

ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

CLARICE SPRINZ

ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA GLICEMIA NAS AFERIÇÕES DO PET-CT COM
¹⁸F-FLUORO-DEOXI-GLICOSE (¹⁸F-FDG) EM ÓRGÃOS NORMAIS. ANÁLISE DE
5623 PACIENTES.

Porto Alegre
2021

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

CLARICE SPRINZ

**ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA GLICEMIA NAS AFERIÇÕES DO PET-CT COM
¹⁸F-FLUORO-DEOXI-GLICOSE (¹⁸F-FDG) EM ÓRGÃOS NORMAIS. ANÁLISE DE
5623 PACIENTES.**

Tese de Doutorado pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Hochegger

Porto Alegre

2021

Ficha Catalográfica

S769e Sprinz, Clarice

Estudo da influência da glicemia nas aferições do PET-CT com 18F-Fluoro-Deoxi-Glicose (18F-FDG) em órgãos normais. análise de 5623 pacientes / Clarice Sprinz. – 2021.

086 p.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Hochhegger.

1. PET-CT. 2. Nível de glicose sanguínea. 3. Glicemia. 4. Quantificação PET. 5. Diabetes mellitus. I. Hochhegger, Bruno. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Clarissa Jesinska Selbach CRB-10/2051

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

CLARICE SPRINZ

**ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA GLICEMIA NAS AFERIÇÕES DO PET-CT COM
¹⁸F-FLUORO-DEOXI-GLICOSE (¹⁸F-FDG) EM ÓRGÃOS NORMAIS. ANÁLISE DE
5623 PACIENTES.**

Tese de Doutorado pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Hochegger

Aprovada em: __/__/__

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Guilherme Watte

Prof. Dr. Fernando Ferreira Gazzoni

Prof. Dr. Rubens Gabriel Feijo Andrade

Porto Alegre

2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente a minha irmã, amiga e colega de trabalho, a física médica Luciane Guerra Boanova, responsável pelo apoio incondicional de uma vida, pela viabilização e disponibilização do nosso grande banco de dados no Hospital Mãe de Deus, com informações fundamentais na execução desta pesquisa.

Ao Dr. Bruno Hochegger pela amizade, por me ensinar que este caminho não precisa ser sofrido, pelo carinho e imensa paciência.

Ao Dr. Paulo Oscar Teitelbaum que me ajudou a estar aqui e nada mais precisa ser dito.

À minha família, Clarita Ferrari Loss e Artur Sprinz, porque nada faria sentido sem eles e aos meus amigos pela compreensão e carinho nos momentos difíceis, por compartilhar comigo os momentos felizes; e pelo companheirismo.

“Eu sei de muito pouco. Mas tenho a meu favor tudo o que não sei e – por ser um campo virgem – está livre de preconceitos. Tudo o que eu não sei é a minha parte maior e melhor: é minha largueza. É com ela que eu compreenderia tudo.”
Clarisse Lispector.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

RESUMO

ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA GLICEMIA NAS AFERIÇÕES DO PET-CT COM ¹⁸F-FLUORO-DEOXI-GLICOSE (¹⁸F-FDG) EM ÓRGÃOS NORMAIS. ANÁLISE DE 5623 PACIENTES (tese).

O propósito deste estudo realizado como requisito para a obtenção do título de Doutor em Clínica Médica na PUCRS foi avaliar a influência da glicose sanguínea sobre a captação do ¹⁸F-FDG em tecidos normais de referência (cérebro, fígado e pulmões). Também foi analisado o impacto de outras variáveis como gênero, idade, dose de ¹⁸F-FDG e índice de massa corporal (IMC) no SUV de órgãos selecionados.

Foram incluídos nesse estudo retrospectivo 5623 indivíduos submetidos a PET-CT no período de 03/2010 a 03/2013 encaminhados por indicação oncológica para o Hospital Mãe de Deus em Porto Alegre. Os pacientes foram estratificados por grupos conforme os níveis glicêmicos medidos imediatamente antes da injeção intravenosa do ¹⁸F-FDG. Diferenças na média do SUVmax entre as faixas de glicemia foram analisadas e consideradas clinicamente significativas quando observada uma variação >10%.

Todos os órgãos analisados apresentaram diferenças estatisticamente significativas na média do SUVmax entre as diferentes faixas de glicemia ($p < 0.001$). A associação entre glicemia e SUVmax foi significativa apenas no córtex cerebral e no fígado, não havendo correlação no pulmão. Além da glicemia, o IMC mostrou efeito significativo sobre o SUVmax em todos os órgãos. O córtex cerebral foi o único tecido analisado que mostrou relação de significância estatística com a glicemia após o ajuste para variáveis confundidoras. A glicemia não demonstrou ter qualquer efeito na captação do FDG no pulmão, sendo uma alternativa como tecido de referência (background) nos casos em que o fígado esteja comprometido.

Descritores: PET-FDG, SUV, ¹⁸F-FDG, PET, PET-CT, PERCIST, PET scan . Nível de glicose sanguínea. Glicemia. Quantificação PET. Diabetes mellitus.

ABSTRACT

EFFECTS OF BLOOD GLUCOSE LEVEL ON ^{18}F -FLUORO-DEOXI-GLICOSE (^{18}F -FDG) UPTAKE FOR PET-CT IN NORMAL ORGANS: ANALYSIS ON 5623 PATIENTS

Our purpose was to evaluate the effect of glycemia on ^{18}F -FDG uptake in normal organs of interest. The influences of other confounding factors, such as body mass index (BMI), diabetes, age, and sex, on the relationships between glycemia and organ-specific standardized uptake values (SUVs) were also investigated. We retrospectively identified 5623 consecutive patients who had undergone clinical PET/CT for oncological indications. Patients were stratified into groups based on glucose levels, measured immediately before ^{18}F -FDG injection. Differences in mean SUVmax values among glycemic ranges were clinically significant only when >10% variation was observed. The brain was the only organ that presented a significant inverse relationship between SUVmax and glycemia ($p < 0.001$), even after controlling for diabetic status. No such difference was observed for the liver or lung. After adjustment for sex, age, and BMI, the association of glycemia with SUVmax was significant for the brain and liver, but not for the lung. In conclusion, the brain was the only organ analyzed showing a clinically significant relationship to glycemia after adjustment for potentially confounding variables. The lung was least affected by the variables in our model, and may serve as an alternative background tissue to the liver.

Keywords: ^{18}F -FDG · PET scan · Blood glucose level · SUV · PET quantification · Diabetes mellitus

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Deauville Criteria.....	25
Tabela 2 - Métodos de avaliação da captação de FDG PET-CT	26
Tabela 3 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática	30
Tabela 4 - Análise por órgão da associação entre glicemia e SUVmax/mean.....	31
Tabela 5 - Prevalência por tipo de neoplasia na população estudada	43
Tabela 6 - Características demográficas e valores de SUVmax do PET-CT.	44
Tabela 7 - Resultados da análise de regressão multivariada ajustada para outros fatores que afetam o SUV.	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Aparelho de PET-CT	13
Figura 2. Mecanismo de Ação FDG Intracelular.....	14
Figura 3. Imagem híbrida PET-CT, fusão de imagens	16
Figura 4. Diagrama de fluxo (PRISMA) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses	29
Figura 5.1 Córtex SUVmax.....	45
Figura 5.2. Fígado SUVmax	46
Figura 5.3. Pulmão SUVmax	46
Figura 6. Imagens do PET em pacientes com diferentes níveis de glicemia.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EANM	European Association of Nuclear Medicine
FDG	[Fluoro]-2-deoxi-D-glicose
FDG-6-P	F-FDG-6- fosfato
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose positron emission tomography
glucose-6-P	Glucose-6- fosfato
GLUT	Proteínas transportadoras de glicose
IMC	Indice de Massa Corporal
MBq	Megabecquerel
mCi	Milicurrie
mg/dl	Miligrama por decilitro
mmol/l	Milimol por litro
PET	Tomografia por emissão de pósitron
PET/CT	Positron emission tomography / computed tomography
SD	Desvio padrão
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
SUV	Standardized uptake values
SUV_{max}	Standard uptake value maximum
SUV_{mean}	Standard uptake value mean
TC	Tomografia computadorizada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
3 JUSTIFICATIVA	33
4 HIPÓTESE	36
5 OBJETIVOS	37
5.1 OBJETIVO PRINCIPAL	37
5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	37
6 MATERIAIS E MÉTODOS	38
6.1 SUJEITOS	38
6.2 VARIÁVEIS INCLUÍDAS NO ESTUDO	38
6.3 VARIÁVEIS ANALISADAS NA IMAGEM DO PET-CT	39
6.4 PREPARAÇÃO PARA O PET-CT.....	39
6.5 MEDIDAS DA GLICEMIA.....	39
6.6 AQUISIÇÃO DE IMAGEM E RECONSTRUÇÃO	40
6.7 ANÁLISE DA IMAGEM E PET-CT	41
6.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
7 RESULTADOS	43
8 DISCUSSÃO	48
9 CONCLUSÃO	51
10 REFERÊNCIAS	52
ANEXO	59
ANEXO A – APROVAÇÃO CEP	60
APÊNDICES	63
APÊNDICE A – ARTIGO 1 (PUBLICAÇÕES BASEADAS NO PRESENTE TRABALHO)	64
APÊNDICE B – ARTIGO 2 (PUBLICAÇÕES BASEADAS NO PRESENTE TRABALHO)	76
APÊNDICE C – ARTIGO 3 (PUBLICAÇÕES BASEADAS NO PRESENTE TRABALHO)	82
APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO	84

1 INTRODUÇÃO

Vivemos um grande desafio na medicina e, especialmente na oncologia e na área de diagnóstico por imagem. A crescente evolução dos métodos de imagem no diagnóstico e no acompanhamento de doenças é parte responsável pelo aumento considerável nos custos referentes à incorporação de novas tecnologias às fontes pagadoras. Estratégia na utilização de recursos é absolutamente necessária para assegurar um equilíbrio entre custo e benefício. Assim, uma das maiores dificuldades que a sociedade moderna vem enfrentando é solucionar a equação entre a utilização de métodos diagnósticos mais precisos sem aumentar desnecessariamente os custos associados ao uso de novas modalidades de imagem. Conforme levantamento de informações relacionadas ao uso de métodos diagnósticos por imagem no período de 1999 a 2006, Dinan e *cols.* relataram um significativo aumento da média anual no número de exames por imagem solicitados entre todos os tipos de câncer e um importante aumento nos custos ultrapassando a taxa dos custos totais em saúde entre os beneficiários do Medicare (1). Investimento financeiro não é sinônimo de qualidade e isso tem sido demonstrado, inclusive em países ricos que mesmo gastando proporcionalmente mais na assistência em saúde, continuam registrando desempenho sofrível no que diz respeito à qualidades, erros e tratamentos ineficientes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Em meados da década de 80, a tomografia por emissão de pósitrons (PET), utilizando ^{18}F Flúor-FDG (^{18}F -Fluoro-deoxi-glicose), foi introduzida como método de imagem capaz de mapear *in vivo* a atividade metabólica glicolítica no corpo humano. Desde então, inúmeras publicações científicas promoveram inegável avanço desta modalidade por imagem (**Figura 1**).

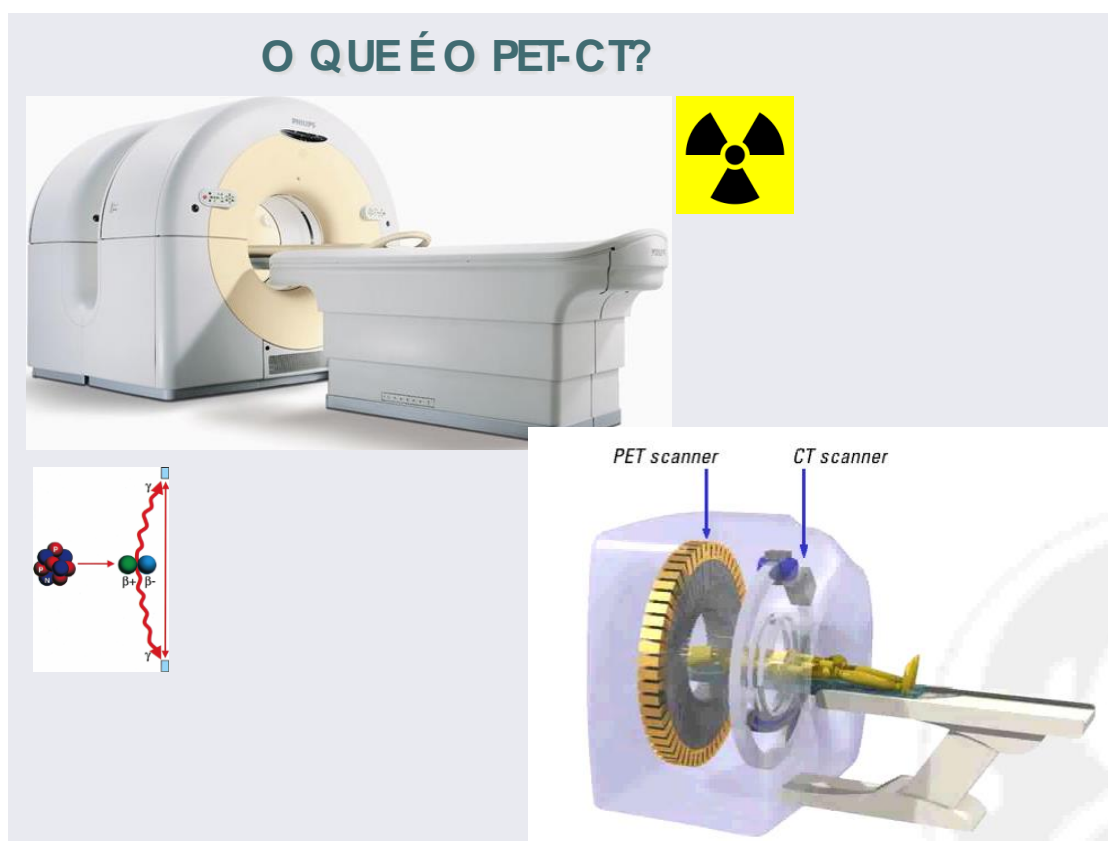


Figura 1. Aparelho de PET-CT

O PET é uma técnica tomográfica na qual são geradas imagens da distribuição do marcador radioativo (radiofármaco) no organismo.

O radiofármaco é administrado por via intravenosa e se concentra em tecidos relacionados às suas características farmacológicas específicas, com liberação concomitante de pósitrons. Muitos novos traçadores têm sido desenvolvidos nas

últimas décadas com aplicações clínicas e na pesquisa, no entanto, o ^{18}F -FDG permanece como o radiofármaco mais utilizado na rotina clínica. Quando o pósitron emitido encontra com um elétron, ocorre a aniquilação de ambos, e a massa destas duas partículas sub-atômicas transforma-se em dois fótons de mesma energia, projetados em sentidos opostos. São justamente estes fótons gerados que serão detectados pelos cristais do equipamento e serão utilizados no processo de formação de uma imagem. Esta é uma demonstração clara de como a matéria pode transformar-se em energia, conforme a célebre equação ($E = M \times C^2$) formulada por Albert Einstein em 1905 (2).

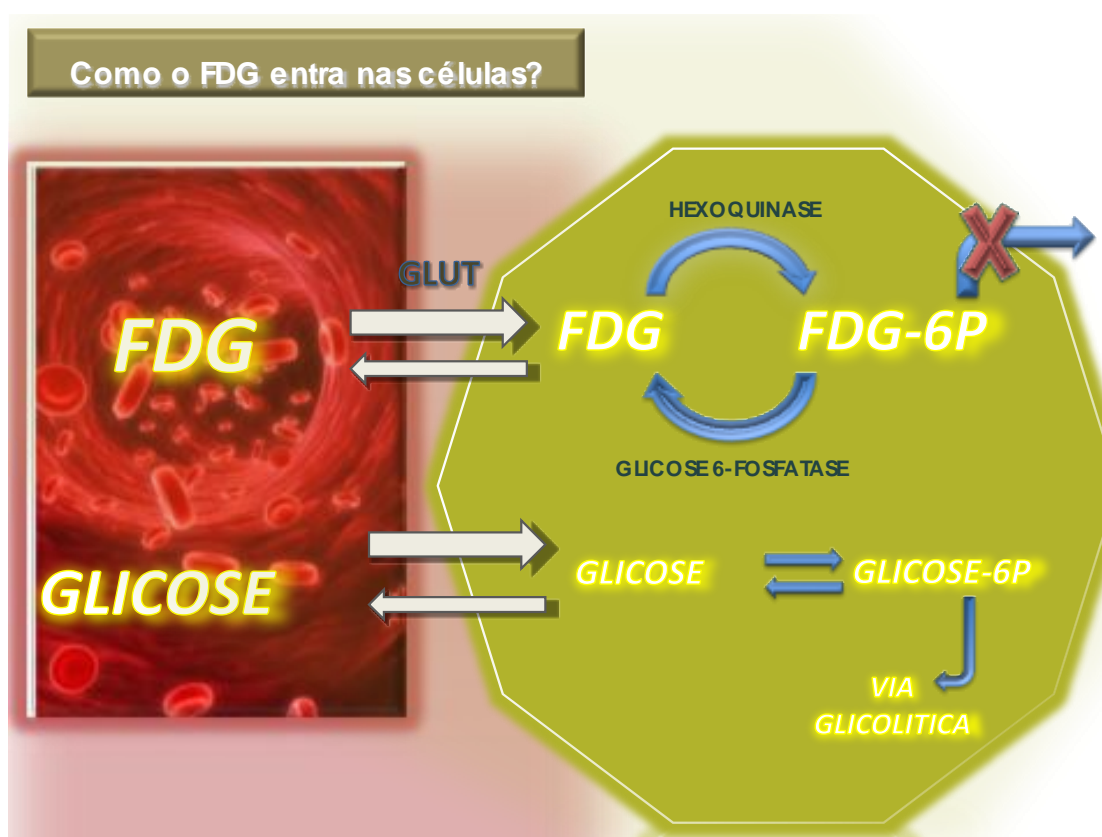


Figura 2. Mecanismo de Ação FDG Intracelular

O radiofármaco mais utilizado no PET é o FDG marcado com Flúor-18 (2-[Fluoro18]-2-deoxi-D-glicose). FDG é um análogo da glicose (3, 4), e assim como a glicose é transportada para o meio intracelular pelas proteínas transportadoras de glicose (GLUT). No intracelular, a hexoquinase cataliza o processo de fosforilação tanto da glicose como do FDG, no entanto, diferentemente da glicose que prossegue

na via glicolítica ou na formação de glicogênio, o FDG-6-P permanece no meio intracelular proporcionalmente à taxa glicolítica, como um composto relativamente estável (**Figura 2**). A maioria das células tumorais tem um número aumentado das GLUTs e também das enzimas glicolíticas e, por isso, apresentam alta concentração de FDG quando comparadas às células normais.

As proteínas transportadoras de glicose (GLUT) carregam tanto o ^{18}F -FDG como a glicose não marcada, assumindo que no estado hiperglicêmico as GLUTs estarão saturadas pelo excesso de glicose não marcada (5-7). Por isso, a captação de FDG nos diferentes tecidos estará diminuída devido a competição entre a glicose endógena e ^{18}F -FDG. Ainda, algumas GLUTs são transportadoras insulino-dependentes como a GLUT4 no músculo esquelético (8, 9) podendo facilitar a captação celular da glicose e do ^{18}F -FDG em pacientes com altos níveis de insulina. Ao contrário, diminuindo a captação celular da glicose e do ^{18}F -FDG em pacientes insulino-resistentes. Portanto, o estado hiperglicêmico pode potencialmente levar a distorção da taxa tumor-*background* diminuindo a sensibilidade do PET scan.

