

Thông tin

& Khoa học  
& Công nghệ

HẠT NHÂN

VIỆN NĂNG LƯỢNG NGUYÊN TỬ VIỆT NAM



ỨNG DỤNG KỸ THUẬT HẠT NHÂN  
TRONG LĨNH VỰC Y TẾ VÀ MÔI TRƯỜNG



VIỆN NĂNG LƯỢNG NGUYÊN TỬ VIỆT NAM  
Website: <https://vinatom.gov.vn>

SỐ 76  
9/2023



## BAN BIÊN TẬP

TS. Trần Chí Thành - Trưởng ban  
TS. Phạm Quang Minh - Phó Trưởng ban  
ThS. Đỗ Hồng Giang - Phó Trưởng ban  
TS. Hoàng Sỹ Thân - Ủy viên  
ThS. Nguyễn An Trung - Ủy viên  
PGS.TS. Phạm Đức Khuê - Ủy viên  
TS. Cao Đông Vũ - Ủy viên  
PGS.TS. Hồ Mạnh Dũng - Ủy viên  
KS. Nguyễn Thành Cương - Ủy viên  
KS. Bùi Quang Trí - Ủy viên  
PGS. TS. Trịnh Anh Đức - Ủy viên  
TS. Nguyễn Trọng Hùng - Ủy viên  
ThS. Đặng Thị Thu Hồng - Ủy viên  
PGS. TS. Phan Việt Cương - Ủy viên

Thư ký khoa học: TS. Phạm Kim Long  
Thư ký hành chính: ThS. Nguyễn Thị Thu Hà  
Biên tập và trình bày: ThS. Nguyễn Tấn Lực



### Địa chỉ liên hệ:

Viện Năng lượng nguyên tử Việt Nam  
59 Lý Thường Kiệt, Hoàn Kiếm, Hà Nội  
ĐT: (024) 3942 2756  
Fax: (024) 3942 2625  
Email: [ttkhenhn@vinatom.gov.vn](mailto:ttkhenhn@vinatom.gov.vn)  
Giấy phép xuất bản số: 57/CP-XBBT  
Cấp ngày 26/12/2003



# THÔNG TIN KHOA HỌC & CÔNG NGHỆ HẠT NHÂN

## NỘI DUNG

3- Thuốc phóng xạ sử dụng trong lâm sàng: Hiện tại và dự báo trong tương lai

MAI TRỌNG KHOA

8- Nghiên cứu điều chế dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -FDG trên module tự động được phát triển trong nước

NGUYỄN KHẮC THẮT, BÙI THANH RIN, TRẦN VĂN ĐIỆN, NGUYỄN VĂN DINH, PHẠM TUẤN LINH

14- Kết quả sớm xạ trị giảm phân liều ở bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn tại chỗ

NGUYỄN ĐÌNH CHÂU, NGUYỄN XUÂN KIÊN, BÙI QUANG BIỂU, PHẠM QUANG TRUNG, LÊ MẠNH ĐỨC, QUÁCH NGỌC MAI

20- Nghiên cứu điều chế và kiểm tra chất lượng  $^{166}\text{Ho}$ -EDTMP dùng trong điều trị giảm đau do ung thư ác tính di căn xương

ĐẶNG HỒ HỒNG QUANG, NGUYEN THI THU, NGUYỄN THỊ KHÁNH GIANG, NGUYỄN THỊ NGỌC, PHẠM THÀNH MINH, NGUYỄN THANH BÌNH, TRỊNH VĂN CƯỜNG, NGUYỄN TRỌNG HOÀNH PHONG, ĐÌNH NGỌC BẢO NAM

26- Nghiên cứu điều chế hạt nano phóng xạ  $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ lapatinib –  $^{153}\text{Sm}$

MAI PHƯỚC MINH THÀNH, ĐẶNG HỒ HỒNG QUANG, ĐÌNH NGỌC BẢO NAM, NGUYỄN TRỌNG HOÀNH PHONG, NGUYỄN THỊ KHÁNH GIANG, NGUYỄN ĐĂNG KHOA, NGUYỄN THANH NHÀN, PHAN VĂN PHÚC VÀ PHẠM THÀNH MINH

32- Nghiên cứu chế tạo thiết bị mẫu mini SPECT ứng dụng trên mẫu chuột phục vụ nghiên cứu y khoa

ĐẶNG NGUYỄN THẾ DUY, NGUYỄN THANH CHÂU, NGUYỄN VĂN CHUẨN, LẠI VIỆT HẢI, ĐẶNG QUỐC TRIỆU, BÙI NGỌC HÀ, NGUYỄN NGỌC NHẬT ANH, LÊ THẢO HƯƠNG GIANG

40- Đánh giá phân bố liều của khối u có dạng chữ C trong xạ trị bằng chùm proton so với xạ trị bằng chùm photon

NGUYỄN THỊ CẨM THU, LÊ THANH XUÂN

46- Xây dựng bản đồ phong phóng xạ tự nhiên trên địa bản tỉnh Bình Phước

B. N. HÀ, T. T. DƯƠNG, B. T. HÙNG, V. T. TRANG

## THUỐC PHÓNG XẠ SỬ DỤNG TRONG LÂM SÀNG: HIỆN TẠI VÀ DỰ BÁO TRONG TƯƠNG LAI

**GS.TS. Mai Trọng Khoa**  
**Bệnh viện Bạch Mai**

Hiện nay trong y tế, hai lĩnh vực có nhu cầu sử dụng các đồng vị phóng xạ, dược chất phóng xạ, hợp chất đánh dấu (thuốc phóng xạ) rất lớn đó là chuyên ngành Y học hạt nhân (YHHN) gồm cả chẩn đoán và điều trị và chuyên ngành Ung thư.

Thuốc phóng xạ được sử dụng để chẩn đoán và điều trị bệnh trong nhiều chuyên khoa, cho nhiều loại bệnh khác nhau, nhưng nhiều nhất là cho bệnh nhân ung thư.

Số lượng bệnh nhân ung thư và nhiều loại bệnh khác (Nội tiết, tim mạch, thần kinh, tiêu hóa...) ngày càng tăng. Số lượng các Khoa, Trung tâm ung bướu và YHHN sẽ tăng lên. Trên 80% các bệnh nhân ung thư có chỉ định dùng thuốc phóng xạ để chẩn đoán và điều trị.

Vì vậy: Nhu cầu sử dụng thuốc phóng xạ hiện tại và sắp tới ở nước ta sẽ tăng cả về số lượng và chủng loại đồng vị phóng xạ (ĐVPX), hợp chất đánh dấu, dược chất phóng xạ (DCPX) cho mục đích chẩn đoán, điều trị bệnh (đặc biệt cho ung thư), nghiên cứu khoa học, giảng dạy.

Tuy nhiên, tình hình sản xuất, cung cấp các ĐVPX, Hợp chất đánh dấu, DCPX trong nước còn thiếu, chưa đáp ứng được đủ nhu cầu chẩn đoán và điều trị tại các bệnh viện trong cả nước.

### THỰC TRẠNG ỨNG DỤNG BỨC XẠ ION HÓA TRONG Y TẾ

Phạm vi ứng dụng của bức xạ ion hóa trong y học

Các ứng dụng chính của bức xạ ion hóa trong ngành Y tế là ở ngành Điện quang, Y học hạt nhân và Xạ trị ung thư. Trong đó:

- Điện quang (Radiology), bao gồm cả lĩnh vực chẩn đoán và điện quang can thiệp, thuộc về khối cận lâm sàng.

- Xạ trị ung bướu (Oncology-Radiotherapy), bao gồm xạ trị chiếu ngoài (Co-60, xạ trị gia tốc...), xạ trị áp sát, xạ phẫu (Dao gamma, dao gamma quay, Cyber knife...), thuộc khối lâm sàng.

- Y học hạt nhân (Nuclear Medicine), bao gồm:

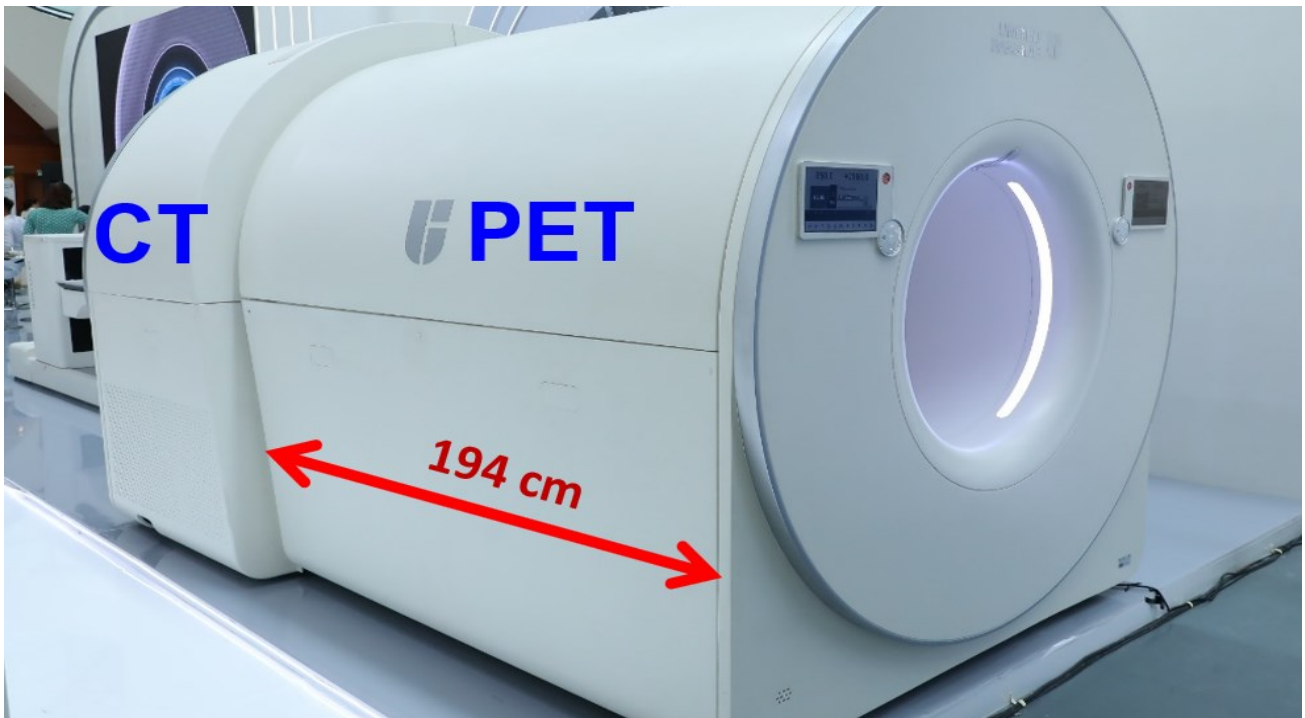
- Chẩn đoán bằng các thuốc phóng xạ (đưa vào trong cơ thể) bằng các máy:

SPECT, SPECT/CT, PET/CT, PET/MRI...

- Điều trị (xạ trị chiếu trong) bằng các thuốc phóng xạ như: I-131, P-32, I-125, RIT...

*Bảng 1: Số lượng máy và các cơ sở sản xuất thuốc phóng xạ*

Máy móc, trang thiết bị	Số lượng
SPECT	28
SPECT/CT	17
PET/CT	12
Hệ thống cấy hạt PX	1
Máy chuẩn liều	39
Máy đo độ tập trung I-131	31
Máy đo loãng xương	19
Hệ thống RIA	5
Cyclotron	6 (4 đang hoạt động)
REACTOR (Đà Lạt)	1



*Hệ thống PET/CT chụp toàn bộ cơ thể thế hệ mới (Total-Body, Full Body PET/CT): Chụp toàn thân từ đầu đến hết chân với thời gian chỉ là 30 giây*

- Cây hạt phóng xạ: Kết hợp của xạ trị áp sát và xạ trị chiếu trong (YHHN)

Như vậy, hai lĩnh vực có nhu cầu sử dụng các đồng vị phóng xạ, dược chất phóng xạ, hợp chất đánh dấu (thuốc phóng xạ) rất lớn đó là ngành Y học hạt nhân (gồm cả chẩn đoán và điều trị) và chuyên ngành ung thư.

*Về trang thiết bị y học hạt nhân và các cơ sở sản xuất thuốc phóng xạ hiện nay ở Việt Nam.*

Hiện nay số lượng các thiết bị chẩn đoán bệnh bằng Y học hạt nhân ở nước ta còn rất thiếu và cũ, không cập nhật được các thiết bị mới hiện đại như PET/MRI, Total body PET/CT...

## **TÌNH HÌNH SẢN XUẤT, CUNG CẤP VÀ SỬ DỤNG THUỐC PHÓNG XẠ HIỆN TẠI Ở VIỆT NAM**

*Về sản xuất thuốc phóng xạ:*

Hiện chỉ có một lò phản ứng hạt nhân của Đà Lạt sản xuất và cung cấp được một số đồng vị phóng xạ (ĐVPX: I-131, bình chiết phóng xạ  $^{99m}\text{Tc}$ , P-32) ... và một số hợp chất đánh dấu. Năng lực sản xuất không

đáp ứng đủ nhu cầu của các cơ sở YHHN và ung bướu trong cả nước.

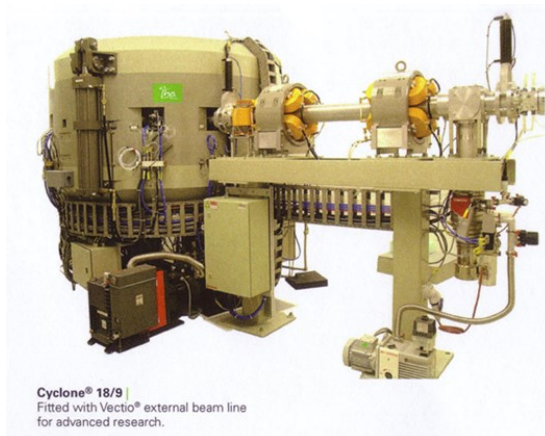
Ngoài ra, lò phản ứng hạt nhân Đà Lạt cũng thực hiện nghiên cứu và ứng dụng nhiều đồng vị phóng xạ mới như  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  và các dược chất đánh dấu phóng xạ mới như  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  phục vụ trong chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư.

Các đồng vị phóng xạ, hợp chất đánh dấu do Viện Nghiên cứu hạt nhân Đà Lạt sản xuất gặp khó khăn trong việc cấp giấy phép, xin và gia hạn visa của Bộ Y tế.

*Về nhập khẩu thuốc phóng xạ:*

Nhiều dược chất phóng xạ, hợp chất đánh dấu phải nhập từ nước ngoài mới đáp ứng được nhu cầu chẩn đoán và điều trị của các bệnh viện.

Ngoài ra, hiện nay chỉ có một số ít công ty đủ điều kiện được Bộ Y tế cấp phép để nhập, phân phối, vận chuyển thuốc phóng xạ nên các cơ sở YHHN và Ung bướu gặp rất nhiều khó khăn và luôn thiếu thuốc phóng xạ cho chẩn đoán và điều trị.



Cyclone® 18/9  
Fitted with Vectro® external beam line  
for advanced research.

*GS Hiroyoshi Sakurai đến từ RIKEN (Nhật Bản) trình bày báo cáo tại hội nghị*

*Về hoạt động của các máy gia tốc vòng (cyclotron) sản xuất ĐVPX:*

Việt Nam hiện có 6 cyclotron, trong đó có 3 máy cyclotron ở Hà Nội, 2 máy cyclotron ở thành phố Hồ Chí Minh và 01 máy ở Đà Nẵng:

04 cyclotron có giấy phép hoạt động của Bộ Y tế (Bệnh viện Trung ương quân đội 108, Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội, Bệnh viện đa khoa Đà Nẵng, Bệnh viện Chợ Rẫy).

02 cyclotron chưa đi vào hoạt động do chưa đáp ứng được các yêu cầu của Bộ Y tế.

Như vậy, cả nước hiện chỉ còn 4 cyclotron có giấy phép được hoạt động cho 12 máy PET/CT

Các cyclotron này hiện sản xuất toàn bộ đồng vị Fluorin-18 với DCPX18F-FDG cho việc ghi hình trên 12 – 15 hệ thống PET/CT ở bệnh nhân ung thư.

Ngoài ra, Trung tâm Cyclotron tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108 có thể sản xuất một số DCPX khác đánh dấu 18F như 18F-NaF, 18F-FLT, 18F-choline ở dạng nghiên cứu nhưng chưa sử dụng trên người.

Với dân số Việt Nam hiện nay là khoảng gần 100 triệu người, thì 1 máy PET phục vụ khoảng 6 – 8 triệu dân. Trong khi đó, ở các

nước phát triển trong khu vực như Nhật Bản 1 máy PET phục vụ 0,34 triệu dân, ở Hàn Quốc là 01 PET/0,32 triệu dân, Singapore 1 PET/ 0.57 triệu dân và Malaysia 1 PET/ 2.5 triệu dân (số liệu 2014). Có thể thấy nhu cầu máy PET phục vụ cho việc ghi hình chẩn đoán hiện đang rất thiếu ở Việt Nam.

## **NHU CẦU SỬ DỤNG THUỐC PHÓNG XẠ HIỆN TẠI VÀ TƯƠNG LAI Ở VIỆT NAM**

*Mục đích sử dụng thuốc phóng xạ (ĐVPX, DCPX) tại các bệnh viện*

Trong y học, thuốc phóng xạ được sử dụng chủ yếu cho 2 mục tiêu chính đó là cho chẩn đoán và cho điều trị (bao gồm cả bệnh ung thư và các bệnh lý khác không phải ung thư), cụ thể là:

*Mục đích chẩn đoán bệnh:* để chẩn đoán (thăm dò chức năng, ghi hình) cho hầu hết các loại bệnh: Ung bướu, nội tiết, tim mạch, thần kinh, tiêu hóa, hô hấp, cơ xương khớp...), trong đó cho ung bướu chiếm trên 80% các chỉ định.

*Mục đích điều trị:*

Cho các bệnh lý không phải ung thư: Bệnh hệ nội tiết (Basedow, bướu cổ...), cơ xương khớp....

Cho bệnh lý ung thư (chiếm tỷ trọng lớn), bao gồm:

- Xạ trị chiếu trong (dùng thuốc phóng xạ)
- Cấy hạt phóng xạ (Seed implantation)
- Kết hợp xạ trị chiếu trong và xạ trị chiếu ngoài

Đặc điểm của xạ trị chiếu trong (Y học hạt nhân điều trị) là điều trị đặc hiệu cao và đặc trị cho nhiều loại ung thư (ung thư di căn xương, ung thư tuyến giáp ....)

Trong thời gian gần đây, tỷ lệ mắc và tỷ lệ chết do ung thư ở Việt Nam ngày càng tăng, hơn nữa, số lượng các khoa, Trung tâm Ung thư và Y học hạt nhân ở Việt Nam sẽ tăng và sẽ thành lập ở hầu hết các bệnh viện tuyến tỉnh, thành phố thì như vậy nhu cầu về thuốc phóng xạ sẽ ngày càng tăng cao.

*Nhu cầu sử dụng thuốc phóng xạ hiện tại và sắp tới:*

Sẽ tăng cả về số lượng và chủng loại ĐVPX, hợp chất đánh dấu, DCPX cho mục đích chẩn đoán, điều trị bệnh (đặc biệt cho ung thư), nghiên cứu khoa học, giảng dạy ...).

Lý do:

- Do số lượng bệnh nhân cần được chẩn đoán và điều trị bằng thuốc phóng xạ ở Việt Nam sẽ ngày càng tăng (do dân số tăng, tuổi thọ tăng, môi trường...).
- Có trên 80% các chỉ định dùng thuốc phóng xạ để chẩn đoán và điều trị là cho các bệnh nhân ung thư. Trong khi đó ở Việt Nam tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ chết do ung thư tăng hàng năm lên rất nhanh.
- Theo quy hoạch: Mỗi tỉnh, thành phố lớn sẽ có các khoa ung bướu, YHHN, nên số lượng các Khoa, Trung tâm ung bướu và YHHN sẽ tăng lên.

## **THỰC TRẠNG SẢN XUẤT, CUNG CẤP VÀ NHU CẦU VỀ MỘT SỐ THUỐC PHÓNG XẠ HIỆN TẠI Ở VIỆT NAM**

*Thuốc phóng xạ sản xuất và cung cấp từ trong nước (Viện Nghiên cứu hạt nhân Đà Lạt):*

Cung cấp hàng tháng: Mo-99/Tc-99m, I-131 (lông, viên nang), P-32.

Một số hợp chất đánh dấu khác cho ghi hình khối u, xạ hình xương, thận....

Thực trạng: Rất ít về chủng loại ĐVPX và Hợp chất đánh dấu, thiếu nhiều các ĐVPX mới và hợp chất đánh dấu khác cho chẩn đoán và điều trị bệnh, đặc biệt cho ung thư.

*Nhu cầu hiện tại và tương lai:*

Cần nhiều loại ĐVPX mới, các hợp chất đánh dấu mới như: I-125, Y-90, Ho-166, Sm-153, Sr-158, Lu-177, Ga-68...

Nhiều loại bệnh không thể chẩn đoán và điều trị (Ung thư...) do không có các ĐVPX và Hợp chất đánh dấu này.

*Nhu cầu về nguồn kín cho xạ trị áp sát: I-192, Co-60:*

Hiện có 17 thiết bị xạ trị áp sát (15 suất liều cao, 2 suất liều thấp).

Nhu cầu xạ trị áp sát để điều trị ung thư rất lớn (ung thư cổ tử cung, thực quản, vòm mũi họng...).

Tuy nhiên, hiện nay gặp rất nhiều khó khăn như: Nhiều thiết bị xạ trị áp sát hiện ngừng hoạt động vì nguồn phóng xạ bán rã hết, không đủ kinh phí mua thay thế nguồn phóng xạ do rất đắt, phải nhập khẩu hoàn toàn.

*Tóm lại:*

Số lượng bệnh nhân ung thư và nhiều loại bệnh khác (Nội tiết, tim mạch, thần kinh, tiêu hóa...) ngày càng tăng. Số lượng các Khoa, Trung tâm ung bướu và YHHN sẽ tăng lên. Trên 80% các bệnh nhân ung thư có chỉ định dùng thuốc phóng xạ để chẩn đoán và điều trị.

Vì vậy: Nhu cầu sử dụng thuốc phóng xạ hiện tại và sắp tới ở nước ta sẽ tăng cả về số lượng và chủng loại ĐVPX, hợp chất đánh dấu, DCPX cho mục đích chẩn đoán, điều trị bệnh (đặc biệt cho ung thư), nghiên cứu khoa học, giảng dạy.

Tuy nhiên, tình hình sản xuất, cung cấp các ĐVPX, Hợp chất đánh dấu, DCPX trong nước còn thiếu, chưa đáp ứng được đủ nhu cầu chẩn đoán và điều trị tại các bệnh viện trong cả nước.

---

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Mai Trọng Khoa. *Giáo trình Y học hạt nhân (sách dùng cho sinh viên)*. Nhà xuất bản y học, năm 2012.
- [2] Mai Trọng Khoa. *Giáo trình Y học hạt nhân (sách dùng cho sau đại học)*. Nhà xuất bản y học, năm 2012.
- [3] Lương Ngọc Khuê, Mai Trọng Khoa. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị số bệnh ung bướu*. Nhà xuất bản y học, năm 2020.
- [4] Peter Scott, Michael Kilbourn. *Handbook of Radiopharmaceuticals: Methodology and Applications*, 2021.
- [5] Brian M. Zeglis, Albert D. Windhorst, Jason S. Lewis. *Radiopharmaceutical Chemistry*, 2021.

## NGHIÊN CỨU ĐIỀU CHẾ DƯỢC CHẤT PHÓNG XẠ 18F-FDG TRÊN MODULE TỰ ĐỘNG ĐƯỢC PHÁT TRIỂN TRONG NƯỚC

Nguyễn Khắc Thất, Bùi Thanh Rin, Trần Văn Diện, Nguyễn Văn Dinh, Phạm Tuấn Linh  
*Bệnh viện Trung ương quân đội 108*

Dược chất phóng xạ  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) được sử dụng phổ biến nhất trong ghi hình PET hiện nay trên thế giới, chiếm tới >90%.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET là một kỹ thuật tiên tiến trong chẩn đoán, theo dõi và lập kế hoạch điều trị nhiều loại bệnh lý ung thư. Ở Việt Nam, kỹ thuật này đã trở thành thường quy tại các cơ sở PET. Tuy nhiên việc đảm bảo  $^{18}\text{F}$ -FDG từ các trung tâm cyclotron vẫn gặp nhiều khó khăn. Mục tiêu nghiên cứu: Tự chủ về công nghệ sản xuất  $^{18}\text{F}$ -FDG và đáp ứng nhu cầu ngày càng tăng ở trong nước. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Áp dụng quy trình tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FDG phổ biến trên thế giới và viết phần mềm điều khiển module tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FLT (đề tài KC.05.23/16-20) cho tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FDG. Chất lượng  $^{18}\text{F}$ -FDG được đánh giá theo Dược Điển Anh. Kết luận: Đã xây dựng được quy trình tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FDG trên thiết bị tự phát triển trong nước có hiệu suất tổng hợp >55%, đạt tiêu chuẩn theo Dược Điển Anh với độ tinh khiết hoá phóng xạ >95% và độ tinh khiết hạt nhân >99,9%.

### MỞ ĐẦU

Chụp hình PET/CT là một kỹ thuật chẩn đoán tiên tiến trong y học hạt nhân trên thế giới, cho kết quả chính xác do kết hợp giữa hình ảnh chức năng tế bào của PET và hình ảnh giải phẫu của CT. PET/CT là kỹ thuật chẩn đoán ở mức độ phân tử, có giá trị cao trong chẩn đoán, đánh giá giai đoạn cũng như lập kế hoạch điều trị cho nhiều loại bệnh ung thư. Ngoài ra PET/CT còn được áp dụng cho chẩn đoán Alzheimer và tưới máu cơ tim. Lần đầu tiên PET/CT được đưa vào ứng dụng trong lâm sàng ở Việt Nam vào năm 2009 và đã nhanh chóng được áp dụng thường quy trong chẩn đoán và điều trị nhiều bệnh lý ung thư cũng như các bệnh lý khác tại các cơ sở có máy PET/CT trong cả nước. Trong các dược chất phóng xạ (DCPX) sử dụng cho ghi hình PET thì  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) là DCPX phổ biến nhất, chiếm tới 90% các ca chụp hình PET trên thế giới[1-2].

Quy trình tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FDG đã được công bố trên nhiều tạp chí có uy tín trên thế giới. Tuy nhiên so với việc điều chế các DCPX khác được thực hiện trên lò phản ứng hạt

nhân thì sản xuất  $^{18}\text{F}$ -FDG gặp nhiều khó khăn như: (i) thời gian bán rã của thuốc ngắn nên quy trình phải thực hiện nhanh gọn nhưng chất lượng vẫn phải đạt đầy đủ các yêu cầu của một thuốc tiêm phóng xạ, (ii) việc sử dụng một lượng lớn đồng vị phóng xạ  $^{18}\text{F}$  có bức xạ cao trong một mẻ sản xuất nên quy trình phải tự động và che chắn tốt nhằm đảm bảo an toàn bức xạ, (iii) Đây là một thuốc tiêm phóng xạ nên quy trình phải tuân thủ nghiêm ngặt theo thực hành sản xuất thuốc tốt (cGMP), (iv) Sản xuất  $^{18}\text{F}$ -FDG đòi hỏi công nghệ cao, chi phí lớn do vậy tối ưu hoá quá trình sản xuất sẽ giảm giá thành sản phẩm tạo cơ hội cho nhiều bệnh nhân được tiếp cận kỹ thuật này [3,4]. Để giải quyết các khó khăn trên, nhiều hãng nổi tiếng trên thế giới đã thiết kế, chế tạo ra các module tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FDG có hiệu suất cao, chất lượng thuốc tốt như Trasis AllinOne, GE Tracelab MX, GE FAST Lab, Biosscan Inc. “F18-Plus”, IBA Synthera, Sumitomo’s F300 v.v [5]. Ngoài máy gia tốc để tạo ra đồng vị  $^{18}\text{F}$  đóng vai trò như một nguyên liệu ban đầu, các module tổng hợp đóng vai trò rất quan trọng trong tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Các module này thực hiện các bước tổng hợp trên các cassette (cassette) vô khuẩn được gắn các lọ hóa chất, dung môi và được điều khiển bởi phần mềm máy tính.

Năm 1976, lần đầu tiên  $^{18}\text{F}$ -FDG được điều chế thành công trên thế giới[6]. Kể từ đó đã có nhiều nghiên cứu phát triển kỹ thuật tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FDG nhằm tăng hiệu suất tổng hợp để đáp ứng nhu cầu sử dụng ngày càng cao về kỹ thuật ghi hình  $^{18}\text{F}$ -FDG PET cũng như hạ giá thành sản phẩm nhằm cạnh tranh giữa các nhà cung cấp[7-9]. Để tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FDG có thể sử dụng các con đường khác nhau, nhưng hiện nay chủ yếu người ta sử dụng phản ứng thế ái nhân giữa  $^{18}\text{F}$  và tiền chất Manose Triflate, sau đó thủy phân loại bỏ các nhóm chức bảo vệ để tạo thành  $^{18}\text{F}$ -FDG, tiếp theo sản phẩm được tinh chế qua các cột trao đổi pha rắn (SPE), tất cả quá trình này mất khoảng 25-30 phút [10]. Tất cả các module có sẵn trên thị trường hiện nay đều hoạt động theo cơ chế này, tuy nhiên được cài đặt các điều kiện về nhiệt độ, áp suất, thời gian phản ứng cho mỗi bước tổng hợp khác nhau. Quá trình tinh chế nhằm loại bỏ các tạp chất không mong muốn như  $^{18}\text{F}$ -fluoride dư,  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxy manose (FDM), Glucose acetyl hoá một phần hoặc toàn phần ( $^{18}\text{F}$ -ACY), Kriptofix2.2.2, dung môi dư như Acetonitrile và các dung môi khác.

