

NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ TIỀN LÂM SÀNG CỦA PHỨC MIỄN DỊCH PHÓNG XẠ ¹³¹I-RITUXIMAB TRÊN ĐỘNG VẬT THÍ NGHIỆM

MAI TRỌNG KHOA¹, NGUYỄN THỊ THU², TRẦN ĐÌNH HÀ¹,
VÕ THỊ CẨM HOA², NGUYỄN THỊ KHÁNH GIANG²
NGUYỄN LĨNH TOÀN³, HỒ ANH SƠN³
¹Bệnh Viện Bạch Mai, Hà Nội
²Viện Nghiên cứu hạt nhân, Đà Lạt
³Học Viện Quân Y 103, Hà Nội

TÓM TẮT

Điều trị phóng xạ miễn dịch là phương thức chữa ung thư có triển vọng cao với hiệu quả lâm sàng rõ rệt, đã được ứng dụng trong thập niên qua. Kháng thể đánh dấu phóng xạ ¹³¹I-rituximab dùng trong điều trị u lympho bào B ác tính không Hodgkin đã được nghiên cứu điều chế trong nước. Nghiên cứu tính an toàn của ¹³¹I-rituximab là một trong những đánh giá tiền lâm sàng quan trọng của thuốc phóng xạ. Trong báo cáo này, ¹³¹I-rituximab được nghiên cứu phân bố và đào thải trên 30 con thỏ thí nghiệm, nặng trung bình 2,3 kg. Với dãy liều tiêm từ 500 μ Ci, 1000 μ Ci, 1500 μ Ci, 2000 μ Ci và 5000 μ Ci mỗi con, thỏ được đánh giá tình trạng toàn thân, công thức máu, chức năng gan thận và đánh giá mô bệnh học gan, thận. Thỏ thí nghiệm được chụp xạ hình phân bố thuốc trên máy chụp cắt lớp điện toán phát photon đơn (SPECT) và quá trình đào thải thuốc ra khỏi cơ thể cũng được đánh giá. Thực nghiệm cho thấy ¹³¹I-rituximab là dược chất phóng xạ tuân theo các yêu cầu thuốc phóng xạ và lý tưởng dùng trong điều trị miễn dịch phóng xạ trên lâm sàng.

Từ khóa: ung thư, phóng xạ ¹³¹I-rituximab

STUDY ON THE PRECLINICAL EVALUATION OF RADIO-IMMUNOCONJUGATION ¹³¹I-RITUXIMAB IN ANIMALS

SUMMARY:

Radioimmunotherapy has become a highly promising oncologic therapeutic modality with established clinical efficacy which has applied in the last decades. Labelled monoclonal antibody of ¹³¹I-rituximab using in the treatment of B cell non Hodgkin's Lymphoma (NHL) could be in house

research and development. The study on the safety assessment is one of the importance steps of the preclinical evaluations of radiopharmaceuticals. In this report, the labelled rituximab has test for biodistribution and clearance in 30 normal rabbits, 2.3 kg weight every rabbit. Experiment animals were assessed for physical examination, changes in CBC, liver functions, and histological examinations of liver and kidneys after injection range of dose 500 μ Ci, 1000 μ Ci, 1500 μ Ci, 2000 μ Ci and 5000 μ Ci of ¹³¹I-rituximab. The whole body imaging of rabbits using Single Photon Emission Computed Tomography were performed and the clearance of ¹³¹I-rituximab from the bodies were also evaluated. The results of the experiments show that ¹³¹I-rituximab is complying with requirements for radiopharmaceuticals, ideal for radioimmunotherapy in clinical.

Keywords: Radioimmunotherapy, ¹³¹I-rituximab, preclinical evaluations, radiopharmaceuticals

MỞ ĐẦU

Trong những năm qua, các nghiên cứu điều chế phức miễn dịch phóng xạ ¹³¹I-rituximab và các đánh giá tiền lâm sàng cho điều trị nhắm đích ung thư lympho bào B không Hodgkin (NHL) đã được thực hiện lần đầu tiên ở Việt Nam. Nghiên cứu đánh giá tiền lâm sàng của phức kháng thể gắn phóng xạ là bước quan trọng trong các nghiên cứu thuốc phóng xạ dùng trong điều trị [1]. Trong thập niên qua, trên thế giới, phức hợp miễn dịch phóng xạ ¹³¹I-rituximab chứa kháng thể đơn dòng kháng CD20 đánh dấu đồng vị phóng xạ ¹³¹I là một trong những dược chất phóng xạ được sử dụng có hiệu quả trong điều trị