Partindo da premissa que as células neoplásicas apresentam um aumento do metabolismo da glicose necessário para o seu crescimento foi natural que o ^{18}F -FDG se tornasse em pouco tempo o radiofármaco padrão utilizado na investigação de tecido tumoral. Após administração intravenosa de ^{18}F -FDG, o paciente é posicionado no equipamento de PET-CT e as imagens de corpo inteiro são adquiridas. No entanto, as imagens PET não apresentam definição anatômica rica em detalhes e por muitos anos fez-se a correlação visual das imagens PET e TC para a interpretação conjunta dos dados. Apesar de historicamente os métodos de imagem anatômica e funcional terem se desenvolvido independentemente, foi justamente a busca por fornecer uma informação mais completa e precisa que determinou a integração destas duas modalidades em um único sistema (10).

Em meados dos anos 90, o desenvolvimento do primeiro PET dedicado com tomógrafo integrado (PET-CT) por Beyer e cols (11) representou uma evolução na tecnologia de imagens combinadas. Os primeiros pacientes foram avaliados em um protótipo de PET-CT na Universidade de Pittsburgh, em meados de 1998 e os

resultados obtidos estimularam o interesse comercial de se desenvolver este conceito (12-16).

Desde então ocorreu uma rápida modernização dos equipamentos pelas mais variadas indústrias fabricantes de PET-CT. Uma vez que o desempenho do PET é o maior fator limitante, em termos estatísticos de qualidade de imagem, resolução espacial, digitalização e duração do estudo, geralmente é indicado o equipamento com o melhor desempenho possível do PET.

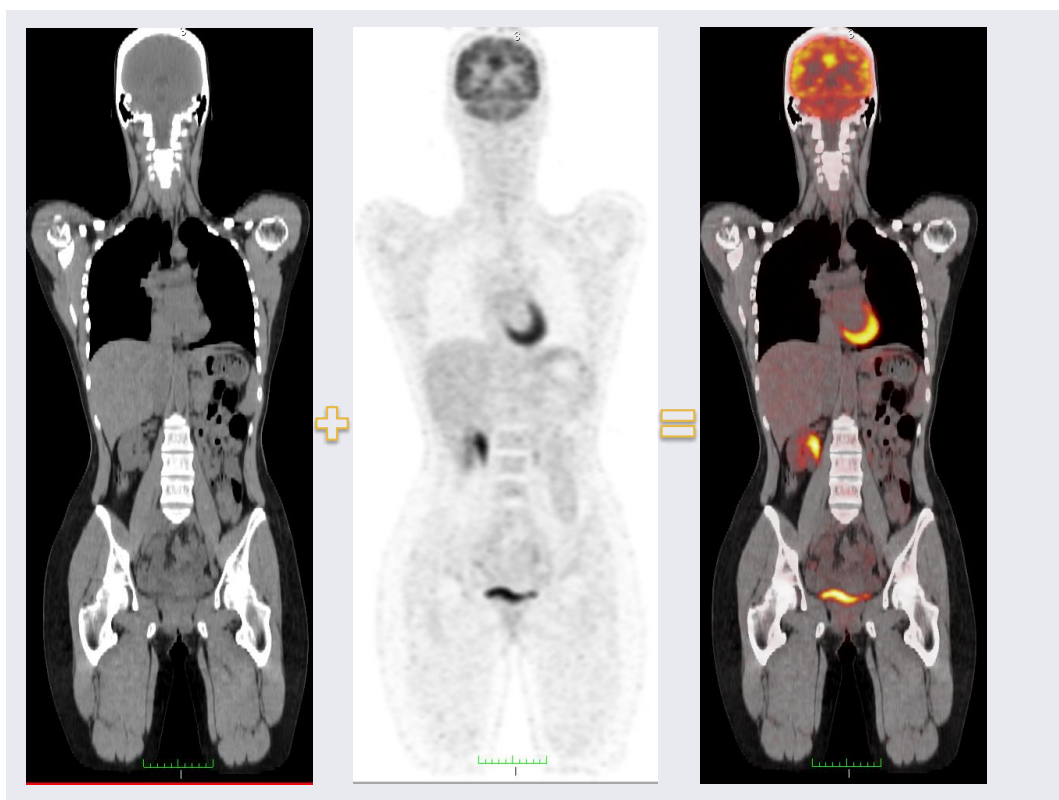


Figura 3. Imagem híbrida PET-CT, fusão de imagens

A habilidade em detectar a doença neoplásica precocemente, antes mesmo que as alterações anatômicas se tornem evidentes nos estudos de imagem convencionais e a possibilidade de estadiar o paciente para potencial doença disseminada, contribuíram enormemente para o sucesso do PET em oncologia. A alta sensibilidade do método está, todavia, associada a uma baixa especificidade, resultado de uma deficiente localização anatômica das lesões.

Então, esforços foram feitos para o desenvolvimento de técnicas que pudessem diminuir a falta de detalhamento anatômico, o que foi conseguido com

sucesso no ano de 2001 através da incorporação da tomografia computadorizada (TC) à tomografia por emissão de positron (PET), surgindo então os aparelhos híbridos de PET-CT com registro simultâneo e fusão das imagens funcionais e anatômicas em um só exame (Figura 3).

Assim, uma mudança de paradigma na avaliação dos tumores foi estabelecida. Historicamente investigadas através dos métodos de imagem morfológicos como a tomografia computadorizada (TC), ultrassonografia, radiografia ou ressonância magnética (RM), agora as neoplasias podem ser avaliadas através da análise funcional baseada no metabolismo da glicose. Hoje é indiscutível o benefício do estudo de PET-CT tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento de doenças. O FDG PET-CT pode prever precocemente a resposta ao tratamento, adaptando individualmente e modificando rapidamente a conduta terapêutica quando necessário, baseado na genética do câncer.

A constatação de seus excelentes resultados em termos de acurácia e efetividade clínica permitiu a rápida disseminação do método, culminando com o reembolso do exame por inúmeros programas e sistemas de saúde nos EUA, Europa e em alguns países em desenvolvimento, inclusive no Brasil.

No Brasil, a metodologia PET foi inicialmente introduzida em 1998 com o advento das câmaras de cintilação utilizando um circuito de coincidência. No ano de 2003, equipamentos PET dedicados e mais recentemente os equipamentos híbridos de PET-CT foram gradativamente sendo incorporados ao arsenal diagnóstico, substituindo as antigas câmaras de cintilação. Atualmente, há um aumento crescente no número de equipamentos instalados em instituições públicas e privadas, associado a um número também crescente de instalações de ciclotrons (centros produtores dos isótopos emissores de pósitrons utilizados na realização dos exames).

No decorrer da década de 90, inúmeros trabalhos foram publicados indicando a superioridade do PET FDG na avaliação de pacientes com câncer em comparação a outros métodos de imagem. Muitos estudos demonstraram a vantagem do PET scan sobre os métodos anatômicos, uma vez que os critérios PET FDG para malignidade não são baseados apenas em alterações morfológico-anatômicas, mas também na atividade metabólica tecidual.

No entanto, como o FDG avalia a atividade glicolítica e não é específico para células neoplásicas, nos casos em que há aumento do consumo de glicose observa-se concentração aumentada de FDG, como em processos inflamatórios e infecciosos. Como em qualquer método complementar, podemos encontrar resultados falso-positivos e falso-negativos. As principais causas de falso-negativos: neoplasias com baixa densidade de células (neoplasia pulmonar de crescimento lepidico), lesões de pequeno volume (menores que 7 mm) e neoplasias cuja utilização de glicose para seu crescimento é insignificante. As principais causas de falso-positivos: broncopneumonias, sarcoidose, adenoma colônico e a captação fisiológica do ^{18}F -FDG em determinados órgãos e situações (como por exemplo, captação muscular após exercício físico extenuante, no tecido adiposo/gordura marrom, nas cordas vocais e a excreção fisiológica de ^{18}F -FDG pelas vias urinárias e colon).

Hoje o PET-CT com ^{18}F Flúor-FDG é amplamente indicado no diagnóstico, estadiamento, reestadiamento e detecção de recidiva neoplásica, na avaliação de resposta terapêutica (3, 17-19), no planejamento de radioterapia, na localização do melhor sítio para biópsia, diferenciação de lesões benignas e malignas bem como na detecção de neoplasia com sítio primário oculto sendo demonstrado em vários estudos um grande impacto na conduta terapêutica.

No âmbito da saúde suplementar no Brasil, a agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS estabelece um Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde que envolve a operação de planos e seguros privados de assistência médica à saúde.

O procedimento “PETSCAN ONCOLÓGICO (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)” passou a ter cobertura obrigatória em oncologia, conforme listado abaixo.

1. Cobertura obrigatória para pacientes portadores de câncer pulmonar de células não pequenas comprovado por biópsia, quando pelo menos um dos seguintes critérios for preenchido:

- a. para caracterização das lesões;
 - b. no estadiamento do comprometimento mediastinal e à distância;
-

- c. na detecção de recorrências.

2. Cobertura obrigatória para pacientes portadores de linfoma, quando pelo menos um dos seguintes critérios for preenchido:

- a. no estadiamento primário;
- b. na avaliação da resposta terapêutica;
- c. no monitoramento da recidiva da doença nos linfomas Hodgkin e não-Hodgkin.

O PET-CT tem mostrado resultados superiores à tomografia computadorizada no diagnóstico e no estadiamento inicial de linfomas. Demonstra o metabolismo glicolítico tumoral e fornece informações quantitativas, importantes para diferenciar linfomas indolentes de outros subtipos mais agressivos bem como na avaliação da resposta precoce ao tratamento. Tem alta acurácia para avaliar resposta da doença após término do tratamento, diferenciando massas residuais fibróticas de neoplasia viável.

3. Cobertura obrigatória para pacientes portadores de câncer colo-retal, quando pelo menos um dos seguintes critérios for preenchido:

- a. câncer recidivado potencialmente ressecável;
- b. CEA elevado sem evidência de lesão por métodos de imagem convencional;
- c. recidivas com achados radiológicos inconclusivos com ou sem CEA aumentado.

Indicado em pacientes candidatos a possível ressecção curativa de recidiva local ou de doença metastática no fígado e pulmão, caracterização de lesões de natureza indeterminada aos métodos convencionais, detecção e localização de possível recidiva em indivíduos com aumento da concentração sérica de antígeno carcinoembrionário (CEA) sem evidência clínica ou radiológica de doença neoplásica.

4. Cobertura obrigatória para avaliação de nódulo pulmonar solitário quando preenchido todos os seguintes critérios:

- a. ressonância magnética ou tomografia computadorizada inconclusivas;
- b. nódulo maior que um centímetro;
- c. não espiculados;
- d. sem calcificações.

5. Cobertura obrigatória para o diagnóstico do câncer de mama metastático quando os exames de imagem convencionais apresentarem achados equívocos.

O PET-CT tem papel limitado no *screening* e no diagnóstico inicial da lesão primária em mama, mas é importante no estadiamento inicial para detectar metástases locorregionais e à distância. Auxilia no planejamento cirúrgico, avalia resposta ao tratamento local e sistêmico bem como detecta e localiza a doença recidivada.

6. Cobertura obrigatória para pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço, quando pelo menos um dos critérios for preenchido:

a. presença de imagem pulmonar ou hepática ou em outro órgão que seja suspeita de metástase quando outros exames de imagem não forem suficientemente esclarecedores quanto à natureza da lesão;

b. quando a biópsia por agulha de uma lesão ou linfonodo cervical apresentar como resultado “carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma ou carcinoma epitelial anaplásico” cujo tumor primário for desconhecido e se outro exame de imagem não for suficientemente esclarecedor. O PET CT identifica o sítios primário em aproximadamente 34% dos casos em comparação a TC (18%).

PET-CT é crucial nos tumores estágio clínico 3-4, indicado em ptes com doença locorregional avançada e alto risco de doença à distância, em particular naqueles com extenso comprometimento linfonodal e/ou invasão extracapsular.

7. Cobertura obrigatória para pacientes portadores de melanoma, quando pelo menos um dos seguintes critérios for preenchido:

a. no estadiamento do melanoma de alto risco (tumor $\geq 1,5$ mm de espessura, ou com linfonodo sentinela positivo, ou com linfonodo clinicamente positivo) sem evidência de metástases e quando os exames convencionais não forem suficientemente esclarecedores;

b. para avaliação de recidiva detectada por outro método diagnóstico em pacientes candidatos a metastectomia (exceto para lesões de SNC ou lesões muito pequenas < 3 mm de espessura).

8. Cobertura obrigatória para pacientes portadores de câncer de esôfago “localmente avançado” para a detecção de metástase à distância, quando outros exames de imagem não foram suficientemente esclarecedores (TC de tórax e USG ou TC de abdome).

Indicado para avaliação pré-operatória (estadiamento inicial), com alta sensibilidade na detecção de tumores primários variando de 91 a 100%. Falso-negativos ocorrem nos tumores in situ e T1. Falso-positivos ocorrem em casos de inflamações (esofagites). O exame também é útil na detecção e localização da recidiva tumoral e de predição de resposta ao tratamento quimioterápico, selecionando pacientes respondedores e não respondedores. Não é acurado para avaliar comprometimento locorregional, sendo a endoscopia e a tomografia contrastada os métodos ideais.

9. Cobertura obrigatória de PET-CT Oncológico com análogos de somatostatina para pacientes portadores de Tumores Neuroendócrinos que

potencialmente expressem receptores de somatostatina quando pelo menos um dos seguintes critérios for preenchido:

- a. localização do tumor primário
- b. detecção de metastases
- c. detecção de doença residual, recorrente ou progressiva,
- d. determinação da presença de receptores da somatostatina.

É importante ressaltar que muitos estudos têm mostrado resultados semelhantes e sólidos no benefício da investigação de diversas outras neoplasias com PET como mesotelioma, mieloma múltiplo, neoplasia de colo uterino e de endométrio, neoplasia de ovário, testicular, carcinoma de Merckel, neoplasia de vias biliares e pâncreas, tumores gástricos, GIST, hepatocarcinomas, tumores do trato genito-urinário entre outras. Algumas citadas abaixo:

Tumores Gástricos

O papel do PET-CT ainda não está bem definido para esses tumores. Alguns tipos histológicos como carcinomas mucinosos e em anel de sinete apresentam baixa atividade metabólica. A captação na parede gástrica do ^{18}F -FDG não é específica, podendo ocorrer em processos inflamatórios como gastrite. Em casos de tumores avançados, o PET-CT pode ser útil na avaliação de recidiva locorregional e de metástases à distância para fígado e pulmões, bem como da disseminação linfonodal. No entanto, tem sensibilidade mais baixa para detecção de carcinomatose peritoneal.

Tumores Pancreáticos

Pode ser indicado na diferenciação entre tumores pancreáticos e processos inflamatórios, na avaliação de recidiva pós-operatória, quando os exames morfológicos são inconclusivos e/ou marcadores tumorais séricos estão em ascensão sem evidência de doença neoplásica clinicamente ou radiologicamente

detectável. O PET-CT não substitui os estudos morfológicos (TC ou RM) na avaliação de ressecabilidade do adenocarcinoma pancreático. Apesar das controvérsias, acredita-se que deva fazer parte da propedêutica em pacientes selecionados, cuja análise convencional tenha se mostrado inconclusiva. A indicação justifica-se por ser útil na identificação de metástases à distância não-suspeitas, quando a tomografia e/ou ressonância magnética são negativas. Com isso, cirurgias desnecessárias muitas vezes podem ser evitadas.

Tumores Gastrointestinais (GIST)

O PET-CT tem importante papel para avaliar resposta dos pacientes com GIST em tratamento com Imatinibe. O PET-CT prediz corretamente a resposta à terapia com imatinibe precocemente em apenas oito dias após o início do tratamento.

Hepatocarcinoma

O PET FDG tem indicação controversa no hepatocarcinoma. A atividade metabólica observada nesses tumores depende do grau de diferenciação celular. Assim, tumores bem diferenciados e de baixo grau têm baixa ou nenhuma atividade metabólica glicolítica quando comparados aos tumores de alto grau. A sensibilidade relatada do PET é geralmente baixa, variando de 0% a 64%.

Tumores do Trato Urinário

Não há dados na literatura que justifiquem o uso do PET-CT no diagnóstico inicial da lesão primária em rim e bexiga, devido a excreção do traçador pelas vias urinárias, dificultando muito a identificação da lesão neoplásica pela falta de contraste entre o tumor e as estruturas adjacentes. Pode ser extremamente útil para detectar metástases à distância e na diferenciação entre alterações pós-cirúrgicas e recidiva tumoral.

A resposta tumoral é um conceito fundamental em oncologia clínica, mas talvez seja um dos menos compreendidos. A necessidade de se classificar os tumores considerando a boa resposta ou não à terapia é uma consequência direta da compreensão limitada da biologia tumoral. Em essência, a resposta tumoral descreve o fenômeno no qual alguns pacientes se beneficiam de um tratamento particular, enquanto outros, apesar das características clínicas e histopatológicas aparentemente idênticas, não. Portanto, existem diferenças biológicas relevantes entre os tumores que ainda não são bem compreendidas e que só se manifestam quando tratamentos específicos são administrados. O acompanhamento da resposta à terapia é conseqüentemente crucial em oncologia clínica (18).

Os critérios de resposta tumoral baseados em exames de caracterização morfológica foram aperfeiçoados por mais de 25 anos, no entanto as limitações fundamentais persistem (20-22). A variabilidade inter-observador na aferição das dimensões das lesões tumorais é alta pelas dificuldades na determinação dos limites do tumor e dos tecidos circunjacentes (18). Além disso, a CT é imprecisa na diferenciação de tumor viável e tecido necrótico ou fibrose. Assim, a resposta pode ser subestimada à CT. Inversamente, se a redução tumoral for expressiva, porém seguida de crescimento rápido, a TC pode superestimar os efeitos benéficos de um tratamento. Por fim, a TC é limitada na caracterização da resposta em tumores que não mudam de tamanho durante a terapia. Como a taxa de crescimento tumoral é muito variável, ausência de modificações nas dimensões das lesões após algumas semanas de terapia pode representar um efeito de drogas, mas também pode indicar um tumor de crescimento lento que não foi afetado pela terapia aplicada.

Com a necessidade de alternativas mais precisas para avaliação de resposta à terapia, a abordagem qualitativa e semiquantitativa baseada em critérios metabólicos apresentaram-se como uma opção bastante promissora. A quantificação da captação do FDG tem múltiplas aplicações clínicas, incluindo o diagnóstico e o estadiamento de neoplasias.

Vários critérios de análise visual e quantitativa com FDG PET-CT tem sido desenvolvidos para avaliar a resposta ao tratamento. A captação do FDG pode ser medida por método visual, semiquantitativo ou quantitativo. O SUV pode ser medido como SUV *maximum*, *mean* ou *peak* e pode ser normalizado pelo peso corporal total

ou pela massa magra.