Ở Việt Nam hiện nay có 5 đơn vị được đầu tư máy cyclotron và đang tham gia sản xuất  $^{18}\text{F}$ -FDG, sử dụng các module tổng hợp từ nhiều hãng nổi tiếng trên thế giới như GE, IBA, Trasis cho hiệu suất tổng hợp khá cao, tới trên 60%. Dựa trên kinh nghiệm sản xuất thường quy  $^{18}\text{F}$ -FDG trên module Synthera của hãng IBA tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108 từ năm 2009 đến nay cũng như cấu hình module của nhóm nghiên cứu tự thiết kế, chế tạo cho tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -Fluorothymidine ( $^{18}\text{F}$ -FLT) đã được nghiệm thu của đề tài KC.05.23/16-20, chúng tôi tiến hành thử nghiệm khả năng tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FDG trên module này nhằm nội địa hóa các thiết bị kỹ thuật cao cho sản xuất các DCPX cho PET ở Việt Nam.

## VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Nguyên vật liệu, hóa chất:** Cassette (IFP cassette), bộ kit hóa chất cho tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FDG, chất chuẩn FDG, chất chuẩn FDM, nước giàu Oxy-18 được cung cấp bởi hãng ABX của Đức. Kit chia liều trên máy Theodorical được cung cấp bởi hãng Commerce của Ý. Natri hydroxide, Acetonitrile và Ethanol cho hóa phân tích được cung cấp bởi hãng Merck của Đức. Khí Heli, khí Nitơ, khí Hydro có độ tinh khiết 99,999% được cung cấp bởi hãng Air Liquide Việt Nam.

**Thiết bị chính:** Máy gia tốc vòng 30 MeV (IBA, Bỉ), hệ phân tích lỏng cao áp (Agilent 1200 Mỹ) có gắn đầu đo phóng xạ NaI (TI) nhấp nháy (Raytest Đức), hệ phân tích khí Agilent 6850 (Mỹ), bộ tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FLT được phát triển bởi nhóm nghiên cứu đề tài cấp nhà nước KC.05.23/16-20 đã được nghiệm thu năm 2021.

### Phương pháp nghiên cứu:

#### Quy trình tổng hợp $^{18}\text{F}$ -FDG

Áp dụng các bước của quy trình điều chế  $^{18}\text{F}$ -FDG được thực hiện tự động hóa hoàn toàn trên module Synthera của hãng IBA, sử dụng chất rửa giải  $^{18}\text{F}$ -Fluoride là Kriptofix2.2.2, tiền chất Manose Triflate và tinh chế bằng các cột trao đổi pha rắn.

#### Kiểm tra chất lượng $^{18}\text{F}$ -FDG

Các chỉ tiêu pH, chu kỳ bán rã phóng xạ, độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ, độ tinh khiết hóa phóng xạ, dung môi dư (Acetonitrile, Ethanol), nội độc tố vi khuẩn và độ vô khuẩn của  $^{18}\text{F}$ -FDG được đánh giá theo Dược điển Anh. Cụ thể: pH được đo bằng thẻ đo pH 1-14 (Merck, Đức); Chu kỳ bán rã được tính toán trên phần mềm Gina Star (Raytest, Đức); Độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ được xác định trên hệ gamma đa kênh gắn đầu dò Germanium siêu tinh khiết (Canberra, Mỹ); Dư lượng dung môi Ethanol và Acetonitrile được xác định bằng sắc ký khí (Agilent 6850, Mỹ) sử dụng cột phân tích Agilent JW Sno. USE 169 (30 m × 0,53 mm; 1 μm), Heli ở tốc độ dòng 3,0 ml/phút được sử dụng làm khí mang.

Độ tinh khiết hóa phóng xạ được thực hiện trên sắc ký lỏng cao áp (HPLC của Agilent 1200, Mỹ) gắn đầu đo UV (bước sóng 267 nm) và một đầu dò phóng xạ NaI(Tl) nhấp nháy (Raytest, Đức), cột phân tích Dionex Carbopac PA10 (250 × 4,6 mm; 5 $\mu$ m), pha động là Natri hydroxit 0,1M trong nước với tốc độ dòng là 1 mL/phút; Chỉ tiêu Kriptofix2.2.2 được thực hiện trên sắc ký bản mỏng đặt trong buồng chứa tinh thể Iodine trong 4 phút, so sánh kích thước và cường độ của vết mẫu với 2 dung dịch chuẩn; Nội độc tố vi khuẩn được định lượng bằng phương pháp sắc ký động học LAL, sử dụng hệ thống PTS Endosafe® (Charles River, Mỹ); Kiểm tra vô trùng thực hiện bằng cây trực tiếp vào môi trường phân hủy đậu nành-casein và môi trường thioglycolat dạng lỏng.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### *Xây dựng chương trình phần mềm*

Phần mềm điều khiển module điều chế  $^{18}\text{F}$ -FDG bao gồm 2 phần: Phần Firmware được nạp vào vi xử lý Atmega 2560 và phần Software là phần mềm điều khiển và giám sát trên máy tính dạng SCADA.

*Phần mềm Firmware:* Phần mềm Firmware được nhúng vào vi xử lý Mega2560 có nhiệm vụ nhận tín hiệu điều khiển từ máy tính và điều khiển toàn bộ hoạt động của module. Phần Firmware được viết bằng ngôn ngữ Arduino bằng phần mềm Arduino 1.8.12. Thuật toán PID được sử dụng để thực hiện quá trình điều khiển nhiệt độ thông qua việc so sánh giá trị đặt và giá trị nhiệt độ phản hồi về từ đó đưa ra được bộ tham số PID.

*Phần mềm điều khiển và giám sát F-18 FDG:* Phần mềm điều khiển giám sát (F-18 FDG) được thiết kế bằng ngôn ngữ C#. Phần mềm có khả năng mô hình hóa một cách trực quan toàn bộ các thành phần của module điều khiển. Các van, cột, lọ hóa chất và sơ đồ kết nối được thể hiện chi tiết. Trong quá trình hoạt động vị trí các van được hiển thị để người dùng có thể theo dõi

các bước hoạt động của module. Các giá trị đặt đầu vào và giá trị thực của nhiệt độ và độ ẩm cũng được hiển thị trên phần mềm điều khiển.

*Vận hành module:* Module vận hành tốt theo chu trình tổng hợp F-18 FDG đã lập trình của nhóm nghiên cứu.

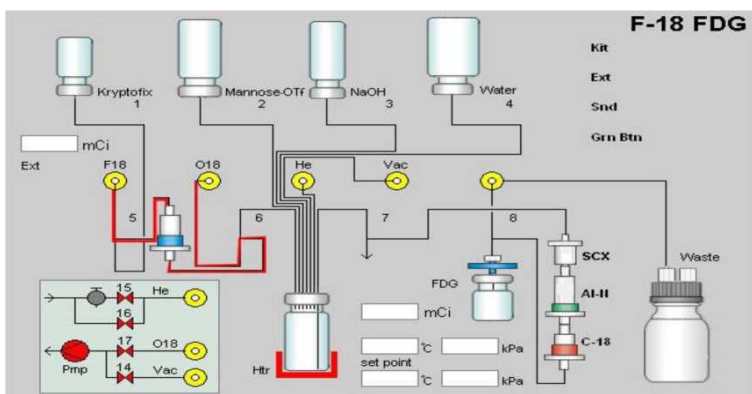
### *Kiểm tra độ ổn định và chính xác của module*

Thực hiện trên 50 lần chạy mẫu không phóng xạ cho thấy module đạt được yêu cầu đặt ra với hiệu suất vận chuyển dung môi, hóa chất >99%. Hệ thống chạy ổn định, quy trình được thực hiện theo đúng thuật toán đề ra. Các cơ cấu chấp hành được thiết kế chắc chắn, không có sự rò rỉ ra bên ngoài.

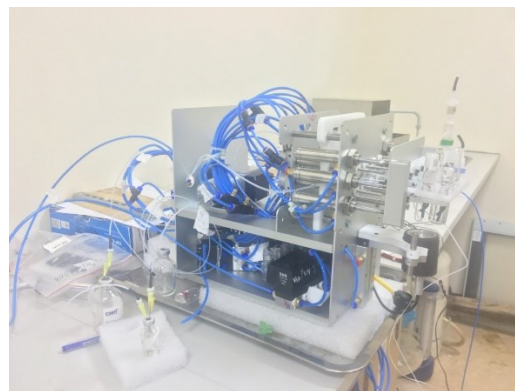
### *Quy trình tổng hợp $^{18}\text{F}$ -FDG tự động*

Sau khi được tối ưu hoá các điều kiện phản ứng và cài đặt tự động hoàn toàn. Quy trình tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FDG trên module của nhóm nghiên cứu phát triển được thực hiện theo các bước sau:

*Các bước chuẩn bị:* Mở van khí nén, Nitơ, bật công tắc nguồn bộ tổng hợp, khởi động chương trình tổng hợp  $^{18}\text{F}$ -FDG; Lấy cát xét IFP đã sử dụng ra, kiểm tra bình thu hồi nước giàu đủ thể tích rỗng; Hoạt hóa cột Osis HLB, cột Alumina B, cột QMA và cột SCX-H<sup>+</sup>, mỗi cột bằng 5 mL nước cất; Hòa tan tiền chất Manose Triflate bằng 1,5 mL Acetonitrile; Nối các cột theo thứ tự dưới cùng là Osis HLB, tiếp theo là Alumina B và trên cùng là SCX-H<sup>+</sup>; lắp cột QMA và 3 cột đã nối với nhau vào vị trí trên cát xét; lắp các lọ hóa chất Kriptofix2.2.2, Manosse Triflate, dung dịch NaOH 1M và Nước cất lên cát xét. Sau cùng lắp bộ cát xét này vào module tổng hợp và đầu nối các đầu dây với lọ chứa  $^{18}\text{F}$ -Fluoride, lọ chứa thải, lọ thu hồi nước giàu oxy-18 và lọ chứa sản phẩm cuối, bỏ miếng đệm bảo vệ đầu kim ra khỏi cát xét; Test kiểm tra cát xét, nếu sau 150 bước đạt thì bước chuẩn bị đã hoàn thành. Nếu chưa đạt thì kiểm tra và chỉnh lại các môi nối và test lại.



Hình 1. Giao diện phần mềm tổng hợp <sup>18</sup>F-FDG



Hình 2. Cấu tạo module

**Tổng hợp <sup>18</sup>F-FDG:** Bước 1: <sup>18</sup>F-Fluoride được bắt giữ lên cột QMA và thu hồi nước giàu Oxy-18; Bước 2: Dung dịch Kryptofix2.2.2 đi qua cột QMA kéo theo <sup>18</sup>F-Fluoride đi vào bình phản ứng; Bước 3: Làm khan <sup>18</sup>F-Fluoride ở nhiệt độ 112°C, áp suất 15 KPa trong 5 phút; Bước 4: Thực hiện phản ứng thế ái nhân giữa <sup>18</sup>F-Fluoride và tiền chất Manose Triflate ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 phút; Bước 5: Tách nhóm bảo vệ Acetyl bằng dung dịch NaOH 1M ở nhiệt độ 110°C Trong thời gian 2 phút; Bước 6: Tinh chế sản phẩm bằng các cột trao đổi pha rắn, cột SCX-H<sup>+</sup> loại bỏ các tạp chất cation có trong quá trình bắn bia nước giàu Oxy-18., cột Alumina B loại bỏ <sup>18</sup>F-Fluoride không tham gia phản ứng và cột Osis SHB loại bỏ các chất không mong muốn chưa thủy phân hoặc thủy phân một phần nhóm acetyl; Bước 7: Lọc khuẩn bằng cách cho hỗn hợp phản ứng sau khi đi qua các cột tinh chế sẽ đi qua một phin lọc khuẩn kích thước lỗ 0,22 μm và đi vào lọ thủy tinh chân không, vô khuẩn. Đây là lọ chứa sản phẩm cuối cùng. Tổng thời gian cho tổng hợp là 30 phút.

**Thử nghiệm tổng hợp <sup>18</sup>F-FDG**

Thử nghiệm tổng hợp 3 mẻ <sup>18</sup>F-FDG, hoạt

độ phóng xạ (HĐPX) trên module của nhóm nhóm nghiên cứu thiết kế, chế tạo thu được kết quả trong bảng 1 như sau:

Kết quả thu được trên 3 mẻ cho thấy hiệu suất điều chế <sup>18</sup>F-FDG tại thời điểm kết thúc tổng hợp đạt từ 55 % đến 58% trong 3 mẻ thử nghiệm <sup>18</sup>F-FDG sau khi tổng hợp được đánh giá chất lượng theo tiêu chuẩn của Dược điển Anh và đều đạt yêu cầu (Bảng 2). Kết quả cho thấy độ tinh khiết hóa phóng xạ đều trên 95%, độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ trên 99,9% (Trên phổ gamma chỉ xuất hiện đỉnh năng lượng 511 keV, đỉnh đặc trưng của đồng vị phóng xạ <sup>18</sup>F).

**BÀN LUẬN**

Sau khi nghiên cứu kỹ quy trình tổng hợp <sup>18</sup>F-FDG, nhóm nghiên cứu nhận thấy có thể sử dụng module tổng hợp <sup>18</sup>F-FLT của nhóm nghiên cứu trong đề tài KC.05.23/16-20, chỉ cần viết phần mềm mới để tổng hợp <sup>18</sup>F-FDG trên thiết bị này, sử dụng IFP cát xét và bộ hóa chất cho tổng hợp <sup>18</sup>F-FDG. Đây cũng là cơ sở cho nhóm nghiên cứu có thể phát triển các DCPX khác nhau trên cùng một module như các module đa chức năng thế hệ mới trên thế giới hiện nay.

Bảng 1. Hiệu suất điều chế <sup>18</sup>F-FLT

TT	Lô	HĐPX đầu vào (mCi/EOB)	HĐPX kết thúc tổng hợp (mCi/EOS)	Hiệu suất (mCi/EOS) %
1	FDG080623	713	590	56
2	FDG090623	870	720	58
3	FDG130623	906	750	55

Bảng 2. Chất lượng  $^{18}\text{F}$ -FDG theo Dược Điển Anh

Các chỉ tiêu	Giới hạn cho phép	Kết quả
Cảm quan	Dung dịch trong suốt, không màu hoặc vàng nhạt	Trong suốt, không màu
pH	4,5-8,5	7,0
Chu kỳ bán rã	105 – 115 phút	109 - 112
Phổ gamma	Xuất hiện đỉnh 511 keV	Xuất hiện đỉnh 511 keV
Tinh khiết hạt nhân phóng xạ	> 99,9%	> 99,9%
Tinh khiết hoá phóng xạ	> 95%	98–100%
Kriptofix2.2.2	<0,04 mg/mL	Âm tính
Acetonitrile	<0,4 mg/mL	0,1 mg/mL
Ethanol	<5 mg/mL	0,022-0,041 mg/mL
Endotoxin (EU/V/mL)	< 175 EU/V (12,5 EU/mL)	< 5 EU/mL
Độ vô khuẩn	Âm tính	Âm tính

(V là thể tích tối đa một lần tiêm, 14 mL)

Module được sử dụng trong nghiên cứu này được nhóm nghiên cứu tự thiết kế chế tạo trong nước, tích hợp cát xét cho  $^{18}\text{F}$ -FDG có sẵn trên thị trường của hãng ABX. Cát xét tổng hợp gồm các đường ống kết nối với nhau thông qua các van xoay 2, 3 và 4 chiều, bình phản ứng, các lọ chứa hóa chất và các cột trao đổi pha rắn cho quá trình tinh chế. Cát xét của ABX thiết kế tinh vi và được bố trí theo không gian 3 chiều để tiết kiệm không gian và tối ưu quá trình vận chuyển hóa chất, dung môi, trong khi đó cát xét của các hãng như GE, Eckert & Ziegler có cấu tạo đơn giản hơn, được thiết kế theo chiều ngang và kết nối với nhau bằng các van 3 chiều do vậy khá cồng kềnh. Về nguyên tắc cát xét có cấu tạo đơn giản thì module điều khiển cũng đơn giản theo.

Trong chế tạo module điều chế DCPX thì việc điều khiển các điều kiện như gia nhiệt, áp suất, thời gian phản ứng đã được thử nghiệm và tối ưu cho từng phản ứng vì nồng độ của đồng vị phóng xạ tham gia phản ứng chỉ cỡ nanomol. Trong công đoạn tinh chế sản phẩm, tốc độ vận chuyển hỗn hợp phản ứng, dung môi rửa tạp và dung môi rửa giải sản phẩm khi đi qua các cột trao đổi pha rắn cũng đã được tính toán và

thực nghiệm tìm ra tốc độ tối ưu.

Trong nghiên cứu này hiệu suất tổng hợp (EOS)  $^{18}\text{F}$ -FDG đạt được >55% thấp hơn không đáng kể so với module của các hãng trên thế giới đạt khoảng 60-70%. Đây mới chỉ là những kết quả bước đầu, nhóm nghiên cứu hy vọng có thể thử nghiệm tối ưu điều kiện của các bước trong tổng hợp và có thể cải thiện hiệu suất. Trong thực tế sản xuất, các module Synthera sau hơn 10 năm sử dụng tại bệnh viện Trung ương quân đội 108, hiệu suất tổng hợp hiện nay cũng chỉ còn khoảng 50% nhưng vẫn đủ đáp ứng nhu cầu hiện nay cho khu vực Hà Nội.

Trong các chỉ tiêu chất lượng  $^{18}\text{F}$ -FDG, đáng chú ý là nồng độ Acetonitrile trong sản phẩm cuối cao hơn so với các mẻ  $^{18}\text{F}$ -FDG sản xuất trên module Synthera thường quy tại bệnh viện Trung ương quân đội 108, tuy nhiên vẫn trong giới hạn cho phép. Chỉ tiêu này có thể liên quan đến khả năng hút chân không của module và có thể khắc phục bằng cách tăng tốc độ bơm hoặc do nhiệt độ để bay hơi Acetonitrile chưa tối ưu, do vậy nhóm nghiên cứu cũng cần phải nghiên cứu khảo sát thêm các yếu tố này.

## KẾT LUẬN

Nhóm nghiên cứu đã xây dựng thành công quy trình điều chế DCPX 18F-FDG tự động hoàn toàn trên module tự thiết kế và chế tạo ở trong nước tích hợp đồng bộ với bộ kit tổng hợp 18F-FDG của hãng ABX và bước đầu đã thực hiện điều chế thành công 3 mẻ 18F-FDG với hiệu suất tổng hợp đạt từ 55 đến 58% tại thời điểm kết thúc tổng hợp. Các mẻ thuốc đều đạt tiêu chuẩn của Dược điển Anh với độ tinh khiết hóa phóng xạ > 95% và độ tinh khiết hạt nhân > 99,9%.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Antonini, A. and Isaias, I. U. (2008). *Single photon-emission computed tomography imaging in early parkinson's disease. Expert review of neurotherapeutics*, 8(12):1853–1864.
- [2] Lee, Y. (2010) *Radiopharmaceuticals for Molecular Imaging. The Open NuclearMedicineJournal*, 2, 178-185.
- [3] Schwarz SW, Dick D, VanBrocklin HF, Hoffman JM. *Regulatory Requirements for PET Drug Production. J Nucl Med* 2014;55:1132-7.
- [4] Yu S. *Review of 18F-FDG synthesis and quality control. Biomed Imaging Interv J* 2006;2:E57.
- [5] Saxena P, Singh AK, Dixit M, Kheruka SC, Mahmood T, Gambhir S (2021). *Establishing the [18F]-FDG Production via Two Different Automated Synthesizers for Routine Clinical Studies: Our Institutional Experiences of 4 Years. Indian I Nucl Med*, 36, 120-4
- [6] Ehrenkaufner RE, Potocki JF, Jewett DM. *Simple synthesis of F-18- labelled 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Concise communication. J Nucl Med.* 1984; 25: 333-7.
- [7] Levy S, Elmaleh DR, Livni E. *A new method using anhydrous [18F]fluoride to radiolabel 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. J Nucl Med* 1982;23:918-22.
- [8] Hamacher K, Coenen HH, Stöcklin G. *Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. J Nucl Med* 1986;27:235-8.
- [9] Lemaire C, Damhaut PH, Lauricella B, *Fast [18F]FDG synthesis by alkaline hydrolysis on a low polarity solid phase support. J Labelled Comp Radiopharm* 2002;45:435-47.
- [10]. *Guidelines on the Current Good Radiopharmacy Practice (cGRPP) In the Preparation of Radiopharmaceuticals, cGRPP-Guideline, Version 2 March 2007.*

## KẾT QUẢ SỚM XẠ TRỊ GIẢM PHÂN LIỀU Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ TIỀN LIỆT TUYẾN GIAI ĐOẠN TẠI CHỖ

*Nguyễn Đình Châu, Nguyễn Xuân Kiên, Bùi Quang Biểu,  
Phạm Quang Trung, Lê Mạnh Đức, Quách Ngọc Mai*

*Đánh giá kết quả sớm của xạ trị giảm phân liều trên đối tượng bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn tại chỗ. Phương pháp: nghiên cứu can thiệp tiến cứu, không đối chứng với 30 bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn T1-3bN0M0 được xạ trị triệt căn bằng kỹ thuật xạ trị giảm phân liều với tổng liều 60-65Gy/20-25fx có hoặc không kết hợp điều trị nội tiết. Sử dụng đường cong Kaplan-Meier để đánh giá tỷ lệ kiểm soát PSA và sống thêm. Đánh giá tác dụng phụ sớm theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0. Kết quả: trung vị thời gian theo dõi là 22,5 tháng. Tỷ lệ kiểm soát PSA và sống thêm không bệnh tại thời điểm 30 tháng lần lượt là 92,3% và 90,0%. Hầu hết các tác dụng phụ sớm trên hệ tiêu hóa và tiết niệu ở độ 1-2 gồm: viêm trực tràng (40,0%), viêm đường tiết niệu (33,4%) và viêm ruột (10,0%); không có tác dụng phụ sớm độ 3 trở lên. Kết luận: xạ trị giảm phân liều ung thư tiền liệt tuyến có kết quả điều trị sớm khả quan và an toàn.*

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tiền liệt tuyến là bệnh lý ác tính phổ biến hàng đầu ở nam giới, phân bố chủ yếu tại các nước phương Tây[1]. Bệnh có diễn tiến chậm và có tiên lượng sống dài hơn so với nhiều bệnh lý ung thư khác. Phần lớn bệnh được phát hiện ở giai đoạn tại chỗ. Phẫu thuật hoặc xạ trị kết hợp nội tiết là các phương pháp điều trị chủ yếu đối với giai đoạn này. Các nghiên cứu về xạ trị triệt căn có kết quả tương đương trong khi tác dụng phụ ít nặng nề hơn phẫu thuật [2].

Xạ trị ngoài là phương pháp can thiệp không xâm lấn, có hiệu quả cao và khá an toàn trong điều trị triệt căn ung thư tiền liệt tuyến. Trước đây, phác đồ xạ trị với tổng liều 74 -78 Gy theo cách phân liều thông thường (1,8-2Gy/phân liều) kéo dài từ 8 đến 9 tuần. Điều này không những khiến chi phí điều trị cao mà còn gây áp lực cho bệnh nhân và nhân viên y tế. Những năm gần đây, kỹ thuật xạ trị giảm phân liều ngày càng được ứng dụng phổ biến trong thực hành lâm sàng. Kỹ thuật này giúp

giảm tổng thời gian điều trị còn 4 tuần nên đã mang lại nhiều lợi ích về kinh tế và xã hội, đặc biệt ở các nước đang phát triển. Bên cạnh đó, ung thư tiền liệt tuyến có chỉ số  $\alpha/\beta$  thấp nên hầu hết các tác giả ủng hộ giả thuyết xạ trị giảm phân liều có thể tăng khả năng kiểm soát u mà không làm tăng tác dụng phụ trên cơ quan lành [3], [4]. Các nghiên cứu so sánh pha III cho thấy xạ trị giảm phân liều có hiệu quả và tác dụng phụ tương đương với xạ trị phân liều thông thường trong khi rút ngắn tổng thời gian điều trị lên tới 50% [3], [5], [6], [7].

Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Bệnh viện Trung ương Quân đội 08 (TUQĐ 108) đã từng bước ứng dụng kỹ thuật xạ trị giảm phân liều cho nhiều bệnh lý ung thư. Đối với ung thư tiền liệt tuyến, trước đây chúng tôi tiến hành xạ trị theo phân liều thông thường; từ năm 2020, hầu hết các bệnh nhân đều được điều trị bằng kỹ thuật xạ trị giảm phân liều. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục đích đánh giá kết quả sớm của kỹ thuật xạ trị giảm phân liều ở nhóm bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn tại chỗ.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nghiên cứu tiền cứu, can thiệp, không đối chứng trên 30 bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến được theo dõi và điều trị tại Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, bệnh viện TƯQĐ 108 từ 1/2020 tới 9/2022. Các tiêu chuẩn lựa chọn gồm: kết quả sinh thiết u là ung thư biểu mô tuyến tiền liệt, giai đoạn bệnh T1-3bN0M0 (theo AJCC 8), ECOG 0-1, bệnh nhân từ chối phẫu thuật và đồng ý tham gia nghiên cứu. Các tiêu chuẩn loại trừ gồm: đã điều trị bằng phẫu thuật/hóa chất trước đó,

bệnh nhân có tiền sử xạ trị vùng khung chậu, viêm trực tràng hoặc tiết niệu cấp tính, có ung thư khác trong vòng 5 năm, có bệnh nặng kết hợp.

Quy trình điều trị: Các bệnh nhân được xét nghiệm chỉ số PSA và sinh thiết chẩn đoán trước điều trị qua đường trực tràng để xác chẩn mô bệnh học, đánh giá điểm Gleason (GS). Các xét nghiệm chẩn đoán giai đoạn gồm MRI tiêu khung và CLVT ngực – bụng – chậu, xạ hình xương chỉ định đối với nguy cơ trung bình và cao.

Bảng 1: Đặc điểm chung

Đặc điểm		Số BN	Tỷ lệ %
Tuổi phát hiện bệnh trung bình (nhỏ nhất – lớn nhất)		72,7 ± 5,9 (64-85)	
Triệu chứng	Tiểu khó	20	66,6
	Tiểu nhiều lần	10	33,3
	Tiểu buốt	4	13,3
	Tiểu ra máu	3	10,0
PSA toàn phần (ng/mL)	5-10	3	10,0
	10,1-20	9	30,0
	> 20	18	60,0
GS	6	2	6,6
	7	9	30,0
	8	12	40,0
	9	7	23,4
Giai đoạn u	T1c	3	10,0
	T2a	5	16,7
	T2b	1	3,3
	T2c	13	43,4
	T3a	4	13,3
	T3b	4	13,3
Nguy cơ	Thấp	1	3,3
	Trung bình	4	13,3
	Cao	25	83,4
Điều trị trước xạ	Không	4	13,3
	Cắt tinh hoàn ngoại khoa	12	40,0
	Cắt tinh hoàn bằng thuốc	14	46,7
Phân liều xạ	60Gy/20fx	18	60,0
	65Gy/25fx	12	40,0
Xạ hạch chậu	Có	17	56,7
	Không	13	43,3
Trung vị thời gian theo dõi (tháng)		22,5 (6-33)	

Bệnh nhân được hội chẩn hội đồng ung thư để thống nhất phác đồ điều trị. Nhóm nguy cơ cao (GS 8-10/PSA toàn phần  $\geq 20$  ng/mL/ $\geq$  T2c) được chỉ định điều trị nội tiết trước xạ từ 2-3 tháng. Phác đồ xạ trị tổng liều 60-65Gy trong 20-25 phân liều (mỗi phân liều 2,6-3Gy) tại tiền liệt tuyến  $\pm$  túi tinh. Chúng tôi sử dụng bảng Partin để đánh giá nguy cơ xâm lấn túi tinh và di căn hạch chậu và chỉ định xạ trị vào các thể tích này khi nguy cơ tính được  $> 15\%$  [8]. Liều xạ hạch chậu 44-45Gy/20-25 phân liều. Tất cả bệnh nhân được xạ trị bằng kỹ thuật VMAT và kiểm tra trước điều trị bằng CBCT hàng ngày. Sau xạ trị, bệnh nhân được duy trì thuốc nội tiết tới 4-6 tháng với nhóm nguy cơ trung bình và 2-3 năm với nguy cơ cao. Khám định kỳ mỗi 3-6 tháng trong vòng 2 năm đầu và mỗi 6 tháng trong 3 năm tiếp theo để theo dõi nồng độ PSA và đánh giá tái phát, di căn. Đánh giá tác dụng phụ điều trị theo CTCAE 5.0.

Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Tái phát PSA được định nghĩa theo tiêu chí Phoenix khi PSA tăng so với giá trị thấp nhất  $\geq 2$  đơn vị tính từ thời điểm sau xạ trị. Sử dụng biểu đồ Kaplan-Meier để ước lượng các tỷ lệ sống thêm không bệnh và tỷ lệ kiểm soát PSA. Thời gian theo dõi tính từ ngày kết thúc xạ trị.

