

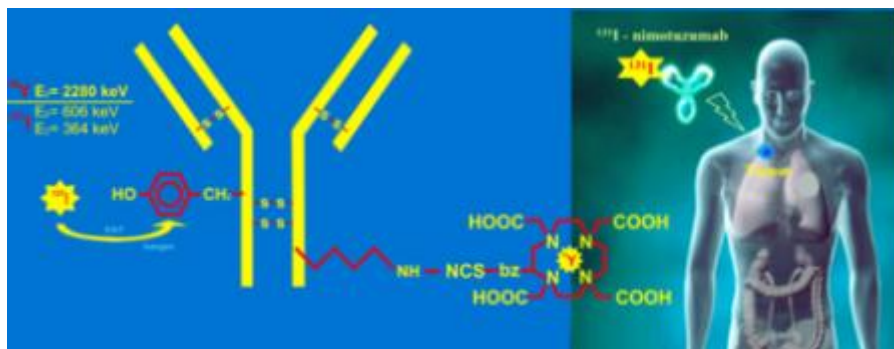
Điều trị đích ung thư đầu cổ bằng kháng thể đơn dòng gắn đồng vị phóng xạ - công nghệ sản xuất tại Viện Nghiên cứu hạt nhân

Để triển khai ứng dụng những kết quả đạt được trong nghiên cứu khoa học vào thực tiễn, góp phần thực hiện “Chiến lược ứng dụng năng lượng nguyên tử vì mục đích hòa bình”, Viện Nghiên cứu hạt nhân đã phát triển công nghệ điều chế các sản phẩm thuốc phóng xạ điều trị đích. Nổi bật là các thuốc phóng xạ kháng thể đơn dòng nimotuzumab (hR3), gồm ^{131}I -hR3 và ^{90}Y -hR3 dùng trong điều trị ung thư đầu cổ.

Điều trị bệnh bằng kháng thể đơn dòng là khái niệm còn nhiều xa lạ đối với chúng ta và kháng thể đơn dòng gắn đồng vị phóng xạ nghe còn xa lạ hơn nữa. Tuy nhiên, mới đây, ngày 05/5/2021, Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt kháng thể đơn dòng thứ 100 được sử dụng điều trị lâm sàng. Ngoài ra, còn có hàng trăm loại kháng thể đơn dòng khác đang trong giai đoạn đánh giá tiền lâm sàng. Bên cạnh đó, thuốc phóng xạ kháng thể đơn dòng cũng ngày càng phát triển nhờ có nhiều ưu điểm và hiệu quả mang lại.

Trong nhiều năm qua, tại Viện Nghiên cứu hạt nhân, ngoài những thuốc phóng xạ thông thường đã cung cấp và sử dụng thường xuyên trên lâm sàng như ^{131}I , ^{32}P , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, một số thuốc phóng xạ kháng thể thể hệ mới cũng đã được nghiên cứu và phát triển. Ví dụ như ^{131}I -rituximab điều trị ung thư lympho bào B không Hodgkin, ^{131}I -kháng thể kháng nhân điều trị các ung thư dạng rắn (solid tumor) và ^{131}I -hR3 và ^{90}Y -hR3 điều trị ung thư biểu mô tế bào vảy đầu cổ.

Ung thư đầu cổ là những ung thư phát triển từ những vị trí khác nhau ở vùng đầu và cổ, bao gồm ung thư khoang miệng, vòm họng, các xoang mặt, sàn miệng, hầu, hạ họng, hốc mũi, thanh quản, tuyến nước bọt, lưỡi, tuyến giáp. Như tên gọi, vị trí của ung thư khó xác định và theo dõi bằng các phương pháp thông thường, điều trị đích bằng ^{131}I -hR3 và ^{90}Y -hR3 sẽ mang lại nhiều lợi ích cho bệnh nhân và có thể đánh giá được bằng các kỹ thuật y học hạt nhân hiện đại, trong đó có PET-CT. Theo Globcan năm 2020, trong số 19,3 triệu ca ung thư mắc mới thì có tới 4,3 triệu ca ung thư đầu cổ (chiếm 22,2 %) và tỷ lệ chết lên tới hơn 2,1 triệu ca.