A avaliação qualitativa do FDG se baseia na análise visual das imagens. A lesão alvo é comparada com a captação normal do FDG em tecidos de fundo (*background*) circunjacentes ou com a captação do pool sanguíneo mediastinal ou do fígado. É considerada anormal toda lesão que apresentar maior captação do que o tecido normal de referência. No cenário pós-tratamento, a resolução da captação do FDG na lesão alvo indica resposta completa e a persistência ou aparecimento de novos focos ávidos pelo FDG indicam falha no tratamento e/ou progressão.

O critério de Deauville (23) desenvolvido para avaliar a resposta ao tratamento em linfomas e usa uma escala de 5 pontos, comparando a captação do FDG na lesão alvo com o pool sanguíneo mediastinal e fígado (**tabela 1**). A acurácia da interpretação visual é muito dependente da experiência do observador e um amplo conhecimento sobre distribuição fisiológica normal, artefatos, biologia tumoral e alterações relacionada as terapias é crucial.

Tabela 1 - Deauville Criteria

Score	Definition	Clinical Importance
1	No uptake	Negative: possible to de-escalate treatment
2	Uptake less than or equal to that of mediastinal blood pool	Negative: possible to de-escalate treatment
3	Uptake more than that of mediastinal blood pool but less than or equal to that of liver	Negative if considering treatment escalation, positive if considering treatment de-escalation
4	Uptake moderately increased compared with that of liver	Positive: possible to escalate treatment
5	Uptake markedly increased compared with that of liver, or development of new lesions	Positive: possible to escalate treatment

Fonte: Gallamini et al.(23)

Na rotina clínica a quantificação absoluta do PET é complexa e inviável. Por isso, as abordagens semiquantitativas foram criadas e hoje são plenamente utilizadas (24).

Tabela 2 - Métodos de avaliação da captação de FDG PET-CT

Métodos	Vantagens e desvantagens
Qualitativo (visual)	Simple, necessária boa qualidade de imagem
Semiquantitativo (SUV)	Padronização necessária
Quantitativo (modelo cinético)	Análise complexa dos dados, modelo dinâmico, FOV limitado

As medidas do SUV pavimentam a base do critério de resposta semiquantitativa, entretanto, não existem limiares bem definidos para a discriminação de lesões benignas e malignas. Medidas volumétricas da captação do FDG, como volume tumoral metabólico e taxa total de glicólise da lesão têm mostrado resultados promissores na avaliação acurada dos tumores. As vantagens e desvantagens dos métodos de análise da captação do FDG na tabela 2.

Na interpretação dos estudos de PET o parâmetro da medida que avalia a intensidade de captação com maior aceitação na prática clínica é o SUV, mais comumente SUV máximo (SUVmax). O SUV nada mais é do que a quantificação da atividade (captação) de FDG em um único ponto (voxel) ou em um grupo de voxels, normalizados para a dose injetada de FDG após determinado tempo/peso corporal medida em grama/ml. A medida do SUV e outras técnicas de quantificação podem ser afetadas por muitos fatores técnicos, físicos e biológicos. Os principais erros técnicos estão relacionados a extravasamento do FDG durante a administração intravenosa, atividade radioativa residual na seringa, a calibração dos relógios entre os aparelhos de calibração e o *scanner*, diferentes *scanners*, efeito do volume parcial, variabilidade inter e intraobservador. Dentro os fatores físicos, podemos citar a inacurácia da colocação dos ROIs (2D-ROIs versus 3D-ROIs), parâmetros diferentes de aquisição, reconstrução e processamento das imagens, uso de meio de contraste para a tomografia e artefatos por materiais hiperdensos. Erros relacionados a processos fisiológicos, biológicos também ocorrem e frequentemente

estão associados a movimento respiratório, níveis de glicose sanguínea e alteração de peso corporal durante o tratamento. Estas variáveis foram consideradas muito heterogêneas entre os estudos analisados na revisão sistêmica por Sprinz e cols. (25). Portanto, o SUV deve ser utilizado com cuidado na avaliação da resposta terapêutica. Para isso, a varredura pré e durante o tratamento precisam ser realizadas no mesmo equipamento em condições idênticas.

Tecnicamente, a medida do SUV é determinada a partir de uma área de interesse (ROI) bidimensional ou volumétrica desenhada sobre a lesão alvo, sempre cuidando para não incluir inadvertidamente estruturas ávidas pelo FDG adjacentes.

Muitos autores tem publicado alternativas para reduzir a dependência da análise do SUV corrigindo esta medida pela radioatividade média no corpo utilizando o peso corporal do paciente (SUV_{bw}), a massa magra (SUL ou SUV_{lbm}) ou a área de superfície corporal (SUV_{bsa}) ou ainda pela glicose sérica(26).

Como o tecido adiposo contribui no peso do paciente mas tem uma baixa captação do FDG, nos pacientes obesos há um aumento relativo do SUV_{bw} (3). Portanto, a normalização do SUV pela massa magra pode diminuir este fator de confusão e ser uma melhor representação da atividade metabólica no corpo(19).

O SUV, independentemente do tipo de normalização, é representado como máximo (SUV_{max}) ou médio (SUV_{mean}). O SUV_{max} tem menor variabilidade intra e interobservador e menor dependência do tamanho da área de interesse (ROI). A maior desvantagem é a sua sensibilidade para ruído e movimento da imagem, principalmente em órgãos como fígado e pulmões, uma vez que a medida representa um único valor de voxel (27). Ao contrário, o SUV_{mean} , por ser obtido a partir de múltiplos voxels, sofre um menor efeito do ruído na imagem. Porém, é altamente dependente do tamanho do ROI.

O SUV_{peak} é um valor híbrido que mede o valor médio da captação do radiotraçador no ROI que representa o voxel da maior intensidade. Aqui, o tamanho, o formato e a localização do ROI tem um efeito substancial na medida do SUV_{peak} (28). Essa medida sofre menor interferência do ruído, mantendo a reprodutibilidade.

Existe uma extensa literatura publicada sobre o acompanhamento do tratamento em diferentes neoplasias com PET FDG. Com a disseminação da tecnologia PET e sua disponibilidade clínica, houve um grande interesse no PET para avaliação de resposta no manejo do paciente e em ensaios clínicos.

O emprego destas tecnologias no diagnóstico e estadiamento dos tumores muitas vezes evita cirurgias desnecessárias, ou ainda promove tratamento curativo em pacientes antes considerados com doença avançada.

Utilizando o tomógrafo híbrido PET-CT, dados robustos na literatura tem demonstrado melhora no estadiamento e no re estadiamento de pacientes com câncer (29) bem como importante impacto na alteração da conduta clínica ou cirúrgica em aproximadamente 40% dos pacientes(30, 31).

Percebendo a ausência de consenso e informações conflitantes em relação ao real impacto da glicemia na medida do SUV em diferentes órgãos (32-38) em 2018 realizamos uma revisão sistemática sobre o efeito dos níveis de glicemia sobre a captação do ^{18}F -FDG em órgãos normais, especialmente no fígado, pool sanguíneo mediastinal e no córtex cerebral (25). O impacto de outros fatores confundidores sobre esta variável também foram analisados.

Identificamos nos bancos de dados MEDLINE, EMBASE e COCHRANE todos os estudos relevantes usando as palavras-chaves “PET/CT” (positron emission tomography/ computed tomography), “standardized uptake value” (SUV), “glycemia,” e “normal” no período de 22 de abril 2017. A análise seguiu as recomendações PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses recommendations. Os principais parâmetros analisados foram as medidas de SUV máximo e médio. Foi calculada a magnitude de efeito (ES) e o coeficiente de determinação(R^2) sempre que possível com objetivo de mensurar a magnitude da associação entre glicemia e a captação de ^{18}F -FDG em diferentes órgãos.

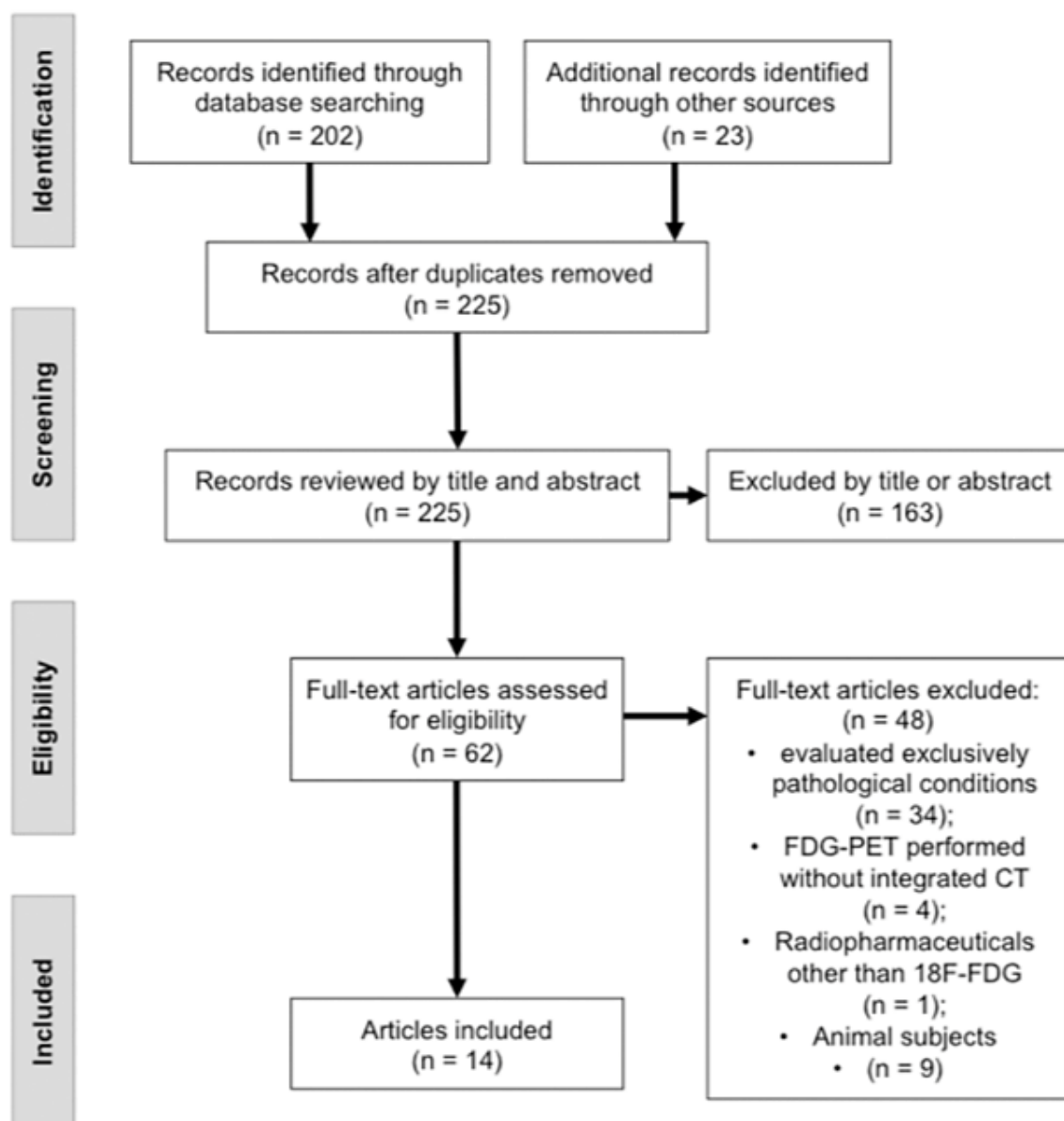


Figura 4. Diagrama de fluxo (PRISMA) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses .

A busca resultou em 225 trabalhos, dos quais 62 artigos textos foram avaliados e 14 preencheram os critérios de inclusão (**Figura4**).

As características dos estudos incluídos são mostradas na **tabela 3**. O tamanho da amostra foi muito heterogêneo com total de 2714 participantes (média, 193.8; faixa, 51-557). Todos os pacientes foram submetidos ao PET-CT por diferentes indicações oncológicas.

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Study	Study Design	Sample (n)	Fasting duration	FDG dose (range or mean \pm SD) (MBq)	Time of scanning (range)	Organs affected by glycemia (magnitude)	Not affected by glycemia	Factors affecting SUV (organ) ^a	Factors not affecting SUV
Büsing et al. 2013, Germany	R	DM (29) Insulin (22) Obese (28)	6h	248-393	77 min (45-124)	Brain ($R^2 = 0.19$; ES = 1.26) Muscle ($R^2 = 0.05$; ES = 0.83)	Liver, blood, tumor, spleen, lung, fat, heart	DM, Insulin (\uparrow MSK, \uparrow fat, \uparrow brain), BMI (\uparrow)	-
Lindholm et al. 2013, Sweden	R	High BG (62) vs. Normal BG (62)	N/A	4 MBq/kg	61 min (50-70)	Muscle ($R^2 = 0.05$; ES = 0.51)	Liver, blood, BM, spleen, lung	DM, insulin (\uparrow high BG group)	-
Webb et al. 2015, USA	R	BG < 100 (53) BG 100-160 (149) BG 160-201 (27)	N/A	296-444	50 min	Liver (ES = 0.59)	Muscle, BM, tumor, heart	N/A	N/A
Malladi et al. 2012, USA	R	Oncological patients (557)	4-6h	462.5 \pm 99.9	77.6 min (34-198)	Liver ($R^2 = 0.01$) Blood ($R^2 = 0.02$)	-	Age (\uparrow), Male gender (\downarrow), BMI (\uparrow), glycemia (\uparrow), incubation period (\downarrow)	FDG dose, IV contrast, ethnicity
Kuruva et al. 2013, India	P	Oncological patients (88)	6h	N/A	76 min (\pm 19.75)	-	Liver, blood	Incubation period (\downarrow liver), weight (liver)	Age, gender, glycemia, DM
Groheux et al. 2013, France	P	Oncological patients (61)	N/A	5 MBq/kg	70 min (51-111)	Liver ($R^2 = 0.088$)	Tumor	Age (\uparrow), weight (\uparrow)	Incubation period
Keramida et al. 2015, UK	R	BG < 72 (35) BG 72-108 (156) BG > 108 (35)	N/A	400 \pm 40	60 min	Liver (N/A) Brain ($R^2 = 0.58$)	-	N/A	N/A
de Groot et al. 2004, Netherlands	R	Non-DM oncological patients (175)	13.0 \pm 4.2 h	200-220	60 min	-	Heart, bowel, stomach	-	Age, fasting period, glycemia
Viglianti et al. 2017, USA	R	Oncological patients (229)	N/A	466 \pm 12.6	N/A	Brain (N/A) Liver (N/A) Blood (N/A)	Spleen	DM (\uparrow), BMI (\uparrow)	Incubation period
Kubota et al. 2011, Japan	R	BG < 125 (138)	6h	370	50-100 min	Liver ($R^2 = 0.062$)	-	Incubation period (\uparrow)	Age, gender
Mahmud et al. 2015, Malaysia	?	Oncological patients (51)	6h	327 \pm 35.63	84 min (30-282)	Liver ($R^2 = 0.025$)	-	BMI (\uparrow), incubation period (\uparrow), Age (\uparrow)	FDG dose
Claeys et al. 2010, Belgium	R	Pediatrics (28) Adults non-DM (66)	6h	3.7 MBq/kg	60 min	Brain (N/A)	-	N/A	N/A
Kaneta et al. 2006, Japan	?	Oncological patients (159)	10.3 \pm 4.7 h	185	60 min	Heart ($R^2 = 0.03$)	-	-	Age, fasting period
Israel et al. 2007, Israel	P	Oncological patients (504)	13 \pm 5h	370-555	96 min (55-188)	Heart (ES 0.65)	-	\downarrow : DM, bezafibrate, levothyroxine \uparrow : male gender, age (<30 y), fasting duration (<5h), heart failure, benzodiazepines	Insulin, BMI

BG = Blood glucose; BM = bone marrow; BMI = body mass index; DM = diabetes; MSK = Musculoskeletal; N/A = not available; P = prospective; R = retrospective; SD = standard deviation; ? = unclear; R^2 = coefficient of determination; ES = effect size; \uparrow = positive correlation; \downarrow = negative correlation

^a If not otherwise specified, all organs in the "positive correlation" are affected by the factor

Embora o nível de glicose sanguínea tenha sido referenciada em todas as publicações (média global, 107.62 \pm 16.29 mg/dl), a estratificação por faixa glicêmica para a comparação de subgrupos foi realizada em apenas em 4 estudos (33, 36, 37, 39-41). Kubota e cols., Claeys e cols., Kaneta e cols. e de Groot e cols. não incluíram pacientes diabéticos (34, 42-44). No estudo de Viglianti e cols., 99% dos pacientes incluídos eram homens (45).

A nossa revisão sistemática mostrou que o cérebro é o único órgão no qual a

hiperglicemia exerce um grande efeito sobre a medida do SUV. Embora o fígado e o pool sanguíneo mediastinal sejam significativamente impactados pela glicemia, esse efeito parece não ter significância clínica. Órgãos como pulmões, medula óssea, baço, colon, estômago bem como tecido adiposo e tumores não foram influenciados pelos níveis plasmáticos de glicose (**tabela 4**).

Outras variáveis que afetam a captação do FDG foram encontradas, tais como gênero, IMC, idade e diabetes e, portanto, devem ser levadas em consideração nos estudos futuros relacionados ao efeito dos níveis de glicemia sobre os SUVs de diferentes órgãos. É importante ressaltar que essas variáveis pouco ou não devem se alterar entre estudos sequenciais de PET-CT realizados no mesmo paciente. Por outro lado, os níveis de glicose plasmáticos em jejum podem variar significativamente entre exames do mesmo indivíduo, especialmente nos diabéticos (37, 46).

Tabela 4 - Análise por órgão da associação entre glicemia e SUVmax/mean.

	Büsing 2013	Lindholm 2013	Webb 2015	Malladi 2013	Kuruva 2012	Groheux 2013	Keramida 2015	Groot 2004	Viglianti 2017	Kubota 2011	Mahmud 2015	Claeys 2010	Kaneta 2006	Israel 2007
Brain	⊕						⊕		⊕			⊕		
Liver	-	-	⊕	⊕	-	⊕	⊕		⊕	⊕	⊕			
Blood pool	-	-		⊕	-				⊕					
Muscle	⊕	⊕	-											
Bone marrow		-	-											
Tumor	-		-			-								
Spleen	-	-							-					
Lung	-	-												
Fat	-													
Heart	-		-					-					⊕	⊕
Bowel								-						
Stomach								-						

⊕ = significant association, - = no association

Para definição de doença e avaliação da resposta ao tratamento a diretriz PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) recomenda a mensuração do SUL do fígado ao invés do SUVmax e o ajuste da glicose considerando a menor variação teste-reteste (19). Wahl e cols. (Wahl) postulam que a resposta metabólica deve ser avaliada somente quando o fígado está livre de doença e a diferença absoluta das medidas de SUVs entre o estudo inicial e o subsequente for < 0.3. A

outra opção seria selecionar o pool sanguíneo mediastinal como tecido de referência.

Ao contrário das diretrizes do PERCIST, a nossa revisão sugere que o pool sanguíneo mediastinal é um melhor tecido de referência do que o fígado, uma vez que depende menos da glicemia e de outras variáveis (45) e que outros tecidos, por exemplo pulmonar, poderiam ser considerados como *background* em futuros critérios de avaliação.