NHL [2]. Kháng thể đơn dòng rituximab thực hiện chức năng nhắm đích lên kháng nguyên đặc hiệu CD20 trên tế bào ung thư lympho B [3]. Bên cạnh chức năng tiêu diệt tế bào ung thư theo các cơ chế sinh học [4], kháng thể đơn dòng sau khi đánh dấu phóng xạ ^{131}I -rituximab tìm đến và diệt tế bào ung thư theo cơ chế bức xạ ion hóa [5]. Với thời gian bán rã 8 ngày, phát tia gamma với năng lượng 364 keV và tia beta với năng lượng trung bình là 192 keV, ^{131}I là đồng vị phóng xạ lý tưởng cho việc chụp hình và điều trị bệnh NHL khi gắn với phân tử kháng thể rituximab [5]. Trong báo cáo này chúng tôi trình bày các phương pháp đánh giá tính an toàn của phức hợp miễn dịch ^{131}I -rituximab trên động vật thí nghiệm, đánh giá phân bố và đào thải thuốc, kết quả thu được là số liệu tham khảo cho nghiên cứu định liều cho pha điều trị lâm sàng.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nguyên liệu, hoá chất: Đồng vị phóng xạ ^{131}I dạng Na^{131}I sản xuất tại Viện Nghiên cứu hạt nhân, nồng độ phóng xạ 200 mCi/ml. Kháng thể đơn dòng kháng CD20 rituximab, mua từ hãng Roche. Cột sắc ký lọc gel Sephadex G25 (pharmacia) mua từ hãng Amersham Biosciences. Hoá chất Iodogen (1,3,4,6-tetrachloro-3 α ,6 α -diphenylglucoluril), Sigma Aldrich. Thiết bị sử dụng là máy SPECT ECAM, Siemens (Mỹ), máy Bioscan, máy đo phóng xạ Capintec, máy xét nghiệm huyết học tự động, chụp hình vi thể tế bào. Thỏ 30 con, trọng lượng trung bình 2,3 kg.

Phương pháp đánh dấu phóng xạ và kiểm tra chất lượng: Phức miễn dịch phóng xạ ^{131}I -rituximab được điều chế tại Viện Nghiên cứu hạt nhân theo phương pháp iodogen với hoạt độ riêng 1 mCi/mg dùng trong điều trị lâm sàng. Các đặc trưng sản phẩm ^{131}I -rituximab như sau, bảng 1:

Bảng 1: Tóm tắt chỉ tiêu chất lượng của ^{131}I -rituximab

| Sản phẩm, chỉ tiêu | Chất lượng | Phương pháp |
|---------------------------------|-------------|--|
| ^{131}I -rituximab | 5,0 mCi/ml | Iodogen [6] |
| Hoạt độ riêng | 1,00 mCi/mg | Hoạt độ phóng xạ/rituximab (mg) |
| pH | 6,5 -7,2 | Theo ĐVN IV, Phụ lục 6,2 [7] |
| Độ tinh khiết hóa phóng xạ | > 98,0% | HPLC, sắc ký lớp mỏng TLC, TCC, sắc ký giấy, điện di |
| Độ tinh khiết hạt nhân phóng xạ | > 99,9% | Đo phổ gamma bằng phổ kế gamma ORTEC [®] DSPEC jr TM |
| Độ vô khuẩn | Đạt | Lọc qua phin lọc milipore 0,20 μm |
| Nội độc tố vi khuẩn | < 3 EU/ml | ĐVN IV, Phụ lục 13.2, [7] |

Phương pháp nghiên cứu phân bố và đào thải: Tiêm ^{131}I -rituximab vào thỏ theo các liều từ 500 μCi ,

1000 μCi , 1500 μCi , 2000 μCi và 5000 μCi ^{131}I -rituximab mỗi con, thỏ được cố định trên giá đỡ, gây mê bằng thiopental liều 50mg/kg cân nặng. Sau đó, chụp xạ hình SPECT các lỗ thỏ đã tiêm, tốc độ 10 cm/ phút, độ phân giải 256 x 1024 pixel tại các thời điểm sau tiêm 1 giờ, 6 giờ, 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ và 8 ngày. Đào thải thuốc được tính theo số liệu hoạt độ tổng trên máy SPECT theo thời gian từng con thỏ và từng thời điểm ghi hình.