## KẾT QUẢ

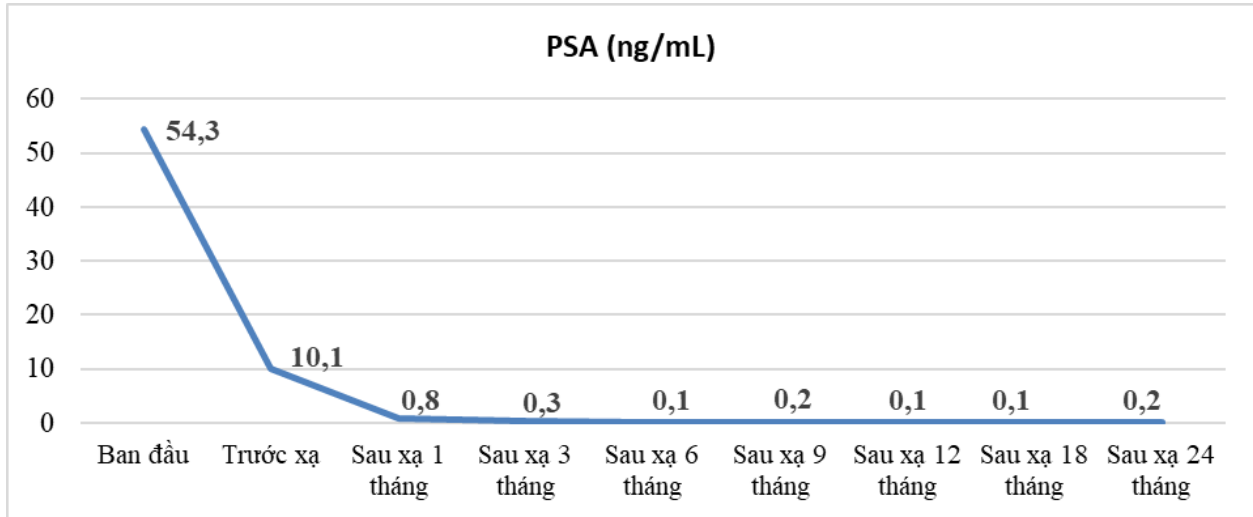
Các bệnh nhân có tuổi phát hiện bệnh trung bình là 72,7. Biểu hiện triệu chứng thường gặp là tiểu khó (66,6%) và tiểu nhiều lần (33,3%). Tại thời điểm chẩn đoán bệnh, 60% bệnh nhân có PSA  $> 20$  ng/mL, 63,4% có điểm Gleason 8-9, giai đoạn U T2c chiếm 43,4%. Các bệnh nhân chủ yếu thuộc nhóm nguy cơ cao (86,7%). Tỷ lệ cắt tinh hoàn ngoại khoa và bằng thuốc trước xạ tương ứng là 40,0% và 46,7%. Chúng tôi chỉ định 2 cách phân liều cho tiền liệt tuyến gồm 60Gy/20fx và 65Gy/25fx. Có 56,7% bệnh nhân được chỉ định xạ trị hạch chậu kết hợp. Trung vị thời gian theo dõi là 22,5 tháng.

Nồng độ PSA trung bình ban đầu và trước xạ trị là 54,3 ng/mL và 10,1 ng/mL. Chỉ số này có xu hướng giảm dần sau xạ trị. Giá trị trung bình của PSA thấp nhất sau điều trị là  $0,05 \pm 0,11$  ng/mL. Trung vị thời gian để PSA đạt ngưỡng thấp nhất là 4 tháng (1-12 tháng).

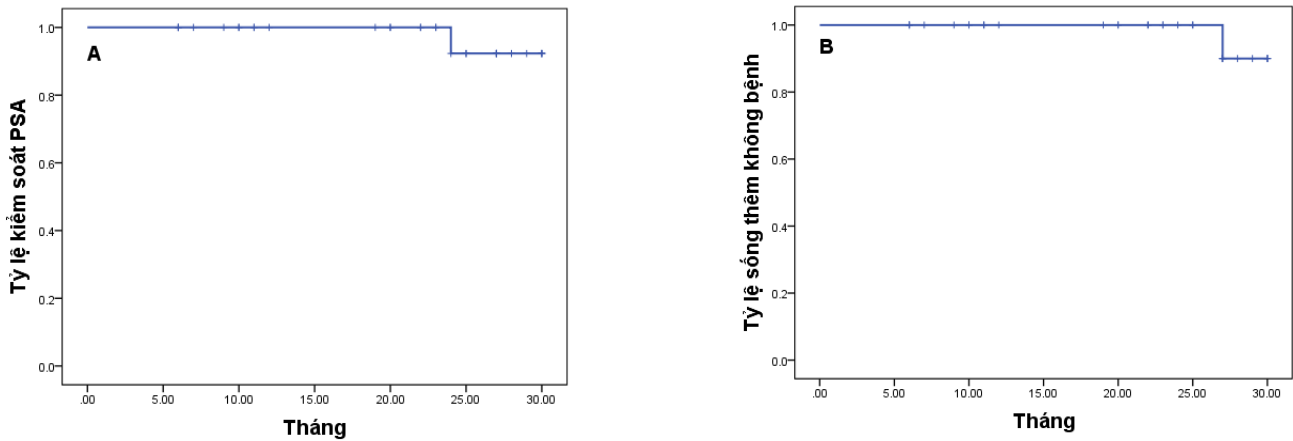
Tỷ lệ kiểm soát PSA và sống thêm không bệnh tại thời điểm 30 tháng tương ứng là 92,3% và 90,0%. Không có bệnh nhân nào tử vong hoặc mất liên lạc.



Hình 1. Phân bố liều kế hoạch xạ trị giảm phân liều ung thư tiền liệt tuyến. Tiền liệt tuyến (màu vàng), trực tràng (màu nâu), bàng quang (màu cam). Vùng màu xanh lá cây tương ứng với liều 60Gy bao phủ toàn bộ thể tích lập kế hoạch PTV (màu đỏ). Nguồn: Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Bệnh viện TỰQĐ 108.



Biểu đồ 1. Diễn biến nồng độ PSA toàn phần



Biểu đồ 2. Tỷ lệ kiểm soát PSA (A) và sống thêm không bệnh (B)

Bảng 2. Tác dụng phụ sớm

	Độ 1		Độ 2		Độ 3 - 5	
	n	%	n	%	n	%
Mệt mỏi	2	6,7	1	3,3	0	0
Buồn nôn	1	3,3	0	0	0	0
Mẩn ngứa	0	0	1	3,3	0	0
Viêm tiết niệu	5	16,7	5	16,7	0	0
Viêm trực tràng	5	16,7	7	23,3	0	0
Viêm ruột	0	0	3	10,0	0	0

Các tác dụng phụ của xạ trị đều ở độ 1 và 2. Trong đó, hay gặp nhất là viêm trực tràng (40,0%), viêm đường tiết niệu (33,4%) và

viêm ruột (10,0%). Không có tác dụng phụ từ độ 3 trở lên.

## BÀN LUẬN

Trong ung thư tiền liệt tuyến, phân loại nguy cơ có vai trò quyết định chiến thuật điều trị. Các yếu tố phân tầng nguy cơ bao gồm giai đoạn u (T), nồng độ PSA toàn phần và mô bệnh học (điểm Gleason). Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu thuộc nhóm nguy cơ cao (83,4%) với tỷ lệ T3 là 26,6%, PSA trên 20 ng/mL chiếm 80,0% và 43,4% có điểm Gleason 8-9. Ở nước ta, do nhận thức của người dân chưa đầy đủ và các chương trình sàng lọc phát hiện sớm ung thư tiền liệt tuyến chưa hiệu quả dẫn tới phần lớn bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn tiến triển (nguy cơ cao), thậm chí đã có di căn. Quá trình điều trị nhóm bệnh này phức tạp hơn và kéo dài hơn nhóm nguy cơ thấp và trung bình.

Về diễn biến nồng độ PSA, chúng tôi nhận thấy PSA giảm khá nhanh sau khi điều trị cắt tinh hoàn, từ giá trị 54,3 ng/mL ban đầu xuống 10,1 ng/mL tại thời điểm trước xạ trị (Biểu đồ 1). PSA thường đạt ngưỡng thấp nhất trong vòng 12 tháng đầu sau xạ trị. Giá trị trung bình của PSA thấp nhất là  $0,05 \pm 0,11$  ng/mL. Một số nghiên cứu chỉ ra PSA trước xạ và PSA thấp nhất sau xạ còn có vai trò dự báo và tiên lượng kết quả điều trị [9].

Do thời gian theo dõi ngắn (trung vị theo dõi là 22,5 tháng) nên chúng tôi chỉ báo cáo kết quả sớm trong nghiên cứu này. Tỷ lệ kiểm soát PSA và sống thêm không bệnh tại thời điểm 30 tháng là 92,3% và 90,0%. Có 1 bệnh nhân xuất hiện di căn xương tại thời điểm 27 tháng. Kết quả này khá khả quan và cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đây với tỷ lệ sống thêm không tái phát PSA 3 năm từ 90,6 - 95% [3], [6], [7]. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm trong nghiên cứu PROFIT là 99%, có thể do các bệnh nhân trong nghiên cứu này đều thuộc nhóm nguy cơ trung bình [7]. Về sống thêm toàn bộ, trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào tử vong tại thời điểm kết thúc theo dõi. Có thể do thời gian theo dõi ngắn và số lượng mẫu nghiên cứu nhỏ nên dẫn tới khác biệt về kết quả sống thêm toàn bộ so với các nghiên cứu trên thế giới. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm theo

nghiên cứu HYPRO và CHHiP là 90%-95% [3], [6].

Tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa và tiết niệu là những vấn đề cần hết sức lưu ý trong xạ trị giảm phân liều ung thư tiền liệt tuyến. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các tác dụng phụ sớm đều ở độ 1-2. Trong đó, hay gặp nhất là viêm trực tràng (40,0%), viêm đường tiết niệu (33,4%) và viêm ruột (10,0%). Tỷ lệ này khá thấp so với một số nghiên cứu trên thế giới. Các nghiên cứu trước đây có báo cáo tác dụng phụ độ 3 nhưng với tỷ lệ thấp (dưới 4%), không có độ 4 và 5. Theo thử nghiệm CHHiP, tác dụng phụ sớm trên hệ tiêu hóa và bàng quang xuất hiện chủ yếu ở tuần thứ 4-5 với tỷ lệ độ 1-2 và độ 3 tương ứng là 65%, 1% và 82%, 3%. Tới tháng thứ 6, tác dụng phụ sớm độ 2 trở lên trên hệ tiêu hóa và bàng quang chỉ còn 3% và 6% [6]. Theo nghiên cứu PROFIT, các dụng phụ sớm độ 1-2 và 3 trên hệ tiết niệu là 72% và 3,9%; trên hệ tiêu hóa là 59% và 0,7% [7].

Để giảm tác dụng phụ trên trực tràng và bàng quang, chúng tôi thường điều trị nội tiết trước để giảm kích thước tiền liệt tuyến ở những bệnh nhân nguy cơ cao. Bên cạnh đó, khi mô phỏng và điều trị, bệnh nhân được hướng dẫn uống nước làm đầy bàng quang và trực tràng rỗng, nhờ đó giúp giảm thể tích cơ quan lành bị chiếu xạ. Do sử dụng kỹ thuật xạ trị VMAT nên thời gian mỗi buổi xạ ngắn hơn so với kỹ thuật xạ trị IMRT trước đây. Đặc biệt, bệnh nhân được chụp CBCT hàng ngày trước điều trị nên giúp đánh giá chính xác vị trí các thể tích điều trị, hạn chế liều trên cơ quan lành.

Mặc dù xạ trị giảm phân liều đã rút ngắn đáng kể tổng thời gian điều trị, tuy nhiên vấn đề đáng lo ngại nhất của xạ trị giảm phân liều là tác dụng phụ muộn trên mô lành. Do chưa đủ thời gian theo dõi nên chúng tôi chưa thể đề cập về tác dụng phụ muộn trong nghiên cứu này. Các nghiên cứu so sánh pha III hiện nay mới chỉ báo cáo kết quả theo dõi 5 năm với kết quả khá an toàn. Tuy nhiên do ung thư tiền liệt tuyến có thời gian sống thêm toàn bộ khá dài nên cần chờ thêm các kết quả theo dõi dài hơn để đánh giá đầy đủ tác dụng phụ muộn của xạ trị giảm phân liều.

## KẾT LUẬN

Xạ trị giảm phân liều trong ung thư tiền liệt tuyến có kết quả theo dõi sớm khả quan và an toàn. Cần tiến hành thêm các nghiên cứu với số lượng bệnh nhân nhiều hơn và thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá toàn diện hiệu quả của kỹ thuật này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Cancer today. <<http://gco.iarc.fr/today/home>>, accessed: 03/11/2023.
- [2] Aydh A., Motlagh R.S., Abufaraj M., et al. (2022). Radiation therapy compared to radical prostatectomy as first-line definitive therapy for patients with high-risk localised prostate cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Arab J Urol*, 20(2), 71–80.
- [3] Incrocci L., Wortel R.C., Alemayehu W.G., et al. (2016). Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 17(8), 1061–1069.
- [4] Brenner D.J. and Hall E.J. (2018). Hypofractionation in prostate cancer radiotherapy. *Transl Cancer Res*, 7(S6), S632–S639.
- [5] Bruner D.W., Pugh S.L., Lee W.R., et al. (2016). NRG Oncology/RTOG 0415, Phase 3 Noninferiority Study Comparing 2 Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer: Prostate-Specific Quality of Life Results. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 96(2), S2–S3.
- [6] Dearnaley D., Syndikus I., Mossop H., et al. (2016). Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *The Lancet Oncology*, 17(8), 1047–1060.
- [7] Catton C.N., Lukka H., Gu C.-S., et al. (2017). Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *JCO*, 35(17), 1884–1890.
- [8] Partin Nomogram: Estimate Likelihood of Prostate Cancer Stage | Johns Hopkins Brady Urological Institute. <[https://www.hopkinsmedicine.org/brady-urology-institute/conditions\\_and\\_treatments/prostate\\_cancer/risk\\_assessment\\_tools/partin-nomograms.html](https://www.hopkinsmedicine.org/brady-urology-institute/conditions_and_treatments/prostate_cancer/risk_assessment_tools/partin-nomograms.html)>, accessed: 03/11/2023.
- [9] Geara F.B., Bulbul M., Khauli R.B., et al. (2017). Nadir PSA is a strong predictor of treatment outcome in intermediate and high risk localized prostate cancer patients treated by definitive external beam radiotherapy and androgen deprivation. *Radiat Oncol*, 12(1), 149.
- [17] H. Iwasaki et al., *Phys. Lett.* B481, 7 (2000).

# NGHIÊN CỨU ĐIỀU CHẾ VÀ KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG $^{166}\text{Ho}$ -EDTMP DÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ GIẢM ĐAU DO UNG THƯ ÁC TÍNH DI CĂN XƯƠNG

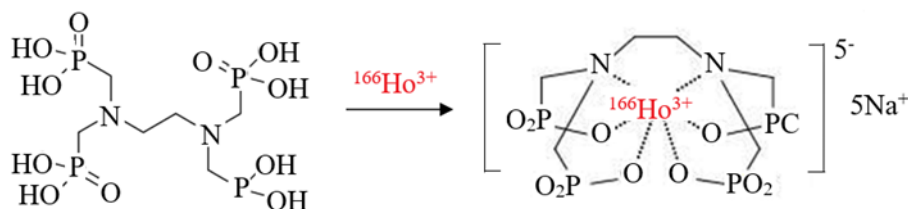
**Đặng Hồ Hồng Quang, Nguyen Thi Thu, Nguyễn Thị Khánh Giang, Nguyễn Thị Ngọc, Phạm Thành Minh, Nguyễn Thanh Bình, Trịnh Văn Cường, Nguyễn Trọng Hoàn Phong, Đinh Ngọc Bảo Nam**

*Bài báo này mô tả quy trình đánh dấu EDTMP với đồng vị phóng xạ  $^{166}\text{Ho}$  để điều chế dược chất phóng xạ  $^{166}\text{Ho}$ -EDTMP dùng trong điều trị giảm đau ung thư di căn xương. EDTMP được gắn với đồng vị phóng xạ  $^{166}\text{Ho}$  bằng phương pháp tạo liên kết phối trí với ion  $\text{Ho}^{3+}$ . Các khảo sát điều kiện tối ưu cho quá trình đánh dấu phóng xạ gồm pH, thời gian, nhiệt độ và tỷ lệ mole các chất tham gia phản ứng. Phức  $^{166}\text{Ho}$ -EDTMP được kiểm tra hiệu suất đánh dấu, độ tinh khiết hóa phóng xạ, độ ổn định. Kết quả cho thấy hiệu suất đánh dấu điều chế  $^{166}\text{Ho}$ -EDTMP là  $99,28 \pm 0,55$  với tỷ lệ mol  $^{166}\text{Ho}^{3+}$  và EDTMP là 1:5, 1:10, 1:15, hoạt độ phóng xạ  $^{166}\text{Ho}$  là 10 - 40 mCi. Điều kiện phản ứng đạt được tốt tại pH 5 - 6, thời gian 15 phút và nhiệt độ 240C. Độ tinh khiết hóa phóng xạ trên 99% và ổn định trong 2 ngày bảo quản. Phức hợp  $^{166}\text{Ho}$ -EDTMP bước đầu đạt các yêu cầu dược chất phóng xạ có thể dùng cho các nghiên cứu tiền lâm sàng.*

## MỞ ĐẦU

Di căn ung thư, đặc biệt là di căn xương, là một trong những biểu hiện chính của bệnh tiến triển và góp phần gây nên tỷ lệ tử vong cao. Theo Zhengfeng và cộng sự, 2020, có nhiều loại ung thư có tỷ lệ di căn xương sớm và cao, bao gồm ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến giáp, ung thư phổi, ung thư thận, u hắc tố ác tính, ung thư đầu và cổ, ung thư đường ruột và ung thư buồng trứng, chiếm 80% [1]. Ngăn ngừa hậu quả và can thiệp với di căn xương chủ yếu là đối với chính bệnh ung thư gây nên di căn đó và tác động vào cơ chế gây nên triệu chứng đau có thể là phẫu thuật, hóa trị, liệu pháp hormone, xạ trị và các thuốc giảm đau. Tuy nhiên, mỗi loại có ưu và nhược điểm và mức độ thành công khác nhau. Trong đó, dùng dược chất phóng xạ đang được nghiên cứu rộng rãi như một phương thức điều trị tốt để thay thế các loại thuốc chống đau khác ngày càng phát triển mạnh trên thị trường [2, 3].

Liệu pháp thuốc phóng xạ giảm đau di căn xương đã được đề xuất lâu, nhiều loại đồng vị phóng xạ và thuốc phóng xạ được nghiên cứu để nhắm trực tiếp vào các vùng tổn thương xương do di căn và cơ chế phức tạp gây nên triệu chứng đau. Tính đến nay, một số nhân phóng xạ đã được sử dụng cho điều trị này bao gồm  $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  và  $^{223}\text{Ra}$ . Các nhân phóng xạ này, được gắn vào nhiều hóa chất có bản chất phosphonate để các chất này mang hạt nhân phóng xạ vào chính vùng tổn thương xương do di căn. Thách thức lớn trong việc điều chế một hạt nhân phóng xạ có hiệu quả cho giảm đau xương di căn là đảm bảo cung cấp đủ liều bức xạ tối thiểu cho vùng tổn thương xương, và giảm thiểu bức xạ thâm nhập vào tủy xương [2, 4] và các mô tạng khác. Dựa vào đó, trong ba thập niên qua, nhiều loại thuốc phóng xạ ra đời như  $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP,  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP,  $^{186/188}\text{Re}$ /HEDP [3, 4]. Hợp chất  $^{166}\text{Ho}$ -EDTMP cũng được các tác giả Sohaib và cộng sự nghiên cứu từ năm 2010 [4].



Hình 1. Cấu trúc EDTMP và  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$

EDTMP (ethylene-diamine-tetramethylene phosphonic acid) là hợp chất phosphonate, hấp thụ nhanh trên xương nhờ cơ chế gắn với các tinh thể hydroxyapatite ở xương. EDTMP dễ đánh dấu với đồng vị phóng xạ họ Lanthanide như  $^{53}\text{Sm}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ . Khi được đánh dấu với đồng vị  $^{166}\text{Ho}$ , phức tạo thành với ion  $\text{Ho}^{3+}$  nhờ 4 oxy của nhóm OH trong nhóm phosphonic và 2 nguyên tử Nitơ của nhóm amin [5]. Cấu trúc phân tử của EDTMP và  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  như sau (Hình 1).

$^{166}\text{Ho}$  là đồng vị phóng xạ với nhiều ưu điểm nhờ phát tia bê ta với các năng lượng 1,85 MeV (51%), 1,77 MeV (48%), quãng chạy trong mô 2 mm, nên có giá trị trong điều trị. Ngoài ra  $^{166}\text{Ho}$  phát tia gamma với năng lượng là 80 keV (6,2%) và chu kỳ bán rã là 26,8 giờ, thích hợp để xạ hình theo dõi điều trị [2, 4, 6]. Trong báo cáo này, chúng tôi khảo sát quá trình đánh dấu EDTMP với  $^{166}\text{Ho}$ , đồng vị phóng xạ sản xuất từ lò phản ứng hạt nhân, để điều chế  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  và kiểm tra chất lượng để đạt các tiêu chí về thuốc phóng xạ cho các nghiên cứu tiếp theo và định hướng ứng dụng điều trị giảm đau ung thư di căn xương.

## NỘI DUNG

### Đối tượng và Phương pháp

Hóa chất sử dụng trong nghiên cứu gồm có hợp chất EDTMP, công thức phân tử  $\text{C}_6\text{H}_{20}\text{O}_{12}\text{N}_2\text{P}_4$ , khối lượng phân tử là 436,13 g/mol, CAS 1429-501 hãng TCI, Nhật; Đồng vị phóng xạ  $^{166}\text{Ho}$  dạng dung dịch  $^{166}\text{HoCl}_3$ , nồng độ phóng xạ 48 - 88 GBq (1300 - 2400 mCi)/ml, hoạt độ riêng 0,96 - 1,85 GBq/mg, độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ  $>99,99\%$ , độ tinh khiết hóa phóng xạ  $^{166}\text{Ho} >99,9\%$  do Viện Nghiên cứu hạt nhân Đà Lạt điều chế; Giấy sắc ký Whatman

No.1, 51B, hãng Advantec, Nhật; Các hoá chất DTPA, Natri hydrophosphat, Natri dihydrophosphat, hãng Sigma, Mỹ; Thiết bị sử dụng là máy đo hoạt độ dose calibrator 127 Capintec, Mỹ và hệ phóng xạ tự chụp Cyclone Plus Phosphor Scanner, B431200, hãng PerkinElmer.

Phương pháp điều chế và kiểm tra chất lượng  $^{166}\text{Ho}$ : Chiếu xạ 140 - 200 mg  $^{165}\text{Ho}_2\text{O}_3$ , có độ giàu đồng vị 100% trong lò phản ứng hạt nhân với thông lượng neutron là  $2,3 \times 10^{13}$  n/cm<sup>2</sup>/giây. Thời gian chiếu xạ 100 - 300 giờ, phản ứng hạt nhân  $^{165}\text{Ho}(n,\gamma)^{166}\text{Ho}$ . Bia đã chiếu xạ được hòa tan trong dung dịch HCl 0,05 N thành  $^{166}\text{HoCl}_3$ , nồng độ phóng xạ 1300 - 2100 mCi/ml (tại thời điểm điều chế), hoạt độ riêng là 26 - 50 mCi/mg, nồng độ mol 0,264 mM/ml, lọc qua phin lọc vô trùng 0,2 mm để sử dụng. Kiểm tra chất lượng độ tinh khiết hạt nhân  $^{166}\text{HoCl}_3$  trên hệ phổ kế gamma Canberra. Kiểm tra độ tinh khiết hóa phóng xạ bằng phương pháp sắc ký giấy, dung môi là DTPA 10 mM, pH 4 và amoniacetat 10%:methanol tỷ lệ 1:1, chụp trên thiết bị phóng xạ tự chụp Cyclone, tính kết quả bằng phần mềm OptiQuant 5.0.

Phương pháp đánh dấu EDTMP với  $^{166}\text{Ho}$ : Để tối ưu hoá quá trình đánh dấu, các nghiên cứu được tiến hành là khảo sát pH (2, 3, 4, 5, 6, 7 và 8), thời gian phản ứng (5, 15, 20, 30, 60, 90, 120 phút), nhiệt độ phản ứng (4°C, 24°C, 37°C, 50°C, 60°C, 70°C và 80°C), tỷ lệ mol các chất là 1:1, 1:5, 1:10, 1:15, lấy từ dung dịch 0,264 mM  $\text{Ho}^{3+}$  và 0,264 mM EDTMP. Các mẫu được phân tích bằng sắc ký giấy, dung môi amoni:methanol:H<sub>2</sub>O tỷ lệ 1:10:20. Bằng sắc ký được chụp trên thiết bị phóng xạ tự chụp Cyclone, tính kết quả bằng phần mềm OptiQuant 5.0.

Điều chế  $^{166}\text{Ho}$ -EDTMP: Cân 345 mg (0,79 mM) EDTMP, hòa tan trong 2,15 ml nước cất pha tiêm, thêm vào đó 0,86 ml NaOH 2 M, kiểm tra pH dung dịch là 5, nồng độ là 115 mg/ml ( $\sim 0,264$  mM/ml). Thêm vào đó 300 ml  $^{166}\text{Ho}$ ,  $\sim 13,05$  mg  $\text{Ho}^{3+}$  (0,079 mM), tỷ lệ 1:10, có hoạt độ phóng xạ 80 - 160 mCi (tại thời điểm đánh dấu), ủ 15 phút ở nhiệt độ  $24^{\circ}\text{C}$ . Kiểm tra độ tinh khiết hóa phóng xạ bằng sắc ký giấy, dung môi amoni:methanol: $\text{H}_2\text{O}$  tỷ lệ 1:10:20.  $^{166}\text{Ho}$ -EDTMP được lọc qua phin lọc vô trùng 0,2 mm để sử dụng.

Phương pháp kiểm tra độ tinh khiết hóa phóng xạ: Dùng giấy sắc ký Whatman 01, kích thước 20 x 200 cm. Chấm 5 ml  $^{166}\text{Ho}$ -EDTMP tại vị trí 2 cm ở băng sắc ký, triển khai sắc ký trong dung môi amoni:methanol: $\text{H}_2\text{O}$  tỷ lệ 1:10:20, thời gian sắc ký là 60 phút.

Phương pháp kiểm tra độ ổn định:  $^{166}\text{Ho}$ -EDTMP sau khi điều chế được bảo quản trong các dung dịch NaCl 0,9%, phosphat 0,2 M, pH 7,4 có thêm human serum albumin 0,05%. Ủ các mẫu ở nhiệt độ  $40^{\circ}\text{C}$ ,  $24^{\circ}\text{C}$  và  $37^{\circ}\text{C}$  theo thời gian 1, 2 và 3 ngày, và kiểm tra độ tinh khiết hóa phóng xạ của  $^{166}\text{Ho}$ -EDTMP.

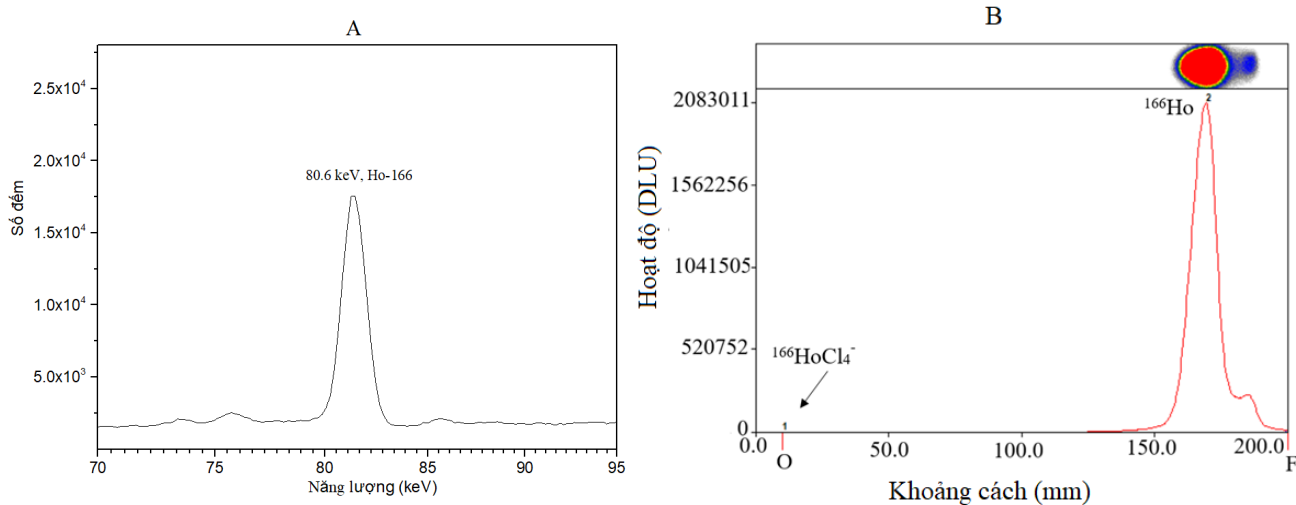
Xử lý số liệu: Các số liệu phân tích dùng phần mềm Prism 8.4.3 và tính độ tinh khiết

hóa phóng xạ bằng phần mềm OptiQuant 5.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## KẾT QUẢ

Kết quả điều chế đồng vị phóng xạ  $^{166}\text{Ho}$ :  $^{166}\text{HoCl}_3$  dùng trong nghiên cứu này có nồng độ phóng xạ đo được là 48 - 88 GBq (1300 - 2400 mCi)/ml, hoạt độ riêng 0,96 - 1,85 GBq/mg đo tại thời điểm sau khi dùng lò và làm nguội 24 giờ. Hạt nhân  $^{166}\text{Ho}$  được nhận diện trên hệ phổ kế gamma, kết quả đo phổ gamma của hạt nhân  $^{166}\text{Ho}$  chỉ có 1 đỉnh duy nhất đặc trưng của  $^{166}\text{Ho}$  là 80,6 keV (Hình 1A). Kiểm tra độ tinh khiết hóa phóng xạ trong dung môi amoniacetat 10%: methanol tỷ lệ 1:1, phức đạt >99% tại vị trí gốc. Tuy nhiên, trong DTPA 10 mM, tại vị trí gốc  $R_f = 0,1 - 0,2$  là các dạng ion khác, như là  $^{166}\text{HoCl}_4^-$ , còn dạng ion  $^{166}\text{Ho}^{3+}$  tạo phức với DTPA thành  $^{166}\text{Ho}$ -DTPA di chuyển về vị trí ngọn với hệ số lưu là  $R_f = 0,8 - 1,0$ .