Kháng thể đơn dòng hR3 đánh dấu với đồng vị phóng xạ ^{131}I / ^{90}Y và ứng dụng của ^{131}I -hR3 và ^{90}Y -hR3 điều trị ung thư đầu cổ

Để điều trị ung thư đầu cổ, ngoài các phương pháp như phẫu thuật, hóa trị và xạ trị còn có các phương pháp mới như kỹ thuật điều trị bằng sóng cao tần, điều trị bằng gen, điều trị bằng bức xạ proton, điều trị bằng tia laser và điều trị miễn dịch phóng xạ.

Thuốc phóng xạ ^{131}I -hR3 và ^{90}Y -hR3, là những dược chất phóng xạ mới, lần đầu tiên nghiên cứu sản xuất tại Việt Nam, có tính đặc hiệu cao với các ung thư biểu mô tế bào vảy với sự biểu hiện cao các yếu tố tăng trưởng biểu bì EGFR (epidermal growth factor receptor). Thuốc bao gồm kháng thể đơn dòng hR3 và đồng vị phóng xạ ^{131}I / ^{90}Y . hR3 là kháng thể thuộc loại IgG1, bản chất là kháng thể được làm tương thích với người. Sản phẩm có độ tinh khiết hóa phóng xạ đạt hơn 98 % và độ tinh khiết hạt nhân đạt hơn 99,99 %, đạt các chỉ tiêu chất lượng của thuốc phóng xạ dùng trong điều trị như là hoạt tính đặc hiệu 187-191 MBq/mg, hoạt tính miễn dịch lớn hơn 80 % trên tế bào ung thư có biểu hiện EGFR cao, vô khuẩn, không chứa nội độc tố vi khuẩn. Thuốc đã

được đánh giá chụp xạ hình và điều trị trên chuột nude mang khối ung thư người với hiệu quả cao, ví dụ như điều trị đơn liều 5,55 MBq mỗi loại, tỷ lệ ức chế khối u của ^{131}I -hR3 là 16,1 % so với nhóm tiêm kháng thể hR3 và 46,5 % so với nhóm tiêm nước muối sinh lý ($p < 0,01$), tỷ lệ ức chế khối u của ^{90}Y -hR3 là 34,3 % so với nhóm tiêm kháng thể hR3 và 58,1 % so với nhóm tiêm nước muối sinh lý ($p < 0,001$). Phân tích Kaplan-Meier cho thấy tỷ lệ sống còn nhóm điều trị hơn 1,8 lần nhóm không điều trị.

Về cơ chế tác dụng, ^{131}I -hR3 và ^{90}Y -hR3 bên cạnh chức năng tiêu diệt tế bào ung thư theo các cơ chế sinh học như chống tăng sinh mạch, kim hãm tăng sinh tế bào, cảm ứng tế bào chết theo chương trình, giảm chuyển hóa và chết tế bào bệnh còn tiêu diệt tế bào ung thư theo cơ chế bức xạ ion hóa nhờ năng lượng bức xạ tia beta của $^{131}\text{I}/^{90}\text{Y}$ (606 KeV/2.280 KeV).