Atualmente, é recomendada a não realização dos estudos de PET-CT para investigar doenças cerebrais em indivíduos que apresentem níveis plasmáticos de glicose > 160mg/dl (47). Entretanto, uma revisão da literatura mostrou uma grande variação do SUV em córtex cerebral mesmo considerando uma menor faixa glicêmica < 130mg/dl (45). Foi demonstrado que dobrando a glicemia de 60 mg/dl para 120 mg/dl houve uma redução de aproximadamente 50% na captação do ¹⁸F-FDG no cérebro.

Não está claro se a normalização do SUV pela glicemia poderia melhorar a acurácia do estudo (41, 48). Há necessidade de mais estudos sobre melhores opções de normalização, principalmente no diagnóstico precoce de doenças neurodegenerativas em populações com elevados níveis de glicemia.

Apesar das recomendações vigentes de cancelamento ou reagendamento do PET-CT em indivíduos com glicemia >200 mg/dl (17, 49) a nossa revisão sistemática sugere que esta medida não é necessária pois embora exista uma associação entre a captação de ¹⁸F-FDG e o SUV do fígado, o impacto é muito pequeno para ser clinicamente relevante no diagnóstico dos tumores e no acompanhamento do tratamento.

3 JUSTIFICATIVA

Na rotina de interpretação das imagens com PET, a captação do ^{18}F -FDG em tecidos normais frequentemente é adotada como referência, especialmente na avaliação da resposta tumoral ao tratamento (17). Resumidamente, um exame positivo é definido quando se observa uma captação focal ou difusa mais intensa do que a captação de fundo em uma localização incompatível com atividade normal fisiológica, sem um valor definido de corte do SUV.

A interpretação do PET-CT é realizada por método qualitativo ou visual ou semiquantitativo. Pelo método qualitativo (visual), a distribuição e a intensidade da captação do ^{18}F -FDG na lesão potencialmente neoplásica é comparada com a captação em tecidos normais de referência (em geral *background* do pool sanguíneo mediastinal e fígado). No método semiquantitativo, utiliza-se o índice de captação denominado SUV (*Standardized Uptake Value*), definido como o quociente entre a captação do FDG na lesão e a captação média no resto do organismo (3, 17, 19). A forma mais utilizada de avaliação das imagens é a comparação qualitativa.

É crescente o interesse e o número de publicações científicas relacionadas a quantificação em estudos oncológicos de PET-CT com ^{18}F -FDG (17, 47, 49).

Embora outros parâmetros possam ser utilizados para aferir a captação do ^{18}F -FDG nos tecidos, o SUV_{máximo} é a métrica mais amplamente aceita devido a sua grande acurácia e simplicidade de aplicação clínica (17, 19, 32). Em condições ideais, o SUV de *background* tecidual não deveria variar em função da flutuação glicêmica no momento do estudo, sob pena de afetar o resultado da avaliação à resposta terapêutica.

Como já foi dito, muitos fatores podem interferir no resultado do exame bem como na medida do SUV, entre eles, o tipo de equipamento utilizado, a dose administrada de ^{18}F -FDG, o intervalo entre a injeção intravenosa do traçador e a aquisição das imagens, gênero e o índice de massa corporal (3, 24, 33, 50, 51).

É bem conhecida a variabilidade na captação fisiológica do ^{18}F -FDG em diferentes órgãos do corpo humano (39). Não existe um consenso claro do real impacto da glicemia sobre a captação do ^{18}F -FDG e as informações da literatura

mostram resultados controversos sobre os efeitos da glicose sanguínea nos SUVs em diferentes órgãos e tecidos (32-38).

Estudos recentes tem demonstrado que mesmo o aumento leve dos níveis de glicemia (<160 mg/dl) podem diminuir a captação do 18F-FDG no córtex cerebral, simulando o padrão encontrado em doenças neurodegenerativas como Alzheimer em indivíduos saudáveis (52) e diminuir a sensibilidade do PET na detecção de tecidos neoplásicos.

Considerando o potencial efeito da glicemia de jejum pré-scan sobre a captação do FDG e alta prevalência de hiperglicemia, vários protocolos de preparação tem sido preconizados na tentativa de definir o melhor nível de glicose sanguínea previamente a realização do exame.

A Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (SNMMI) recomenda o reagendamento do estudo nos indivíduos com glicose sérica entre 150-200 mg/dl(17). A associação Européia de Medicina Nuclear (EANM) (Boellaard R) recomenda que o estudo de PET-CT não seja realizado com níveis de glicemia maiores ou iguais a 200 mg/dL (47). A EANM preconiza inclusive para pesquisa clínica níveis mais baixos de glicemia para realização do estudo (126 e 150 mg/dl). Ambos protocolos sugerem a administração de insulina de ação rápida para o controle da glicemia quando necessário. Entretanto, esse protocolo além de consumir mais tempo e recursos pode ocasionar um *shunt* da atividade de *background* para músculos diminuindo a taxa tumor/*background* e consequentemente reduzindo a sensibilidade do teste (53-55). Outros estudos entretanto, não mostraram que a insulina para corrigir a hiperglicemia altera a captação do FDG nos tecidos (33, 56).

Devido a resultados conflitantes na literatura não existem consensos sobre a administração de insulina no preparo dos pacientes hiperglicêmicos.

Esta inconsistência entre diferentes consensos ocasionada pela falta de evidência científica robusta tem resultado na realização dos estudos de PET clínicos em faixas de glicemia muito diversas.

Beyer e *co/s.* (Beyer) publicaram uma pesquisa com 128 usuários de PET em diferentes centros médicos nas Américas, Europa, Ásia e Oriente Médio sobre o

valor de *cut-off* da glicose sérica pré-scan utilizado(57). Os valores de *cut-off* variaram de 150 a 250 mg/dl (8.3– 13.9 mmol/l) e 7% dos usuários não limitaram a realização do estudo em função da glicemia.

Uma proporção significativa de pacientes submetidos ao PET scan estão hiperglicêmicos no momento do estudo. As principais causas dos altos níveis de glicose plasmática são diabetes (58, 59), medicações como corticóides (60, 61), quimioterapia(62, 63) e ansiedade (64). Em um estudo de 13.063 pacientes submetidos ao PET, a glicemia de jejum pré-scan era maior do que 200 mg/dl em 1698 indivíduos (13%) (58).

O reagendamento do PET ou mesmo cancelamento pode ser extremamente problemático para os pacientes que necessitam do exame com urgência para iniciar o tratamento, para aqueles que viajam longas distâncias para realizar o estudo ou mesmo para muitos que não desejam o reagendamento bem como para a rotina clínica.

Portanto, julgamos importante mais conhecimento sobre a influência da glicemia na captação do FDG e sobre o impacto na quantificação do SUV, uma vez que vários critérios atuais de interpretação se baseiam na comparação da atividade metabólica da lesão neoplásica com tecidos normais utilizados como referência(19).

4 HIPÓTESE

A hipótese do estudo é que o SUV do córtex cerebral, fígado e pulmões pode ser diretamente afetado pela variação glicêmica, mesmo quando ajustado para variáveis como gênero, idade, IMC e dose do ^{18}F -FDG injetada.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Analisar a influência dos níveis de glicose sérica nas aferições do PET-CT com ^{18}F -FDG em tecidos normais de referência (cérebro, fígado e pulmões) controlando para fatores de confusão.

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar o impacto de outras variáveis como gênero, idade, dose de ^{18}F -FDG e índice de massa corporal (IMC) no SUV de órgãos selecionados.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 SUJEITOS

Estudo retrospectivo compreendendo 5623 pacientes encaminhados para avaliação oncológica por imagem no Hospital Mãe de Deus em Porto Alegre submetidos a PET-CT no período entre 03/2010 e 03/2013. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital Mãe de Deus.

Os registros médicos dos pacientes incluídos foram revisados e informações sobre idade, gênero, peso, diabetes, glicemia no momento da injeção do ^{18}F -FDG, dose injetada de ^{18}F -FDG, intervalo de tempo entre a administração do ^{18}F -FDG e o início da imagem subsequente foram coletados bem como sobre o uso de medicações (especialmente aquelas que podem interferir no metabolismo da glicose).

Foram excluídos da análise sujeitos com doença neoplásica extensa no órgão alvo ou que usaram recentemente medicação para o diabetes.

6.2 VARIÁVEIS INCLUÍDAS NO ESTUDO

- Idade;
 - Gênero;
 - Peso;
 - Altura;
 - Diabetes (sim ou não);
 - Glicemia em jejum no momento da injeção do ^{18}F -FDG;
 - Dose injetada de ^{18}F -FDG;
-

- Intervalo de tempo entre a administração do ^{18}F -FDG e o início da imagem subsequente.

6.3 VARIÁVEIS ANALISADAS NA IMAGEM DO PET-CT

- SUVmax fígado
- SUVmax cérebro
- SUVmax pulmões

6.4 PREPARAÇÃO PARA O PET-CT

Após jejum de 4 horas os indivíduos incluídos no estudo receberam uma dose de injeção intravenosa de 4.62MB/Kg (0.125mCi/kg) de ^{18}F -FDG, sendo a dose máxima de 555 MBq (15 mCi). As imagens foram realizadas 60-70 minutos após a administração de ^{18}F -FDG conforme recomendação de Wahl e cols. (19). Contraste oral foi utilizado com mistura de 7.5 ml de Omnipaque (Iohexol; Bayer Pharma AG, Bermin, Germany) e 500 ml de água antes do posicionamento na mesa de exame.

6.5 MEDIDAS DA GLICEMIA

Os níveis de glicose foram medidos por glicosímetro (Accu-Chek Performa, Accu-Chek Inform II test strips; Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) e registrados imediatamente antes da injeção intravenosa de ^{18}F -FDG.

Os pacientes foram estratificados em quatro grupos separados por diferentes níveis de glicose sérica:

- I) <110 mg/dL, n = 4740;
 - II) 110–159 mg/dL, n = 818;
-

- III) 160–179 mg/dL, n = 38;
- IV) 180–199 mg/dL, n = 27.

6.6 AQUISIÇÃO DE IMAGEM E RECONSTRUÇÃO

Todos os estudos foram realizados com aparelho GEMINI TF PET/CT system (Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA). GEMINI TF é um PET *scanner* tri-dimensional (3D) acoplado com um CT *scanner* de 16 *slices* Brilliance. O campo de visão axial do equipamento é de 180mm, e este é o tamanho aproximado do que chama-se “maca” ou “bed”. A aquisição das imagens de PET e CT são realizadas sequencialmente durante 1 minuto e 45 segundos por cada posição de maca. Todos os dados são adquiridos em modo lista e reconstruídos utilizando um algoritmo chamado RAMLA3D (Row Action Maximum Likelihood Algorithm) que minimiza o ruído nas imagens de PET. Os dados foram corrigidos em função das coincidências aleatórias dos eventos radioativos, tempo morto, espalhamento e atenuação utilizando a imagem tomográfica de baixa dose (Low Dose CT Scan) com os parâmetros de aquisição 120 kVp, 30 mAs. Após o posicionamento do paciente no equipamento de PET/CT, é realizada uma imagem de posicionamento chamada “scout” para a determinação da área a ser imageada. Todos os pacientes foram rastreados com os braços posicionados para cima do crânio até as coxas proximais. Após o término do CT, o PET foi adquirido na direção caudal-cranial. A duração do estudo variou de acordo com o tamanho corporal do paciente, em geral, compreendendo 10 posições de cama. Os pacientes foram instruídos a respirar livremente durante a imagem. Um fator de calibração do equipamento de PET foi aplicado automaticamente nas imagens reconstruídas para converter as unidades de calibração do equipamento em unidades de concentração de atividade. O fator de calibração do equipamento é determinado a cada quatro meses de acordo com a recomendação do fabricante, juntamente com um procedimento de validação dos fatores de calibração para garantir a confiabilidade dos valores de SUV.

6.7 ANÁLISE DA IMAGEM E PET-CT

Foram determinadas as medidas de SUV máximo ajustadas pelo peso corporal (SUVmax) utilizando a workstation do fabricante (PETview; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). Sempre selecionando as imagens fusionadas transaxiais do PET/CT foram desenhadas manualmente regiões de interesse (ROIs) no lobo direito do fígado (diâmetro, 3 cm), no lobo superior do pulmão direito (diâmetro, 3 cm) e em região parietal posterior do córtex cerebral (diâmetro, 1 cm). Na presença de anormalidades nas regiões de referência, as áreas de interesse (ROIs) eram posicionadas sempre no parênquima normal. Áreas focais de aumento na captação do FDG consideradas como sítios tumorais não foram incluídas nestes ROIs. Para esse propósito as imagens da tomografia computadorizada foram usadas como correlação anatômica. A aquisição de, pelo menos, uma região de interesse (ROI) livre de neoplasia em órgãos de referência foi possível em todos os pacientes.

6.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada no STATA Intercooled 13.1 (STATA Corporation, College Station, TX, USA). Os resultados expressos em distribuição de frequências e percentuais, médias, medianas, desvio-padrão e amplitude interquartile com valores mínimos e máximos. Para comparar as variáveis categóricas foi aplicado o teste do qui-quadrado (χ^2).

A análise estatística foi elaborada aceitando-se como significância $p \leq 0,05$

O uso de testes paramétricos foi justificado pela distribuição normal dos dados, os quais foram avaliados visualmente e com o teste de Kolmogorov-Smirnov.

Na comparação das variáveis contínuas foi usado o teste ANOVA e o teste Dunnett para comparação post-hoc avaliando as diferenças entre os três grupos com glicemia ≥ 110 mg/dL versus o grupo com glicemia < 110 mg/dL.

Modelo de análise de regressão linear foi usado para avaliar se os componentes demográficos e procedimentos de intervenção estavam associados com a captação do ^{18}F -FDG em órgãos normais como córtex cerebral, fígado e pulmão. Todos os modelos multivariados foram ajustados para gênero, IMC, atividade do ^{18}F -FDG injetado e nível de glicose plasmática em jejum. O *status* diabético não foi incluído no modelo devido a sua correlação com a variável independente glicemia.

Magnitude de efeito e interpretação da significância clínica

A magnitude de efeito foi calculada para cada grupo com glicemia ≥ 110 mg/dl dividindo a diferença entre as médias do SUVmax pelo grupo controle usando desvios-padrão em dados emparelhados. A variabilidade teste-reteste do SUVmax foi de ~10% (17, 37, 38, 49, 65). As diferenças do valor médio de SUVmax entre as faixas glicêmicas foram consideradas significativas apenas quando uma variação >10% foi observada.

7 RESULTADOS

A **tabela 5** mostra o diagnóstico clínico nos pacientes incluídos neste estudo. Linfomas e sarcomas foram as neoplasias mais comuns (32.79%), seguidas pelos tumores colorretal, pulmão e ginecológicos, os quais tiveram uma prevalência similar (14.19%, 14.00% e 13.89%, respectivamente).

Tabela 5 - Prevalência por tipo de neoplasia na população estudada

Neoplasia	n	(%)
Linfomas, LH e LNH/Sarcomas	1844	(32.79)
Câncer Colorretal	798	(14.19)
Câncer de Pulmão	787	(14.00)
Tumores Ginecológicos*	781	(13.89)
Melanoma	393	(6.99)
Tumores do TGI†	202	(3.59)
Tumores do TGU‡	197	(3.50)
Tu Cabeça/ Pescoço	169	(3.01)
Tumor do SNC	79	(1.40)
Sítio primário oculto	73	(1.30)
Outros§	300	(5.35)

Diagnóstico clínico dos pacientes submetidos a PET-CT (n=5623). CNS=sistema nervoso central; LH=linfoma de Hodgkin; LNH=linfoma não de Hodgkin; * neoplasia de mama, ovário, útero e endométrio. † Neoplasias de pâncreas, fígado, esôfago, estômago e vias biliares. ‡ Neoplasia de rim, bexiga, ureter, próstata e testículos. § Tumores neuroendócrinos, cardíaco, de tireóide e outros.

A **tabela 6** mostra a informação demográfica da população estudada de acordo com as faixas glicêmicas. A maioria dos pacientes não eram diabéticos e apresentavam nível plasmático normal de glicose no momento do exame. Nenhuma diferença de gênero foi encontrada entre as categorias glicêmicas. Entretanto, idade, diabetes, IMC e atividade da dose de ^{18}F -FDG injetada variaram significativamente.

Tabela 6 - Características demográficas e valores de SUVmax do PET-CT (n=5623).

Parameter	Total	Cut-off value for fasting plasma glucose (mg/dL)				P value
		<110	110–159	160–179	180–199	
Sample size (n)	5623	4740	818	38	27	
Demographic characteristics						
Sex						<0.161
Female	2822 (50.2)	2392 (42.5)	402 (7.1)	20 (0.4)	08 (0.1)	
Male	2801 (49.8)	2348 (41.8)	416 (7.4)	18 (0.3)	19 (0.3)	
Age (years)	56.6 ± 17.3	55.0 ± 17.7	65.4 ± 11.3	66.3 ± 11.0	61.7 ± 17.3	<0.001
Diabetes mellitus						<0.001
No	4858 (86.0)	4619 (82.3)	220 (3.9)	8 (0.1)	3 (0.1)	
Yes	764 (13.5)	112 (2.0)	598 (10.7)	30 (0.5)	24 (0.4)	
BMI (kg/m ²)	26.08 ± 4.96	25.70 ± 4.86	28.03 ± 4.93	29.37 ± 5.23	28.55 ± 6.57	<0.001
PET/CT measurements						
Activity injected (mCi)	9.51 ± 2.66	9.42 ± 2.65	9.97 ± 2.73	10.3 ± 1.87	10.1 ± 2.59	<0.001
Cortex SUVmax	10.7 ± 2.90	11.1 ± 2.76	8.53 ± 2.34	5.92 ± 1.86	4.60 ± 1.60	<0.001
Relative difference*		—	(-23.1%) [†]	(-46.7%) [†]	(-58.6%) [†]	
Effect size		—	1.0	2.2	2.9	
Liver SUVmax	2.55 ± 0.36	2.54 ± 0.36	2.64 ± 0.42	2.67 ± 0.42	2.49 ± 0.34	<0.001
Relative difference*		—	(+ 3.9%) [†]	(+ 5.1%) [†]	(-1.9%)	
Effect size		—	0.25	0.33	0.14	
Lung SUVmax	0.58 ± 0.15	0.58 ± 0.15	0.60 ± 0.14	0.61 ± 0.12	0.61 ± 0.18	<0.002
Relative difference*		—	(3.4%) [†]	(5.2%)	(5.2%)	
Effect size		—	0.14	0.22	0.18	

Dados representados em média ± desvio padrão ou n (%). IMC = índice massa corporal; PET/CT = positron emission tomography/ computed tomography; SUVmax = maximum standardized uptake value. * Calculado como a taxa entre a média do SUVmax em cada categoria dividida pela média do SUVmax no grupo com glicemia <110 mg/dL. [†]p < 0.05 na análise post-hoc, com glicemia <110 mg/dL servindo como grupo controle.

Todos os órgãos estudados mostraram diferenças estatisticamente significativas na média do SUVmax entre as diferentes faixas de glicemia (p<0.001; **Tabela 6**).

O córtex cerebral foi o órgão mais afetado pela glicemia, com efeito de padrão não-linear, como mostra a diferença relativa do SUVmax entre os grupos com níveis de glicose ≥110 mg/dL e aqueles com <110 mg/dL. A análise Post-hoc mostrou diferenças significativas no SUVmax do córtex cerebral em todas as categorias com diferentes faixas de glicemia (110–159 mg/dL, -23.1%; 160–179 mg/dL, -46.7%; 180–199 mg/dL, -58.6%), comparados com o grupo controle. Adicionalmente, a

magnitude de efeito nas diferenças entre as médias do SUVmax foi grande (>1) para todos os três grupos.