Phương pháp đánh giá các chỉ tiêu huyết học và sinh hóa: Mỗi thỏ được lập phiếu theo dõi. Các chỉ tiêu theo dõi bao gồm:

- Tình trạng toàn thân, trọng lượng thỏ, nhiệt độ cơ thể, khả năng ăn uống, phân. Tình trạng nhiễm độc nhiễm khuẩn. Tỷ lệ sống/chết.

- Kiểm tra công thức máu: trước khi tiến hành thí nghiệm và sau 3 ngày, đánh giá các biến đổi thông số về hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu.

- Đánh giá các chỉ số sinh hóa chức năng gan, thận: trước khi tiến hành thí nghiệm và sau 3 ngày và sau 8 ngày, gồm các biến đổi về nồng độ SGOT, SGPT bằng phương pháp quang động học đo hoạt tính enzyme.

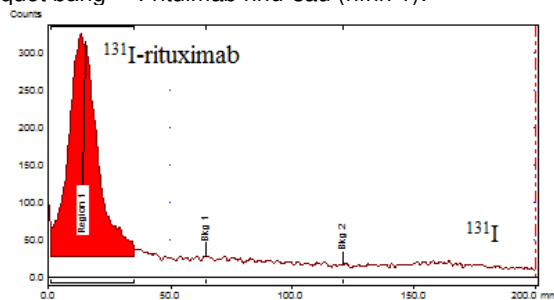
Sau kết thúc thí nghiệm, thỏ được gây chết bằng gây tắc mạch não bằng không khí tiêm tĩnh mạch. Tiến hành mổ lấy mô gan và thận, cố định trong formon, chuyển đúc trong paraffin, sau đó cắt nhuộm tiêu bản mô bệnh học bằng Hemalum-Eosin. Các tiêu bản được đọc dưới kính hiển vi quang học độ phóng đại 10x và 40x. Đánh giá biến đổi về vi thể mô gan và thận như thay đổi về tế bào, mạch máu.

Xử lý kết quả: Số liệu được xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 16.0.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

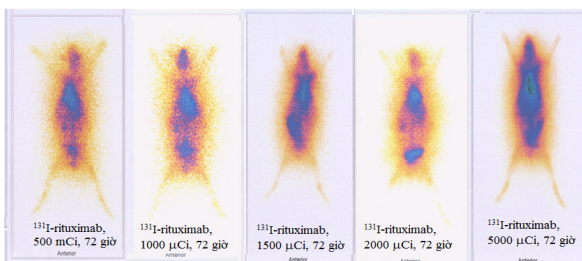
Kết quả nghiên cứu phân bố và đào thải ^{131}I -rituximab

^{131}I -rituximab trước khi tiêm trên thỏ có độ tinh khiết hóa phóng xạ đạt hơn 99%, đồ thị điển hình quét bằng ^{131}I -rituximab như sau (hình 1):



Hình 1: Độ tinh khiết hóa phóng xạ của ^{131}I -rituximab

Đồ thị (hình 2) cho thấy phức ^{131}I -rituximab đạt tiêu chí về độ tinh khiết hóa phóng xạ trong các nghiên cứu tiền lâm sàng. Phân bố thuốc trong các cơ quan trên thỏ thí nghiệm được ghi hình theo thời gian, như hình chụp SPECT điển hình sau đây:



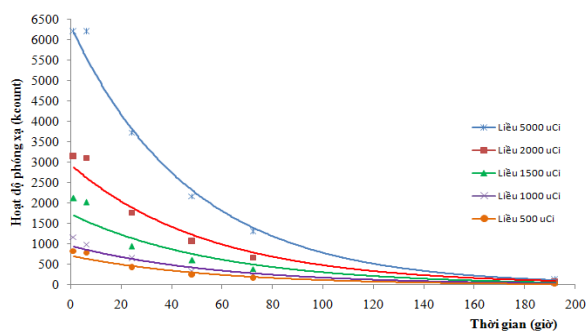
Hình 2: Chụp hình phóng xạ miễn dịch ^{131}I -rituximab trên thỏ

