung thư

ngày đã trở nên quen thuộc. Hiện tại, ^{18}F -FDG (^{18}F -fluorodeoxyglucose) là dược chất phóng xạ (DCPX) được sử dụng rộng rãi nhất trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, ^{18}F -FDG là dược chất phóng xạ không đặc hiệu có thể hấp thu vào các khối u hoặc tổ chức viêm^[1]. Tăng sinh bất thường của các tế bào là một đặc điểm của tế bào ung thư và giảm tăng sinh là một trong các yếu tố thể hiện việc đáp ứng với điều trị. Các biện pháp điều trị có hiệu quả như hóa trị và xạ trị, giúp giảm mức độ tăng sinh của tế bào ác tính và từ đó giảm kích thước của khối u. Như vậy, mức độ tăng sinh của tế bào ung thư có thể cho phép phân biệt giữa khối u lành tính và ác tính cũng như cung cấp thông tin bước đầu cho đánh giá đáp ứng điều trị. Hơn nữa, mức độ tăng sinh tế bào cũng có thể sử dụng để đánh giá hiệu quả điều trị của các thuốc đích mới. Một số DCPX đã được phát triển nhằm ghi hình được mức độ tăng sinh của tế bào, và ^{18}F -FLT (3'-Deoxy-3'- ^{18}F -Fluorothymidine) là một trong số đó. Dựa trên cấu trúc của nguyên liệu trong tổng hợp acid nhân (DNA) là thymidine, ^{18}F -FLT tham gia vào quá trình tổng hợp DNA của tế bào tại pha S, tuy nhiên không tham gia vào quá trình tổng hợp acid ribonucleic (RNA)^[2]. Hiện nay, các máy cyclotron được lắp đặt và đi vào sử dụng ở Việt Nam cho phép sản xuất và điều chế phát triển các dược chất phóng xạ gắn ^{18}F -Fluorine, trong đó có ^{18}F -FLT. Từ 2020, Trung tâm máy gia tốc, Bệnh viện TƯQĐ 108 đã thiết kế được module tổng hợp và điều chế thành công ^{18}F -FLT lần đầu tiên ở Việt Nam. Bên cạnh việc phân tích, kiểm nghiệm các đặc tính lý hoá và phóng xạ của ^{18}F -FLT sau khi được tổng hợp, DCPX còn cần được đánh giá phân bố thử nghiệm trước khi đưa vào thực hành lâm sàng. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để đánh giá hình ảnh PET thu được với DCPX ^{18}F -FLT và có so sánh với ^{18}F -FDG.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

1.1. Dược chất phóng xạ ^{18}F -FLT, ^{18}F -FDG

Dược chất phóng xạ ^{18}F -FLT và ^{18}F -FDG được sản xuất từ máy gia tốc vòng 30 Mev (cyclotron 30 MeV) và module tổng hợp tại Trung tâm Máy gia tốc, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, đạt tiêu chuẩn theo Dược điển Anh.

1.2. Thỏ thí nghiệm

20 thỏ trưởng thành khỏe mạnh, 3 tháng tuổi, cân nặng từ 2,0 - 2,5 kg, nuôi trong điều kiện tiêu chuẩn do Trung tâm Nghiên cứu Dê và Thỏ Sơn Tây cung cấp. Trong đó, 10 thỏ được gây viêm trên lưng bằng phương pháp nhiệt (sử dụng đồng xu được làm nóng áp lên vị trí lưng thỏ đã

được cạo sạch lông).

1.3. Hóa chất và thiết bị

Dịch truyền Natri chloride 0,9%, Propofol - Lipuro 1% B. Braun Melsungen AG. Cân phân tích Robecvan, máy đo hoạt độ phóng xạ Biodex. Hệ thống máy PET/CT Light Speed GE.

2. Phương pháp nghiên cứu

Thí nghiệm 1: Đánh giá hình ảnh phân bố phóng xạ trên thỏ với DCPX ^{18}F -FLT: DCPX được tiêm cho thỏ bằng đường tĩnh mạch tai với hoạt độ $2 \pm 0,2$ mCi. Hình ảnh PET/CT được ghi nhận tại thời điểm 60 phút. Thỏ được gây mê bằng PropofolLipuro 1% (10mg/ml) với liều 10 - 15 mg/kg cân nặng. Hình ảnh PET/CT được xử lý bằng phần mềm AW4.7 (GE Healthcare, Inc.) Chỉ số hấp thu chuẩn cao nhất (SUVmax) (g/ml) dùng biểu hiện mức độ hấp thu DCPX và các mô, cơ quan bao gồm: gan, lách, xương, thận, bàng quang, tổn thương viêm. SUVmax được tính bằng mức độ tập trung DCPX tại thời điểm đặt ROI (vùng quan tâm) chia cho tổng hoạt độ phóng xạ được tiêm nhân với khối lượng động vật theo công thức^[3]:

$$SUV_{max} = \frac{\text{Hoạt độ phóng xạ tại vị trí đo} \left(\frac{kBq}{ml}\right)}{\frac{\text{Liều tiêm}(kBq)}{\text{Khối lượng}(g)}}$$

