

УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ
СТУДИСКА ПРОГРАМА ПО ФАРМАЦИЈА



ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

**ВОВЕДУВАЊЕ НА МЕТОДА ЗА ОБЕЛЕЖУВАЊЕ И КОНТРОЛА НА
КВАЛИТЕТ НА ^{99m}Tc -ТЕСТРОТИД,
РАДИОФАРМАЦЕВТИК ЗА ВИЗУЕЛИЗАЦИЈА НА НЕВРОЕНДОКРИНИ
ТУМОРИ**

**INTRODUCTION OF ^{99m}Tc -TESTROTID LABELLING AND QUALITY
CONTROL METHOD, RADIOPHARMACEUTICAL FOR VISUALISATION OF
NEUROENDOCRINE TUMORS**

м-р Арменд Јашари

Штип, февруари 2022

СОДРЖИНА

БЛАГОДАРНОСТ

ABSTRACT

КРАТОК ИЗВАДОК

КРАТЕНКИ

1. ВОВЕД

- 1.1. Невроендокрини тумори (НЕТ)
- 1.2. Соматостатин и соматостатински рецептори
- 1.3. Сигнализација на соматостатин рецептор
- 1.4. Радиоактивно обележани аналози на соматостатин
- 1.5. Визуелизација на невроендокрини тумори
 - 1.5.1. Компјутерска томографија - КТ
 - 1.5.2. Магнетна резонанца – МРИ
 - 1.5.3. Ултразвук - УЗ
 - 1.5.4. Функционална визуелизација
- 1.6. Нуклеарно медицинска визуелизација на невроендокрини тумори (НЕТ) со радиофармацевтици базирани на соматостатин
- 1.7. Радиофармацевтски препарати за дијагноза на невроендокрини тумори
 - 1.7.1. ^{99m}Tc -Tektrotyd
- 1.8. Контрола на квалитетот на радиоактивно обележаните радиофармацевтски производи
 - 1.8.1. Контрола на квалитет на Дозен калибратор
 - 1.8.1.1. Тест за линеарност на инструментот
 - 1.8.1.2. Тест за геометриска варијација
 - 1.8.1.3. Тест за точноста на инструментот
 - 1.8.1.4. Тест на константност на инструментот
 - 1.8.2. Контрола на квалитетот на инструментот за визуелизација
 - 1.8.3. Контрола на квалитетот на радиофармацевтските производи
 - 1.8.3.1. Биолошки критериуми
 - 1.8.3.2. Хемиски критериуми (радиокемиска чистота, RCP)
 - 1.8.3.3. Радионуклидна чистота (RNP)

1.8.4. Параметри за контрола на квалитетот на елуатите на генератор на радионуклиди од $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ радионуклиден генератор

1.8.4.1. Кинетика на раст на генераторот $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$

1.8.4.2. Технециум-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)

1.9. Хроматографски методи кои се користат при контрола на квалитетот на радиофармацевтските производи од $^{99\text{m}}\text{Tc}$

1.9.1. Тенкослојна хроматографија / Инстант тенкослојна хроматографија (TLC / ITLC)

1.9.1.1. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Оксидирана честичка

1.9.1.2. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Намалена честичка

1.9.1.3. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Намалена растворлива честичка

1.9.2. Хроматографски методи кои се користат при контрола на квалитетот на $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Tektrotyd

2. ЦЕЛ НА ТРУДОТ

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

3.1. Материјали

3.1.1. Стерилен натриум пертехнетат ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$)

3.1.2. Tektrotyd, кит за подготовка на радиофармацевтскиот препарат

3.1.3. Дозен калибратор

3.1.4. Инстант тенкослојна хроматографија (ITLC)

3.1.5. Растворувач (мобилна фаза) за развој на хроматограмот

3.1.6. Други додатоци потребни за хроматографската техника

3.2. Методи

3.2.1. Ракување со Дозен калибратор и тестирање на квалитетот

3.2.2. Радионуклидна чистота на $^{99\text{m}}\text{Tc}$

3.2.3. Радиоактивно обележување на $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Tektrotyd

3.2.4. Радиохемиска чистота на $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotyd

3.2.5. Собирање на податоци и анализа

3.2.6. Клинички испитувања

3.2.6.1. Обработка на резултатите од процедурите за визуелизација на пациентите

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Постапки од употреба на Дозниот калибратор и постапки за контрола на квалитетот на радиоактивните производи

- 4.2. Радионуклидна чистота на ^{99m}Tc
- 4.3. Обележување на ^{99m}Tc - Tektrotyd
- 4.4. Тест на валидација и одредување за радиохемиска чистота
- 4.5. Визуализациони СПЕКТ- студии
- 5. ДИСКУСИЈА
- 6. ЗАКЛУЧОЦИ
- 7. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

Комисија за утврдување на подобноста на темата:

Претседател: Проф. д-р Бистра Ангеловска
редовен професор, Факултет за Медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“-Штип

Член: Проф. Д-р Биљана Ѓорѓеска
редовен професор, Факултет за Медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“-Штип

Ментор: Проф. д-р Емилија Јаневиќ - Ивановска
редовен професор, Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Членови на Комисијата за оценка и одбрана на докторската дисертација:

Интерен ментор: Проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска
редовен професор, Факултет за Медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Екстерен ментор: Проф. Д-р Дашнор Небија
вонреден професор, Медицински факултет, Оддел за
Фармација, Универзитет во Приштина

Претседател: Проф. д-р Бистра Ангеловска
редовен професор, Факултет за Медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“-Штип

Член: Проф. Д-р Биљана Ѓорѓеска
редовен професор, Факултет за Медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип

Член: Проф. Д-р Ивица Смоковска
вонреден професор, Факултет за Медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип

Научно поле: Фармација

Научна област: Радиофармација, Фармацевтска хемија, Клиничка фармација

Датум на одбрана: 30.03.2022

Датум на промоција: -----

**Оваа дисертација ја посветувам во спомен на мојот татко Мухамед Б.
Јашари,**

Арменд Јашари

КРАТЕНКИ

Целосна листа на сите кратенки употребени во оваа теза:

NET's – невроендокрини тумори

GEP-NET - Гастро-ентеро-панкреатични невроендокрини тумори

APUD - Амински прекурсори на прифат и декарбоксилација

PET - Позитронска емисиона томографија

CT - *Компјутерска томографија*

SPECT – Единечна фотонска емисиона томографија

HUCSK – Болничка и клиничка служба на Косово

CSNM - Клиничка служба за нуклеарна медицина

ITLC-SG – Инстант тенкослојна хроматографија – силика гел

RCP – Радиохемиска чистота

TLC – Тенкослојна хроматографија

NSCLC - Неситноклеточен карцином на белите дробови

EDDA- Етилендиамин-N,N'-дијацетна киселина

MEK - Метилетилкетон

APUD - Амински прекурсори навлегување и декарбоксилација

DNES - Дифузен невроендокрин систем

ACNW - Ацетонитрил и вода во волуменски сооднос

SST – Соматостатин

SSTR – Соматостатински рецептори

Краток извадок

Оваа дисертација е фокусирана на воведување нов начин на визуелизација на невроендокрини тумори, во одделот за нуклеарна медицина во Приштина преку воведување на ^{99m}Tc -Tectrotyd и стандардизација и валидација на процедурите за контрола на неговиот квалитетот.

За да се постигне високо специфично врзување и безбедност по примената на овој релативно нов радиофармацевтски препарат, неопходно е да се обезбеди соодветна контрола на квалитетот, што ќе го гарантира истото. Ова беше причина да се стандардизираат методите за контрола на квалитетот и да се предложат најсоодветните.

Невроендокрините тумори (НЕТ) се тумори на хетерогена група на епителни неоплазми кои потекнуваат од клетките на системот APUD (клетки DNES - група на навидум неповрзани ендокрини клетки) и можат да се лоцираат во различни органи - хипоталамусот, хипофизата, тироидната жлезда и гастроинтестиналниот тракт. Тие растат бавно и затоа не се лесни за откривање.

Радиоактивните пептиди се иднината за визуелизација и терапијата на невроендокрините тумори бидејќи тие се специфични и имаат високо специфична интеракција рецептор-лиганд. Имаат поголема стабилност во споредба со друг вид на соединенија бидејќи промените не се природни преку промената на редоследот на аминокиселините.

Тие можат да бидат еден од основните молекули кои како радиоактивно обележани може да се користат за дијагностички и терапевтски цели.

Постапките за визуелизација на дијагнозата кај невроендокрините тумори (НЕТ) со користење на ПЕТ/КТ или СПЕКТ (СПЕКТ/КТ) сцинтиграфија, се преку специфично врзување на аналозите на соматостатинот за соматостатинските рецептори.

Присуството на механизмите за прифаќање на неурамините и/или пептидните рецептори на клеточната мембрана кај овие тумори овозможува клиничка употреба на специфични радиофармацевтски препарати за дијагноза и терапија (тераностици).

Студијата беше реализирана во Одделот за нуклеарна медицина (HUCSK) во Приштина и соработка со Одделот за нуклеарна медицина, Онколошката болница во Софија, Бугарија, каде што беше развиен пилот-проектот. Реализацијата на оваа студија се заснова на идејата како да се воведен нов

радиофармацевтик и истовремено да се добие добар и безбеден нов радиофармацевтски производ, користејќи комерцијален радиофармацевтски кит, на HYNIC-D-Phe1, Tyr3-Octreotide во форма на 99mTc-HYNIC-TOC.

99mTc-Tektrotyd е радиофармацевтски препарат само за дијагностичка употреба. Тоа е радиофармацевтски препарат индициран за дијагноза на патолошки лезии во кои рецепторите на соматостатинот се прекумерно експресирани (особено подтиповите 2 и, во помала мера, подтиповите 3 и 5) и кои може да се визуелизираат со него. Физичките карактеристики на 99mTc се соодветни за СПЕКТ-камера, дава помала експозиција на зрачење на пациентот и обезбедува добар квалитет на сликата.

Преку мојата докторска теза изработена на Катедрата за нуклеарна медицина во Приштина, за првпат Tektrotyd беше употребен за визуелизација на невроендокрини тумори, нивно откривање и евалуација на успешноста на користената терапија.

Препаратот ќе биде воведен како нова метода во одделот за нуклеарна медицина во Клиничката и универзитетска служба на Косово во Приштина. Условите во реновираната и опремената лабораторија за радиофармација ги имаат сите услови за подготовка на овој радиофармацевтски препарат.

Оваа дисертација ја прикажува важноста од користење на радиофармацевтските препарати обележани со технециум-99m во институции каде што нема можност за употреба позитронско емисиона томографија.

Бидејќи не постои монографија во Европската фармакопеја, методот за контрола на квалитетот требаше да се усогласи според препораките на производителот и прилагоди и валидира во услови на болничка радиофармација.

Визуелизацијата беше реализирана со техника на цело тело и СПЕКТ на избраните делови од телото.

Клучни зборови: невроендокрини тумори, соматостатин, аналози на соматостатин, технициум-99m, 99mTc-Tektrotyd, контрола на квалитетот, инстант хроматографија со тенок слој (ITLC), емисиона томографија со еден фотон (SPECT)

Abstract

This dissertation is focused in the introduction of a new preparation for visualization of neuroendocrine tumors, ^{99m}Tc -Tectrotyd in the department of Nuclear Medicine in Pristina and standardization and validation of quality control procedures.

In order to achieve high specific binding and safety after application of this relatively new radiopharmaceutical, it is necessary to ensure proper quality control, which will guarantee the same. This was a reason to standardize quality control methods and suggest the most appropriate ones.

Neuroendocrine tumors (NETs) are tumors of a heterogeneous group of epithelial neoplasms originating from cells of the APUD system (DNES cells - a group of seemingly unrelated endocrine cells) and can be located in different organs - hypothalamus, pituitary, thyroid and thyroid gland gastrointestinal tract. They grow slowly and are therefore not easy to detect.

Radioactive peptides are the future of imaging and therapy for neuroendocrine tumors because they are specific and have a receptor-ligand interaction. They have greater stability because the changes are not natural and there is a change in the order of the amino acids.

They can be one of the basic molecules that as radioactively labeled can be used for diagnostic and therapeutic purposes.

Visualization procedures for the diagnosis of neuroendocrine tumors (NETs) are somatostatin receptor PET / CT or scintigraphy with somatostatin analogues.

The presence of mechanisms for acceptance of neuraminic and / or peptide receptors on the cell membrane in these tumors allows the clinical use of specific radiopharmaceuticals for diagnosis and therapy (teranostics).

The studies were conducted in the Department of Nuclear Medicine (HUCSK) in Pristina in cooperation with the Department of Nuclear Medicine, Oncology Hospital Sofia, Bulgaria, where the pilot project was developed. The realization of this study is based on the idea of how to contribute to having a good safe new radiopharmaceutical product, using a radiopharmaceutical kit, of HYNIC-D-Phe1, Tyr³-Octreotide giving it as ^{99m}Tc -HYNIC-TOC.

^{99m}Tc -Tektrotyd is a radiopharmaceutical for diagnostic use only. It is a radiopharmaceutical indicated for the diagnosis of pathological lesions in which somatostatin receptors are overexpressed (especially subtypes 2 and, to a lesser

extent, subtypes 3 and 5) and which can be visualized with it. The physical characteristics of ^{99m}Tc are more appropriate for camera, which has lower radiation to the patient and provides better image quality with lower radiation doses.

Through my doctoral thesis prepared in the department of Nuclear Medicine in Prishtina, for the first time Tectrotyd was used for visualization of neuroendocrine tumors, their detection and evaluation of the success of the used therapy.

The preparation will be introduced as a new method in the department of Nuclear Medicine in the Clinical and University Service of Kosovo in Prishtina. The conditions in the renovated and equipped laboratory for radiopharmacy have all the conditions for preparation of this radiopharmaceutical.

This dissertation presents the importance of using radiopharmaceuticals marked with technetium-99m in institutions where there is no positron emission tomography.

As there is no monograph in the European Pharmacopoeia, the quality control method should be validated according to the manufacturer's recommendations.

The examinations will be performed using the whole-body technique and SPECT of the selected body parts.

Keywords: neuroendocrine tumors, somatostatin, somatostatin analogues, technetium-99m, ^{99m}Tc -Tektrotyd, quality control, instant thin layer chromatography (ITLC), single photon emission tomography (SPECT)

1. ВОВЕД

Невроендокрините тумори (NET) се ретка, хетерогена група на тумори, кои најчесто се појавуваат во гастроентеропанкреатичниот (ГЕП) тракт и белите дробови. Овие тумори покажуваат прекумерна експресија на соматостатин рецепторите (SSTRs) врз нивната клеточна мембрана, почесто тип 2. Во последниве години, инциденцата и преваленцата на NET се зголемени, делумно поради раното откривање и подолгото преживување од подобрената терапија.

Цикличниот пептиден хормон соматостатин (SST) природно се јавува во телото на цицачите, примарно во централниот нервен систем, панкреасот и гастроинтестиналниот (GI) тракт. Тој има широк спектар на инхибиторни функции, вклучително и инхибиција на хипоталамусните хормони, регулирањето на секрецијата на гастринот и гастричната киселина, ослободувањето на инсулинот, глукагон [8,9], панкреатичната амилаза [10], и други хормони во гастроинтестиналниот тракт како холецистокининот, вазоактивниот интестинален пептид и секретинот. Ефектот што соматостатинот го има врз различни клетки во различни ткива делумно е одреден од типовите на соматостатински рецептори изразени на нивната површина.

Прогнозата и преживувањето на пациентите со NET се одредуваат според локацијата на примарната лезија, биохемискиот функционален статус, диференцијацијата, почетната фаза и одговорот на третманот.

Терапијата со аналогниот соматостатин (SSA) е основа на антисекреторната терапија кај функционалните невроендокрини тумори, кои предизвикуваат различни клинички симптоми во зависност од хормоналната хиперсекреција. Надвор од симптоматското управување, неодамнешните истражувања покажуваат дека SSA имаат антипролиферативно дејство и го инхибираат растот на туморот преку соматостатинскиот рецептор 2 (SSTR2). И ПРОМИД (плацебо-контролирана, проспективна, рандомизирана студија кај пациенти со метастатски невроендокрини тумори на средното црево и CLARINET (контролирана студија за антипролиферативен одговор на ланреотид кај невроендокрини тумори) покажаа статистички значајно продолжување на времето до прогресија/без прогресија (TTP/PFS) при третман со SSA, во споредба со плацебо. Покрај тоа, комбинацијата на SSA со терапија со пептидни рецепторни радионуклиди (PRRT) во NET-и на тенкото црево ја докажала ефикасноста во фазата 3 на испитувањето на терапијата на невроендокрини

тумори (NETTER 1). PRRT моментално се тестира за ентеропанкреатични NET-и наспроти еверолимус во студијата COMPETE, а потенцијалот на SSTR-антагонисти во PRRT сега се оценува во раната фаза од I/II клинички испитувања (Stueven AK, et all, 2019).

Високото ниво изразување на соматостатинските рецептори (SSRs) 2 и 5 на површината на клетките на туморот кај повеќето невроендокрини тумори (NETs) обезбедува основа не само за чувствително функционално снимање, туку и за терапија насочена кон туморот со најчесто „ладни“, како и означени со радиоизотоп „жешки“ аналози на соматостатин. Покрај ладните соматостатински аналози (SSA), како антипролиферативен лек од прва линија, терапијата со пептидни рецепторни радионуклиди (PRRT) се појави како високо ефективен третман кај метастатски, добро диференциран GEP-NET од низок и среден степен G1 и G2 во текот на последните децении.

Првото снимање на SSTR беше изведено во 1989 година со гама камера користејќи ^{123}I -Тур-Окреотид за карциноиди и ендокрини тумори на панкреасот. ^{111}In Индиум-пентетреотид стана најшироко користен радиотрасер со различна чувствителност (67-100%) којшто користи рамно SPECT и SPECT/CT снимање 4 и 24 часа по инјектирањето. Во една проспективна студија, Депен и соработниците, ги споредиле ^{68}Ga -Dotatate и ^{111}In Indium-pentetreotide снимките кај пациенти со Net и откриле дека ^{111}In -Pentetreotide SPECT/CT е почувствителен отколку само рамнинското снимање или рамнинското снимање плус SPECT. Дополнително, чувствителноста на снимката со ^{68}Ga -DOTATATE беше повисока од снимката со ^{111}In Индиум-пентетреотид со сите методи. Во споредба со ^{111}In -пентетреотид SPECT/CT, ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT имаше поголема чувствителност. (American Journal of Roentgenology. 2018;211: 267-277.)

Текротид или HYNIC-(D-Phe1, Thy3-Octreotide) трифлуороацетат направен од Polatom, Полска, е радиофармацевтски производ кој се користи за да помогне во идентификувањето и дијагностицирањето на некои медицински проблеми. Конкретно, се користи за правење снимки на специфични клетки во желудникот, цревата и панкреасот како што се: абнормално ткиво или тумори.

Текротид врзан за радиоактивен изотоп како што е $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Технециум се прикачува на абнормални или туморски клетки кои имаат рецептори за него (рецептори на соматостатин).

^{99m}Технециум - Текротид е радиофармацевтски препарат за дијагностика на патолошки лезии во кои рецепторите на соматостатин се прекумерно изразени (особено подтип 2 и, во помала мера, подтипови 3 и 5) и кои може да се снимаат со означениот лиганд.

Конкретно ^{99m}Технециум - Текротид е радиофармацевтски препарат за дијагностика на гастро-ентеро-панкреатични невроендокрини тумори (GEP-NET), аденоми на хипофизата, тумори кои потекнуваат од симпатичкиот систем, феохромоцитом, параганглиом, невробластом, ганглионеурином, медуларен карцином на тироидната жлезда итн.

Овој препарат може да биде потенцијално корисен и во случај на други тумори кои изразуваат соматостатински рецептори со различен интензитет. Други тумори кои може прекумерно да ги изразат рецепторите на соматостатин се: рак на дојка, меланом, лимфоми, рак на простата, NSCLC, сарком, карцином на бубрежни клетки, диференциран карцином на тироидната жлезда и астроцитом. Покрај аналози на рецепторот на соматостатин означени со Галиум-68 кои најчесто се користат за лоцирање на NET, нивните метастази и проценка на природата и екстензијата на лезијата, некои пептиди се користени како молекули кои носат радиоактивни атоми на Технециум-99m. Радиоактивните пептиди се иднината на снимањето и терапијата за невроендокрините тумори бидејќи тие се специфични и имаат интеракција рецептор-лиганд. Имаат поголема стабилност бидејќи промените не се природни/го менуваат редоследот на аминокиселините. Во моментов само неколку радиофармацевтски препарати се способни да ги снимаат процесите на рак на субклеточно ниво. Дијагностиката е можна поради гама-зрачење емитувано од радиоактивни атоми на Технециум-99m врзани за молекулите на пептидите. Зрачењето може да се користи за снимање на дистрибуцијата на туморските клетки во телото на пациентот.

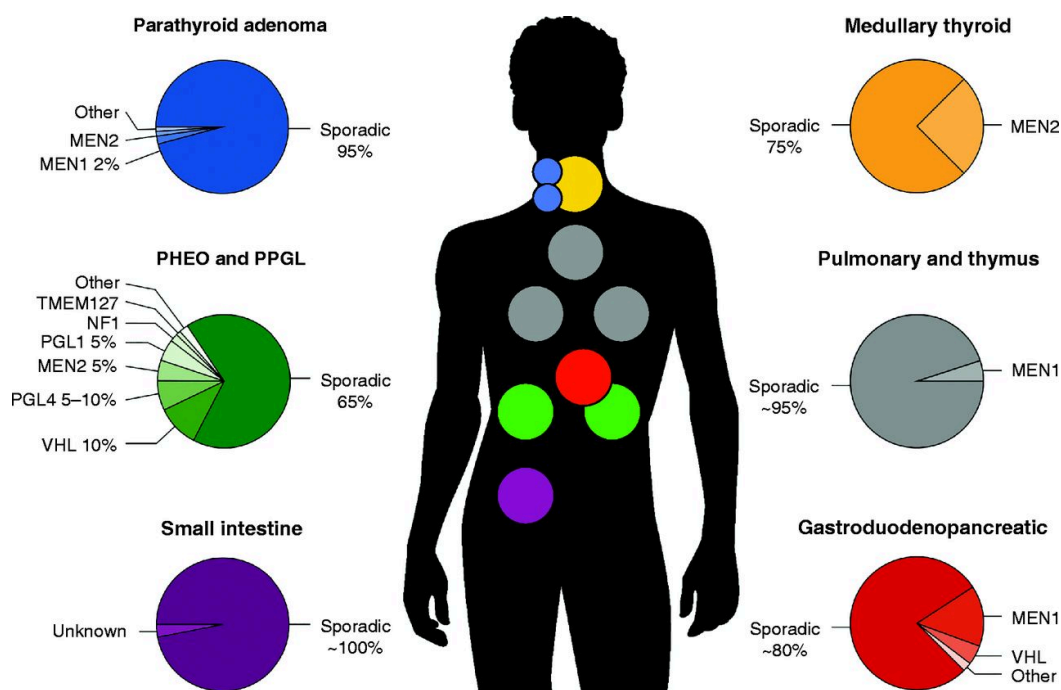
Преку мојата докторска теза изработена на Одделот за нуклеарна медицина во Приштина, за првпат Текротидот беше употребен за визуелизација на невроендокрини тумори, нивно откривање и евалуација на успешноста на користената терапија.

Препаратот ќе биде воведен како нова метода во Одделот за нуклеарна медицина во Клиничката и универзитетска служба на Косово во Приштина. Објектите во реновираната и опремена лабораторија за радиофармација ги имаат сите услови за подготовка на овој радиофармацевтски препарат.

1.1. Невроендокрини тумори (NETs)

Невроендокрините тумори произлегуваат од клетките дисперзирани низ целото тело. Историски, се сметало дека тие се група на многу ретки и индолентни болести способни да предизвикаат различни езотерични хормонални синдроми. Во текот на изминатата деценија, беа направени низа големи достигнувања во нашето разбирање на епидемиологијата и молекуларната биологија на овие не толку ретки тумори. Иако неколку студии покажаа значајна хетерогеност меѓу невроендокрините тумори по примарното место и стапката на пролиферацијата, неодамнешните анализи на регистрите засновани на популацијата потврдуваат конзистентен и континуиран пораст на неговата инциденца.

Невроендокрините тумори (NETs) се карактеризираат со изразување на општи маркери (невронска специфична енолаза, хромогранин, синаптофизин) и се продукти на секрецијата на хормони. Тие претставуваат хетерогена група на многу неоплазми кои можат да се појават во дел од телото и покрај тоа што имаат заедничко потекло од невроендокрините клетки. Тие произлегуваат од ендокрините клетки во жлездите (надбубрежната медула, хипофизата, паратириодата) или од ендокрините островчиња во тироидната жлезда, панкреасот или респираторниот и гастроинтестиналниот тракт.



Слика 1. Преглед на гени со рекурентни мутации во НЕТ и нивна дистрибуција соодветно на анатомската локација. (European Journal of Endocrinology 174, 6;)

Вообичаените типови на NETs се лоцирани во гастроинтестиналниот тракт или во панкреасот и колективно се нарекуваат гастроентеропанкреатични (GEP-) NETs. GEP-NETs сочинуваат хетерогена група на тумори со потекло во невроендокрините клетки од ембриолошко потекло (Öberg et al. 2012). Класификацијата на NETs еволуираше во текот на изминатите две децении за да ја одрази поделбата во две тековни големи категории според номенклатурата на СЗО од 2010 година и класификацијата на невроендокрините неоплазми на дигестивниот систем (Rindi et al. 2010):

1. добро диференцирани невроендокрини тумори (NETs) традиционално наречени „карциноидни и панкреатични невроендокрини (островски клетки) тумори“, и
2. слабо диференцирани невроендокрини карциноми (NECs) традиционално наречени „малоклеточни NECs и големоклеточни NECs“.

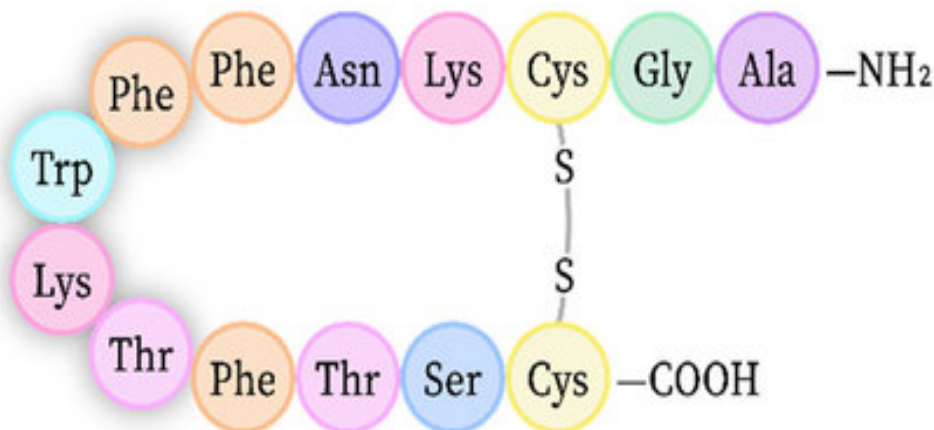
Затоа, терминот GEP-NET се однесува на добро диференцираните NET од СЗО од 2010 година лоцирани на хранопроводникот, езофагогастричниот спој, желудникот, ампуларниот регион, тенкото црево, слепото црево, дебелото црево и ректумот, црниот дроб и интрахепаталните жолчни канали, жолчката и екстрахепаталните жолчни канали и панкреасот). NETs на непознатото место на примарен тумор (исто така, познати како CUP-NETs) се претежно GEP-NETs. Единствена карактеристика на добро диференцираните GEP-NET е нивната прекумерна експресија на соматостатинските рецептори (SSTR) на клетките на туморот. Познато е дека неколку видови на тумори значително го изразуваат SSTR. Според упатствата на EANM, следните тумори имаат висока експресија на SSTRs (Virgolini 2010):

- Функционални и нефункционални гастроентеропанкреатични невроендокрини тумори (GEP-NET), гастрином, инсулином, глугагоном, VIPома, итн.),
- Тумори на симпатоадреналниот систем (феохромоцитом, параганглиом, невробластом, ганглионеурома)
- Медуларен карцином на тироидната жлезда
- Аденом на хипофизата
- Медулобластом
- Карцином на клетките на Меркел
- Менингиом

Како повеќето ендокрини тумори, NETs, исто така, изразуваат рецептори на соматостатин (SST) (подтипови 1-5) за чијшто лиганд SST е познато дека ги инхибира ендокрините и егзокрините секрети и има антитуморски ефекти. Знаејќи го ова, идејата за користење на SST аналози во третманот на NETs станува сè попопуларна и новите студии се фокусираа на развојот на нови аналози на SST. (Zhao Y. 2010). Од петте подтипови на човечки соматостатински рецептори (sstrs) кои се идентификувани, најзастапен во GEP-NET е sstr2, проследен со еднакви количини на sstr1 и sstr5, помали количини на sstr3 и едвај малку (Johnbeck et al. 2014, Maxwell et al. 2015). Слабо диференцираните NECs едвај да изразуваат соматостатински рецептори.

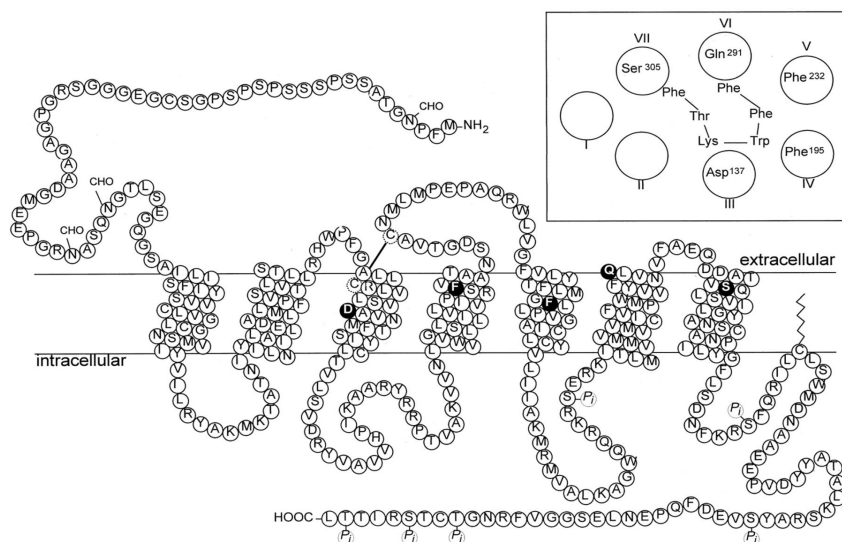
1.2. Соматостатин и соматостатински рецептори

Соматостатинот (фактор за инхибиција на ослободување на соматотропин, SRIF) е ендеген и сеприсутен хормонален пептид со моќно и широко антисекреторно дејство, што го прави непроценлива цел на лекови за фармаколошки менаџмент на аденоми на хипофизата и невроендокрини тумори (слика 1).



Слика 2. Аминокиселинска секвенца на соматостатин

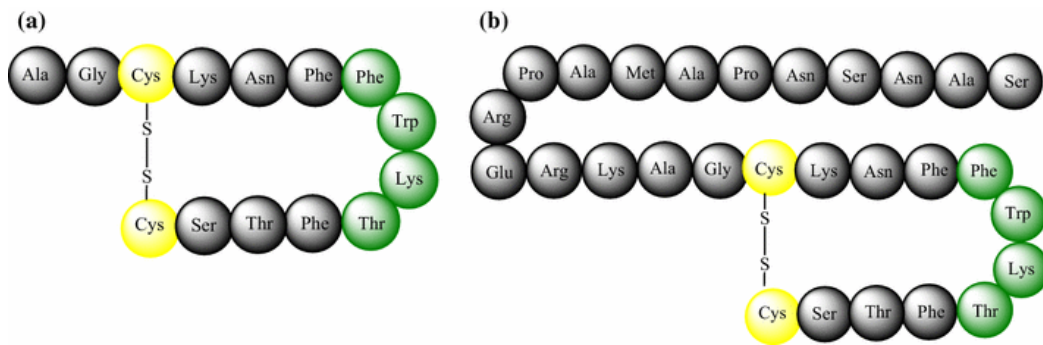
Соматостатинските рецептори (SSTR1, 2A и B, 3, 4 и 5) припаѓаат на фамилијата на рецептори поврзани со G-протеин и имаат широка шема на изразување и во нормалните ткива и во цврстите тумори (слика 2).



Слика 3. Шематски приказ на соматостатински рецептор во плазматската мембрана на клетката. Прикажана е секвенцата на рецепторот на човечкиот подтип 1. Inset-от го покажува горниот приказ на рецепторскиот комплекс и претпоставениот сврзувачки џеб кој ги вклучува трансмембранските домени III-VII, како и секвенцата на соматостатин-14 Phe6 до Phe11.

Истражувањето на функцијата на секој SSTR кај неколку видови тумори обезбедува мноштво информации за вообичаените, но исто така и за различните сигнални каскади кои ја потиснуваат пролиферацијата, преживувањето и ангиогенезата на туморските клетки.

Соматостатин е природен инхибиторен полипептиден хормон кој првпат е изолиран од хипоталамусот на овците (Brazeau et al., 1973). Широко е распространет низ човечкиот централен нервен систем (CNS) и периферните ткива. Соматостатинот има широк спектар на биолошки дејства кои вклучуваат регулирање на невротрансмисијата и секрецијата и инхибиција на ослободувањето на хормонот за раст (GH), хормонот за стимулирање на тироидната жлезда (TSH), гастроинтестиналните (GI) хормони, панкреасните ензими и невропептидите (Lamberts, 1988, Schettini, 1991). Ја модулира брзината на празнење на желудникот, контракцијата на мазните мускули и протокот на крв во цревата (Lamers, 1987). Исто така, ја инхибира пролиферацијата и на нормалните и на туморските клетки (Bousquet et al., 2001). Постојат две биолошки форми на соматостатинот: соматостатин-14 и -28 (слика 3), кои се добиени од 92-аминокиселински про-соматостатин прекурсор (Brown et al., 1981, Schally et al., 1980).

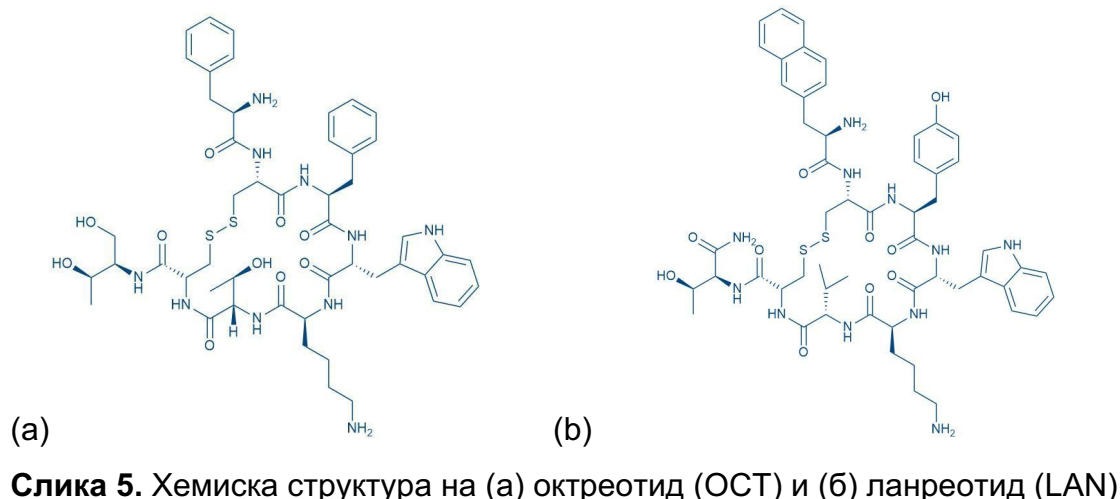


Слика 4. Постои шематска структура на две биолошки форми на соматостатин (a) SST-14, (b) SST-28

Сепак, SRIF не е корисна алатка во клиничката практика поради неговиот краток циркуирачки полуживот (<3 мин во човечки серум), што резултира со потреба од континуирана парентерална администрација, и поради враќањето по инфузија забележано за голем број на целни хормони, како што се хормонот за раст (GH) и инсулинот.

Поради ова, синтетичките лиганди на соматостатински рецептори (SRLs) се дизајнирани врз основа на примарната структура на SRIF (слика 3), со цел да се надминат горенаведените недостатоци. До денес, три SRLs се веќе одобрени во клиничката практика поради антисекреторната активност кај аденоми на хипофизата кои лачат хормони и NENs.

Конкретно, аналозите на SRIF октреотид (OCT) и ланреотид (LAN) одобрени од Администрацијата за храна и лекови на САД (FDA) и Европската агенција за лекови (EMA) за лекување на пациенти со напредни GEP NENs, по две фази 3 клинички испитувања покажа значително зголемување на преживувањето без прогресија (PFS) кај третираните пациенти (слика 5). Од друга страна, пазиреотидот (PAS), кој е SRL од втора генерација одобрен за третман на аденоми на хипофизата кои секретираат GH и адренокортикотропен хормон (ACTH), сè уште е во фаза на евалуација за NENs. Од друга страна, пазиреотидот (PAS), кој е SRL од втора генерација одобрен за третман на аденоми на хипофизата кои секретираат GH и адренокортикотропен хормон (ACTH), сè уште е во фаза на евалуација за NENs.

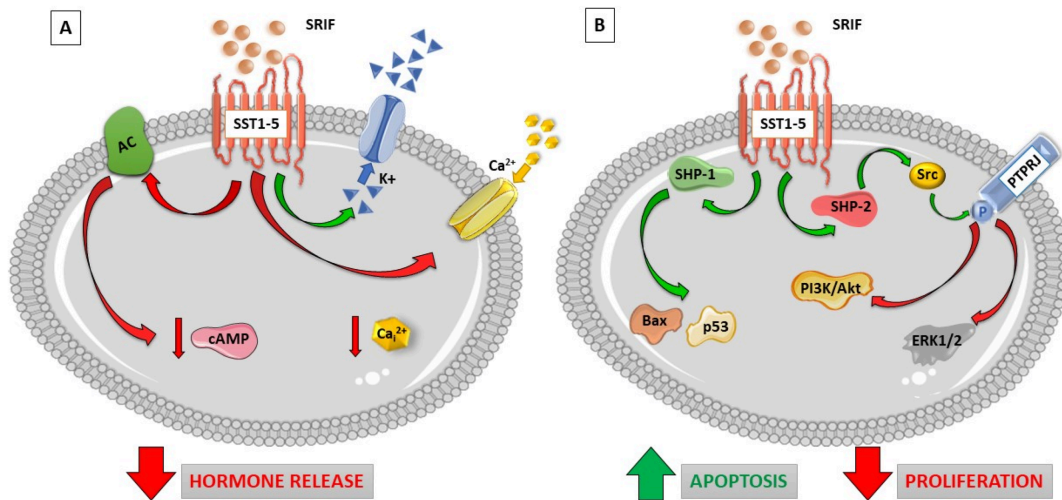


1.3. Сигнализирање на соматостатински рецептор

Соматостатинските рецептори станаа модел на биолошка цел за молекуларно снимање поради зголеменото знаење за нивното изразување и поради подобрените методи за нивна идентификација. Набргу по молекуларното клонирање на семејство од пет SST со специфичен, иако понекогаш преклопувачки модел на изразување, повеќето студии се фокусираа на идентификација на специфична интраклеточна сигнализација модулирана од секој подтип на рецептор.

Сепак, по повеќе од 20 години од првото клонирање на рецепторот, што се однесува до повеќето системи на вториот гласник, повеќето SST подтипови се чини дека активираат слична сигнална каскада (слика 6 ги прикажува добро карактеризирани интраклеточни патишта модулирани од страна на SST). Особено, сите членови на оваа фамилија на рецептори се G-протеински споени рецептори (GPCRs) кои делуваат преку инхибиторните G-протеини (Gi/Go).

Бидејќи припаѓаат во инхибиторните рецептори, SSTs се способни да го инхибираат производството на cAMP и активирањето на PKA што е поврзано со намалена активност на каналите на Ca⁺⁺ зависни од напон. Истите механизми во моментот се сметаат за детерминанти на антисекреторната активност на SRL во туморските клетки кои секретираат хормони, вклучително и аденоми на хипофизата и NENs.



Слика 6. Дијаграм на главните интраклеточни сигнални патишта предизвикани од агонистичкото врзување за соматостатинските (SRIF) рецептори за да се извршат антисекреторни и антипролиферативни дејства.

(А) Анти-секреторната активност на SRIF е регулирана со: i) инхибиција на аденилил циклаза (AC), намалување на нивоата на цикличниот аденозин монофосфат (cAMP); ii) инхибиција на Ca^{2+} канали зависни од напон; и iii) активирање на надворешните K^{+} канали, што доведува до хиперполаризација на клеточната мембрана.