Kết quả cho thấy với mức liều phóng xạ từ 500 μCi là liều động học. Các bức ảnh sử dụng kỹ thuật chụp hình nhấp nháy miễn dịch Radioimmunoscintigraphy (RIS) trên máy SPECT cho thấy phân bố và đào thải của thuốc đúng theo kiểu điều trị miễn dịch phóng xạ. Mục đích chủ yếu của thử nghiệm là nghiên cứu phân bố của thuốc trên hệ thống các cơ quan trong cơ thể theo thời gian lưu của thuốc, làm liều do thám trước điều trị. Đến mức liều 5000 μCi là liều điều trị cao gấp 2 lần so với liều tối đa cho phép trên người của ^{131}I [8] tính theo trọng lượng cơ thể động vật là 2,3 kg. Qua các bức ảnh chụp sử dụng kỹ thuật chụp hình nhấp nháy miễn dịch (immunoscintigraphy) trên máy SPECT ECAM - Siemens cho thấy phân bố và đào thải của thuốc đúng theo kiểu điều trị miễn dịch phóng xạ. Phân bố của thuốc đã phản ánh chính xác tính định vị đặc hiệu của kháng thể kháng CD20 trong hệ tưới máu cao hơn các phần khác trong cơ thể. Hơn nữa, tham khảo các số liệu an toàn tiền lâm sàng, giá trị LD_{50} được diễn đạt là độ độc tổ cấp tính của ^{131}I theo đường uống vào trong cơ thể. Giá trị này là 1000 mg/kg trọng lượng ở chuột và 760 mg/kg trọng lượng ở chó [8]. Vì hoạt độ riêng của ^{131}I tối thiểu là 1 GBq/ μg , nên hàm lượng lod đã tiêm cho thỏ cực đại là 5000 μCi sẽ không vượt quá 0,185 GBq, chỉ bằng 0,0092% so với giá trị cực đại ở chuột và 0,012% ở chó. Do vậy, ^{131}I -rituximab với liều cực đại trong thí nghiệm là xem như an toàn cho thí nghiệm. Quá trình đào thải ^{131}I -rituximab theo thời gian được tóm tắt trên đồ thị sau (hình 3):

Diễn biến nhiệt độ:

Bảng 1: Diễn biến nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$) của thỏ trong quá trình nghiên cứu ($\bar{X} \pm \text{SE}$), n=5

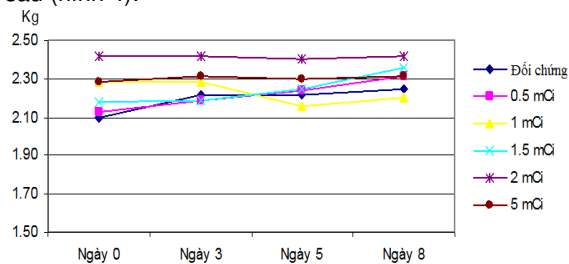
| Ngày | Nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$) | | | | | | p |
|--------|---------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| | Đối chứng | 0,5 mCi | 1 mCi | 1,5 mCi | 2 mCi | 5 mCi | |
| Ngày 0 | 38,9 \pm 0,54 | 39,2 \pm 0,43 | 39,3 \pm 0,14 | 39,5 \pm 0,17 | 39,4 \pm 0,09 | 39,3 \pm 0,14 | >0,05 |
| Ngày 1 | 39,2 \pm 0,11 | 39,4 \pm 0,37 | 39,9 \pm 0,08 | 39,5 \pm 0,34 | 39,9 \pm 0,11 | 39,2 \pm 0,29 | >0,05 |
| Ngày 2 | 38,9 \pm 0,29 | 38,7 \pm 0,16 | 39,2 \pm 0,12 | 38,6 \pm 0,45 | 39,0 \pm 0,23 | 38,2 \pm 0,29 | >0,05 |
| Ngày 3 | 39,0 \pm 0,11 | 39,1 \pm 0,24 | 39,5 \pm 0,27 | 39,2 \pm 0,36 | 39,5 \pm 0,31 | 38,9 \pm 0,42 | >0,05 |



Hình 3: Đào thải ^{131}I -rituximab trên thỏ sau khi tiêm đến 8 ngày

Đồ thị thấy rằng trong ngày đầu tiên khoảng hơn 30-40% liều tiêm tập trung trong máu. Trong 3 ngày tiếp theo thuốc đào thải dần, không quá nhanh hoặc quá chậm. Sau khoảng 120 giờ, thuốc được đào thải hoàn toàn ra khỏi động vật thí nghiệm.