Kết quả phân tích cho thấy dung dịch  $^{166}\text{HoCl}_3$  hoàn toàn tinh khiết, không chứa các đồng vị khác hoặc ion bản nào. Kết quả độ tinh khiết hạt nhân đạt được hơn 99,9%, tính bằng phần mềm Canberra, chứng tỏ dung dịch chỉ chứa một đồng vị phóng xạ là  $^{166}\text{Ho}$ .



Hình 2. Đồ thị kiểm tra chất lượng đồng vị phóng xạ  $^{166}\text{Ho}$ . A: Phổ gamma của  $^{166}\text{Ho}$  với đỉnh năng lượng đặc trưng là 80,6 keV, đo trên phổ kế gamma ORTEC, phần mềm CANBERRA. B: Độ tinh khiết hóa phóng xạ của  $^{166}\text{Ho}$  trong hệ dung môi DTPA 10 mM, chụp trên thiết bị phóng xạ tự chụp Cyclon.

Bảng 1. Kết quả khảo sát điều chế  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  ( $n=3$ )

pH	Hiệu suất (%)	Thời gian (phút)	Hiệu suất (%)	Nhiệt độ ( $^{\circ}\text{C}$ )	Hiệu suất (%)	Tỷ lệ mol	Hiệu suất (%)
2	99,15 $\pm$ 0,21	5	99,85 $\pm$ 0,11	4	99,71 $\pm$ 0,22	1:1	93,75 $\pm$ 1,62
3	99,35 $\pm$ 0,51	15	99,75 $\pm$ 0,36	24	99,49 $\pm$ 0,27	1:5	99,55 $\pm$ 0,49
4	98,40 $\pm$ 1,69	30	99,55 $\pm$ 1,11	37	99,45 $\pm$ 0,35	1:10	99,60 $\pm$ 0,42
5	99,67 $\pm$ 0,12	45	99,70 $\pm$ 0,19	50	99,40 $\pm$ 0,22	1:15	99,70 $\pm$ 0,22
6	99,69 $\pm$ 0,14	60	99,60 $\pm$ 0,23	60	99,73 $\pm$ 0,16		
7	84,80 $\pm$ 2,26	90	99,45 $\pm$ 0,21	70	99,50 $\pm$ 0,20		
8	87,60 $\pm$ 0,96	120	99,35 $\pm$ 0,19	80	99,57 $\pm$ 0,22		

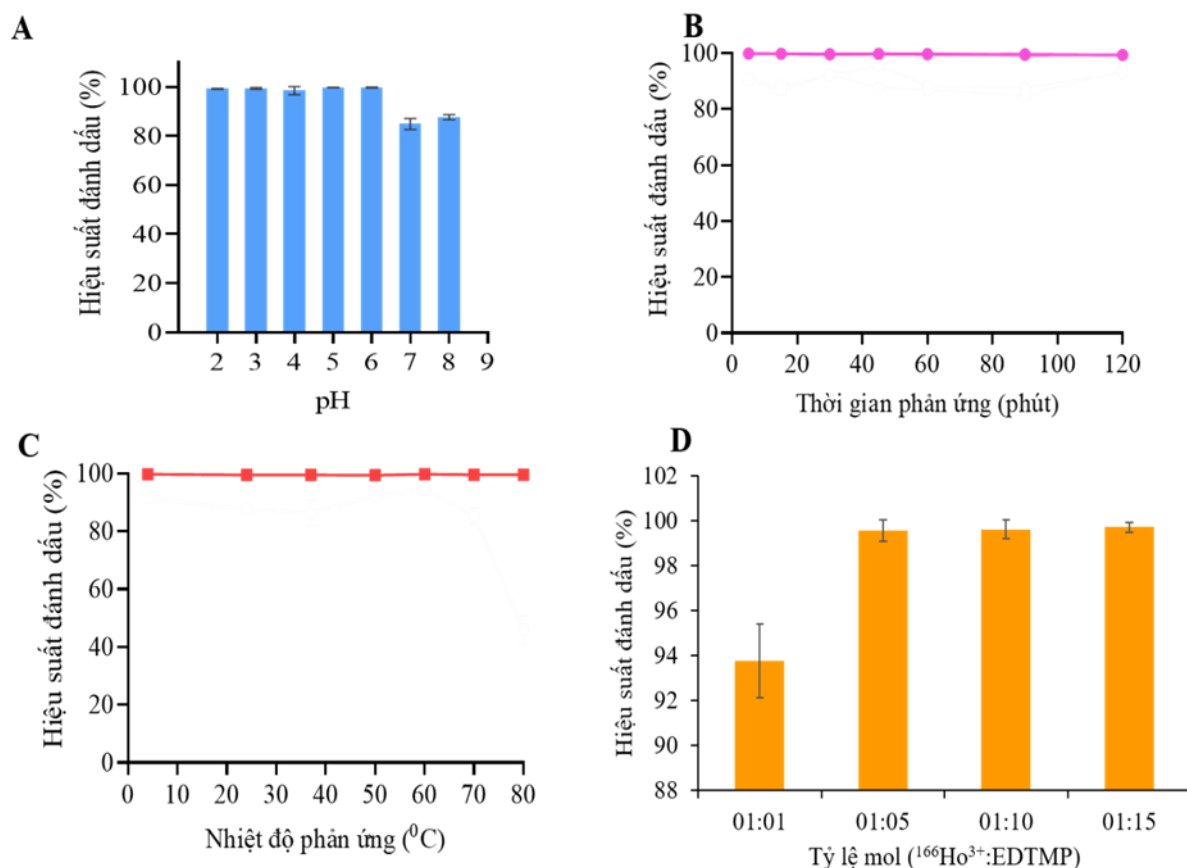
Kết quả khảo sát thời gian: Với tỷ lệ mol  $^{166}\text{Ho}^{3+}$ : EDTMP (1:10), pH 5, nhiệt độ  $24^{\circ}\text{C}$ , hiệu suất gần đạt hơn 99% trong thời gian từ 5 - 120 phút (Bảng 1, Hình 1B).

Kết quả khảo sát nhiệt độ: Ở tỷ lệ mol 1:10, pH 5, thời gian 15 phút, nhiệt độ phản ứng  $4^{\circ}\text{C}$ ,  $24^{\circ}\text{C}$ ,  $37^{\circ}\text{C}$ ,  $50^{\circ}\text{C}$ ,  $60^{\circ}\text{C}$ ,  $70^{\circ}\text{C}$  và  $80^{\circ}\text{C}$  có hiệu suất gần hơn 99% (Bảng 1, Hình 1C).

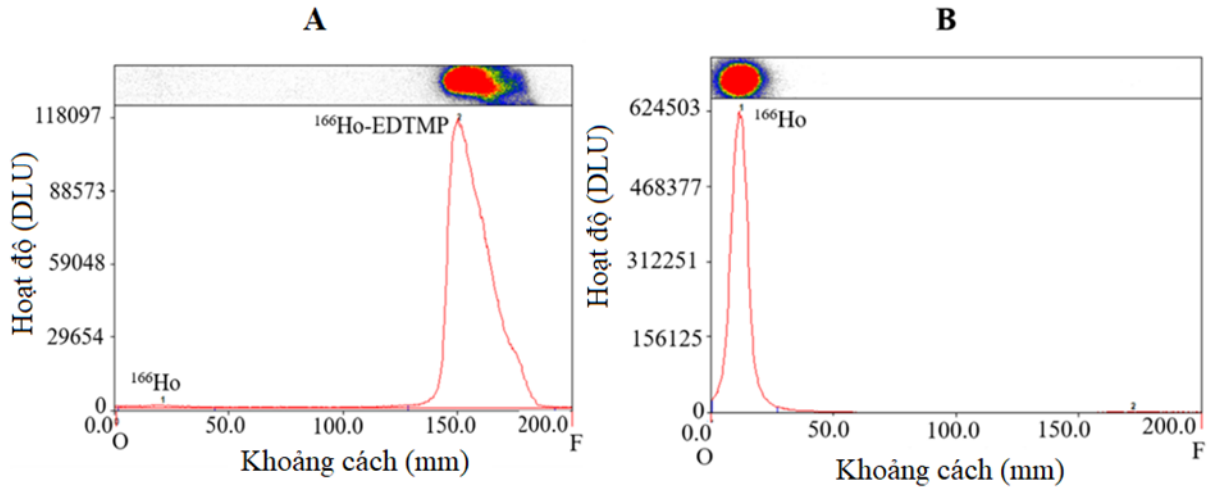
Kết quả khảo sát tỷ lệ mol: Với tỷ lệ các

chất  $^{166}\text{Ho}^{3+}$ : EDTMP là 1:1, 1:5, 1:10 và 1:15 hiệu suất gần đạt lần lượt là  $93,75 \pm 1,62$ ,  $99,55 \pm 0,49$ ,  $99,60 \pm 0,42$  và  $99,70 \pm 0,22\%$  (Bảng 1, Hình 1D). Với tỷ lệ 1:1, mẫu  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  có tủa ở pH trong miền 5 - 7.

Kết quả kiểm tra độ tinh khiết hóa phóng xạ  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$ : Trên băng sắc ký lớp mỏng, phức  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  di chuyển về ngọn  $R_f = 0,8 - 1,0$  (Hình 3A),  $^{166}\text{Ho}$  nằm tại vị trí gốc,  $R_f = 0,1 - 0,2$ . (Hình 3B).



Hình 3. Đồ thị kết quả khảo sát điều chế  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  A. Khảo sát pH, B. Khảo sát thời gian phản ứng, C. Khảo sát nhiệt độ, D. Tỷ lệ mol  $^{166}\text{Ho}^{3+}$  và EDTMP

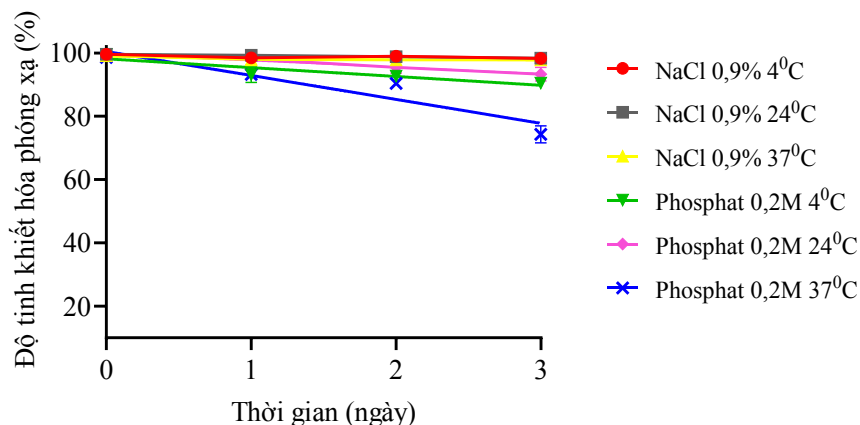


Hình 4. Độ tinh khiết hóa phóng xạ của  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  (A) và  $^{166}\text{Ho}$  (B). Sắc ký giấy, 20 x 200

Độ tinh khiết hóa phóng xạ của  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  đạt hơn 99%.

Kết quả kiểm tra độ ổn định  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$ : Theo dõi ổn định các mẫu theo thời gian từ khi điều chế đến 03 ngày, tổng hợp các kết quả phân tích các băng sắc ký cho thấy  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  ổn định trong môi trường NaCl 0,9% ở điều kiện  $4^{\circ}\text{C}$ ,  $24^{\circ}\text{C}$  và  $37^{\circ}\text{C}$  đạt chất lượng tương ứng cho đến ngày thứ 3 là  $98,30 \pm 0,56$ ,  $98,35 \pm 0,77$ ,  $97,85 \pm 0,63\%$  và trong đệm phosphate 0,2 M là  $90,45 \pm 0,63$ ,  $93,3 \pm 2,10$  và  $74,30 \pm 2,69\%$ . Độ bền của phức  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  trong đệm phosphate không khác nhau đáng kể so với trong NaCl 0,9% ( $p > 0,05$ ) (Hình 4).

Hiệu suất đánh dấu: Thống kê hiệu suất đánh dấu dựa trên 12 mẻ  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  điều chế, kết quả trong bình là  $99,28 \pm 0,55\%$ .



Hình 5. Độ ổn định của  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  trong môi trường NaCl 0,9% và phosphate 0,2 M chứa HSA 0,05%, thời gian 2 ngày

## BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã chứng minh được EDTMP có thể đánh dấu với đồng vị phóng xạ  $^{166}\text{Ho}$  để điều chế  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  với độ tinh khiết hóa phóng xạ cao cũng như độ ổn định nói lên tiềm năng ứng dụng cho nghiên cứu lâm sàng. Việc chọn đồng vị phóng xạ  $^{166}\text{Ho}$  dùng trong nghiên cứu này có nhiều ý nghĩa, bởi ngoài năng lượng phát tia beta cao  $>1,8$  MeV mang lại hiệu quả điều trị lớn còn có ý nghĩa có thể điều chế nội địa để chủ động sử dụng, vì thời gian bán rã chỉ 1,1 ngày nên khó nhập ngoại. Chúng tôi chọn EDTMP vì nó hiển thị ái lực cao với các muối vô cơ trong xương như canxi photphat và hydroxyapatite, đặc hiệu trên mô xương và phát huy hiệu quả khi gắn với  $^{166}\text{Ho}$ .

Việc nghiên cứu tối ưu các điều kiện để đưa đến hiệu suất đánh dấu cao (>99%) trong điều chế  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  tại pH 5 – 6, thời gian 15 phút, nhiệt độ  $24^{\circ}\text{C}$  là phù hợp như các nghiên cứu đã công bố. Ví dụ như nhóm tác giả Samani và cộng sự đã nghiên cứu đánh dấu EDTMP với  $^{166}\text{Ho}$  có hiệu suất gắn đạt trung bình >99% ở tỷ lệ mol 1:5 đến 1:15 [4]. Ví dụ khác là việc đánh dấu EDTMP với các nhân phóng xạ nhóm Lanthanide tương tự  $^{166}\text{Ho}$  như  $^{153}\text{Sm}$  hoặc  $^{177}\text{Lu}$  đều cho hiệu suất đánh dấu cao, như Garnuszeka và cộng sự với hiệu suất điều chế  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  là  $99,24 \pm 0,94\%$  ở pH tối ưu là 5 - 6,5 [5]. So với các nghiên cứu điều chế  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  [3, 6], hiệu suất gắn đạt cao >99% tại pH 7,0 - 8,5 là phù hợp với bản chất của EDTMP, một phosphonate dễ tạo phức ổn định với các đồng vị phóng xạ ion 3+, với hiệu suất đánh dấu cao (>98%), nhờ phép đo độ bền ở một dãy pH từ 6 đến 9 như nghiên cứu của nhóm tác giả Garnuszeka [5]. Chúng tôi sẽ nghiên cứu tiếp ở miền pH 7 - 8 với các tá dược để hiệu suất gắn đạt tối ưu. Độ tinh khiết hóa phóng xạ của  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  đạt hơn 99% tương đương với các nghiên cứu đã công bố và phức bền cho đến 2 ngày trong môi trường thích hợp là nước muối sinh lý ở nhiệt độ  $4^{\circ}\text{C}$ ,  $24^{\circ}\text{C}$  và  $37^{\circ}\text{C}$  hoặc 2 ngày trong môi trường đệm phosphat 0,2M ở nhiệt độ  $24^{\circ}\text{C}$  [4, 6]. Độ ổn định có ý nghĩa  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  bền sau 2 chu kỳ phân rã của  $^{166}\text{Ho}$ . Với hy vọng thay thế  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ , một sản phẩm đã được FDA phê duyệt sử dụng lâm sàng dưới tên thương mại là Lexidronam, khó nhập ngoại vì thời gian bán rã 1,9 ngày, giá thành đắt, việc điều chế  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  trong nước để dùng nội địa thật là phù hợp và có ý nghĩa cho bệnh nhân. Tuy nhiên, để có thể sử dụng  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  trong lâm sàng, cần có những nghiên cứu sâu hơn về các đánh giá tiền lâm sàng như phân bố trên động vật cũng như các đánh giá an toàn trên mô và tủy xương.

## KẾT LUẬN

Hợp chất phosphonat EDTMP đã được đánh dấu với đồng vị phóng xạ  $^{166}\text{Ho}$  tạo ra

phức  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$ . Nghiên cứu bước đầu đạt được các kết quả tối ưu về qui trình điều chế, hiệu suất gắn cao. Phức  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  đạt độ tinh khiết hóa phóng xạ, ổn định trong các điều kiện bảo quản, đáp ứng các tiêu chí về dược chất phóng xạ, có tiềm năng ứng dụng trong điều trị giảm đau các ung thư di căn xương.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Zhengfeng Yang, Zhiying Yue, Xinrun Ma and Zhenyao Xu. "Calcium Homeostasis: A Potential Vicious Cycle of Bone Metastasis in Breast Cancers", *Front. Oncol*, 2020.
- [2] Reyhaneh Manafi-Farid, Fardad Masoumi, Ghasemali Divband et al. "Targeted Palliative Radionuclide Therapy for Metastatic Bone Pain", *J. Clin. Med* 9(8), 2622, 2020.
- [3] P. Anderson, R. Nuñez. "Samarium Lexidronam ( $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ): Skeletal radiation for osteoblastic bone metastases and osteosarcoma", *Expert Rev. Anticancer Ther.*, vol. 7(11), pp. 1517 - 1527.
- [4] Ali Bahrami-Samani, Reza Bagheri, Amir R. Jalilian et al. "Production, Quality Control and Pharmacokinetic Studies of  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  for Therapeutic Applications", *Sci pharm.* 78, 423-433, 2010.
- [5] Piotr Garnuszeka, Dariusz Pawlak, Iwona Licinska, Anna Kaminska. "Evaluation of a freeze-dried kit for EDTMP-based bone-seeking radiopharmaceuticals", *Appl Rad and Isot*, 58, 481-488, 2003.
- [6] Muhammad Sohaib, Mushtaq Ahmad, Mustansar Jehangir and Azra Perveen. "Ethylene Diamine Tetramethylene Phosphonic Acid Labeled with Various  $\beta^-$ -Emitting Radiometals: Labeling Optimization and Animal Biodistribution", *Cancer Bioth Radioph*, 26 (2), 2011.

# NGHIÊN CỨU ĐIỀU CHẾ HẠT NANO PHÓNG XẠ $Fe_3O_4@LAPATINIB - ^{153}Sm$

**Mai Phước Minh Thành, Đặng Hồ Hồng Quang, Đinh Ngọc Bảo Nam,  
Nguyễn Trọng Hoàn Phong, Nguyễn Thị Khánh Giang, Nguyễn Đăng Khoa,  
Nguyễn Thanh Nhân, Phan Văn Phúc và Phạm Thành Minh**

*Dược chất phóng xạ dạng hạt nano hiện nay đang được rất nhiều nhà khoa học và các nước trên thế giới quan tâm. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nghiên cứu điều chế hạt nano phóng xạ  $Fe_3O_4@lapatinib - ^{153}Sm$  ứng dụng trong điều trị ung thư vú dương tính với thụ thể yếu tố tăng trưởng loại 2 (HER2). Hạt nano  $Fe_3O_4@lapatinib - ^{153}Sm$  được điều chế bằng phương pháp đánh dấu phóng xạ. Kiểm tra chất lượng sản phẩm được thực hiện bằng các phương pháp như TEM, HPLC, AAS, VSM, độ tinh khiết hóa phóng xạ, độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ, độ vô khuẩn và nội độc tố vi khuẩn. Kết quả cho thấy, ở giá trị nồng độ phóng xạ Sm-153 (10 mCi/mL); pH 7.4; thời gian (30 phút) và nhiệt độ phòng, hiệu suất đánh dấu đạt giá trị tối ưu  $\geq 98\%$ , hạt nano có kích thước từ 10 – 40 nm, hàm lượng lapatinib 7.94 mg/mL, nồng độ khối lượng  $Fe_3O_4$  18.81 mg/mL, độ từ bão hòa 33.3 emu/g, độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ đạt 100%, độ tinh khiết hóa phóng xạ  $> 98\%$ , nội độc tố 3.38 EU/mL và đạt độ vô khuẩn.*

## MỞ ĐẦU

Trong những năm gần đây, tỷ lệ mắc ung thư trên thế giới đang có xu hướng tăng nhanh và đáng báo động, trong đó, ung thư vú ở phụ nữ trở thành bệnh ung thư đứng thứ 3 sau ung thư phổi và gan, đặc biệt tỷ lệ hiện mắc cao ở các nước thu nhập thấp và trung bình. Đây cũng là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ 3 trên toàn cầu. Các thuốc hướng đích hiện nay đều hoạt động theo cơ chế dựa vào hệ thống dịch chuyển khép kín trong cơ thể để đến tế bào của khối u ung thư vú. Khi đó, một lượng lớn thuốc này sẽ đi qua các cơ quan khác trước khi đến khối u ung thư vú, gây ra các tác dụng phụ không mong muốn. Ngoài ra, các thuốc này ban đầu có đáp ứng tốt với tế bào ung thư, nhưng sau thời gian điều trị có thể sẽ bị kháng thuốc, mất đáp ứng và bị đào thải ra ngoài [1]. Để khắc phục những nhược điểm trên, việc sử dụng hạt nano  $Fe_3O_4@lapatinib - ^{153}Sm$  làm hệ dẫn truyền hướng đích là vấn đề đang rất được quan tâm và là phương pháp có tiềm năng cao trên thế giới và Việt Nam trong chẩn đoán và điều trị ung thư vú hiện nay.

Khi tiêm hạt nano  $Fe_3O_4@lapatinib-^{153}Sm$  vào tĩnh mạch người, vì hạt nano có tính lưỡng phân (amphiphilic), có kích thước nanomet và gắn với thuốc phân tử nhỏ nhắm đích ung thư vú lapatinib (lapatinib là chất ức chế thụ thể của yếu tố phát triển biểu bì (HER2) nên việc dẫn truyền hướng đích sẽ dễ dàng hơn, hạt nano  $Fe_3O_4@lapatinib-^{153}Sm$  có thể xâm nhập vào tất cả các vị trí của tế bào ung thư vú có thụ thể của yếu tố phát triển biểu bì (HER2) [2].

Hạt nano  $Fe_3O_4@lapatinib-^{153}Sm$  có tính chất từ nên làm tăng độ tương phản cho thiết bị MRI để chụp hình, phát hiện sớm các khối u có kích thước rất nhỏ (nhỏ hơn 8 mm), đây là một thuận lợi cho các cơ sở Y học hạt nhân chỉ sử dụng MRI chưa có SPECT. Ngoài ra, hạt nano có chứa đồng vị phóng xạ Sm-153 sẽ phát ra tia  $\gamma$  có năng lượng 103 keV phù hợp với mức năng lượng cho phép của thiết bị SPECT (100 – 250 keV) để ghi hình và đo liều bức xạ để dàng giúp đánh giá phân bố của thuốc phóng xạ trong vú khi theo dõi điều trị [3].

Hạt nano  $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib-^{153}\text{Sm}$  sẽ tạo ra tác dụng kép trong điều trị ung thư vú: Hạt nano chứa đồng vị phóng xạ Sm-153 phát ra tia  $\beta$ - có năng lượng cực đại 0,81 MeV, thời gian bán rã 1,9 ngày với quãng chạy 1,6 mm rất thích hợp để tiêu diệt tế bào ung thư có đường kính nhỏ hơn 1 cm, tia  $\beta$ - sẽ không gây các tác dụng phụ cho các tế bào lành xung quanh. Ngoài ra, hạt nano còn chứa phân tử nhỏ nhắm đích điều trị chọn lọc ung thư vú lapatinib nên sẽ tăng hiệu quả của điều trị.

Trong nội dung bài báo này, chúng tôi nghiên cứu đánh dấu đồng vị phóng xạ Sm-153 với hạt nano  $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib$  để tạo hạt nano  $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib - ^{153}\text{Sm}$  với hiệu suất đánh dấu  $\geq 98\%$ , đáp ứng được các yêu cầu chất lượng của dược chất phóng xạ.

## NỘI DUNG

### 2.1. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

#### 2.1.1. Vật liệu nghiên cứu

Hạt nano  $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib$  được điều chế từ  $\text{FeCl}_3.6\text{H}_2\text{O}$  (99.8%, Fisher Scientific PA, USA);  $\text{FeCl}_2.4\text{H}_2\text{O}$  (99.8%, Fisher Scientific PA, USA); lapatinib (99.6%, MedChemExpress, USA);  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25%, Sigma Aldrich PA, USA).  $^{152}\text{Sm}_2\text{O}_3$  (độ giàu đồng vị 99%, Sigma Aldrich PA, USA); HCl (36.5%, Sigma Aldrich PA, USA); NaOH (Sigma Aldrich PA, USA);  $\text{H}_2\text{O}_2$  (Sigma Aldrich PA, USA); Nước cất 2 lần.

#### 2.1.2. Phương pháp nghiên cứu

##### *Điều chế hạt nano phóng xạ $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib - ^{153}\text{Sm}$*

Siêu âm hỗn dịch  $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib$  khoảng 1 phút, dùng micropipet hút 1 mL  $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib$  cho vào dung dịch  $^{153}\text{SmCl}_3$  với nồng độ phóng xạ từ 5-20 mCi/mL, điều chỉnh pH từ 2-10. Hỗn hợp được lắc nhẹ và ủ trong thời gian từ 5-60 phút ở các khoảng nhiệt độ khác nhau từ 22-80°C. Sau phản ứng, lượng  $^{153}\text{Sm}$  tự do không phản ứng được tinh chế bằng hệ tách từ tính bằng nam châm [4].

##### *Tinh chế hạt nano phóng xạ $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib - ^{153}\text{Sm}$*

Dùng nam châm để tách hạt nano  $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib - ^{153}\text{Sm}$  ra khỏi dung dịch chứa các chất còn lại sau điều chế. Tiến hành rửa hạt nano  $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib - ^{153}\text{Sm}$  khoảng 50 mL dung dịch đệm natri phosphate 0.2 M (pH 7.4) và sau đó định mức thành 1mL dung dịch natri citrat 0.53 mg/mL.

##### *Kích thước và hình dạng hạt nano*

Mẫu hạt nano  $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib-^{153}\text{Sm}$  được phân tán vào dung môi SPAN 80 (0,01%) và siêu âm 30 phút. Sau đó, nhỏ một giọt dung dịch chứa mẫu lên trên lưới đồng đã phủ màng carbon. Để khô tự nhiên trong không khí và quan sát dưới hệ thiết bị TEM (JEM-1400 JEOL, Nhật Bản).

##### *Xác định hàm lượng lapatinib*

Việc phân tích hàm lượng lapatinib có trong sản phẩm hạt nano  $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib - ^{153}\text{Sm}$  được thực hiện bởi hệ thống HPLC (LC-20ADXR Shimadzu) [5]. Dùng dung dịch dimethyl sulfoxide (DMSO) đậm đặc hòa tan lapatinib từ hạt nano  $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib-^{153}\text{Sm}$  theo tỷ lệ 1:1 (v/v), sau đó siêu âm 30 phút để tách rời lapatinib,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  và Sm-153. Dùng nam châm để tách hạt nano  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , hút dịch lọc và lọc dung dịch qua phin lọc 0,22 mm. Tiến hành tiêm mẫu nghiên cứu với thể tích là 5  $\mu\text{L}$  vào cột sắc ký. Pha động là hỗn hợp của acetonitril/nước với tỉ lệ (65/35 v/v) với tốc độ dòng 0,5 mL/phút. Các mẫu được theo dõi ở bước sóng phát hiện 301 nm. Các điều kiện khác tương tự như đã mô tả đối với mẫu chuẩn lapatinib. Xác định diện tích peak và so sánh với đường chuẩn để xác định hàm lượng của mẫu lapatinib cần đo tại bước sóng 301 nm.

##### *Nồng độ khối lượng của $\text{Fe}_3\text{O}_4$*

Sử dụng phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử ngọn lửa (F-AAS) dùng hỗn hợp không khí và acetylen để xác định hàm lượng Fe, từ đó xác định nồng độ khối lượng của  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  trong sản phẩm  $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib-^{153}\text{Sm}$  [6].

### Từ độ bão hòa

Từ độ bão hòa (Ms) và lực kháng từ (Hc) của mẫu nghiên cứu  $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib-^{153}\text{Sm}$  được đo bằng thiết bị từ kế mẫu rung VSM tại nhiệt độ phòng, trong từ trường cao nhất là 11 kOe [4].

### Định lượng hoạt độ phóng xạ

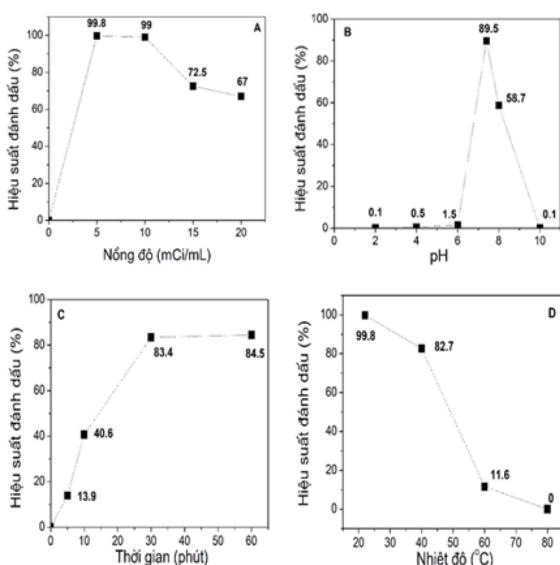
Hoạt độ phóng xạ của hạt nano phóng xạ  $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib-^{153}\text{Sm}$  được đo trên máy đo chuẩn liều ISOMED 2000.

### Độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ

Độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ được thực hiện trên hệ phổ kế gamma đa kênh CANBERRA detector HPGE GR3019, hiệu suất ghi tương đối 30%, độ phân giải năng lượng 1.9 keV để định tính và định lượng sự có mặt của Sm-153 trong mẫu.

### Độ tinh khiết hóa phóng xạ và hiệu suất đánh dấu

Độ tinh khiết hóa phóng xạ và hiệu suất đánh dấu của Sm-153 với  $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib$  được xác định bằng phương pháp sắc ký giấy với thiết bị phóng xạ tự chụp Cyclone ở các điều kiện: pha tĩnh (sắc ký giấy Whatman No1 có kích thước 2x20 cm), pha động (dung môi DTPA 10mM), thời gian sắc ký (60 phút) với giá trị  $R_f$  của hạt nano  $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib-^{153}\text{Sm}$  lưu tại vị trí gốc bằng sắc ký  $R_f = 0.0-0.1$  và phần Sm-153 tự do di chuyển đến vị trí  $R_f = 0.7-0.9$ .



Hình 1. Khảo sát ảnh hưởng của nồng độ phóng xạ Sm-153 (A), pH (B), thời gian (C)

### Độ vô khuẩn

Mẫu được cho vào nồi hấp tiệt trùng Autoclave SS-325 và ở 121°C trong thời gian 30 phút. Sau 30 phút, để nguội và lấy sản phẩm ra để kiểm tra độ vô khuẩn. Thử theo Dược Điển Việt Nam V, phụ lục 13.7 bằng phương pháp cấy thuốc trực tiếp vào các môi trường thioglicolat ủ ở nhiệt độ 30 - 35°C, môi trường Soybean Casein digest (SCD) ủ ở nhiệt độ 20 - 25°C, quan sát kết quả trong thời gian 14 ngày. Đọc kết quả mỗi ngày [7].

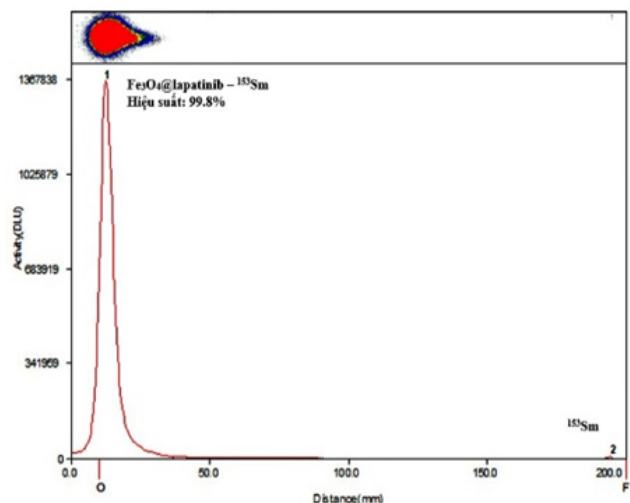
### Nội độc tố vi khuẩn

Kiểm tra nội độc tố vi khuẩn của hạt nano phóng xạ  $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib-^{153}\text{Sm}$  được thực hiện bằng KIT LAL (Lymulus Amebocyte Lysate) đo trên máy Endosafe PST 100. Phương pháp thử bacterial endotoxin được sử dụng để xác định sản phẩm đạt hay không đạt, dựa trên nguyên tắc tạo kết tụ gel của nội độc tố vi khuẩn trong mẫu với LAL trên máy PTS100 sau khi ủ ở 37°C trong 1 giờ [8].

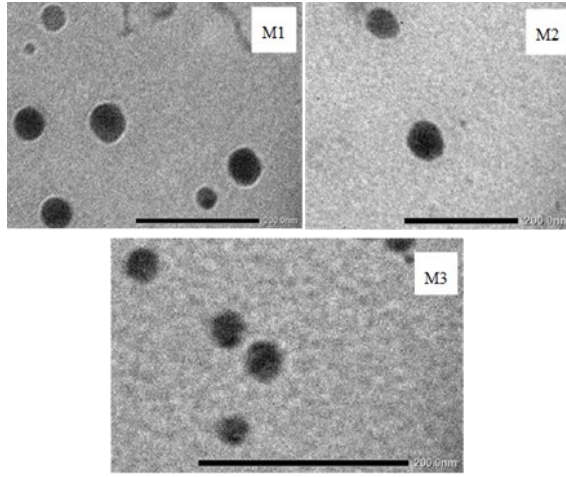
## 2.2. Kết quả nghiên cứu

### 2.2.1. Kết quả điều chế hạt nano phóng xạ $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib-^{153}\text{Sm}$

Kết quả khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất đánh dấu cho thấy, ở giá trị nồng độ phóng xạ Sm-153 (10 mCi/mL); pH 7.4; thời gian (30 phút) và nhiệt độ phòng. Hiệu suất đánh dấu của Sm-153 với  $\text{Fe}_3\text{O}_4@lapatinib$  đạt giá trị tối ưu  $\geq 83\%$  (hình 1).



Hình 2. Hiệu suất đánh dấu sau tinh chế



Hình 3. Hình ảnh TEM của  $Fe_3O_4@lapatinib-^{153}Sm$

Kết quả kiểm tra hiệu suất đánh dấu sau tinh chế đạt 99.8% (hình 2). Kết quả cho thấy, sản phẩm đạt chỉ tiêu chất lượng.

**2.2.2. Kết quả kiểm tra chất lượng hạt nano phóng xạ  $Fe_3O_4@lapatinib-^{153}Sm$**

*Kết quả xác định kích thước và hình dạng*

Kết quả khảo sát kích thước và hình dạng của hạt nano bằng TEM cho thấy các hạt có dạng hình cầu, kích thước khá đồng đều trong khoảng từ 10-40 nm.

*Kết quả kiểm tra nồng độ lapatinib*

Kết quả phân tích lapatinib bằng phương pháp HPLC cho thấy khi hàm lượng lapatinib ban đầu là 30 mg/mL thì hàm lượng lapatinib bao bọc hạt nano  $Fe_3O_4$  có giá trị trung bình khoảng 7.94 mg/mL.

*Kết quả kiểm tra nồng độ khối lượng  $Fe_3O_4$*

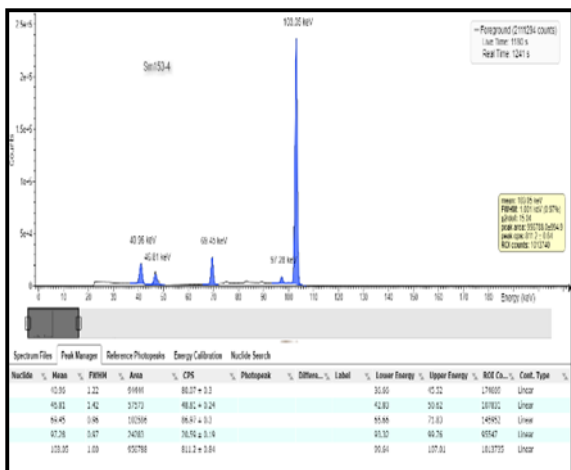
Đường chuẩn Fe được xây dựng bằng phương pháp F-AAS trên 4 điểm chuẩn 0,2; 0,5; 1,0; 2,0 ppm có phương trình  $A = 0,06616C + 0,0015$  với giá trị  $R^2 = 0,9998$ . Dựa trên đường chuẩn, xác định được nồng độ Fe trung bình là 13,62 mg/mL tương ứng với hàm lượng  $Fe_3O_4$  trung bình là 18.81 mg/mL.

*Kết quả kiểm tra độ từ bão hòa*

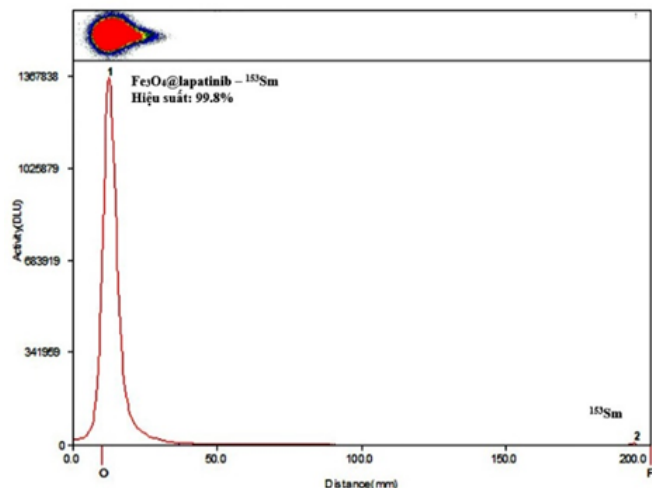
Mẫu hạt nano  $Fe_3O_4@lapatinib-^{153}Sm$  có từ độ bão hòa (Ms) trung bình là 33.3 emu/g và lực kháng từ (Hc) trung bình là 5.1 Oe.

*Kết quả kiểm tra nồng độ phóng xạ*

Kết quả được đo trên máy ISOMED 2000 cho thấy nồng độ phóng xạ trung bình của hạt nano  $Fe_3O_4@lapatinib-^{153}Sm$  khoảng 10.14 mCi/mL. Nồng độ phóng xạ khá đồng đều và nằm trong giới hạn sai số từ 90 -110%.



Hình 4. Phổ gamma của hạt nano  $Fe_3O_4@lapatinib-^{153}Sm$



Hình 5. Độ tinh khiết hóa phóng xạ

### *Kết quả kiểm tra độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ*

Có 2 đỉnh gamma đặc trưng của Sm-153 là: khoảng 102.74 – 103.18 keV (30%) và khoảng 69.12 – 69.58 keV (4.58%), các đỉnh còn lại là đỉnh gamma của Sm-153 (41 keV, 46 keV, 97 keV). Từ đó có thể kết luận rằng, mẫu hạt nano Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@lapatinib-153Sm chỉ chứa hạt nhân Sm-153 mà không chứa các hạt nhân nào khác với độ tinh khiết hạt nhân đạt 100%.

Kết quả kiểm tra độ tinh khiết hoá phóng xạ  
Kết quả kiểm tra cho thấy độ tinh khiết hóa phóng xạ hạt Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@lapatinib-153Sm lớn hơn 98%.

### *Kết quả kiểm tra độ vô khuẩn*

Kết quả quan sát cho thấy: các chai đối chứng dương tính, dung dịch trong chai bị đục, chứng tỏ rằng vi khuẩn kỵ khí và hiếu khí phát triển trong các môi trường FTM và SCDM. Các chai đối chứng âm tính, không bị nhiễm trong suốt quá trình theo dõi. Trong 14 ngày quan sát, các chai mẫu hạt nano Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@lapatinib-153Sm đều âm tính, không bị nhiễm vi khuẩn và nấm trong quá trình theo dõi. Như vậy mẫu hạt nano Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@lapatinib-153Sm đạt yêu cầu thử vô khuẩn.

### *Kết quả kiểm tra nội độc tố vi khuẩn*

Kết quả cho thấy hàm lượng nội độc tố vi khuẩn (endotoxin) chứa trong chai hạt nano phóng xạ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@lapatinib-153Sm đạt 3.38 EU/mL, đây là liều đơn cho một lần tiêm. Giả sử trọng lượng trung bình của người là 50 kg thì tổng endotoxin liều tiêm của thuốc là 0.068 EU/ml/kg tương ứng. So với hàm lượng endotoxin liều tiêm là ≤ 25 EU/mL thì hàm lượng endotoxin liều tiêm của hạt nano phóng xạ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@lapatinib-153Sm thấp hơn khoảng 7 lần so với quy định của thuốc tiêm. Như vậy, sản phẩm hạt nano phóng xạ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@lapatinib-153Sm đạt tiêu chuẩn thử nội độc tố vi khuẩn.

## **2.3. Bàn luận**

Khảo sát ảnh hưởng của nồng độ phóng xạ Sm-153 từ 5-20 mCi/mL khi cố định các thông số: pH 7.4; thời gian 30 phút và nhiệt độ phòng đến hiệu suất đánh dấu của Sm-153 với Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@lapatinib. Kết quả cho thấy, ở nồng độ phóng xạ Sm-153 từ 5 -10

mCi/mL, hiệu suất đánh dấu đạt 99.8% và 99%, tương ứng. Trong khi đó, khi tăng nồng độ phóng xạ Sm-153 từ 15-20 mCi/mL thì hiệu suất đánh dấu giảm còn 72.5% và 67%, tương ứng. Do đó, chúng tôi chọn nồng độ phóng xạ tối ưu của Sm-153 là 10 mCi/mL cho các nghiên cứu tiếp theo.

Khảo sát ảnh hưởng của giá trị pH từ 2-10, khi cố định các thông số: nồng độ phóng xạ Sm-153 là 10 mCi/mL; thời gian 30 phút và nhiệt độ phòng đến hiệu suất đánh dấu của Sm-153 với Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@lapatinib. Kết quả cho thấy, ở giá trị pH từ 2-6, hiệu suất đánh dấu rất thấp, nguyên nhân do trong môi trường axit mạnh và axit yếu, hạt nano Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@lapatinib sẽ mang điện tích dương nên sẽ phản ứng rất yếu với ion mang điện tích dương (Sm<sup>3+</sup>), ngược lại ở giá trị pH từ 8-10, hiệu suất đánh dấu giảm dần, điều này do trong môi trường kiềm, ion Sm<sup>3+</sup> sẽ tạo kết tủa Sm(OH)<sub>3</sub> nên làm giảm hiệu suất đánh dấu. Ở giá trị tối ưu pH 7.4, hiệu suất đánh dấu đạt giá trị rất cao 89.5%.

Khảo sát ảnh hưởng của thời gian phản ứng từ 10-60 phút, khi cố định các thông số: nồng độ phóng xạ Sm-153 là 10 mCi/mL; pH 7.4 và nhiệt độ phòng đến hiệu suất đánh dấu của Sm-153 với Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@lapatinib. Kết quả cho thấy, tại thời gian phản ứng từ 30-60 phút, hiệu suất đánh dấu ổn định và đạt giá trị ≥ 83%. Trong bài báo này, chúng tôi chọn thời gian phản ứng tối ưu là 30 phút.

Khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ phản ứng, khi cố định các thông số: nồng độ phóng xạ Sm-153 là 10 mCi/mL; pH 7.4 và thời gian phản ứng 30 phút đến hiệu suất đánh dấu của Sm-153 với Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@lapatinib. Kết quả cho thấy, khi càng tăng nhiệt độ thì hiệu suất đánh dấu càng giảm, nguyên nhân có thể do khi tăng nhiệt độ sẽ làm đứt các liên kết giữa Sm-153 với Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@lapatinib hoặc liên kết giữa Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> và lapatinib. Cho nên chúng tôi chọn nhiệt độ phòng là nhiệt độ tối ưu cho các nghiên cứu.

Hạt nano điều chế được có kích thước dao động trong khoảng 10-40 nm. Đây là kích thước phù hợp để làm hệ dẫn truyền thuốc hướng đích tiêu diệt khối u ung thư vú. So với khoảng kích thước tối ưu trong điều trị ung thư từ 10-100 nm, kích thước này đủ

lớn dễ xâm nhập vào các khối u ung thư mà không bị đào thải nhanh chóng ra khỏi các mao mạch cũng như quá trình lọc ở thận dẫn đến hiệu quả lưu giữ thuốc và điều trị thấp, nhưng cũng đủ nhỏ để xâm nhập vào các khối u ung thư, tránh sự tắc nghẽn do kích thước các hạt lớn và ngăn ngừa được sự đào thải của hệ thống thực bào đơn nhân (MPS) ở lá lách và gan. Ngoài ra, các hạt nano Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> có kích thước từ 15–30 nm sẽ thể hiện đặc tính siêu thuận từ nội tại, cho phép chúng vận chuyển và lưu giữ tại các vị trí cụ thể được hỗ trợ bởi từ trường bên ngoài.

Hạt nano thu được có hàm lượng Fe trong khoảng 13.62 mg/mL, nằm trong khoảng hàm lượng tối ưu của vật liệu từ tính là 10–80 mg/mL và không vượt quá hàm lượng Fe cho phép trong sản phẩm thương mại Ferumoxtran–10 khoảng 20 mg/mL. Hàm lượng lapatinib bọc hạt nano có giá trị trung bình khoảng 7.94 mg/mL, tương ứng khoảng 28.83% tính theo khối lượng hạt khô. Hàm lượng này nằm trong khoảng tốt nhất đối với chất làm môi trường phân tán khi tổng hợp hạt nano (10–30%).

Dựa vào đường cong từ trễ, hạt nano thu được thuộc loại vật liệu từ mềm, thể hiện tính siêu thuận từ. Đặc tính chủ yếu của loại vật liệu này là có độ từ thẩm cao, độ tổn hao từ trễ thấp, cường độ trường khử từ nhỏ, cảm ứng từ dư lớn.

## KẾT LUẬN

Dung dịch Sm-153 được điều chế từ bia làm giàu <sup>152</sup>Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (độ giàu đồng vị 99%) trên lò phản ứng hạt nhân Đà Lạt đáp ứng được các chỉ tiêu chất lượng để đánh dấu với hạt nano Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@lapatinib thu được hạt nano Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@lapatinib-<sup>153</sup>Sm với hiệu suất đánh dấu ≥ 98% với các thông số tối ưu về nồng độ phóng xạ Sm-153 (10 mCi/mL); pH 7.4; thời gian (30 phút) và nhiệt độ phòng.

Kiểm nghiệm hạt nano phóng xạ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@lapatinib-<sup>153</sup>Sm theo các chỉ tiêu đối với hạt nano phóng xạ. Kết quả cho thấy, hạt nano phóng xạ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@lapatinib-<sup>153</sup>Sm đạt các chỉ tiêu sau: Kích thước hạt: 10–40 nm; Nồng độ phóng xạ: 10 mCi/mL; Nồng độ khối lượng của Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 18.81 mg/

mL; Hàm lượng lapatinib: 7.94 mg/mL; Độ từ bão hòa: 33.3 emu/g; Độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ: 100%; Độ tinh khiết hóa phóng xạ: 98%; Nội độc tổ vi khuẩn: 3.38 EU/mL và đạt độ vô khuẩn. Như vậy hạt nano phóng xạ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@lapatinib-<sup>153</sup>Sm đã đáp ứng được yêu cầu của đề tài đặt ra để cho các nghiên cứu về tiền lâm sàng tiếp theo.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, Freddie Bray. “Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries”, *CA. Cancer J. Clin.*, 71 (3), 209–249, 2021.
- [2] Häfeli U, Pauer G, Failing S, Tapolsky G. “Radiolabeling of magnetic particles with rhenium-188 for cancer therapy”, *J Magn Magn Mater.*, 225 (1–2), 73–78, 2001.
- [3] Cao J, Wang Y, Yu J, Xia J, Zhang C, Yin D, Urs O. Häfeli. “Preparation and radiolabeling of surface-modified magnetic nanoparticles with rhenium-188 for magnetic targeted radiotherapy”, *J Magn Magn Mater.*, 277 (1–2), 165–174, 2004.
- [4] J. Sun et al., ‘Synthesis and characterization of biocompatible Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles’, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, vol. 80, no. 2, pp. 333–341, 2007.
- [5] S. Ahuja and H. Rasmussen, *HPLC method development for pharmaceuticals*. Elsevier, 2011.
- [6] A. J. T. Van Loon, *Analytical atomic absorption spectroscopy: selected methods*. Elsevier, 2012.
- [7] T. Sandle, *Sterility, sterilisation and sterility assurance for pharmaceuticals: technology, validation and current regulations*. Elsevier, 2013.
- [8] R. Blechova and D. Pivodova, ‘Limulus amoebocyte lysate (LAL) test-An alternative method for detection of bacterial endotoxins’, *Acta Vet. Brno*, vol. 70, no. 3, pp. 291–296, 2001.

# NGHIÊN CỨU CHẾ TẠO THIẾT BỊ MẪU MINI SPECT ỨNG DỤNG TRÊN MẪU CHUỘT PHỤC VỤ NGHIÊN CỨU Y KHOA

**Đặng Nguyễn Thế Duy, Nguyễn Thanh Châu, Nguyễn Văn Chuẩn, Lại Viết Hải,  
Đặng Quốc Triệu, Bùi Ngọc Hà, Nguyễn Ngọc Nhật Anh, Lê Thảo Hương Giang**  
*Trung tâm Ứng dụng kỹ thuật hạt nhân trong công nghiệp, Đại học Bách khoa Hà Nội*

*Thiết bị mẫu mini-SPECT ứng dụng trên mẫu chuột phục vụ nghiên cứu y khoa đã được thiết kế và chế tạo tại Trung tâm Ứng dụng kỹ thuật hạt nhân trong công nghiệp (CANTI). Thiết bị có thiết kế hai khối đầu dò gamma gắn trên một khung cơ khí vận hành. Mỗi đầu dò gamma có cấu tạo bao gồm khối chuẩn trực với lỗ kim bằng vàng, tinh thể nhấp nháy NaI (Tl) nguyên khối gắn với ma trận ống nhân quang đa anode (Ma-PMT) H12700 của hãng Hamamatsu Photonics và các mạch điện tử có liên quan. Các hình chiếu SPECT được thu nhận bằng cách xoay mẫu trước các đầu dò hoặc các đầu dò xoay quanh mẫu. Hình ảnh SPECT được tái tạo bằng thuật toán tái tạo đại số đồng thời từ các hình chiếu SPECT. Các thí nghiệm đã được thực hiện để khảo sát các thông số đặc trưng của thiết bị. Các đầu dò có độ phân giải năng lượng dưới 18% FWHM/E tại đỉnh năng lượng 140 keV (Tc-99m) và có độ nhạy lớn hơn 0.2cps/ $\mu$ Ci trong vùng năng lượng đo đạc. Độ phân giải hình ảnh SPECT được xác định vào khoảng 1.5 mm.*

## MỞ ĐẦU

Chụp cắt lớp điện toán phát xạ đơn photon (SPECT) là một trong nhiều kỹ thuật chụp cắt lớp được sử dụng rộng rãi trong y học và một số lĩnh vực khoa học khác. Trong y học, SPECT lâm sàng là kỹ thuật hình ảnh hạt nhân sử dụng chất đánh dấu phóng xạ phát ra tia gamma để tạo ra hình ảnh 3D của các cơ quan và mô bên trong cơ thể con người. Kỹ thuật này bao gồm việc tiêm được chất phóng xạ vào máu của bệnh nhân, sau đó sử dụng các đầu dò để đo bức xạ phát ra xung quanh cơ thể của bệnh nhân đó. Hình ảnh SPECT được tái tạo từ bộ dữ liệu đo, được sử dụng để chẩn đoán, theo dõi tình trạng bên trong cơ thể bệnh nhân liên quan đến các vấn đề về ung thư, tim mạch, thần kinh, ... SPECT động vật nhỏ là một kỹ thuật tương tự được sử dụng trong nghiên cứu tiền lâm sàng trên động vật thí nghiệm nhỏ như chuột nhắt và chuột cống. Thiết bị SPECT động vật nhỏ hoạt động theo nguyên tắc giống như SPECT lâm sàng ở người, nhưng có nhiều điểm khác biệt do yêu cầu hình ảnh có độ phân giải cao trên đối tượng có kích thước rất nhỏ.

Các thiết bị SPECT tiền lâm sàng có hệ thống đầu dò rất nhỏ, có trường nhìn hẹp, hệ thống chuẩn trực thường ở dạng lỗ kim.

Nhiều nghiên cứu về SPECT động vật nhỏ sử dụng chuẩn trực lỗ kim đã được thực hiện trong nhiều năm qua. Các nghiên cứu ban đầu chủ yếu dựa trên các hệ thống Camera Gamma y tế có sẵn kết hợp với các cấu hình chuẩn trực lỗ kim khác nhau với thời gian chụp tương đối dài và liều bức xạ cao [1 - 4]. Các nghiên cứu tiếp theo với cấu hình đa lỗ kim đã có thể rút ngắn thời gian đo đạc và giảm thiểu liều bức xạ [5-6]. Các thiết bị SPECT cho động vật nhỏ hiện đại cũng rất đa dạng với các cấu hình quét và đầu dò tiên tiến. Thiết bị hiện đại như SPECT/CT hoặc SPECT/PET/CT ngày nay có chất lượng rất cao, đáp ứng các yêu cầu của nghiên cứu y học tiền lâm sàng trên động vật nhỏ.

Các nghiên cứu về thiết kế chế tạo thiết bị chụp cắt lớp điện toán tại Việt Nam đã được hình thành và phát triển hơn 10 năm qua. Các nhóm nghiên cứu tại các trường đại học chủ yếu làm việc trên các thuật toán và kỹ thuật dựng ảnh, xử lý hình ảnh y tế.

Viện Kỹ thuật Hạt nhân và Vật lý Môi trường (Trường Đại học Khoa học và Công nghệ Hà Nội) đã thiết kế và sản xuất thành công một thiết bị CT công nghiệp thể hệ thứ 7 với nguồn tia X hình nón và mảng đầu dò đa dãy. Nhóm nghiên cứu tại đây cũng đang tiến hành nghiên cứu về Compton Camera, một kỹ thuật có tiềm năng hiệu quả và có thể được áp dụng rộng rãi trong lĩnh vực y học trong tương lai gần. Một số thiết bị chụp cắt lớp CT công nghiệp đã được nghiên cứu và sản xuất tại Trung tâm Ứng dụng kỹ thuật hạt nhân trong công nghiệp (CANTI) như thiết bị g-Orbit (1 nguồn - 1 đầu dò), g-Comet (1 nguồn - 12 đầu dò hình quạt), g-Octopus (1 nguồn - 8 đầu dò hình quạt). CANTI cũng đã nghiên cứu và thử nghiệm thành công kỹ thuật SPECT trên mẫu lõi, kỹ thuật SPECT nhanh để khảo sát phân phối chất đánh dấu phóng xạ trong chất lỏng, hướng đến ứng dụng trong khảo sát và chẩn đoán công nghiệp.

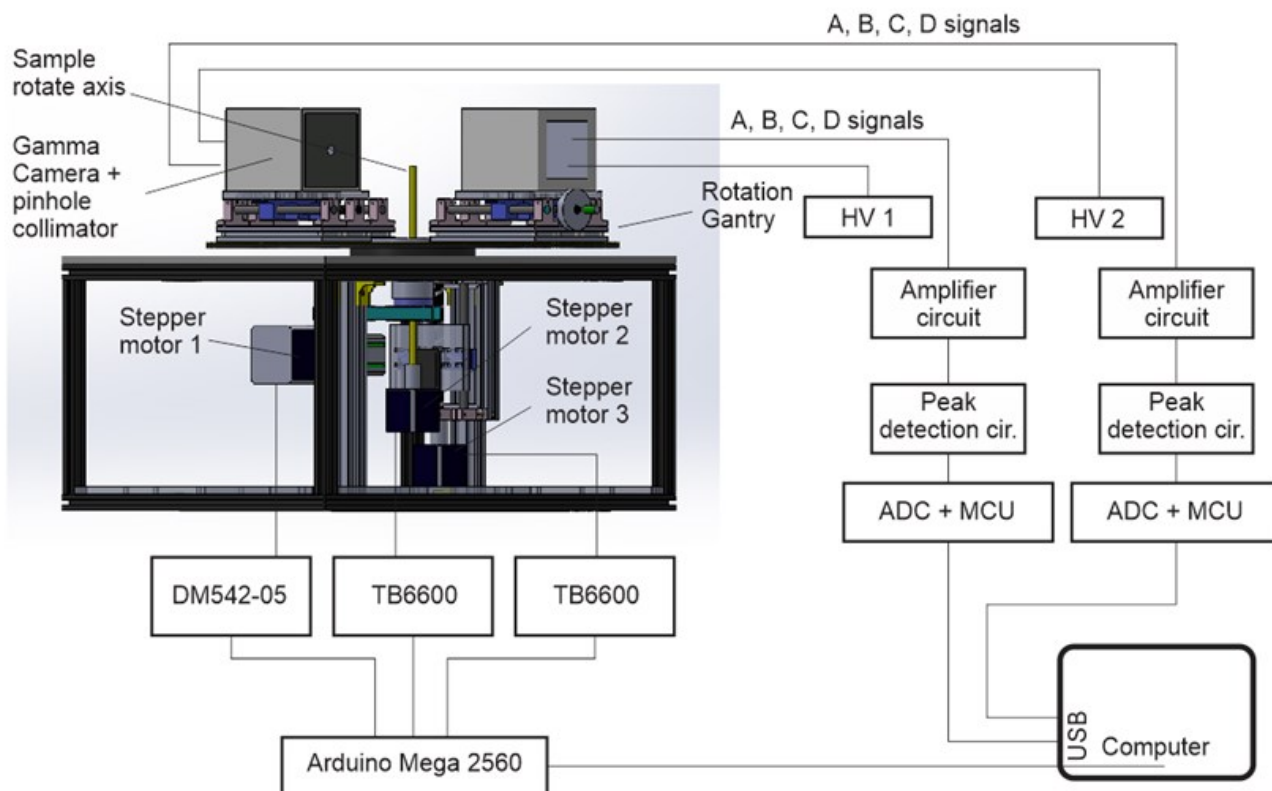
Đề tài "Nghiên cứu chế tạo thiết bị mẫu mini-SPECT ứng dụng trên mẫu chuột phục vụ nghiên cứu y khoa" đã được thực hiện tại CANTI với mục tiêu thiết kế và sản xuất

một thiết bị mini SPECT ứng dụng được trên mẫu chuột, làm cơ sở cho việc phát triển và hoàn thiện một thiết bị SPECT có thể phục vụ nghiên cứu tiền lâm sàng tại Việt Nam. Các nội dung chính đã được thực hiện bao gồm: nghiên cứu thiết kế thiết bị; chế tạo các camera gamma và chuẩn trực lỗ kim; xây dựng phần mềm tái tạo hình ảnh miniSPECT chuẩn trực lỗ kim; và thử nghiệm thiết bị để khảo sát các thông số kỹ thuật.