(Б) Анти-пролиферативните ефекти на SRIF се посредувани со активирање на протеинот тирозин фосфатази Src хомологија 2 домен кој содржи протеин тирозин фосфатаза 1 и 2 (SHP-1 и SHP-2) и протеинот тирозин фосфатаза рецептор тип J (PTPRJ). SHP-1 предизвикува интраклеточни про-апоптотични сигнали кои вклучуваат индукција на p53 и Bax, додека SHP-2 ја активира тирозин киназата Src која индуцира фосфорилација на PTP η , што, пак, ги дефосфорилира PI3K/Akt и ERK1/2, нарушувајќи ја клеточната пролиферација. Зелени стрелки: Активирана патека. Црвени стрелки: инхибирани патишта.

1.4. Радиоактивно обележани аналози на соматостатин

И покрај интензивните истражувања на полето на радиоозначените пептиди во последните 2 децении, само радиопептидите насочени кон семејството на рецептори за соматостатин имаат вистинско влијание врз грижата за пациентите, дијагностички и терапевтски.

Различни човечки тумори изразуваат соматостатински рецептори. Постојат 5 подтипови на човечки рецептори за соматостатин (sst1–sst5); сите се изразени на тумори до одреден степен, но sst2 е далеку најзастапен, додека sst4 ретко се наоѓа.

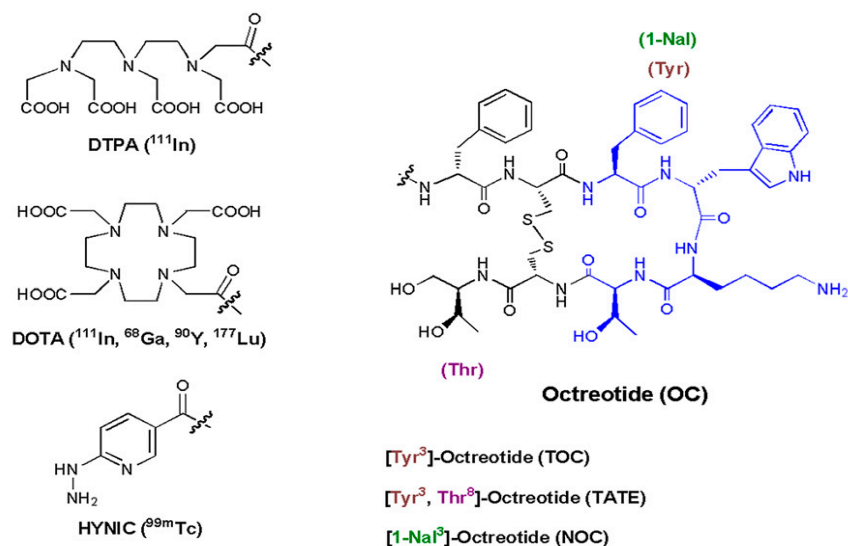
Најважните конјугати кои се користат клинички се базираат на октапептидниот октреотид и неговите модификации. Тие се конјугирани со хелатори и означени со различни радиометали.

Спротивно на тоа, радиоактивните метални јони како што се ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ga генерално се потешки за прикачување и бараат индиректен пристап за радиоозначување. Индиректните методи ги поврзуваат радиометалите со пептидите користејќи бифункционални хелатори (BFCs).

BFCs се состојат од две функционални групи кои служат за различни цели; едниот го врзува хелаторот со пептидот, а вториот го хелира металниот јон. Овие функционални групи се одговорни за стабилно врзување помеѓу пептидот и радиометалот и неговата отпорност на радиолиза во физиолошки услови. BFC може да се прикачи на пептидот преку спејсер, кој исто така е фармакокинетички модификатор.

Покрај тоа, BFCs не треба да ги менуваат биолошките својства и рецепторниот афинитет и специфичноста на пептидот. Металните радионуклиди претставуваат различни хемикалии, па оттука не постои универзален BFC за хелација на сите радиометали.

Се користат неколку BFCs во зависност од изборот на радионуклид бидејќи големината, полнежот и електронската конфигурација на радиометалот ќе го одредат координативниот број кој е потребен од BFC [25] (слика 6).



Слика 7. Октапептиди, хелатори и радиометали за снимање и насочена радионуклидна терапија на невроендокрини тумори кај пациенти

Првите синтетички аналози на соматостатинот беа користени во клиниките за да се контролираат симптомите на невроендокрините тумори во раните 1980-ти. Првиот аналог на соматостатинот означен со ^{111}In , ^{111}In -пентетреотид, е одобрен за употреба како лек во 1995 година. Првата дијагностичка примена на сцинтиграфија со соматостатински рецептор (SRS) со $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - (трицин)HYNIC-TOC кај луѓето беше објавена во 2000 година. Поважно е дека во истиот период, првите снимки на пациенти со аналогот на соматостатин, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr³-октреотид, подготвени од формулацијата за лиофилизирана кит формулација и добиени во Полска во групата на проф. Пјотр Лас во Гдањск. Таргетирањето на рецепторите за соматостатин (sst) со радио означени пептиди, стана составен дел во нуклеарната онкологија во последните 20 години. Овој процес на интеграција е инициран во Европа со воведувањето на пазарот на ^{111}In -DTPA-DPhe¹-октреотид [^{111}In -пентетреотид] (Octreoscan[®] Mallinckrodt Medical, 1995) кој наскоро стана најважниот производ за сцинтиграфија со соматостатински рецептори. Тој е во широка клиничка употреба, иако мора да се земат предвид клиничките недостатоци во однос на чувствителноста во откривањето на туморот, квалитетот на сликата и изложеноста на пациентот на релативно високи ефективни дози на јонизирачко зрачење.

Главните достигнувања од воведувањето на Технециум-99m во радиопептидите кои таргетираат соматостатински рецептори се многу подобар квалитет на сликата, поголема чувствителност на откривање тумори и помала средна ефективна доза за испитуваниот пациент. Технециумот-99m се смета за соодветен радионуклид за сцинтиграфија со соматостатински рецептор (SRS). Тој е изотоп од избор на лекарот за нуклеарна медицина поради краткиот полуживот (6 часа) и емисијата на гама зрачење со енергија од 141 кеВ. Широката достапност и економичноста на Технециумот-99m се од големо значење за рутински клинички апликации. Беа испитани неколку хелатори за да се обезбедат ефикасни и стабилни аналози на соматостатин означени со $^{99\text{m}}\text{Tc}$ со висок афинитет кон рецепторите за соматостатин, меѓу нив и конјугатите на 6-хидразиноникотинамид (HYNIC) го најдоа својот пат до клиниките [5,6]. Понатаму, [$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -етилендиамин-N,N'-дијацетна киселина (EDDA)/HYNIC, Tyr³]октреотид ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC) сега е достапен во голем број европски земји и пошироко (Tektrotyd, NCBJ RC POLATOM). Следната генерација на

аналози на соматостатин се трасери за снимање на PET или PET/CT соматостатински рецептор означен со радиометал Галиум-68 (полуживот од 68 мин). Комерцијално произведените генератори на радионуклиди $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ се достапни за употреба во клиниките, независно од циклотроните. Во комбинација со просторната резолуција на PET техниката и зголемениот број на PET скенери, техниката стана многу привлечна и аналозите на соматостатин означени со ^{68}Ga го најдоа својот пат до клиниките. Во моментот се достапни три главни, клинички корисни, тракери за PET/CT снимање означени со ^{68}Ga : ^{68}Ga -DOTA-Phe1-Tyr3-Октреотид (DOTATOC), ^{68}Ga -DOTA-Nal³- Октреотид (DOTANOC) и ^{68}Ga -DOTA-Tyr³-Октреотат (DOTATATE).

До пред неколку години, аналозите на соматостатинот беа конструирани така што за цел го имале нивното агонистичко однесување, со очекување дека нивната интернализација со рецепторот активиран од радиоозначениот лиганд и неговото задржување во туморската клетка се клучни за ефикасно снимање и терапија. Неодамна се покажа дека антагонистите препознаваат повеќе места за врзување кај клеточната мембрана на туморот и оттука нудат подобрена дијагностичка ефикасност, особено кога густината на *ssr* рецепторите е мала. Изводливоста на користењето на антагонисти на рецепторот за соматостатин во клинички услови е веќе докажана [8]. Овој пристап може во иднина да ја подобри дијагностичката вредност на техниките за снимање на рецепторот за соматостатин.

Развојот во дизајнот на трасер е проследен со подобрувања во техниките на снимање. Новите SPECT скенери нудат резолуција блиска до онаа на PET, што може да отвори нова ера за $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и другите SPECT радиотрасери.

Развојот на аналози на соматостатин го одразува зголеменото знаење за улогата на соматостатинот. Се покажа дека туморите кои изразуваат *ssr* може да се третираат со соматостатин или синтетички аналози за да се намали хиперсекрецијата на хормоните и/или да се инхибира растот на туморот [9]. Меѓутоа, бидејќи соматостатинот се подложува на брза *in vivo* ензимска деградација, развиени се аналози на соматостатин кои се поотпорни на *in vivo* деградација. Молекулот беше модифициран на различни начини, со воведување на D-аминокиселини и скратување на молекулот до биоактивна секвенца на јадрото што резултираше со подобрени биолошки карактеристики. Првиот синтетизиран аналог на соматостатин беше октреотид (Sandostatin, SMS 201-

995), со висок афинитет кон sst2 и помал афинитет кон sst5 и sst3. Се користи од 1983 година за третман на гастроентеропанкреатични невроендокрини тумори (GEP-NET) и тумори на хипофизата кои лачат хормони. Подоцна се синтетизирани другите осум аналози на соматостатин што содржат аминокиселини како што се ланреотид (BIM23014) и вапреотид (RC-160) [14]. Поновите случувања насочени кон аналози на соматостатин со селективен афинитет кон поширок подтип на соматостатински рецептор, како што е пазиреотид (SOM230) со афинитет кон соматостатинските рецептори подтипови 1, 2, 3 и 5.

Првиот аналог на соматостатин означен со радионуклид и користен за локализација на NET со SRS беше [¹²³I, Tyr³]-октреотид.

Иако SRS со ¹¹¹In-пентетреотид е многу ефикасен, методот е попречен од различни фактори како што е неопходноста од сооднос на тумор со средина/позадина од најмалку 2:1, релативно ниска просторна резолуција особено за мали тумори, и недостаток на прецизна квантификација на густината на рецептор и биодистрибуцијата на радионуклиди. Енергијата на ¹¹¹In е релативно висока, што резултира со субоптимална резолуција на сликата и релативно висока изложеност на пациентот на јонизирачко зрачење. Покрај тоа, ¹¹¹In добиен од циклотрон е скап и не е лесно да се постигне во неколку земји. Од тие причини беа преземени истражувања за воспоставување нови радиофармацевтски препарати базирани на аналози на соматостатин означени со ^{99m}Tc за SPECT и со ⁶⁸Ga за PET.

Развојот на радиоозначени пептиди за успешно таргетирање на рецепторите бара разгледување на неколку фактори, како што се високото внесување во таргетираните и ниското во нетаргетираните ткива, отстранувањето од телото, екскреторниот пат и *in vivo* стабилноста на радиопептидот. Радиоозначените пептиди кои успешно ги поминале сите тестови, вклучително и токсиколошките студии, и со добро воспоставен метод на подготовка, можат да влезат во клинички студии со луѓе.

Особено за добро карактеризираните рецептори за соматостатин, дизајнот на пептид и неговиот синтетички пат бешевозможен со цел да се произведат метаболички стабилизирани пептидни аналози кои го зачуваа најголемиот дел од биолошката активност на оригиналниот молекул и високиот афинитет за соодветниот рецептор. Тие би можеле да бидат означени со различни

радионуклиди и за дијагноза и за терапија, додека изборот на пристапот за радиоозначување зависел од својствата на радионуклидите и карактеристиките на хелаторот. Како заедничка карактеристика, потребно е протоколите за означување да дозволуваат многу висок принос на означување, радиохемиска чистота и специфична активност, а пептидот го задржува афинитетот за рецепторите.

Пептидите се важни регулатори на растот, клеточната функција и меѓуклеточната комуникација; тие дејствуваат како невротрансмитери, регулирајќи го имунолошкиот одговор и трансдукцијата на информации. Клучните класи на пептидни лиганди се невротрансмитери, хормони, хемокини, цитокини и фактори на раст. Тие се олигомери на аминокиселини поврзани заедно во пептидни врски. Постојат 21 природна α -аминокиселини шифрирани со ДНК и безброј синтетички аминокиселини, што овозможува мноштво модификации на пептиди.

Пептидите имаат неколку предности во однос на протеините како што се моноклоналните антитела и нивните деривати како сонди за таргетирање на туморот. На пример, предностите вклучуваат синтеза на пептиди во цврста фаза преку лесни добри производствени практики, брза дифузија и клиренс поради малата големина, недостаток на имуногеност и добро воспоставени стратегии за биоконјугација и радиоозначување.

Пептидите се често метаболички нестабилни, но синтетичките стратегии за подобрување на метаболичката стабилност и фармакокинетиката се добро развиени.

1.5. Визуелизација на невроендокрини тумори

Многу различни техники на снимање се користат за локализирање на GEP-NETs. Радиоактивните пептиди се иднината на снимањето и терапијата за невроендокрините тумори бидејќи тие се специфични и имаат интеракција рецептор-лиганд.

Тие имаат поголема стабилност бидејќи промените не се природни и доаѓа до промена во редоследот на аминокиселините.

Тие можат да бидат една од основните молекули кои како радиоактивно означени можат да се користат за дијагностички и терапевтски цели.

Постапките за визуелизација за дијагноза на невроендокрини тумори (NETs) се соматостатински рецептор PET/CT или сцинтиграфија со аналози на соматостатин.

Присуството на механизми за прифаќање на невроамините и/или пептидните рецептори на клеточната мембрана кај овие тумори овозможува клиничка употреба на специфични радиофармацевтски препарати за дијагноза и терапија (тераностички).

Радиофармацевтски препарати за снимање NET кои се користат за визуелизација на невроендокрините тумори се слични во молекуларната структура на синтетизираните хормони или се вклучени во различни метаболички и клеточни процеси на клетките на туморот.

Тие можат да бидат аналози на соматостатин ($^{111}\text{In DTPA}$ / $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Октреотид, ^{68}Ga -DOTA), аналози на катехоламин и метаболити (^{131}I / ^{123}I -MIBG, ^{18}F / ^{11}C -DOPA, ^{11}C -HTP, ^{11}C -HP analog ^{18}F -FDG).

1.5.1. Компјутерска томографија - КТ

КТ е најчесто користениот модалитет на снимање за детекција, локализација и стадизирање на NETs. Од модалитетите на напречниот пресек, КТ нуди најголема просторна резолуција (1 mm или помалку). Супериорната дискриминација на меките ткива, недостатокот на јонизирачко зрачење и поновите брзи техники на скенирање со висока резолуција со MRI ја зголемија нејзината употреба кај пациенти за кои постои сомневање или за кои е познато дека имаат NETs. Напредокот во КТ скенирањето, вклучително и мулти-детектор КТ, го намалија времето на скенирање и ја зголемија просторната резолуција на скеновите. Уште поважно, брзото скенирање на волумен со мулти-детектор КТ овозможува прецизно болус-тракинг на интравенски (IV) контраст за да се гарантираат соодветни снимки на артериската фаза.

1.5.2. Снимање со магнетна резонанца - MRI

Магнетната резонанца (MRI) е техника на медицинско снимање која користи магнетно поле и радиобранови генерирани од компјутер за да создаде детални слики од органите и ткивата во телото. Оптималната MRI техника е исто толку важна како и CT техниката за визуелизација на NETs. Снимањето може да се изведе со користење на скенери со јачина на поле или 1,5T или 3,0T. Идеално

треба да се користат повеќе канални површински навои. Пулсните секвенци треба да вклучуваат стандардни секвенци пондерирани со T1 и T2 со и без супресија на маснотии.

Поновите техники на MRI, исто така, покажуваат огромен потенцијал, вклучително и дифузно пондерирано снимање. Дифузно пондерирани снимки го користат случајното движење на молекулите на водата во телото. Движењето на молекулите на водата во биолошките ткива е променливо ограничено бидејќи нивното движење е модифицирано и ограничено од интеракциите со клеточните мембрани и макромолекули.

Дифузно пондерираното снимање сè повеќе се користи за да се идентификуваат и карактеризираат различни тумори. Областите на ограничена дифузија на вода, на пример, во висококлеточно ткиво, покажуваат типична карактеристика на ниска привидна дифузија (ADC), додека областите со неограничена дифузија на вода имаат висока вредност на ADC.

1.5.3. Ултразвук – US

Ултразвукот претежно се користи за насочување на биопсијата за дијагноза на ткиво. Ултразвучниот изглед на невроендокрините тумори е оној на генерално хипоехоична, добро дефинирана маса во однос на панкреасот. Конвенционалниот трансабдоминален ултразвук има релативно ниска чувствителност за локализирање на NETs на панкреасот, која се движи од ниските 20% за помали лезии до 80%. Ултразвукот со зголемен контраст користи контрастни средства со микромеури за да се визуелизира ткивната перфузија, најчесто и најуспешно при евалуација на хепаталните лезии. Принципот е аналоген на користење IV контрасти во CT и MRI, како и способноста за добивање мултифазни слики. Ултразвукот со зголемен контраст може да се изврши заедно со преглед со сива скала и доплер во трансабдоминални и ендоскопски услови. Во проспективна студија на 137 пациенти со тумори на панкреасот, ултразвук со зголемен контраст успеа да идентификува NETs од други етиологии со висока чувствителност (94%) и специфичност (96%).

1.5.4. Функционално снимање

Додека туморите кои произведуваат соматостатин се ретки, прекумерната експресија на соматостатинските рецептори (SSTRs) е особена карактеристика

на повеќето NETs. 20,21 Повеќето човечки тумори кои изразуваат SSTRs изразуваат специфичен подтип, SSTR2, кој вклучува аденоми на хипофизата, гастроентеропанкреатични NETs, параганглиоми, феохромоцитомы, медуларен карцином на тироидната жлезда и карцином на дојка и на мали клетки на бели дробови (Табела 1).

Табела 1. Чувствителноста на Октреотид откривање на избрани тумори

Карциноиди	80% - 100%
NET на панкреасот	60% - 90%
Инсулиноми	20% - 60%
Параганглиом	~ 100%
Медуларен рак на тироидната жлезда	50% - 70%
Рак на дојка	75%

Соматостатинскиот рецепторски комплекс е интернализиран во ендозоми. Во принцип, тоа е добра цел за функционално снимање на NETs. Сепак, природниот соматостатин брзо се разградува *in vivo* (биолошки полуживот ~ 4 минути), ограничувајќи ја неговата клиничка корист. Поради ова, за клиничка употреба се развиени синтетички аналози кои се постабилни, на пр., октреотид и ланреотид. Овие аналози задржуваат висок афинитет кон SSTR2, овозможувајќи функционално снимање со радиоозначување на аналози на соматостатин користејќи или конвенционална сцинтиграфија или со скенирање со компјутерска томографија со емисија на еден фотон (SPECT).

1.6. Нуклеарно медицинско снимање на невроендокрини тумори (NETs) со радиофармацевтици базирани на соматостатин

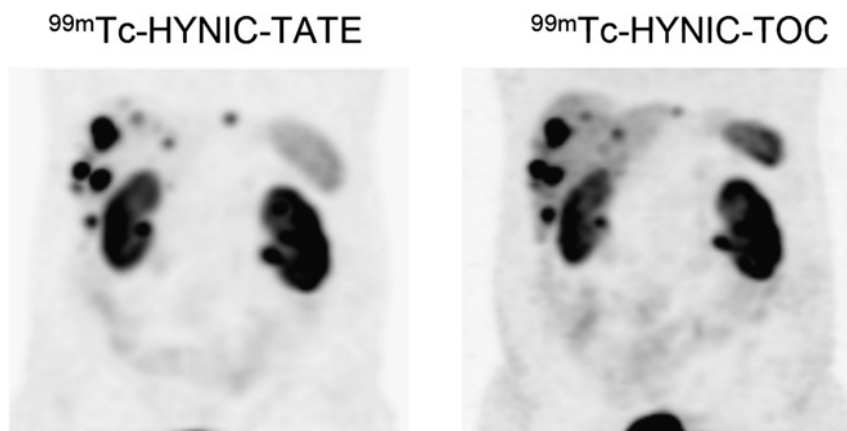
NETs претставуваат дијагностички предизвик за клиничарот бидејќи нивната бавна метаболичка стапка, малата големина и променливата анатомска локација го ограничува нивното откривање со користење на различни процедури за снимање. Традиционалната рутинска дијагностичка работа на NETs вклучува конвенционални процедури за морфолошко снимање како што се СТ, ултразвук и MRI. Успешните студии за врзување на туморот од Reubi и Landolt со користење на [^{123}I -Tyr 3] октреотид ја донесоа идејата за развој на трасер

базиран на g-emitter [$^3\text{-}^{123}\text{I-Tyr}^3$] октреотид за сцинтиграфија на соматостатински рецептор (SRS).

На крајот на 1980-тите, првите податоци за снимање беа пријавени од групата Ротердам со користење на [$^3\text{-}^{123}\text{I-Tyr}^3$] октреотид; беа пријавени планарни слики за различни тумори. Поради комплексноста на процедура за радиоактивно обележување и високата липофилност на радиопептидот, тој набрзо беше заменет со ^{111}In -диетилентриаминпентаоцетна киселина (ДТПА)-октреотид (OctreoScan; Mallinckrodt Inc.), којшто беше првиот регистриран радиопептид, и се користи скоро 20 години во дијагнозата и стадизирањето на тумори позитивни на рецептори за соматостатин и стана златен стандард за откривање на тумори позитивни на рецептори за соматостатин. Дополнително, се покажа дека овој радиопептид е независен прогностички фактор на преживување кај добро диференцирани малигни ендокрини тумори. Се покажа дека ^{111}In -ДТПА-октреотид SPECT и SPECT/CT го надминуваат анатомското снимање, но имаат и недостатоци: сst2 афинитетот на ^{111}In -ДТПА-октреотид е низок (инхибиторна концентрација од 50%, 22 до 3,6 nM) и афинитетот кон другите подтипови на рецептори за соматостатин е најмалку 10 пати помал (.200 nM). Покрај тоа, ^{111}In не е идеален радионуклид, поради неговите неповолни нуклеарни физички својства, ограничената достапност и високата цена.

На почетокот конјугатите беа развиени за обележување со Технециум-99m. Едно од првите објавени соединенија беше бифункционален аналог на хексаметилпропиленамин оксим. Подоцна, конјугати на 6-хидразиноникотинамидот (HYNIC) и на дериватот на тетраамин 1,4,8,11-тетраазаундеканекарбокси функционализиран на 6-позиција беа развиени и проучувани претклинички и кај пациенти. Двете семејства на соединенија стигнаа до клиниката и покажаа исклучителна фармакокинетика. Депреотидот обележан со $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc-NeoTect}$; Diatide, Inc.) е, исто така, регистриран во Европа; тој има добиено регистрација за снимање на осамени solitary пулмонални јазли и покажа добра дијагностичка точност за оваа индикација, но не беше успешен во споредба со ^{111}In -ДТПА-октреотидот во NETs поради неговата релативна липофилност. Lebtahi et al. (13) откриле повеќе туморски места со ^{111}In -ДТПА-октреотид отколку со $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -депреотид, особено во црниот дроб. Тие заклучиле дека стапката на детекција на $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -депреотид е многу помала од онаа на ^{111}In -ДТПА-октреотид. Понатаму, [$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -етил-ендиамин-N,N9-

дијацетна киселина (EDDA)/HYNIC,Tyr³]октреотид (^{99m}Tc-HYNIC-TOC) сега е достапен во различни европски земји и е регистриран во Полска (Tektrotyd; Polatom). Соодветниот аналог ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TATE (^{99m} Tc-HYNIC-TATE), исто така, е широко користен. Hubaleska-Dydejczyk et al. ја покажаа супериорноста на ^{99m} Tc-HYNIC-TATE во однос на ¹¹¹In-DTPA-октреотид кај 75 пациенти. Тие открија висок квалитет на снимката за ^{99m}Tc-HYNIC-TATE и открија забележливо повеќе лезии отколку со ¹¹¹In-DTPA-октреотид. Супериорноста ја потврдија и другите групи. Истата група, ја покажа и корисноста на ^{99m} Tc-HYNIC-TATE во радиоводена хирургија. Swikla et al. ги споредија двата трасери ^{99m} Tc-HYNIC-TOC и ^{99m} Tc-HYNIC-TATE место по место кај истите 12 пациенти. Тие заклучија дека и двата трасери даваат одлични висококвалитетни снимки по ниска цена и имаат идеална достапност и мала доза за пациентот. Двата радиофармацевтски препарати прикажуваат сличен број метастатски места. ^{99m} Tc-HYNIC-TATE се чини дека има одредена предност во метастазите во лимфните јазли и црниот дроб поради неговата нешто повисока хидрофилност (слика 7).



Слика 8. Компаративна студија (4 часа по инјектирањето) на ^{99m} Tc-HYNIC-TOC наспроти ^{99m} Tc-HYNIC-TATE кај ист пациент којашто покажува висок квалитет на снимката и на трасерите и на долниот дел од црниот дроб, но поголем внес на ^{99m}Tc-HYNIC-TATE во бубрезите.

Аналозите на соматостатин означени со ^{99m}Tc имаат големи предности во однос на ¹¹¹In-DTPA-октреотид, како што се подобар квалитет на снимката, достапност, цена и усогласеност со пациентот, поголема чувствителност и пониска средна ефективна доза.

Дополнителен важен чекор напред во дијагностичката работа на NETs беше воведувањето на нови PET трасери базирани на соматостатин обележани и со радиометалот ^{68}Ga произведен од генератор. ^{68}Ga -DOTANOC покажа добра чувствителност за визуелизација на мали лезии, особено на нивоата на јазли и коски и во случаи со невообичаена анатомска локализација и обезбеди вредни податоци за идентификација на локацијата на примарниот тумор кај пациенти со потврдени секундарни NET лезии. Имајќи го предвид специфичниот внес на ^{68}Ga -DOTANOC и опсервацијата дека добро диференцираните NET покажуваат побавна стапка на раст, повисока експресија на рецепторот на соматостатин, повисока стапка на одговор на аналози на соматостатин и подобар исход од NETs кои се послабо диференцирани, покренато е прашањето за тоа дали е можно да се дефинираат PET/CT параметри кои можат да го предвидат исходот на пациентот.

Интересно е да се забележи дека бидејќи метаболичките и рецептор-врзувачките PET трасери можат да истражуваат различни карактеристики на туморот, нивната употреба кај ист пациент може да понуди подетални информации за биолошките аспекти на туморот. Различни модели на внес на трасер (^{68}Ga -соматостатин аналози наспроти ^{18}F -FDG) се опишани во областите на иста туморска лезија или во различни лезии кај ист пациент). Овој наод е особено релевантен затоа што идентификацијата на области со висок внес на ^{18}F -FDG го идентификува присуството на помалку диференцирани туморски области кои се поврзани со полоша прогноза и бараат системска хемотерапија. Всушност, различен модел на внес на трасерот, исто така, беше документиран во NET со висок и низок степен: иако беше пријавен повисок внес на ^{68}Ga -DOTA-TATE кај лезии со низок степен отколку кај лезии со висок степен, внес на ^{18}F -FDG беше значително повисок кај лезии со висок степен отколку кај лезии со низок степен. За ^{68}Ga -DOTATOC, исто така, беше пријавено дека дава попрецизни информации отколку ^{18}F -FDG кај добро диференцирани NET лезии. PET/CT со аналози на ^{68}Ga -DOTA-соматостатин е прецизен модалитет за снимање за евалуација на пациенти со добро диференцирани NET лезии. Сите опишани соединенија имаат агонистички својства, кои се сметаа за задолжителни поради способноста на овие соединенија да индуцираат интернализација на комплексот пептид-рецептор. Неодамна, за ^{111}In -обележаните антагонисти базирани на соматостатин со афинитет кон sst2 и sst3,

кои слабо се интернализираат, се покажа дека обезбедуваат потенцијално уште подобра визуелизација на туморот отколку агонистите. Една од првите статии коишто ги опишуваат антагонистите обележани со sst2 со ^{68}Ga - и ^{64}Cu , укажа на високиот потенцијал на овие радиопептиди во ПЕТ/СТ. Ова ново семејство на трасери може дури и да претставува подобра опција за снимање. Всушност, пациентите со лезии кои изразуваат рецептор на соматостатин се кандидати за целна терапија со топли или ладни аналози на соматостатин.

1.7. Радиофармацевтски препарати за дијагноза на невроендокрини тумори

На нуклеарната медицина ѝ се потребни радиофармацевтски препарати со оптимален квалитет за точна дијагноза и терапија на болести (IAEA 2008; Dondi 2011). Како што се зголемува употребата на нуклеарна медицина во земјите во развој, така се зголемува и потребата од радиофармацевтски производи.

Зголемената потреба од визуелизација на невроендокрините тумори и недостатокот на ПЕТ не обврзаа да го воведеме $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектроид. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектроид е радиофармацевтски препарат само за дијагностичка употреба. Тоа е радиофармацевтски препарат индициран за дијагноза на патолошки лезии во кои рецепторите на соматостатин се прекумерно изразени (особено подтип 2 и, во помала мера, подтипови 3 и 5) и кои може да се визуелизираат со него. Физичките карактеристики на $^{99\text{m}}\text{Tc}$ се посоодветни за снимање со гама камера, со помало зрачење на пациентот и подобар квалитет на сликата со помали дози на зрачење.

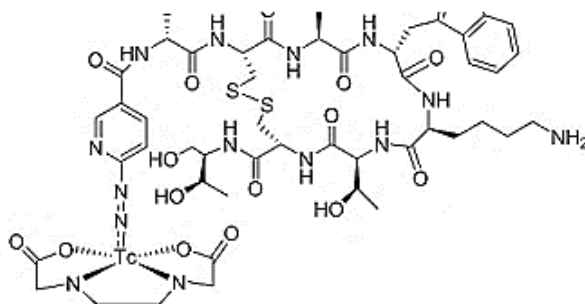
1.7.1. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектроид

Tektrotyd се предлага за употреба кај возрасни пациенти со соматостатински рецептори на гастро-ентеропанкреатични невроендокрини тумори (GEP-NET) за локализирање на примарните тумори и нивните метастази.

Првата супстанца што беше широко користена за визуелизација на невроендокрини тумори на гастроинтестиналниот тракт кои изразуваат соматостатински рецептори беше ^{111}In -октреотид, но неговата релативно висока енергија којашто резултира со субоптимална резолуција на сликата и релативно висока изложеност на пациентите на јонизирачко зрачење, вклучувајќи го и

ослободувањето на Auger-ови електронски, се недостатоци на овој метод и затоа беа развиени аналози на соматостатин радиоозначени со раствор на натриум пертехнетат како ^{99m}Tc -HYNIC-TOC.

Комплетот ^{99m}Tc Технециум за радиохемиска подготовка им овозможува на локалните болници деноноќно да подготвуваат радиофармацевтски производи за дијагностичка употреба поради достапноста на $[^{99m}\text{Tc}]$ раствор на пертехнетат обезбеден од генераторите на радионуклиди $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Со ова ^{99m}Tc Технециум комплетите се премиса за секојдневна рутинска дијагностика во нуклеарната медицина. Единствениот недостаток е тоа што технециумот како метал хемиски не се врзува директно за јаглеродните атоми и затоа сите радиофармацевтски препарати на технециум се молекули на метален комплекс со лиганди кои го координираат радионуклидот на ^{99m}Tc Технециум. Поради гломазните метални комплекси, технециумските радиоозначени супстанции понекогаш не се погодни за радиоозначување на наменски молекули како на пример рецепторни лиганди. Меѓутоа, во овој случај, дериват на добро познатиот октреотиден пептид, HYNIC-Tyr³-октреотидот е радиоозначен со помош на ко-лиганд, етилендиамин-N,N'-дијацетна киселина (EDDA) со ^{99m}Tc Технециум. Вистинската (радиоозначена) активна супстанца за употреба кај пациенти се состои од ^{99m}Tc Технециум, кој е како метален јон координиран од двата лиганди HYNIC-Tyr³-октреотид и етилендиамин-N,N'-дијацетна киселина (EDDA). Тие заедно градат метал - органски - комплекс кој е вистинската радиоозначена активна супстанца за употреба кај пациентите. Биодистрибуцијата на активната супстанца се одредува со пептидот HYNIC-Tyr³-октреотид (HYNIC-TOC). HYNIC-TOC е пептид со 8 аминокиселини и со ковалентно врзан хелатор (HYNIC) - слика 9.



Слика 9. HYNIC-TOC е пептид со 8 аминокиселини и со ковалентно врзан хелатор (HYNIC)

Поради фактот што радиоактивно обележаниот комплекс е формиран од два лиганди, секој од овие лиганди има статус на активна супстанца во формулацијата на ладниот комплет според дефинициите дадени во упатството за квалитет за радиофармацевтски производи. HYNIC-Tyr³- октреотид со својот пептиден синџир ќе ја одреди фармакокинетиката на радиоозначениот комплекс и со тоа дијагностичката ефикасност на радиообележаната активна супстанца. Сепак, не треба да се негира дека исто така и ко-лигандот EDDA игра важна улога во формирањето и стабилизирањето на ^{99m}Технециум-јадрен-органски-метален комплекс кој ја носи радиоознаката technetium-99m на вистинската активна супстанца за употреба кај пациентите.

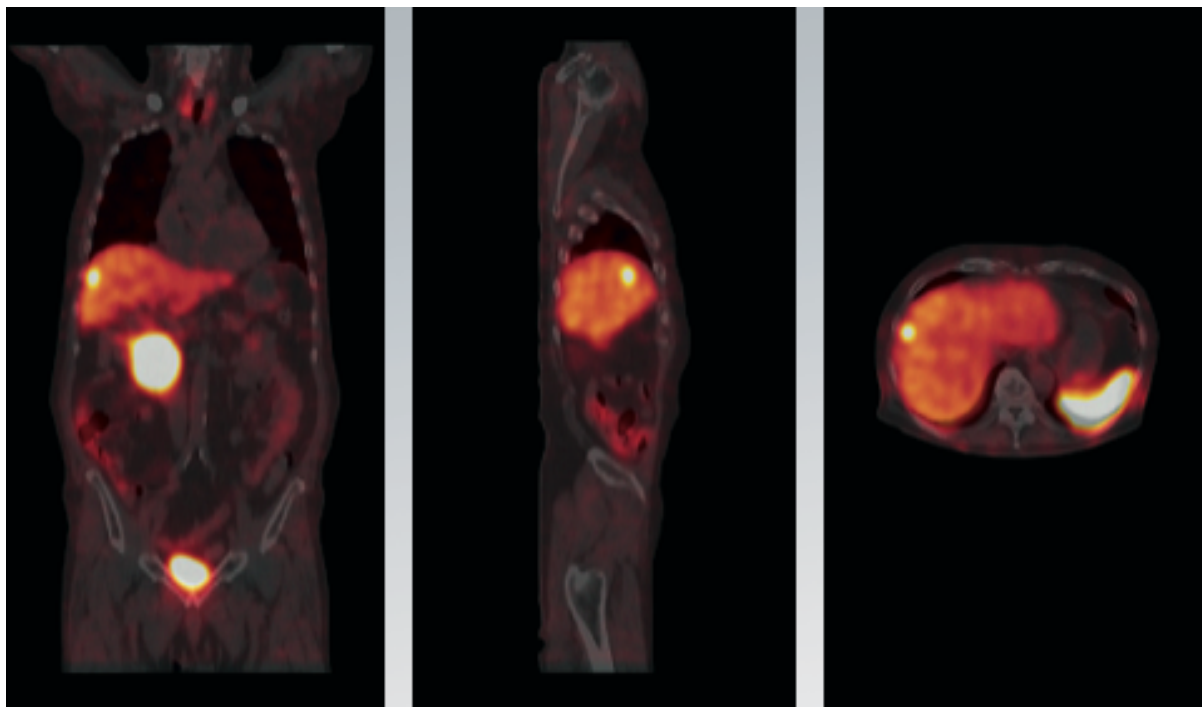
За пептидот HYNIC-TOC е докажано дека и двата производители на HYNIC-TOC се способни да го произведат пептидот HYNIC-TOC со соодветен квалитет. Структурата на пептидот е јасна по последователна анализа на претходникот на ладниот пептид.

Пептидот HYNIC-TOC интензивно е карактеризиран. Со оглед на комплексот со технециумско јадро, се укажува дека технециум-99m е врзан стабилно и е репродуцибилен за пептидот којшто ја одредува биодистрибуцијата. Структурата на супстанцата на радиофармацевтикот е адекватно докажана и нејзините физичко-хемиски својства се доволно опишани.

^{99m}Tc-HYNIC-TOC има подобра резолуција на сликата и помала изложеност на радијација од ¹¹¹In-октреотидот, кој е авторизиран производ кој моментално се користи во индикацијата. ^{99m}TcHYNIC-TOC, според подносителот, под името ^{99m}Tc-Текротод, е најчесто користен трасер во сцинтиграфска визуелизација на невроендокрини тумори авторизиран во Полска со околу 1800 прегледи во 2014 година и извонредна употреба во ЕУ, особено во Германија (4800 прегледи во 2014 година). Употребата на ^{99m} Tc-Текротид е спомната и во тековните упатства (Portuguese guidelines како и S1 Guideline of the German Society of Nuclear Medicine).

Активните состојки на Текротид по радиообележување со раствор на натриум пертехнетат (^{99m}Tc) е ^{99m}Tc-Текротид, [^{99m}Tc]технециум комплекс со два лиганди кои се состојат од [^{99m}Tc]-HYNIC-Tyr³-октреотид со ко-лигандот етилендиамин-N,N', -дијацетна киселина (EDDA).

^{99m}Tc-Текротид се врзува со висок афинитет за соматостатинските рецептори подтипови 2 и 5 и со помал афинитет, исто така, за подтип 3 (Слика 10).



Слика 10. Позитивна лезија на соматостатински рецептор на главата на панкреасот, во непосредна близина на дуоденумот. Позитивна метастаза на соматостатински рецептор во црниот дроб. SRS SPECT/CT со ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC во 4 h p.i. слика

Растворот ^{99m}Tc -HYNIC-TOC е индициран кај возрасни за сцинтиграфско снимање и проценка на патолошки лезии во кои рецепторите на соматостатин (особено подтип 2 и, во помала мера, подтипови 3 и 5) се прекумерно изразени, особено невроендокрините тумори, меѓу нив и гастроентеро-невроендокрини тумори на панкреасот (GEP-NET). Радионуклидот којшто се користи за радиообележување е технециум-99m кој се распаѓа со гама-емисија (енергија 141 keV) со физички полуживот од 6,02 часа до технециум-99 кој се смета за квазистабилан.

Се администрира интравенски, предложената доза е 370 до 740 MBq за просечен (70 kg) пациент. Снимката треба да се изврши помеѓу 2-4 часа по интравенска администрација.

Бидејќи не се достапни клинички податоци за пациенти под 18-годишна возраст во врска со безбедноста и дијагностичката ефикасност на овој производ, тој не се препорачува за употреба кај пациенти помлади од 18 години.

1.7.2. Радиофармацевтик

Радиофармацевтикот, комплетот за радиофармацевтски препарат се состои од две компоненти, вијала I и вијала II, и затоа е малку покомплициран од вообичаените комплети со само една вијала која треба да се наполни само со раствор од пертехнетат (^{99m}Tc). Во првиот чекор состојките на вијалата II што го содржи ко-лигандот EDDA се раствораат со вода за инјектирање. Дел од овој раствор се пренесува во вијалата I која содржи HYNIC-Тур³-октреотид проследено со додавање на растворот [^{99m}Tc]пертехнетат за радиообележување. За да се формира саканиот комплекс на технициум, вијалата I се загрева до 100°C во тек на 10 минути.

Медицинскиот производ е формулиран со помош на ексципиенси наведени во дел 6.1 во Резимето на карактеристиките на производот. Со користење на физиолошки солени раствор во формулацијата подготвена за употреба е обезбедена добра компатибилност на пациентот. Развојот на производот е опишан, изборот на ексципиенси е оправдан и нивните функции се објаснети.

Примарниот материјал за пакување го користи типичниот материјал за пакување на стерилни водени раствори како што се стерилни стаклени вијали со стаклена фармакопеја од тип I и гумени затворачи од хлоро бутил, што е прифатливо.

По својот концепт, Текротид е типичен дијагностички ^{99m}Tc технициум комплет за радиофармацевтски препарат којшто нуди можност за радиоозначување на еден дериват на октреотид со дијагностички стандарден радионуклид технициум-99m, којшто поради неговото потекло на генератор на радионуклиди е насекаде достапен.

Со зголемената побарувачка на радиофармацевтски производи (Faria 2015), од огромно значење е да се увериме дека само безбедни и ефективни производи се администрираат на пациентите (IAEA 2016). И покрај тоа што повеќето радиофармацевтски препарати се користат за подготовка во мали единици, треба да се имплементираат програмите за обезбедување квалитет (Elsinga et al. 2010). На меѓународно ниво, упатствата за Добра радиофармацевска практика препорачуваат да се користат само потврдени аналитички методи за да се оцени квалитетот на производот пред употреба кај пациенти. Методите за аналитичка контрола на квалитетот (QC) формираат дел од обезбедувањето квалитет, помагајќи да се процени квалитетот на производот. Според Ajay et al., валидацијата на аналитичките методи обезбедува докази дека методот е

соодветен за наменетата употреба, и на тој начин помага да се обезбедат безбедни и ефективни финални производи (Ajay et al. 2012). Последиците од користењето на непотврдени и некомпетитивни методи можат да резултираат со администрација на непознати супстанции, слики со слаб квалитет и/или непотребно изложување на пациентите на зрачење (Amin et al. 2011; Vincenti et al. 2016).