Tình trạng toàn thân: Nghiên cứu trên 30 thỏ khỏe mạnh, quan sát toàn trạng động vật sau tiêm tĩnh mạch ^{131}I -rituximab, không phát hiện thấy có biểu hiện kích thích, co giật, tiêu chảy... Thỏ ăn uống tốt và nhanh nhẹn, không có sự diễn biến khác biệt về tình trạng toàn thân giữa 6 nhóm nghiên cứu. Diễn biến cân nặng không có sự thay đổi gì theo biểu đồ sau (hình 4):



Hình 4: diễn biến cân nặng của thỏ trong quá trình thí nghiệm

Đồ thị cho thấy sau tiêm trọng lượng thỏ tăng đều trên cả 6 nhóm thí nghiệm. Tuy nhiên, kết quả trên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự biến đổi trọng lượng của các nhóm thỏ với $p > 0,05$.

Da và lông của thỏ tham gia thử nghiệm khá đồng đều và khỏe mạnh. Khả năng ăn rau, thức bình thường. Thể hiện qua đó là cân nặng khá đồng đều giữa các nhóm thỏ, không có biểu hiện sút cân.

| | | | | | | | |
|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Ngày 4 | 39,1±0,29 | 39,4±0,12 | 38,8±0,21 | 38,2±0,19 | 38,5±0,16 | 38,7±0,37 | >0,05 |
| Ngày 5 | 39,1±0,29 | 38,9±0,26 | 39,0±0,28 | 38,9±0,28 | 38,9±0,30 | 38,5±0,32 | >0,05 |
| Ngày 6 | 38,4±0,49 | 38,9±0,23 | 38,6±0,32 | 39,0±0,22 | 38,9±0,13 | 38,9±0,18 | >0,05 |
| Ngày 7 | 38,6±0,25 | 38,7±0,31 | 39,4±0,30 | 39,1±0,13 | 39,4±0,17 | 39,1±0,22 | >0,05 |
| Ngày 8 | 38,9±0,25 | 39,1±0,22 | 39,0±0,40 | 39,0±0,20 | 38,9±0,26 | 39,0±0,10 | >0,05 |
| p | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Nhiệt độ cơ thể thỏ không có biến động giữa các nhóm nghiên cứu. Thân nhiệt thỏ trung bình dao động trong khoảng 38,5-39,5 độ. Sự khác biệt về thân nhiệt không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm và tại các thời điểm đo khác nhau trong cùng một nhóm (bảng 1; p>0,05).

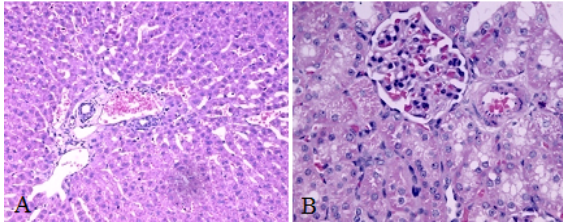
Kết quả theo dõi chỉ số huyết học và sinh hóa:

Bảng 2: Chỉ số huyết học và sinh hóa của các nhóm thỏ tại các thời điểm nghiên cứu ($\bar{x} \pm SE$)