Về công nghệ sản xuất, để điều chế ^{131}I -hR3, dùng phương pháp chloramin T, ^{131}I bị oxy hóa trong sự có mặt của kháng thể đơn dòng. ^{131}I phóng xạ gắn vào tyrosine trên phân tử kháng thể với hiệu suất cao, hợp chất đánh dấu ^{131}I -hR3 được tinh sạch bằng kỹ thuật lọc gel sephadex. Lượng chất oxy hóa và chất khử sử dụng với nồng độ tối thiểu nhằm hạn chế sự mất hoạt tính của kháng thể. Thời gian phản ứng xảy ra nhanh. Sản phẩm thu được có hiệu suất cao và hoạt tính riêng cao, phù hợp với các công bố quốc tế. Để điều chế ^{90}Y -hR3, phải trải qua nhiều công đoạn. Đầu tiên, kháng thể đơn dòng hR3 được gắn với p-SCN-benzyl-DOTA bằng kỹ thuật tạo phức giữa một chất là phân tử sinh học với một chất là chất tạo phức cang cua tạo nên DOTA-hR3 và tinh sạch bằng các kỹ thuật lọc gel, thẩm tích, cũng như kiểm tra chất lượng phức hợp. Sau đó, đánh dấu với đồng vị phóng xạ ^{90}Y bằng cách ủ p-SNC-benzyl-DOTA-hR3 với chất phóng xạ trong đệm acetate, nhiệt độ 42°C , thời gian phản ứng là 60 phút. Phức miễn dịch phóng xạ ^{90}Y -benzyl-DOTA-hR3 tạo thành được tinh sạch bằng kỹ thuật lọc gel sephadex. Sản phẩm được kiểm tra chất lượng và chứng minh bền *invitro* và *invivo* hơn là sử dụng các dẫn xuất khác như DTPA, p-NH₂-Bn-DOTA hoặc DOTA-tris. Kết quả và chất lượng sản phẩm đạt các tiêu chí như Dược điển và phù hợp với các nghiên cứu đã công bố trên thế giới.

Đây là lần đầu tiên kỹ thuật nghiên cứu điều chế thuốc phóng xạ ^{131}I -hR3 và ^{90}Y -hR3 dùng trong điều trị đích ung thư đầu cổ được đưa vào nghiên cứu điều chế tại Việt Nam. Chúng ta làm chủ được công nghệ. Việc điều chế thuốc phóng xạ trong nước có ý nghĩa khoa học và thực tiễn, bởi nhu cầu sử dụng là rất lớn, trước mắt tạo ra sản phẩm thuốc phóng xạ nhắm đích dùng trong điều trị ung thư đầu cổ bằng kỹ thuật miễn dịch phóng xạ, mở ra hướng chẩn đoán và điều trị mới. Bệnh nhân ung thư được sử dụng và được đáp ứng kịp thời theo nhu cầu. Nguồn nguyên vật liệu cũng có thể chủ động được.

Bên cạnh đó, sản xuất trong nước giá thành sẽ rẻ hơn nhiều so với nhập ngoại. Giảm chi phí đáng kể cho bệnh nhân nếu như đi nước ngoài điều trị. Giá thành bán trong nước là 20-40 triệu đồng/liều điều trị, trong khi đó nhập ngoại là 200-400 triệu đồng/liều điều trị. Triển khai sản phẩm tiết kiệm cho bệnh nhân, tiết kiệm cho xã hội. Ngoài ra, nếu được triển khai ứng dụng trên diện rộng, sẽ nâng cao đáng kể năng lực sản xuất thuốc trong nước và đào tạo được đội ngũ chuyên môn cho ngành góp phần vào công cuộc xây dựng và phát triển đất nước.

Nhìn lại chặng đường nghiên cứu, học tập và lao động sáng tạo, mới ngày nào đây, tập thể cán bộ làm việc trong lĩnh vực nghiên cứu điều chế thuốc phóng xạ đã phấn đấu không ngừng để hoàn thiện, đổi mới công nghệ, cuối cùng là, sản phẩm mới kháng thể đơn dòng gắn đồng vị phóng xạ ^{131}I -hR3 và ^{90}Y -hR3 cũng được ra đời với nhiều triển vọng sử dụng trên lâm sàng. Có thể thấy rằng, ngoài điều trị đích các ung thư đặc hiệu, tiềm năng mở rộng ứng dụng trên những bệnh đặc biệt khác là rất lớn.

Nguồn: Bộ Khoa học và Công nghệ (MOST).