Во радиофармацијата, еден од најчесто користените аналитички критериуми е радиохемиската чистота (RCP) на производот. Радиохемиската чистота на препаратот е дел од вкупната радиоактивност во саканата хемиска форма на радиофармацевтскиот препарат. За време на процесот на означување, радиохемиските нечистоти може да бидат присутни како резултат на нецелосно радиоозначување или производи на распаѓање поради присуството на оксидирачки или редуцирачки агенси, радиолиза или промена на температурата и рН вредноста (Saha 2010; Millar et al. 2009; Loveless 2009; Mambilima 2016).

RCP може да се процени со различни аналитички техники, на пример хартија, тенок слој, или течна хроматографија и електрофореза. Радиохроматографијата вклучува одвојување на компонентите во растворот (во зависност од нивниот афинитет со материјалите за хроматографија) и мерење на дистрибуцијата на радиоактивноста на хроматограмот (Saha 2010).

Различни методи за квантификација на дистрибуција на радиоактивност на радио-TLC плочи се опишани во литературата. Decristoforo и Zolle даваат преглед на седум методи кои се користат за радиофармацевтски производи ^{99m}Tc , вклучувајќи сечење и броење во бројач за сцинтилација, скенирање со хроматограм, анализа со линеарен анализатор и автордиографија со фосфор-сликање (Decristoforo et al. 2007). Методите се разликуваат во однос на чувствителноста, резолуцијата и линеарноста, но разликите во времето потребно по анализа и цената на опремата за секоја од овие методи се значителни, поради што нивното усвојување во земјите во развој на ресурси е предизвик (Loveless 2009). На Радиофармација при Одделот за нуклеарна медицина во Болничката и универзитетска служба на Косово во Приштина нема скенер за хроматограм или понапредна опрема со која може да се анализира дистрибуцијата на радиоактивност или хроматограми на радиофармацевтски производи. Иако техничките и аналитичките можности се ограничени, во нашата институција се воведуваат нови методи и нови радиофармацевтски препарати.

Затоа се бараше алтернативен метод, имено броење на делови од хроматографските ленти коишто одговараат на дистрибуцијата на различните радиохемиски видови со монитор за контаминација достапен во Одделот за нуклеарна медицина во Приштина.

1.8. Контрола на квалитет на радиоозначени радиофармацевтски производи

Радиофармацевтските препарати се медицински производи кои содржат радиоактивно јадро. Нивната клиничка употреба, било во дијагноза или во терапија, е целосно зависна од присуството на радиоактивниот ентитет. Во пракса, поголемиот дел од радиофармацевтските препарати се користат за дијагноза. Радиофармацевтските производи често се подготвуваат интерно/ in-house и затоа бараат анализа на големината поради критериумите за чистота. Поради ова, радиофармацевтските препарати со краткотрајни радионуклиди, како што е ^{99m}Tc , бараат тест за контрола на квалитетот пред да се дадат на луѓе. Радиофармацевтскиот препарат е само толку добар колку и грижата што се презема во секој чекор на подготовка во текот на процесот на соединување. Кај дијагностичките радиофармацевтски препарати, важно е да се има производ со прифатливи параметри за контрола на квалитетот (QC) со цел студијата за нуклеарна медицина да биде ефикасна, но сепак да обезбеди непотребна изложеност на пациентот на радијација. Кај терапевтските радиофармацевтски препарати задолжително е да се задоволат упатствата за контрола на квалитет бидејќи во спротивно резултатите би можеле да бидат опасни по животот на пациентот. Процедурите за контрола на квалитетот вклучуваат тестови за радиохемиска, радионуклидна и хемиска чистота, како и проверки за фармацевтски проблеми. Некои од овие тестови ги вршат производителите, додека други мора да ги изврши персоналот за соединување.

Ефикасноста на радиофармацевтските препарати зависи од нивната радиохемиска чистота.

Во одделот за нуклеарна медицина, најчесто радиофармацевтски препарати користеа ^{99m}Tc со додавање на натриум пертехнетат во комерцијално подготвениот „комплет“ од стерилни и лиофилизирани состојки. Нормално, комплетите се органски соединенија, означени со радиоактивни изотопи и се контролираат аналитички по подготовка и пред употреба. Оваа контрола е

фундаментално неопходна за да се осигури безбедноста на овој препарат бидејќи секое радиоактивно означено соединение се подложува на распаѓање по некое време. Постапката за нуклеарна медицина се состои од квалитет на радиофармацевтски производи и администрација, перформанси на инструментите и менаџмент на пациентот.

Целта беше да се изврши тестирање на квалитетот на радиофармацевтските производи на многу радиофармацевтски препарати кои моментално се подготвуваат од одделот за нуклеарна медицина во болницата во Приштина.

Системите за контрола на квалитет се важни во многу објекти затоа што ова гарантира дека производите од овие капацитети имаат добар и висок стандард. Терминот „контрола на квалитет“ се однесува на колективните напори направени за да се обезбеди интегритет на одредена супстанца.

Во нуклеарната медицина, контролата на квалитет на радиофармацевтските препарати има за цел да го утврди нивниот посакуван биолошки и радиофармацевтски карактер, која процедура за контрола на квалитет за инструментите за детекција на зрачење обезбедува правилна калибрација на опремата вклучувајќи ја точноста на анализата и перформансите на снимање. Тестирањето на квалитетот на радиофармацевтските производи може да се подели на неколку општи категории како што е наведено во Табела 2.

Табела 2. Тест за тестирање на квалитет на радиофармацевтски производи

Тест	Метод
Радионуклидна чистота	Спектроскопија на гама зраци
Радионуклидна чистота (99Mo-Breakthrough)	Различна апсорпција на фотони
Радиокемиска чистота	Хроматографија
Хемиска чистота	Спектроскопски колориметар
Одредување на големина на честички	Микроскопија
Стерилност	Микробиолошко тестирање
Пирогеност	Биолошко тестирање

Од Табела 2, тестот за радионуклидна чистота, чистота на радионуклиди (99Mo-Breakthrough) и радиокемиска чистота вообичаено се изведуваат за обезбедување на квалитетот на радиофармацевтските производи во нуклеарната медицинска установа, болница во Приштина.

Други тестови не се потребни бидејќи тие требало да се извршат уште во производството. Овие постапки се неопходни за заштита на пациентот и подобрување на квалитетот на снимката, бидејќи можат да се јават следните проблеми:

- Дистрибуцијата во организмот се разликува од онаа на радиофармацевтските препарати.
- Отежнато добивање корисни информации во нуклеарна медицинска студија.
- Попречување на дијагностичко толкување.
- Високи бројки на позадинска радиоактивност кои се должат на присуството на радиохемиски нечистотии во области кои не се од примарен интерес во студијата може да го намалат квалитетот на снимката.
- Изложување на пациентот на непотребно зрачење.

1.8.1. Контрола на квалитет на калибраторот на дозата

Калибраторот на дозата на радионуклид рутински се користи во лабораторијата на Радиофармација за мерење на радиофармацевтски дози за време на процедурите за означување и пред давање на пациентот.

За да се обезбеди правилно мерење на дозата и функционирање на калибраторот за доза на радионуклиди, овој инструмент мора периодично да се калибрира според соодветни упатства.

Постојат четири потребни тестови за калибрација на калибратори за дози на радионуклиди прикажани во Табела 3.

Табела 3. Тест на калибрација за калибратори на доза на радионуклиди и потребната фреквенција на тестирање.

Опис	Фреквенција на тестирање
Тест на линеарноста на инструментот	При инсталација, а потоа квартално
Тест на геометриската варијација	При инсталација
Тест на точноста на инструментот	При инсталација
Тест на константноста на инструментот	Дневно

1.8.1.1. Тест на линеарноста на инструментот

Линеарноста на калибраторот на дозата ја вклучува способноста на инструментот правилно да ги проценува големите и малите количини на радиоактивност.

Тестот на линеарноста на инструментот се изведува со анализа на извор на ⁹⁹mTc еквивалентен на максималната активност што вообичаено се користи.

Анализираната нето активност за примерокот во секој временски интервал е нацртана наспроти предвидената активност (коригирана за распаѓање) на полулогаритамска хартија.

Ако калибраторот на дозата функционира правилно, анализираните активности треба да бидат во рамките на $\pm 5\%$ од предвидената крива на распаѓање.

1.8.1.2. Тест на геометриска варијација

Геометрискиот тест се изведува за време на тестот за прифаќање на калибраторот на дозата.

Прашањето е дали истата количина на радиоактивноста содржана во различни количини на примерок може да резултира со различни измерени или набљудувани радиоактивности. За даден калибратор на дози, ако отчитувањата варираат за повеќе од 10% од еден волумен до друг, се пресметуваат факторите на корекција.

Поради практичност, факторите за корекција се засноваат на најчесто мерениот волумен на материјалот, кој типично се одредува од ден на ден клиничка употреба на калибраторот за дози.

1.8.1.3. Тест на точноста на инструментот

Точноста се мери со користење на референтни стандардни извори. Тестот се изведува годишно и се користат два различни радиоактивни извори (на пр. ¹³³Ba, ¹³⁷Cs и ⁵⁷Co).

Ако измерената активност во калибраторот на дозата се разликува од стандардната или теоретската активност за повеќе од 10%, уредот мора да се рекалибрира.

1.8.1.4. Тест на константност на инструментот

Тестот за прецизност или константност е дизајниран да ја мери способноста на калибраторот на доза постојано да го мери истиот примерок со текот на времето. Може да се користи долготраен стандард како што е ^{137}Cs . Тестот се изведува дневно и набљудуваните вредности треба да бидат во рамките на 10% од вредноста за референтниот стандард.

1.8.2. Контрола на квалитет на инструмент за снимање

Постапките за контрола на квалитет во лабораторијата на Радиофармација треба да се вршат секојдневно за да се осигура стекнувањето на дијагностички веродостојни слики. Оваа постапка ќе вклучи тест за физичка инспекција бидејќи промените или дефектот на поединечните компоненти или потсистеми на системот и условите на околината како што се флукуации во напојувањето со електрична енергија, физички удар, температурни промени, влажност, нечистотија и позадинско зрачење можат да влијаат на перформансата. Овие тестови мораат да се извршат на линијата на инсталација за да се потврдат спецификациите и да се обезбеди стандард за сите последователни проценки на перформансите. Исто така, важно е да се тестира по сервисот.

1.8.3. Контрола на квалитет на радиофармацевтски производи

Бидејќи радиофармацевтските препарати се наменети за администрирање кај луѓе, императив е тие да подлежат на строги мерки за контрола на квалитет. Во основа, контролата на квалитет вклучува неколку специфични тестови и мерења кои обезбедуваат чистота, моќност, идентитет на производот, биолошка безбедност и ефикасност на радиофармацевтските препарати. Сите процедури за контрола на квалитет што се применуваат на нерадиоактивни фармацевтски производи се подеднакво применливи и на радиофармацевтските производи. Дополнително, треба да се спроведат тестови за радионуклидна и радиохемиска чистота. Честопати овие тестови за контрола на квалитет се спроведуваат од страна на производителите од почетокот на производството сè до готовиот производ.

Повеќето радиофармацевтски препарати се комбинација од радиоактивен дел (радиоизотоп) и биолошки активен дел (лиганд). Радиоактивниот дел за надворешна детекција и биолошки активен дел кој одговор за биодистрибуција.

Дефиницијата на радиофармацевтските производи се однесува на радиоактивни материјали кои ги исполниле законските услови за давање на пациенти или субјекти.

Контролата на квалитет кај радиофармацевтските производи е дефинирана од Briner како „серија тестови, анализи и опсервации кои без сомневање го утврдуваат идентитетот, квалитетот и квантитетот на состојките на производот и кои ќе покажат дека технологијата употребена во неговата формулација ќе даде доза со највисока безбедност, чистота и ефикасност“.

Нормално, контролата на квалитет на радиофармацевтските препарати вклучува тест на биолошки критериуми, хемиски критериуми и радиоактивност.

1.8.3.1. Биолошки критериуми

Овие биолошки критериуми ќе вклучуваат тест за стерилност и пирогеност. Најчестите радиофармацевтски препарати се со интравенска администрација. Затоа радиофармацевтските препарати мора да се тестираат за биолошки критериуми пред да го напуштат производителот. Доколку имаат некаква промена или интервентна контаминација, тие не треба да се користат.

Стерилност

Стерилноста укажува на отсуство на кој било одржлив микроорганизам. Радиофармацевтските препарати набавени во комплекти се тестираат пред да заминат од производителот. Стерилноста може да се тестира во лабораторија со користење на општ медиум за култура, и инкубирање од 7 до 14 дена. Доколку е присутен некаков раст, стерилитетот е нарушен. Главниот проблем со овој тест е неговиот временски елемент; покрај тоа, производот ^{99m}Tc може да се тестира на овој начин само откако ќе биде веќе искористен.

Пирогеност (мртви бактерии, квасец, габи и нивни производи)

Тестирањето на радиофармацевтски препарати со пироген или бактериски ендотоксин не се спроведува рутински. Тестот на лизат на лимулус амебоцити (LAL) може корисно да се употребува како дел од валидацијата на новите системи или промените во работната практика. Кога една или повеќе пурификации во колони се вклучени во подготовката на еден

радиофармацевтски препарат, мора да се изврши тест за бактериски ендотоксин на финалниот препарат.

Постапката треба да се потврди пред да се воведе во рутинска употреба и препаратите може да се пуштат во употреба пред да се заврши тестот за бактериски ендотоксин.

1.8.3.2. Хемиски критериуми (радиохемиска чистота, RCP)

RCP на радиофармацевтски препарат е процентот од вкупната радиоактивност во радиоактивен лек кој е присутен во саканата хемиска форма. Може да биде контаминиран со радиохемиски нечистотии кои произлегуваат од конкурентна хемиска реакција за време на процесот на радио означување, распаѓање на финалниот производ што се должи на радиолиза, присуство на оксидирачки или редуccionи агенси, промени во рН или температура, присуство на растворувачот и изложеност на светлина. RCP може да се опише како количина на радионуклид во саканата хемиска форма. Средствата означени со ^{99m}Tc подготвени од „комплети“ можеби нема да бидат со доволна радиохемиска чистота и мораат да се тестираат. За радиофармацевтски производи означени со ^{99m}Tc подготвени од нерадиоактивни комплекти и пертехнетат ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), подготовката генерално зависи од ефикасноста на редуccionен агенс во комплетот за редуцирање на Tc(VII) на Tc(III) , Tc(IV) или Tc(V) . Најчестиот редуccionен агенс е јонот на калајот. Редуцираната форма од ^{99m}Tc е означена како хелатен агенс или друга хемикалија специфична за некој орган. Кога редуccionијата е нецелосна, $^{99m}\text{TcO}_4^-[\text{Tc(VII)}]$ може да биде радиохемиска нечистотија во радиофармацевтскиот препарат означен со ^{99m}Tc . Радиохемиските нечистотии можат да се одредат со различни методи. Повеќето клинички корисни радиофармацевтски производи не можат да се проучуваат со ултравиолетова или инфрацрвена спектроскопија, нуклеарна магнетна резонанца или хемиска анализа, бидејќи тие се со многу висока специфична активност и техниките се скапи. Поради тоа хроматографијата стана аналитичка алатка за одредување на радиохемиската чистота.

Во 1979 година, Ashley ги категоризира радиохемиските нечистотии во радиофармацевтски препарати со редуциран калај ^{99m}Tc како што следува:

- Слободен ^{99m}Tc , $^{99m}\text{TcO}_4^-$, Tc(VII) : јон на калај (со валенца 2), Sn(II) , во

комплетот може да се оксидира до јон на калај (со валенца 4), Sn(VI), кога воздухот ќе влезе во вијалата. Во оваа состојба, веќе не е способен да го редуцира Tc(VII) до пониска состојба на оксидација. Нередуцираниот слободен технициум нема да се врзе на хелатот и на тој начин станува радиохемиска нечистотија во производот.

- Технециум-99m калајни колоид: јон на калај (со валенца 2) во комплетот може да се хидролизира во калај хидроксид поради присуството на вода, веројатно како резултат на преостанатата влага во вијалата по лиофилизацијата. Хемиската нечистотија на калај хидроксид го врзува редуцираниот ^{99m}Tc и формира комплекс од ^{99m}Tc на калај хидроксид - колоидна нечистотија која ќе се локализира во ректикулоендотелниот систем на пациентот.
- Технециум-99m диоксид: ^{99m}Tc редуциран со јонот на калајот во комплетот може да се хидролизира во техниум диоксид пред да сезначи. Овој комплекс нерастворлив во вода останува како радиохемиска нечистотија во ^{99m}Tc - радиофармацевтскиот препарат.
- Реоксидиран технициум-99m: Редуцираниот технициум кој веќе е означен како хелат може да се реоксидира и да се врати назад во $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Во ова форма, тој нема да се означува и затоа е радиохемиска нечистотија во ^{99m}Tc -радиофармацевтскиот препарат. Оваа стапка на реоксидација се забрзува со зголемувањето на содржината на воздухот во вијалата. Стапката на реоксидација и појавата на $^{99m}\text{TcO}_4^-$ во производот се основни фактори кои се користат за одредување на времето на истекување на радиофармацевтските препарати означени со 99m Tc. Антиоксидансите како што е аскорбинската киселина се користат во некои комплети како средство за забавување на стапката на реоксидација. Реоксидацијата, исто така, може да се минимизира со избегнување на внесување воздух во вијалата на комплетот и со пакување на нерадиоактивните комплети во азотна атмосфера.

Philip J.R. презентираше практичен водич за методот на хроматографија на ^{99m}Tc -радиофармацевтски препарат кој беше дизајниран околу горенаведените физички својства на радиохемикалиите, или радиохемиската нечистотија или и двете. Трите видови се опишани на следниов начин:

- TcO_4^- : Слободен $Tc-99m$, како TcO_4^- , кој не е редуциран од $Sn(II)$ и/или е присутен поради реоксидација на редуциран технициум.
- R-Tc: Хидролизиран редуциран технициум, го вклучува нерастворливиот технециум-99m калај колоид и технециум-99m диоксид (TcO_2).
- Врзан Tc: саканиот радиохемиски вид.

1.8.3.3. Радионуклидна чистота (RNP)

Чистотата на радионуклид се дефинира како дел од вкупната радиоактивност во изворот којшто е присутен во форма на саканиот радионуклид и се изразува како процент. Чистотата на радионуклиди е контаминирана со радионуклидни нечистотии, кои обично произлегуваат од методот на производство на радионуклиди и нецелосно одвојување на радионуклиди при радиохемиска обработка. Секој пат кога ќе се елуира ^{99}Mo генератор, мора да се изврши проверка на чистотата на радионуклид со цел да се одреди пробивот/ breakthrough на молибден. Границите на контаминација на ^{99}Mo за ^{99m}Tc елутот на генераторот се $0,15 \mu Ci$ од ^{99}Mo на $1 mCi$ од ^{99m}Tc . Ако контаминацијата на ^{99}Mo ја надмине оваа граница, натриум пертехнетат од ^{99m}Tc не може да се користи. Тестирањето за чистота на радионуклиди може да се одреди со мерење на физичкиот полуживот или на карактеристичните емисии на гама зраци. Евалуацијата на емисиите на гама зраци според спектрите на висина на импулсот дозволува идентификација на енергиите на гама зраците и верификација на чистотата според упатствата обезбедени од регулаторните агенции. Производителот на радиофармацевтски производи обично има одговорност да ја гарантира радионуклидната чистота. Сепак, радионуклидните чистоти може да вклучуваат слаби техники на сепарација на изворот (неуспех да се отстранат при обработката на сè освен саканиот радиоактивен производ). Често таквите нечистотии можат да потекнуваат од загадувачи во целта коишто се активираат при бомбардирање на целта. При производството на одреден радионуклид, како последица на производната реакција се создаваат радионуклидни нечистотии. Обично, овие радионуклидни нечистотии немаат никаква последица бидејќи често имаат релативно краток физички полуживот (во споредба со полуживотот на саканиот радионуклид). Меѓутоа, за време на производство на некои радионуклиди може да се произведат одредени

карактеристични радионуклидни нечистотији кои се подолготрајни од главниот радионуклид. При вакви настани, релативната фракција на радиоактивност претставена со подолготрајната радионуклидна нечистотија, всушност, се зголемува со текот на времето, бидејќи главниот радионуклид со пократко траење се распаѓа побрзо. Во ова студија се користи генератор $^{99m}\text{TcO}_4^-$ од ^{99}Mo - ^{99m}Tc , така што загадувачот е ^{99}Mo . Иако, радионуклидните нечистотији можат да се ограничат на прифатливи нивоа со контролите на производителот, но ^{99}Mo пробивот/breakthrough може да се случи секундарно поради неправилно пакување на колоната или поради оштетување на колоната за време на испораката или од прекумерна изложеност на ниски температури. Методот за анализа на ^{99}Mo го нарекува тоа ^{99}Mo пробив и има два методи:

Метод на оловен штит

Овој метод најчесто се користи, со ставање на елуатот на генераторот во специјално конструиран оловен контејнер за анализа на ^{99}Mo . Овие контејнери, кои имаат оловни ѕидови дебели приближно 1/4 инчи (0.635 cm), ефикасно ја апсорбираат емисијата на ^{99m}Tc со пониска енергија (140 keV), но дозволуваат поминување на приближно една половина од поенергичните ^{99}Mo фотони (740 и 780 keV). Со елуатот од заштитениот генератор сместен во калибратор на доза на радионуклиди, содржината на ^{99}Mo може директно да се анализира.

Алтернативниот метод на анализа на ^{99}Mo

Овој метод изведен ја споредува непознатата ^{99}Mo активност со онаа на референтниот стандард (обично ^{137}Cs). Инструментот за детекција на зрачење е систем на детектор од бунарест тип поврзан со спектрометар на гама зраци. Кога анализаторот на висината на пулсот на инструментот поставен да ги прифаќа само оние бројки во опсегот од 600 до 1000 keV, бројот на фотони што се појавуваат во овој опсег се одредува за елуатот на генераторот.

Вијалата на генераторот се отстранува од оловниот штит и стандардниот извор од ^{137}Cs (главна енергија на фотонот 662 keV) се брои во овој опсег еднаков од 600 до 1000 keV и под идентични услови.

Бидејќи во овој енергетски опсег бројот на фотони емитирани од еднакви активности на ^{137}Cs и ^{99}Mo се разликува за фактор од приближно 4.25 (како што

е прикажано во Табела 4), можно е да се воспостават соодноси на бројки во минута/ μCi и да се пресмета активноста на ^{99}Mo .

Табела 4. Споредено е релативното изобилство на главни фотони на ^{99}Mo и ^{137}Cs (помеѓу 600 и 1000 keV). Прикажаната релативна вредност важи за споредба на еднакви активности на ^{99}Mo и ^{137}Cs .

	^{99}Mo	^{137}Cs
Главни фотони:	740 и 780 keV	662 keV
Изобилство:	12 % + 8% = 20 %	85%

Релативна вредност = ^{137}Cs Главни фотони / ^{99}Mo Главни фотони = 85% / 20 % = 4.25

1.8.4. Параметри за контрола на квалитет на елуатите на $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генератор на радионуклиди

П. Ричардс го развил системот на генератор $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ во 1966 година. Системот се состои од подолговечен родител (^{99}Mo , полуживот = 67 часа) и ќерка со пократок живот ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, полуживот = 6.02 часа). Оваа комбинација на полуживоти овозможува логистика да испорача генератор од комерцијален продавач додека сè уште може да се користи производ ќерка со разумен полуживот за клинички апликации. Во минатото, методот на производство на ^{99}Mo беше реакција на активирање на неутрони на ^{98}Mo :



Овој метод на производство резултира со ниска специфична активност, што бара голема колона на јонска размена за да ги задржи и саканите ^{99}Mo и носачот ^{98}Mo преостанати од целниот материјал. Ниските специфични концентрации на технециум-99m пертехнетат $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ од елуцијата на генераторот поради поголемиот волумен на елуентот бараа целосно отстранување на активноста на $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Сега ^{99}Mo беше произведен со реакција на фисија на ^{235}U .

Реакцијата е:



Откако ќе се произведе ^{99}Mo во реакцијата на фисија, производот обично е во форма на молибдат (MoO_4^{2+}). Хемиски се пречистува и се пренесува во колона за размена на анјони составена од алуминиум оксид (Al_2O_3). Колоната обично се

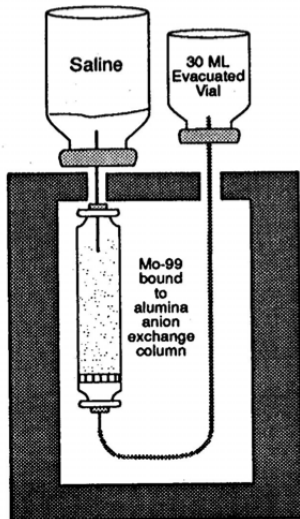
прилагодува на кисела рН за да се промовира врзувањето. Позитивниот полнеж на алуминиум оксид цврсто ги врзува молибдатните јони (MoO_4^{2+}). Натоварената колона се става во контејнер од олово со прицврстени цевки на секој крај за да се овозможи елуирање на колоната. Овој процес на отстранување и собирање, во кој растворувачот (нормален солени раствор) се влече преку колоната, се постигнува со поставување на стерилна вакуумска вијала без пироген на крајот спроти изворот на солени раствор. Процесот на отстранување на ќерката е познат како елуција, растворувачот што се користи за собирање на ќерката се нарекува елуант, а собраниот раствор кој содржи ќерка $^{99\text{m}}\text{Tc}$ е познат како елуат на генератор.

Постојат два основни типа на генераторски системи во однос на елуирањето. Првиот е влажен систем. Обезбеден е со резервоар со нормален солени раствор (0,9%) доволен за вкупниот век на траење на генераторот. Цевката со нормален солени раствор е поврзана со генераторот, по елуирањето нормалниот солени раствор опстојува во цевката со нормален солени раствор и колоната на алуминиум оксид. Генераторот со висока активност ќе има зголемен волумен на нормален солени раствор, така што водата (H_2O) во нормалниот солени раствор, исто така, ќе се зголеми, што ќе предизвика радиолиза.

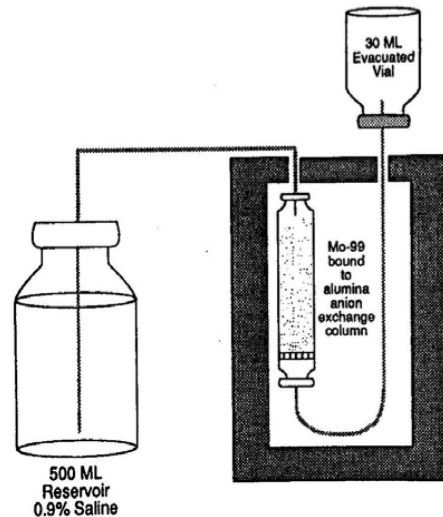
Елуирањето се постигнува со поставување на специјална стерилна вакуумска вијала на излезот или портот за собирање. Вакуумската вијала е дизајнирана да ја повлече соодветната количина на солени раствор низ колоната како што е прикажано на слика 10. Вториот е сув систем кој систем е развиен од влажните системи за да се реши проблемот со радиолиза.

Вакуумот го извлекува елуатот на физиолошкиот раствор од оригиналната вијала, преку колоната и во вијалата за елуирање како што е прикажано на слика 11, така што нема нормален солени раствор да опстојува во колоната со алуминиум оксид.

Елуираните волумени обично се во опсег од 5 до 20 ml, а делумното елуирање може да се изврши за дополнителни или итни студии што се појавуваат во објектот за еден ден.



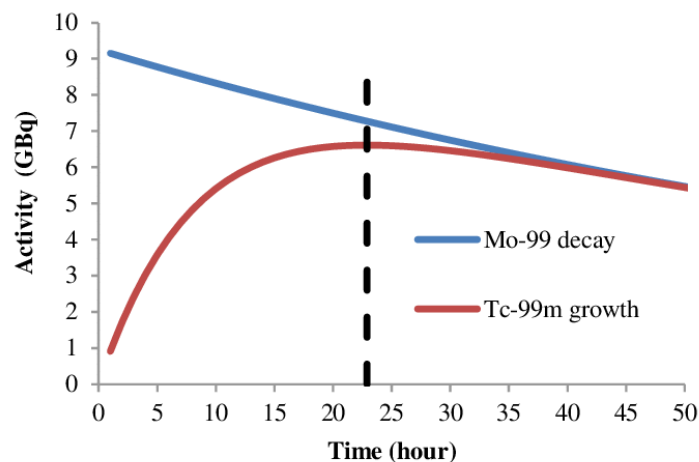
Слика 11. Генератор на „влажен систем“



Слика 12. Генератор на „сув систем“

1.8.4.1. Кинетика на раст на генераторот ^{99}Mo / $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Количината на активноста на $^{99\text{m}}\text{Tc}$ на колоната на генераторот се зголемува како резултат на распаѓање на ^{99}Mo , а $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ќе се зголеми зависно од времето. Ако времето е долго, стапката на раст на $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ќе се зголемува бидејќи стапката на раст на $^{99\text{m}}\text{Tc}$ е побрза од стапката на распаѓање на ^{99}Mo , додека не достигне максимално ниво приближно 23 часа подоцна. По максималниот раст, стапката на раст од $^{99\text{m}}\text{Tc}$ бавно ќе забави како што е прикажано на слика 12.



Слика 13. Распаѓање – раст на генераторскиот систем ^{99}Mo / $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Кинетиката на кривата на раст демонстрира со графиконот на сликата 13, каде активностите на $^{99\text{m}}\text{Tc}$, како фракција од активностите на ^{99}Mo со времето од претходното елуирање (часови).

Графиконот на сликата 14, покажува дека активноста на ^{99m}Tc како фракција од активноста на ^{99}Mo продолжува да се зголемува и стигнува до преодна рамнотежа приближно 48 часа по елуирањето.

Активноста на ^{99m}Tc на колоната на генераторот при преодна рамнотежа е еквивалентна на приближно 95 % од активностите на ^{99}Mo .

На пример, ако во рамнотежата количината на активноста на ^{99}Mo е 1000 mCi, тогаш се присутни приближно 950 mCi на ^{99m}Tc .

При преодната рамнотежна состојба во генераторските системи

$$Dt_{1/2} = Pt_{1/2}$$

каде

$Dt_{1/2}$ = полуживот на ќерка нуклид

$Pt_{1/2}$ = полуживот на родител нуклид

Количините на ^{99m}Tc присутни на колоната на генераторот во времето (t) по генераторот елуирано и изразено како дел од присутната радиоактивност на ^{99}Mo .

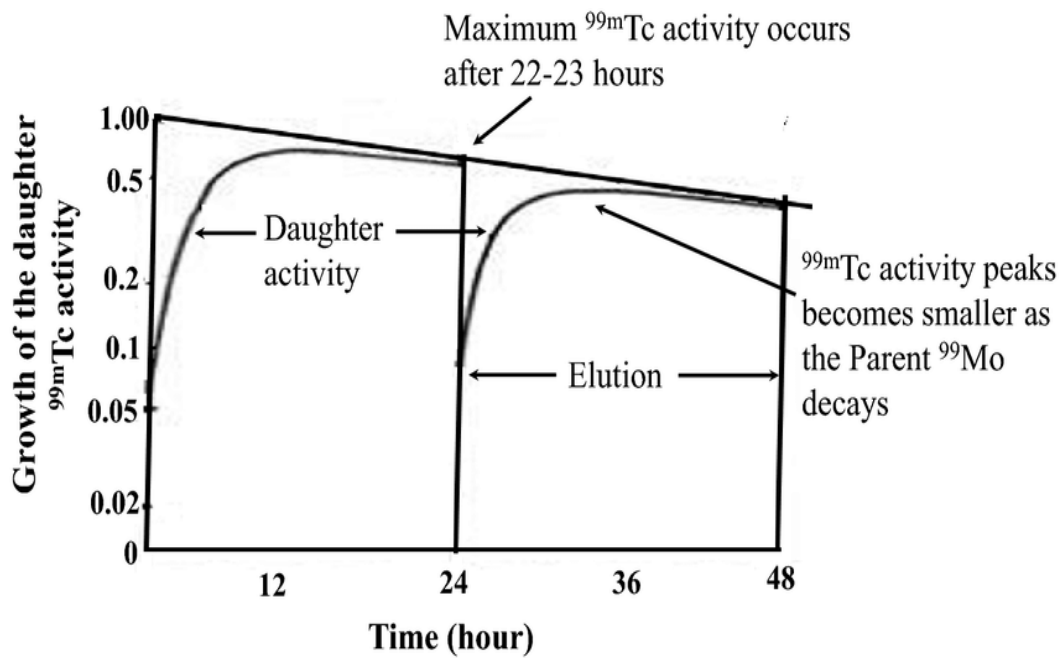
Фракција на радиоактивност од ^{99m}Tc (во споредба со радиоактивноста од ^{99}Mo)

$$A_1 / A_2 = 0.86 \lambda_2 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) / (\lambda_2 - \lambda_1) (e^{-\lambda_1 t})$$

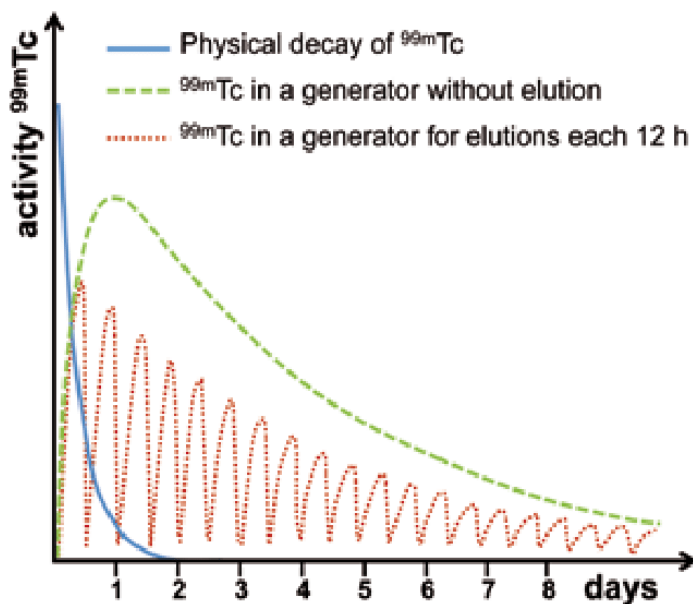
A_1 = Активност на родител, λ_1 = Константа на распаѓање на родител

A_2 = Активност на ќерка, λ_2 = Константа на распаѓање на ќерка

Факторот од 0.86 е вклучен во равенката на распаѓање бидејќи само 86% од атомите на ^{99}Mo се распаѓаат директно до ^{99m}Tc .



Слика 14. Количина на активност на ^{99m}Tc , како фракција од радиоактивноста на ^{99}Mo на колоната на генераторот. Преодната рамнотежа се демонстрира кога ^{99m}Tc -активноста се приближува кон константната фракција на ^{99}Mo -активноста (0.946), приближно 48 часа по претходното елуирање.



Слика 15. Крива на распаѓање за ^{99}Mo и криви на врстување за ^{99m}Tc кои илустрираат последователни елуирања вклучувајќи делумно елуирање. Релативната активност е исцртана на лог скала која ја зема предвид правата линија на распаѓање на ^{99}Mo .

Од слика 14, се гледа дека максималното акумулирање на ^{99m}Tc ќе се случи 23 часа по елуирањето. Ова е многу погодно, особено ако е достапна доволна

активност од ^{99m}Tc за да се постигне секојдневната работа. Во спротивно, генераторот може да се елуира повеќе од еднаш дневно како што е прикажано на слика 15. Можно е да се изврши второ или дури трето елуирање на генераторот и да не влијае значително на приносот на ^{99m}Tc следното утро.

На пример, во Табела 3 е прикажана количината на активност на ^{99m}Tc присутна на колоната на генераторот во времето и изразена како фракција од сегашната радиоактивност на ^{99}Mo . Ако се изврши второ елуирање на 5 часа по првото елуирање, количината на активност на ^{99m}Tc е скоро 40% од максимумот, додека количината на ^{99m}Tc во елуирањето следното утро ќе се намали за помалку од 6%.

1.8.4.2 Технециум-99m (^{99m}Tc)

^{99m}Tc је радионуклид којшто има полуживот еднаков на 6 часа, само емисија на гама зраци (140 keV). Оваа енергија е погодна за пенетрација во ткивото и доволно ниска за лесно да се пренесе на колиматорот. ^{99m}Tc е елемент бр. 43 во периодниот систем, сместен во групата VIIB, во вториот ред од преодните метали. Значи, својството на ^{99m}Tc е слично на другите преодни метали. Во хемиското својство доминира формирањето на метален донорски комплекс. Металните донорски комплекси се соединенија формирани со поврзување помеѓу металот со недостаток на електрони и атомите или функционалните групи кои се способни да донираат електронски парови. ^{99m}Tc има повеќекратен оксидациски број од 0 до +7 и може да има -1. Оксидацискиот број од ^{99m}Tc добиен од генератор еднаков на +7. Овој оксидациски број не е погоден за реакција со хелатен агенс, затоа мора да се додаде редуцирачки агенс. Редуцирачкиот агенс од ^{99m}Tc може да се постигне со третман со јон на калај (Sn^{2+}), комбинација на железен хлорид и аскорбинска киселина, железен јон, натриум борохидрид, концентрирана хлороводородна киселина, натриум дитионит, хипофосфорна киселина и хидразин. Најчесто користен јон на калај (Sn^{2+}) до намален оксидациски број. ^{99m}Tc елуиран од генераторот $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ е обично слободна форма на пертехнетат ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), најстабилната хемиска состојба на технециум во воден раствор.

Требаше да се направат параметри за контрола на квалитет на елуатите на генераторите на технециум-99m:

- Пробив на молибден-99 на првиот елуат од секој генератор на технициум-99m

- Активноста на елуирањето мора да се мери на секој елуат.
- Пробивот на алуминиумски јони треба да се провери на кој било елуат што се користи за подготовка на производи кои се негативно засегнати од присуството на алуминиумски јони.

1.9. Хроматографски методи кои се користат при контрола на квалитет на радиофармацевтски производи од ^{99m}Tc

Хроматографија е метод за одвојување на компонентите на смеса или раствор, со што се овозможува квантификација на саканото соединение и нечистотиите. Компонентите на смесата кои патуваат најдалеку се оние кои се најрастворливи во растворувачот и најмалку привлечени за стационарното медиум. Во традиционалната нуклеарна фармација, најчесто сретнуваните постапки вклучуваат екстракција во цврста фаза или инстант тенкослојна и хартиена хроматографија.

Мобилната фаза (растворувач) ја придвижува растворената супстанца низ стационарниот медиум, со што се врши одвојување од другите растворени материи кои се елуираат порано или подоцна. На тој начин, идентификацијата на радиохемиски вид се должи на неговото пренесување низ стационарна фаза преку мобилна фаза додека конечно не излезе одвоена од другите радиохемиски видови кои се елуираат порано или подоцна. Движењето на различни радиохемиски видови е попречено од електростатските сили на стационарната фаза (адсорпција) додека фазата на растворувач ги движи напред.

Радиохемиските видови напредуваат со различни брзини поради електростатските сили на стационарната фаза, како и поради варијациите во растворливоста на мобилната фаза.

1.9.1. Тенкослојна хроматографија / Инстант тенкослојна хроматографија (TLC / ITLC)

Хартиената и тенкослојната хроматографија се методи за одвојување со употреба во радиофармацевтската лабораторија за различни радиофармацевтски препарати со употреба на растворувач (мобилна фаза) што поминува низ стационарна фаза. Супстанците што треба да се одвојат се забележуваат на стационарната фаза или хроматографската лента. Лентата се

става во резервоар за растворувач и се остава да се развие. Како што растворувачот се движи нагоре по лентата преку капиларна акција, супстанцата зависи од нејзината растворливост во растворувачот за развивање, привлечноста кон хроматографската лента и други фактори како што се рН и молекуларна тежина. Точката во која радиофармацевтскиот производ е забележан на лентата се нарекува потекло. Откако лентата е забележана и развиена во растворувачот, точката на која застанал растворувачот се нарекува фронт на растворувач. Вредноста R_f е сооднос кој се користи за да се опише растојанието што материјалите го поминуваат на хроматографската лента.