| Ngày | Số lượng hồng cầu x 10 ¹² /l (T/l) | | | | | |
|--------|---|------------|------------|------------|------------|------------|
| | Đối chứng | 0,5 mCi | 1 mCi | 1,5 mCi | 2 mCi | 5 mCi |
| Ngày 0 | 5,36±0,29 | 5,45±0,35 | 5,78±0,33 | 5,66±0,25 | 5,98±0,08 | 5,35±0,38 |
| Ngày 3 | 5,39±0,20 | 5,37±0,13 | 4,93±0,39 | 5,10±0,16 | 5,33±0,29 | 5,21±0,14 |
| Ngày 8 | 5,41±0,20 | 5,24±0,14 | 5,33±0,13 | 4,87±0,20 | 5,17±0,32 | 5,26±0,33 |
| p | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Ngày | Nồng độ Hemoglobin (g/dl) | | | | | |
| | Đối chứng | 0,5 mCi | 1 mCi | 1,5 mCi | 2 mCi | 5 mCi |
| Ngày 0 | 11,43±0,35 | 11,44±0,45 | 11,88±0,68 | 11,58±0,45 | 11,66±0,17 | 11,30±0,66 |
| Ngày 3 | 11,50±0,19 | 11,34±0,33 | 10,05±0,80 | 10,68±0,30 | 10,64±0,36 | 10,90±0,29 |
| Ngày 8 | 11,67±0,46 | 11,55±0,14 | 11,04±0,32 | 10,36±0,44 | 10,46±0,42 | 11,32±0,63 |
| p | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Ngày | Số lượng bạch cầu x 10 ⁹ /l (g/l) | | | | | |
| | Đối chứng | 0,5 mCi | 1 mCi | 1,5 mCi | 2 mCi | 5 mCi |
| Ngày 0 | 4,20±0,14 | 9,98±1,65 | 12,46±1,84 | 6,74±1,57 | 10,64±1,95 | 7,70±1,80 |
| Ngày 3 | 4,33±0,81 | 4,38±1,07 | 8,15±0,97 | 7,04±2,35 | 9,24±1,47 | 6,88±0,45 |
| Ngày 8 | 5,73±0,69 | 7,63±1,18 | 9,92±0,92 | 5,54±0,94 | 10,28±1,24 | 4,62±1,67 |
| p | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | <0,05 |
| Ngày | Nồng độ SGOT (U/l) | | | | | |
| | Đối chứng | 0,5 mCi | 1 mCi | 1,5 mCi | 2 mCi | 5 mCi |
| Ngày 0 | 35,7±9,0 | 70,8±25,3 | 76,0±18,8 | 56,8±21,0 | 70,8±26,0 | 70,4±46,9 |
| Ngày 3 | 69,3±4,5 | 53,4±10,3 | 72,6±39,3 | 38,6±8,4 | 47,0±6,6 | 50,0±11,9 |
| Ngày 8 | 64,7±15,9 | 41,0±3,8 | 39,8±8,7 | 46,0±4,2 | 60,4±12,1 | 48,6±13,8 |
| p | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Ngày | Nồng độ SGPT (U/l) | | | | | |
| | Đối chứng | 0,5 mCi | 1 mCi | 1,5 mCi | 2 mCi | 5 mCi |
| Ngày 0 | 65,7±9,8 | 106,4±20,1 | 132,4±10,5 | 99,4±17,2 | 94,2±7,0 | 94,8±23,8 |
| Ngày 3 | 75,7±41,4 | 97,0±7,1 | 92,0±16,5 | 76,6±7,7 | 65,4±5,3 | 85,4±7,3 |
| Ngày 8 | 140,3±73,9 | 112,8±16,5 | 65,2±15,3 | 75,8±7,1 | 68,0±8,1 | 78,8±8,2 |
| p | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Kết quả cho thấy, số lượng hồng cầu trong máu ngoại vi của các nhóm thỏ được duy trì khá ổn định trong khoảng 5 T/L. sự khác biệt không đáng kể so với trước khi tiêm, cũng như không có sự khác biệt về số lượng hồng cầu trong cùng một nhóm thỏ tại các thời điểm khác nhau. Nồng độ huyết sắc tố ở thỏ dao động quanh mức 11 g/dl ở tất cả các nhóm. So sánh tại một thời điểm trước khi thí nghiệm, sau 3 và 8 ngày không có sự thay đổi khác biệt về nồng độ huyết sắc tố (p>0,05) giữa các nhóm nghiên cứu. Số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi tại thời điểm trước khi nghiên cứu đã có sự khác biệt giữa các nhóm, tuy nhiên giá trị bạch cầu này vẫn nằm trong phạm vi sinh lý của thỏ. Không có sự khác biệt đáng kể giữa các thời điểm xét nghiệm trong cùng một nhóm thỏ. Nồng độ men gan SGOT trong máu ngoại vi thỏ ổn định trong quá trình thực nghiệm. Tất cả các nhóm có nồng độ men gan sau 8 ngày thực nghiệm đều thấp hơn so với thời điểm trước khi nghiên cứu.