## II. NỘI DUNG

### II.1. Đối tượng và phương pháp

Hình 1 mô tả thiết kế tổng thể của thiết bị mẫu miniSPECT. Thiết bị được thiết kế với các thành phần chính: 2 khối đầu dò và các mạch điện tử có liên quan; 2 khối chuẩn trực lỗ kim; hệ thống vận hành và điều khiển chuyển động; phần mềm thu nhận số liệu; phần mềm dựng ảnh miniSPECT. Hình 2 mô tả cấu trúc của chuẩn trực lỗ kim với phần lỗ kim bằng vàng có đường kính lỗ kim 0.75mm, sâu 2mm, góc mở 530. Khối chuẩn trực được bọc thêm 2mm chì lá bên ngoài để tăng khả năng che chắn phóng xạ.



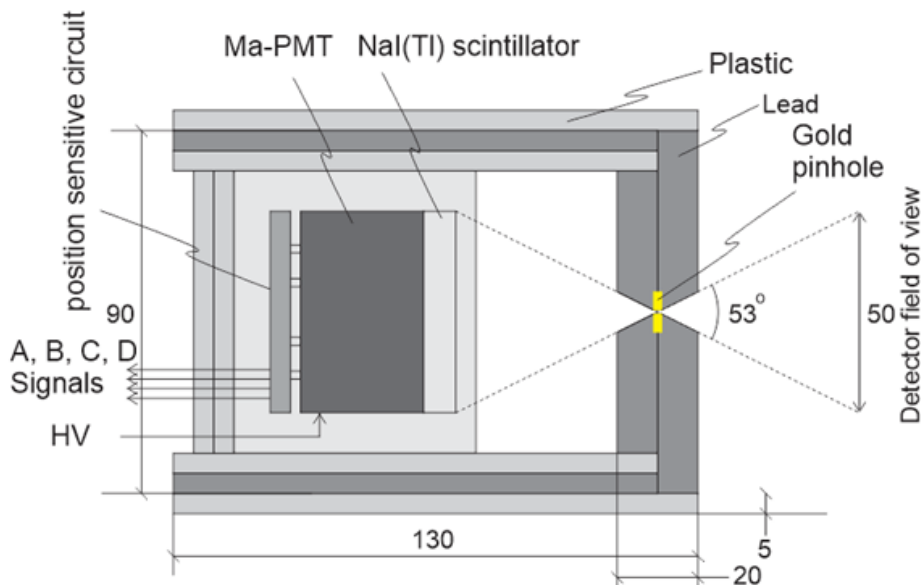
Hình 1. Thiết kế tổng thể thiết bị mẫu miniSPECT

Khối đầu dò và mạch xử lý tín hiệu gồm 2 gamma camera đặt đối diện nhau. Thiết kế này cho phép giảm 50% thời gian đo đạc so với thiết bị có 1 gamma camera. Gamma camera có cấu tạo với 1 ống nhân quang điện đa anode (H12700 của hãng Hamamatsu Photonics) gắn với một tinh thể NaI(Tl) nguyên khối có kích thước 50mm x 50mm x 8mm. Ống nhân quang điện có tổng cộng 64 anode sắp xếp thành 8 cột và 8 hàng với diện tích hiệu dụng 48.5mm x 48.5mm. Mạch xử lý tín hiệu thu nhận và xử lý tín hiệu điện từ 64 lối ra của ống nhân quang điện. 64 lối ra này được kết nối thành một mạng điện trở được gọi là mạch nhạy vị trí có 4 lối ra A, B, C, and D. Biên độ tín hiệu tại các lối ra này phụ thuộc vào

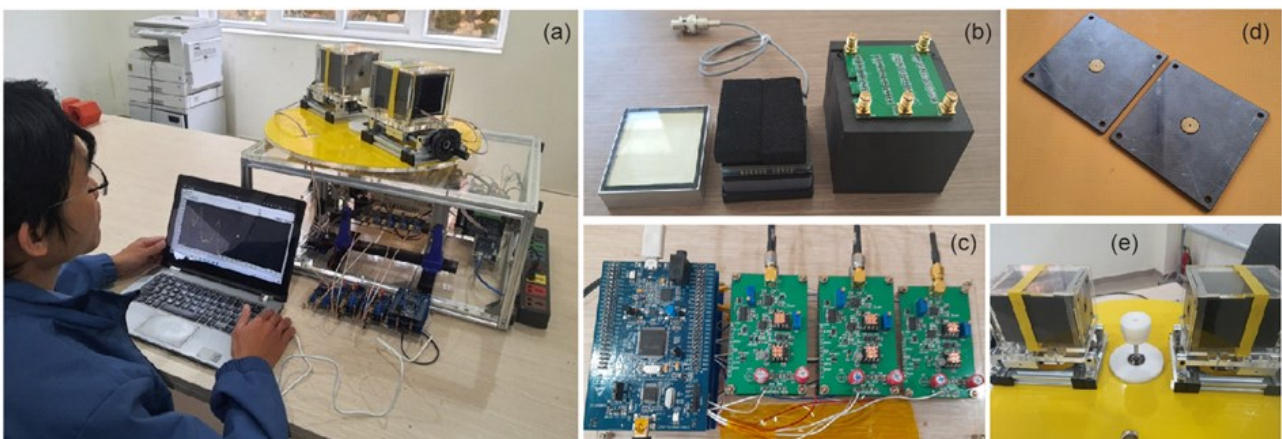
vị trí tia gamma tương tác trên bề mặt tinh thể NaI (Tl), do đó các tín hiệu này được sử dụng để xác định tọa độ tương tác theo công thức của Anger (1). Các tín hiệu này được gọi là tín hiệu nhạy vị trí. Tổng độ lớn của các tín hiệu A, B, C, D là năng lượng tổng của tia gamma bị hấp thụ hoàn toàn bởi hiệu ứng quang điện trong tinh thể NaI (Tl).

$$X = \frac{A+C}{A+B+C+D}, Y = \frac{C+D}{A+B+C+D} \quad (1)$$

Thiết bị có thể vận hành theo 2 chế độ quét tự động: mẫu xoay hoặc đầu dò xoay. Trường nhìn (FOV) của đầu dò có thể thay đổi từ bằng cách thay đổi khoảng cách từ mẫu đến lỗ kim, từ đó độ phóng đại hình ảnh có thể thay đổi tương ứng từ 1 – 1,6 lần.



Hình 2. Cấu trúc của khối chuẩn trực lỗ kim và gamma camera

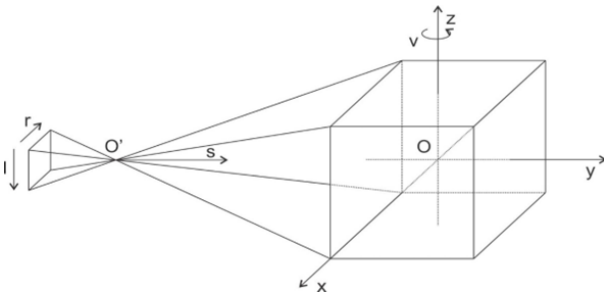


Hình 3. (a) Thiết bị mẫu mini SPECT, (b) Tinh thể NaI(Tl), ống nhân quang điện 64 anode và mạch nhạy vị trí, (c) Mạch bắt đỉnh và mạch điều khiển, (d) lỗ kim bằng vàng

Cốt lõi của phần mềm dựng ảnh miniSPECT là việc xây dựng mô hình hình học SPECT lỗ kim với các thông số tương ứng với các thông số hình học thiết lập trên thiết bị. Hình ảnh SPECT 3D từ đó được tái tạo từ bộ số liệu đo đạc dựa trên hình học đã được xây dựng và thuật toán tái tạo đại số đồng thời (Simultaneous Algebraic Reconstruction Technique - SART) được mô tả tóm tắt qua mỗi liên hệ (2) như sau.

$$f_j^{(k+1)} = f_j^{(k)} + \lambda \frac{1}{\sum_{i \in I_{\theta}} w_{ij}} \cdot \sum \frac{p_i - \sum_{i=1}^N w_{ii} f_i^{(k)}}{\sum_{i=1}^N w_{ii}} \cdot w_{ij} \quad (2)$$

Với:  $f_j^{(k+1)}$  là giá trị tính,  $p_j$  là giá trị đo đạc,  $w_{ij}$  là trọng số đóng góp của tia chiếu và pixel đang được tính toán,  $\lambda$  là hệ số hồi phục.



Hình 4. Hình học lỗ kim 3D

Xét hệ tọa độ Oxyz (mẫu) và O'rls (đầu dò), với k là khoảng cách từ bề mặt đầu dò đến điểm O' (tâm lỗ kim), tại  $v = 0$ , ta có quan hệ:

$$\begin{cases} x_0 = s/k * r \\ y_0 = F + s \\ z_0 = s/k * l \end{cases} \quad (3)$$

Công thức xoay trục trong không gian 3D được mô tả như sau:

$$Rz(\gamma)Ry(\beta)Rx(\alpha) = \begin{bmatrix} \cos(\beta)\cos(\gamma) & \cos(\gamma)\sin(\alpha)\sin(\beta) - \cos(\alpha)\sin(\gamma) & \cos(\alpha)\cos(\gamma)\sin(\beta) + \sin(\alpha)\sin(\gamma) \\ \cos(\beta)\sin(\gamma) & \cos(\alpha)\cos(\gamma) + \sin(\alpha)\sin(\beta)\sin(\gamma) & -\cos(\gamma)\sin(\alpha) + \cos(\alpha)\sin(\beta)\sin(\gamma) \\ -\sin(\beta) & \cos(\beta)\sin(\alpha) & \cos(\alpha)\cos(\beta) \end{bmatrix} \quad (4)$$

Do mẫu được xoay quanh trục z, do đó (4) có thể viết lại như sau:

$$Rz(\gamma) = \begin{bmatrix} \cos(\gamma) & -\sin(\gamma) & 0 \\ \sin(\gamma) & \cos(\gamma) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (5)$$

Kết hợp (3), (4) và (5), ta có:

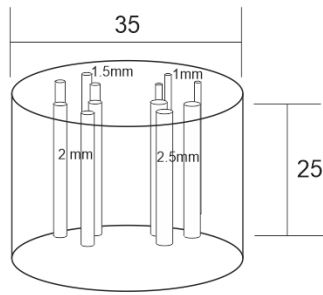
$$\begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_0 \\ y_0 \\ z_0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos(\gamma) & -\sin(\gamma) & 0 \\ \sin(\gamma) & \cos(\gamma) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (6)$$

Phương trình (6) là liên hệ giữa vị trí pixel (x, y, z) trong Oxyz và O'rls.

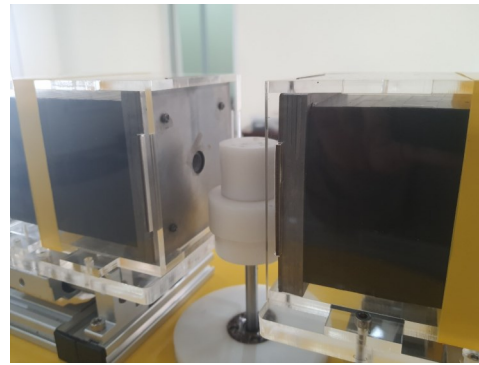
Các thử nghiệm đã được tiến hành để đánh giá các thông số của thiết bị. Thử nghiệm đầu tiên được thực hiện để xác định diện tích hiệu dụng của bề mặt đầu dò. Một lớp mỏng dung dịch Tc-99m có hoạt độ thấp được chứa trong một khay vuông có diện tích 50 x 50 mm. Bề mặt đầu dò được bố trí cách lớp dung dịch phóng xạ 200 mm. Các phép đo được thực hiện trong 10 phút để lấy hình ảnh của lớp dung dịch phóng xạ. Thử nghiệm thứ hai xác định độ nhạy của đầu dò. Thử nghiệm này sử dụng một hình trụ rỗng có chiều cao 4mm và đường kính 4mm chứa đầy dung dịch phóng xạ Tc-99m. Mẫu phóng xạ này được đặt ở khoảng cách 30mm và 50mm từ tâm của lỗ kim. Thời gian đo đạc của từng phép đo là 900 giây với dung dịch Tc-99m có hoạt độ 31μCi. Hoạt độ này được xác định chính xác bằng máy chuẩn hoạt độ phóng xạ.

Độ phân giải không gian hình ảnh SPECT đã được nghiên cứu dựa trên phantom kiểu Derenzo (hình 5a). Mẫu phantom được làm bằng Polyester dạng hình trụ có đường kính 35mm và chiều cao 25mm. Mẫu phantom được khoan các lỗ đường kính 1mm, 1.5mm, 2mm và 2.5mm với độ sâu 20mm, chứa tổng cộng khoảng 2mCi dung dịch Tc-99m. Tâm quay của mẫu phantom được đặt cách lỗ kim 50mm. Thời gian thu thập dữ liệu SPECT cho mỗi góc quay là 120 giây. Có tổng cộng 64 góc quay với mỗi góc quay cách nhau 5.625 độ. Hình ảnh SPECT 3D sau đó được tái tạo bằng thuật toán SART với 30 vòng lặp.

Tính năng chụp cắt lớp được thử nghiệm thêm trên một mẫu phantom mô phỏng bằng plexiglas như mô tả trong hình 6a. Phantom này mô phỏng bên trong phần bụng của một con chuột với 3 cơ quan chính: gan, tim và thận. Các khối mô phỏng được tạo hình bằng cách khoan và mài, được nhồi bông gòn và thấm ứ đọng dung dịch phóng xạ Tc-99m. Kích thước khối gan mô phỏng khoảng 12 x 4 x 9mm, phần mô phỏng tim và thận có kích thước 4 x 4mm. Khoảng cách từ bề mặt đầu dò đến lỗ kim



(a)



(b)

Hình 5: (a) Mẫu phantom kiểu Derenzo dùng để xác định độ phân giải không gian. (b) Mẫu phantom Derenzo đang được chụp trên thiết bị mini-SPECT

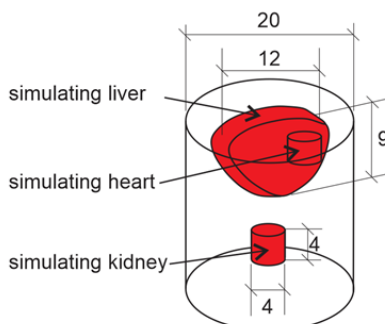
là 50mm, khoảng cách từ trục quay của phantom đến lỗ kim là 30mm để có tỷ lệ phóng đại hình ảnh là 1.66:1. Hình 5b là hình ảnh của phantom đang được quét bằng thiết bị mini-SPECT. Thời gian đo cho mỗi hình chiếu SPECT là 180 giây. Tổng thời gian thu thập dữ liệu để đo 64 hình chiếu với 2 đầu dò là khoảng 6000 giây (~1.7 giờ). Hình ảnh SPECT 3D sau đó được tái tạo bằng thuật toán SART với 30 vòng lặp.

## II.2. Kết quả và thảo luận

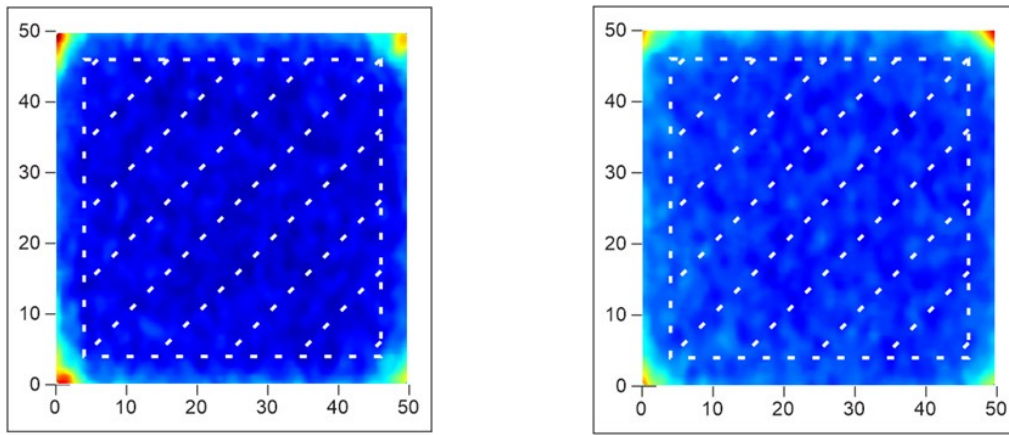
Hình 7a và 7b là hình ảnh của lớp dung dịch phóng xạ Tc-99m đo đặc tại thực nghiệm thứ nhất. Các hình ảnh cho thấy 4 góc của hình ảnh có giá trị cao hơn ở các phần còn lại của ảnh. Điều này được lý giải là do hiệu ứng phản xạ ánh sáng mạnh ở bề mặt bên trong 4 góc lớp bảo vệ tinh thể NaI

(TI). Dựa vào các hình ảnh thu được, diện tích hiệu dụng của các đầu dò được xác định vào khoảng 42 x 42 mm (phần gạch chéo trong hình 7a, 7b). Diện tích hiệu dụng này cho phép chụp các mẫu có kích thước tối đa 40mm với độ phóng đại hình ảnh 1: 1.

Độ nhạy của đầu dò được xác định với giá trị cao hơn 0.2cps/ $\mu$ Ci và 0.8cps/ $\mu$ Ci với nguồn Tc-99m ở khoảng cách 200mm và 100mm cách bề mặt đầu dò. Hình 8a thể hiện sinogram thu nhận ở một góc quay trong thử nghiệm xác định độ phân giải không gian hình ảnh SPECT. Hình 8b là hình ảnh SPECT 2D, hình 8c là hình ảnh SPECT 2D đã cắt nhiễu và hình 8d là hình ảnh SPECT 3D được tái tạo bằng thuật toán SART với 30 lần lặp.



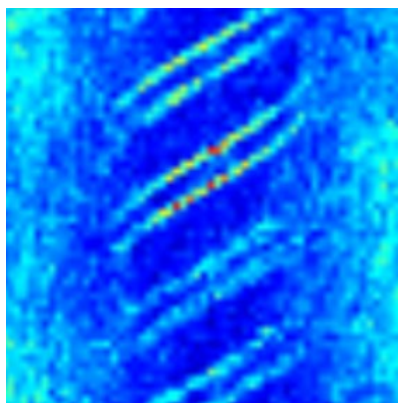
Hình 6: (a) Phantom mô phỏng bên trong phần bụng của 1 con chuột với các cơ quan chính: gan, tim và thận. (b) Phantom đang được quét bằng thiết bị mini-SPECT



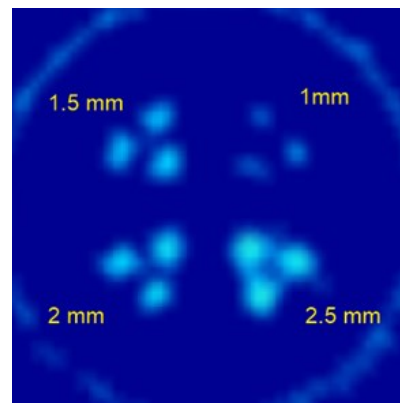
Hình 7: a) Hình ảnh lớp dung dịch Tc-99m mỏng ghi nhận bằng đầu dò 1. b) Hình ảnh lớp dung dịch Tc-99m mỏng ghi nhận bằng đầu dò 2

Hình ảnh SPECT 2D thể hiện tốt phân bố phóng xạ bên trong lỗ khoan. Tuy nhiên hình ảnh SPECT 3D của lỗ có đường kính 1mm không rõ. Hình ảnh 3D của các lỗ lớn hơn có độ đồng nhất về tổng thể, nhưng sự phân biệt 3D giữa các lỗ còn bị nhiễu ảnh hưởng. Hình ảnh SPECT 3D sau đó đã

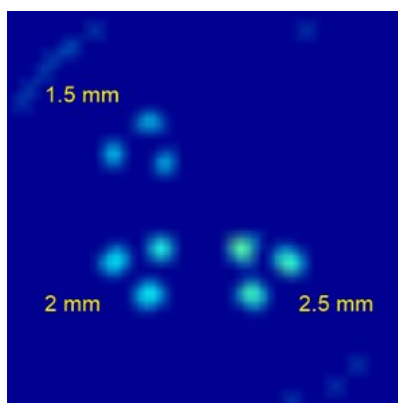
được cắt nhiều cho kết quả tốt hơn về độ tương phản giữa các lỗ có đường kính lớn hơn 1mm. Tuy nhiên, hình ảnh của cột phóng xạ có đường kính 1mm biến mất. Từ đó có thể kết luận rằng hình ảnh SPECT 3D có độ phân giải hình ảnh không gian trong khoảng từ 1 – 1.5 mm.



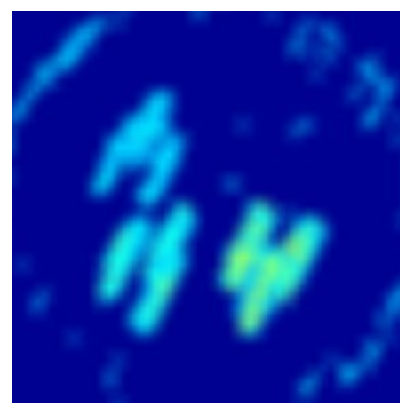
(a)



(b)

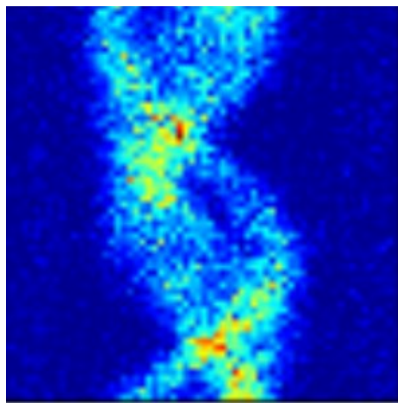


(c)

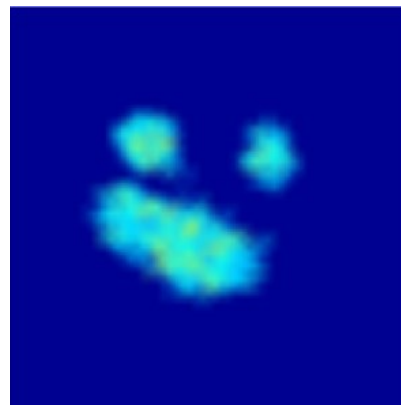


(d)

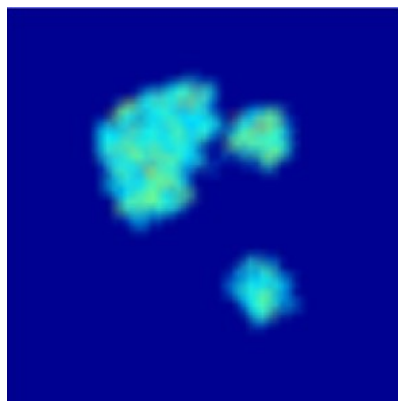
Hình 8: a) Sinogram thu nhận tại một góc xoay. b) Hình ảnh SPECT 2D. c) Hình ảnh SPECT 2D cắt nhiều. d) Hình ảnh SPECT 3D



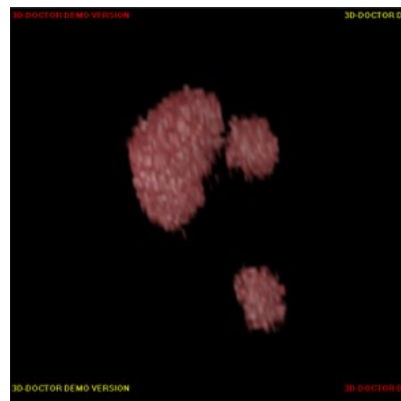
(a)



(b)



(c)



(d)

Hình 9: a) Sinogram thu nhận của 1 góc quay. b, c) Hình ảnh SPECT 3D của mẫu phantom ở 2 góc nhìn khác nhau. d) Hình ảnh SPECT 3D của phantom được hiển thị bằng phần mềm 3D Doctor (bản demo)

Hình 9a hiển thị sinogram SPECT ở một góc quay cho hình ảnh cắt lớp phantom mô phỏng mẫu chuột. Hình 9b và 9c là hình ảnh SPECT 3D ở các góc nhìn khác nhau được tái tạo bằng thuật toán SART với 30 vòng lặp. Hình 9d là hình ảnh SPECT 3D hiển thị bằng phần mềm 3D Doctor (Phiên bản Demo) với dữ liệu 3D được xuất từ phần mềm dựng ảnh của đề tài (imimiSPECT). Các hình ảnh thể hiện rõ ràng phân phối của chất phóng xạ bên trong phantom. Cùng với các đặc điểm được nghiên cứu, thiết bị được xem xét thích hợp để tiến hành thử nghiệm trên các mẫu chuột có diện tích quan tâm lớn như toàn bộ não, tim hoặc gan.

### III. KẾT LUẬN

Các kết quả đạt được đáp ứng các yêu cầu được đề ra của đề tài. Tuy nhiên, các tham số của thiết bị vẫn còn kém hơn so với các nghiên cứu tương tự trên thế giới, bao gồm vấn đề về độ nhạy và độ phân giải không gian. Để sản xuất được một thiết bị SPECT hoàn chỉnh có thể phục vụ hiệu quả cho nghiên cứu y học trên mẫu chuột thực tế, vẫn còn rất nhiều vấn đề cần được nghiên cứu và phát triển thêm, bao gồm cải thiện độ nhạy để giảm thời gian đo, tăng kích thước cảm biến để cải thiện độ phân giải không gian thông qua hệ số phóng đại hình ảnh, nghiên cứu các phương pháp hiệu chỉnh đối với sự suy giảm để cải thiện độ tương phản, và xác định định lượng phân bố của chất phóng xạ trong các mẫu nghiên cứu.

Một trong những kết quả nổi bật của đề tài có thể kể đến là thành công trong việc tự chế tạo gamma camera sử dụng một tinh thể nhấp nháy nguyên khối kết hợp với một Ma-PMT có kích thước nhỏ. Ngoài ứng dụng cho SPECT cho động vật nhỏ, loại gamma camera này còn có nhiều tiềm năng trong lĩnh vực hình ảnh hạt nhân y tế và an toàn phóng xạ. Một kết quả quan trọng khác của dự án là trình độ của nhóm nghiên cứu tại CANTI được nâng cao, bổ sung một phần quan trọng vào năng lực khoa học và công nghệ của CANTI trong lĩnh vực thiết kế và sản xuất thiết bị hình ảnh chẩn đoán trong lĩnh vực công nghiệp và y học hạt nhân.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Ishizu K et al. (1995), *Ultra-high-resolution SPECT system using four pinhole collimators for small animal studies*. *J Nucl Med.*; 36:2282-7.
- [2] Jaszczak RJ et al. (1994), *Pinhole collimation for ultra-high-resolution, small field of view SPECT*. *Phys Med Biol.*; 425-37
- [3] MxElroy DP et al (2001), *Evaluation of A-SPECT: a desktop pinhole SPECT system for small animal imaging*. *Nuclear Science Symposium Conference Record, IEEE, vol. 3, pp. 1835 – 1839.*
- [4] Weber DA et al (1994), *Pinhole SPECT: an approach to in vivo high-resolution SPECT imaging in small laboratory animals*. *J Nucl Med*; 35: 342-8
- [5] Beekman FJ (2004), *Design and simulation of a high-resolution stationary SPECT system for small animals*. *Phys Med Biol*; 49: 4579-92
- [6] Wilson DW et al. (2001), *A new design for a SPECT small-animal imager*. *Nuclear Science Symposium Conference Record, IEEE, vol. 3, pp 1826 – 1829.*
- [7] Key JH et al. (2005), *A Compact SPECT/CT for Small Animal Imaging*. *Nuclear Science Symposium Conference Record, IEEE, vol. 4, pp 2191 – 2194.*
- [8] F. Sanchez et al (2013), *A small animal PET/SPECT/CT imaging system*, *Med. Phys.* 40 (5).

# ĐÁNH GIÁ PHÂN BỐ LIỀU CỦA KHỐI U CÓ DẠNG CHỮ C TRONG XẠ TRỊ BẰNG CHÙM PROTON SO VỚI XẠ TRỊ BẰNG CHÙM PHOTON

Nguyễn Thị Cẩm Thu<sup>1,2</sup>, Lê Thanh Xuân<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Bệnh viện FV

Nghiên cứu nhằm mục đích cho thấy rõ ưu điểm của xạ trị bằng chùm proton so với xạ trị bằng chùm photon trong trường hợp khối u có dạng phức tạp, nằm liền kề hoặc bao quanh cơ quan lành nguy cấp. Nghiên cứu đánh giá phân bố liều trên các lát cắt CT (Computed Tomography) và các đại lượng về liều lượng của phantom có dạng chữ C, được khuyến cáo trong TG-119 [1] khi kiểm tra khả năng lập kế hoạch xạ trị bằng kỹ thuật IMRT. Phantom được lập kế hoạch bằng kỹ thuật IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) và kỹ thuật IMPT (Intensity Modulated Proton Therapy). Các kế hoạch phải thỏa mãn mục tiêu liều lượng khó hoặc mục tiêu liều lượng dễ được đưa ra trong TG-119. Hệ thống lập kế hoạch được sử dụng trong nghiên cứu là matRad. Kết quả nghiên cứu đã chỉ ra với cùng cách lựa chọn số lượng trường chiếu và hướng chiếu, và các thông số tối ưu tương tự nhau ở cả hai kỹ thuật IMRT và IMPT, kế hoạch IMRT chỉ đạt được mục tiêu liều lượng dễ, trong khi đó kế hoạch IMPT đạt được mục tiêu liều lượng khó. Với cùng độ bao phủ liều của khối u, liều vào 5% thể tích của cấu trúc tránh liều giảm gần 4 lần trong kỹ thuật IMPT, so với kỹ thuật IMRT.