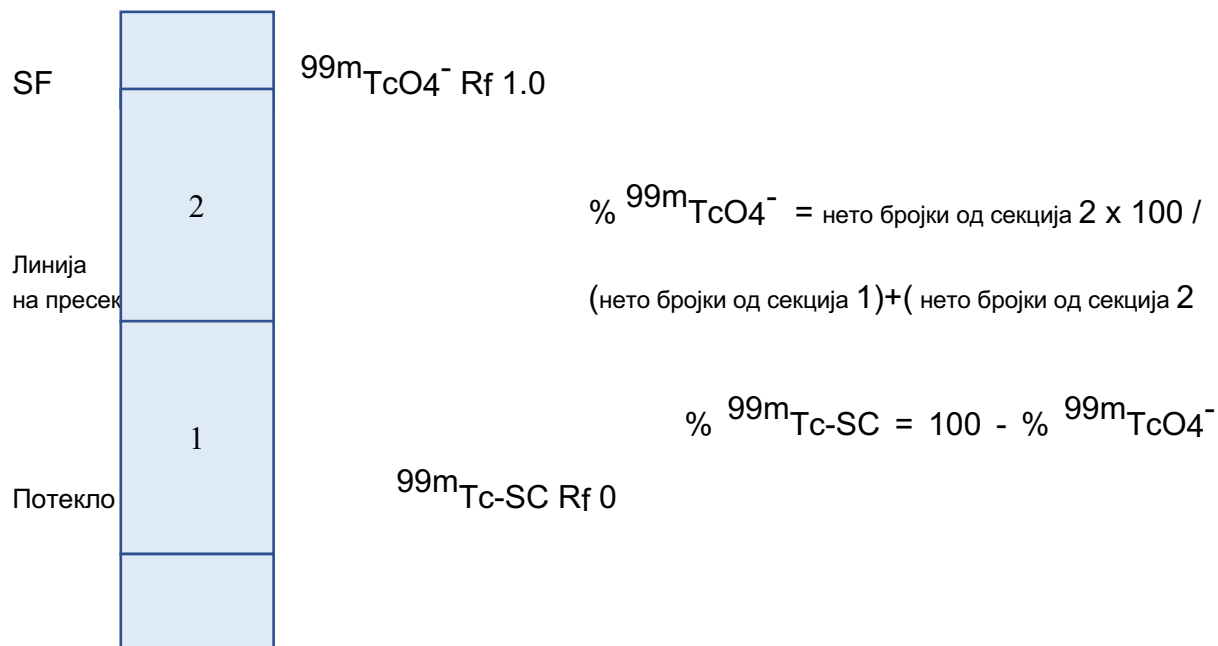
$R_f = \text{Растојание од потекло до центарот на точката} / \text{Растојание од потеклото до фронт на растворувач}$

Вредностите на R_f се одредуваат со познати радиохемиски видови. R_f од 1.0 значи дека соединението се движи со фронтот на растворувачот, додека R_f од 0 значи дека компонентата останува кај потеклото. Бидејќи хартиената хроматографија и методот ITLC одземаа многу време, неколку работници развија минијатуризирана хартиена хроматографија и ITLC процедури за брзо одредување на TcO_4^- и R-Tc во повеќето клинички користени ^{99m}Tc радиофармацевтски производи. Растворувачите беа користени за да се развијат хроматограми како што се солени раствор, ацетон или метил етил кетон (МЕК) и беа избрани поради нивната способност да ја одвојат компонентата на радиофармацевтски препарат. Системот за броење може да се направи со пресекување на лентите на хроматограмот и секоја лента да се брои со помош на гама бунарест бројач.

Според хроматографското однесување, ^{99m}Tc -радиофармацевтските препарати може да се поделат во три групи:

1.9.1. ^{99m}Tc - Оксидирана состојба

Оваа форма содржи нередуцирана состојба како што е ^{99m}Tc -колоид. Бидејќи технециумот е присутен во +7 оксидациона состојба, непотребно е да се анализира слободно редуциран ^{99m}Tc во овие препарати. Хроматографскиот систем вклучува една лента и еден растворувач (солени раствор, ацетон или МЕК) за да се одреди количината на слободен пертехнетат.



Адсорбент: ITLC-SG Растворувач: Ацетон

Слика 16. Метод за развивање на хроматограмска лента со метод на единечна лента

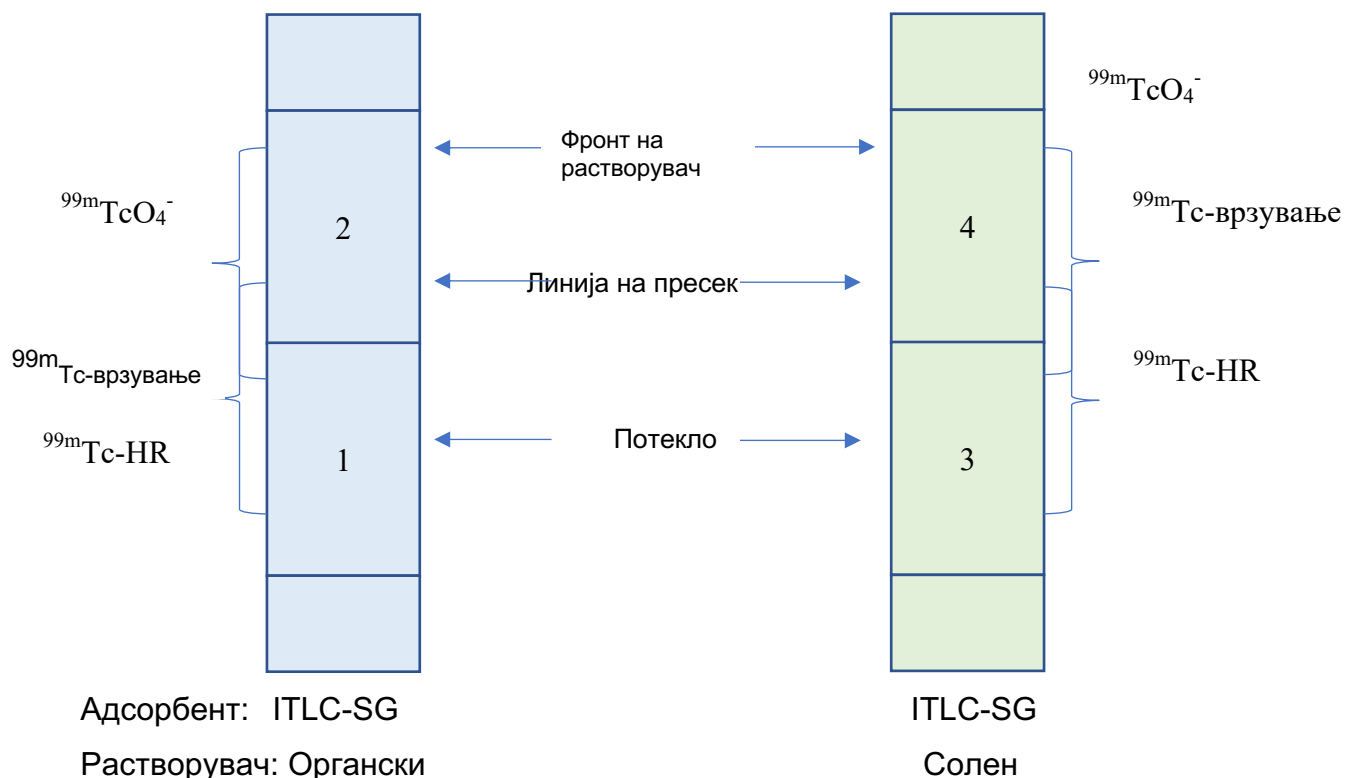
1.9.1.2. ^{99m}Tc – Редуцирана состојба

Оваа форма содржи е редуцирана состојба која го вклучува лигандот означен со ^{99m}Tc . Брзата хроматографска процедура опишана за колоид може да се користи само за да се одреди слободниот пертехнетат.

Не е можно да се одделат слободните редуцирани ^{99m}Tc (кој е колоиден при физиолошка рН вредност) и ^{99m}Tc -лигандот со користење на овој брз систем. Сепак, можно е да се користи еден индиректен метод за откривање на нивоата на нечистотија $^{99m}\text{TcO}_2^-$. Радиофармацевтскиот препарат најпрво се филтрира низ милипор филтер со дијаметар на порите од 1 μm , кој го задржува ^{99m}Tc -лигандот, но дозволува да помине колоидно редуциран ^{99m}Tc .

Откако ќе се отстранат макрочестичките, брзата хроматографија на филтратот (со користење физиолошки раствор или органски растворувач) ќе овозможи определување на слободни $^{99m}\text{TcO}_4^-$ и $^{99m}\text{TcO}_2^-$

1.9.1.3. ^{99m}Tc – редуцирана растворлива состојба



Слика 17. Метод за развој на хроматограмска лента со метод на две ленти

Оваа група ги содржи сите растворливи, редуцирани ^{99m}Tc -радиофармацевтски препарати. Хроматографската процедура за оваа група вклучува две ленти и два растворувачи (солени и органски растворувач, како што се ацетон или МЕК) за да се одреди процентот на слободен редуциран технециум и процентот на означениот радиофармацевтски производ.

Пресметка

$$\% \text{ } ^{99m}\text{TcO}_4^- = \text{нето бројки на секција 2} / \text{нето бројки на секција (1+2)} \times 100$$

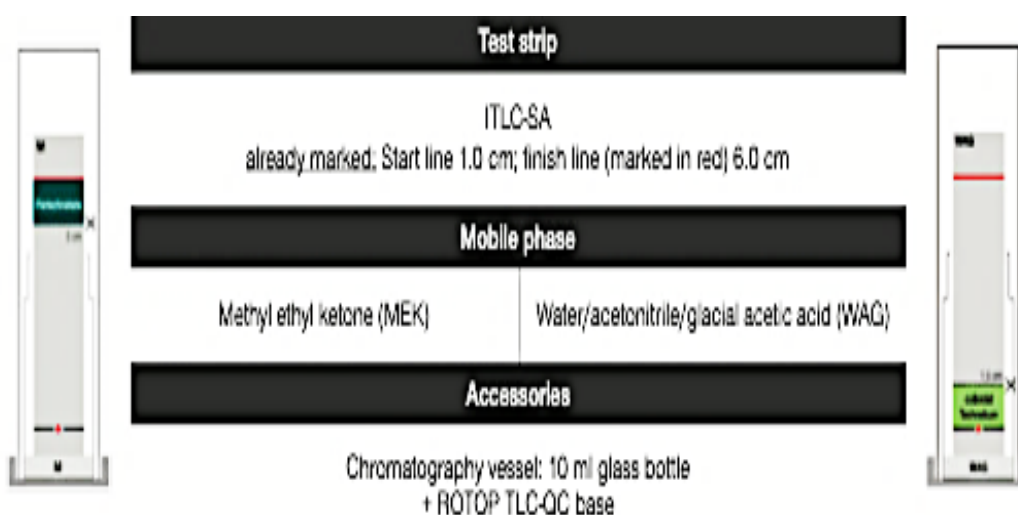
$$\% \text{ } ^{99m}\text{Tc-HR} = \text{нето бројки на секција 3} / \text{нето бројки на секција (3+4)} \times 100$$

$$\% \text{ } ^{99m}\text{Tc-врзување} = 100 - (\% \text{ } ^{99m}\text{TcO}_4^- + \% \text{ } ^{99m}\text{Tc-HR})$$

1.9.2. Хроматографски методи кои се користат при контрола на квалитетот на ^{99m}Tc - Tektrotyd

Направени се неколку обиди да се означат аналози на соматостатин со ^{99m}Tc , којшто е најдостапниот радионуклид. Се чини дека Tektrotyd (^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-Tyr3-Октреотид) сцинтиграфија има значителна чувствителност и специфичност кај NETs. Известувањето за дневните контроли на квалитет на овој фармацевтски препарат воведен во нашиот Оддел беше реализиран по препораките на производителот и спроведувајќи ја нашата модификација за валидација на побрз и посоодветен метод.

Одредувањето на радиохемиската чистота треба да се направи со помош на една од алтернативните хроматографски постапки, А или Б, опишани во SmPc на производот (Слика 18).



Слика 18. Протокол за контрола на квалитет на ^{99m}Tc -Тектротид предложен од производителот

Обележувањето на Тектротид зависи од одржувањето на калај-хлорид дихидрат во неговата редуцирана состојба. Содржината на комплетот за подготовка на радиофармацевтскиот препарат ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC е стерилна. Шишенцата од китот пред и по реконструкцијата и радиоактивното обележување не содржеа бактериостатски агенси.

2. ЦЕЛ НА ТРУДОТ

Целта на оваа студија е да се воведи нов радиофармацевтик, ^{99m}Tc -Текротид, за визуелизација на невроендокрини тумори во одделот за нуклеарна медицина во Приштина и да се направи стандардизација и валидација на процедурите за контрола на квалитет.

Главната цел ги дефинира и подцелите на студијата, како:

:

- Стандардизација на постапката за означување во радиофармацевтска лабораторија е извршена во одделот за нуклеарна медицина, согласно спецификацијата од производителот,
- Стандардизација и валидација на постапки за контрола на квалитетот по радиоактивното обележување и пред примена кај пациентот,
- Креирање процедури/протоколи за контрола на квалитетот на $^{99m}\text{TcO}_4$ -елуат пред да биде користен за обележување (активност, специфична активност, чистота на радионуклиди, хемиска чистота, рН),
- Креирање процедури/протоколи за контрола на квалитетот на ^{99m}Tc -НУНИС-Тур³-Октреотид / ^{99m}Tc -Тектротид по означување и пред апликација (активност, специфична активност, чистота на радионуклиди, хемиска чистота, рН, визуелна инспекција, стерилитет, апирогеност, биолошка дистрибуција),
- Биолошката дистрибуција кај пациент по апликација е конечна параметар-интерпретација дадена од специјалист по нуклеарна медицина за физиолошка и/или патолошка дистрибуција.

3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Студијата е изведена на Одделот за нуклеарна медицина во Приштина во соработка со Одделот за нуклеарна медицина, Онколошката болница во Софија, Бугарија, каде што беше развиен пилот-проектот.

Реализацијата на оваа студија се заснова на идејата да се воведат нов радиофармацевтски производ, ^{99m}Tc -HYNIC-Tyr³-Октреотид кој дава ^{99m}Tc -HYNIC-TOC: ТЕКТРОТЈД за дијагноза на невроендокрини тумори, при недостаток на позитронска емисиона томографија.

3.1. Материјали

3.1.1. Стерилен натриум пертехнетат ($^{99m}\text{TcO}_4^-$)

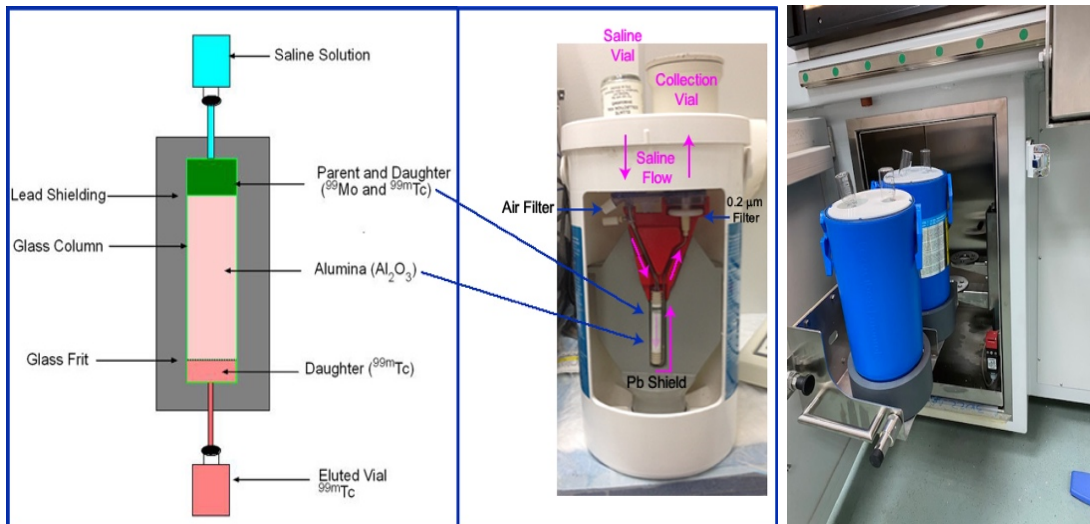
Свеж стерилен натриум пертехнетат (^{99m}Tc) раствор за инјектирање без оксидативен елуат на генератор на радионуклиди $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ до 2000 MBq. (Генератор, 16-20 GBq, Mongol, Турција) во согласност со упатствата за радиофармацевтска подготовка. $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ генератор содржи производ за фисија Молибден-99 (^{99}Mo) адсорбиран на алуминиум оксид (Al_2O_3) во стаклена колона.

Технециум-99m (^{99m}Tc), формиран со распаѓање на ^{99}Mo , е радиоактивен изотоп со полуживот од 6 часа.

$^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ генератор и $^{99m}\text{TcO}_4^-$

Генераторот е систем кој овозможува елуирање на инјектирање на натриум пертехнетат ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4^-$). Добиениот раствор од ^{99m}Tc е стерилен и без пироген и е во согласност со барањата на Европската фармакопеја и американската фармакопеја, вклучително и на оние за радиохемиска чистота. Растворот е бистар и безбоен, со pH кој се движи помеѓу 4.0 и 8.0, и не содржи фисиони нус производи од ^{99}Mo ($T_{1/2} = 67 \text{ hour}$) кој претставува претходник на ^{99m}Tc ($T_{1/2} = 6.02 \text{ hours}$).

Системот е автоматски и високо заштитен каде $^{99m}\text{TcO}_4^-$ е во облик на $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4^-$ којшто се елуира од генераторот.



Слика 19. Структурата на $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ генератор

3.1.2 Тектротид, комплет за подготовка на радиофармацевтски препарат

Комплет за радиофармацевтски препарат содржи вијала I со 16 μg HYNIC-[D-Phe¹, Tyr³-октреотид] TFA сол и вијала II со 10 mg EDDA (Етилендиамин-N,N'-дијацетна киселина).

Комплетот вклучува ексципиенси во формулацијата. Вијалата I содржи трицин (N-[трис(хидроксиметил) метил]глицин), калај хлорид дихидрат, манитол и азот (како заштитен гас).

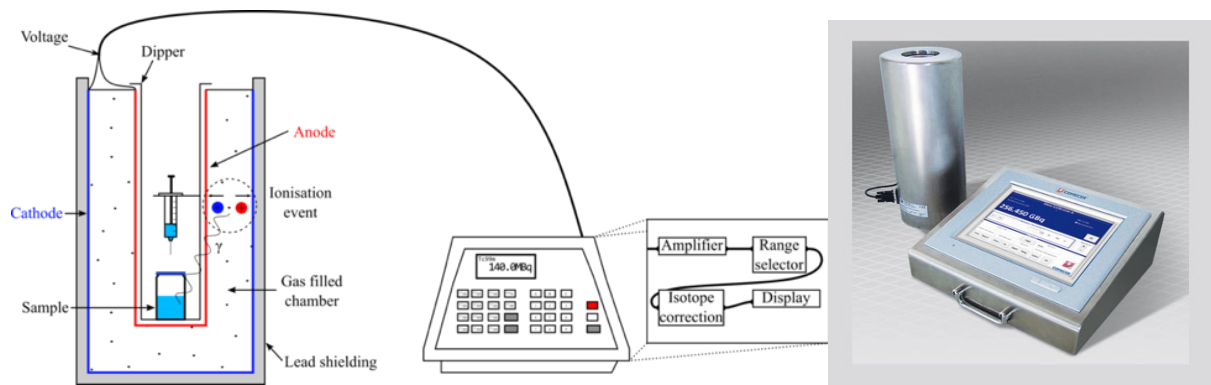
Вијалата II содржи динатриум хидроген фосфато-декахидрат, натриум хидроксид и азот (како заштитен гас).

3.1.3. Дозен калибратор

Дозниот калибратор е јонизирачка комора со цилиндрична форма, исполнета со гас аргон при висок притисок (~ 20 атмосфери).

По должината на оската на цилиндерот има мал отвор за вметнување на радиоактивниот извор блиску до центарот на јонизирачката комора.

Надворешниот ѕид на комората е направен од соодветно заштитни материјали за да се минимизираат пречките од радиоактивни извори надвор од комората (Слика 20).



Слика 20. Дозен калибратор кој се користи за мерење на дози пред администрација на пациент

Проблеми поврзани со пациентот

- Секоја доза што се дава на пациент мора да се анализира во правилно функционален дозен калибратор на радиоизотоп.
- Овој уред мора да биде во можност сигурно да калибрира мали дози од 10 μCi , како и во опсегот на мулти-Ci.
- Аплицираните радиофармацевтички рутински се справуваат со активности во опсег од 5-15 Ci од Tc-99m.
- Администрираните дози мора да бидат во рамките на $\pm 20\%$ од пропишаната доза. Пропишаната доза може да биде изменета само од страна на лекар и мора да се направи забелешка на барањето и да се парафира од лекар за да се укаже на промената на пропишаната доза.

3.1.4. Инстант тенкослојна хроматографија (ITLC)

Користевме алуминиумска TLC плоча, обложена со силика гел. TLC плочите со силика гел доаѓаат во количина од 50 со големина 5x10 cm за апликации со тенкослојна хроматографија - две ITLC SG ленти (2 cm x 10 cm): ленти од стаклени влакна импрегнирани со силика гел.

3.1.5. Растворувач (мобилна фаза) за развој на хроматограм

Постапка А.

- Метилетилкетон (МЕК) за нечистотија А, [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]пептехнетат,

- Мешавина на ацетонитрил и вода во волуменски сооднос од 1:1 (ACNW) за нечистотија В, [^{99m}Tc]технециум во колоидна форма: Внимателно измешајте ги истите волумени на ацетонитрил и вода.

Постапка В.

- Метилетилкетон (МЕК) за нечистотија А, [^{99m}Tc]пертехнетат,
- Вода/ацетонитрил/глицерин/оцетна киселина 1:1:2 (WAE) за нечистотија Б, [^{99m}Tc]технециум во колоидна форма. Смесата се подготвува секој ден.

3.1.6. Други додатоци за методот на хроматографија

- Десикатор за складирање на хроматограмски ленти
- Резервоар со капак за развивање на хроматограмски ленти
- Епрувети со решетка
- Ножици
- Чиста хартија
- Ракавици
- Пенкало во специфична боја за обележување на ленти
- Пенкало за означување на епруветите

3.2. Методи

3.2.1. Работа на калибраторот на дозата и тестирање за контрола на квалитет

Подолу се наведени потребните тестови за калибратор на доза и фреквенцијата на нивните перформанси:

- Точност - при инсталација, потоа годишно
- Постојаност - при инсталација, а потоа секојдневно
- Линеарност при инсталацијата - потоа квартално
- Геометрија при инсталација - по поправка или поместување на инструментот:

Од суштинско значење е правилно да се извршат овие тест постапки бидејќи безбедноста на пациентот многу зависи од веродостојноста на овој инструмент. Многу често, процедуралните грешки се прават при извршувањето на QC тестирање на дозните калибратори, дури и од искусни оператори. Од клучно

значење е да се направат чекори во правилен редослед за да се осигураат правилни читања.

3.2.2. Радионуклидна чистота на ^{99m}Tc

Чистотата на радионуклид беше измерена со елуирање на ^{99m}Tc од генераторот и веднаш потоа мерење на неговата радиоактивност. Со цел да бидеме сигурни дека нивоата на ^{99}Mo во елуатот на генераторот не ги надминуваат максимално дозволените нивоа, секој елуат од генератор од $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ мора да се анализира за содржината од ^{99}Mo . Анализата на ^{99}Mo може да се постигне со методот на оловен канистер (Слика 14) Повеќето производители на дозни калибратори имаат достапен оловен канистер од 1/4 инчи дизајниран за мерење на пробивот на ^{99}Mo . Процесот беше извршен на следниов начин:

1. Ставете го оловниот канистер за анализа на ^{99}Mo во дозниот калибратор за да добиете позадинско читање.
2. Поставете го калибраторот за ^{99}Mo анализа.
3. Префрлете ја вијалата со елуатот од генераторот од оловниот контејнер во канистерот за анализа ^{99}Mo и ставете го во дозниот калибратор. Измерете ја активноста на ^{99}Mo .

Чистотата на радионуклид се пресметува со додавање или одземање на секоја радиоактивност со измерената радиоактивност во позадината (BKG) со користење на равенката:

$$\frac{{}^{99}\text{Mo} (\mu\text{Ci})}{{}^{99m}\text{Tc} (\text{mCi})} \leq \frac{0.15 \mu\text{Ci}}{\text{mCi}}$$



Слика 21. Moly-Shield користен за мерење на чистотата на радионуклиди

3.2.3. Радиоактивно обележување на ^{99m}Tc - Текротид

Комплетот за подготовка на радиофармацевтски ^{99m}Tc – Текротид е за означување со технециум-99m во форма на раствор за инјектирање на натриум пертехнетат- ^{99m}Tc , со цел да се подготви ^{99m}Tc – Текротид, раствор за инјектирање.

Употребата на радиофармацевтски препарати создава ризик за други лица од надворешно зрачење или контаминација од излевање на урина или повраќање. Затоа мора да се преземат мерки на претпазливост за заштита од радијација во согласност со националните регулативи.

Мора да се користи асептична техника во текот на подготовката и мешањето на компонентите. Оние кои ракуваат со ова треба да носат ракавици, заштитата мора да се користи постојано кога се ракува со вијали или шприцови кои содржат радиоактивен агенс.

Радиоактивноста на препаратот ^{99m}Tc – Текротид треба да се измери непосредно пред администрацијата. Вијалата I се состои од активна состојка: HYNIC-(D-Phe¹, Tyr³-Октреотид) трифлуороацетат а Вијалата II се состои од: етилендиамин-N,N'-дијацетна киселина (EDDA) (суштински ексципиент).

1. За означување треба да се користи натриум пертехнетат- ^{99m}Tc за инјектирање, добиен до два часа пред да започне означувањето. Генераторот на радионуклиди $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ треба претходно да се елуира во последните 24 часа.
2. Ставете ја вијалата I (со сино алуминиумско капаче) во соодветен заштитен сад.
3. Со помош на шприц, инјектирајте 1 ml вода за инјектирање во Вијалата II (со бело алуминиумско капаче). Нежно промешајте ја содржината на вијалата додека компонентите целосно не се растворат. Со помош на шприц земете 0,5 ml од вака подготвениот раствор и инјектирајте во Вијалата I, со истиот шприц извадете еднаков волумен на гас за да се изедначи притисокот. Темелно промешајте ја содржината на Вијалата I и, со помош на заштитен шприц, вбригувајте ја во истата вијала (Вијала I) потребната радиоактивност на растворот за инјектирање на натриум пертехнетат- ^{99m}Tc , максимум 2200 MBq (59,45 mCi), во волумен од максимум 1 ml. Пред да ја извадите иглата од вијалата, ослободете го вишокот притисок во вијалата со повлекување на еквивалентен волумен

на гас. Нежно тресете ја заштитената вијала I околу 10 секунди за да се обезбеди целосно растворање на нејзината содржина.

4. Ставете ја вијалата веднаш во водена бања или греен блок со температура од 80°C 20 минути, одржувајќи ја вијалата во исправена положба. Водената бања или грејниот блок треба да бидат соодветно заштитени. Откако ќе заврши загревањето, префрлете ја Вијалата I во заштитниот сад и оставете ја да се олади на собна температура не помалку од 30 минути за да се излади препаратот. Не користете ладна вода за ладење на вијалата бидејќи може да го попречи означувањето.
5. Проверете ја вкупната радиоактивност, пополнете ја етикетата за радијација на корисникот и ставете ја на вијалата заштитена со олово.
6. Парентералните медицински производи треба визуелно да се проверат пред администрирање. Во присуство на честички или промена на бојата, растворот не треба да се дава. Пред администрација, промешајте ја содржината на вијалата и прегледајте од безбедно растојание користејќи заштитно стакло со оловно стакло.
7. Чувајте ја означената вијала исправена, на температура под 25°C. Користете во рок од 6 часа по подготовката (Polatom).

3.2.4. Радиохемиска чистота на ^{99m}Tc-Текротид

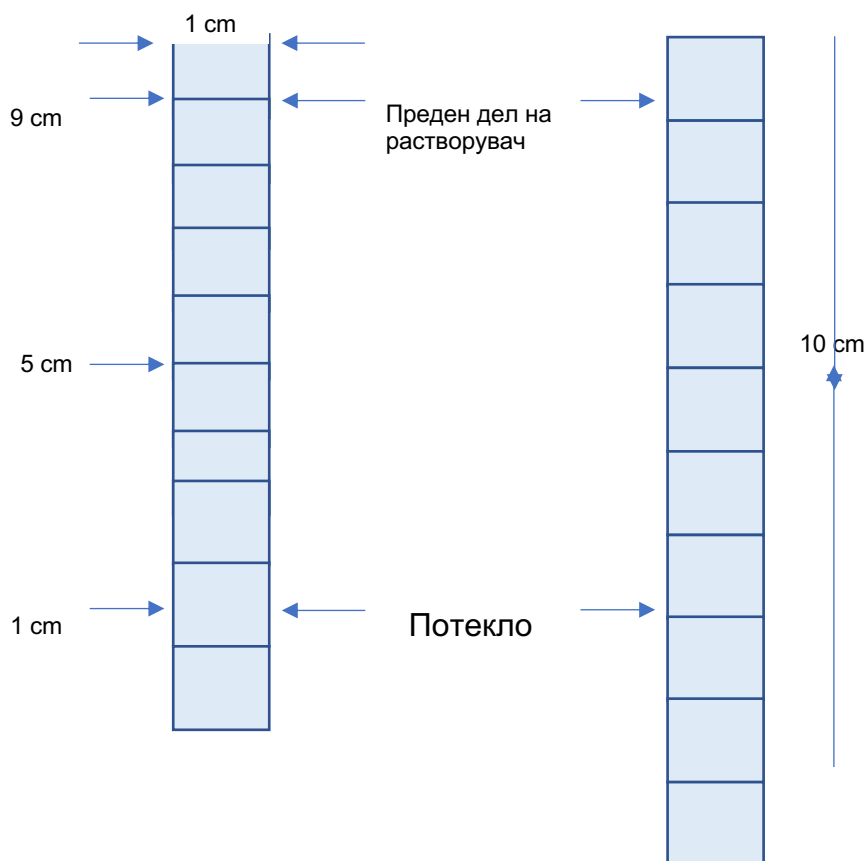
Процесот е изведен во 3 чекори:

Чекор 1. Подготовка на ленти за хроматограм

- Ставете го листот ITLC-SG (големина 10 x 1 cm), со мазната страна нагоре на чиста хартија и отворот треба да биде на врвот.
- Линии се исцртуваат со молив преку хартијата на 1, 5 и 9 cm. од дното на листот.
- Лесно означете ја насоката на проток и исечете го листот на 10 cm.
- Како насока на проток, веднаш означете „потекло“ во центарот на 1 cm линија од дното (почетна линија), 5 cm за поделба на лента на два дела и 9 cm линија е за предниот дел на растворувачот, соодветно (темна линија како што е прикажано на слика 14).
- Лесно означете ја со молив линијата за сечење и обележете ја секоја лента на осум сегменти со четири сегменти на долниот дел и четири сегменти на горниот дел (линија со точки како што е

прикажано на Слика 15).

- Држете ја лентата ITLC-SG во малата цевка и ставете ја во рерна на 110°C 60 минути. По сушењето, запечатете ја цевката со капаче и чувајте ја во десикаторот.



Слика 22. Подготовка на ITLC-SG лента

Чекор 2. Подготовка на (мобилна фаза) растворувач.

Растворувачите за секој комплет се различни во зависност од видот на тестот како што следува:

Растворувачите за Tektrotyd се објаснети во секцијата Материјали.

Чекор 3. Развивање ленти за хроматограм

- Наполнете ја мобилната фаза (~ 5 mL) во посебни резервоари за развивање и покријте ги со капаци, дозволувајќи и на пареата на растворувачот да се изедначи.
- Пенкало во специфична боја се забележува на спротивната страна од предната линија на растворувачот, погрубата страна на претходно означената лента ITLC-SG.

- Забележете мала капка (приближно 2 μl) од $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -радиофармацевтски комплет на спротивната страна од потеклото на секоја лента со помош на игла за шприц.
- Лентите веднаш се ставаат во резервоарот за развивање и внимателно се отстранува лентата откако растворувачот ќе се премести кон врвот (преместено до пенкало во одредена боја)
- Веднаш исечете ја секоја лента по нејзината централна линија означена со молив на осум сегменти.
- Секое исечено парче ставете го во епрувета и означете ја епруветата. Прebroјте ги поединечно во гама бунарест бројач.
- Нацртајте графикон на радиоактивност наспроти растојанието на лентата
- Пресметајте ја радиохемиската нечистотија на $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектротид како процент од $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ и $^{99\text{m}}\text{TcO}_2^-$ на вкупната активност применета кај потеклото.
- Соберете податоци
 Пред анализа на податоците мора да се изведат стандард на $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ и $^{99\text{m}}\text{TcO}_2^-$ бидејќи се одредува R_f вредноста на радиохемиските онечистувања
 - Пред анализата мора да се изведат податоци за стандард од $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ и $^{99\text{m}}\text{TcO}_2^-$ бидејќи се одредува R_f вредноста на радиохемиските онечистувања

3.2.5. Собирање на податоци и анализа

Во експериментот за контрола на квалитет на радиофармацевтските препарати, припремени се комплетите $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектротид околу 4 вијали и означени со технециум пертехнетат ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) со различна концентрација и волумен.

Собраните податоци беа анализирани со помош на програмата Excel во следните теми:

Точност на калибраторот на дозата.

Радионуклидна нечистотија (^{99}Mo -пробив).

Процент на означување помеѓу $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектротид комплети и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ при различна концентрација и волумен на $^{99\text{m}}\text{Tc}$ во нормален солени раствор.

3.2.6. Клиничко истражување

Пациентите ќе ги упатува Клиниката за онкологија со претходно утврдена дијагноза.

- Студијата ќе се изврши на 2-4 пациенти за да се потврди дистрибуцијата;
- Добиените резултати ќе се користат за воведување на клиничка студија;
- Радиоактивноста на администрираната доза секогаш треба да се прилагоди во однос на неговата дијагностичка употреба и телесната тежина на пациентот. Препаратот се инјектира по направена и потврдена контрола на квалитет.
- Визуелизацијата на пациентот ќе се изврши помеѓу 2 - 4 часа по интравенско администрирање на препаратот.
- Прегледот може да се надгради со слики добиени по 10 минути, 1 час и 24 часа по администрирањето на препаратот.
- А, испитувањата ќе се вршат со техника на цело тело и SPECT на избраните делови од телото.

Посебни забелешки:

- A. Радиохемиската чистота треба да се провери пред да се даде на пациентот според еден од методите опишани подолу.
- B. Не го користете радиофармацевтскиот препарат ако радиохемиската чистота е помала од 90 (Polatom).

3.2.6.1. Обработка на резултати за процедури за визуелизација на пациенти

Протокол за стекнување

- Снимањето на пациентот се врши рано (1 час по инјектирањето) и доцна (4 часа по инјектирањето). Се скенира целото тело со Сименс гама камера со две глави.
- Скенирање / визуелизација на целото тело ќе биде во предни и задни проекции). По 4 часа, сè ќе биде во ред со скенирање на целото тело SPECT за сомнителна област. Добиените податоци ќе се соберат во матрица и ќе се реконструираат со употреба на филтрирани задни проекции.
- Резултатите од ова истражување треба да ни покажат, врз основа на поставените цели, дека овој препарат, означен на соодветен начин и по

валидирана воспоставена процедура за контрола на квалитет, ги дава очекуваните резултати во клиничката нуклеарно-медицинска дијагностика на невроендокрините тумори.

4. РЕЗУЛТАТИ

При подготовката и пред да се користат радиофармацевтски препарати, коишто се радиоактивни соединенија, треба да се провери тестирањето за квалитет на радиофармацевтските препарати (види материјал и метод). Резултатите беа прикажани и дискутирани на следниов начин.

4.1. Работа на дозниот калибратор и тестирање за контролата на квалитет

Работата на калибраторот на дозата и тестирањето за контрола на квалитет беше извршено при инсталацијата во нашата радиофармацевтската лабораторија.

Тестот за точност е дизајниран да покаже дека калибраторот дава правилни отчитувања низ целата енергетска скала со која веројатно ќе се сретнеме. Енергетскиот стандард на Cs-137 се мери во дозниот калибратор со користење на соодветни поставки.

Вредноста на ознаката којашто ја покажува активноста во одредено време и датум на калибрација е математички коригирана за времето на полураспаѓање до датумот на тестирање. Измерените вредности беа во рамките на $\pm 10\%$ на стандардната вредност.

Тестот за константност беше извршен при инсталацијата, ја мери прецизноста на инструментот и е дизајниран да ги покаже тие репродуктивни отчитувања. Измерените вредности мора да бидат во рамките на $\pm 10\%$ на стандардната вредност.

Тестот за линеарност е дизајниран да докаже дека отчитувањето на дозниот калибратор е линеарно за извори кои варираат од опсегот μCi до опсегот mCi . Изворот на Tc99m со висока активност (50-300 mCi) се мери на T_0 и во однапред одредени временски интервали додека активноста не достигне приближно 30 μCi . Ова може да потрае дури 96 часа, во зависност од почетната активност. Користејќи фактори на распаѓање за Tc99m, може да се земе активноста на T_0 и да се коригира за распаѓање за да се предвиди каква треба да биде активноста во однапред одредени времиња.

Очекуваните и вистинските мерења се забележуваат и потоа се споредуваат за да се утврди дали инструментот е линеарен низ опсегот на употреблива активност на дозниот калибратор (Табела 5)

Табела 5. Очекувани и вистински мерења на мерењето на радиоактивноста

Поминато време (hr)	Поминато време (mCi)	Измерено (mCi)	читање
0	300	300	
1	267	272	
2	238	241	
3	212	209	
6	150	148	
12	75	72.4	
24	18.75	19.1	
48	1.17	1.19	
72	0.073	0.074	

Дозниот калибратор гна ваков начин го помина тестот.

Тестот за геометрија е дизајниран да покаже дека може да се добијат точни отчитувања без оглед на големината на примерокот или геометријата. Беше неопходно да се изврши овој тест на секоја различна употребена вијала (на пр., 10 ml, 30 ml), како и на секој различен употребен шприц (на пример, 1 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml). Во нашиот случај тестот беше извршен со помош на шприц од 10 ml за линеарност, прво се става 1,0 ml Технециум-99m во шприц од 10 ml (активност 25 mCi).

Активноста потоа се мери во дозниот калибратор и се запишува добиената вредност.

Активноста потоа се разредува со вода до 2,0 ml, 3,0 ml, 4,0 ml, 5,0 ml итн., до 10 ml. На секоја од овие точки се зема отчитување и се запишува вредноста.

Податоците потоа се оценуваат за да се одреди ефектот на геометријата на примерокот врз отчитувањето на дозниот калибратор. Ако инструментот е зависен од геометрија, идеално е да се извести производителот дека калибраторот не успеал во тестирањето за прифаќање и треба да се побара нов калибратор. Ако се донесе одлука да се задржи инструментот, можеби ќе биде неопходно рутински да се коригираат отчитувањата добиени при користење на калибраторот.

Следната табела ги прикажува податоците собрани за време на тестот за геометрија.

Табела 6. Податоци после тестот на геометрија

Волумен на примерок	Активност (mCi)
0.5	25.5
1.0	25.3
2.0	25.0
3.0	24.8
4.0	24.7
5.0	24.5
6.0	24.4

Дозниот калибратор на ваков начин го поминува тестот.

4.2. Радионуклидна чистота на ^{99}Mo

Со цел да се увериме дека нивоата на ^{99}Mo не ги надминуваат максимално дозволените нивоа неопходно е да се направи анализа за содржината на ^{99}Mo . Методот на оловен штит беше најчесто користен метод. Изворот на радионуклид технециум-99m пертехнетат е добиен од елуат од генератор $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ и единечна доза од компанија ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат од генератор не е доволен за подготовка на радиофармацевтски препарат во секоја недела, па затоа беше нарачан од компанијата во единечни дози). Затоа, пред да се користи радиофармацевтскиот препарат, потребно беше рутински да се испита активноста и присуството на ^{99}Mo со употреба на дозен калибратор за гама-јонизација и оловен држач за вијала со доволна дебелина за да апсорбира гама-зрак од 140 keV од $^{99\text{m}}\text{Tc}$, но да овозможува пенетрација на гама зрак од 740 keV од ^{99}Mo (како што е прикажано на слика 21)

Секојдневна рутинска работа е да се измери радиоактивноста на $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат од елуатот на генераторот $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ и единечна доза од компанијата со користење на дозен калибратор.

Постапката беше направена на следниов начин:

- Прво, незаштитениот примерок се испитува за вкупната активност со помош на дозен калибратор со ставање на примерокот во оловен

канистер со дебелина од 1/4 инчи (0.625 cm), а потоа со анализа на ^{99m}Tc скала.

- Необработените податоци беа собрани во Табела 8 (за $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ елуат од генератор).

Просечната радионуклидна чистота на ^{99}Mo во производителот на ^{99m}Tc од страна на А и Б беше:

- 0.0109 μCi (опсег: 0.0194–0.0091 μCi),
- 0.0121 μCi (опсег: 0.0129–0.0110 μCi), и
- 0.0114 μCi (опсег: 0.0118–0.0101 μCi),

Овие вредности не ја надминаа референтната вредност за ^{99}Mo : 0.15 $\mu\text{Ci}/\text{mCi}$, како што е прикажано во табелата број 8.