A análise Post-hoc mostrou diferenças significativas no SUVmax do fígado para dois grupos (110–159 e 160–179 mg/dL) e no SUVmax do pulmão no grupo com glicemia entre 110–159 mg/dL em comparação ao controle. Entretanto, as diferenças no valor médio de SUVmax ($<10\%$) e a magnitude de efeito (≤ 0.3 e ≤ 0.22 , respectivamente) foram muito pequenas para serem consideradas clinicamente significativas.

As **Figuras 5.1, 5.2 e 5.3** mostram o intervalo de confiança de 95% para o SUVmax estratificado por faixas de glicemia em todos os órgãos estudados.

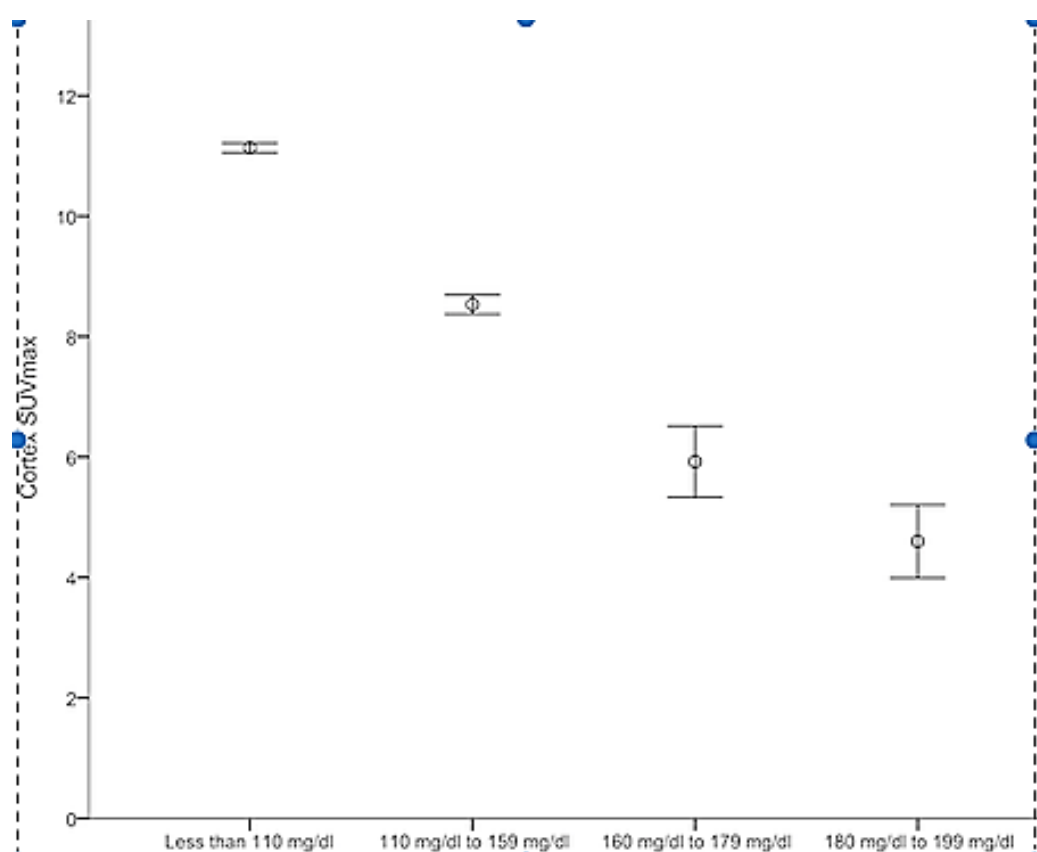


Figura 5.1 Córtex SUVmax

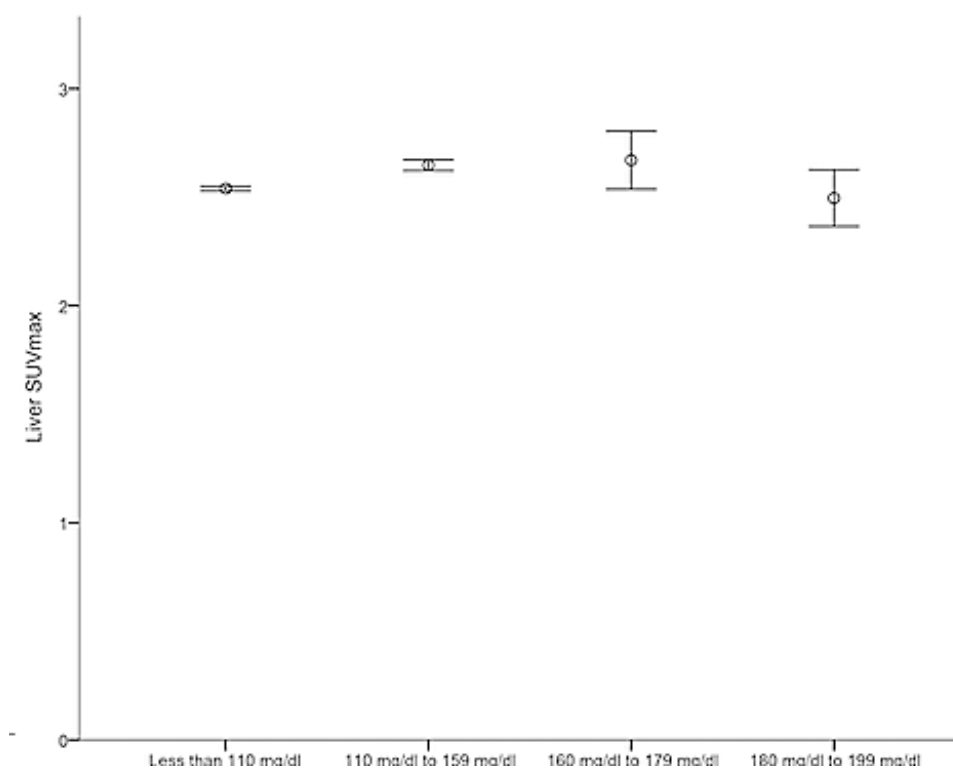


Figura 5.2. Fígado SUVmax

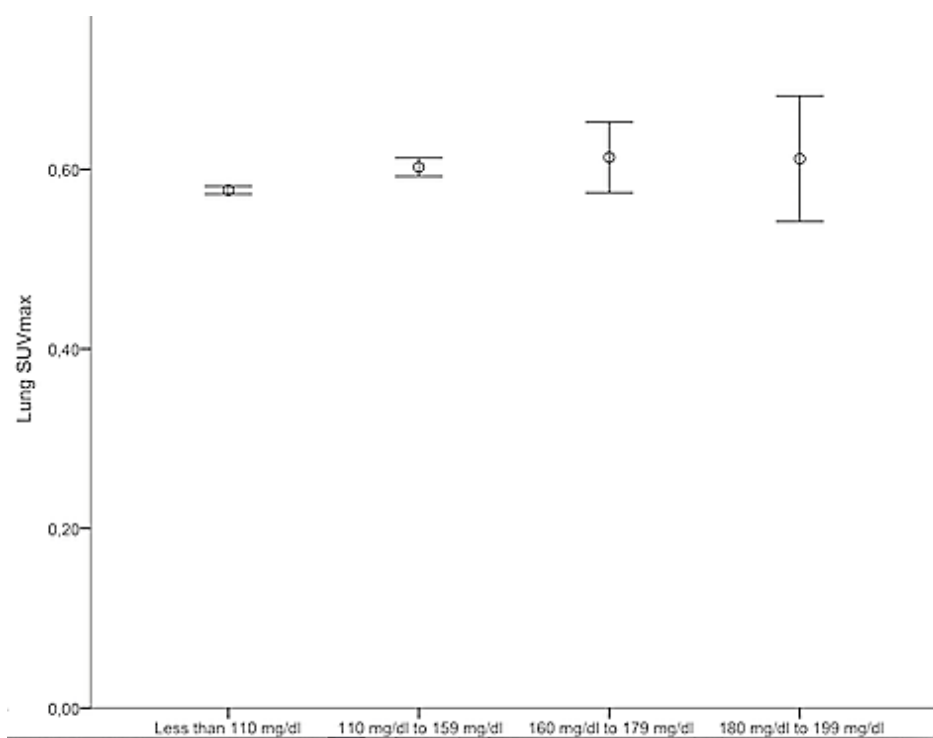


Figura 5.3. Pulmão SUVmax

SUVmax (95% de intervalo de confiança) estratificado por faixa glicêmica no córtex cerebral, fígado e pulmão. (5.1, 5.2, 5.3) SUVmax cortical na população de acordo com o nível de glicemia, mostrando diferença estatisticamente significativa entre todas as categorias. Entretanto, esta diferença não foi observada entre os SUVs do fígado (5.2) e pulmão (5.3) nas diferentes faixas de glicose plasmática.

Diferenças visuais no SUVmax entre as categorias de glicemia também são mostradas (**Figura 6**).

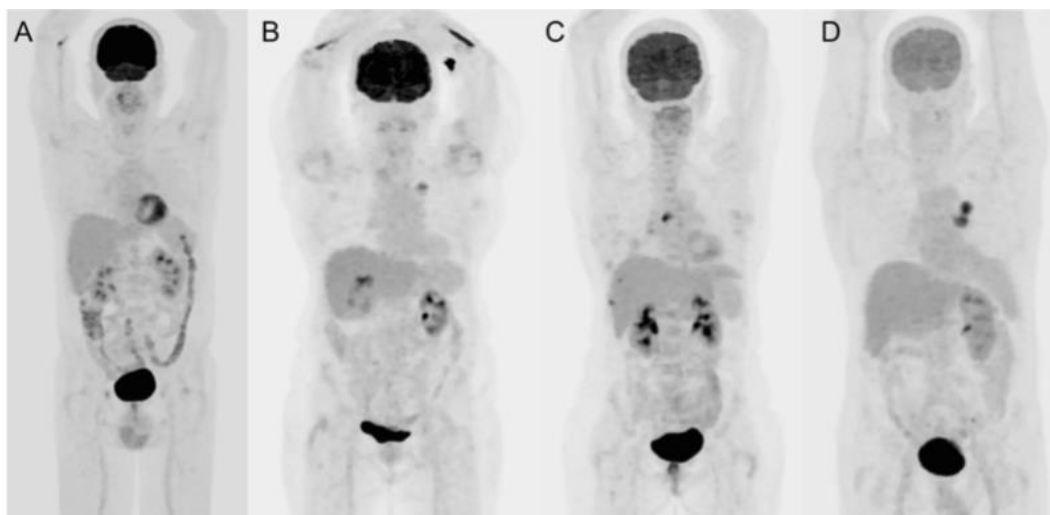


Figura 6. Imagens do PET em pacientes com diferentes níveis de glicemia: **(A)** <math><110\text{mg/dL}</math>; **(B)** 110–159 mg/dL; **(C)** 160–179 mg/dL e **(D)** 180–199 mg/dL. Comparação visual qualitativa mostra que a captação do ^{18}F -FDG no córtex cerebral foi marcadamente diminuída nos indivíduos com altos níveis de glicose sérica, enquanto que nenhuma diferença aparente foi demonstrada no fígado ou pulmão.

A análise multivariada com correção dos fatores confundidores foi ajustada para gênero, idade, IMC. A associação entre glicemia e SUVmax foi significativa apenas no córtex cerebral e no fígado, não havendo correlação no pulmão (**Tabela 7**). Além da glicemia, o IMC mostrou efeito significativo sobre o SUVmax em todos os órgãos.

Tabela 7 - Resultados da análise de regressão multivariada ajustada para outros fatores que afetam o SUV.

Parameter	Cortex		Liver		Lung	
	CE (95% CI)	P	CE (95% CI)	P	CE (95% CI)	P
Male	-0.108 (-0.245, -0.029)	0.105	0.002 (-0.020, 0.017)	0.814	0.000 (-0.007, 0.007)	0.990
BMI (kg/m ²)	0.143 (0.127, 0.159)	<0.001	0.026 (0.024, 0.028)	<0.001	0.014 (0.013, 0.015)	<0.001
Activity injected (mCi)	0.002 (-0.027, 0.031)	0.908	0.003 (-0.007, 0.001)	0.155	-0.001 (-0.002, 0.001)	0.536
Glycemia (mg/dL)		<0.001		0.019		0.178
110–159	-2.924 (-3.122, -2.727)		0.049 (0.023, 0.075)		-0.007 (-0.017, 0.004)	
160–179	-5.706 (-6.551, -4.860)		0.046 (-0.064, 0.157)		-0.015 (-0.059, 0.029)	
180–199	-6.961 (-7.949, -5.973)		-0.118 (-0.247, 0.011)		-0.006 (-0.058, 0.047)	

IMC=índice de massa corporal; CE= coeficiente estimado; IC= intervalo de confiança; SUV= Standardized uptake value. Todos os modelos multivariados foram ajustados para sexo, IMC, atividade injetada e níveis plasmáticos de glicose em jejum.

8 DISCUSSÃO

Em concordância com a literatura encontramos que tanto o SUV do córtex cerebral como do fígado foram afetados pela glicemia, mesmo após o ajuste para fatores de confusão como gênero, idade, IMC e a dose injetada de ^{18}F -FDG. A magnitude de efeito da glicemia sobre o SUVmax do córtex cerebral foi grande (>1.0), mas no fígado o efeito sobre a captação do ^{18}F -FDG foi muito pequeno e não mostrou significância clínica. Por outro lado, no nosso modelo, o SUVmax do pulmão não foi afetado nas diferentes faixas de glicose plasmática.

O poder estatístico deste estudo é conferido pelo grande tamanho da amostra e pela análise de regressão multivariada dos dados ajustando para variáveis confundidoras, o que raramente foi considerado em estudos prévios.

Vários autores demonstraram um impacto significativo da glicemia sobre a captação do ^{18}F -FDG em córtex cerebral. Indivíduos com altos níveis de glicose sérica apresentaram valores progressivamente menores de SUV (33, 41, 42, 45).

Nas nossas séries foram encontradas características de relação não linear significativa entre a glicemia e a atividade do ^{18}F -FDG no córtex cerebral, com diferenças maiores do que 58.6% no valor médio do SUVmax nas faixas glicêmicas mais altas comparadas com as faixas mais baixas, de acordo com a literatura (45) e confirmada pela metaanálise de Eskian que demonstrou correlação inversa significativa entre a glicemia pré-scan e o SUVmax ($p < 0.001$, $r = -0.42$, $r^2 = 0.18$) e o SUVmean ($p < 0.001$, $r = -0.58$, $r^2 = 0.34$); em que todos os grupos hiperglicêmicos mostraram SUVmax e SUVmean menores em comparação aos grupos euglicêmicos. Nossos resultados podem ser explicados pela competição do FDG e da glicose endógena pelas GLUTs nas membranas da barreira hemato-encefálica. Além disso, as principais proteínas transportadoras de glicose da barreira hemato-encefálica e dos neurônios são a GLUT-1 e GLUT-3, não insulino-sensíveis(66, 67).

Também, muitos estudos analisando o efeito da glicose sanguínea sobre a captação do ^{18}F -FDG no fígado foram publicados com resultados discordantes.

Alguns autores tem relatado uma correlação positiva fraca entre a captação do ^{18}F -FDG no fígado e a glicemia (34, 36, 37, 39, 45) enquanto outros tantos não têm demonstrado associação significativa entre essas variáveis (24, 33, 35).

No nosso estudo, o SUVmax do fígado se correlacionou significativamente com a glicemia, mesmo após o ajuste para variáveis confundidoras. O que se observou, no entanto, é que a magnitude do efeito da glicemia neste órgão foi muito pequena para ter significância clínica (tamanho do efeito <0.33 ; diferença relativa $<5.1\%$).

A possível explicação é que o fígado funciona como órgão responsável pela regulação da glicemia através da gliconeogênese e glicogenólise. Durante a hiperglicemia, o fígado é o maior sítio de utilização de glicose levando em conta a captação de aproximadamente 50% da glicose ingerida (68-70). Nos hepatócitos, a glicose é fosforilada pela hexoquinase em glicose-6-fosfato e então convertida em glicogênio e estocada. Mesmo quando a reserva hepática de glicogênio está completa, o excesso de glicose no sangue é convertido em gordura pela via hepática de lipogênese *de novo*. (68, 71). As principais proteínas transportadoras de glicose no fígado GLUT-2 permitem o fluxo bidirecional da glicose para fora e para dentro das células através do gradiente de difusão não sendo um transportador saturável (72). Da mesma forma, o fígado pela sua intensa vascularização armazena grande pool sanguíneo, sendo conhecido o efeito da hiperglicemia crônica sobre o aumento da densidade das GLUTs na membrana das hemácias. Neste contexto, a competição entre a glicose sanguínea e o FDG não é um fator determinante no fígado.

Conforme postulado pelo critério de interpretação PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST), o SUL do fígado (SUVpeak corrigido pela massa corporal magra) deve ser utilizado como referência para detecção de atividade tumoral e avaliação de resposta ao tratamento. Quando o fígado está comprometido e então indisponível para ser selecionado como tecido de *background*, o critério PERCIST recomenda o uso da atividade do pool sanguíneo na aorta descendente como método alternativo (19). Entretanto, múltiplas áreas de interesse (ROIs) devem ser delineadas na aorta torácica, o que pode ser tecnicamente bastante trabalhoso. Além disso, em doenças vasculares como aterosclerose e em regiões endêmicas de

doença granulomatosa com linfonodos mediastinais comprometidos, a grande atividade metabólica nestes tecidos relacionadas a processo inflamatório pode interferir nas medidas do SUV pela proximidade com o tecido alvo(73-75). Embora o SUV de outros tecidos normais como músculo esquelético, coração, pulmão e cérebro tenham sido estudados (33, 39, 74), poucos autores propuseram outros órgãos além do fígado e do mediastino como tecido de *background* para o cálculo da taxa tumor-*background*, como método adjunto para monitorar a confiabilidade dos SUVs.

Na nossa análise, o pulmão foi o único órgão no qual a correlação entre o SUV com glicemia não foi significativa, mesmo após o ajuste para possíveis fatores confundidores como gênero, IMC e diabetes. Este achado pode ser útil, sugerindo que o pulmão poderia ser selecionado alternativamente como tecido normal de *background* estável. Com diferente finalidade, Thida e cols. descreveram captação pulmonar aumentada do ^{18}F -FDG associada a maior mortalidade em pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Para calcular a taxa pulmão/background (TBR = $\text{SUV}_{\text{max}}/\text{SUV}_{\text{min}}$) (76). Foi medido o SUV_{max} no tecido pulmonar com maior captação do ^{18}F -FDG e no tecido pulmonar normal (*background*). Paquet e cols., relataram que a captação do ^{18}F -FDG nos pulmões foi significativamente diferente em estudos realizados no mesmo indivíduo com intervalo de 2.5 a 16 meses, enquanto a atividade metabólica no fígado permaneceu estável (74). No entanto, esta série retrospectiva incluiu um tamanho de amostra pequeno (n=70) e outros estudos prospectivos com amostras maiores devem ser necessários para testar a estabilidade destas aferições ao longo do tempo e demonstrar se o SUV de referência poderia servir na avaliação da resposta ao tratamento.

Algumas das limitações do nosso estudo foram a variabilidade teste-reteste para análise da estabilidade do SUV em cada órgão no tempo que não foi avaliada e, além disso, foi adotada a medida do SUV corrigido pelo peso corporal e não pela massa magra (SUL).