Thí nghiệm 2: So sánh hình ảnh phân bố phóng xạ trên thỏ gây viêm với 2 DCPX ^{18}F -FLT và ^{18}F -FDG: thỏ được gây viêm như mô tả ở trên, DCPX được tiêm cho thỏ bằng đường tĩnh mạch tai với hoạt độ $2 \pm 0,2$ mCi. Hình ảnh PET/CT được ghi nhận tại thời điểm 60 phút. Thỏ được gây mê bằng PropofolLipuro 1% (10mg/ml) với liều 10 - 15 mg/kg cân nặng. Giá trị SUVmax tại các cơ quan và tổn thương viêm được đo và ghi nhận.

3. Xử lý số liệu

Các số liệu được thu thập bằng phần mềm Microsoft Office Excel 2010. Phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS 20.0 (Chicago, Inc.). So sánh các biến định lượng được biểu hiện dưới dạng số trung bình \bar{X} (mean) ± độ lệch chuẩn (SD) hoặc tỷ lệ phần trăm.

KẾT QUẢ

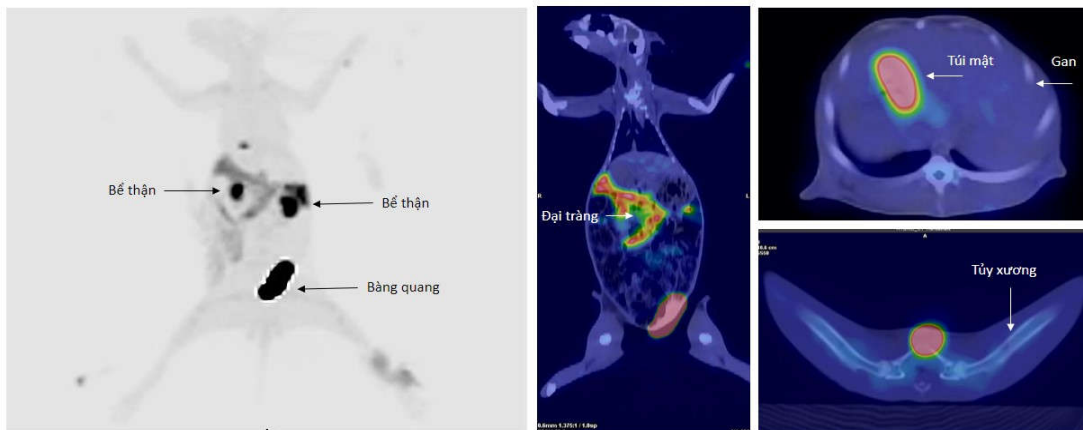
Hình ảnh PET thu được trên thỏ được tiêm ^{18}F -FLT cho thấy DCPX phân bố ở gan, đại tràng, đài - bể thận, bàng quang và tủy xương theo đặc điểm sinh lý (Hình 1). Không ghi nhận thấy hình ảnh hấp thu dược chất phóng xạ tại nhu mô não và cơ tim. Ở vị trí tuyến ức ghi nhận hình ảnh tập trung phóng xạ với giá trị SUVmax đo được là $1,96 \pm 0,60$. Gan và hệ thống ruột cũng là những cơ quan có mức độ hấp thu phóng xạ cao, giá trị SUVmax tại đây đo được

tương ứng là $6,70 \pm 1,67$ và $4,24 \pm 0,65$. Dược chất phóng xạ được bài tiết chính qua đường thận và bàng quang, do đó có thể thấy hình ảnh của hai cơ quan này rõ nét trên phim chụp PET và PET/CT, cùng với giá trị SUVmax rất cao khi so sánh với các cơ quan khác, tương ứng là $25,6 \pm 3,30$ và ở bàng quang đo được lên tới > 100 . Ngoài ra, cũng nhận thấy sự tăng nhẹ chuyển hóa FLT lan tỏa ở tủy xương vùng cột sống thắt lưng và xương đùi hai bên, giá trị SUVmax đo được là $0,67 \pm 0,13$.