Табела 7. Радионуклидна чистота ($\mu\text{Ci}/\text{mCi}$) на ^{99}Mo во ^{99m}Tc од 2 производители.

Производител	Минимум	Максимум	Просек
А	0.0194	0.0091	0.0109
В	0.0129	0.0110	0.0121

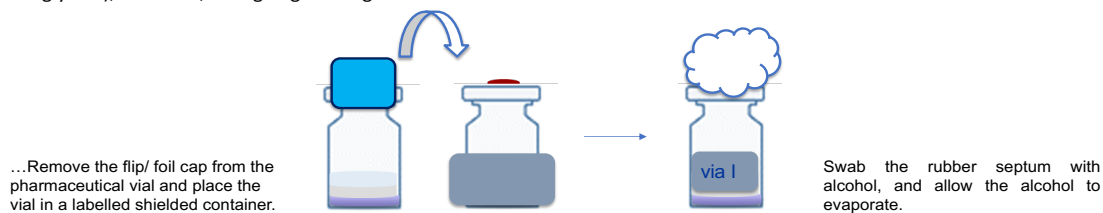
Од горните вредности во табелата се покажа дека односот на $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{TcO}_4^-$ на секој примерок покажа негативно отчитување што укажувало дека нема контаминација од ^{99}Mo . По правилата на NRC се бара нивото на ^{99}Mo да биде 1 μCi од ^{99}Mo на 1 mCi од $^{99m}\text{TcO}_4^-$ или 5 μCi од ^{99}Mo по доза на пациент.

Може да се заклучи дека секој примерок од елуат од генератор на $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ и единечна доза од компанијата има висока радионуклидна чистота и нема контаминација од ^{99}Mo .

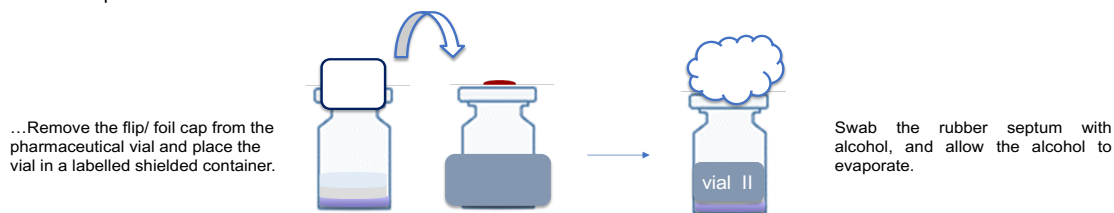
4.3. Радиоактивно обележување на ^{99m}Tc - Тектротид

Подготовката на комплетот технециум ^{99m}Tc -Тектротид е реализирана по асептична процедура обезбедена од производителот, прикажана на Слика 22:

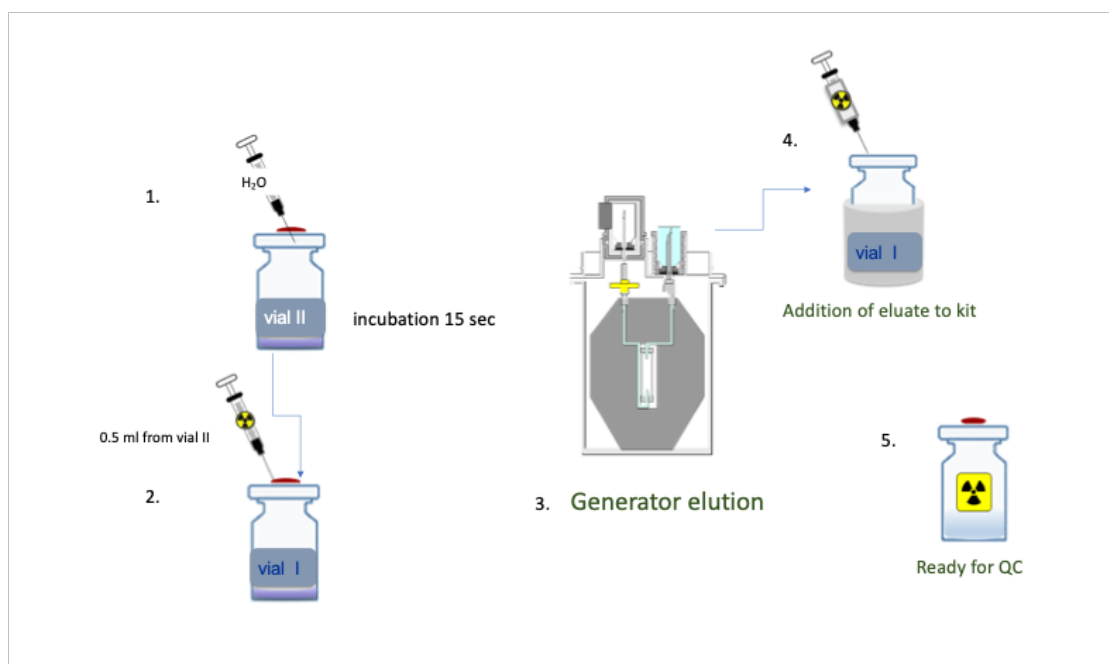
vial I: HYNIC- [D-Phe1, Tyr3-Octreotide] · TFA, tin (II) chloride dihydrate, tricine (N- [Tris (hydroxymethyl) methyl] glycine), mannitol, nitrogen gas filling the bottle.



vial II: EDDA (etilendiamin-N, N'-diacetic acid), disodium hydrogen phosphate, sodium hydroxide, under nitrogen atmosphere



Слика 23. Метод на подготовка на радиофармацевтикот – составот на 2 вијали



Слика 24. Постапка за радиоактивно обележување со ^{99m}Tc -пертехнетат

4.4 Тест за радиохемиска чистота

Радиофармацевтските комплекти (Tectrotyd) користени во студијата беа означени со ^{99m}Tc -пертехнетат. Значи, неопходно е да се провери радиохемиската чистота за да се осигура дека радиоозначувањето е извршено поради радиохемиска нечистотија којшто можеби произлегла од конкурентна хемиска реакција. Радиохемиска чистота најдобро се одредува со користење на

техники за радиохроматографска анализа (често се нарекува тенкослојна хроматографија или TLC). Деталите за радиохроматографската техника беа опишани во делот за методот. Во оваа студија, Тектротид китовите беа користени во форма дадена од производителот. ^{99m}Tc -пертехнетат беше добиен од $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ елуат од генератор. Секој ден, ^{99m}Tc -пертехнетат кој се користеше беше со променлива активност и волумен (Табела 10), а со тоа и добиениот ^{99m}Tc -пертехнетат беше различна концентрација. По завршувањето на постапката за радиоактивно обележување беше потребно да се направи контрола на квалитет на добиениот радиофармацевтик со употреба на TLC (тенкослојна хроматографија на две ленти и два различни растворувачи), а со цел да се одреди радиохемиската чистота. Резултатите се прикажани во Табела 10 и пресметката за да се добие процентот на радиохемиска чистота е како што е прикажано во следната равенка:

$$\% \text{ } ^{99m}\text{Tc- врзан} = 100 - (\% ^{99m}\text{TcO}_4^- + \% ^{99m}\text{Tc-HR})$$

Секое шишенце од комплетот Tectrotyd се состои од органски соединенија и редуцидно средство [вообичаено се користи калај хлорид за редуција на Tc (VII) до Tc (III), Tc (IV) или Tc(V)]. Редуцираната форма на ^{99m}Tc е означена како хелатен агенс или друга специфична органска хемикалија. Ако редуцијата е нецелосна, $^{99m}\text{TcO}_4^- [\text{Tc(VII)}]$ може да биде радиохемиска нечистотија во радиофармацевтскиот препарат означен со ^{99m}Tc - и трите радиохемиски видови беа (1) врзан ^{99m}Tc , што е посакуваниот радиохемиски вид, (2) Слободен ^{99m}Tc , кој е технециум во форма на $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (бидејќи не бил редуциран со двовалентен јон на калај [Sn^{2+}] или бил редуциран, но потоа ре-оксидиран; и (3) Хидролизиран редуциран ^{99m}Tc (HR- ^{99m}Tc), кој вклучува $^{99m}\text{TcO}_2$ (не реагира со хелатниот агенс) и $^{99m}\text{Tc-Sn}^{2+}$ колоид (формиран преку врзување на редуцираниот ^{99m}Tc за хидролизиран Sn^{2+}). Опишаните радиохемиски чистоти на радиофармацевтските препарати може да варираат од 98% до 90%, но повеќето се специфицирани да имаат минимална радиохемиска чистота од 95%. Резултатите од тестот за радиохемиска чистота се прикажани во Табела 8.

Од Табелата 8 процентот на врзувачките граници е пресметан и се покажа дека е над 95%. Беше заклучено дека радиофармацевтските препарати имаат прифатлива радиохемиска чистота пред да се администрираат на пациенти. Иако со истиот број на серијата, истата вијала понекогаш даваше врзување помало од 95%. Можните причини за артефактите и грешките се сумирани во следново:

1. Местото за примерокот за радиофармацевтски производи се става под почетното ниво на растворувач во комората за развивање.
2. Хроматографските ленти и растворувачот се користат долго време, предизвикувајќи вкрстена контаминација со други ^{99m}Tc -радиохемиски видови.
3. Хроматографската лента се елуира поминувајќи ја предната линија на растворувачот (Sf). Ако лентата се елуира значително поминувајќи ја линијата Sf, линијата на пресек мора да биде различна за да се одржи истата вредност на Rf.
4. Оксидација на хроматографска хартија или ITLC медиум (редуцираните состојби на ^{99m}Tc лесно се оксидираат, местото на радиофармацевтскиот производ не треба да се остава премногу долго на ITLC медиумот или хартиената лента пред да се стави во растворувачот. ^{99m}Tc , исто така, може да се врзе со медиумот или лентата, што често е причина за појава на линии, т.е. несоодветно или никакво одвојување на слободните ^{99m}Tc и $\text{HR-}^{99m}\text{Tc}$ од радиофармацевтските препарати означени со ^{99m}Tc .
5. Нерамномерна појава на точки или распрскување при забележување на радиофармацевтските препарати на хартиената лента.
6. Интеракција со соединенијата за обележување кои се користат за визуелизирање на протокот на растворувачот.
7. Маснотии од отпечатоци на прсти.
8. Хроматографската лента ја допира страната на влажната хроматографска комора.
9. Контаминација на лента со други радиофармацевтски препарати при појава на дамки.
10. Погрешен растворувач бил употребен или мешањето на растворувачите било лошо.

11. Растворувачот во хроматографската комора слободно испарува низ отворот на комората.
12. Контаминација од пинцети и ножици.
13. Работната површина не беше рамна. Значи, премногу растворувач имало во хроматографската комора, при што растворувачот прскал кога лентата била потопена. Растворувачот, исто така, може да ја измие дамката, со што ќе го контаминира растворувачот за следните хроматограми.
14. Растворувачот беше премногу долго изложен на атмосферата, што резултираше со испарување на еден од растворувачите во смесата, па оттука и менување на вредноста на Rf.
15. Хроматографската комора се поместила откако лентата беше потопена.

Определувањето на радиохемиската чистота беше извршено со користење на една од алтернативните хроматографски процедури, А или Б, како што е опишано.

За четири примероци од ^{99m}Tc -Tektrotyd, RCP беше $93 \pm 0,43$, под границата од 90% до 100% како е потребно, со активности помеѓу 2 и 3 MBq. Просечната RCP вредност на трикратни анализи на секое ниво на RCP на примерокот за овој радиофармацевтски препарат е прикажан во Табела 8.

Табела 8. Радиохемиска чистота на ^{99m}Tc -Tektrotyd

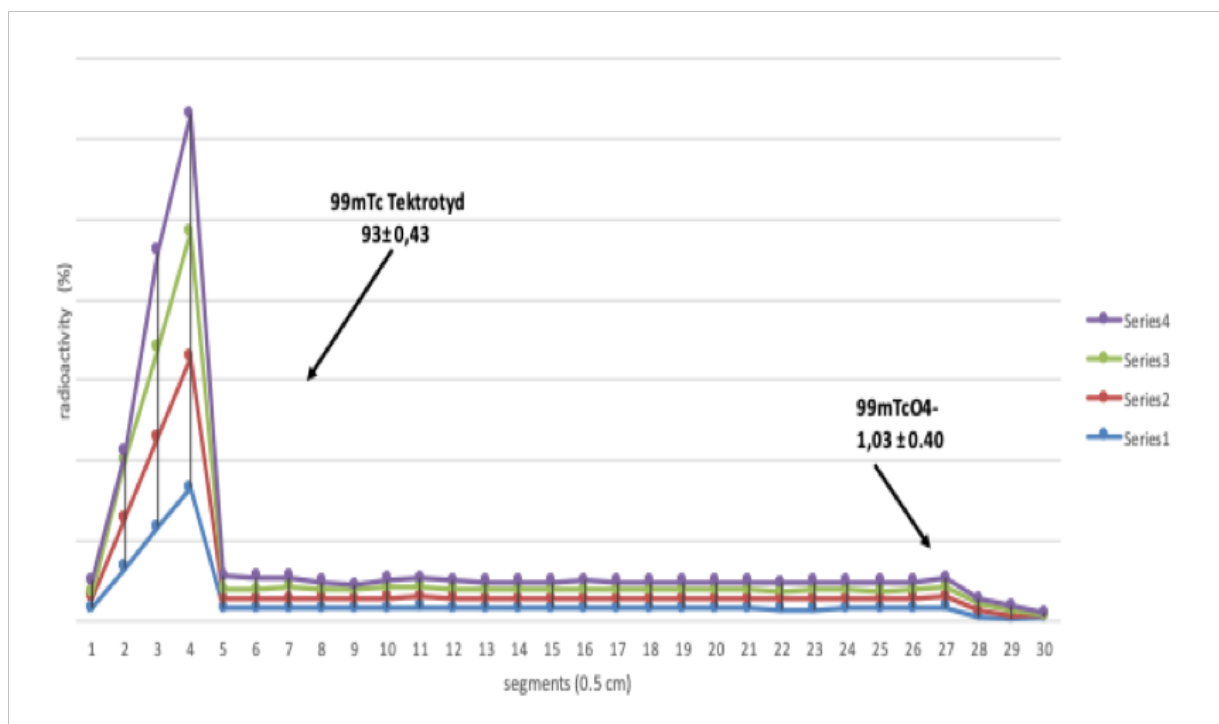
Серија	^{99m}Tc -Tektrotyd (комплекс)	$^{99m}\text{Tc O}_4^-$ (слободен радионуклид)	^{99m}Tc неврзан вид	колоиден
1	$94,44 \pm 0,39$	$0,67 \pm 0.38$	$4,89 \pm 0.32$	
2	$93,44 \pm 0,41$	$1,45 \pm 0.43$	$5,11 \pm 0.35$	
3	$93,74 \pm 0,44$	$1,29 \pm 0.30$	$4,97 \pm 0.29$	
4	$93,66 \pm 0,46$	$0,69 \pm 0.41$	$5,65 \pm 0.31$	
Средна \pm CV	$93 \pm 0,43$	$1,03 \pm 0.40$	$5,16 \pm 0.34$	

Средна вредност \pm CV; N=3; CV - коефициент на варијација

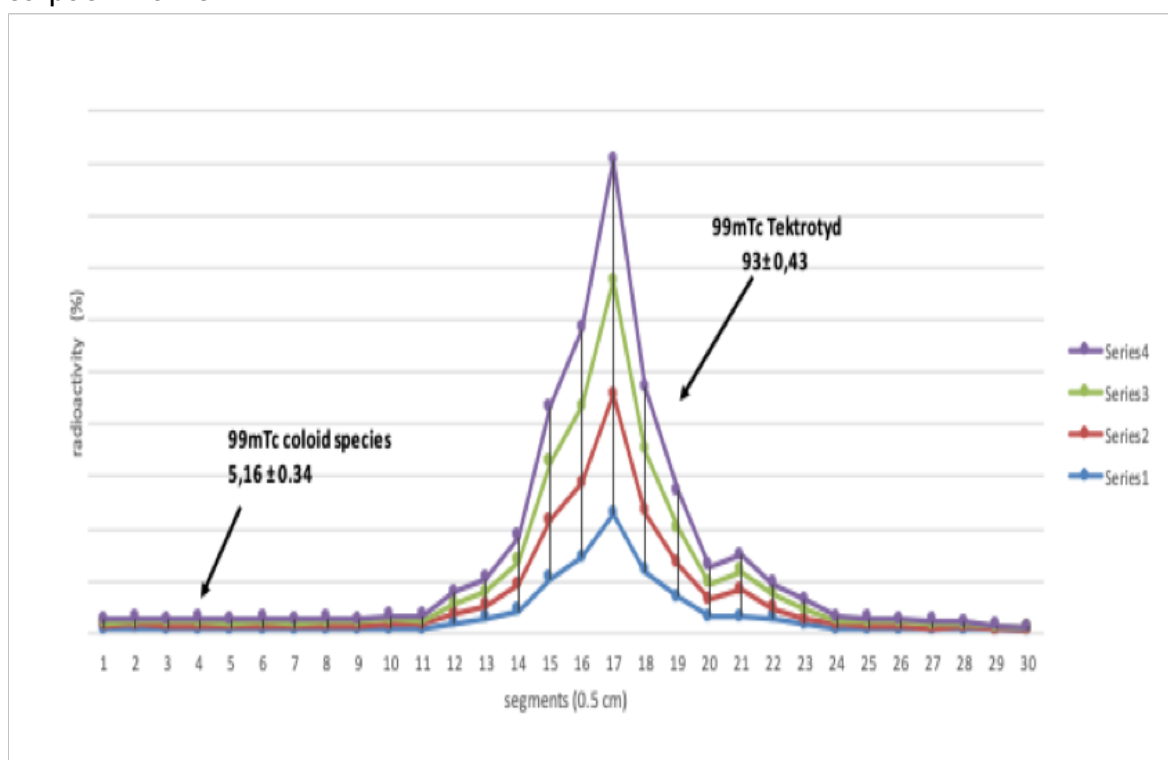
Добиените резултати за процентот на радиоактивниот комплекс од ^{99m}Tc -Tektrotyd и процентот на слободни неврзани радионуклиди и ^{99m}Tc колоидни видови се прикажани на табела врз база на која се креирани хроматограми прикажани на слика 25 и с.лика 26.

Табела 9. Податоци добиени после реализирана инстант тенкослојна хроматографија на препарат пред да биде администриран на пациенти, а направена со примена на модифицирана и валидирана метода во лабораторијата за радиофармација во одделот за нуклеарна медицина

Nr.	MEK				Acetonitril				Nr.	Aceton			Acetonitril			
					6,89 μCi	6,11 μCi	5,97 μCi	5,65 μCi								
1	3,04 μCi	2,52 μCi	1,25 μCi	3,25 μCi	0,77 μCi	0,67 μCi	0,57 μCi	0,57 μCi	1	3,04 μCi	2,52 μCi	2,25 μCi		2,97 μCi	2,36 μCi	2,12 μCi
2	13,08 μCi	12,45 μCi	14,26 μCi	2,25 μCi	0,88 μCi	0,68 μCi	0,58 μCi	0,60 μCi	2	3,08 μCi	2,45 μCi	2,25 μCi		2,88 μCi	2,37 μCi	2,15 μCi
3	23,09 μCi	22,48 μCi	22,21 μCi	24,11 μCi	0,75 μCi	0,75 μCi	0,75 μCi	0,45 μCi	3	3,09 μCi	2,48 μCi	2,21 μCi		2,85 μCi	2,36 μCi	2,12 μCi
4	33,11 μCi	32,42 μCi	31,29 μCi	29,29 μCi	0,71 μCi	0,81 μCi	0,61 μCi	0,79 μCi	4	3,11 μCi	2,42 μCi	2,29 μCi		2,91 μCi	2,35 μCi	2,12 μCi
5	3,03 μCi	2,46 μCi	2,30 μCi	3,30 μCi	0,66 μCi	0,66 μCi	0,66 μCi	0,68 μCi	5	3,03 μCi	2,46 μCi	2,30 μCi		2,86 μCi	2,30 μCi	2,15 μCi
6	3,01 μCi	2,42 μCi	2,20 μCi	3,20 μCi	0,81 μCi	0,61 μCi	0,81 μCi	0,71 μCi	6	3,01 μCi	2,42 μCi	2,20 μCi		2,91 μCi	2,38 μCi	2,18 μCi
7	3,00 μCi	2,43 μCi	3,25 μCi	2,25 μCi	0,72 μCi	0,72 μCi	0,56 μCi	0,57 μCi	7	3,00 μCi	2,43 μCi	2,25 μCi		2,82 μCi	2,38 μCi	2,06 μCi
8	3,08 μCi	2,49 μCi	2,20 μCi	1,90 μCi	0,78 μCi	0,68 μCi	0,68 μCi	0,71 μCi	8	3,08 μCi	2,49 μCi	2,20 μCi		2,88 μCi	2,35 μCi	2,09 μCi
9	3,00 μCi	2,39 μCi	2,23 μCi	1,23 μCi	0,81 μCi	0,53 μCi	0,75 μCi	0,57 μCi	9	3,00 μCi	2,39 μCi	2,23 μCi		2,83 μCi	2,31 μCi	2,07 μCi
10	3,17 μCi	2,59 μCi	2,40 μCi	2,04 μCi	0,78 μCi	0,86 μCi	0,87 μCi	0,76 μCi	10	3,17 μCi	2,59 μCi	2,40 μCi		2,86 μCi	2,37 μCi	2,16 μCi
11	3,35 μCi	2,70 μCi	2,43 μCi	2,22 μCi	0,80 μCi	0,81 μCi	0,83 μCi	0,85 μCi	11	3,35 μCi	2,70 μCi	2,43 μCi		2,81 μCi	2,38 μCi	2,08 μCi
12	3,18 μCi	2,54 μCi	2,22 μCi	2,10 μCi	1,89 μCi	1,90 μCi	2,01 μCi	1,96 μCi	12	3,18 μCi	2,54 μCi	2,22 μCi		2,91 μCi	2,40 μCi	2,17 μCi
13	3,00 μCi	2,44 μCi	2,24 μCi	2,14 μCi	2,78 μCi	2,55 μCi	2,44 μCi	2,61 μCi	13	3,00 μCi	2,44 μCi	2,24 μCi		2,78 μCi	2,41 μCi	2,15 μCi
14	2,97 μCi	2,49 μCi	2,18 μCi	2,10 μCi	4,16 μCi	5,10 μCi	4,56 μCi	4,76 μCi	14	2,97 μCi	2,49 μCi	2,18 μCi		3,16 μCi	2,70 μCi	2,37 μCi
15	2,96 μCi	2,43 μCi	2,24 μCi	2,14 μCi	10,32 μCi	11,32 μCi	10,98 μCi	10,66 μCi	15	2,96 μCi	2,43 μCi	2,24 μCi		4,32 μCi	3,40 μCi	2,98 μCi
16	3,00 μCi	2,46 μCi	2,27 μCi	2,17 μCi	14,45 μCi	14,23 μCi	14,53 μCi	15,01 μCi	16	3,00 μCi	2,46 μCi	2,27 μCi		4,45 μCi	3,70 μCi	3,22 μCi
17	2,97 μCi	2,36 μCi	2,27 μCi	2,07 μCi	22,82 μCi	22,89 μCi	21,82 μCi	23,02 μCi	17	2,97 μCi	2,36 μCi	2,27 μCi		2,82 μCi	2,34 μCi	2,13 μCi
18	3,00 μCi	2,42 μCi	2,16 μCi	2,04 μCi	11,75 μCi	11,55 μCi	11,78 μCi	12,05 μCi	18	3,00 μCi	2,42 μCi	2,16 μCi		2,75 μCi	2,33 μCi	2,10 μCi
19	2,99 μCi	2,39 μCi	2,21 μCi	2,21 μCi	6,93 μCi	6,33 μCi	6,88 μCi	7,03 μCi	19	2,99 μCi	2,39 μCi	2,21 μCi		2,93 μCi	2,35 μCi	2,16 μCi
20	2,96 μCi	2,42 μCi	2,20 μCi	2,20 μCi	3,13 μCi	3,33 μCi	3,11 μCi	3,25 μCi	20	2,96 μCi	2,42 μCi	2,20 μCi		3,13 μCi	2,57 μCi	2,31 μCi
21	3,02 μCi	2,43 μCi	2,19 μCi	2,11 μCi	3,06 μCi	5,16 μCi	3,66 μCi	2,99 μCi	21	3,02 μCi	2,43 μCi	2,19 μCi		3,06 μCi	2,53 μCi	2,27 μCi
22	2,90 μCi	2,37 μCi	2,06 μCi	2,16 μCi	2,80 μCi	1,97 μCi	2,80 μCi	1,80 μCi	22	2,90 μCi	2,37 μCi	2,16 μCi		2,80 μCi	2,29 μCi	2,13 μCi
23	2,91 μCi	2,36 μCi	2,27 μCi	2,17 μCi	1,77 μCi	0,88 μCi	1,78 μCi	2,08 μCi	23	2,91 μCi	2,36 μCi	2,17 μCi		2,78 μCi	2,30 μCi	2,12 μCi
24	2,98 μCi	2,40 μCi	2,16 μCi	2,26 μCi	0,78 μCi	0,78 μCi	0,78 μCi	0,77 μCi	24	2,98 μCi	2,40 μCi	2,16 μCi		2,78 μCi	2,33 μCi	2,05 μCi
25	3,01 μCi	2,43 μCi	2,02 μCi	2,22 μCi	0,73 μCi	0,73 μCi	0,73 μCi	0,73 μCi	25	3,01 μCi	2,43 μCi	2,22 μCi		2,73 μCi	2,24 μCi	2,04 μCi
26	3,18 μCi	2,40 μCi	2,15 μCi	2,05 μCi	0,77 μCi	0,57 μCi	0,71 μCi	0,57 μCi	26	3,18 μCi	2,40 μCi	2,15 μCi		2,77 μCi	2,27 μCi	2,02 μCi
27	3,28 μCi	2,68 μCi	2,46 μCi	2,06 μCi	0,65 μCi	0,41 μCi	0,65 μCi	0,65 μCi	27	3,28 μCi	2,68 μCi	2,46 μCi		2,65 μCi	2,30 μCi	2,05 μCi
28	1,18 μCi	1,35 μCi	1,99 μCi	0,99 μCi	0,69 μCi	0,39 μCi	0,49 μCi	0,49 μCi	28	4,18 μCi	3,35 μCi	2,99 μCi		2,69 μCi	2,24 μCi	2,03 μCi
29	0,55 μCi	0,70 μCi	1,15 μCi	1,15 μCi	0,61 μCi	0,19 μCi	0,39 μCi	0,29 μCi	29	4,55 μCi	3,70 μCi	3,15 μCi		2,69 μCi	2,30 μCi	2,06 μCi
30	0,94 μCi	0,40 μCi	0,15 μCi	0,55 μCi	0,52 μCi	0,14 μCi	0,21 μCi	0,22 μCi	30	2,94 μCi	2,40 μCi	2,15 μCi		2,77 μCi	2,20 μCi	2,03 μCi
	2,67 μCi	2,45 μCi	3,29 μCi	2,69 μCi	2,78 μCi											



Слика 25. Инстант ITLC којшто покажува ^{99m}Tc -Tektrotyd во ацетон како медиум за развивање



Слика 26. Инстант ITLC којшто покажува ^{99m}Tc -Tektrotyd во ацетонитрил како медиум за развивање

4.5. Резултати од SPECT снимка на пациентот

Препорачаната доза е 370 - 740 MBq за планарна сцинтиграфија и за SPECT студии.

За возрасни, предложениот опсег на активност е од 370 до 740 MBq во една единечна интравенска инјекција. Активноста што треба да се администрира зависи од чувствителноста на достапната опрема.

Секој пациент беше подготвен однапред. Пациентите беа добро хидрирани пред почетокот на прегледот и им беше препорачано да уринираат. Ова беше потребно за да се елиминира радиоактивноста во уринарниот тракт во првите часови по прегледот, а со за да се намали зрачењето присутно во организмот на пациентот.

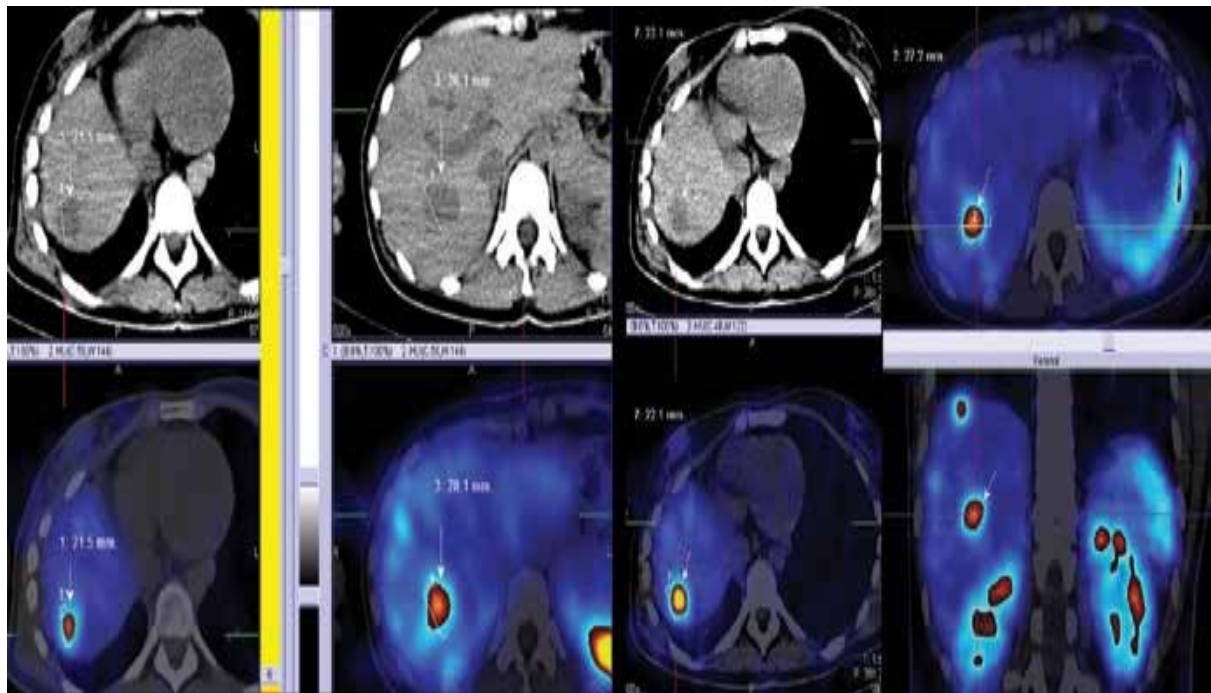
Оптимално снимање на абдоминалната празнина се добива по примена на течна исхрана која започнува два дена пред прегледот, како и администрација на лаксативи на ден пред прегледот. Начинот на подготовка на пациентот може да зависи од применетиот протокол за испитување и од локализацијата на снимените лезии.

Во однос на пациентите кои се на терапија со октреотид, се препорачува привремено да се прекине оваа терапија за да се избегне можна блокада на соматостатинските рецептори. Оваа препорака се дава на емпириска основа, а апсолутната потреба од таква мерка не е докажана. Кај некои пациенти прекилот на терапијата може да не се толерира и може да предизвика повратни ефекти. Ова е особено случај кај пациенти со инсулином, каде што мора да се земе предвид опасноста од ненадејна хипогликемија, како и кај пациенти кои страдаат од карциноиден синдром.

Пациенти група 1 – изведена во Одделот за нуклеарна медицина, Софија
Онколошка болница, Бугарија

Пациент 1.

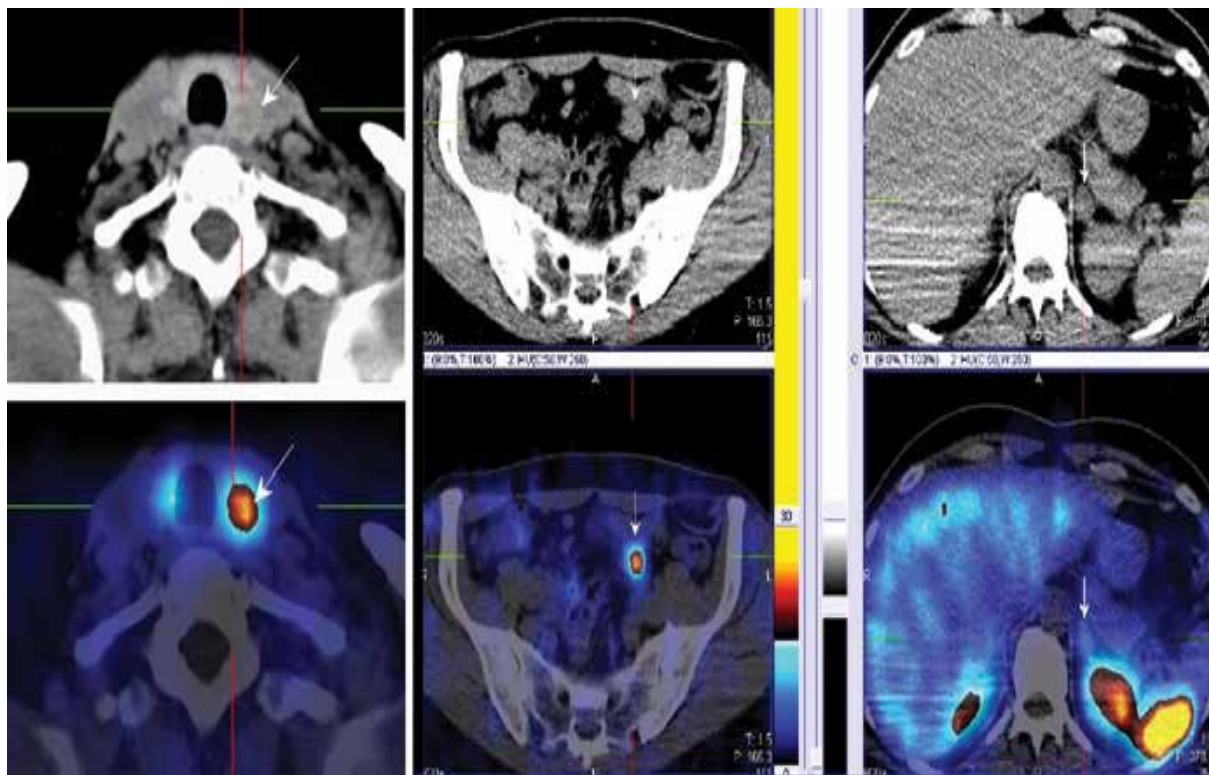
Жена (26 години), оперирана поради пулмонален карциноид;



Слика 27. CgA = 177 ng/ml. Контролниот SPECT-CT покажа точна топографија и големина на две секундарни хепатални лезии кои прекумерно изразуваат SSTR (A). Сцинтиграфијата со соматостатин-рецептор изведена по 6 апликации од 30 mg/28 d Sandostatin LAR покажа ист број, локација, големина и навлегување на трасерот (B, C). CgA = 148 ng/ml - стабилна болест

Пациент 2.

Аденом на тироидната жлезда во левиот лобус



Слика 28. (А), позитивна бенигна циста на левиот јајник (В) и бениген аденом на левата надбубрежна жлезда (С) со интензивно навлегување на трасер

Група на пациенти 2 – изведена во Одделот за нуклеарна медицина во Приштина, Косово

Пациенти група 1 – изведена во Одделот за нуклеарна медицина, Приштина

Пациент 1.

Пациент бр.1: SH.F. 1960

Дијагноза Карциноиден тумор

Кромогранин А

ROI	Акумулација	Цело тело	A/P Imp/cpm/s	Извештај
A- Тумор	80%		197 cpm	A/B= 3.97
B- Позадина	20%		45 cpm	

ROI	Акумулација	Цело тело	P/A Импулс	Извештај
C- Тумор	84%		355 cpm	C/D= 0.19
D- Позадина	16%		55cpm	

ROI	Акумулација	Цело тело	A/P Импулс	Извештај
E- Тумор	61%		197 cpm	E/F=1.54
F- Црн дроб	39%		149 cpm	

ROI	Акумулација	Цело тело	A/P Импулс	Извештај
G- Тумор	64%		355 cpm	H/G=1.77
H-Слезина	36%		497 cpm	

SPECT

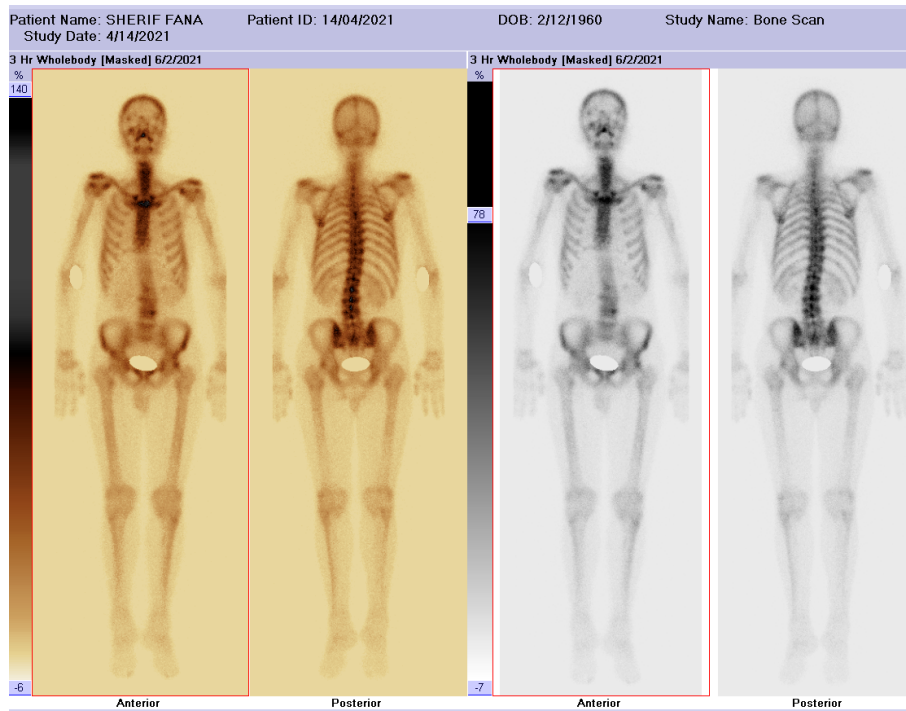
ROI	Акумулација		Импулс/cpm/s	Извештај
A-Тумор	83%		120 cpm	A/B= 5.01
B- Позадина	17%		21 cpm	

SPECT

ROI	Акумулација		Импулс/cpm/s	Извештај
C- Тумор	52%		139 cpm	C/D=4.01
D- Црн дроб	48%		75 cpm	

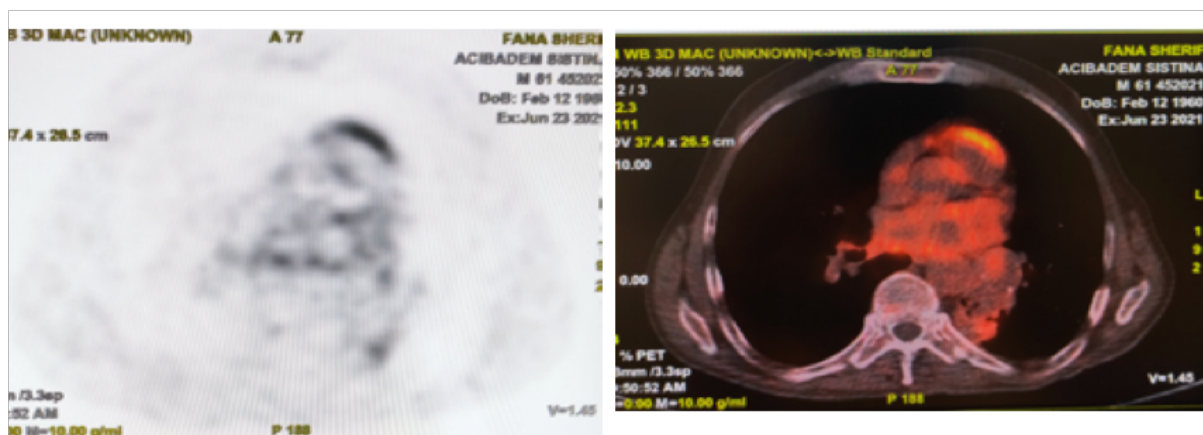
SPECT

ROI	Акумулација		Импулс/cpm/s	Извештај
I- Тумор	25%		148 cpm	C/D=3.06
L- Слезина	75%		297 cpm	



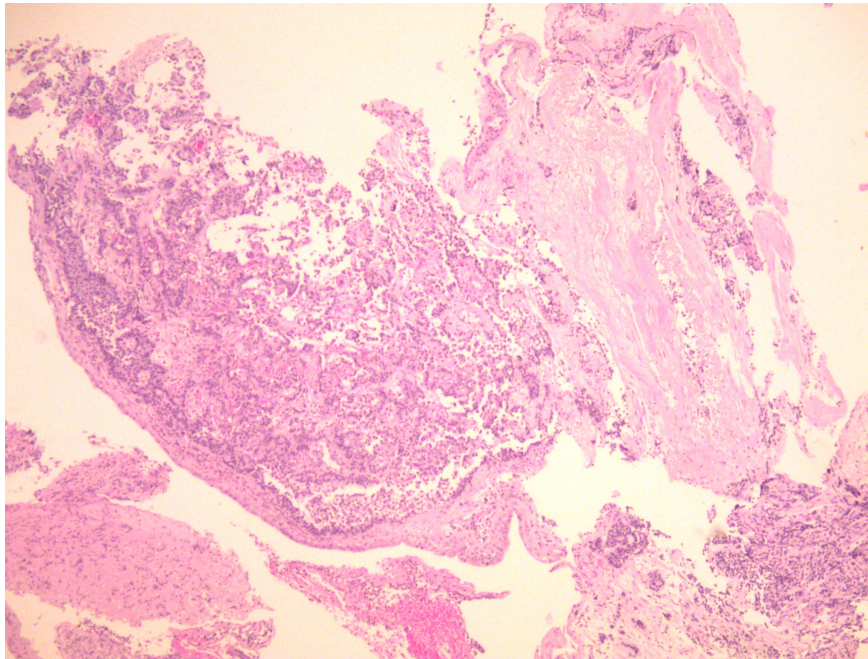
Слика 29. Сцинтиграфија на цело тело и SPECT за откривање на соматостатински рецептори беше изведена 2 часа и 4 часа по апликацијата на 11 mCi ^{99m}Tc -Tektrotyd

Сцинтиграмот покажува интензивна фокална акумулација во медијастинумот, во предниот сегмент на долниот лев белодробен лобус што одговара на дијагнозата. Сцинтиграфијата покажува и зголемена дифузна акумулација во црниот дроб, слезината и бубрезите - физиолошка акумулација на радио индикаторот, освен фотопенична област во левиот бубрег што сугерира цисти. Заклучок: Интензивната фокална акумулација во медијастинумот, лево, е карактеристична за вашиот карциноид.