9 CONCLUSÃO

Nos indivíduos hiperglicêmicos mesmo após jejum de 4 horas, o córtex cerebral foi o único órgão analisado que demonstrou uma relação de significância estatística com a glicemia após o ajuste para variáveis confundidoras em comparação com os pacientes euglicêmicos. Nossos resultados mostram que a influência da glicemia sobre a captação do FDG no córtex cerebral, deve ser levada em consideração na realização e interpretação dos resultados do PET, especialmente em estudos com finalidade diagnóstica neurológica.

Apesar do fígado ser estatisticamente influenciado pela glicemia, o impacto desta associação é clinicamente desprezível.

A glicemia não demonstrou ter qualquer efeito na captação do FDG no pulmão, sendo uma alternativa como tecido de referência estável (*background*).

10 REFERÊNCIAS

1. Dinan MA, Curtis LH, Hammill BG, Patz EF, Abernethy AP, Shea AM, et al. Changes in the use and costs of diagnostic imaging among Medicare beneficiaries with cancer, 1999-2006. *Jama*. 2010;303(16):1625-31.
 2. Einstein A. Does the inertia of a body depend upon its energy-content. *Ann Phys*. 1905;18:639-41.
 3. Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology*. 1993;189(3):847-50.
 4. Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, Scher HI, Siegel BA, Cheng EY, et al. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(8):2785-808.
 5. Macheda ML, Rogers S, Best JD. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *Journal of cellular physiology*. 2005;202(3):654-62.
 6. Brown RS, Wahl RL. Overexpression of glut-1 glucose transporter in human breast cancer an immunohistochemical study. *Cancer*. 1993;72(10):2979-85.
 7. Medina RA, Owen GI. Glucose transporters: expression, regulation and cancer. *Biological research*. 2002;35(1):9-26.
 8. Ishiki M, Klip A. Minireview: recent developments in the regulation of glucose transporter-4 traffic: new signals, locations, and partners. *Endocrinology*. 2005;146(12):5071-8.
 9. Gould GW, Holman GD. The glucose transporter family: structure, function and tissue-specific expression. *Biochemical Journal*. 1993;295(2):329-41.
 10. Lang TF, Hasegawa BH, Liew SC, Brown JK, Blankespoor SC, Reilly SM, et al. Description of a prototype emission transmission computed tomography imaging system. *Journal of Nuclear Medicine*. 1992;33(10):1881-7.
 11. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *Journal of nuclear medicine*. 2000;41(8):1369-79.
 12. Charron M, Beyer T, Bohnen NN, Kinahan PE, Dachille M, Jerin J, et al. Image analysis in patients with cancer studied with a combined PET and CT scanner. *Clinical nuclear medicine*. 2000;25(11):905-10.
 13. Townsend D, Beyer T, Kinahan P, Charron M, Dachille M, Meltzer C, et al. Recent studies with a combined PET-CT scanner: a synergistic approach to patient management. In: Tamaki N., Tsukamoto E. (Eds). *Positron Emission Tomography in the Millenium*. 2000. p. 229-44.
-

14. Kluetz PG, Meltzer CC, Villemagne VL, Kinahan PE, Chander S, Martinelli MA, et al. Combined PET/CT imaging in oncology: impact on patient management. *Clinical Positron Imaging*. 2000;3(6):223-30.
 15. Meltzer CC, Martinelli MA, Beyer T, Kinahan PE, Charron M, McCook B, et al. Whole-body FDG PET imaging in the abdomen: value of combined PET-CT. *J Nucl Med*. 2001;42: 35P.
 16. Meltzer CC, Snyderman CH, Fukui MB, Bascom DA, Chander S, Johnson JT, et al. Combined FDG PET-CT imaging in head and neck cancer: impact on patient management. *J Nucl Med*. 2001; 42: 36P. .
 17. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *Journal of nuclear Medicine*. 2006;47(5):885-95.
 18. Weber WA. Assessing tumor response to therapy. *Journal of nuclear medicine*. 2009;50(Suppl 1):1S-10S.
 19. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *Journal of nuclear medicine*. 2009;50(Suppl 1):122S-50S.
 20. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(3):205-16.
 21. Miller A, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *cancer*. 1981;47(1):207-14.
 22. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228-47.
 23. Gallamini A, Fiore F, Sorasio R, Meignan M. Interim positron emission tomography scan in Hodgkin lymphoma: definitions, interpretation rules, and clinical validation. *Leukemia & lymphoma*. 2009;50(11):1761-4.
 24. Lindholm H, Brolin F, Jonsson C, Jacobsson H. The relation between the blood glucose level and the FDG uptake of tissues at normal PET examinations. *EJNMMI research*. 2013;3(1):1-5.
 25. Sprinz C, Altmayer S, Zanon M, Watte G, Irion K, Marchiori E, et al. Effects of blood glucose level on 18F-FDG uptake for PET/CT in normal organs: a systematic review. *PloS one*. 2018;13(2):e0193140.
 26. Gámez-Cenzano C, Pino-Sorroche F. Standardization and quantification in FDG-PET/CT imaging for staging and restaging of malignant disease. *PET clinics*. 2014;9(2):117-27.
-

27. Sugawara Y, Zasadny KR, Neuhoff AW, Wahl RL. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. *Radiology*. 1999;213(2):521-5.
 28. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2004;45(9):1519-27.
 29. Czernin J, Allen-Auerbach M, Schelbert HR. Improvements in cancer staging with PET/CT: literature-based evidence as of September 2006. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48(1 suppl):78S-88S.
 30. Becker J, Schwarzenböck SM, Krause BJ. FDG PET Hybrid Imaging. *Molecular Imaging in Oncology*: Springer; 2020. p. 625-67.
 31. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *Journal of nuclear medicine*. 2001;42(5 suppl):1S-93S.
 32. Kinahan PE, Fletcher JW, editors. *Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy*. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*; 2010: Elsevier.
 33. Büsing KA, Schönberg SO, Brade J, Wasser K. Impact of blood glucose, diabetes, insulin, and obesity on standardized uptake values in tumors and healthy organs on 18F-FDG PET/CT. *Nuclear medicine and biology*. 2013;40(2):206-13.
 34. Kubota K, Watanabe H, Murata Y, Yukihiro M, Ito K, Morooka M, et al. Effects of blood glucose level on FDG uptake by liver: a FDG-PET/CT study. *Nuclear medicine and biology*. 2011;38(3):347-51.
 35. Mahmud MH, Nordin AJ, Saad FFA, Azman AZF. Impacts of biological and procedural factors on semiquantification uptake value of liver in fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2015;5(5):700-7.
 36. Malladi A, Viner M, Jackson T, Mercier G, Subramaniam RM. PET/CT mediastinal and liver FDG uptake: effects of biological and procedural factors. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2013;57(2):169-75.
 37. Groheux D, Delord M, Rubello D, Colletti PM, Nguyen M-L, Hindié E. Variation of liver SUV on 18FDG-PET/CT studies in women with breast cancer. *Clinical nuclear medicine*. 2013;38(6):422-5.
 38. Huang S-C. Anatomy of SUV. *Nuclear medicine and biology*. 2000;27(7):643-6.
 39. Webb RL, Landau E, Klein D, DiPoce J, Volkin D, Belman J, et al. Effects of varying serum glucose levels on 18F-FDG biodistribution. *Nuclear medicine communications*. 2015;36(7):717-21.
-

40. Kuruva M, Mittal BR, Abrar ML, Kashyap R, Bhattacharya A. Multivariate analysis of various factors affecting background liver and mediastinal standardized uptake values. *Indian journal of nuclear medicine: IJNM: the official journal of the Society of Nuclear Medicine, India.* 2012;27(1):20.
 41. Keramida G, Dizdarevic S, Bush J, Peters AM. Quantification of tumour 18 F-FDG uptake: Normalise to blood glucose or scale to liver uptake? *European radiology.* 2015;25(9):2701-8.
 42. Claeys J, Mertens K, D'Asseler Y, Goethals I. Normoglycemic plasma glucose levels affect F-18 FDG uptake in the brain. *Annals of nuclear medicine.* 2010;24(6):501-5.
 43. Kaneta T, Hakamatsuka T, Takanami K, Yamada T, Takase K, Sato A, et al. Evaluation of the relationship between physiological FDG uptake in the heart and age, blood glucose level, fasting period, and hospitalization. *Annals of nuclear medicine.* 2006;20(3):203-8.
 44. de Groot M, Meeuwis AP, Kok PJ, Corstens FH, Oyen WJ. Influence of blood glucose level, age and fasting period on non-pathological FDG uptake in heart and gut. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2005;32(1):98-101.
 45. Viglianti BL, Wong KK, Wimer SM, Parameswaran A, Nan B, Ky C, et al. Effect of hyperglycemia on brain and liver 18F-FDG standardized uptake value (FDG SUV) measured by quantitative positron emission tomography (PET) imaging. *Biomedicine & pharmacotherapy.* 2017;88:1038-45.
 46. Gikas A, Sotiropoulos A, Pastromas V, Papazafiropoulou A, Apostolou O, Pappas S. Seasonal variation in fasting glucose and HbA1c in patients with type 2 diabetes. *primary care diabetes.* 2009;3(2):111-4.
 47. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Någren K, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18 F] FDG, version 2. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2009;36(12):2103-10.
 48. Nozawa A, Rivandi AH, Kanematsu M, Hoshi H, Piccioni D, Kesari S, et al. Glucose-corrected standardized uptake value in the differentiation of high-grade glioma versus post-treatment changes. *Nuclear medicine communications.* 2015;36(6):573-81.
 49. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2015;42(2):328-54.
 50. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *American Journal of Roentgenology.* 2010;195(2):310-20.
-

51. Geworski L, Knoop BO, de Wit M, Ivančević V, Bares R, Munz DL. Multicenter comparison of calibration and cross calibration of PET scanners. *Journal of Nuclear Medicine*. 2002;43(5):635-9.
 52. Kawasaki K, Ishii K, Saito Y, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K. Influence of mild hyperglycemia on cerebral FDG distribution patterns calculated by statistical parametric mapping. *Annals of nuclear medicine*. 2008;22(3):191-200.
 53. Bertoldo A, Pencek RR, Azuma K, Price JC, Kelley C, Cobelli C, et al. Interactions between delivery, transport, and phosphorylation of glucose in governing uptake into human skeletal muscle. *Diabetes*. 2006;55(11):3028-37.
 54. Zhao S, Kuge Y, Tsukamoto E, Mochizuki T, Kato T, Hikosaka K, et al. Effects of insulin and glucose loading on FDG uptake in experimental malignant tumours and inflammatory lesions. *European journal of nuclear medicine*. 2001;28(6):730-5.
 55. James DE. Targeting of the insulin-regulatable glucose transporter (GLUT-4). *Biochemical Society Transactions*. 1994;22(3):668-70.
 56. Turcotte E, Leblanc M, Carpentier A, Bénard F. Optimization of whole-body positron emission tomography imaging by using delayed 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose injection following IV insulin in diabetic patients. *Molecular imaging and biology*. 2006;8(6):348-54.
 57. Beyer T, Czernin J, Freudenberg LS. Variations in clinical PET/CT operations: results of an international survey of active PET/CT users. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011;52(2):303-10.
 58. Niccoli-Asabella A, Luele FI, Merenda N, Pisani AR, Notaristefano A, Rubini G. 18F-FDG PET/CT: diabetes and hyperglycaemia. *Nuclear Medicine Review*. 2013;16(2):57-61.
 59. Cho N, Shaw J, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;138:271-81.
 60. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes care*. 2004;27(2):553-91.
 61. Bonaventura A, Montecucco F. Steroid-induced hyperglycemia: an underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;139:203-20.
 62. Beyan C, Kaptan K, Cetin T, Nevruz O. Severe hyperglycemia as a complication of big ICE chemotherapy in a patient with acute myeloblastic leukemia. *Haematologia*. 2002;32(4):505-8.
-

63. Walker E. Hyperglycemia. A complication of chemotherapy in children. . *Cancer Nurs.* 1988;11(1):18–22.
 64. Carrasco-Sánchez F, Carretero-Gómez J, Gómez-Huelgas R, Garcia-Ordoñez M, Pardo-Ortega M, de Escalante-Yanguela B, et al. Stress-induced hyperglycemia on complications in non-critically elderly hospitalized patients. *Revista clinica espanola.* 2018;218(5):223-31.
 65. Minn H, Zasadny KR, Quint LE, Wahl RL. Lung cancer: reproducibility of quantitative measurements for evaluating 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake at PET. *Radiology.* 1995;196(1):167-73.
 66. Pardridge WM, Boado RJ, Farrell CR. Brain-type glucose transporter (GLUT-1) is selectively localized to the blood-brain barrier. Studies with quantitative western blotting and in situ hybridization. *Journal of Biological Chemistry.* 1990;265(29):18035-40.
 67. Vannucci SJ, Maher F, Simpson IA. Glucose transporter proteins in brain: delivery of glucose to neurons and glia. *Glia.* 1997;21(1):2-21.
 68. Adeva-Andany MM, González-Lucán M, Donapetry-García C, Fernández-Fernández C, Ameneiros-Rodríguez E. Glycogen metabolism in humans. *BBA clinical.* 2016;5:85-100.
 69. Ferrannini E, Bjorkman O, Reichard GA, Pilo A, Olsson M, Wahren J, et al. The disposal of an oral glucose load in healthy subjects: a quantitative study. *Diabetes.* 1985;34(6):580-8.
 70. Woerle HJ, Meyer C, Dostou JM, Gosmanov NR, Islam N, Popa E, et al. Pathways for glucose disposal after meal ingestion in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2003;284(4):E716-E25.
 71. McDevitt RM, Bott SJ, Harding M, Coward WA, Bluck LJ, Prentice AM. De novo lipogenesis during controlled overfeeding with sucrose or glucose in lean and obese women. *The American journal of clinical nutrition.* 2001;74(6):737-46.
 72. Karim S, Adams DH, Lalor PF. Hepatic expression and cellular distribution of the glucose transporter family. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2012;18(46):6771-81.
 73. Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Wahl RL. Fluorodeoxyglucose uptake in the aortic wall at PET/CT: possible finding for active atherosclerosis. *Radiology.* 2003;229(3):831-7.
 74. Paquet N, Albert A, Foidart J, Hustinx R. Within-patient variability of 18F-FDG: standardized uptake values in normal tissues. *Journal of Nuclear Medicine.* 2004;45(5):784-8.
-

75. Deppen S, Putnam Jr JB, Andrade G, Speroff T, Nesbitt JC, Lambright ES, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in a region of endemic granulomatous disease. *The Annals of thoracic surgery*. 2011;92(2):428-33.
 76. Win T, Screatton NJ, Porter JC, Ganeshan B, Maher TM, Fraioli F, et al. Pulmonary 18 F-FDG uptake helps refine current risk stratification in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45(5):806-15.
-

ANEXO

ANEXO A – APROVAÇÃO CEP

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA GLICEMIA NAS AFERIÇÕES DO PET-CT COM 18F-FLUORO-DEOXI-GLICOSE (18F-FDG) EM ÓRGÃOS NORMAIS. ANÁLISE DE 5623 PACIENTES

Pesquisador: Bruno Hochhegger

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17973019.8.0000.5336

Instituição Proponente: UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.573.421

Apresentação do Projeto:

O propósito deste estudo, realizado como requisito prévio para a obtenção do título de Doutor em Clínica Médica na PUCRS, será avaliar a influência da glicemia na captação do 18F-FDG em órgãos normais de interesse. Também serão investigadas outras possíveis variáveis como índice de massa corporal (IMC), diabetes, idade e sexo na relação entre a glicemia e o SUV de órgãos específicos. Estudo retrospectivo abrangendo toda a população de pacientes do Instituto do Cérebro da PUCRS de forma consecutiva que realizaram estudo de PET-CT por indicação oncológica.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Analisar a influência dos níveis de glicose sérica nas aferições do PET-CT com 18F-FDG em tecidos normais de interesse (cérebro, fígado e pulmões).

Objetivo Secundário: Avaliar o impacto de outras variáveis como sexo, idade, dose de 18F-FDG e IMC no SUV de órgãos específicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Riscos mínimos, pois trata-se de um estudo retrospectivo, com garantias de confidencialidade e privacidade às informações coletadas.

O benefício desta pesquisa é de caráter global e relacionado ao conhecimento gerado pelos resultados da pesquisa.

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 3.573.421

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos estão de acordo. Carta de anuência do diretor e carta de responsabilidade do pesquisador também apresentadas junto à carta de resposta.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012, Resolução nº 510 de 2016 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA GLICEMIA NAS AFERIÇÕES DO PET-CT COM 18F-FLUORO-DEOXI-GLICOSE (18F-FDG) EM ÓRGÃOS NORMAIS. ANÁLISE DE 5623 PACIENTES proposto por Bruno Hochhegger com número de CAAE 17973019.8.0000.5336.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1382663.pdf	08/09/2019 13:58:58		Aceito
Outros	cartaRespostaPendencias.doc	08/09/2019 13:58:31	Bruno Hochhegger	Aceito
Outros	Cartaresposta0509.pdf	08/09/2019 13:58:00	Bruno Hochhegger	Aceito
Outros	CartaAnuencia.pdf	08/09/2019 13:57:31	Bruno Hochhegger	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CartaResponsabilidade.pdf	08/09/2019 13:52:09	Bruno Hochhegger	Aceito
Parecer Anterior	10DocumentoUnificadoClarice.pdf	05/07/2019 08:12:18	Bruno Hochhegger	Aceito
Parecer Anterior	9CartaAprovacaoComissaoCientificaClarice.pdf	05/07/2019 08:12:06	Bruno Hochhegger	Aceito
Outros	8LinkLattes.pdf	05/07/2019 08:11:54	Bruno Hochhegger	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	7TCUD.pdf	05/07/2019 08:11:35	Bruno Hochhegger	Aceito

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 3.573.421

Ausência	7TCUD.pdf	05/07/2019 08:11:35	Bruno Hochegger	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	6aautorizacaodiretorhsl.pdf	05/07/2019 08:11:25	Bruno Hochegger	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	6ChefeservicoInsCer.pdf	05/07/2019 08:11:16	Bruno Hochegger	Aceito
Outros	5checklistdocumentosobrigatorios.pdf	05/07/2019 08:11:00	Bruno Hochegger	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	4Projeto.pdf	05/07/2019 08:10:45	Bruno Hochegger	Aceito
Orçamento	3orcamento.pdf	05/07/2019 08:10:36	Bruno Hochegger	Aceito
Outros	2ApresentacaoCEP.pdf	05/07/2019 08:10:27	Bruno Hochegger	Aceito
Outros	1Checklistitens.pdf	05/07/2019 08:10:09	Bruno Hochegger	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoClarice.pdf	05/07/2019 08:04:57	Bruno Hochegger	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 13 de Setembro de 2019

Assinado por:
Paulo Vinicius Sporleder de Souza
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

APÊNDICES

APÊNDICE A – ARTIGO 1 (PUBLICAÇÕES BASEADAS NO PRESENTE TRABALHO)

B.PLoS One. 2018 Feb 27;13(2):e0193140. doi: 10.1371/journal.pone.0193140.eCollection 2018.PMID: 29486008

Effects of blood glucose level on 18F-FDG uptake for PET/CT in normal organs: A systematic review. Sprinz C, Altmayer S, Zanon M, Watte G, Irion K, Marchiori E, Hochhegger



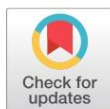
RESEARCH ARTICLE

Effects of blood glucose level on 18F-FDG uptake for PET/CT in normal organs: A systematic review

Clarice Sprinz¹, Stephan Altmayer^{2,3*}, Matheus Zanon^{2,3}, Guilherme Watte², Klaus Irion⁴, Edson Marchiori⁵, Bruno Hochhegger^{2,3}

1 Department of Nuclear Medicine, Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, **2** Department of Radiology, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, **3** Department of Diagnostic Methods, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, **4** Department of Radiology, Manchester Royal Infirmary, Central Manchester University Hospitals, Manchester, United Kingdom, **5** Department of Radiology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

* stephanaltmayer@gmail.com



Abstract

Purpose

To perform a systematic review of the effect of blood glucose levels on 2-Deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose (18F-FDG) uptake in normal organs.