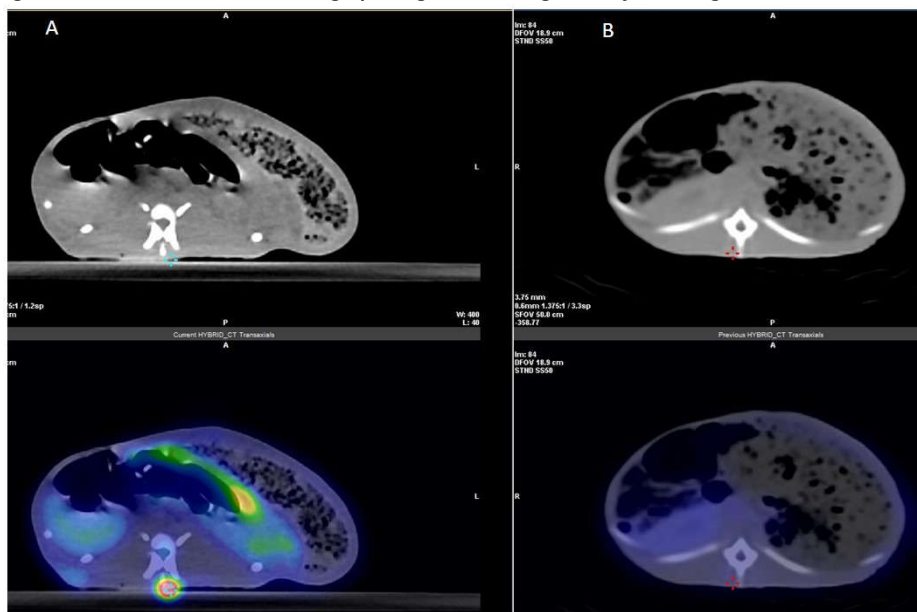
Tiếp theo, hình ảnh PET, PET/CT được ghi nhận trên mô hình thỏ gây viêm cấp với cả hai DCPX ^{18}F -FLT và ^{18}F -FDG (Hình 2). Kết quả thu

được cho thấy, với DCPX ^{18}F -FLT, hình ảnh thu được hoàn toàn giống với nhóm thỏ không gây viêm. Phóng xạ hấp thu trên những cơ quan theo đặc điểm sinh lý: tuyến ức, gan/lách, thận-bàng quang, tủy xương. Không ghi nhận hình ảnh hấp thu phóng xạ tại vị trí viêm trên lưng thỏ.

Ngược lại, trên hình ảnh PET, PET/CT của thỏ viêm được tiêm DCPX ^{18}F -FDG, ngoài hình ảnh hấp thu theo đặc điểm sinh lý của FDG trên nhu mô não, tim, thận-bàng quang. Ghi nhận hình ảnh tăng chuyển hóa FDG khu trú ở tổ chức dưới da ngang mức đốt sống D10, giá trị SUVmax đo được tại đây là $6,68 \pm 0,90$.



Hình 1. Đặc điểm phân bố FLT ở các cơ quan theo đặc điểm sinh lý trên hình ảnh PET/CT
 Hình ảnh phân bố DCPX ^{18}F -FLT trên thỏ, các mũi tên cho thấy hình ảnh tập trung phóng xạ tại các cơ quan: gan, túi mật, bể thận, bàng quang, đại tràng và tủy xương.



Hình 2. So sánh đặc điểm phân bố phóng xạ tại tổ chức viêm trên hình ảnh FDG PET/CT và FLT-PET/CT
 (A) hình ảnh tăng chuyển hóa FDG ở tổ chức viêm vùng dưới da vùng lưng, ngang mức đốt sống D10. (B) không thấy tổ chức viêm chuyển hóa FLT ở tổ chức dưới da vùng lưng ngang mức đốt sống D10.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu cho thấy, ghi nhận hình ảnh PET tại thời điểm 60 phút sau khi tiêm ^{18}F -FLT, có sự hấp thu theo đặc điểm sinh lý của DCPX tại các cơ quan như tuyến ức, gan-lách, đường ruột, thận-bàng quang và tủy xương. Hình ảnh PET thu được có độ tương phản cao, DCPX tập trung thấp ở máu và các mô cơ. Do bản chất của FLT là một nguyên liệu cho tổng hợp acid nhân và sự tăng sinh của tế bào, nên sẽ không thấy DCPX hấp thu vào nhu mô não. Ngược lại, ở những cơ quan có sự sinh tổng hợp tế bào mạnh như ở gan-lách và tủy xương, ghi nhận thấy sự tăng hấp thu lan tỏa của phóng xạ, với giá trị SUVmax đo được tại hai cơ quan này lần lượt là $6,70 \pm 1,67$ và $0,67 \pm 0,13$.