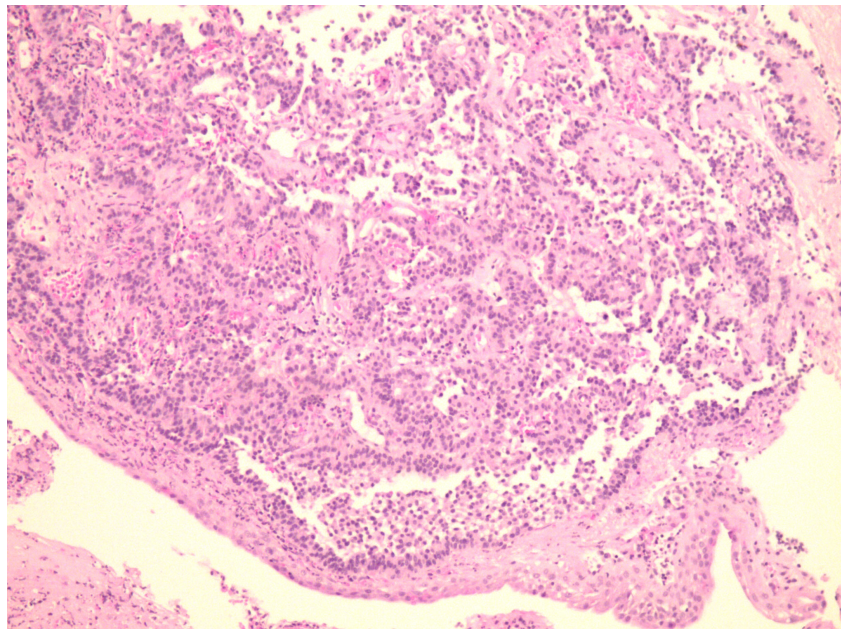


Слика 30. ПЕТ/КТ со ^{18}F -FDG скен реализиран еден месец после сцинтиграфија со ^{99m}Tc -Tektrotyd

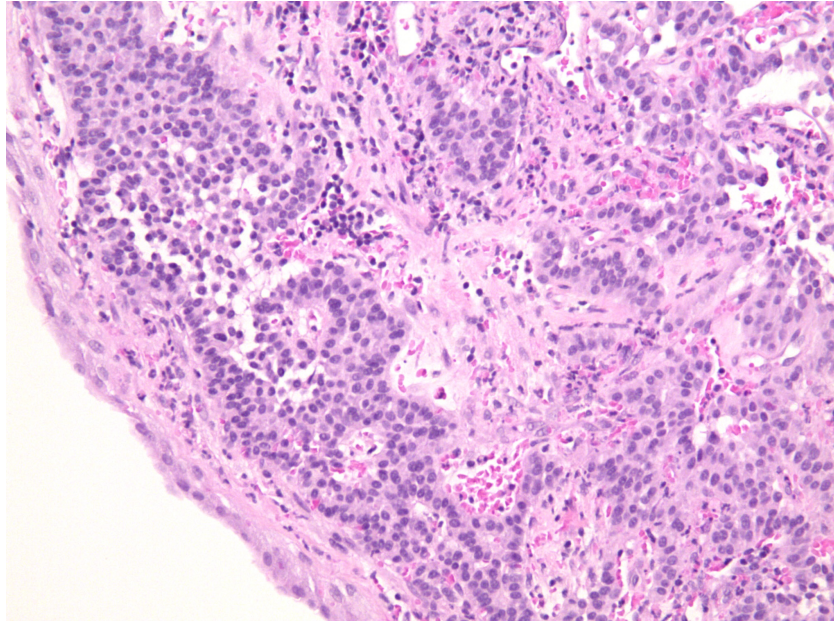
Направена е хистопатологија на пациентот за да се потврди дијагнозата, а која оди во прилог на карциноиден тумор.



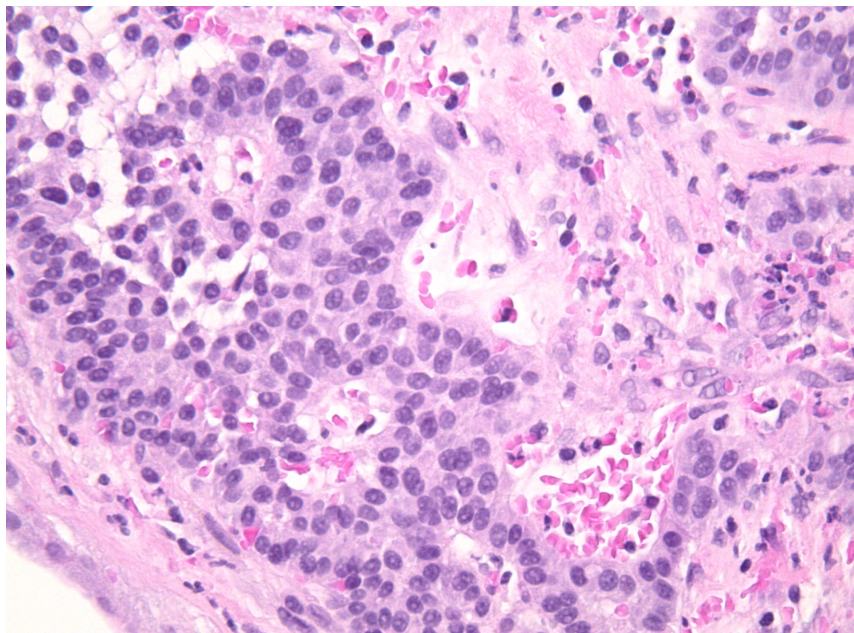
Слика 29. (HEx4): Приказ со мала моќност на карциноиден тумор во бронхијалниот сид. Епителиоидни клетки наредени во органоидни или ретикуларни структури



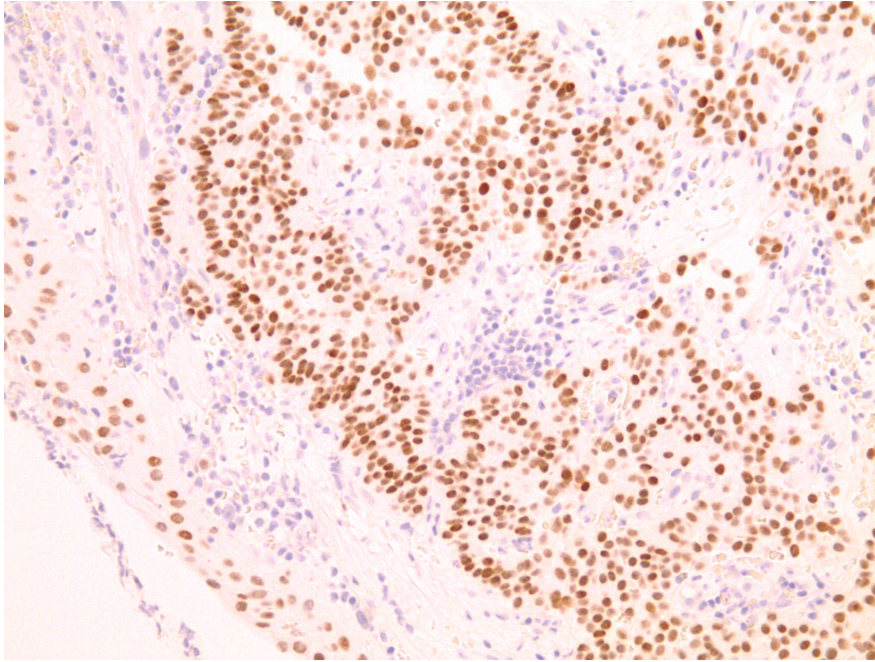
Слика 30. (HEx10): Приказ со средна моќност на карциноиден тумор во бронхијалниот сид. Епителиоидни клетки наредени во органоидни или ретикуларни структури. Забележете на дното бронхијален метапластичен сквамозен епител.



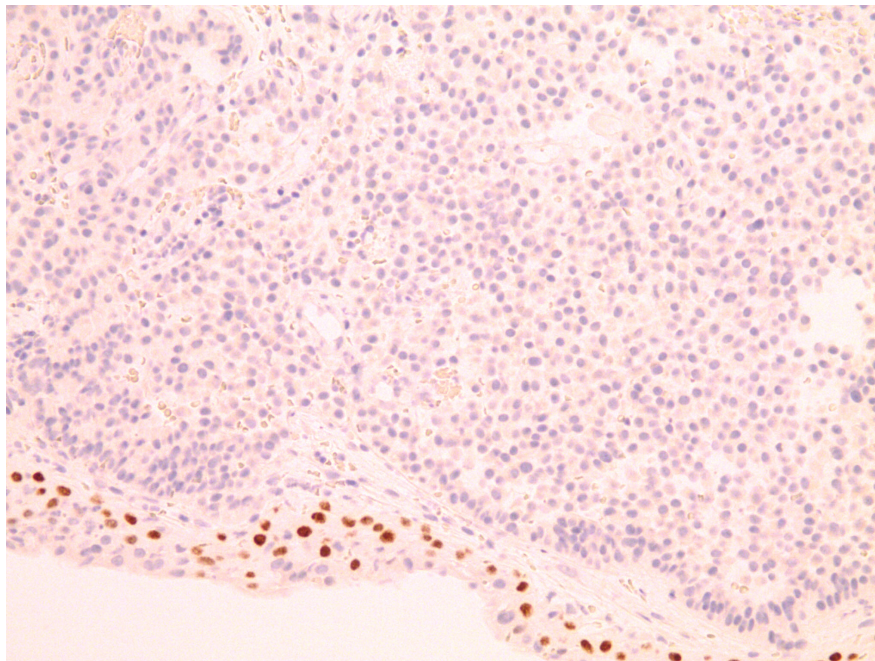
Слика 31. (HEx20): Приказ со средна моќност на карциноиден тумор во бронхијалниот сид. Епителиоидни клетки наредени во органоидни или ретикуларни структури. Забележете ги структурите слични на розета формирани од клетките на туморот. Забележете на долниот лев дел од сликата бронхијален метапластичен сквамозен епител.



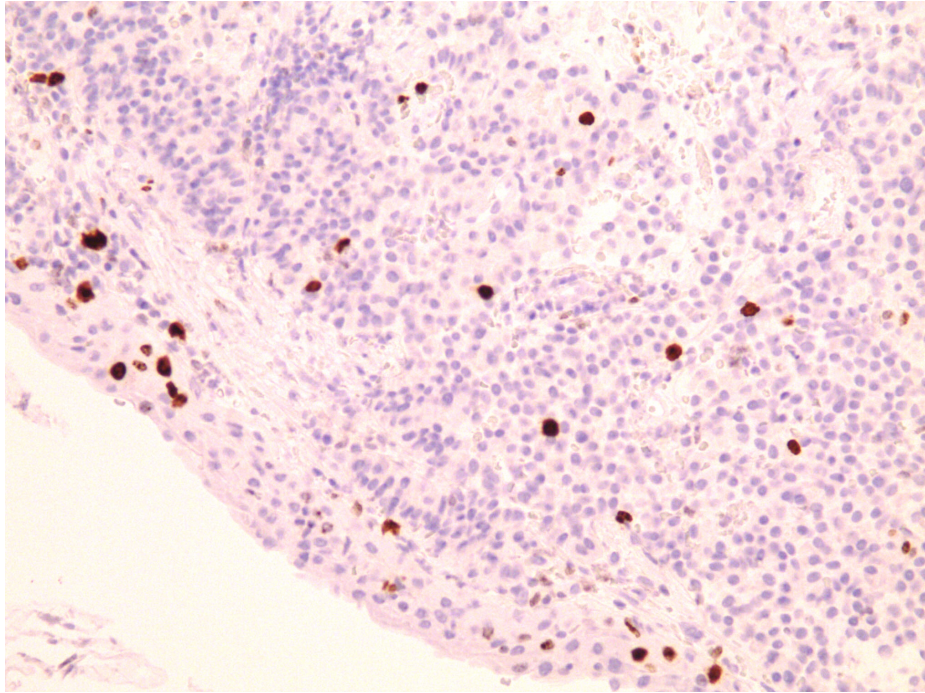
Слика 32. (HEx40): Приказ со висока моќност на карциноиден тумор во бронхијалниот сид. Епителиоидни клетки распоредени со бенигни цитолошки карактеристики формирајќи структури слични на розета. Забележете го карактеристичниот хроматин во јадрата на клетките на туморот. Забележете на долниот лев дел од сликата бронхијален метапластичен сквамозен епител.



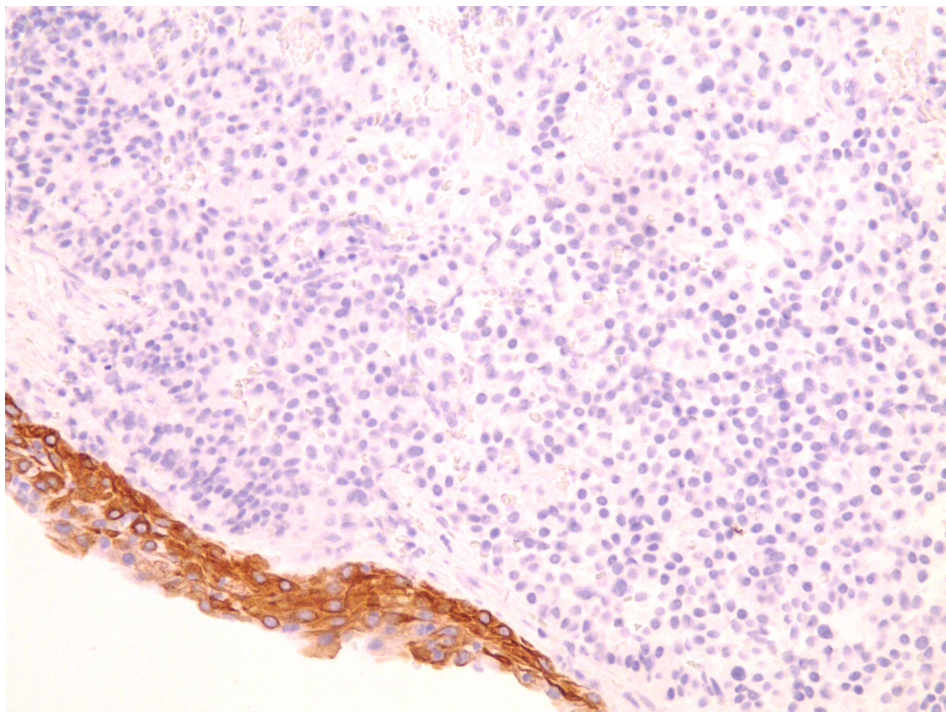
Слика 33. (TTF-1x20) Приказ со средна моќност. Туморските клетки покажуваат силен нуклеарен сигнал за антителото TTF-1, како и сквамозни метапластични клетки на бронхијален епител над линијата.



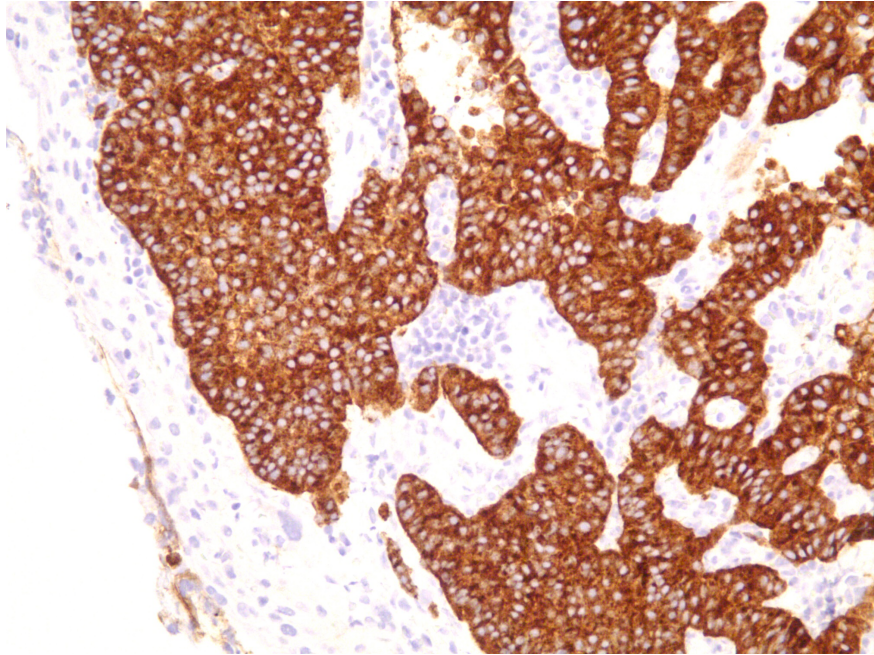
Слика 34. (p40x20) Приказ со средна моќност. Туморските клетки не покажуваат сигнал за антителото p40, додека сквамозните метапластични клетки на бронхијален епител над линијата покажуваат нуклеарен сигнал.



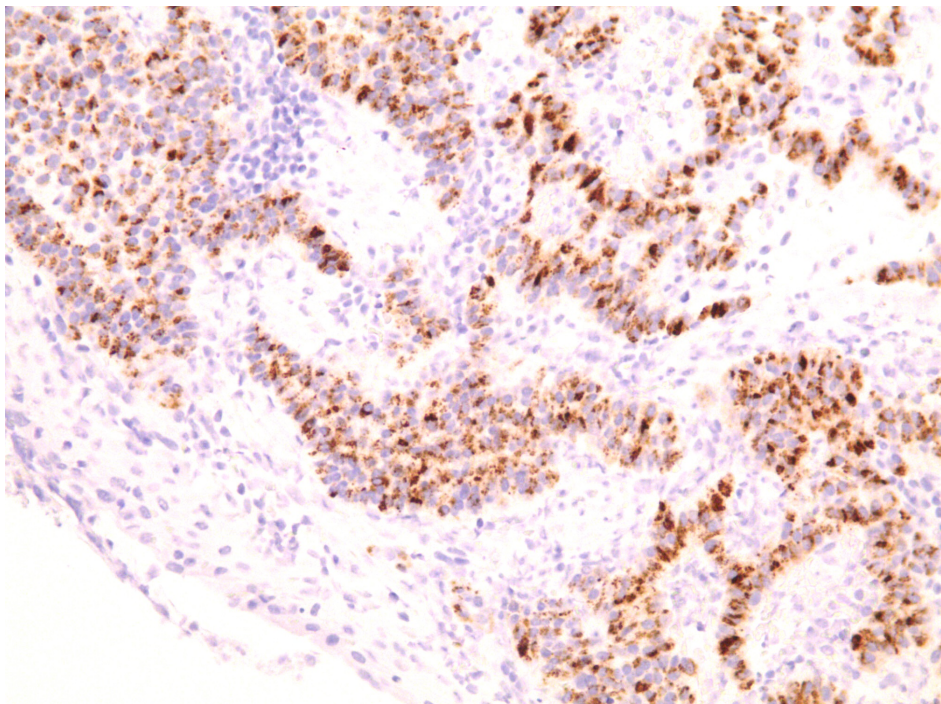
Слика 35. (Ki67x20) Приказ со средна моќност. Низок пролиферативен индекс (Ki67). Приближно 5% од клетките на туморот покажуваат нуклеарен сигнал.



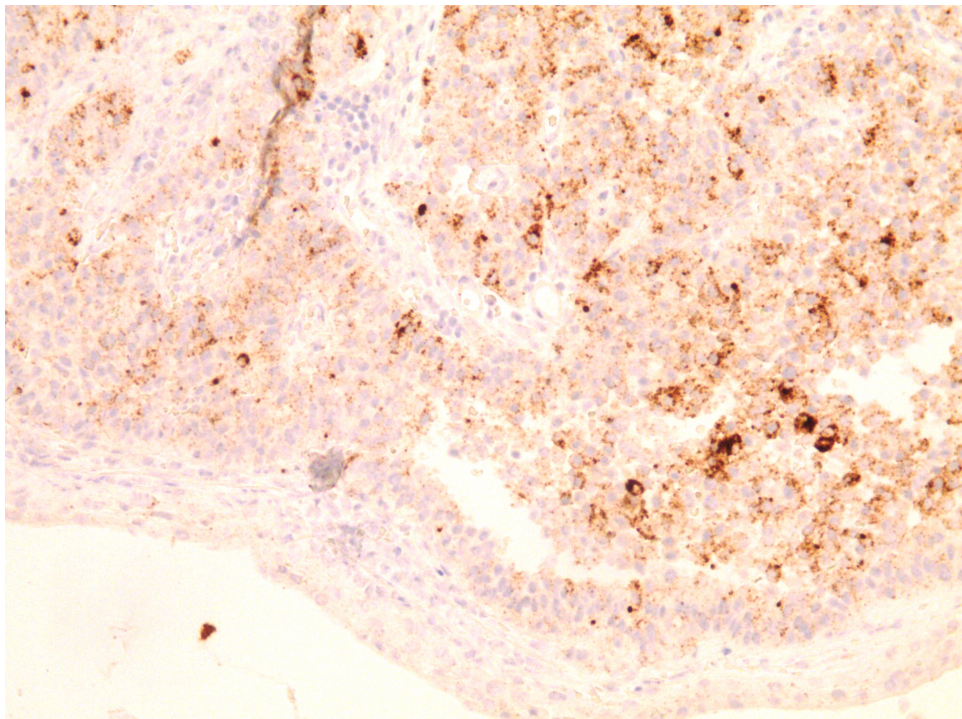
Слика 36. (CK5/6x20) Приказ со средна моќност. Негативен сигнал во клетките на туморот за антителото CK5/6 додека сквамозните метапластични клетки на бронхијален епител над линијата покажуваат нуклеарен сигнал.



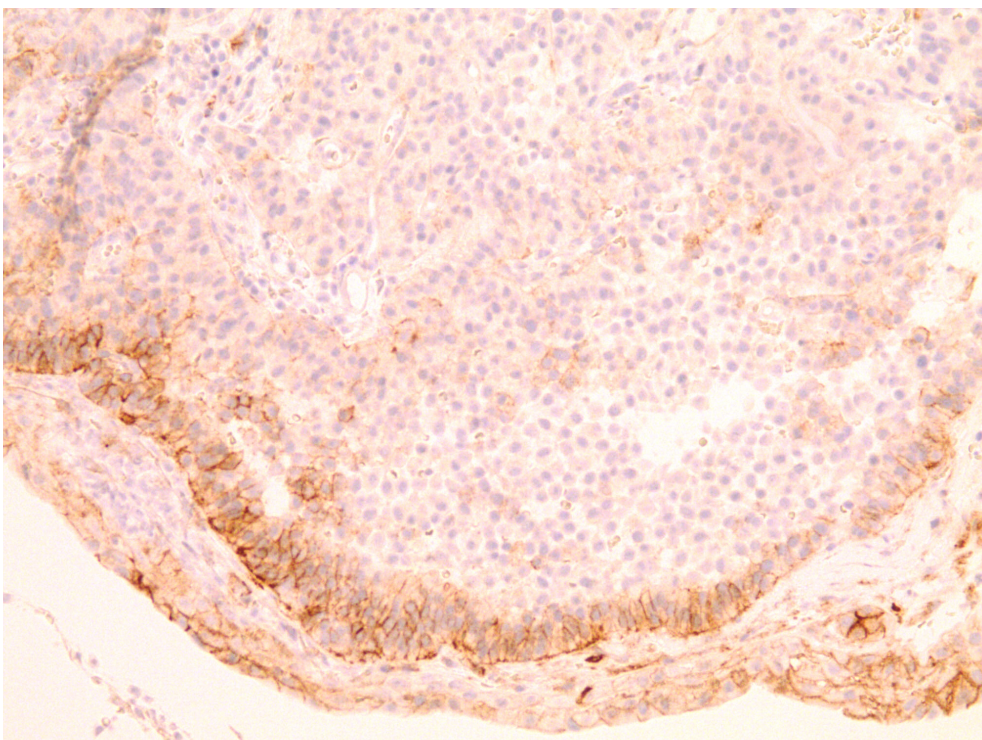
Слика 37. (Синаптофизин x20) Приказ со средна моќност. Силен грануларен цитоплазматски сигнал во клетките на туморот за антителото синаптофизин и негативен сигнал во епител над линијата.



Слика 38. (Хромогранин x20) Приказ со средна моќност. Грануларен цитоплазматски сигнал, со променлив интензитет во повеќето туморски клетки за антителото хромогранин и негативен сигнал во епителот над линијата.

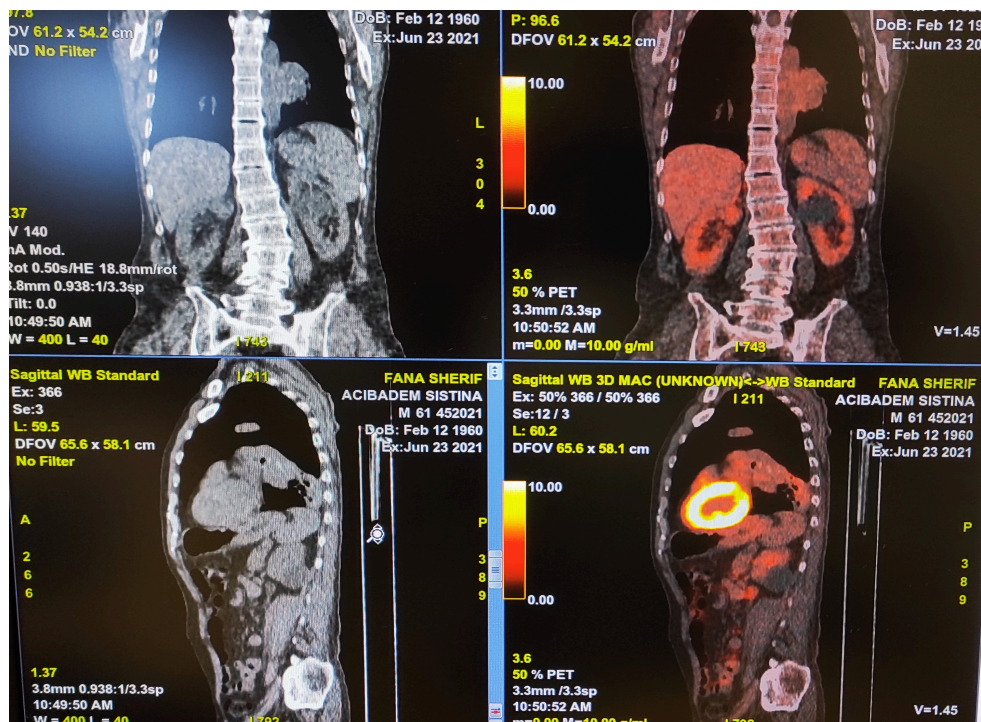


Слика 39. (ALKx20) Приказ со средна моќност. Приближно 25% од туморските клетки се позитивни.

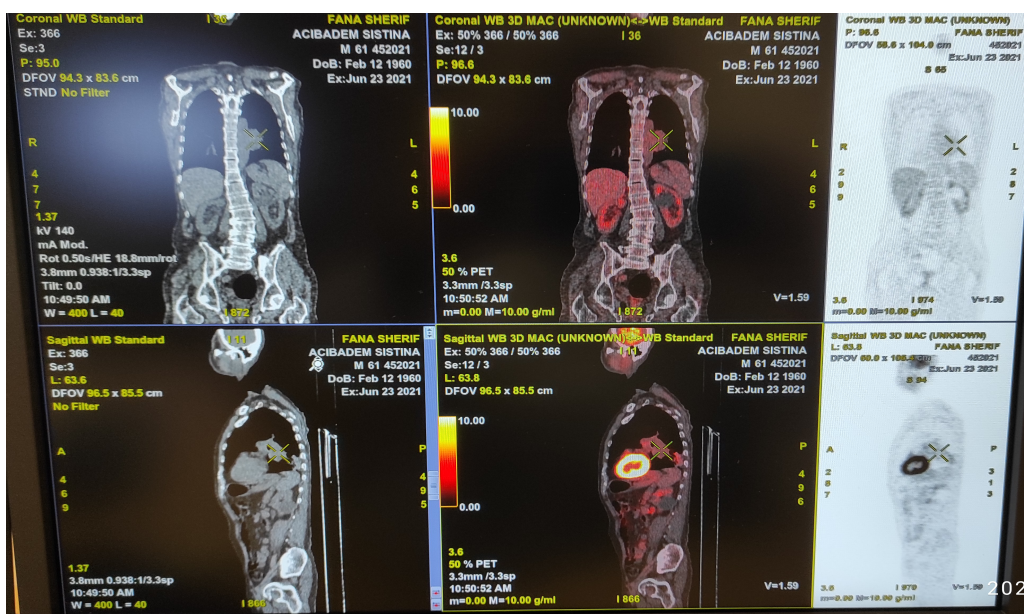


Слика 40. (PD-L1 x20) Приказ со средна моќност. Негативен сигнал во туморските клетки

Еден месец по извршеното СPECT скенирање со ^{99m}Tc -Tectrotyd, пациентот е скениран со PET/CT скен со ^{18}F -FDG. Резултатот беше негативен, што беше во прилог на потврдување на дијагнозата на карциноиден тумор.



Слика 41. Контролен негативен ПЕТ/КТ со ^{18}F -FDG скен на пациентот кој кореспондира со позитивниот резултатот добиен ^{99m}Tc -Tektrotyd

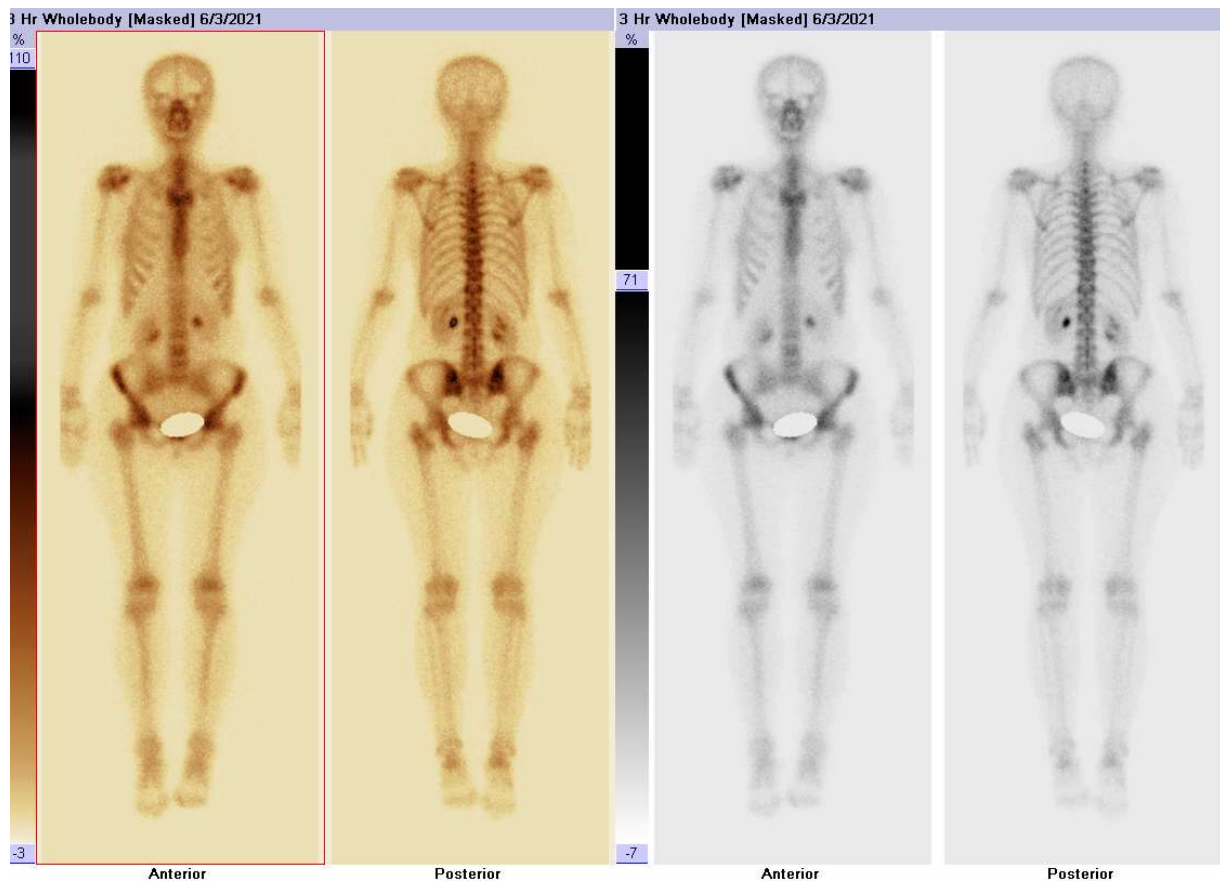


Слика 42. Контролен ПЕТ/КТ ^{18}F -FDG скен со поединечен приказ на ПЕТ, КТ и фузионирана слика на ПЕТ/КТ на пациентот кој кореспондира со позитивниот резултатот добиен ^{99m}Tc -Tektrotyd

Пациент 2.

Пациент бр. 2: А.К,1984 19.05.2021

ROI	Акумулација	Цело тело	A/P	Извештај
A-Позадина	18%		49 cpm	B/C= 0.22
B- Црн дроб	82%		201 cpm	
ROI	Акумулација	Цело тело	A/P	Извештај
A-Позадина	13%		60 cpm	E/D= 6.72
B- Слезина	87%		309 cpm	
ROI	Акумулација	SPECT	A/P	Извештај
A-Позадина	10%		20 cpm	A/B= 0.11
B- Црн дроб	90%		99 cpm	D/C= 8.12
C-Позадина	11%		25 cpm	
D-Слезина	89%		115 cpm	
ROI	Акумулација	SPECT	P/A	Извештај
E-Позадина	8%		16 cpm	F/E= 11.57
F-Црн дроб	92%		83 cpm	H/G= 11.12
G-Позадина	8%		19 cpm	
H-Слезина	92%		186 cpm	



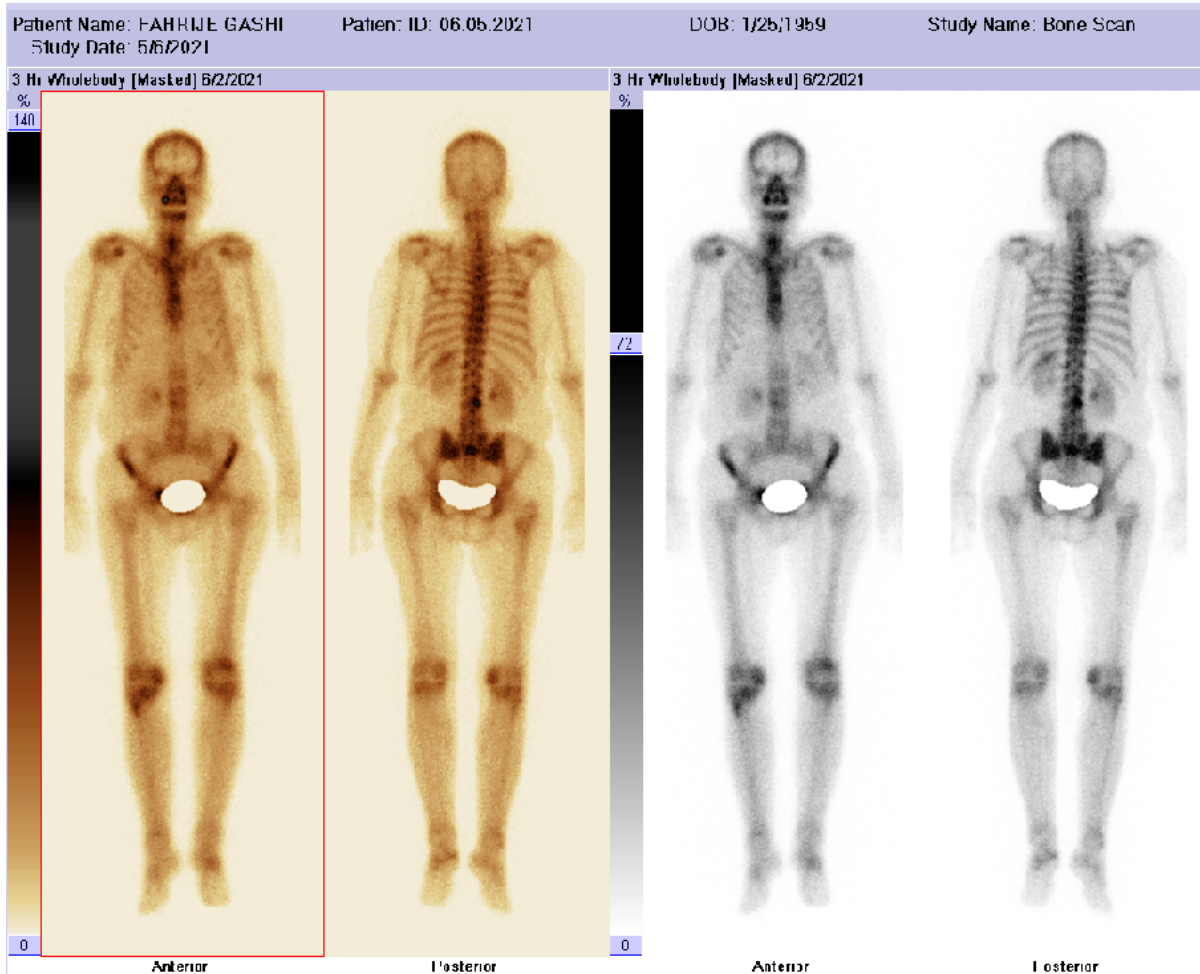
Слика 43. Сцинтиграфијата на цело тело и SPECT за откривање на соматостатински рецептори беше изведена 2 часа и 4 часа по аплицирањето на 11 mCi ^{99m}Tc -Tectrotyde. Сцинтиграмот покажува дифузна акумулација во црниот дроб, слезината и бубрезите - физиолошка акумулација на радиофармацевтикот.

Заклучок: Во овој момент не се забележани фокални патолошки акумулации карактеристични за невроендокрините (NET) тумори или секундарните наслаги.

Пациент 3.

Пациент бр. 3: F.G, 1959 19.05.2021

		Цело тело	A/P	
ROI	Акумулација		Импулс/срп/s	Report
A-Позадина	22%		46 срп	A/B= 0.29
B- Црн дроб	78%		148 срп	
		Цело тело	P/A	
ROI	Акумулација		Импулс/срп/s	Report
D-Позадина	26%		53 срп	D/C= 3.68
C- Црн дроб	79%		135 срп	
		Цело тело	A/P	
ROI	Акумулација		Импулс/срп/s	Report
E- Позадина	28%		55 срп	F/E= 2.62
F- Бубрег	72%		107 срп	
		Цело тело	P/A	
ROI	Акумулација		Импулс/срп/s	Report
G-Позадина	20%		55 срп	I/G= 4.06
I- Бубрег	80%		152 срп	
		SPECT	A/P	
ROI	Акумулација		Импулс/срп/s	Report
A-Позадина	12%		24 срп	D/A= 7.22
D-Црн дроб	88%		87 срп	
E-Позадина	21%		22 срп	E/F= 0.26
F-Бубрег	79%		86 срп	
		SPECT	P/A	
ROI	Акумулација		Импулс/срп/s	Report
G-Позадина	16%		19 срп	G/H= 0.19
H-Црн дроб	84%		73 срп	
I-Позадина	28%		26 срп	I/J= 0.39
J-Бубрег	72%		79 срп	



Слика 44. Сцинтиграфијата на цело тело и SPECT за откривање на соматостатински рецептори беше изведена 2 часа и 4 часа по апликацијата на 11 mCi ^{99m}Tc -Tectrotyde

Сцинтиграмот покажува дифузна акумулација во црниот дроб, слезината и бубрезите - физиолошка акумулација на радио индикаторот.