Methods

We searched the MEDLINE, EMBASE and Cochrane databases through 22 April 2017 to identify all relevant studies using the keywords “PET/CT” (positron emission tomography/computed tomography), “standardized uptake value” (SUV), “glycemia,” and “normal.” Analysis followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses recommendations. Maximum and mean SUVs and glycemia were the main parameters analyzed. To objectively measure the magnitude of the association between glycemia and 18F-FDG uptake in different organs, we calculated the effect size (ES) and the coefficient of determination (R^2) whenever possible.

Results

The literature search yielded 225 results, and 14 articles met the inclusion criteria; studies included a total of 2714 (range, 51–557) participants. The brain SUV was related significantly and inversely to glycemia (ES = 1.26; R^2 0.16–0.58). Although the liver and mediastinal blood pool were significantly affected by glycemia, the magnitudes of these associations were small (ES = 0.24–0.59, R^2 = 0.01–0.08) and negligible (R^2 = 0.02), respectively. Lung, bone marrow, tumor, spleen, fat, bowel, and stomach 18F-FDG uptakes were not influenced by glycemia. Individual factors other than glycemia can also affect 18F-FDG uptake in different organs, and body mass index appears to be the most important of these factors.

OPEN ACCESS

Citation: Sprinz C, Altmayer S, Zanon M, Watte G, Irion K, Marchiori E, et al. (2018) Effects of blood glucose level on 18F-FDG uptake for PET/CT in normal organs: A systematic review. PLoS ONE 13(2): e0193140. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193140>

Editor: Kewei Chen, Banner Alzheimer’s Institute, UNITED STATES

Received: November 2, 2017

Accepted: February 5, 2018

Published: February 27, 2018

Copyright: © 2018 Sprinz et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Conclusion

The impact of glycemia on SUVs in most organs is either negligible or too small to be clinically significant. The brain SUV was the only value largely affected by glycemia.

Introduction

Radiolabelled 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (18F-FDG) is a widely used radiopharmaceutical for the evaluation of tumor metabolism by positron emission tomography/computed tomography (PET/CT). In clinical practice, images are analyzed qualitatively by visual comparison of the metabolism in lesions and in normal tissues, or semiquantitatively using standardized uptake values (SUVs) [1]. 18F-FDG uptake in normal tissues is frequently adopted as an internal standard for tracer uptake, used as a reference when assessing tumor treatment response with PET [2].

Many studies have suggested that the plasma glucose level has a major influence on SUVs, but no clear consensus on the real impact of glycemia on 18F-FDG uptake has been reached. According to the European [3] and the American [2] guidelines, blood glucose should be measured prior to PET examinations, and tumor and brain imaging should be rescheduled when values exceed 200 mg/dl and 160 mg/dl, respectively [4]. Ideally, the 18F-FDG uptake of commonly used background tissues, such as the liver and mediastinal blood pool, should show no variation due to glycemic fluctuations to minimize variability in the assessment of treatment response [5]. However, the rescheduling of examinations can be inconvenient both for patients and for nuclear medicine practices. Moreover, recent studies have demonstrated that even mild hyperglycemia (<160 mg/dl) may decrease cortical 18F-FDG uptake, simulating the pattern seen in neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's, in healthy subjects [6].

The aim of this study was to systematically review the effect of blood glucose level on 18F-FDG uptake in normal organs, especially the liver, mediastinal blood pool, and brain. The impacts of factors other than glycemia were also analyzed.

Materials and methods

Study design

This study was conducted following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA) guidelines as shown in [S1 File](#) [7]. Diagnostic tests, cohort, and cross-sectional studies were included and no language or age of study restrictions were set.

The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Science Direct, Web of Science, and PubMed/MEDLINE electronic databases were comprehensively searched with the following keywords: (1) "PET-CT" OR "PET/CT" AND (2) "standardized uptake value" AND (3) "glycemia" OR "blood glucose" AND (4) "normal" OR "health". The search criteria are represented in the [S2 File](#). All databases were searched through 22 April, 2017. The search strategy developed for MEDLINE was adapted for other databases. In addition, reference lists of selected articles were hand screened for potential relevant studies that could have been missed during the electronic database search. Field experts were also consulted during the research process. Duplicate references were removed.

Other exclusion criteria were: studies that used 18F-FDG PET/CT to evaluate exclusively pathological conditions; studies in which 18F-FDG-PET was performed without integrated CT (not PET/CT) and studies with others radiopharmaceuticals (not 18F-FDG).

Study selection

Eligibility of the selected articles was determined in two phases. In phase 1, three authors (MZ, CP and SA) independently screened titles and abstracts identified in all electronic databases. The authors selected articles that appeared to meet the inclusion criteria based on their title and abstracts. In phase 2, the same authors (MZ, CP and SA) read the full text of all selected articles, filtering them according to the inclusion and exclusion criteria. Disagreements between authors were solved by consensus and, when a consensus was not reached, a fourth author (BH) made a final decision.

Data extraction

Two of the authors (MZ and SA) collected all key information in each article such as authors, year of publication, country, samples, median ages, study design, SUV, glycemia, time between 18F-FDG administration and scanning, reference standard, methods, results, and main conclusions. A third author (CP) crosschecked all the collected data. If required, disagreements were solved by consensus and a fourth author (BH) made a final decision.

Study quality assessment

Three reviewers (MZ, CP and SA) evaluated the study quality of all selected articles using a checklist for general observational studies adapted and used by the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)[8,9]. This assessment tool include a 11-item questionnaire to explore the quality of patient recruitment, outcome measurement, blinding of the observers and follow-up of patients. Due to the cross-sectional nature of the studies herein included, the last question on patient follow-up was not applicable. Each item of the checklist was scored with “yes,” “no,” “unclear,” or “not applicable”. Disagreements between reviewers were solved by consensus and the opinion of a fourth reviewer (BH) if necessary. Finally, study quality was not an exclusion criterion.

Summary measure

Maximum and mean standard uptake value (SUV_{max}/SUV_{mean}), and glycemia were the main parameters analyzed. Other factors affecting SUV were also reviewed to report potential confounding variables that could affect the relation of glycemia on 18F-FDG uptake.

Synthesis of results and risk of bias

A meta-analysis was planned if the data from the included studies were considered relatively homogeneous. The effect of glycemia on SUV was evaluated by two statistics according to the data provided by each study: the coefficient of determination (R^2) and the effect size (ES). Effect size was calculated as the difference between the mean $SUV_{max/mean}$ of the control group (normoglycemic group) versus the mean $SUV_{max/mean}$ of the hyperglycemic group divided by the pooled standard deviation. Herein, ES was defined as very small (<0.2), small (0.2–0.5), medium (0.5–0.8), large (0.8–1.2) and very large (1.2–2) [10]. If more than two hyperglycemic groups were reported in the study, we averaged the effect size of these groups. Risk of bias across studies would be only appraised if a meta-analysis were possible. There is no validated tool yet indicated to assess risk of bias among cross-sectional studies [9].

Results

Study characteristics

The literature search yielded 225 results, from which 62 full-text articles were evaluated and 14 met the inclusion criteria (Fig 1). Among the 225 results, 163 articles were excluded by title or abstract and 62 met the eligibility criteria for evaluation. The most common reason for exclusion among the analyzed papers was the evaluation of exclusively pathological conditions

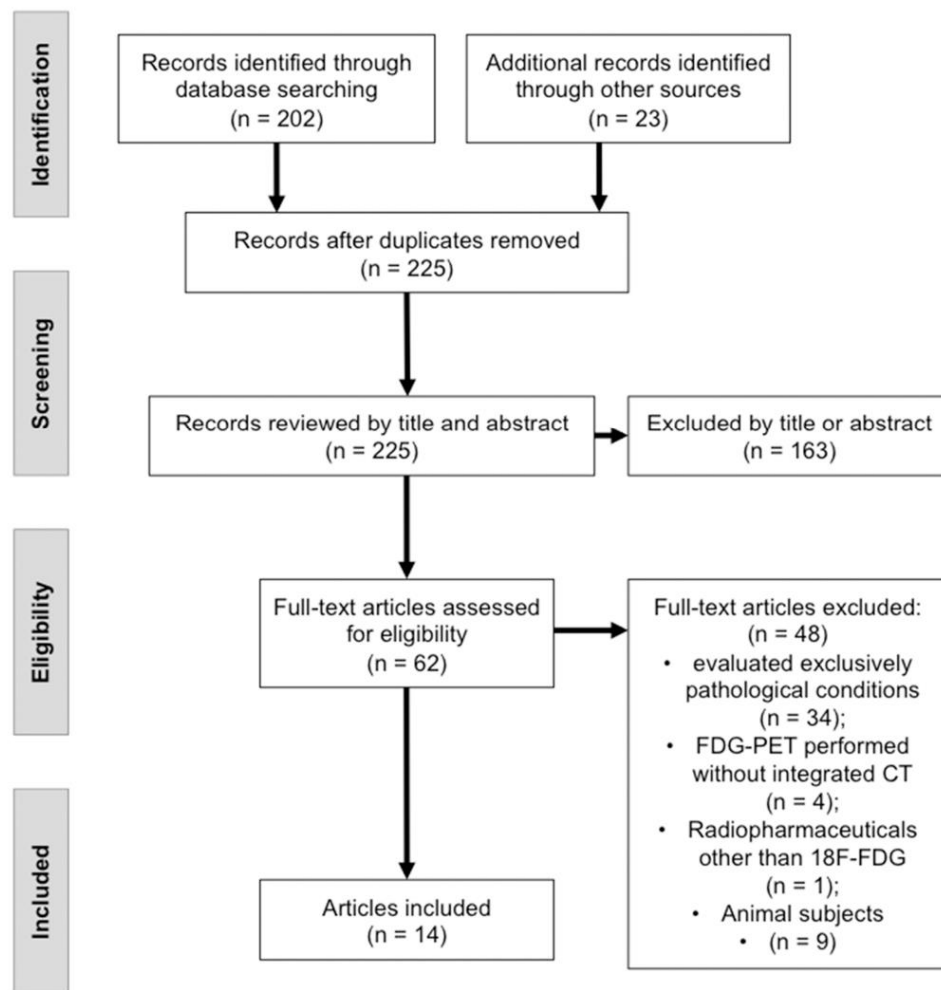


Fig 1. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193140.g001>

(n = 34 articles), animal studies (n = 9), FDG-PET performed without integrates CT scan (n = 4) and the use of radiopharmaceuticals other than FDG (n = 1). The literature search strategy is described in Fig 1.

The characteristics of the studies included are shown in Table 1. Nine evaluated the effect of different blood glucose levels on SUV measurements in multiple normal tissues [11–19], two exclusively in the liver [20,21], one exclusively in the brain [22] and two exclusively in the heart [23,24]. Nine studies were retrospective. Sample sizes were very heterogeneous, with a total of 2714 participants (mean, 193.8; range, 51–557). Most patients were referred for PET/CT due to various oncological indications.

Although the mean blood glucose level was reported in all studies (overall mean, 107.62 ± 16.29 mg/dl), stratification according to glycemic range for subgroup comparison was performed in only four studies [11–13,17]. Kubota et al. [20], Claeys et al. [22], Kaneta et al. [23], and de Groot et al. [18] did not include diabetic patients. In addition, 99% of patients included in the study conducted by Viglianti et al. were male [19].

Study quality

The quality of the selected studies is shown in the table in S1 Table. We recorded a designation of “not applicable” (NA) when the response to the item was negative (e.g., no patient was excluded from the initial sample, no missing data were reported) or the item was not part of the study design (e.g., follow-up to gather further information). Meta-analysis was not performed, as the study samples were diverse (e.g., adult patients vs. pediatric patients), sampling stratification was different among studies (e.g., some used a glycemic range <100 mg/dl, whereas others used a cutoff of 150 mg/dl) and there was not a one single statistical summary measurement (e.g. effect size) to quantify the impact of hyperglycemia on SUVs.

Imaging parameters

Imaging parameters reported varied considerably across articles. In six of them, subjects fasted for approximately 6 hours prior to 18F-FDG administration and PET/CT imaging. In three, fasting duration was >10 hours. However, for the remaining papers fasting duration could not be retrieved but can be presumed to follow existing guidelines.

Mean 18F-FDG dosages also ranged widely (185–466 MBq), and in some cases, unit conversion (millicurie to megabecquerel) had to be performed for comparison between studies. 18F-FDG dosage was reported as injected dose per body weight (MBq/kg) in three articles, and correlation could not be achieved in two of them, as mean body weight was not indicated [12,22]. Kuruva, et al. [15] did not specify mean 18F-FDG dose. Mean incubation time between 18F-FDG administration and PET/CT imaging was 69.34 min, but ranges were considerably wide in some studies (i.e., 30–282 min; [21] 34–198 min; [14] 55–188 min [24]).

The PET/CT scanners used were also different among studies. Seven used Siemens's PET/CT scanners (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany): Biograph 64 TruePoint TrueV [11,12,17,21], Biograph Sensation 16 [20], Biograph T6 [19], Biograph [23] and ECAT-ART [18]. Three reports used General Electric's PET/CT scanners (GE Healthcare, Waukesha, WI USA): Discovery LS [24], Discovery ST [13] and Discovery STE [14]. Two papers adopted a Gemini XL PET/CT scanner (Philips Medical Systems, Netherlands) [16,20]. One of the studies did not specify which scanner was used [15].

Synthesis of results

Most studies in this review evaluated the effect of blood glucose level on 18F-FDG uptake in one of two ways. Some researchers sought significant differences in mean $SUV_{max/mean}$

Table 1. Study characteristics.

Study	Study Design	Sample (n)	Fasting duration	FDG dose (range or mean \pm SD) (MBq)	Time of scanning (range)	Organs affected by glycemia (magnitude)	Not affected by glycemia	Factors affecting SUV (organ) ^a	Factors not affecting SUV
Büsing et al. 2013, Germany	R	DM (29) Insulin (22) Obese (28)	6h	248–393	77 min (45–124)	Brain ($R^2 = 0.19$; ES = 1.26) Muscle ($R^2 = 0.05$; ES = 0.83)	Liver, blood, tumor, spleen, lung, fat, heart	DM, Insulin (\uparrow MSK, \uparrow fat, \downarrow brain), BMI (\uparrow)	-
Lindholm et al. 2013, Sweden	R	High BG (62) vs. Normal BG (62)	N/A	4 MBq/kg	61 min (50–70)	Muscle ($R^2 = 0.05$; ES = 0.51)	Liver, blood, BM, spleen, lung	DM, insulin (\uparrow high BG group)	-
Webb et al. 2015, USA	R	BG <100 (53) BG 100–160 (149) BG 160–201 (27)	N/A	296–444	50 min	Liver (ES = 0.59)	Muscle, BM, tumor, heart	N/A	N/A
Malladi et al. 2012, USA	R	Oncological patients (557)	4–6h	462.5 \pm 99.9	77.6 min (34–198)	Liver ($R^2 = 0.01$) Blood ($R^2 = 0.02$)	-	Age (\uparrow), Male gender (\downarrow), BMI (\uparrow), glycemia (\uparrow), incubation period (\downarrow)	FDG dose, IV contrast, ethnicity
Kuruva et al. 2012, India	P	Oncological patients (88)	6h	N/A	76 min (\pm 19.75)	-	Liver, blood	Incubation period (\downarrow liver), weight (liver)	Age, gender, glycemia, DM
Groheux et al. 2013, France	P	Oncological patients (61)	N/A	5 MBq/kg	70 min (51–111)	Liver ($R^2 = 0.088$)	Tumor	Age (\uparrow), weight (\uparrow)	Incubation period
Keramida et al. 2015, UK	R	BG <72 (35) BG 72–108 (156) BG >108 (35)	N/A	400 \pm 40	60 min	Liver (N/A) Brain ($R^2 = 0.58$)	-	N/A	N/A
de Groot et al. 2004, Netherlands	R	Non-DM oncological patients (175)	13.0 \pm 4.2 h	200–220	60 min	-	Heart, bowel, stomach	-	Age, fasting period, glycemia
Viglianti et al. 2017, USA	R	Oncological patients (229)	N/A	466 \pm 12.6	N/A	Brain (N/A) Liver (N/A) Blood (N/A)	Spleen	DM (\uparrow), BMI (\uparrow)	Incubation period
Kubota et al. 2011, Japan	R	BG <125 (138)	6h	370	50–100 min	Liver ($R^2 = 0.062$)	-	Incubation period (\uparrow)	Age, gender
Mahmud et al. 2015, Malaysia	?	Oncological patients (51)	6h	327 \pm 35.63	84 min (30–282)	Liver ($R^2 = 0.025$)	-	BMI (\uparrow), incubation period (\uparrow), Age (\uparrow)	FDG dose
Claeys et al. 2010, Belgium	R	Pediatrics (28) Adults non-DM (66)	6h	3.7 MBq/kg	60 min	Brain (N/A)	-	N/A	N/A
Kaneta et al. 2006, Japan	?	Oncological patients (159)	10.3 \pm 4.7 h	185	60 min	Heart ($R^2 = 0.03$)	-	-	Age, fasting period
Israel et al. 2007, Israel	P	Oncological patients (504)	13 \pm 5 h	370–555	96 min (55–188)	Heart (ES 0.65)	-	\downarrow : DM, bezafibrate, levothyroxine \uparrow : male gender, age (<30 y), fasting duration (<5h), heart failure, benzodiazepines	Insulin, BMI

BG = Blood glucose; BM = bone marrow; BMI = body mass index; DM = diabetes; MSK = Musculoskeletal; N/A = not available; P = prospective; R = retrospective; SD = standard deviation; ? = unclear; R^2 = coefficient of determination; ES = effect size; \uparrow = positive correlation; \downarrow = negative correlation

^a If not otherwise specified, all organs in the "positive correlation" are affected by the factor

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193140.t001>

Table 2. Organ-specific analysis of the association between glycemia and SUV_{max/mean}.