Trên mô hình thỏ gây viêm, so sánh hình ảnh PET thu được sau khi tiêm cả hai DCPX nhằm đánh giá khả năng hấp thu của từng chất với tổn thương viêm. Hình ảnh ghi nhận được cho thấy, ^{18}F -FDG ngoài hấp thu sinh lý ở những cơ quan như não và tim, còn hấp thu mạnh ở vị trí viêm, với giá trị SUVmax thu được cao ($6,68 \pm 0,90$). Kết quả này phù hợp với đặc điểm của tổn thương viêm, khi quá trình này cũng cần chuyển hóa nhiều glucose. Trong lâm sàng, đáp ứng điều trị của khối u với hóa trị và xạ trị có thể gây ra những phản ứng viêm, do đó trong trường hợp này, PET ^{18}F -FDG không thể đánh giá đúng đáp ứng của điều trị khi SUVmax đo được có thể cao hơn thực tế do phản ứng viêm^{[4][5]}. Trong khi đó, hình ảnh PET FLT trên thỏ gây viêm không ghi nhận sự hấp thu của DCPX trên tổn thương viêm. Ngoài ra, nghiên cứu trên chuột gây u của chúng tôi cũng cho thấy có sự hấp thu mạnh của DCPX ^{18}F -FLT trên các mẫu khối u.

Trên thế giới, nghiên cứu của một số tác giả đã cho thấy khả năng đánh giá sớm đáp ứng của bệnh nhân với điều trị (xạ trị, hóa trị), trong một số bệnh cảnh như NSCLC (non-small cell lung carcinoma), ung thư thực quản hay trong một số ung thư đầu cổ^{[6][7]}. Ngoài ra, sự hấp thu của ^{18}F -

FLT còn liên quan chặt chẽ đến thời gian sống sót của bệnh nhân theo như nghiên cứu của tác giả Linecker và cộng sự^[8].

KẾT LUẬN

Hình ảnh PET thu được với DCPX ^{18}F -FLT đạt độ tương phản cao. Phân bố phóng xạ của ^{18}F -FLT ghi nhận được trên các cơ quan sinh lý. Hình ảnh ^{18}F -FLT và ^{18}F -FDG PET/CT giúp phân biệt được tổn thương viêm trên thỏ thí nghiệm. DCPX này có thể mở ra khả năng ứng dụng cho việc đánh giá hiệu quả điều trị của các thuốc mới trên mô hình động vật gây khối u.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jiang, L., Tu, Y., Shi, H., Cheng, Z., PET probes beyond (18)F-FDG. *The Journal of Biomedical Research*. 2014; 28:435–446.
2. Farwell, M.D., Pryma, D. a, Mankoff, D. a, PET/CT imaging in cancer: current applications and future directions. *Cancer*. 2014, 120:3433–3445.
3. Kinahan, P.E., Fletcher, J.W., Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Seminars in Ultrasound CT and MR*. 2010;31(6):496-505.
4. Shields, A.F., Grierson J.R., Kozawa S.M., Zheng M., Development of labeled thymidine analogs for imaging tumor proliferation. *Nucl Med Biol*. 1996; 23:17–22.
5. Shields, A.F., PET imaging with 18F-FLT and thymidine analogs: promise and pitfalls. *Journal of Nuclear Medicine*. 2003; 44(9):1432-4.
6. Trigonis, I. et al. Early reduction in tumour [18F]fluorothymidine (FLT) uptake in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy alone. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2014; 41:682-693.
7. Park, S. H. et al. The feasibility of 18F-fluorothymidine PET for prediction of tumor response after induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy with S-1/oxaliplatin in patients with resectable esophageal cancer. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012; 46:57-64.
8. Linecker, A. et al. Uptake of 18F-FLT and 18F-FDG in primary head and neck cancer correlates with survival. *Nuklearmedizin*. 2008; 47:80–85.

ĐÁNH GIÁ VAI TRÒ CỦA NGƯỜI CHỒNG TRONG CHĂM SÓC SỨC KHOẺ VỢ KHI CÓ THAI TẠI PHÒNG VỊ XUYẾN THÀNH PHỐ NAM ĐỊNH

PHẠM THỊ HIẾU, LÊ THỊ LINH
Trường Đại học Điều dưỡng Nam Định

Chịu trách nhiệm: Phạm Thị Hiếu
Email: hieuddnd@gmail.com

Ngày nhận: 10/6/2021
Ngày phản biện: 07/7/2021
Ngày duyệt bài: 16/7/2021