Заклучок: Во ова време не се забележани фокални патолошки акумулации, карактеристични за невроендокрините (NET) тумори или секундарните наслаги.

Толкување на резултатите од визуализационите студии

Позитивната скинтиграфија со ^{99m}Tc -Tektrotyd го одразува присуството на зголемена густина на ткивните соматостатински рецептори наместо малигно заболување.

Понатаму, позитивното навлегување не е специфично за гастро-ентеро-панкреатичните тумори. Позитивните скинтиграфски резултати бараат евалуација на можноста дека може да биде присутна друга болест која се карактеризира со високи локални концентрации на рецепторот на соматостатин. Зголемување на густината на соматостатинскиот рецептор, исто така, може да се појави во следните патолошки состојби: тумори кои произлегуваат од ткивото ембриолошки добиено од нервниот гребен (параганглиоми, медуларни тироидни карциноми, невробластоми, феохромоцитомы), тумори на хипофизата, ендокрини неоплазми на белите дробови (ситноклеточен карцином), менингиоми, карциноми на млечната жлезда, лимфо-пролиферативна болест (Хочкинова болест, не-Хочкинови лимфоми), и мора да се разгледа можноста за навлегување во области со концентрации на лимфоцити (субакутни воспаленија).

5. ДИСКУСИЈА

Многу единици за нуклеарна медицина и радиофармацевтските препарати се стремат да ги надградат своите системи за управување со квалитет со цел усогласување и стандардизација за да ги исполнат меѓународно препорачаните Упатства за добра практика колку што е можно повеќе. Упатствата за практиката на радиофармација се објавени, меѓу другото од страна на ИАЕА, за да се помогне во стандардизацијата на радиофармацевтските препарати (IAEA 2008a, IAEA 2008b). Во земјите во развој не е секогаш можно да се исполнат сите барања за добра радиофармацевтска практика. Затоа постои ризик радиофармацевтските препарати подготвени или соединети во такви суб-оптимални капацитети да не ги исполнуваат бараните стандарди за безбедност и ефикасност.

Препорачаните аналитички методи се испорачуваат со инсерти од пакети од радиофармацевтски комплети и со монографии од фармакопеја. Кај радиофармацевтските препарати со ограничено финансирање може да биде тешко да се следат препорачаните аналитички методи поради недостаток на соодветна опрема и ограничена достапност на потрошен материјал. Други недостатоци на многу од препорачаните методи го вклучуваат времето потребно да се завршат овие тестови, што го одложува администрирањето на краткотрајните производи кај пациентите и користење на релативно големи количини на растворувачи кога се користи методот на екстракција на цврста фаза (SPE) или хроматографскиот метод (Seetharaman et al 2004). Така постои јасна потреба од практични, едноставни, побрзи (Hammes et al. 2004; Mihon et al. 2016) и евтини методи. Кој било алтернативен метод треба да се потврди пред употреба (Leonardi et al. 2012).

Тековната студија ја опишува валидацијата на еден економичен метод за квантификација на инстант тенкослојни радиохроматографски ленти достапни во Одделот за нуклеарна медицина, Болницата и Универзитетската клиничка служба на Косово во Приштина.

При валидација на аналитичките методи, референтните стандарди генерално се користат за споредба. Сертифицирани референтни стандарди за нечистоти од ^{99m}Tc не постојат во радиофармацевтската индустрија поради краткиот полуживот и краткиот рок на траење на радиоозначените комплекси, како и

поради отсуството на стабилен изотоп на ^{99m}Tc . Во нашата студија, примероците коишто содржат различни концентрации на ^{99m}Tc -Tektrotyd беа добиени со соединување на соодветни количини натриум пертехнетат и измерени со потврден метод за споредба со предложениот алтернативен метод на броење. Seetharaman et al. користеле сличен пристап за одредување на линеарноста на нивниот метод (Seetharaman et al. 2006).

Ограничувањата на оваа студија ја вклучуваат достапноста на референтни стандарди за соединенија означени со Tc-99m бидејќи не постојат стабилни изотопи на технециум (Todde et al. 2014).

Во студиите за валидација, подготовката на примерокот треба да се направи многу внимателно, а ефектите како можното лепење на нечистотиите на контејнерите што се користат при подготовката на примероците треба да се земат предвид при дизајнирањето на тестовите. Понатаму, соединување на примероците со пертехнетат може да резултира со дополнително обележување на Tc-99m-радиофармацевтскиот препарат, што може да предизвика дополнителна несигурност во исходот од експериментите.

Таргетирањето на рецепторите на соматостатин (sst) со радио означени пептиди стана составен дел во нуклеарната онкологија во текот на последните 20 години. Воведувањето на ^{99m}Tc соматостатински рецептори кои таргетираат радиопептиди резултираше со многу подобар квалитет на снимките, поголема чувствителност на откривање тумор и пониска средна ефективна доза за испитуваниот пациент.

Технециум-99m се смета за соодветен радионуклид за сцинтиграфија со соматостатински рецептор (SRS). Тоа е најчесто користениот радионуклид во конвенционалната нуклеарно-медицинска практика поради краткиот полуживот (6 часа) и емисијата на гама зрачење со енергија од 141 keV. Широката достапност и економичноста на ^{99m}Tc се од голема важност за рутински клинички примени. Беа испитани неколку хелатори за да се обезбедат ефикасни и стабилни аналози на соматостатин означени со ^{99m}Tc со висок афинитет кон рецепторите на соматостатин; меѓу нив и конјугатите на 6-хидразиноникотинамид (HYNIC) го најдоа својот пат до клиниките.

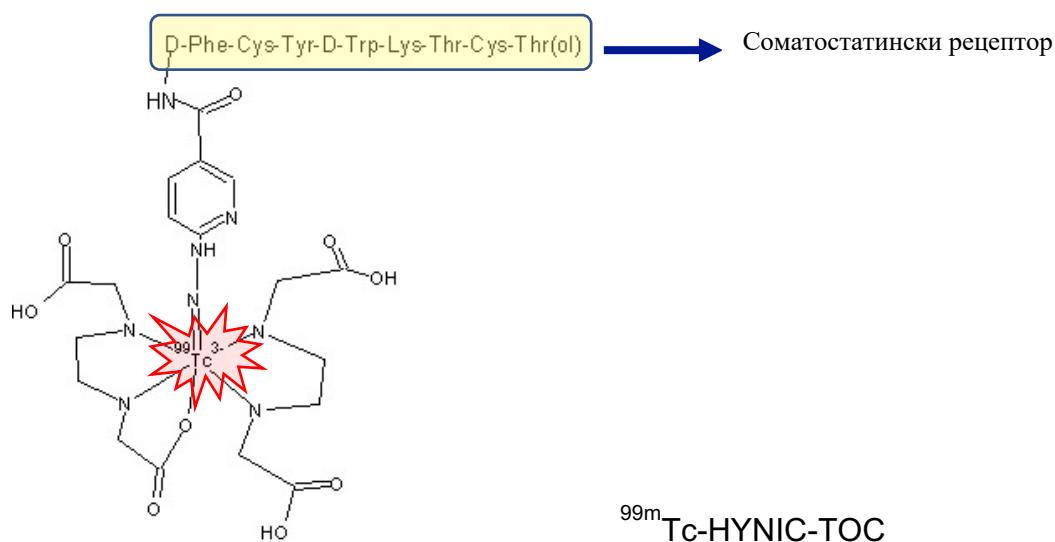
Неодамна се покажа дека антагонистите препознаваат повеќе места за врзување кај мембраната на туморската клетка и оттука нудат подобрена дијагностичка ефикасност, особено кога густината на sst рецепторите е ниска.

Изводливоста да се користат антагонисти на рецепторот на соматостатин во клинички услови е веќе докажана. Овој пристап може во иднина да ја подобри дијагностичката вредност на техниките за снимање на рецепторот на соматостатин.

Развојот во дизајнот на трасери е проследен со подобрувања во техниките на снимање. Новите SPECT скенери нудат резолуција блиска до онаа на PET, што може да отвори нова ера за ^{99m}Tc и другите SPECT радиотрасери.

Се појавија неколку аналози на соматостатин кои носат различни хелатори кои се користат за ефикасно означување со ^{99m}Tc на биомолекули, вклучувајќи мали пептиди.

Јадрото на HYNIC со N-хидроксисуцинимидил хидразиноникотинамид (NHS-HYNIC, HYNIC) стана еден од најпопуларните и најефикасните BFC кои се користат за означување ^{99m}Tc на аналози на соматостатин. Првично беше развиен за радио означување на поликлонален имуноглобулин, а потоа беше препорачан за подготовка на хидразино-модифицирани протеини и синтеза на ^{99m}Tc -протеински конјугати и хемотактички пептиди, и HYNIC како бифункционален хелатор (BFC) беше воведен за означување на октреотид и ТОС (Tyr3-октреотид) со ^{99m}Tc со висока ефикасност.



Слика 45. Структурата на $f^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC, Tektrotyd

HYNIC лигандите се особено погодни за радиоозначување на биомолекули, при што ^{99m}Tc е активниот естер кој најлесно се комбинира со мали молекули, протеини или различни таргетирани вектори.

Сепак, дури и ако единицата на метал-органохидразино може лесно да се подготви од метал-оксо јадро со едноставна реакција на кондензација, интимните детали на хемијата се посложени и зависат од условите на реакцијата и присуството на ко-лиганди, што може да влијае на стабилноста, хидрофилноста и фармакокинетиката на добиените ^{99m}Tc -соединенија. Но, широк опсег на биоактивни молекули се означени со стратегијата HYNIC, меѓу кои најистражени се несомнено дериватите на соматостатин за снимање на невроендокрин тумор (NETs) (Mikołajczak, 2016)

Повеќето објавени податоци се однесуваат на комерцијално достапниот ^{99m}Tc - [HYNIC, Tyr(3)]Октреотид (^{99m}Tc -HYNIC-TOC, Tektrotyd) подготвен преку формулација на комплет со две вијали што содржи HYNIC- [D-Phe1, Tyr3-Октреотид и EDDA како ко-лиганд. Комплексот се формира од атом на технециум врзан за лиганд составен од два функционални дела и група HYNIC поврзана со октапептид.

Потребен е помошниот лиганд EDDA за да се стабилизира координативната геометрија. ^{99m}Tc -HYNIC-TOC претставува селективен рецепторски агенс за снимање за невроендокрини тумори и, дури и ако вистинската молекуларна структура на ^{99m}Tc -HYNIC-TOC не е точно одредена, неговите биолошки својства може да се разберат со разгледување на биоактивната група октреотид и селективно таргетирање на соматостатинските рецептори (SSR) пре-експресирани на мембраните на невроендокрините тумори.

Дистрибуција

Врзувањето со плазма протеин измерено во подоцнежните временски точки (20 часа) беше 33-51%, додека тоа беше значително помало директно по инјектирањето (Decristoforo, 2000). Според една студија спроведена на 8 пациенти од Gonzalez-Vazquez 2006 година, активноста била акумулирана главно во црниот дроб, слезината, бубрезите и, во помала количина, во тироидната жлезда.

Елиминација

HYNIC-TOC брзо се отстранува од циркулацијата, со краток ефективен полуживот. Се чини дека радиоактивниот трасер се елиминира главно преку бубрежна екскреција. Кумулативна уринарна екскреција на радиоактивност во текот на 24 часа е пријавена дека е 24-64% (Decristoforo, 2000). Извесна гастроинтестинална екскреција беше забележана и на снимките, но квалитетот

на сликата беше нарушен поради ниската стапка на броење во подоцнежните временски точки.

Достапните податоци за РК за HYNIC-TOC се засноваат на мерење на радиоактивноста и бидејќи ^{99m}Tc има полуживот на распаѓање на радиоактивноста од околу 6 часа, елиминацијата подоцна во времето може да не биде целосно карактеризирана. Покрај тоа, не е познато дали активноста во урината потекнува од непроменет HYNIC-TOC и/или од метаболити. Бидејќи HYNIC-TOC се дава само како единечна инјекција, карактеризацијата на неговата елиминација сепак се смета за доволна.

Интеракции

Ризикот од фармакокинетски интеракции лек-лек не е разгледуван во апликацијата. Не се направени студии за интеракција. Бидејќи HYNIC-TOC се дава како единечна инјекција со краток полуживот, се чини дека ризикот за клинички релевантни фармакокинетски интеракции е низок. Недостигот на податоци е прифатлив.

Неклинички аспекти

Активната состојка ^{99m}Tc -HYNIC-TOC е добро воспоставена во медицинската практика. ^{99m}Tc -HYNIC-TOC е наменет за еднократна употреба во сцинтиграфски апликации за откривање на соматостатински рецептори (SSTR) во ткивата во кои овој рецептор е пре-експресиран на одредени мембрани на туморски клетки. ^{99m}Tc - HYNIC-TOC е пептид [D-Phe¹, Tyr³-октреотид] радиоозначен со гама зраци кои емитуваат метастабилен технециум-99m [^{99m}Tc] преку HYNIC (хидразиноникотинамид) стабилизирани со EDDA (етилендиамин-N,N`-дијацетна киселина). За наменетите дијагностички цели не се посакувани фармакодинамски ефекти. Малата количина на октреотид пептид (16 μg споредени со до 500 μg три пати на ден при терапевтска употреба) се чини дека е доволна за да се добијат потребните дијагностички информации. Како што се очекуваше, фармакодинамските ефекти не се забележани на ова многу ниско ниво на дозирање на пептидот.

Доставени се резултатите од студиите за акутна токсичност извршени на стаорци Wistar и албино глвци со ^{99m}Tc -HYNIC-TOC и резултатите од анализата на реверзна мутација со користење на бактерии со ^{99m}Tc -HYNIC-TOC за тестирање за генотоксичен потенцијал. Во студиите за акутна токсичност со високо ниво на доза до 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ телесна тежина кај глвци и стаорци,

проследени со период на набљудување од 14 дена, не покажа ефекти. Во анализата на бактериска реверзна мутација не беа забележани генски мутации индуцирани од ^{99m}Tc -HYNIC-TOC.

Фармакокинетика

^{99m}Tc -EDDA-HYNIC-TOC се администрира интравенски. Дистрибуцијата на лекот е слична кај стаорци и кај глувци. Четири часа по администрирањето, резидуалната активност на лекот беше откриена главно во туморот и во бубрегот. Уринарна екскреција е главниот пат на елиминација. Поголемиот дел од ^{99m}Tc -EDDA-HYNIC-TOC, елиминиран со урина, се излучува во првите два часа.

Фармакодинамика

Најважниот дел од молекулата на ^{99m}Tc -HYNIC-TOC е пептидна секвенца на Туг³-октреотид (секвенцата на октреотид со Туг на третата позиција во синџирот на аминокиселини што го заменува D-Phe). Се врзува со висок афинитет за соматостатинските рецептори подтиповите 2 и 5, исто така и за подтипот 3, но со помал афинитет. Поради брзото време на достигнување на целта неколку минути по инјектирањето на соединението се забележува визуелизација на органи и патолошки фокуси.

Позитивната сцинтиграфија со ^{99m}Tc -HYNIC-TOC го одразува присуството на зголемена густина на ткивните соматостатин рецептори а не малигно заболување. Туморите кои не носат рецептори нема да се визуелизираат. Кај голем број пациенти кои страдаат од GEP-NET или карциноидни тумори, густината на рецепторот е недоволна за да овозможи визуелизација со ^{99m}Tc -HYNIC-TOC.

^{99m}Tc -HYNIC-TOC е индициран кај возрасни за сцинтиграфско снимање и проценка на патолошки GEP-NET туморски лезии во кои рецепторите на соматостатин се прекумерно експресирани. Сепак, има некои ограничувања што треба да се земат предвид:

- Позитивното навлегување не е специфично за GEP-NET и карциноидните тумори; позитивните сцинтиграфски резултати бараат проценка дали може да биде присутна друга болест која се карактеризира со високи локални концентрации на соматостатинскиот рецептор.
- Зголемување на густината на соматостатинските рецептори, исто така, може да се појави при различни патолошки состојби; тумори кои

произлегуваат од ткиво кое ембриолошки потекнува од нервниот гребен (параганглиоми, медуларни тироидни карциноми, невробластоми, феохромоцитомии), тумори на хипофизата, ендокрини неоплазми на белите дробови (ситноклеточен карцином), менингиоми, карциноми на млечна жлезда, лимфо-пролиферативна болест (Хочкинова болест, не-Хоџкинови лимфоми), и мора да се разгледа можноста за навлегување во области со концентрации на лимфоцити (субакутни воспаленија).

Оваа несигурност соодветно се рефлектира во и мора да се разгледа можноста за навлегување во области со концентрации на лимфоцити (субакутни воспаленија). Оваа несигурност соодветно се рефлектира во SmPC.

Дозиметрија на зрачење

Дозиметрија на зрачење беше изведена и објавена од страна на Grimes et al., 2011 година, а просечните дози апсорбирани во органи и ефективната доза на ^{99m}Tc -HYNIC-TOC се како што следува во табела 8.

Табела 10. Дозиметрија - апсорбирана доза по администрирана

Орган	Апсорбирана доза по администрирана единица активност (mGy/MBq)				
	Возрасен	15 години	10 години	5 години	1 година
Надбубрежни жлезди	0.0053	0.0067	0.0099	0.014	0.024
Мозок	0.0020	0.0024	0.0040	0.0064	0.011
Гради	0.0019	0.0024	0.0035	0.0056	0.010
Жолчно кесе	0.0056	0.0070	0.011	0.016	0.022
Сид на долен дел од дебелото црево	0.0034	0.0043	0.0068	0.010	0.018
Тенко црево	0.0037	0.0047	0.0072	0.011	0.019
Стомачен сид	0.0044	0.0055	0.0086	0.012	0.020
Сид на горен дел од дебело црево	0.0037	0.0048	0.0073	0.012	0.019
Срцевиот сид	0.0035	0.0044	0.0065	0.0095	0.017
Бубрези	0.020	0.024	0.033	0.048	0.082
Црн дроб	0.010	0.013	0.019	0.027	0.048
Бели дробови	0.0031	0.0040	0.0058	0.0087	0.0155
Мускул	0.0027	0.0033	0.0049	0.0074	0.014
Јајници	0.0036	0.0045	0.0067	0.010	0.018
Панкреас	0.0063	0.0078	0.011	0.017	0.028

Црвена срцевина	0.0027	0.0033	0.0050	0.0074	0.015
Остеогени клетки	0.0070	0.0088	0.013	0.019	0.038
Кожа	0.0017	0.0020	0.0032	0.0051	0.0095
Слезина	0.037	0.052	0.079	0.120	0.213
Тестиси	0.0024	0.0030	0.0046	0.0072	0.013
Тимус	0.0025	0.0032	0.0047	0.0073	0.013
Тироидна жлезда	0.0071	0.011	0.017	0.035	0.065
Сид на мочниот меур	0.012	0.015	0.022	0.032	0.059
Матка	0.0041	0.0050	0.0078	0.012	0.020
Вкупно тело	0.0031	0.0039	0.0059	0.0091	0.016
Ефективна доза (mSv/MBq)	0.0050	0.0066	0.0099	0.015	0.027

Ефективната доза што произлегува од администрирањето на максимална препорачана активност од 740 MBq за возрасен со тежина од 70 kg е околу 3,7 mSv. За администрирана активност од 740 MBq, типичната доза на зрачење на критичниот орган, т.е. бубрезите, е 15,5 mSv.

Клиничка ефикасност

Доказите за ефикасноста на ^{99m}Tc -HYNIC-TOC за визуелизација на гастроентеро-панкреатични невроендокрини (GEP-NET) тумори² целосно се засновани на литературни извори на студии со ^{99m}Tc -HYNIC-TOC делумно во споредба со и ^{111}In -октреотид [Octreoscan]. Сепак, индиум-111 којшто содржи Octreoscan не може да се смета за златен стандард бидејќи неговата резолуција на сликата е полоша од онаа на Технециум-99m кој содржи ^{99m}Tc -HYNIC-TOC за којшто овде се дискутира. Бидејќи овој дијагностички модалитет има за цел ретка болест, сите трудови кои се однесуваат на студии во кои пациентите со GEP-NET треба да се анализираат за податоци за ефикасноста. NET тумори треба да се сметаат за поддржувачки податоци за потврдената индикација GEP-NET тумори. Изборот на апликантот да користи хистопатолошка карактеризација како што се SOT и ^{111}In -Octreoscan како компаратор е прифатлив и директна споредба со ^{111}In - Octreoscan е прикажана во некои трудови. Вкупниот број на документирани пациенти е N=685.

Снимањето за NETs е индицирано во повеќе различни фази (Табела 2) во грижата за пациентот, вклучувајќи

- (1) скрининг на ризични популации;
- (2) откривање на примарна лезија и дијагноза на ткиво;
- (3) проценка на степенот на болеста;
- (4) следење и проценка на реакцијата на третман; и
- (5) прогностичко предвидување

Комбинација од употреба на модалитети за снимање, заснована на предностите и ограничувањата на секоја од овие индикации (табела 3) и достапноста на модалитетите на снимање и локалната експертиза се од суштинско значење за правилната евалуација на пациентите со NETs.

Табела 11. Предности и недостатоци на визуализационите модалитети прио клиничка евалуација на невроендокрини тумори/ Релевантни карактеристики на најчестите модалитети на сликање

Модалитет на визуелизација	Анатомија	Метаболизам/ функција	Просторна резолуција	Слабост
СПЕКТ	Слаба	Да	0.3-3 mm	Озрачување
ПЕТ	Слаба	Да	1-4 mm	Озрачување
КТ	Да	Да	0.5-1 mm	Озрачување
МРИ	Да	Да	50-500 μ m	Скапо
Ултразвук	Да	Да	приближно 200 μ m	Лоша пенетрација во длабочина
Оптичка	слаба	Да	0.1-10 mm	Лоша пенетрација во длабочина

Технички перформанси

Што се однесува до техничките перформанси, директна споредба на снимање на ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC со ^{111}In -Octroskan кај пациенти со тумор на панкреасот или карциноиден синдром покажа многу сличен модел на дистрибуција, особено високо навлегување на трасерот во ткивото на туморот и елиминациските патишта. Полу-квантитативната анализа покажа дури и значително повисоки соодноси тумор/орган за ^{99m}Tc студија отколку за студијата на ^{111}In .

Дијагностички перформанси (сензитивност и специфичност)

Студиите со ^{99m}Tc означен аналог на соматостатин ^{99m}Tc -HYNIC-TOC во откривање на тумори кои прекумерно изразуваат соматостатински рецептори

покажаа во повеќето студии висока сензитивност, како и специфичности (Табела подолу).

Табела 12. Студии со ^{99m}Tc радиоактивно обележан аналог на соматостатин ^{99m}Tc -HYNIC-TOC во откривање на тумори кои прекумерно изразуваат соматостатински рецептори

Извор	Малигнитет	Пациенти	Сензитивност	Специфичност	NPV	PPV	Точност
Gabriel M, 2005	GEP-NET	88	80.9% (SPECT)	94.4%	/	/	/
Gomez M, 2010	GEP-NET	32	87%	100%	/	/	/
Pavlovic S, 2010	NET	34	88%	/	/	/	/
Pusuwan P, 2010	Pancreatic NET	5	87%	100%			
Parisella MG, 2012	NET and GEP-NET	50	70.3%	76.9%			72%
Sepúlveda-Méndez J, 2012	GEP-NET	56	88.4%	92.3%	70.6 %	97.4 %	89.3%
Artiko V, 2012	NET (GEP-NET)	30 (18)	87% (91%)	86% (86%)	67%	95%	87%

Резултатите од сензитивноста и специфичноста, сепак, можат да бидат попречени од резултатите кои се погрешно позитивни поради неспецифична акумулација на трасерот (физиолошко јејунално навлегување) или поради акумулација на радио-означениот аналог на соматостатин при воспалителни инфилтрации.

Сите пријавени/дискутирани клинички студии за ^{99m}Tc -радиофармацевтски препарат исклучиво се однесуваат на истиот EDDA/HYNIC-TOC комплекс на технециум.

Бидејќи индикациите според сегашните стандарди треба да ги одразуваат својствата на соединението за локализирање на примарното место на тумор, проценка на продолжување на болеста (определување на стадиум на болеста и ревидирање на стадиумот), следење на ефектот од третманот (следење) и за

избор на пациенти пред започнување на терапијата доколку е прикажано со цитираните студии. Што се однесува до дијагностичките перформанси, апликантот затоа повторно ги анализираше податоците за откривање и локализација на туморот (Сензитивност 87 – 100%), одредување на стадиум (Сензитивност 73-97%) што беше споредливо со вредностите откриени за ¹¹¹In-Octreoscan (Табела 10).

Табела 13. Дијагностички перформанс на ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC vs. ¹¹¹In-Octreoscan

Дијагностичка цел во GEP-NETs	Сензитивност (%)		Специфичност (%)	
	^{99m} Tc- EDDA/HYNIC- TOC	¹¹¹ In- Octreoscan	^{99m} Tc- EDDA/HYNIC- TOC	¹¹¹ In- Octreoscan
Откривање и локализација на туморот	87-100	62-90	86-100	71-98
Одредување на стадиум	73-97	87-94	50*-100	94-96

* поради мал
број пациенти
(n=2)

Немаше доволно податоци од студијата за надгледување на ефектот од третманот (следење) и избор на пациенти за терапија со пептидни рецептори со радионуклиди и затоа ефикасноста во овој поглед не е утврдена.

Влијание врз дијагностичкото размислување и управувањето со пациентите

Соединението технециум нуди низа предности во однос на Индиум-111. Достапноста на генераторот, намалената изложеност на пациентите и персоналот на зрачење и подобриот квалитет на сликата од ^{99m}Tc во однос на ¹¹¹In, поттикнува да се замени трасерот ¹¹¹In во секојдневната рутина. Предноста на единечен 1-d протокол со рано снимање 4 часа по инјектирањето во споредба со стандардниот дводневен протокол за стекнување со двојно време повеќе ја

поттична практична имплементација отколку научните студии. Инхерентните предности на ^{99m}Tc наспроти ^{111}In се резултат на краткиот физички полуживот ($T_{1/2}=6\text{ h}$) и оптималната енергија на зрачење за детекција со гама камера (140 keV). ^{111}In има многу подолг физички полуживот и два енергетски опсези (173keV со изобилство 89% и 247keV со изобилство 94%), поради што е неопходно да се користи колиматор со средна енергија што резултира со полоша просторна резолуција на сликите.

Што се однесува до влијанието врз дијагностичкото размислување и управувањето со пациент, апликантот покажа промени во клиничкото управување по ^{99m}Tc -Tectrotyd кои се споредливи со ^{111}In -Octreoscan и кои се важни за планирање на третманот и надгледување на ефектите од терапијата (следење). Влијанието на Tectrotyd врз дијагностичкото размислување и управувањето со пациенти е исто така признаено во упатствата на научните здруженија.

Gabriel et al. во една студија во која се споредува ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC со ^{111}In -октреотид кај 41 пациент со различни невроендокрини и ендокрини тумори, пријавиле промена во менаџментот на пациенти базирана само на резултати од ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC сцинтиграфија кај двајца пациенти (третман со неозначени или означени аналози на соматостатин започна **Gabriel M, 2003**).

Наодите во ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC сцинтиграфија поттичнаа промени во клиничкото управување кај 11 од 88 пациенти пријавени од Габриел и сор. **Gabriel M, 2003**). Кај 5 пациенти била спроведена хемотерапија наместо операција кога преку SRS биле откриени или повеќекратни метастази или повторување на хируршки недостапни места. Кај други 5 пациенти беше извршена операција или стратегијата беше изменета по позитивните резултати од скенирањето. Chrapko et al. ги објавија резултатите од ^{99m}Tc -Tektrotyd SRS кај 117 пациенти со NETs (од различно потекло) и SPNs. Иако не беше претставена детална анализа, од нивната студија авторите заклучија дека ^{99m}Tc -Tektrotyd SRS е корисен при стадиум на тумори со пре-експресирање на SSRT тумори од познато и непознато примарно потекло, како и во повторно одредување на стадиумот на болеста по операција на примарниот тумор. Овој метод е помалку ефикасен во откривање на сомнителни NETs и проценка на SPNs (Chrapko B, 2010). Parisella MG, 2012 Кај 3 пациенти (1 MTC, 2 NETs со непознато потекло) SRS со ^{99m}Tc -Tektrotyd откри поголем број на патолошки места отколку другите

модалитети на снимање, што го модифицираше клиничкиот менаџмент и спречи непотребна операција. Авторите заклучуваат дека ^{99m}Tc -Tektrotyd SRS е високо индициран за *in vivo* хистолошка карактеризација на познати NET лезии за да се планира соодветна терапија, особено за пациенти со неоперабилна болест. Но, според мислењето на авторите, кај пациенти со само биохемиско сомневање за NET и кај оние со негативни маркери, оваа скинтиграфија не го менува значително клиничкиот менаџмент и не треба да се изведува како преглед од прва линија.

Влијанието на ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC скинтиграфијата врз клиничкото управување позитивно се споредува со податоците за ^{111}In -octreoscan, каде што скинтиграфските податоци ја модифицираа класификацијата на пациентот во 24% и ја сменија хируршката терапевтска стратегија во 25% (Lebtahi R, 1997). Кај пациенти со GEP-NETs SRS со ^{111}In -octreotide се смени клиничкиот третман вкупно кај 11,7% од пациентите; CT или MRI го сменија менаџментот кај 13,3% од пациентите (Gotthardt M, 2003). ^{111}In -octreotide скинтиграфија, SRS идентификуваше фокуси на болеста што не се забележани на CT/MRI во само 8 од 74 од групата со докази за болест и го промени хируршкиот третман во само 3 од 74 случаи. (Shaveridian N, 2013).

Табела 14. Влијанието на ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC скинтиграфија врз клиничкото управување

Извор	Пациенти	Резултат на ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC скинтиграфија
Gabriel 2000	88	Промени во клиничкото управување кај 9,6% од пациентите
Chrapko 2010	117	Корисно за одредување на стадиум на sst-позитивни тумори и тумори од непознато примарно потекло, како и за повторно определување на стадиум по операција на примарниот тумор, помалку ефикасно во откривање на сомнителни NET s и проценка на SPN s.
Parisella 2012	50	Влијание врз клиничкото управување (конзервативен третман, хирургија, PRRT) кај 7 пациенти

Дозирање

Предложенодо дозирање дадено во SmPC од производителот е во врска со дозирањето што се наоѓа во литературата (Табела подолу).

Поголемиот дел од дозирањето најдено во литературата е во опсег од 370 до 740 MBq при една единечна интравенска инјекција и затоа тоа е предложениот опсег на активност што треба да се даде на возрасна личност.

Како и кај другите дијагностички радиофармацевтски препарати, инјектираната доза зависи од употребената опрема и е предмет на прилагодување од страна на лекарот којшто го врши испитувањето.

Табела 12. Дозирањето на применета ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC сцинтиграфија

Упатување на	Активност	Коментар	Ефективна доза (mSv)
Decristoforo <i>et al.</i> 2000	200 - 300 MBq	SPECT	1.0-1.5
Gabriel <i>et al.</i> 2003	350 - 400 MBq	SPECT	1.8-2.1
Gabriel <i>et al.</i> 2005	400 MBq (average)	SPECT	2.1
Płachcińska 2006	740 - 925 MBq	SPECT	3.8-4.8
Płachcińska 2006	740 - 925 MBq	SPECT	3.8-4.8
Płachcińska 2004	740 - 925 MBq	SPECT	3.8-4.8
Płachcińska 2003	740 - 925 MBq	SPECT	3.8-4.8
Gonzales-Vazquez 2006	740 MBq	/	3.8
Cwikla 2008	480-560 MBq	SPECT	2.4-2.9
Chrapko 2010	740 MBq	SPECT	3.8
Pusuwan 2010	370 MBq	SPECT	2.1-3.1
Grimes 2011	750-1020 MBq	SPECT	1.9
Artiko 2012	740 MBq	SPECT	3.8

Активноста што треба да се администрира за единечен SPECT зависи од опремата за чувствителност. Висококвалитетни SPECT снимки се добиени со 370 до 1020 MBq (во повеќето случаи 370 до 740 MBq) ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC; затоа инјекцијата од 370 до 740 MBq ^{99m}Tc -Tektrotyd се смета за доволна. Администрираните дози не се разликуваат во поглед на тоа дали се за SPECT или за планарно (цело тело) снимање. Бидејќи ефективната доза е околу 3,7 mSv кога се администрираат 740 MBq ^{99m}Tc -Tektrotyd, несаканите настани поврзани со јонизирачко зрачење се очекува да се појават со мала веројатност.

Употребената доза во секој случај треба да биде што е можно помала за да се добијат потребните дијагностички информации.

Бубрежно оштетување

Бидејќи ^{99m}Tc -Tektrotyd се излучува претежно преку бубрезите, кај пациенти со бубрежно оштетување изложеноста на јонизирачко зрачење може да се зголеми поради продолженото задржување на радиофармацевтскиот препарат во телото. Ова мора да се земе предвид при пресметување на активноста којашто треба да се администрира. Администрирањето треба да се земе предвид само кога можната штета од зрачењето е надмината со потенцијалните дијагностички информации. Сцинтиграми кои можат да се толкуваат може да се добијат по хемодијализа при што високата позадинска активност може барем делумно да се отстрани. По дијализата може да се забележи поголемо навлегување од вообичаеното во црниот дроб, слезината и интестиналниот тракт и повисока од вообичаената активност во циркулацијата.

Според дискусијата на почетната страница на EAMN, дури и нема податоци за безбедноста и ефикасноста на ^{99m}Tc -Tektrotyd кај педијатриски пациенти, не се препорачува употреба кај деца и адолесценти. Апликантот, сепак, покажа и дека во поединечни случаи употребата на Tektrotyd кај деца е поволна во однос на Octreoscan. Изложеноста на зрачење од ^{99m}Tc Tektrotyd кај деца е значително помала од она од ^{111}In Octreoscan кој исто така ослободува Огерови електрони. Истиот пристап во однос на употребата кај деца треба да се примени и за Tektrotyd како што веќе се бара за Octreoscan (т.е. нема апсолутна контраиндикација кај деца). Одлуката за администрирање на ^{99m}Tc -Tektrotyd кај дете мора да биде донесена од специјалист за нуклеарна медицина запознаен со сцинтиграфијата со соматостатински рецептор, откако ќе се разгледа употребата на алтернативни техники.

Клиничка безбедност

Осврнувајќи се на достапните извештаи во врска со употребата на ^{99m}Tc -HYNIC-TOC при сцинтиграфски преглед, не се објавени негативни ефекти. Администрираната радиоактивност треба да се прилагоди за да се постигне саканиот дијагностички ефект и евентуално да се намали дозата на зрачење кај пациентот. Изложеноста на јонизирачко зрачење е потенцијално поврзана со индукција на неоплазма и потенцијален ризик за наследни дефекти. Во случај на

радиодијагностички прегледи, ризикот е занемарлив поради ниските дози на зрачење.

Не се забележани неповолни несакани ефекти. Останатите предлози се стандардни барања за радиофармацевтски препарати и целосно прифатливи.

Сепак, треба да се забележи дека повлекувањето на терапијата со аналози на соматостатин како подготвителен чекор за сцинтиграфијата со ^{99m}Tc -HYNIC-TOC може да предизвика сериозни несакани ефекти, генерално враќање на симптомите забележани пред почетокот на оваа терапија.

Во документацијата обезбедена од производителот и користена за регистрација на радиофармацевтскиот производ во Германија, врз основа на клиничките студии и објавените резултати, идентификувани се следните грижи околу безбедноста:

1. Важни идентификувани ризици - канцерогеност и наследни ефекти поради изложеноста на радијација
2. Важни потенцијални ризици – хиперсензитивност и повторно враќање (rebound) во случај на прекинување на терапијата со аналози на соматостатин
3. Информации кои недостасуваат – безбедност кај педијатриски пациенти и безбедност кај доилки/бремени пациенти.

Проценка на ризикот во однос на корист

^{99m}Tc -HYNIC-TOC (Tektrotyd) е аналог на соматостатин радиоозначен со раствор на натриум пертехнетат (^{99m}Tc). Тој има пептидна секвенца која се врзува со висок афинитет за соматостатинските рецептори подтипови 2 и 5, и со помал афинитет за подтип 3.

^{99m}Tc -HYNIC-TOC е индициран кај возрасни за сцинтиграфско снимање и проценка на патолошки лезии кај GEP-NET тумори во кои рецепторите на соматостатин се преекспресирани. Позитивна сцинтиграфија со ^{99m}Tc -HYNIC-TOC го одразува присуството на зголемена густина на ткивните соматостатински рецептори. Туморите кои не носат рецептори нема да се визуелизираат. Кај голем број пациенти кои страдаат од GEP-NET или карциноидни тумори, густината на рецепторот е недоволна за да се овозможи визуелизација со ^{99m}Tc -HYNIC-TOC. Позитивното навлегување, сепак, не е специфично за GEP-NET и карциноидните тумори и затоа позитивните сцинтиграфски резултати бараат

евалуација на можноста дека можеби е присутна друга болест која се карактеризира со високи локални концентрации на рецепторот на соматостатин. Оваа несигурност се рефлектира во SmPC.

Доказите за ефикасноста на ^{99m}Tc -HYNIC-TOC за визуелизација на GEP-NET се засновани на литературни извори на студии со ^{99m}Tc -HYNIC-TOC во споредба со ^{111}In -octreotide. Сите клинички студии за ^{99m}Tc -HYNIC-TOC пријавени / дискутирани од страна на апликантот се однесуваат на истиот EDDA/HYNIC-TOC комплекс од технециум. Вкупниот број на документираните пациенти е $N=685$. Што се однесува до техничките перформанси, директната споредба на снимање на ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC со ^{99m}In -Octroscaп кај пациенти со тумор на панкреасот или карциноиден синдром покажа многу сличен модел на дистрибуција, особено високо навлегување на трасерот во ткивото на туморот и елиминациски патишта. Полуквантитативната анализа покажа дури и значително повисоки соодноси тумор/органи за студијата на технециум-99m отколку за студијата на ^{111}In . ^{99m}Tc -HYNIC-TOC нуди јасни технички предности (подобра резолуција на сликата што резултира со слики со повисок квалитет и помала изложеност на зрачење) во споредба со [^{111}In]-octreotide кој е овластен производ кој моментално се користи во индикација и може да го замени трасерот ^{111}In во секојдневната рутина. Раствор на натриум пертехнетат (^{99m}Tc) е секаде достапен за означување. Предноста на единечен 1-дневен протокол со рано снимање на 4 часа по инјектирањето во споредба со стандардниот протокол за 2-дневно стекнување со двојно време, поттикна практична имплементација.

Што се однесува до дијагностичките перформанси, апликантот ги покажа податоците за откривање и локализација на туморот (Сензитивност 87 – 100%), одредување стадиум (Сензитивност 73-97%) што беше споредливо со вредностите пронајдени за ^{111}In -Octreoscaп. Ефикасноста за надгледување на ефектот од третманот (следењето) и изборот на пациенти за терапија со пептидни рецептори со радионуклиди, сепак, не е утврдена.

Резултатите од сензитивноста и специфичноста, сепак, можат да бидат попречени од резултатите кои се погрешно позитивни поради неспецифична акумулација на трасер (физиолошко јејунално навлегување) или поради акумулација на радиоозначениот аналог на соматостатин во воспалителни инфилтрации; ова е соодветно рефлектирано во SmPC.

Што се однесува до влијанието врз дијагностичкото размислување и управувањето со пациент, апликантот покажа промени во клиничкото управување по ^{99m}Tc -Tectrotyd кои се споредливи со ^{111}In -Octreoscan, а кои се важни за планирање на третманот и надгледување на ефектите од терапијата (следење). Влијанието на Tectrotyd врз дијагностичкото размислување и управувањето со пациенти е исто така признаено во упатствата на научните здруженија. Влијанието на ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC скинтиграфија врз клиничкото управување позитивно се споредува со податоците за ^{111}In -octreoscan. Придобивката од скинтиграфијата со соматостатински рецептор ^{99m}Tc -HYNIC-TOC во визуелизацијата на NET се покажаа кај релативно голема група пациенти во различни студии со неколку различни неоплазми. Разгледувајќи ја достапната литература, се смета дека е добар метод за локализирање на примарните фокуси на GEP-NET, почетна фаза, планирање на третманот и следење. Се чини дека е корисен за откривање мали тумори или тумори кои изразуваат соматостатински рецептори само со мала густина. Покрај тоа, позитивниот резултат од скинтиграфијата на соматостатинскиот рецептор има значително влијание врз понатамошното управување со пациент и промените во терапевтската процедура.