## GIỚI THIỆU

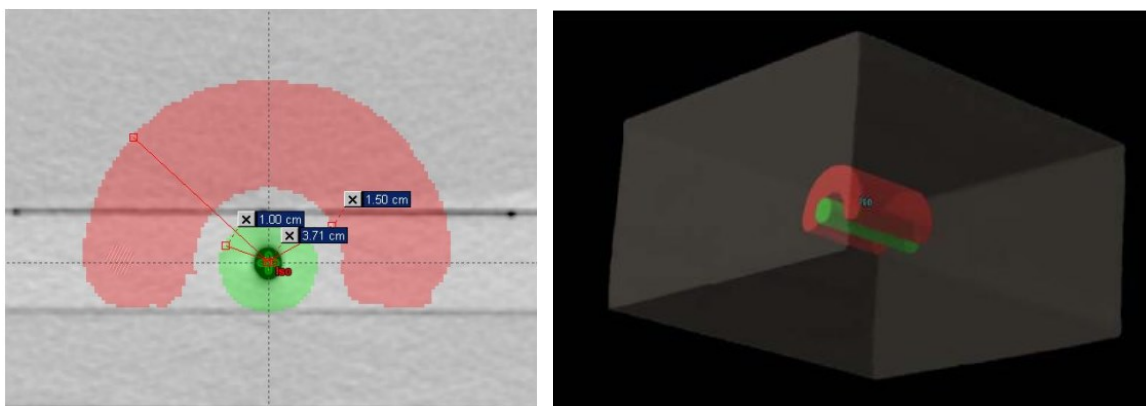
Phân bố liều của chùm proton có ưu điểm vượt trội so với phân bố liều của chùm photon vì chùm proton có thể tập trung năng lượng cực đại tại chỉ vài milimet khi đi vào môi trường vật chất. Nghiên cứu này nhằm mục đích chỉ ra ưu điểm của phương pháp xạ trị bằng chùm proton so với phương pháp xạ trị bằng chùm photon, đang được sử dụng phổ biến trên Thế giới cũng như ở Việt Nam. Phantom dạng hình hộp chữ nhật có khối u giả định có dạng hình chữ C, được khuyến cáo trong TG 119, được sử dụng để lập kế hoạch xạ trị bằng chùm proton và chùm photon. Phân bố liều trên khối u và cấu trúc tránh liều được đánh giá nhằm làm rõ ưu điểm của phân bố liều trong xạ trị bằng chùm proton so với xạ trị bằng chùm photon. Kết quả

của nghiên cứu góp phần giúp cho các kỹ sư lập kế hoạch, cũng như những nhà nghiên cứu trong lĩnh vực xạ trị thấy rõ hơn lợi ích của chùm proton đối với khối u có hình dạng phức tạp, nằm liền kề cơ quan lành nguy cấp.

## PHƯƠNG PHÁP VÀ VẬT LIỆU NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Phantom được khảo sát là phantom có dạng hình hộp chữ nhật, có khối u giả định có dạng chữ C bao quanh một cấu trúc được giả định là cơ quan lành nguy cấp được sử dụng trong nghiên cứu này (hình 1). Để đơn giản, trong nghiên cứu này, cấu trúc giả định cần tránh liều được gọi tên là cơ quan lành nguy cấp. Cơ quan lành nguy cấp là một khối hình trụ có bán kính 1 cm.



Hình 1. Phantom có khối u có dạng chữ C và cấu trúc tránh liều tại tâm: mặt phẳng cắt ngang (hình bên phải), và dạng cấu trúc 3 chiều (hình bên trái) [1]

Khoảng cách giữa cơ quan lành nguy cấp và thể tích lập kế hoạch PTV (Planning Target Volume) là 0,5 cm. Cung bên trong của PTV có bán kính 1,5 cm và cung bên ngoài của PTV có bán kính 3,7 cm. PTV dài 8 cm và cơ quan lành bên trong dài 10 cm [1].

### Mục tiêu liều lượng

Khối u được lập kế hoạch xạ trị bằng chùm proton, cụ thể là kỹ thuật điều biến cường độ chùm proton IMPT, đồng thời khối u cũng được lập kế hoạch bằng kỹ thuật điều biến cường độ chùm photon IMRT. Nghiên

cứ sử dụng mục tiêu liều lượng theo hướng dẫn của TG 119 trong cả hai kỹ thuật lập kế hoạch xạ trị IMPT và IMRT. Trong hướng dẫn của TG 119 thì có hai mục tiêu liều lượng đối với trường hợp khối u có dạng chữ C được trình bày trong bảng 1 và bảng 2. Hai mục tiêu này chỉ khác nhau về mục tiêu liều lượng vào cơ quan lành. Đối với mục tiêu liều lượng dễ thì yêu cầu của kế hoạch xạ trị là 5% thể tích của cơ quan lành nguy cấp nhận liều không quá 2500 cGy. Đối với mục tiêu liều lượng khó thì 5% thể tích của cơ quan lành nguy cấp nhận liều không quá 1000 cGy.

Bảng 1. Mục tiêu liều lượng dễ [1]

Cấu trúc		
Khối u dạng chữ C	95% thể tích của khối u nhận liều tối thiểu là 5000 cGy	10% thể tích nhận liều không vượt quá 5500 cGy
Cơ quan lành nguy cấp	5% thể tích nhận liều không quá 2500 cGy	

Bảng 2. Mục tiêu liều lượng khó [1]

Cấu trúc		
Khối u dạng chữ C	95% thể tích của khối u nhận liều tối thiểu là 5000 cGy	10% thể tích nhận liều không vượt quá 5500 cGy
Cơ quan lành nguy cấp	5% thể tích nhận liều không quá 1000 cGy	

## Lập kế hoạch xạ trị

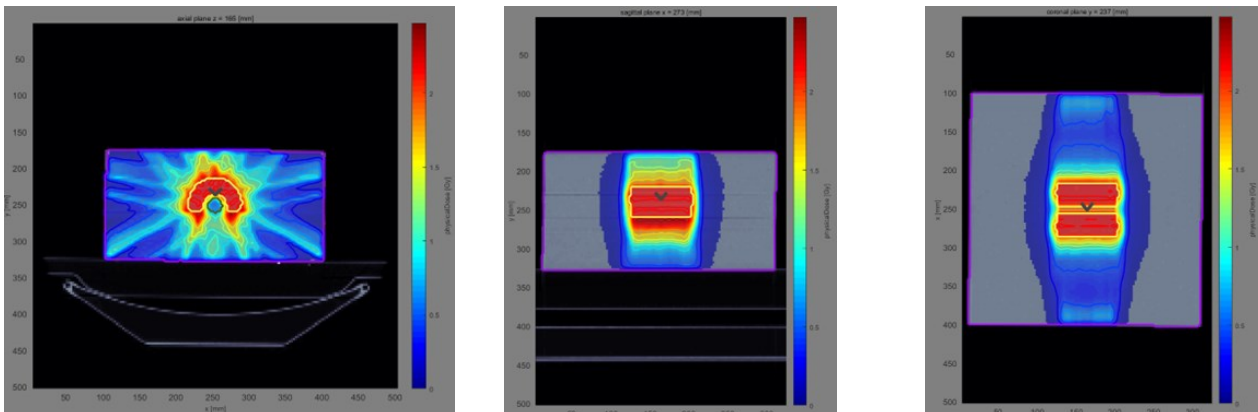
Đối với kế hoạch IMRT, nghiên cứu này sử dụng thiết kế 9 trường chiếu photon cách đều nhau 400 và bắt đầu từ vị trí của cần quay thân máy ở 0 độ. Năng lượng chùm photon là 6 MV [1]. Đối với kế hoạch IMPT, nghiên cứu giữ nguyên thiết kế 9 trường chiếu như đối với chùm photon. Năng lượng của chùm proton nằm trong khoảng 70–236,1 MeV để bao phủ được khối u [2].

Hệ thống lập kế hoạch xạ trị được sử dụng là matRad [2, 3], do nhóm nghiên cứu tại Trung tâm nghiên cứu Ung thư của Đức phát triển. Thuật toán tính liều của chùm photon là thuật toán chùm tia bút chì, có tính đến sự hiệu chỉnh do sự không đồng nhất của mô [4]. Thuật toán tính liều của

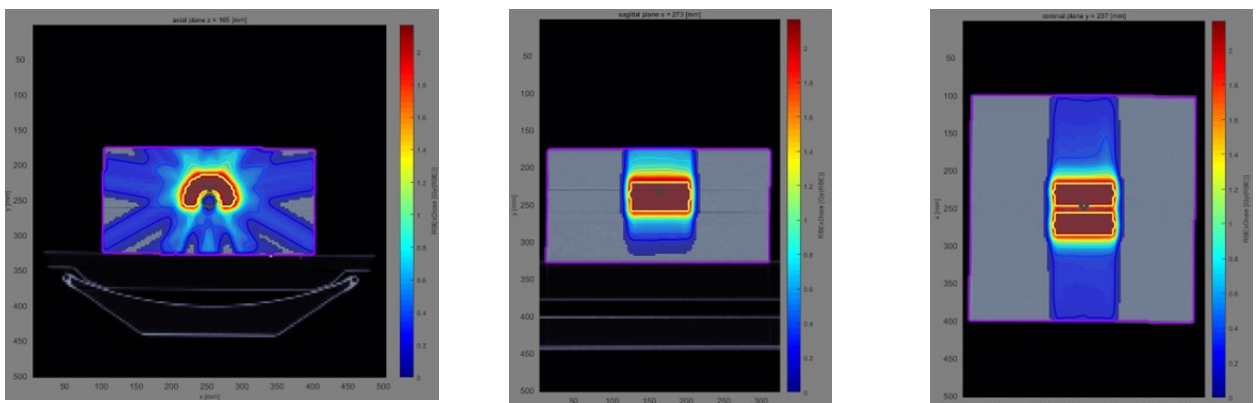
chùm proton là thuật toán chùm proton bút chì, và có tính đến sự hiệu chỉnh do sự không đồng nhất của mô [5]. Phương pháp tính liều chùm photon và proton giống nhau ở cách tiếp cận khi phân chia chùm tia lớn thành nhiều chùm tia nhỏ, tuy nhiên khi tính liều cho từng chùm tia nhỏ thì khác nhau, phụ thuộc vào đặc điểm tiêu hao năng lượng của mỗi loại chùm tia. matRad dựa vào tối ưu hóa điểm bên trong IPOPT [6].

## Đánh giá kế hoạch

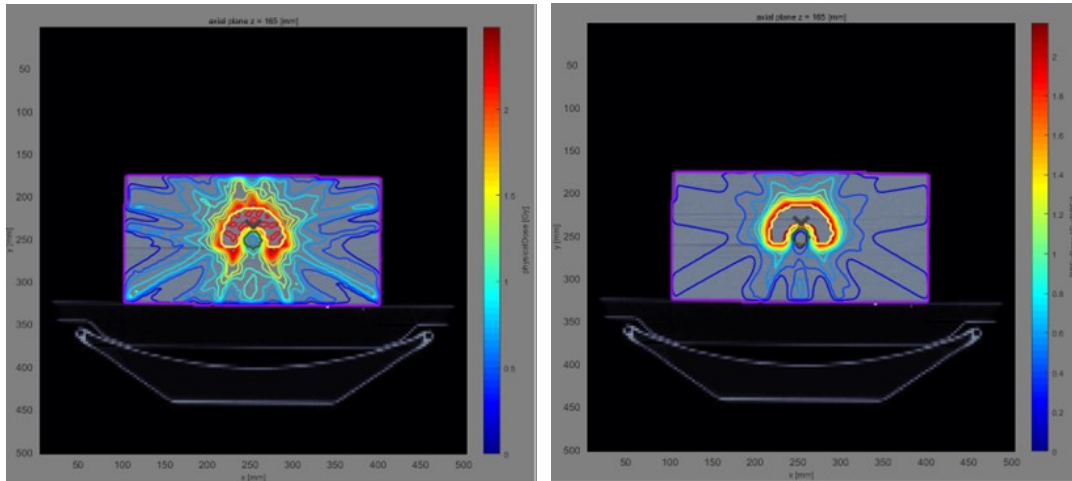
Cả hai kế hoạch xạ trị IMRT và IMPT đều được đánh giá dựa trên các mục tiêu liều lượng đối với khối u và cơ quan lành được đưa ra ở bảng 1 và bảng 2 ở trên. Ngoài ra, các đại lượng liều lượng khác như liều cực đại, liều cực tiểu và liều trung bình cũng được đánh giá cho cả hai loại cấu trúc này.



Hình 2. Phân bố liều tại mặt cắt ngang (hình bên trái), mặt cắt đứng ngang (hình chính giữa) và mặt cắt đứng dọc (hình bên phải) của kỹ thuật IMRT



Hình 3. Phân bố liều tại mặt cắt ngang (hình bên trái), mặt cắt đứng ngang (hình chính giữa) và mặt cắt đứng dọc (hình bên phải) của kỹ thuật IMPT



Hình 1. Phantom có khối u có dạng chữ C và cấu trúc tránh liều tại tâm: mặt phẳng cắt ngang (hình bên phải), và dạng cấu trúc 3 chiều (hình bên trái) [1]

## KẾT QUẢ

### Hình ảnh phân bố liều tại các mặt cắt khác nhau của phantom

Hình 2 và hình 3 thể hiện phân bố liều tại mặt cắt ngang, cắt đứng ngang và cắt đứng dọc của phantom của hai kỹ thuật IMRT và IMPT.

Quan sát phân bố liều trên các lát cắt CT trên cả 3 mặt phẳng cho thấy đối với kỹ thuật IMPT, ít thể tích lành nhận liều thấp. Đường liều giảm nhanh hơn khi đi ra khỏi khối u do đó đường liều cao bao sát khối u hơn.

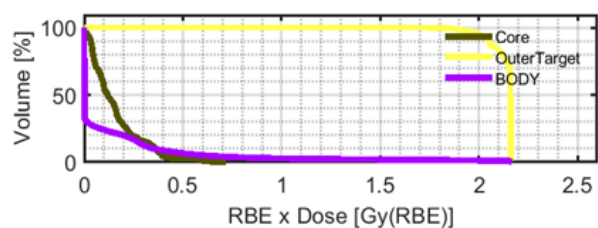
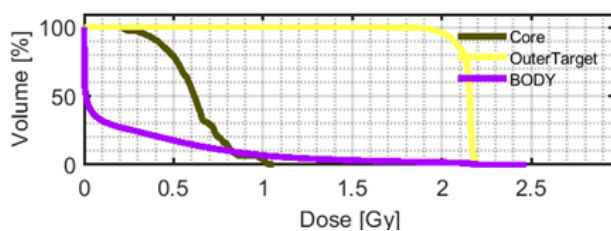
Hình 4 cho thấy phân bố của các đường đồng liều cho thấy kỹ thuật IMPT có khả năng tạo ra phân bố liều đồng nhất tốt hơn

kỹ thuật IMRT.

### Giản đồ liều lượng-thể tích (Dose Volume Histogram, DVH)

Hình 5 thể hiện giản đồ liều lượng-thể tích của 3 cấu trúc của phantom bao gồm khối u, cơ quan lành nguy cấp và phần còn lại của phantom.

Giản đồ liều lượng-thể tích của hai kỹ thuật cho thấy khối u có độ bao phủ liều như nhau đối với cả hai kỹ thuật. Đường DVH của cơ quan lành nguy cấp của kỹ thuật IMPT có dạng lõm, trong khi đó nó có dạng lồi đối với kỹ thuật IMRT, và có liều cực đại thấp hơn so với kỹ thuật IMRT. Đường DVH của cơ quan lành cũng thấp hơn ở phần liều thấp và có liều cực đại thấp hơn so với kỹ thuật IMRT.



Hình 5. Giản đồ liều lượng-thể tích của các cấu trúc của phantom đối với kỹ thuật IMRT (hình bên trái) và đối với kỹ thuật IMPT (hình bên phải). Core là cấu trúc tránh liều. OuterTarget là khối u có dạng chữ C. Body là mô lành còn lại.

### Các đại lượng về liều lượng

Bảng 3 và 4 thể hiện các giá trị liều lượng để đánh giá phân bố liều vào các cấu trúc khác nhau của phantom khi sử dụng kỹ thuật IMRT và IMPT.

Kết quả tối ưu của hai kỹ thuật IMRT và IMPT dựa trên các điều kiện tương đồng về các tham số sử dụng trong thuật toán tối ưu. Bảng 3 cho thấy kỹ thuật IMRT chỉ tạo ra được phân bố liều thỏa mãn mục tiêu liều lượng dễ (bảng 1) do TG 119 đưa ra. 95% thể tích của khối u nhận liều 5043, so với tối thiểu là 5000 cGy và 10% thể tích của khối u nhận liều 5398 cGy, so với liều tối đa là 5500 cGy. 5% thể tích của cơ quan lành nguy cấp nhận liều là 2457 cGy, so với liều tối đa là 2500 cGy.

Trong khi đó kỹ thuật IMPT tạo ra được phân bố liều thỏa mãn mục tiêu liều lượng khó (bảng 2) do TG 119 đưa ra. Liều 95% thể tích nhận là 5003 cGy, so với tối thiểu là 5000 cGy và liều 10% thể tích nhận là 5404 cGy so với mục tiêu tối đa là 5500 cGy. Liều vào 5% thể tích cơ quan lành nguy cấp là 984 cGy, so với mục tiêu là

1000 cGy. Liều vào 5% cơ quan lành nguy cấp giảm gần 4 lần so với kỹ thuật IMRT.

Liều cực đại của cơ quan lành nguy cấp là 2653 cGy và 1799 cGy tương ứng với kỹ thuật IMRT và IMPT. Liều trung bình vào cơ quan này đối với kỹ thuật IMRT là 1553 cGy, so với 395 cGy của kỹ thuật IMPT.

Liều trung bình và liều cực đại của phần mô lành còn lại là 577 và 6189 cGy trong kỹ thuật IMRT, so với 316 và 5418 cGy trong kỹ thuật IMPT. Liều trung bình giảm khoảng 1,8 lần.

### THẢO LUẬN

Trong nghiên cứu này, số lượng trường chiếu và hướng chiếu là giống nhau giữa hai kỹ thuật IMRT và IMPT.

Trong xạ trị bằng chùm proton, ít cơ quan lành nhận liều thấp vì chùm proton có quãng chạy xác định. Sau quãng chạy liều giảm nhanh về 0, trong khi đó chùm photon tiếp tục đi xuyên qua phantom và để lại năng lượng trên đường đi của nó.

*Bảng 3. Giá trị của các đại lượng về liều lượng của các cấu trúc khác nhau của phantom trong kỹ thuật IMRT*

Cấu trúc	Liều	D95% (cGy)	D10% (cGy)	D5% (cGy)	Dmax (cGy)	D98% (cGy)	Dmean (cGy)
Khối u chữ C		5043	5398	-	5558	4871	5343
Cơ quan lành nguy cấp				2457	2653	-	1553
Mô lành còn lại					6189		577

*Bảng 4. Giá trị của các đại lượng về liều lượng của các cấu trúc khác nhau của phantom trong kỹ thuật IMPT*

Cấu trúc	Liều	D95% (cGy)	D10% (cGy)	D5% (cGy)	Dmax (cGy)	D98% (cGy)	Dmean (cGy)
Khối u chữ C		5003	5404	-	5418	4794	5331
Cơ quan lành nguy cấp				984	1799	-	395
Mô lành còn lại					5418		316

Việc tích lũy năng lượng cực đại chỉ vài milimet ở gần cuối quãng chạy làm cho quá trình tối ưu hóa liều lượng bằng chùm proton dễ đạt hơn. Đặc điểm này cung cấp thêm một thông số được lựa chọn trong quá trình tối ưu kế hoạch xạ trị bằng chùm photon. Để cung cấp liều lượng tại một vị trí trong khối u, có thể lựa chọn năng lượng phù hợp sao cho đỉnh Bragg đạt tại điểm đó. Trong khi đó với mỗi mức năng lượng của chùm photon thì năng lượng tiêu hao sau đỉnh cực đại có dạng xấp xỉ hàm mũ giảm. Điều này lý giải vì sao kỹ thuật IMRT thì lập được kế hoạch đạt mục tiêu liều lượng dễ, còn kế hoạch IMPT thì đạt được mục tiêu liều lượng khó.

Kết quả lập kế hoạch IMRT đạt được trong nghiên cứu này tương tự như kết quả lập kế hoạch IMRT trong báo cáo của TG-119 về kiểm tra chấp nhận kỹ thuật IMRT tại nhiều trung tâm xạ trị trên Thế giới [7].

Các kết quả nghiên cứu cho thấy kỹ thuật IMPT phù hợp với khối u có hình dạng phức tạp, nằm liền kề hoặc bao quanh cơ quan quý. Các cơ quan quý được bảo vệ tốt hơn đối với kỹ thuật IMPT.

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã chỉ ra kỹ thuật IMPT có ưu điểm vượt trội về mặt phân bố liều lượng so với kỹ thuật IMRT trong trường hợp khối u có dạng chữ C và cấu trúc cần tránh liều nằm tại tâm của chữ C. Với gần như một mức liều lượng đạt được trong khối u, thì liều mà 5% thể tích cấu trúc tránh liều nhận trong kỹ thuật IMPT thấp hơn gần 4 lần so với kỹ thuật IMRT.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] TG-119 IMRT Commissioning Tests Instructions for Planning, Measurement, and Analysis. Version 10/21/2009

[2] Cisternas, E., Mairani, A., Ziegenhein, P., Jäkel, O., Bangert, M. (2015).

*matRad - a multi-modality open source 3D treatment planning toolkit. In: Jaffray, D. (eds) World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, June 7-12, 2015, Toronto, Canada. IFMBE Proceedings, vol 51. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-19387-8\\_391](https://doi.org/10.1007/978-3-319-19387-8_391)*

- [3] Wieser HP, Cisternas E, Wahl N, Ulrich S, Stadler A, Mescher H, Müller LR, Klinge T, Gabrys H, Burigo L, Mairani A, Ecker S, Ackermann B, Ellerbrock M, Parodi K, Jäkel O, Bangert M. Development of the open-source dose calculation and optimization toolkit matRad. *Med Phys.* 2017 Jun;44(6):2556-2568. doi: 10.1002/mp.12251. Epub 2017 May 12. PMID: 28370020.
- [4] Bortfeld T, Schlegel W, Rhein B. Decomposition of pencil beam kernels for fast dose calculations in three-dimensional treatment planning. *Med Phys.* 1993;20:311-318.
- [5] Hong L, Goitein M, Bucciolini M, Comiskey R, Gottschalk B, Rosenthal S, Serago C, Urie M. A pencil beam algorithm for proton dose calculations. *Phys Med Biol.* 1996 Aug;41(8):1305-30. doi: 10.1088/0031-9155/41/8/005. PMID: 8858722.
- [6] Wachter A, Biegler LT. On the implementation of an interior-point filter algorithm for large-scale nonlinear programming. *Math Program.* 2006;106:25-57
- [7] Ezzell GA, Burmeister JW, Dogan N, LoSasso TJ, Mechalakos JG, Mihailidis D, Molineu A, Palta JR, Ramsey CR, Salter BJ, Shi J, Xia P, Yue NJ, Xiao Y. IMRT commissioning: multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119. *Med Phys.* 2009 Nov;36(11):5359-73. doi: 10.1118/1.3238104. PMID: 19994544.

# XÂY DỰNG BẢN ĐỒ PHÒNG PHÓNG XẠ TỰ NHIÊN TRÊN ĐỊA BÀN TỈNH BÌNH PHƯỚC

**B. N. Hà<sup>1</sup>, T. T. Dương<sup>1</sup>, B. T. Hưng<sup>2</sup>, V. T. Trang<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Đại Đại học Bách khoa Hà Nội,*

<sup>2</sup>*Viện Năng lượng nguyên tử Việt Nam,*

<sup>3</sup>*Đại học Thương Mại*

*Con người sinh sống trong môi trường có sẵn bức xạ tự nhiên, bức xạ có thể ảnh hưởng tới sức khỏe con người, do đó, việc đánh giá, phân tích phòng phóng xạ tự nhiên và một công việc rất cần thiết, đã được nhiều nhóm nghiên cứu thực hiện. Bài báo này trình bày kết quả khảo sát phòng phóng xạ tự nhiên thông qua việc phân tích và xác định hàm lượng của các nhân phóng xạ tự nhiên có trong 500 mẫu đất thu thập trên địa bàn tỉnh Bình Phước. Từ kết quả phân tích và tính toán thu được: suất liều trung bình tại Bình Phước đại giá trị 54.08 nGy/h, nhỏ hơn so với trung bình của Việt Nam và tương đương với trung bình của thế giới với giá trị lần lượt là 73.56 nGy/h và 51.21 nGy/h. Chỉ số nguy hiểm bức xạ của Bình Phước có giá trị nhỏ hơn nhiều so với 1, điều này thể hiện rằng không có nguy hiểm đáng kể tới sức khỏe của người dân sinh sống trên địa bàn Tỉnh Bình Phước.*

## **GIỚI THIỆU**

Con người chúng ta sinh sống trong môi trường tồn tại phóng xạ, có thể nói phóng xạ là một trong những yếu tố gây nên sự tiến hóa của các loài sinh vật, tuy nhiên phóng xạ cũng có thể gây ra ảnh hưởng không tốt tới sức khỏe của con người. Các nguồn phóng xạ mà con người có thể tiếp xúc được chia thành hai loại: bức xạ tự nhiên và bức xạ nhân tạo. Nguồn bức xạ tự nhiên tồn tại sẵn trong thiên nhiên, phần lớn gây ra bởi chuỗi phân rã của các nguồn đồng vị nguyên thủy như chuỗi phân rã Uran hay Thori. Một phần bức xạ tự nhiên đóng góp từ các tia bức xạ có năng lượng cao đến từ ngoài không gian gọi là bức xạ vũ trụ. Nguồn bức xạ nhân tạo đến từ các hoạt động được tạo ra bởi con người như nhà máy điện hạt nhân, các nguồn đồng vị nhân tạo, thiết bị bức xạ sử dụng tổng công nghiệp và y tế. Kể từ khi phát hiện được bức xạ, sử dụng rộng rãi bức xạ tổng công nghiệp, đặc biệt là sau hoàn loại vụ thử vũ khí hạt nhân và một số vụ tai nạn nhà máy

điện hạt nhân, vấn đề về đánh giá tác động của phóng nền phóng xạ đối với sức khỏe của con người ngày càng được các nhóm nghiên cứu quan tâm[1-5]. Đặc biệt, thế giới chúng ta đã kiến hai vụ tai nạn hạt nhân tương đối nghiêm trọng xảy ra ở Chernobyl, Ukraina và Fukushima, Nhật Bản, hậu quả của hai vụ tai nạn này cũng như các tác động dài hạn tới sức khỏe của con người và môi trường cũng đã được các nhóm nghiên cứu đánh giá [6,7].

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về bức xạ môi trường đã được triển khai ngay từ những năm 60 của thế kỷ 20 khi mà lò TRIGA MARK-II được triển khai tại Đà Lạt. Nhiều đề tài nghiên cứu đã được triển khai trong nước để xây dựng bản đồ phòng phóng xạ, đánh giá ảnh hưởng của phóng xạ tự nhiên đến sức khỏe con người [8-11], kết quả của các đề tài này đã đưa ra được bản đồ phòng phóng xạ sơ bộ của cả nước, tuy nhiên các đề tài này chưa đưa ra được cái nhìn chi tiết về phóng nền bức xạ cho từng địa phương cụ thể. Tại Viện Nam,

hiện nay mới chỉ có một lò hạt nhân nghiên cứu đặt tại Đà Lạt, tuy nhiên, gần biên giới của nước ta có ba nhà máy điện hạt nhân của Trung Quốc đã đi vào hoạt động. Đặc biệt có một số tổ máy chỉ cách Móng Cái, Quảng Ninh tầm 50km, tạo nên nguy cơ tiềm ẩn về khuếch tán đồng vị bức xạ tới Việt Nam khi các nhà máy này xảy ra sự cố.