Tuy nhiên, không có sự khác biệt đáng kể giữa các thời điểm xét nghiệm trong cùng một nhóm thỏ và giữa các nhóm thỏ tại cùng một thời điểm. Nồng độ men gan SGPT trong máu ngoại vi thỏ ổn định trong quá trình thực nghiệm. Tất cả các nhóm thỏ đều có nồng độ men gan sau 8 ngày thực nghiệm đều thấp hơn so với thời điểm trước khi nghiên cứu. Tuy nhiên, không có sự khác biệt đáng kể giữa các thời điểm xét nghiệm trong cùng một nhóm thỏ và giữa các nhóm thỏ tại cùng một thời điểm. Số liệu lâm sàng cho thấy chức năng gan cũng không bị ảnh hưởng ở trên bệnh nhân tham gia điều trị bằng ¹³¹I-rituximab. Mặc dù đo hoạt độ phóng xạ trung bình tại gan của bệnh nhân tham gia điều trị đạt 0,82 mGy/MBq [9].



Hình 5. Hình ảnh mô học tổ chức gan (A) và thận (B) sau đợt thử nghiệm tiêm ^{131}I -rituximab liều 5mCi/thỏ.

Hình ảnh đại thể và vi thể gan và thận của các nhóm thỏ không có hình ảnh bất thường, không có hình ảnh tổn thương.

KẾT LUẬN VÀ ĐỀ NGHỊ

Tiêm phức hợp miễn dịch phóng xạ vào thỏ với liều từ thấp đến cao không ảnh hưởng đến sức khỏe thỏ. Hình ảnh chụp SPECT trên thỏ cho thấy phức hợp miễn dịch phóng xạ phân bố tập trung nhiều ở khu vực lồng ngực, gan, thận và hàm mật. Không thấy hoạt độ phóng xạ tăng ở tuyến giáp. Đào thải thuốc ra khỏi cơ thể sau 120 giờ và sau 8 ngày thuốc đào thải đào thải hoàn toàn. Không có sự khác biệt về cân nặng, nhiệt độ và tình trạng sức khỏe giữa các nhóm thỏ. Số lượng hồng cầu, huyết sắc tố không có sự khác biệt giữa các nhóm thỏ và giữa các thời điểm xét nghiệm. Số lượng bạch cầu duy trì ổn định tuy có mức giảm bạch cầu sau 8 ngày tiêm nhưng vẫn nằm trong phạm vi bình thường. Số lượng tiểu cầu không có sự khác biệt. Chức năng gan, thận không có sự thay đổi giữa các nhóm thỏ được tiêm phức hợp miễn dịch phóng xạ so với nhóm chứng. Hình ảnh đại thể và vi thể gan và thận của các nhóm thỏ bình thường, không có tổn thương. Kết quả phân tích cho thấy tính an toàn của phức hợp miễn dịch phóng xạ trên động vật thí nghiệm. Các kết quả cho thấy

phức ^{131}I -rituximab có thể sử dụng trong nghiên cứu động học và nghiên cứu điều trị trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Andreas O. Schaffland, PhD, Franz Buchegger, MD Marek Kosinski, PhD (2004) ^{131}I -Rituximab: Relationship Between Immunoreactivity and Specific Activity. *Journal of Nuclear Medicine* Vol. 45 No. 10 1784-1790.
2. Fisher, R. I. 2003. Overview of non-Hodgkin's lymphoma: biology, staging, and treatment. *Seminars in oncology*. 30:3-9.
3. Pescovitz, M. D. (2006). Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant*. 6:859-866.
4. George J. Weiner. (2011) Rituximab: mechanism of action. *Journal NIH Public Access*. NIHMS171257.
5. Mark S. Karminski, Kenneth R. Zasadny, Isaac R. Francis, Adam W. Milik. Radioimmunotherapy of B-Cell Lymphoma with [^{131}I]Anti B1 (anti-CD20) Antibody. *The new England Journal of Medicine* Volume 329:459-465, 1993.
6. Fraker, P. J., and Speck, J. C. (1978). Protein and cell membrane iodinations with a sparingly soluble chloramide 1,3,4,6-tetrachloro 3a.6a diphenylglycoluril. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 80, 849
7. Bộ Y tế, Dược điển Việt Nam. Hà Nội – 2009 (lần xuất bản thứ tư).
8. Summary of product characteristics, I-131 sodium iodide injection (therapeutic) I-RA-7. Institute of Isotopes CO; LTD. 2002.
9. Davis T, Grillo-Lopez J, White C, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of treatment. *J Clin Oncol* 2000;18:3135-43.