Активноста што треба да се администрира за еден СPECT зависи од достапната опрема. Предложениот опсег на активност што треба да се даде на возрасен пациент е 370 до 740 MBq во една единечна интравенска инјекција. Администрираните дози не се разликуваат за СPECT или за планарни (цело тело) снимања. Бидејќи ефективната доза е околу 3,7 mSv кога се администрираат 740 MBq ^{99m}Tc -Tectrotyd, несаканите настани поврзани со јонизирачко зрачење се очекува да се појават со мала веројатност.

За постари лица (> 60 години) веројатноста се чини дека е околу 5 до 10 пати помала, додека за деца до 10 години веројатноста за индукција на фатален карцином е околу 2 до 3 пати поголема. За бремени жени ризикот е ист како и кај просечната популација; но, се претпоставува дека неродено дете го има истиот ризик како малите деца да развие фатален карцином, околу 15% по Sv. Кај пациенти со бубрежно оштетување, администрирањето треба да се земе предвид само кога можното оштетување од зрачење е поголемо од потенцијалните дијагностички информации бидејќи ^{99m}Tc -Tectrotyd се излучува претежно преку бубрезите.

Нема податоци за безбедноста и ефикасноста на ^{99m}Tc -Tektrotyd кај педијатриски пациенти, затоа не се препорачува употреба кај деца и адолесценти. Апликантот, сепак, покажа дека во поединечни случаи употребата на Tektrotyd кај деца е поволна во однос на Octreoscan (дискусија на почетната страница на EAMN). Изложеноста на зрачење од ^{99m}Tc Tektrotyd кај децата е значително помала од онаа од ^{111}In Octreoscan. ^{99m}Tc -Tektrotyd треба да се администрира кај деца само кога не се достапни алтернативни техники кои не користат јонизирачко зрачење или тие не даваат задоволителни перформанси во клиничките услови на детето.

Не беа забележани неповолни несакани ефекти од ^{99m}Tc -HYNIC-TOC. Сепак, повлекувањето на терапијата со аналози на соматостатин како подготвителен чекор за ^{99m}Tc -HYNIC-TOC сцинтиграфија може да предизвика сериозни негативни ефекти иако тоа нема каузална врска со администрирањето на ^{99m}Tc -HYNIC-TOC.

6. ЗАКЛУЧОЦИ

Технециум-99m претставува сеуште супериорен и радионуклид од избор за дијагностички нуклеарно-медицински апликации. Неговите посебни физички и хемиски својства го прават особено погоден за медицинска визуелизација. Со употреба на високо специфични молекули кои се врзуваат на молекуларно ниво и способноста за нивна визуелизација со користење на овој радионуклид и и соодветната перфузија низ органите се обезбедува брза и неинвазивна евалуација на функцијата, физиологијата и/или патологијата присатна кај пациентите. Напредокот кој е постигнат во последните 20 години преку осознавањето на координативната хемијата на технициумц, во комбинација со континуираниот напредок во технологиите за соодветни гама детектори и системи за визуелизација, како и алгоритмите за реконструкција, ја прават просторната резолуција на СПЕКТ споредлива со онаа на PET, дозволувајќи им на радиофармацевтските препарати од технициум-99m да имаат сеуште важна , па дури и супериорна улога во нуклеарната медицина и да бидат особено соодветни за молекуларна визуелизација.

Резултатите од оваа докторска дисертација покажуваат дека воведувањето на скинтиграфијата на невроендокрините тумори со користење на ^{99m}Tc -Текротид е соодветна и многу корисна метода за дијагностицирање, стејцирање и следење на пациентите за кои постои сомневање дека имаат невроендокрини тумори. СПЕКТ техниката има важна улога во дијагнозата, помага при соодветниот избор и следење на терапијата, вклучувајќи ја и радионуклидната. Преку изработката на оваа студија се добија резултати кои имаат за цел да го зголемат квалитетот на дијагнозата и последователната терапија на невроендокрините тумори.

Воведувањето на новиот радиофармацевтски ^{99m}Tc -Текротид кој го содржи радиоактивниот изотоп ^{99m}Tc -Технециум, достапен во сите нуклеарно медицински установи, овозможува навремена дијагноза дури и кога е недостапна позитронска емисиона томографија.

За да се постигне високо специфично врзување и безбедност по примената на овој релативно нов радиофармацевтски препарат, неопходно е да се обезбеди соодветна контрола на квалитетот преку воведување на валидирани постапки што ќе го гарантираат истото.

Вредноста на успешната валидација на предложениот метод користен во нашата студија е двојна:

- ја зголемува и потврдува важноста од воведување на валидацијата на постапките за контрола на квалитет на секој радиофармацевтик, посебно на ново воведените и нивно приоспособување на условите во лабораторијата
- економичен метод сега е достапен и може да се користи во било кој друг ниски -приходи единици за нуклеарна медицина.

За одредување на радионуклидната чистота, беше користен метод за мерење на присутниот ^{99}Mo во генераторскиот елуат од $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Резултатите покажаа негативно присуство во однос на вкупниот $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ и врз основа на ова заклучивме дека нема повеќе од $1 \mu\text{Ci}$ од ^{99}Mo на 1mCi од $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$.

Одредувањето на радиохемиска чистота беше реализирано со користење на методата за инстант тенкослојна хроматографија достапна во сите болнички радиофармацевтски лаборатории. Добиените резултатите покажаа повеќе од 95% на присутен комплекс на $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tectrotyd, чистота прифатлива за администрација на пациентот.

Тестирањето на квалитетот на радиофармацевтските препарати пред да им биде администриран на пациентите е битен сегмент од кој зависи и крајната дијагноза. Во нашата студија е докажано дека радиофармацевтските препарати кои моментално се користат во болницата во Приштина се безбедни и се со добар квалитет за пациентите.

Од практична гледна точка, се надеваме дека ова истражување ќе укаже на важноста од користење на нови радиофармацевтски препарати означени со technetium-99m, како во овој случај $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tectrotyd, при дијагностицирање и следење на пациенти со невроендокрини тумори, особено за дијагноза на кои соматостатин рецепторите се прекумерно изразени (особено подтип 2 и, во помала мера, подтип 3 и 5) и кои може да се визуелизираат со него.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC ја подобрува дијагностичката ефикасност во визуелизацијата на GEP-NET неоплазмите кои прекумерно ги изразуваат соматостатинските рецептори и придонесува за избор на оптимална терапевтска процедура. Односот на ризикот од корист е од клиничка гледна точка јасно позитивен.

6. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

1. Akbar MU. 2016. A review on evaluation of technetium-99m labeled radiopharmaceuticals. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 310, (2), 477
2. Alexandru TB, Ioan G, Gheorghe G, Ligia S. Quality control of labelled compounds and radiopharmaceuticals. In: *Editura Academici, revised. labelled compounds and Radiopharmaceuticals applied in Nuclear Medicine*. 1.sted. Editura Academici and John Wiley & Sons Ltd; 1986.313-34.
3. Artiko V, Afgan A, Petrović J. 2016 Evaluation of neuro- endocrine tumors with ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC TOC. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2016; 19: 99-103.
4. Artiko V, Sobic-Saranovic D, Pavlovic S, Petrovic M, Zuvela M, Antic A, Matic S, Odalovic S, Petrovic N, Milovanovic A, Obradovic V. The clinical value of scintigraphy of neuroendocrine tumors using (^{99m}Tc)-HYNIC-TOC. *J BUON*. 2012; 17:537-42.
5. Artiko V, Sobic-Saranovic D, Pavlovic S. 2012. The clinical value of scintigraphy of neuroendocrine tumors using (^{99m}Tc)-HYNIC-TOC. *J BUON*. 17; 537-542.
6. B, Kamel IR, Tekes A, Eng J, Fishman EK, Wahl RL. Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS. *Abdom Imaging*. 2004 Nov-Dec;29(6):696-702.
7. Bahri H, Laurence L, Edeline J. 2014. High prognostic value of ^{18}F -FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation. *J Nucl Med*. 55; 1786-90.
8. Balon HR, Brown TL, Goldsmith SJ, Silberstein EB, Krenning EP, Lang O, Dillehay G, Tarrance J, Johnson M, Stabin MG., Society of Nuclear Medicine. The SNM practice guideline for somatostatin receptor scintigraphy 2.0. *J Nucl Med Technol*. 2011 Dec;39(4):317-24.
9. Balon HR, Goldsmith SJ, Siegel BA, Silberstein EB, Krenning EP, Lang O, Donohoe KJ., Society of Nuclear Medicine. Procedure guideline for somatostatin receptor scintigraphy with (^{111}In)-pentetate. *J Nucl Med*. 2001 Jul;42(7):1134-8
10. Bangard M, Béhé M, Guhlke S. 2000. Detection of somatostatin receptor-positive tumours using the new ^{99m}Tc -tricine-HYNIC-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients and comparison with ^{111}In -DTPA-D-Phe1-octreotide. *Eur J Nucl Med*. 27; 628-637.
11. Barbieri F, Bajetto A, Pattarozzi A. 2013. Peptide receptor targeting in cancer: the somatostatin paradigm. *Int J Pept*;1-20.
12. BE, Nocuń A, Gołbiewska R, Stefaniak B, Korobowicz E, Czekajska-Chehab E, Sawicki M, Polkowski WP. ^{99m}Tc -HYNIC-TOC somatostatin receptor scintigraphy in daily clinical practice. *Med Sci Monit* 2010;16:MT35-44
13. Bhatia KS, Ismail MM, Sahdev A, Rockall AG, Hogarth K, Canizales A, Avril N, Monson JP, Grossman AB, Reznick RH. 2008. ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy for the detection of adrenal and extra-adrenal

- phaeochromocytomas: CT and MRI correlation. *Clin Endocrinol (Oxf)*.69(2); 181-8.
14. Bhatia PD, Fung K, Edmonds M, Driedger AA, Malthaner RA. 2006. A case of bronchopulmonary carcinoid tumor: the role of octreotide scanning in localization of an ectopic source of ACTH. *J Hosp Med*.1(5); 312-6.
 15. Billinghamurst MW. Chromatographic Quality Control of Tc-99m labeled compounds. *J Nucl Med* 1973; 14:793-7.
 16. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 2010. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 16; 978-85.
 17. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Del Vecchio S, Maffioli L, Mortelmans L, Oyen W, Pepe G, Chiti A. 2010. Oncology Committee of the EANM. 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.37(7); 1441-8.
 18. Boschi A, Uccelli L, Martini P. 2019. A Picture of Modern Tc-99m Radiopharmaceuticals: Production, Chemistry, and Applications in Molecular Imaging. *Appl. Sci*. 9. 2526. ????
 19. Bozkurt MF, Kiratli PO, Konyali D, Metin F. 2009. Quality control of instant kit 99mTc-mercapto acetyl triglycine with inter- and intra-operator measurements. *Hell J Nucl Med*.12(1); 59-62.
 20. Briganti V, Cuccurullo V, Berti V, Di Stasio GD, Linguanti F, Mungai F, Mansi L. 2020. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC is a New Opportunity in Neuroendocrine Tumors of the Lung (and in other Malignant and Benign Pulmonary Diseases). *Curr Radiopharm*. 13(3); 166-176.
 21. Bucau M, Laurent-Bellue A, Poté N. 2018. 18F-FDG up- take in well-differentiated neuroendocrine tumors cor- relates with both Ki-67 and VHL pathway inactivation. *Neuroendocrinology*. 106; 274-82.
 22. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schäfer M, Schilling T, Haufe S, Herrmann T, Haberkorn U. 2007. Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.34(10);1617-26.
 23. Calabrò D, Argalia G, Ambrosini V. 2020. Role of PET/CT and Therapy Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Diagnostics (Basel)*. 10(12); 1059.
 24. Callison JC, Walker RC. 2011. Massion PP Somatostatin Receptors in Lung Cancer: From Function to Molecular imaging and Therapeutics. *L Lung Cancer*.10; 69-76.
 25. Calvete O, Reyes J, Benítez J. 2021. Case Report: CMV Infection and Same Mechanism-Originated Intestinal Inflammation Compatible With Bowel/Crohn's Disease Is Suggested in ATP4A Mutated-Driven Gastric Neuroendocrine Tumors. *Front Med*. 6.8; 553110.
 26. Carbone R, Filiberti R, Grosso M, Paredi P, Peano L, Cantalupi D, Villa G, Monselise A, Bottino G, Shah P. 2003. Octreoscan perspectives in sarcoidosis and idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*.7(4);97-105.

27. Chan DL, Pavlakis N, Schembri GP. 2017. Dual somatostatin receptor/FDG PET/CT imaging in metastatic neuroendocrine tumours: proposal for a novel grading scheme with prognostic significance. *Theranostics*.7; 1149-58.
28. Chen S, Chang Y, Hwang T.2018. 68Ga-DOTATOC and 18F-FDG PET/CT for identifying the primary lesions of suspected and metastatic neuroendocrine tumors: a prospective study in Taiwan. *J Form Med Assoc*. 117; 480-7.
29. Chilton HM, Witcofski RL. Methods of radiolabeling and preparing radiopharmaceuticals. In: *Nuclear pharmacy*. Philadelphia : Lie and Febiger ,1986 :62-70.
30. Chilton HM, Witcofski RL. The ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ radionuclide generator. In: *Nuclear pharmacy*. Philadelphia : Lie and Febiger ,1986 :54-61.
31. Chiti A, Fanti S, Savelli G, Romeo A, Bellanova B, Rodari M, van Graafeiland BJ, Monetti N, Bombardieri E. 1998. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med*.25(10); 1396-403.
32. Chrapko BE, Nocuń A, Gołebiewska R, Stefaniak B, Korobowicz E, Czekajska-Chehab E, Sawicki M, Polkowski WP. 99mTc-HYNIC-TOC somatostatin receptor scintigraphy in daily clinical practice. *Med Sci Monit* 2010;16:MT35-44
33. Critchley M. 1997. Octreotide scanning for carcinoid tumours. *Postgrad Med J*.73(861); 399-402.
34. Cusnir R, Leresche M, Pilloud C, Straub M. 2021. An investigation of aspects of radiochemical purity of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled human serum albumin nanocolloid. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 11;6(1):35.
35. Cwikla JB, Mikolajczak R, Pawlak D, Buscombe JR, Nasierowska-Guttmejer A, Bator A, Maecke HR, Walecki J. Initial direct comparison of 99mTc-TOC and 99mTc-TATE in identifying sites of disease in patients with proven GEP NETs. *J Nucl Med*. 2008; 49:1060-5.
36. D, Mäcke HR, Waser B, Reubi JC, Ginj M, Rasch H, Müller-Brand J, Hofmann M. 68Ga-DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Jun;32(6):724.
37. Da Cunha ML, de Oliveira Rodrigues C, de Araújo MPL, de Freitas Junior CH, Ferrigno R. 2018. Solitary testicular metastasis from prostate cancer. A case report diagnosed by PET/CT with PSMA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.45(5); 888-889.
38. Dahdaleh FS, Lorenzen A, Rajput M, Carr JC, Liao J, Menda Y, O'Dorisio TM, Howe JR. 2013. The value of preoperative imaging in small bowel neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol*.20(6);1912-7.
39. Darte L, Persson BR. 1980. Quality control of 99mTc-radiopharmaceuticals. Evaluation of GCS minicolumns in routine clinical work with scintillation cameras. *Eur J Nucl Med*.5(6); 521-7.
40. Decristoforo C, Mather SJ, Cholewiński W, Donnemiller E, Riccabona G, Moncayo R. 2000. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC: a new 99mTc-labelled radiopharmaceutical

- for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and inpatient comparison with ^{111}In -labelled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med.* 27; 1318-1325.
41. Decristoforo C., Zolle I., Rakiás F., Imre J., Jánoki G., Hesslewood S.R. 2007. Quality Control Methods of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Pharmaceuticals. In: Zolle I. (eds) *Technetium-99m Pharmaceuticals*. Springer, Berlin, Heidelberg.
 42. Dewanjee MK, The chemistry of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled radiopharmaceuticals. 1990. *Seminars in Nuclear Medicine*, 20 (1);5-27.
 43. Dickson, J., Ross, J. & Vöö, S. 2019. Quantitative SPECT: the time is now. *EJNMMI Phys* 6, 4 .
 44. Donald RB , Paul EC , Jame KL, David LW. Quality assurance. In : Donald RB , editor. *Nuclear medicine technology and techniques*. 2 nd ed. Mosby (US);1989.207-35.
 45. Dörr U, Räth U, Sautter-Bihl ML, Guzman G, Bach D, Adrian HJ, Bihl H. 1993. Improved visualization of carcinoid liver metastases by indium-111 pentetretotide scintigraphy following treatment with cold somatostatin analogue. *Eur J Nucl Med.* 20(5);431-3.
 46. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, Ducreux M, Duvillard P, Elias D, Schlumberger M, Sigal R, Baudin E. 2005. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 23(1);70-8.
 47. Ekoume FP, Boersma HH, Dong À Zok F, Rubow SM. 2020. Validation of a cost-effective alternative for a radiochromatography method to be used in a developing country. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 10.5(1);9.
 48. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (^{111}In) -pentetretotide. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):184-9
 49. Fraenkel M, Faggiano A, Valk GD. 2015. Epidemiology of neuroendocrine tumors. *Front Horm Res.* 44; 1-23.
 50. Fred AM, Milton JG. Basic quality control. In : W.B.Saunders staff, editor. *Essentials of nuclear medicine imaging*. 3 rd ed. USA: W.B.Saunders company;1991.27-36.
 51. Frier M. Quality testing of radiopharmaceuticals. (computer program) *Hospital pharmacist* 2000;7(4) :89-93.
 52. Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, Ulmer H, Wafah Rychlinski C, Mather SJ, Moncayo R. An inpatient comparison of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - EDDA/HYNIC-TOC with ^{111}In -DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med.* 2003; 44:708–716.
 53. Gabriel M, Muehllechner P, Decristoforo C, von Guggenberg E, Kendler D, Prommegger R, Profanter C, Moncayo R, Virgolini I. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - HYNIC-Tyr(3)-octreotide for staging and follow-up of patients with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49:237-244.
 54. Gaonkar RH, Wiesmann F, Del Pozzo L, McDougall L, Zanger S, Mikołajczak R, Mansi R, Fani M. 2021. SPECT Imaging of SST2-Expressing Tumors with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -

- Based Somatostatin Receptor Antagonists: The Role of Tetraamine, HYNIC, and Spacers. *Pharmaceuticals*. 28.14(4);300.
55. Garai I, Barna S, Nagy G, Forgacs A. 2016. Limitations and pitfalls of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 19; 93-8.
 56. Garin E, Le Jeune F, Devillers A. 2009. Predictive value of ¹⁸F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med*. 50; 858-64.
 57. Giammarile F, Baudin E, Tenenbaum F, Lumbroso J, Schlumberger M, Rougier P, Ruffie P, Guigay J, Ducreux ML, Parmentier C. 1995. Somatostatin receptor imaging: a preliminary experience in forty-nine patients. *Q J Nucl Med*. 39(4 Suppl 1); 121-3.
 58. Gibril F, Jensen RT. 1997. Comparative analysis of diagnostic techniques for localization of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med*. 70(5-6); 509-22.
 59. gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med*. 1996 Jul 01;125(1):26-34
 60. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, Weber HC, Stewart CA, Jensen RT. 1996. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med*. 125(1); 26-34.
 61. Gillings N, Hjelstuen O, Ballinger J, Behe M, Decristoforo C, Elsinga P, Ferrari V, Peitl PK, Kozirowski J, Laverman P, Mindt TL, Neels O, Ocak M, Patt M, Todde S. 2021. Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 12;6(1):8.
 62. Goldsmith SJ. 2009. Update on nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumors. *Future Oncol*. 5(1); 75-84.
 63. Gómez M, Ferrando R, Vilar J, Hitateguy R, López B, Moreira E, Kapitán M, De Lima F, Agüero B, Gabriela Villegas M, Urdaneta N, Gutiérrez E, Battegazzore A, Bayardo K, Silveira A, Lago G, Páez A. ^{99m}Tc-octreotide in patients with neuroendocrine tumours from the GI tract. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2010; 40:332-8.
 64. González-Vázquez A, Ferro-Flores G, Arteagade Murphy C, Gutiérrez-García Z. 2006. Biokinetics and dosimetry in patients of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Tyr3-octreotide prepared from lyophilized kits. *Appl Radiat Isot*. 64; 792-7
 65. Grimes J, Celler A, Birkenfeld B, Shcherbinin S, Listewnik MH, Piwowarska-Bilska H, Mikolajczak R, Zorga P. Patient-Specific Radiation Dosimetry of ^{99m}Tc-HYNIC-Tyr3-Octreotide in Neuroendocrine Tumours. *J Nucl Med* 2011; 52:1474-1481
 66. Gut P, Waligorska-Stachura J, Czarnywojtek A. 2017. Management of the hormonal syndrome of neuroendocrine tumors. *Arch Med Sci*. 13; 515-24.
 67. Hankus J, Tomaszewska R. 2016. Neuroendocrine neoplasms and somatostatin receptor subtypes expression. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 19(2);111-7.
 68. Hindié E. 2017. The NETPET Score: combining FDG and somatostatin receptor imaging for optimal management of patients with metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors. *Theranostics*. 7; 1159-63.

69. Hope TA, Calais J, Zhang L, Dieckmann W, Millo C. 2019. ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy versus ⁶⁸Ga-DOTATATE PET: Impact on Krenning Scores and Effect of Tumor Burden. *J Nucl Med.* 60; 1266-9.
70. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Quality Control in the Production of Radiopharmaceuticals, TECDOC Series, 2018
71. Ito T, Jensen RT. 2017. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: recent advances, controversies, unresolved issues, and roles in management. *Curr Opin Endocrinol Diabete- tes Obes.* 24; 15-24.
72. K, Alagoz E, Arslan N, Taslipinar A, Deveci MS, Bolu E. Thyrotropinoma with Graves' disease detected by the fusion of indium-111 octreotide scintigraphy and pituitary magnetic resonance imaging. *Indian J Nucl Med.* 2016 Apr-Jun;31(2):141-3. [PMC free article: PMC4815389]
73. Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Chew SL, Reznick R, Monson JP, Besser GM, Foley R, Britton KE, Grossman AB. 2001. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.*86(2); 895-902.
74. Kamilaris CDC, Stratakis CA. 2019. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): an update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne).*10; 339.
75. Kisker O, Bartsch D, Weinel RJ, Joseph K, Welcke UH, Zaraca F, Rothmund M. 1997. The value of somatostatin-receptor scintigraphy in newly diagnosed endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Am Coll Surg.*184(5); 487-92.
76. Klausen TL, Mortensen J, de Nijs R, Andersen FL, Højgaard L, Beyer T, Holm S. 2015. Intravenous contrast-enhanced CT can be used for CT-based attenuation correction in clinical (¹¹¹In) octreotide SPECT/CT. *EJNMMI Phys.*2(1); 3.
77. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. 2010. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas.* 39; 707-12.
78. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH et al. 1993. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]- and [¹²³I-Tyr³]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1,000 patients. *Eur J Nucl Med.* 20; 716-731.
79. Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, Eng J, Fishman EK, Wahl RL. 2004. Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS. *Abdom Imaging.* 29(6); 696-702.
80. Konsek-Komorowska SJ, Kolasińska-Ćwikła AD, Cichocki A. 2021. Value of somatostatin receptor scintigraphy in patients with appendiceal neuroendocrine neoplasms based on clinical follow-ups. *Polish Annals of Medicine.* 28(2); 116-121.
81. Kunikowska J, Matyskiel R, Pawlak D, Mikołajczak R, Królicki L. 2016. Somatostatin receptor imaging in patients with neuroendocrine neoplasia: ^{99m}Tc-tectrotide SPECT or SPECT/CT with vs ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT – impact in clinical decision. *J Nucl Med.*57; 152.

82. Kuzmanovska S, Vaskova O, Zdraveska Kochovska M. 2011. "In-house" preparation of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC, a specific targeting agent for somatostatin receptor scintigraphy. *Macedonian Pharmaceutical Bulletin*. 57; 65-70.
83. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Bakker WH, Oei HY, Kooij PP, Lamberts SW. 1993. Somatostatin analogue scintigraphy in carcinoid tumours. *Eur J Nucl Med*. 20(4); 283-92.
84. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, Vitek P, Sundin A, Plöckinger U. 2009. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (^{111}In) -pentetretotide. *Neuroendocrinology*. 90(2); 184-9.
85. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. 2002. Somatostatin receptor imaging. *Semin Nucl Med*. 32(2); 84-91.
86. Lamberts SW, Hofland LJ, de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Krenning EP. 1993. Octreotide and related somatostatin analogs in the diagnosis and treatment of pituitary disease and somatostatin receptor scintigraphy. *Front Neuroendocrinol*. 14(1); 27-55.
87. Lamberts SW, Reubi JC, Krenning EP. 1993. Validation of somatostatin receptor scintigraphy in the localization of neuroendocrine tumors. *Acta Oncol*. 32(2); 167-70.
88. Lamk ML, Thomas PH, Donald AP, Edmund EK. Quality Assurance in a nuclear medicine department. *Radiology* 1990; 177:609-14.
89. Lastoria S, Maurea S, Vergara E, Acampa W, Varrella P, Klain M, Muto P, Bernardy JD, Salvatore M. 1995. Comparison of labeled MIBG and somatostatin analogs in imaging neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med*. 39(4 Suppl 1); 145-9.
90. Lin YC, Hung GU, Luo TY, Chen CH, Hsia CC, Hen SL, Ho YJ, Lin WY. 2006. A comparison of biodistribution between ^{111}In -DTPA octreotide and ^{111}In -DOTATOC in rats bearing pancreatic tumors. *J Vet Med Sci*. 68(4); 367-71.
91. Liu G. 2018. A Revisit to the Pretargeting Concept-A Target Conversion. *Front Pharmacol*. 9;1476.
92. Lu SJ, Gnanasegaran G, Buscombe J, Navalkissoor S. 2013. Single photon emission computed tomography/computed tomography in the evaluation of neuroendocrine tumours: a review of the literature. *Nucl Med Commun*. 34(2); 98-107.
93. M. Somai, O. Ben Hamida, I. Yeddes, I. Meddeb, A. Mhiri. 2021. Apport de la scintigraphie au Tektrotyd marqué au Tc^{99} dans le gastrinome duodénal: à propos d'un cas. *Annales d'Endocrinologie*. 82(5);470
94. Mackie EJ, Trechsel U, Bruns C. 1990. Somatostatin receptors are restricted to a subpopulation of osteoblast-like cells during endochondral bone formation. *Development*. 110; 1233-1239.
95. Madrzak D, Mikołajczak R, Kamiński G. 2016. Influence of PET/CT ^{68}Ga somatostatin receptor imaging on proceeding with patients, who were previously diagnosed with ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC SPECT. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 19(2); 88-92.

96. Maioli C, Luciniani G, Strinchini A, Tagliabue L, Del Sole A. 2017. Quality control on radiochemical purity in Technetium-99m radiopharmaceuticals labelling: three years of experience on 2280 procedures. *Acta Biomed.*88(1);49-56.
97. Mallol J., C. Bonino .Comparison of radiochemical purity control methods for Tc-99m radiopharmaceuticals used in hospital radiopharmacies. *Nuclear Medicine Communications* 1997; 18:419-22.
98. McInerney GF, Carmalt H, MaGee M, Allman K, van der Wall H. 1996. Detection of multiple hepatic metastases of gastrinoma not apparent on CT by In-111 octerotide scintigraphy. *Clin Nucl Med.*21(9); 730-1.
99. Melero LTUH, Araújo EB, Mengatti J. 2009. Radiolabeling, quality control and radiochemical purity assessment of ^{99m}Tc-HYNIC-TOC. *International Nuclear Atlantic Conference – INAC*
100. Méndez J, de Murphy CA, Pedraza-López M, Murphy-Stack E, Rojas-Bautista JC, González-Treviño O. Specificity and sensitivity of 99mTc-HYNIC-Tyr3-octreotide (99mTc-TOC) for imaging neuroendocrine tumours. *Nucl Med Commun.* 2012; 33:69-79.
101. MG, Chianelli M, D'Alessandria C, Todino V, Mikolajczak R, Papini E, Dierckx RA, Scopinaro F, Signore A. Clinical indications to the use of 99mTc-HYNIC-TOC to detect somatostatin receptor-positive neuroendocrine tumours. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 54:1-9.
102. Mikołajczak R, Maecke HR. Radiopharmaceuticals for somatostatin receptor imaging. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2016;19(2):126-32.
103. Miranda C, Durante A, Fuscaldi L, Marycel FB. 2019. Current Approach in Radiochemical Quality Control of the 99mTc-Radiopharmaceuticals: a mini-review. *Brazilian Archives of Biology and Technology.* 62.
104. Modlin IM, Moss SF, Chung DC, Jensen RT, Snyderwine E. 2008. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Natl Cancer Inst.*100; 1282-1289.
105. Öberg K, Sundin A. 2016. Imaging of neuroendocrine tumors. *Front Horm Res.* 45; 142-51.
106. Okuyucu K, Alagoz E, Arslan N, Taslipinar A, Deveci MS, Bolu E. 2016. Thyrotropinoma with Graves' disease detected by the fusion of indium-111 octreotide scintigraphy and pituitary magnetic resonance imaging. *Indian J Nucl Med.*31(2);141-3.
107. Olsen JO, Pozderac RV, Hinkle G, Hill T, O'Dorisio TM, Schirmer WJ, Ellison EC, O'Dorisio MS. 1995. Somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors with indium-111 pentetate (Octreoscan). *Semin Nucl Med.*25(3); 251-61.
108. Opalińska M, Hubalewska-Dydejczyk A, Sowa-Staszczak A, Stefańska A. 2016. NEN - the role of somatostatin receptor scintigraphy in clinical setting. *Nucl Med Rev Cent East Eur.*19(2);118-25.
109. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. 2017. Nothing but NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia.*19; 991-1002.

110. Papagiannopoulou D. 2017. Technetium-99m radiochemistry for pharmaceutical applications. *J Labelled Comp Radiopharm.* 60(11);502-520. \Parisella MG, Chianelli M, D'Alessandria C, Todino V, Mikolajczak R, Papini E, Dierckx RA, Scopinaro F, Signore A. Clinical indications to the use of 99mTc-HYNIC-TOC to detect somatostatin receptor-positive neuroendocrine tumours. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 54:1-9.
111. Patel YC. 1999. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol.* 20(3); 157-98.
Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol.* 1999 Jul;20(3):157-98.
112. Pavlovic S, Artiko V, Sobic-Saranovic D, Damjanovic S, Popovic B, Jakovic R, Petrasinovic Z, Jaksic E, Todorovic-Tirnanic M, Saranovic D, Micev M, Novosel S, Nikolic N, Obradovic V. The utility of 99mTc-HYNIC-TOC scintigraphy for assessment of lung lesions in patients with neuroendocrine tumours. *Neoplasma.* 2010; 57:68-73
113. Phan T, Wasnich R. Radiochemical purity. *Practical Nuclear Pharmacy* 2nd ed. Banyan Enterprises Ltd.: Hawaii; 1981.13-6.
114. PJ. Chromatography of technetium-99m radiopharmaceuticals-a practical guide .New York:The Society of Nuclear Medicine;1984.1-35.
115. Płachcińska A, Mikołajczak R, Maecke HR, Michalski A, Rzeszutek K, Kozak J, Kuśmierk J. 99mTc-HYNIC-TOC scintigraphy in the differential diagnosis of solitary pulmonary nodules. (short communication). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1005 –1010.
116. Płachcińska A, Mikołajczak R, Maecke HR, Młodkowska E, Kunert-Radek J, Michalski A, Rzeszutek K, Kozak J, Kuśmierk J. Clinical usefulness of 99mTc-HYNIC-TOC scintigraphy in oncological diagnostics – a preliminary communication.(short communication) *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(10): 1402 –1406.
117. Poty S, Francesconi LC, McDevitt MR, Morris MJ, Lewis JS. 2018. α -Emitters for Radiotherapy: From Basic Radiochemistry to Clinical Studies-Part 1. *J Nucl Med.*59(6); 878-884.
118. Prado Wohlwend S, Sánchez Vaño R, Sopena Novales P, Uruburu García E, Martínez Carsí C. 2018. Unexpected detection of non-palpable breast ductal invasive carcinoma with ^{99m}Tc-HYNIC-TOC (Tektrotyd®). *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).*37(1); 52-53.
119. Prasad V, Ambrosini V, Alavi A, Fanti S, Baum RP. 2008. PET/CT in Neuroendocrine Tumors: Evaluation of Receptor Status and Metabolism. *PET Clin.* 3(3); 355-79.
120. Pusuwan P, Tocharoenchai C, Sriussadaporn S, Muangsomboon K, Poromatikul N, Tiparoj R. Somatostatin Receptor Scintigraphy in Localization of Pancreatic Neuroendocrine tumours: A preliminary Study. *Siriraj Med J.* 2010; 63:53-56.

121. Ramundo V, Milone F, Severino R. 2011. Clinical and prognostic implications of the genetic diagnosis of hereditary NET syndromes in asymptomatic patients. *Horm Metab Res.* 43; 794-800.
122. Reilly C, Gemmell AJ, McLaughlin IM, Fleming R, Reed N, McIntosh D, Nicol A. 2021. Characterisation of ^{99m}Tc EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) physiological and neuroendocrine tumour uptake using SPECT/CT standardised uptake values: initial experience. *Nucl Med Commun.* 1.42(8);V935-939.
123. Reubi JC, Schaer JC, Markwalder R, Waser B, Horisberger U, Laissie J. 1997. Distribution of somatostatin receptors in normal and neoplastic human tissues: recent advances and potential relevance. *Yale J Biol Med.* 70; 471-479.
124. Roy K. Hom, John A. 1997. Technetium-99m-labeled receptor-specific small-molecule radiopharmaceuticals: Recent developments and encouraging results, *Nuclear Medicine and Biology*, 24 (6);485-498.
125. Sansovini M, Severi S, Ianniello A. 2017. Long-term follow-up and role of FDG PET in advanced pancreatic neuroendocrine patients treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 44; 490-9.
126. Saponjski J, Macut D, Petrovic N. 2021. Diagnostic and prognostic value of ^{99m}Tc-Tektrotyd scintigraphy and ¹⁸F-FDG PET/CT in a single-center cohort of neuroendocrine tumors. *Archives of Medical Science.* ?????
127. Satta J, Ahonen A, Parkkila S, Leinonen L, Apaja-Sarkkinen M, Lepojärvi M, Juvonen T. Multiple endocrine neoplastic-associated thymic carcinoid tumour in close relatives: octreotide scan as a new diagnostic and follow-up modality. Two case reports. *Scand Cardiovasc J.* 1999;33(1):49-53.
128. Satta J, Ahonen A, Parkkila S, Leinonen L, Apaja-Sarkkinen M, Lepojärvi M, Juvonen T. 1999. Multiple endocrine neoplastic-associated thymic carcinoid tumour in close relatives: octreotide scan as a new diagnostic and follow-up modality. Two case reports. *Scand Cardiovasc J.* 33(1);49-53.
129. Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, Kidd M, Modlin IM. 2011. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 396(3); 273-98.
130. Sepúlveda-Méndez J, de Murphy CA, Pedraza-López M, Murphy-Stack E, Rojas-Bautista JC, González-Treviño O. Specificity and sensitivity of ^{99m}Tc-HYNIC-Tyr3-octreotide (^{99m}Tc-TOC) for imaging neuroendocrine tumours. *Nucl Med Commun.* 2012; 33:69-79.
131. Sergieva S, Robev B, Dimcheva M, Fakirova A, Hristoskova R. 2016. Clinical application of SPECT-CT with ^{99m}Tc- Tektrotyd in bronchial and thymic neuroendocrine tumors (NETs). *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 19; 81-7.
132. Shah S, Purandare N, Agrawal A, Rangarajan V. 2012. A pictorial review on somatostatin receptor scintigraphy in neuroendocrine tumors: the role of multimodality imaging with SRS and GLUT receptor imaging with FDG PET-CT. *Indian J Radiol Imaging.* 22; 267-75.

133. Sharma P, Singh H, Bal C, Kumar R. 2014. PET/CT imaging of neuroendocrine tumors with (68) Gallium-labeled somatostatin analogues: an overview and single institutional experience from India. *Indian J Nucl Med.* 29; 2-12.
134. Shi W, Johnston CF, Buchanan KD, Ferguson WR, Laird JD, Crothers JG, McIlrath EM. 1998. Localization of neuroendocrine tumours with [111In] DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. *QJM.*91(4);295-301.
135. Signore A, Annovazzi A, Chianelli M, Corsetti F, Van de Wiele C. 2021. Watherhouse RN. Peptide radiopharmaceuticals for diagnosis and therapy. *Eur J Nucl Med.* 28(10); 1555-65.
136. Slashchuk K. Y., Rumyantsev P. O., Degtyarev M. V., Serzhenko S. S., Baranova O. D., Trukhin A. A., Sirota Y. I. 2020. Molecular Imaging of Neuroendocrine Tumors by Somatostatin-Receptor Scintigraphy (SPECT/CT) with 99mTc-Tektrotyd // *Medical Radiology and radiation safety.*no. 2; 44-49.
137. Squires MH, Volkan AN, Schuster DM. 2015. Octreoscan versus FDG-PET for neuroendocrine tumor staging: a biological approach. *Ann Surg Oncol.*22; 2295-301.
138. Trogrlic M, Tezak S. 2016. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC in management of patients with head and neck somatostatin receptor positive tumors. *Nucl Med Rev Cent East Eur.*19(2);74-80.
139. Tsoli M, Chatzellis E, Koumarianou A, Kolomodi D, Kaltsas G. 2018. Current best practice in the management of neuroendocrine tumors. *Ther Adv Endocrinol Metab.*31
140. Uccelli L, Boschi A, Pasquali M, Duatti A, Di Domenico G, Pupillo G, Esposito J, Giganti M, Taibi A, Gambaccini M. 2013. Influence of the Generator in-Growth Time on the Final Radiochemical Purity and Stability of Tc-99m Radiopharmaceuticals. *Science and Technology of Nuclear Installations.* Volume 2013, Article ID 379283
141. Ueda Y, Toyama H, Fukumoto T, Ku Y. 2018. Prognosis of patients with neuroendocrine neoplasms of the pancreas according to the World Health Organization 2017 classification. *JOP J Pancreas.* S (3); 366-370.
142. Vidal A, Bourdeau C, Frindel M, Garcia T, Haddad F, Faivre-Chauvet A, Bourgeois M. 2020. ARRONAX Cyclotron: Setting up of In-House Hospital Radiopharmacy. *Biomed Res Int.*Volume 2020. Article ID 1582841
143. Vincenti LP, Samuel A, Zarb F. 2016. Establishing Radiopharmaceutical Standards at a Nuclear Medicine Unit in Malta. Vincenti et al. *Int J Radiol Imaging Technol.* 2 ;012
144. Wild D, Mäcke HR, Waser B, Reubi JC, Ginj M, Rasch H, Müller-Brand J, Hofmann M. 2005. 68Ga-DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*32(6);724.
145. Wild D, Schmitt JS, Ginj M, Mäcke HR, Bernard BF, Krenning E, De Jong M, Wenger S, Reubi JC. 2003. DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin

- receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 30(10); 1338-47.
146. William CE, Stanley ML. Chromatographic Purity of Tc-99m compounds. In : Buck AR, editor. *Quality Control in Nuclear Medicine Radiopharmaceutical Instrumentation and in vitro assay*. 1 st ed. Mosby (US); 1977. 197-209.
 147. World Health Organization. *Quality Assurance in Nuclear Medicine* Geneva; 1982:35-43.
 148. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. 2008. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 26(18); 3063-72.
 149. Yassine T. 1998. Quality control and assurance of Tc-99m generators and kits applied in SAEC laboratories (IAEA-TECDOC--1029). International Atomic Energy Agency (IAEA)
 150. Zandee WT, Kamp K, van Adrichem RC, Feelders RA, de Herder WW. 2017. Effect of hormone secretory syndromes on neuroendocrine tumor prognosis. *Endocr Relat Cancer*. 24; 261-274.
 151. Zandieh S1, Schütz M, Bernt R, Zwerina J, Haller J. 2013. An incidentally found inflamed uterine myoma causing low abdominal pain, using Tc-99m-tekrotyd single photon emission computed tomography-CT hybrid imaging. *Korean J Radiol*. 14; 841-844.
 152. Zhang P, Yu J, Li J. 2011. Clinical and prognostic value of PET/CT imaging with combination of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG in gastroenteropancreatic neuroendocrine neo- plasms. *Contrast Media Mol Imaging* 2018; 2018: 2340389. Abgral R, Leboulleux S, Déandreis D, et al. Performance of 18fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high Ki67 ($\geq 10\%$) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab*. 96; 665-71.
 153. Zimmer AM, Parel DG .Rapid minimized chromatographic quality control procedures for Tc-99m radiopharmaceuticals. *J Nucl Med* 1977; 18:1230-3.
 154. Shahzad K, Majid ASA, KhanM, Iqbal MA, Asjad A. 2021. Recent advances in the synthesis of (^{99m}Tc) based radio-pharmaceuticals" *Reviews in Inorganic Chemistry*, 41 (3); 151-198.