Nghiên cứu này đã tiến hành khảo sát phong phóng xạ tự nhiên trên toàn bộ tỉnh Bình Phước, từ đó xây dựng nên bản đồ phong phóng xạ tự nhiên cho tỉnh. Bản đồ phong phóng xạ tự nhiên của Bình Phước giúp mang lại cái nhìn chi tiết, cụ thể về điều kiện phóng xạ tự nhiên tại Bình Phước, đánh giá an toàn bức xạ cho người dân sinh sống trên địa bàn tỉnh. Đồng thời kết quả nghiên cứu cũng góp phần hoàn thiện thêm cơ sở dữ liệu về phong phóng xạ tự nhiên trên cả nước, phục vụ cho nhiều mục đích nghiên cứu khác.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### Đối tượng

Bình Phước là tỉnh miền núi thuộc vùng Đông Nam bộ, tổng diện tích tự nhiên 687.734,72 ha, chiếm khoảng 2% diện tích cả nước, 30% diện tích vùng Đông Nam bộ, dân số là 937.962,0 người, gần bằng 1% dân số toàn quốc, mật độ khoảng 136 người/km<sup>2</sup>. Đặc biệt, có đường biên giới tiếp giáp với Campuchia dài khoảng 240 km, có tọa độ địa lý: từ 106°24' đến 107°25' kinh độ Đông và từ 11°7' đến 12°19' vĩ độ Bắc [12, 13]. Bình Phước có 11 huyện, thị xã, thành phố, gồm: Đồng Xoài, Phước Long, Bình Long, Chơn Thành, Đồng Phú, Bù Đăng, Bù Đốp, Bù Gia Mập, Lộc Ninh, Hớn Quản, Phú Riềng. Bình Phước có địa hình tương đối cao, là nơi bắt nguồn của nhiều sông, suối, có mạng lưới sông suối khá dày đặc 0,7 - 0,8 km/km<sup>2</sup>, lớn nhất là sông Bé, sông Đồng Nai và sông Sài Gòn, các sông suối ở Bình Phước đều thuộc hệ thống sông Đồng

Nai do vậy chế độ thủy văn của Bình Phước ảnh hưởng trực tiếp đến khu vực miền Đông Nam Bộ. Đặc điểm khí hậu, thổ nhưỡng phù hợp với trồng cây công nghiệp có giá trị kinh tế cao như cao su, điều, cà phê, hồ tiêu... đã tạo nên tiềm năng to lớn trong phát triển kinh tế của Bình Phước. Về mặt địa chất, tỉnh Bình Phước có 7 nhóm đất chính với 13 loại đất. Theo phân loại, đất chất lượng cao trở lên có 420.213 ha, chiếm 61,17% tổng diện tích đất tự nhiên, đất có chất lượng trung bình là 252.066 ha, chiếm 36,78% diện tích đất tự nhiên và đất có chất lượng kém, hoặc cần đầu tư chỉ có 7.884 ha, chiếm 1,15% tổng diện tích đất lâm nghiệp.

### Phương pháp

#### Xạ trình đường bộ

Xạ trình đường bộ là một phương pháp đơn giản để xác định, đánh giá phân bố liều phóng bức xạ bề mặt. Thiết bị được sử dụng trong quá trình xạ trình đường bộ là máy đo liều cầm tay hoặc liều kế gamma hiện trường để đánh giá phóng bức xạ trong vùng khảo sát và thiết bị định vị GPS để ghi lại tọa độ của các điểm được khảo sát. Từ những đặc điểm về điều kiện tự nhiên, địa hình của tỉnh Bình Phước, nhóm nghiên cứu quyết định sẽ tiến hành khảo sát tại 1.000 khu vực phân bố đều trên toàn bộ địa bàn tỉnh Bình Phước, mỗi điểm khảo sát cách nhau 5 km. Trong suốt quá trình đánh giá xạ trình đường bộ, thiết bị đo và thiết bị định vị sẽ được bật nguồn liên tục, tại các điểm khảo sát, suất liều phong phóng xạ sẽ được đo tại vị trí cách mặt đất 1 m. Giá trị suất liều mà thiết bị ghi nhận được chủ yếu gây ra bởi bức xạ phát ra trong diện tích khoảng 40 m xung quanh thiết bị đo. Tại mỗi vị trí khảo sát, quá trình đo suất liều sẽ được lặp lại 10 lần để tính toán kết quả trung bình, giảm thiểu thăng giáng thống kê, đồng thời tọa độ của vị trí đo cũng sẽ được ghi nhận lại. Phương pháp chia lưới xạ trình đường bộ được thực hiện bằng cách lấy gốc tọa độ tại trung tâm thành Phố

Đồng Xoài, từ đó tỏa đi các hướng với trục chính là đường QL14 và DT741. Khoảng cách trung bình của mỗi điểm đo là 5 km, tại một số khu vực ít cư dân, rừng núi, khoảng cách có thể xa hơn tùy thuộc địa hình, các khu vực đông dân khoảng cách đo đạc có thể giảm xuống còn 2.5 km cho mỗi điểm khảo sát. Trong trường hợp phát hiện giá trị suất liều bất thường, các vị trí khảo sát sẽ được đo đạc kỹ hơn trong phạm vi 100 m xung quanh điểm bất thường, để xác định nguyên nhân của bất thường hoặc loại bỏ sai sót nếu có.

### Xác định hoạt độ các đồng vị trong đất

Từ khi hình thành trái đất, đã có một lượng nhất định các chất phóng xạ U-238, Th-232, Cs-137, K-40 trong đất đá, lượng phóng xạ này góp phần lớn vào nền phóng xạ môi trường. Mức độ phóng xạ đóng góp từ các đối tượng nước, không khí, thực vật,... chiếm một lượng không đáng kể trong nền phóng xạ tự nhiên. Chính vì vậy, cần xác định hoạt độ phóng xạ U-238, Th-232, Cs-137, K-40, Ra-226 trong đất đá tại khu vực khảo sát. Dựa theo đặc điểm tự nhiên của Bình Phước ta sẽ tiến hành chia lưới cứ cách 10 km lấy một mẫu, như vậy, số mẫu cần lấy là 460. Ngoài ra tại các vùng dị thường có chứa Th, ta cần lấy lưới mẫu dày hơn, như vậy tổng số mẫu cần lấy là 500 mẫu. Mẫu được chọn lấy trên một diện tích bề mặt bằng phẳng mỗi chiều có kích thước tối đa khoảng 2m x 2m. Nếu điều kiện này không phù hợp thì chọn nơi khác gần đó. Khi lấy đất, cần có dụng cụ đào sâu khoảng 20-30cm, nạo sạch cỏ bề mặt, rồi mới lấy đất, sau đó loại bỏ đá gạch, vật liệu xây dựng, rễ cây. Khối lượng mẫu cần lấy khoảng 3 kg tươi. Đựng mẫu trong túi plastic có dán nhãn ghi rõ lý lịch mẫu gồm: địa điểm (thôn, xã, phường) và tọa độ mẫu, số thứ tự mẫu [14]. Số mẫu cần lấy được phân bố theo loại đất như sau: đất bazan 200 mẫu, đất nâu vàng bazan 75 mẫu và xám bạc 75 mẫu, đất nâu vàng phù sa cổ

55 mẫu, đất đỏ vàng 50 mẫu, 40 mẫu còn lại cho đất đô thị và vùng quặng chứa Th.

Sau khi được thu thập, các mẫu sẽ được xử lý và phân tích tại phòng thí nghiệm phân tích. Các bước xử lý bao gồm: sấy khô mẫu tại nhiệt độ 120°C trong khoảng 40 giờ cho khô kiệt nước, nghiền nhỏ các mẫu đã sấy sau đó sàng qua rây lưới có kích thước lỗ 1 mm, mẫu mịn sau khi sàng được cho vào hộp đựng dạng hình học Marinelli và được niêm phong kín trong thời gian 30 ngày để đạt trạng thái cân bằng phóng xạ giữa  $^{226}\text{Ra}$  và các đồng vị con của mình, sau khi hết thời gian niêm phong các mẫu sẽ được phân tích bằng phổ kế gamma phòng thấp để xác định hoạt độ của các đồng vị U-238, Th-232, Cs-137, K-40 có trong đất [14].

Chiếu xạ do phóng xạ tự nhiên trong đất đá chủ yếu là do các đồng vị  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$  và  $^{40}\text{K}$ . Tỷ lệ hàm lượng này trong các loại đất đá khác nhau và khu vực địa lý khác nhau là khác nhau. Để thay thế cho hiệu ứng bức xạ gây ra do hoạt độ phóng xạ riêng của  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$  và  $^{40}\text{K}$  chỉ bằng một đại lượng duy nhất, người ta đưa ra khái niệm “Hoạt độ tương đương radium”, kí hiệu là  $Ra_{eq}$  được tính bằng công thức (1).

$$Ra_{eq} = A_{Ra} + \frac{10}{7} A_{Th} + \frac{10}{130} A_K \quad (1)$$

Trong đó:  $A_{Ra}$ ,  $A_{Th}$  và  $A_K$  là hoạt độ phóng xạ riêng thu được thông qua việc phân tích mẫu đất của các đồng vị  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$  và  $^{40}\text{K}$  tính bằng đơn vị Bq/kg. Liều hấp thụ ở vị trí cách bề mặt đất 1 m gây ra bởi các đồng vị phóng xạ trên được tính theo công thức (2).

$$D_R (nGy/h) = 0.462A_{Ra} + 0.612A_{Th} + 0.0417A_K \quad (2)$$

Chỉ số nguy hiểm phóng xạ gây ra bởi các đồng vị tự nhiên được tính bằng công thức (3).

$$H_{ex} = \frac{A_{Ra}}{370} + \frac{A_{Th}}{259} + \frac{A_K}{4810} \quad (3)$$

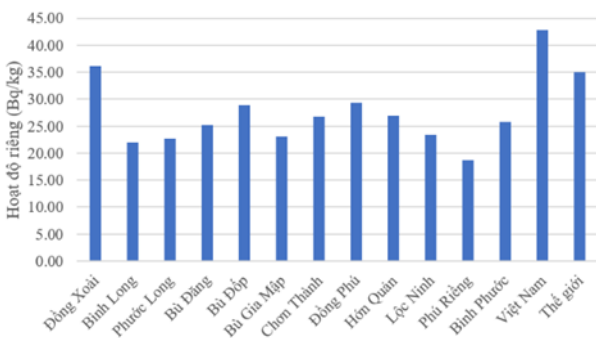
### Xây dựng bản đồ phóng xạ

Để xây dựng được bản đồ phóng xạ, trong bài báo này, nhóm nghiên cứu sử dụng phần mềm xây dựng hệ thống thông tin địa lý mã nguồn mở có tên là QGIS. QGIS hỗ trợ định dạng dữ liệu dạng vector, raster và định dạng CSDL, QGIS có thể mở trực tiếp và trình bày các định dạng dữ liệu GIS phổ biến. Bản đồ nền phóng xạ môi trường được thành lập trên cơ sở bản đồ nền địa hình giản lược, thể hiện rõ ràng ranh giới địa chính của tỉnh Bình Phước so với đơn vị lân cận xung quanh và ranh giới cấp quận/huyện/thị xã thuộc tỉnh Bình Phước. Dữ liệu về bức xạ môi trường sau khi tính toán sẽ được cập nhật lên bản đồ Bình Phước, dữ liệu sẽ được nội suy để tạo ra phân bố về hoạt độ cũng như chỉ số nguy hiểm bức xạ trên toàn địa bàn tỉnh Bình Phước.

### KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

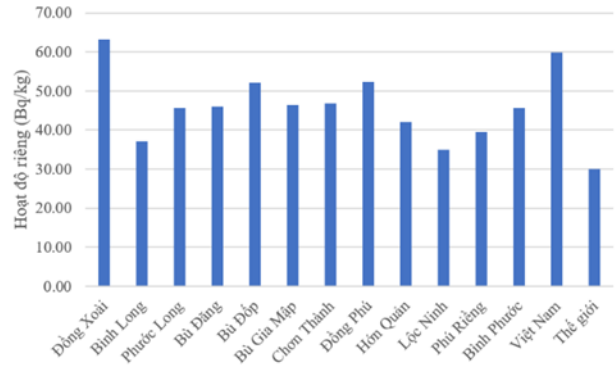
#### Kết quả

Kết quả hoạt độ riêng của các nhân phóng xạ Uran, Thori và Kali phân bố theo các huyện dựa trên phân tích 500 mẫu đất trên địa bàn tỉnh Bình Phước được thể hiện trên hình 1, 2 và 3.

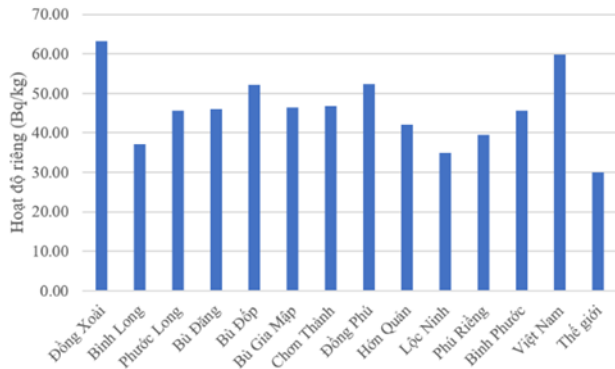


Hình 1. Hoạt độ riêng Uran trên địa bàn tỉnh Bình Phước

Dựa vào kết quả hoạt độ riêng của các đồng vị Uran, Thori và Kali thu được trong quá trình phân tích ta có thể xác định được giá trị hoạt độ tương đương Radi, liều hấp thụ tại vị trí cách bề mặt 1 m và chỉ số nguy hiểm phóng xạ gây ra bởi các đồng vị trên. Kết quả của các giá trị tính toán này được thể hiện trong bảng 1.



Hình 2. Hoạt độ riêng Thori trên địa bàn tỉnh Bình Phước

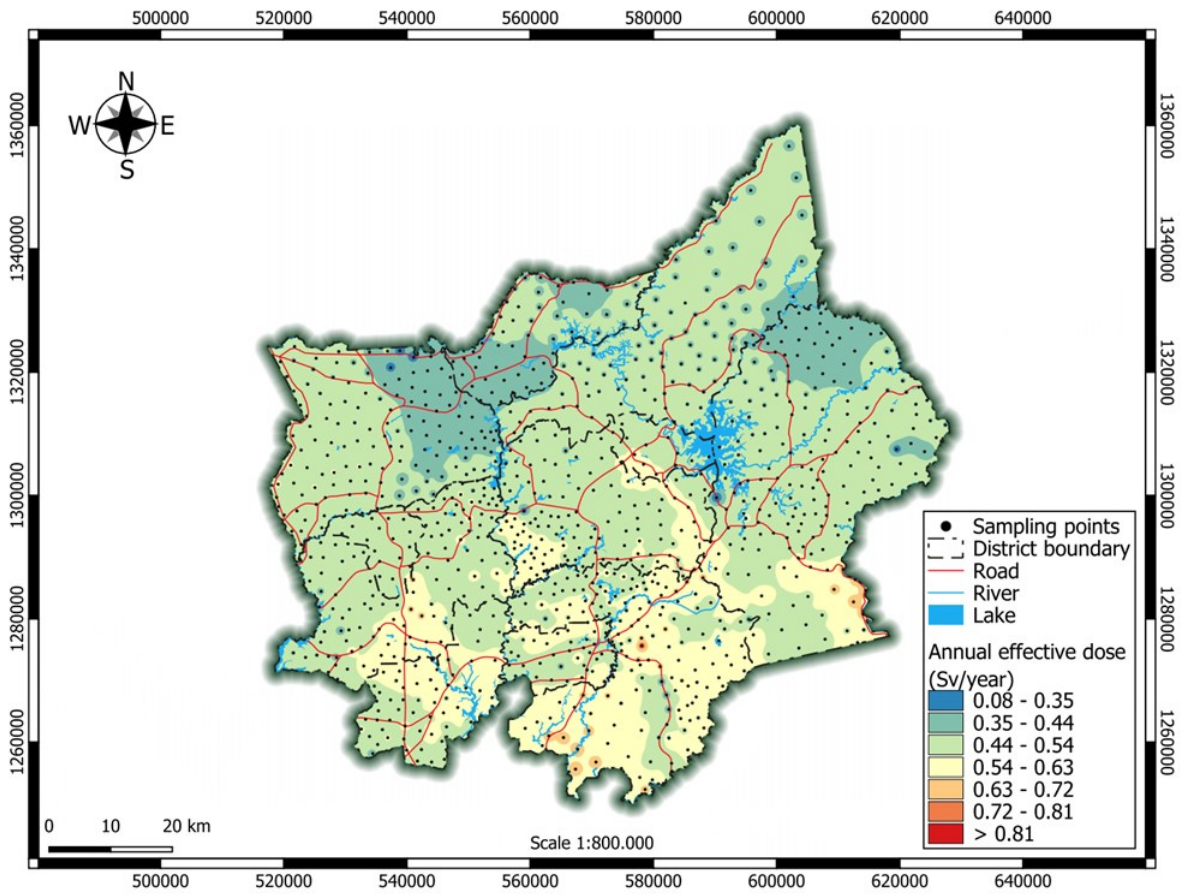


Hình 3. Hoạt độ riêng Kali trên địa bàn tỉnh Bình Phước

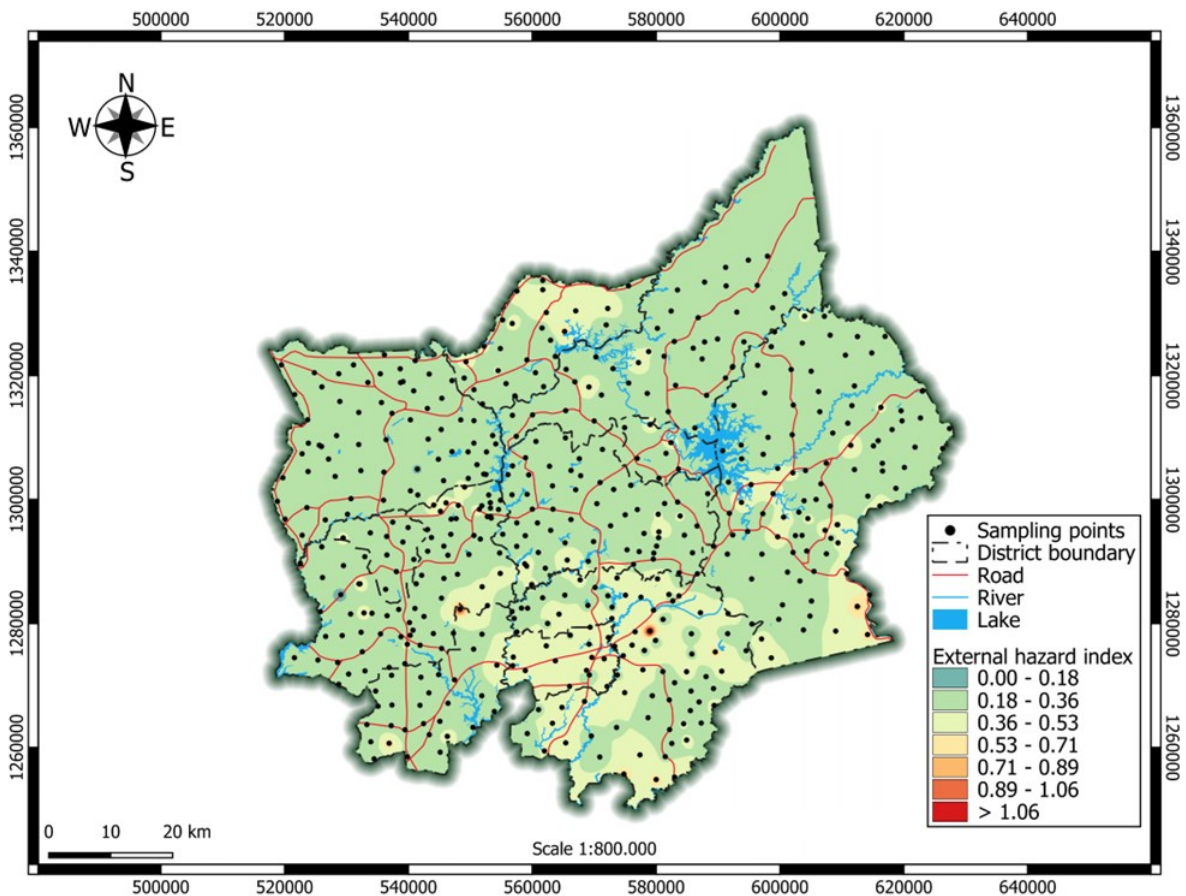
Hình 5 và hình 6 thể hiện bản đồ liều trung bình tương đương hàng năm và chỉ số nguy hiểm phóng xạ phân bố trên địa bàn tỉnh Bình Phước.

Bảng 1. Bảng kết quả hoạt độ tương đương Radi, liều hàng năm và chỉ số nguy hiểm phân bố theo địa phương tại Bình Phước

Khu vực	Ra <sub>eq</sub> (Bq/kg)	D <sub>R</sub> (nGy/h)	Hex
Đồng Xoài	163.25	75.350	0.4412
Bình Long	99.51	46.165	0.2689
Phước Long	108.48	49.577	0.2932
Bù Đẳng	120.69	55.926	0.3262
Bù Đốp	130.48	59.961	0.3526
Bù Gia Mập	114.83	52.855	0.3104
Chơn Thành	112.83	51.429	0.3049
Đồng Phú	138.72	64.362	0.3749
Hớn Quản	110.58	50.968	0.2989
Lộc Ninh	93.82	43.321	0.2536
Phù Riềng	99.87	46.213	0.2699
<b>Bình Phước</b>	117.26	54.080	0.3169
<b>Việt Nam</b>	159.94	73.559	0.4323
<b>Thế giới</b>	108.63	51.210	0.2936



Hình 5. Bản đồ liều trung bình hàng năm của tỉnh Bình Phước



Hình 6. Bản đồ chỉ số nguy hiểm bức xạ của tỉnh Bình Phước

### Thảo luận

Dựa vào kết quả phân tích hoạt độ riêng ta thấy rằng, hoạt độ Uran trung bình của tỉnh Bình Phước có giá trị bằng 25.82 Bq/kg, thấp hơn so với hoạt độ Uran trung bình của Việt Nam và trên thế giới với giá trị lần lượt là 42.77 Bq/kg và 35.00 Bq/kg [15]. Đồng Xoài là địa phương có hoạt độ Uran trung bình cao nhất trong tỉnh Bình Phước với giá trị 36.09 Bq/kg, giá trị này tương đương với hoạt độ Uran trên thế giới và thấp hơn so với mức trung bình của Việt Nam. Hoạt độ Thori trung bình của tỉnh Bình Phước có giá trị bằng 45.68 Bq/kg, giá trị này cao hơn so với mức trung bình của thế giới là 30.00 Bq/kg và thấp hơn mức trung bình của Việt Nam là 59.84 Bq/kg [15]. Thành Phố Đồng xoài là nơi có hoạt độ Thori cao nhất với giá trị 63.14 Bq/kg, trong khi Lộc Ninh là nơi có hoạt độ Thori thấp nhất với giá trị 34.87 Bq/kg. Hoạt độ Kali trung bình của Bình Phước là 340.40 Bq/kg, thấp hơn so với hoạt độ Kali trung bình của Việt Nam và trên thế giới với giá trị lần lượt là 411.93 Bq/kg và 400.00 Bq/kg [15]. Thành phố Đồng Xoài là địa phương có hoạt độ Kali trung bình cao nhất Bình Phước với giá trị 480.45 Bq/kg, địa phương có hoạt độ Kali thấp nhất là Chơn Thành với hoạt độ 250.60 Bq/kg. Điều đáng nói là so với khảo sát phóng xạ môi trường được thực hiện năm 2012 bởi tác giả Ngô Quang Huy và cộng sự [15], hoạt độ phóng xạ riêng của Uran và Thori gần như không thay đổi, trong khi hoạt độ phóng xạ riêng của Kali tăng lên gấp nhiều lần so với khảo sát năm 2012. Sự thay đổi của hoạt độ Kali trong đất có thể gây ra bởi quá trình sử dụng phân bón trong canh tác của người dân Bình Phước. Điều này có thể thấy thể hiện rõ ràng tại các địa phương có diện tích đất canh tác nhiều như Đồng Phú, Phú Riềng, Đồng Xoài hoạt độ Kali tăng vọt, trong khi vùng nhiều cát trắng như Chơn thành hoạt độ Kali tăng không nhiều và có sự thay đổi rõ rệt giữa

giá trị thấp nhất và cao nhất của hoạt độ Kali.

Giá trị hoạt độ riêng của các nhân phóng xạ chưa thể hiện được hết mức độ ảnh hưởng của phóng xạ tự nhiên lên dân chúng. Bảng 1 tính toán chỉ số hoạt độ tương đương Radi, suất liều hấp thụ và chỉ số nguy hiểm gây ra bởi các nhân phóng xạ tự nhiên cho tỉnh Bình Phước. Hoạt độ tương đương Radi của Bình Phước (117.26 Bq/kg) thấp hơn so với mức trung bình của Việt Nam và tương đương so với mức trung bình của thế giới (108.63 Bq/kg). Điều này dẫn tới suất liều trung bình của Bình Phước (54.08 nGy/h) cũng thấp hơn so với mức trung bình của Việt Nam (73.08 nGy/h) và tương đương với mức trung bình của thế giới (51.21 nGy/h). Suất liều bức xạ tự nhiên cao nhất tại Đồng Xoài với giá trị 75.35 nGy/h và thấp nhất tạo Lộc Ninh với giá trị 43.32 nGy/h. Chỉ số nguy hiểm phóng xạ tại Bình Phước thấp hơn so với mức trung bình của Việt Nam và tương đương với trung bình trên thế giới. Chỉ số nguy hiểm bức xạ của tất cả các địa phương trên địa bàn tỉnh Bình Phước đều nhỏ hơn 1 nên có thể thấy rằng tại Bình Phước không có nguy cơ về mất an toàn bức xạ gây ra bởi phóng xạ tự nhiên.

### KẾT LUẬN

Báo cáo này trình bày kết quả tổng hợp của quá trình khảo sát, đánh giá, phân tích đồng vị phóng xạ trong 500 mẫu đất thu thập trên địa bàn tỉnh Bình Phước. Thông qua việc phân tích hoạt độ của các đồng vị  $^{238}\text{U}$ ,  $^{232}\text{Th}$  và  $^{40}\text{K}$  có trong đất, suất liều bức xạ tự nhiên và chỉ số nguy hiểm bức xạ đã được đánh giá.

Có thể thấy rằng giá trị suất liều trung bình của Bình Phước nhỏ hơn so với mức trung bình của Việt Nam và tương đương với mức trung bình trên thế giới, tại Bình Phước không xuất hiện vùng dị thường phóng xạ. Kết quả tính toán chỉ số nguy hiểm phóng xạ tự nhiên cho thấy rằng tại

Hoạt độ phóng xạ  $^{40}\text{K}$  của Bình Phước tăng vọt so với kết quả được thực hiện trong khảo sát phong phóng xạ môi trường 2012, nguyên nhân của điều này có thể do cách thức sử dụng phân bón tại các khu vực đất canh tác, khiến cho Kali bị rửa trôi ra ngoài môi trường. Mặc dù, hoạt độ  $^{40}\text{K}$  vẫn nằm trong mức trung bình của Việt Nam, có thể đưa ra khuyến cáo với người dân về cách thức sử dụng phân bón để không làm quá xáo trộn Kali trong đất.

Báo cáo này cũng xây dựng hoàn thiện bản đồ phong phóng xạ tỷ lệ 1:50.000 của Bình Phước. dữ liệu bản đồ phong phóng xạ sẽ là một công cụ hữu ích trong công tác quản lý cũng như có thể được sử dụng bởi các nhóm nghiên cứu khác khi nghiên cứu về phong phóng xạ tự nhiên môi trường.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Cigna A. (1996), *Origin and aim of Radioecology. Radioecology and the Restoration of Radioactive - contaminated Sites, NATO ASI Series. Kluwer, Dordrecht, pp. 1-15.*
- [2] Mackenzi A. B. (2000), *Environmental Radioactivity: experience from the 20th century - Trends and issues for 21st century, The Science of the Total Environment 249, pp. 313-329.*
- [3] Gates A. E., Gundersen C. S., editors (1992), *Geologic controls on Radon, Geol. Soc. Am. Special, pp. 271.*
- [4] UNSCEAR (1988; 2000), *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation, UNSCEAR Report to the General Assembly of United Nations, New York.*
- [5] Akerblom G. V., Wilson C. (1981), *Radon gas - a Radiation hazard from Radioactive bedrock and building materials, Bull Int Assoc Eng Geol 2, pp. 51-61.*
- [6] Lu, Y., Yuan, J., Du, D., Sun, B., & Yi, X. (2021). *Monitoring long-term ecological impacts from release of Fukushima radiation water into ocean. Geography and Sustainability, 2(2), 95-98.*
- [7] Steinhäuser, G., Brandl, A., & Johnson, T. E. (2014). *Comparison of the Chernobyl and Fukushima nuclear accidents: A review of the environmental impacts. Science of The Total Environment, 470-471, 800-817.*
- [8] Trần Văn Luyến, Ngô Quang Huy và Mai Văn Nhơn (2001), *Xác định nền phong phóng xạ trong đất Nam Bộ, Hội nghị Ứng dụng Vật lý vào phát triển sản xuất và đời sống lần thứ nhất, Trường Đại học Quốc Gia thành phố Hồ Chí Minh.*
- [9] Trần Văn Luyến, Ngô Quang Huy và Đào Văn Hoàng (2000), *Vùng dị thường phóng xạ Hàm Tân Bình Thuận và Núi Cẩm An Giang, Báo cáo đề tài, Bộ Khoa học Công nghệ và Môi trường.*
- [10] Lê Khánh Phồn, Võ Ngọc Anh (2003), *Nghiên cứu đặc điểm dị thường phóng xạ các đới sa khoáng ven biển miền Trung, Báo cáo đề tài, Đại học Mở Địa chất.*
- [11] Trần Quốc Dũng (2015), *Đánh giá phong phóng xạ tự nhiên và liều chiếu người trên địa bàn tỉnh Bình Dương, Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam.*
- [12] Nguyễn Thị Ngọc Lan, *Bài giảng địa chất Việt Nam, địa chất Đông Nam Bộ.*
- [13] Ma Công Cọ và NNK, *Bản đồ địa chất tỷ lệ 1/50.000 nhóm tờ Đông Thành phố Hồ Chí Minh, Lưu trữ Liên đoàn bản đồ địa chất Miền Nam, TP. Hồ Chí Minh. 1993.*
- [14] IAEA, *Soil sampling for environmental contaminants (2004), VIENNA, IAEA-TECDOC-141.*
- [15] Huy N.Q, Luyen T.V (2006), *Study on external exposures doses from terrestrial radioactivity in Southern Vietnam, Radiat. Prot. Dosim 118, pp.331-336.*
- [16] Krieger, R. (1981). *Radioactive of Construction Materials. Betonwerk and Fertigteile Technik, 47, 468-473.*
- [17] Beretka, J. and Mathew, P. J. (1985). *Natural radioactivity of Australian building materials, industrial waste and by-products. Health Physics 48: 87-95.*