	Büsing 2013	Lindholm 2013	Webb 2015	Malladi 2013	Kuruva 2012	Groheux 2013	Keramida 2015	Groot 2004	Viglianti 2017	Kubota 2011	Mahmud 2015	Claeys 2010	Kaneta 2006	Israel 2007
Brain	⊕						⊕		⊕			⊕		
Liver	-	-	⊕	⊕	-	⊕	⊕		⊕	⊕	⊕			
Blood pool	-	-		⊕	-				⊕					
Muscle	⊕	⊕	-											
Bone marrow		-	-											
Tumor	-		-			-								
Spleen	-	-							-					
Lung	-	-												
Fat	-													
Heart	-		-					-					⊕	⊕
Bowel								-						
Stomach								-						

⊕ = significant association, - = no association

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193140.t002>

between groups stratified by two or more glycemic ranges (eg, <150mg/dL vs. ≥150mg/dL). In this case, to objectively measure the magnitude of the association, we calculated the effect size (ES) of elevated blood glucose level in the hyperglycemic group compared with the lower glycemic range. Other researchers calculated Pearson's coefficients (r) between glycemia and 18F-FDG uptake. In this case, we calculated the R^2 values to measure the association of the variables. Results of organ-specific analysis of the association between glycemia and SUV_{max/mean} are shown in Table 2. The magnitude of this association and other factors affecting 18F-FDG uptake are shown in Table 1.

Effect of glycemia on the brain

Four authors reported a significant impact of glycemia on 18F-FDG uptake in the brains of patients with high blood glucose compared with those in lower glycemic ranges [11,17,19,22]. Subjects with higher glucose levels presented progressively lower SUV_{max/mean}. The magnitude of the effect was very large and the variation in 18F-FDG uptake was well explained by the glycemic level (ES = 1.26; R^2 = 0.16–0.58). Of note, the association between the blood glucose levels and SUV remained significant after controlling for potentially confounding factors, such as body mass index (BMI), injection to imaging time, and diabetes mellitus (DM) [19]. Therefore, the literature supports the dependence of brain SUVs on plasma blood glucose.

Effect of glycemia on the liver

Most studies demonstrated a significant positive association between liver uptake and glycemia [13,14,16,17,19–21]. Few of these studies, however, reported specific measurements representing the impact of hyperglycemia on hepatic 18F-FDG uptake (ES = 0.59; R^2 = 0.01–0.08). Büsing [11] and Lindholm [12] showed non-significant trends (ES = 0.42 and ES = 0.24, respectively) toward a weak positive association between glycemia and the liver SUV. Viglianti et al [19] performed a multivariate analysis to explore this relation. The authors graphically reported a significant association between the plasma blood glucose level and liver SUV after adjustment for other variables; however, a quantitative measurement was not reported, only the graphical representation. In the graph, the impact of this relation appears to be very small. Malladi et al [14] reported similar findings based on multivariate analysis. In summary,

18F-FDG uptake in the liver is affected by the glycemic levels, but the magnitude of this effect is small.

Effect of glycemia on the mediastinal blood pool

Only two of five studies showed a significant influence of glycemia on the blood-pool SUV, as determined by multivariate analyses [11,12,14,15,19]. However, the impact of glycemia was demonstrated to be very small in both studies ($R^2 = 0.02$) [14,19]. Kuruva et al. [15] found no significant association between the variables also in a multivariate analysis. Thus, the effect of glycemia on the mediastinum appears to be negligible.

Effect of glycemia on other tissues

Two authors reported a small to moderate positive effects of hyperglycemia on the muscles ($ES = 0.51-0.83$; $R^2 = 0.05$) [10,11]. Webb et al. [13] found a small non-significant trend ($ES = 0.23$, $p = 0.055$) toward association between these variables. Hyperglycemia does not appear to directly affect myocardial 18F-FDG uptake. [11,13,24] Israel et al. [24] found a moderate effect of glycemia ≥ 150 mg/dl on the myocardial SUV ($ES = 0.65$); however, this effect disappeared when other variables (e.g., DM, age, sex) were considered in the multivariate analysis. Lung [11,12], bone marrow [12,13], tumor [11,13,16], spleen [11,12,19], fat [11], bowel [18], and stomach [18], 18F-FDG uptake were not influenced by blood glucose levels.

Influence of other factors on 18F-FDG uptake

Many factors other than blood glucose were shown to influence 18F-FDG uptake. However, different studies have yielded conflicting results regarding the impacts of these variables (Table 1). Notably, that the effect of each factor appears to be organ specific. For instance, diabetic patients were shown to have significantly higher muscle and fat SUVs, but lower brain SUVs when compared to non-diabetics, while the liver and mediastinum were minimally affected [11,19].

Most studies involving multivariate analyses with adjustment showed that BMI, age, and diabetes status appeared to affect 18F-FDG uptake [14–16,19,21]. Four of five studies that investigated the relation of BMI to SUV showed that BMI has an important impact on 18F-FDG uptake [11,14,19,21]. The heart was the only organ in which the BMI was not associated with the SUV in a multivariate analysis [24]. The impact of the incubation period remains unclear, as some studies have reported a positive significant relationship, whereas others pointed in the opposite direction (Table 1). In contrast, the 18F-FDG dose did not appear to influence uptake [14,21].

Discussion

This literature review indicated that the brain is the only organ in which hyperglycemia has a large effect on the SUV. Although the liver and mediastinal blood pool are significantly impacted by glycemia, these effects appear to be too small to be of clinical relevance. The lung, bone marrow, tumor, spleen, fat, bowel, and stomach were not found to be influenced by the plasma glucose levels. Other factors, such as BMI, age and diabetes status, were also shown to affect 18F-FDG uptake; thus, they should be taken into account in future studies of the effects of blood glucose levels on the SUVs of different organs.

Whereas many variables other than glycemia, such as sex, BMI, and age, play important roles in the 18F-FDG uptake, they are not likely to vary between PET/CT studies in individual subjects. On the other hand, the fasting plasma glucose levels may vary significantly between

examinations, especially in diabetic patients [16,25]. In light of this variation, many authors have reported alternatives to reduce weight and glycemia dependence in SUV analysis, such as corrections for lean body mass (SUL) and body surface area (SUV_{bsa}) [1,26–28]. Moreover, the PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) recommend the use of liver SUL over SUV_{max} and glucose correction as a reference for the definition of disease and assessment of therapy response, as it has less test-retest variance [5]. Wahl et al. [5] emphasized that the metabolic response should be evaluated only when the liver is free of disease and the absolute difference in SUVs obtained initial and subsequent studies is <0.3. Otherwise, the mediastinal blood pool should be used as the reference tissue.

Contrary to the PERCIST guidelines, our review suggests that the blood pool is a more optimal reference tissue than the liver, as it is much less dependent than the liver on glycemia and other variables [19]. However, other tissues, such as the lung, must be considered as background organs in future guidelines, as such tissues have been shown to be unaffected by glycemia and their measurement is less difficult than that for the mediastinal blood pool, which involves the drawing of ROIs at multiple levels of the aorta. Additionally, despite current recommendations to reschedule imaging studies for patients with glycemia >200 mg/dl [2,3], our review suggests that such rescheduling is not necessary. Although an association between 18F-FDG uptake and the liver SUV exists, its impact is too small to be clinically relevant for tumor diagnosis or treatment follow-up.

The current recommendation for brain PET/CT is to limit 18F-FDG administration in patients with plasma blood glucose levels <160 mg/dl [4]. However, our review revealed greater variation in brain SUV in the glycemic range of <130 mg/dl. For instance, doubling of glycemia from 60 mg/dl to 120 mg/dl results in a reduction in 18F-FDG uptake of almost 50% [19]. Taking this finding into consideration, recent studies demonstrated that brain imaging in healthy volunteers with hyperglycemia could reveal patterns that are similar to the findings for neurodegenerative diseases [6]. Moreover, the brain SUV appears to be correlated with glycemia even after normalization to blood glucose [17], although one author found that glucose corrections improved the accuracy of high-grade gliomas diagnosis [29]. Thus, future studies should focus on better normalization options, such as the use of values from other internal organs, to improve the value of brain PET/CT for the early diagnosis of neurodegenerative diseases in populations with elevated glycemic levels.

The effect of unlabeled serum glucose on 18F-FDG uptake is more pronounced in tissues with higher glucose metabolism, such as the brain, but the underlying mechanism of this relationship is not completely understood [11]. In the brain, as 18F-FDG enters the cells using the same saturable glucose transporter as unlabeled glucose, glucose elevation should result in decreased 18F-FDG uptake [11,22]. However, this mechanism is more complex than just competitive inhibition alone, as demonstrated by the nonlinear, but rather exponential, relationship between glycemia and the SUV [19]. Observations in rats demonstrated that the brain behaves in a transporter-limited fashion in the hypoglycemic to euglycemic range, but then switches to an intracellular phosphorylation-limited process in the hyperglycemic state [19,30].

Technological factors, such as inter-scanner variability, image acquisition, reconstruction parameters, and variability between readers, might also have substantial impacts on SUV measurement [31], and these variables were considerably heterogeneous across the studies analyzed in this review. Although authors reported using devices made by only three manufacturers (Siemens, General Electric, and Philips), eight different PET/CT scanner models were used in the included studies. Due to differences in physical properties, such as heterogeneous detector crystal dimensions, and acquisition and reconstruction options, such as matrix size, field of view, and time-of-flight, SUV may vary by up to 22.6% among scanners [32].

The limitations of our review included those attributable to the study design; the small number of papers evaluating organs such as the heart, muscle and blood pool; and the differences of the statistical reporting on the effects of glycemia on FDG uptake among studies. In addition, the studies were very diverse in terms of scanner type, FDG dose injected, timing to scan, and inter-reader variability, which may have contributed to variations in the results. Despite these limitations, the findings of this review are likely applicable to a more diverse patient population.

Conclusions

This review showed that the impact of glycemia on the 18-F-FDG uptake in most tissues, except the brain, is negligible or too small to be clinically significant. Future studies should explore the use of other background tissues that are less affected by other factors, such as BMI, and seek better normalization methods for the brain.

Supporting information

S1 File. Prisma checklist.

(PDF)

S2 File. Search strategy in MEDLINE database.

(PDF)

S1 Table. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) checklist to assess quality of the included studies.

(PDF)

Author Contributions

Conceptualization: Clarice Sprinz, Stephan Altmayer, Matheus Zanon, Guilherme Watte, Klaus Irion, Edson Marchiori, Bruno Hochegger.

Data curation: Clarice Sprinz, Stephan Altmayer, Matheus Zanon, Bruno Hochegger.

Formal analysis: Stephan Altmayer, Guilherme Watte.

Methodology: Stephan Altmayer, Guilherme Watte, Klaus Irion.

Supervision: Edson Marchiori, Bruno Hochegger.

Writing – original draft: Clarice Sprinz, Stephan Altmayer, Matheus Zanon.

Writing – review & editing: Clarice Sprinz, Matheus Zanon, Guilherme Watte, Klaus Irion, Edson Marchiori, Bruno Hochegger.

References

1. Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology*. 1993; 189:847–50. <https://doi.org/10.1148/radiology.189.3.8234714> PMID: 8234714
2. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med*. 2006; 47:885–95. PMID: 16644760
3. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42:328–54. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2961-x> PMID: 25452219

4. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borcht T, Booij J, Nobili F, Nagren Kjell, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36:2103–10. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1264-0> PMID: 19838705
5. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med*. 2009; 50:122S–150S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.057307> PMID: 19403881
6. Kawasaki K, Ishii K, Saito Y, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K. Influence of mild hyperglycemia on cerebral FDG distribution patterns calculated by statistical parametric mapping. *Ann Nucl Med*. 2008; 22:191–200. <https://doi.org/10.1007/s12149-007-0099-7> PMID: 18498034
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010; 8:336–41. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2010.02.007> PMID: 20171303
8. Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. *J Evid Based Med*. 2015; 8:2–10. <https://doi.org/10.1111/ebm.12141> PMID: 25594108
9. Sanderson S, Tatt ID, Higgins JP. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int J Epidemiol*. 2007; 36:666–76. <https://doi.org/10.1093/ije/dym018> PMID: 17470488
10. Sawilowsky SS. New Effect Size Rules of Thumb. *J Mod Appl Stat Methods*. 2009; 8:597–9.
11. Büsing KA, Schönberg SO, Brade J, Wasser K. Impact of blood glucose, diabetes, insulin, and obesity on standardized uptake values in tumors and healthy organs on 18 F-FDG PET/CT. *Nucl Med Biol*. 2013; 40:206–13. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2012.10.014> PMID: 23228852
12. Lindholm H, Brodin F, Jonsson C, Jacobsson H. The relation between the blood glucose level and the FDG uptake of tissues at normal PET examinations. *EJNMMI Res*. 2013; 6(3):50. <https://doi.org/10.1186/2191-219X-3-50> PMID: 23829959
13. Webb RL, Landau E, Klein D, Dipocce J, Volkin D, Belman J, et al. Effects of varying serum glucose levels on 18F-FDG biodistribution. *Nucl Med Commun*. 2015; 36:717–21. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000319> PMID: 25888357
14. Malladi A, Viner M, Jackson T, Mercier G, Subramaniam RM. PET/CT mediastinal and liver FDG uptake: Effects of biological and procedural factors. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2013; 57:169–175. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12015> PMID: 23551774
15. Kuruvu M, Mittal BR, Abrar ML, Kahsyap R, Bhattacharya A. Multivariate analysis of various factors affecting background liver and mediastinal standardized uptake values. *Indian J Nucl Med*. 2012; 27:20–3. <https://doi.org/10.4103/0972-3919.108835> PMID: 23599593
16. Groheux D, Delord M, Rubello D, Colletti PM, Nguyen ML, Hindie E. Variation of Liver SUV on 18 FDG-PET/CT Studies in Women With Breast Cancer. *Clin Nucl Med*. 2013; 38:422–425. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3182872f0e> PMID: 23510894
17. Keramida G, Dizdarevic S, Bush J, Peters AM. Quantification of tumour 18 F-FDG uptake: Normalise to blood glucose or scale to liver uptake? *Eur Radiol*. 2015; 25:2701–2708. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3659-6> PMID: 25899414
18. de Groot M, Meeuwis APW, Kok PJ, Corstens FH, Oyen WJ. Influence of blood glucose level, age and fasting period on non-pathological FDG uptake in heart and gut. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32:1–4.
19. Viglianti BL, Wong KK, Wimer SM, Parameswaran A, Nan B, Ky C, et al. Effect of hyperglycemia on brain and liver 18F-FDG standardized uptake value (FDG SUV) measured by quantitative positron emission tomography (PET) imaging. *Biomed Pharmacother*. 2017; 88:1038–45. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.166> PMID: 28192877
20. Kubota K, Watanabe H, Murata Y, Yukihiro M, Ito K, Morooka M, et al. Effects of blood glucose level on FDG uptake by liver: a FDG-PET/CT study. *Nucl Med Biol*. 2011; 38:347–351. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2010.09.004> PMID: 21492783
21. Mahmud MH, Nordin AJ, Ahmad Saad FF, Azman AZ. Impacts of biological and procedural factors on semiquantification uptake value of liver in fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging. *Quant Imaging Med Surg*. 2015; 5:700–707. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2015.05.02> PMID: 26682140
22. Claeys J, Mertens K, Asseler YD. Normoglycemic plasma glucose levels affect F-18 FDG uptake in the brain. *Ann Nucl Med*. 2010; 24:501–505. <https://doi.org/10.1007/s12149-010-0359-9> PMID: 20237872

23. Kaneta T, Hakamatsuka T. Evaluation of the relationship between physiological FDG uptake in the heart and age, blood glucose level, fasting period, and hospitalization. *Ann Nucl Med*. 2006; 20:203–208 PMID: [16715951](#)
24. Israel O, Weiler-sagie M, Rispler S, Bar-Shalom R, Frenkel A, Keidar Z, et al. PET/CT quantitation of the effect of patient-related factors on cardiac 18F-FDG uptake. *J Nucl Med* 2007; 48:234–239. PMID: [17268020](#)
25. Gikas A, Sotiropoulos A, Pastromas V, Papazafiropoulou A, Apostolou O, Pappas S. Seasonal variation in fasting glucose and HbA1c in patients with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2009; 3:111–4. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2009.05.004> PMID: [19535310](#)
26. Graham M, Peterson L, Hayward R. Comparison of simplified quantitative analyses of FDG uptake. *Nucl Med Biol*. 2000; 27:647–55. PMID: [11091107](#)
27. Yeung H, Sanches A, Squire O, Macapinlac HA, Larson SM, Erdi YE. Standardized uptake value in pediatric patients: an investigation to determine the optimum measurement parameter. *Eur J Nucl Med Mol*. 2002; 29:61–6.
28. Krak NC, Hoeven JJM, Hoekstra OS, Twisk JW, van der Wall E, Lammerstsma AA. Measuring [18F] FDG uptake in breast cancer during chemotherapy: comparison of analytical methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30:674–81. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1127-z> PMID: [12640556](#)
29. Nozawa A, Rivandi AH, Kanematsu M, Hoshi H, Piccioni D, Kesari S, et al. Glucose-corrected standardized uptake value in the differentiation of high-grade glioma versus post-treatment changes. *Nucl Med Commun*. 2015; 36:573–81. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000288> PMID: [25714806](#)
30. Crane PD, Pardridge WM, Braun LD, Oldendorf WH. Kinetics of Transport and Phosphorylation of 2-Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose in Rat Brain. *J Neurochem*. 1983; 40:160–167. PMID: [6848656](#)
31. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements. *Am J Roentgenol*. 2010; 195:310–20.
32. Geworski L, Knoop BO, de Wit M, Ivancevic V, Bares R, Munz DL. Multicenter Comparison of Calibration and Cross Calibration of PET Scanners. *J Nucl Med*. 2002; 43:635–9. PMID: [11994527](#)

APÊNDICE B – ARTIGO 2 (PUBLICAÇÕES BASEADAS NO PRESENTE TRABALHO)

Sci Rep. 2018 Feb 1;8(1):2126.doi: 10.1038/s41598-018-20529-4.

Effects of blood glucose level on ¹⁸F fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) uptake for PET/CT in normal organs: an analysis on 5623 patients. Clarice Sprinz^{1,2}, Matheus Zanon^{3,4}, Stephan Altmayer^{3,4}, Guilherme Watted³, Klaus Irion⁵, Edson Marchiori⁶ & Bruno Hochegger^{2,3,4}

www.nature.com/scientificreports

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Effects of blood glucose level on ¹⁸F fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) uptake for PET/CT in normal organs: an analysis on 5623 patients

Received: 24 October 2017

Accepted: 18 January 2018

Published online: 01 February 2018

Clarice Sprinz^{1,2}, Matheus Zanon^{3,4}, Stephan Altmayer^{3,4}, Guilherme Watted³, Klaus Irion⁵, Edson Marchiori⁶ & Bruno Hochegger^{2,3,4}

Our purpose was to evaluate the effect of glycemia on ¹⁸F-FDG uptake in normal organs of interest. The influences of other confounding factors, such as body mass index (BMI), diabetes, age, and sex, on the relationships between glycemia and organ-specific standardized uptake values (SUVs) were also investigated. We retrospectively identified 5623 consecutive patients who had undergone clinical PET/CT for oncological indications. Patients were stratified into groups based on glucose levels, measured immediately before ¹⁸F-FDG injection. Differences in mean SUVmax values among glycemic ranges were clinically significant only when >10% variation was observed. The brain was the only organ that presented a significant inverse relationship between SUVmax and glycemia ($p < 0.001$), even after controlling for diabetic status. No such difference was observed for the liver or lung. After adjustment for sex, age, and BMI, the association of glycemia with SUVmax was significant for the brain and liver, but not for the lung. In conclusion, the brain was the only organ analyzed showing a clinically significant relationship to glycemia after adjustment for potentially confounding variables. The lung was least affected by the variables in our model, and may serve as an alternative background tissue to the liver.

Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is an imaging modality used widely for diagnosis, staging, and therapeutic response assessment in oncology^{1,2}. Radiolabeled deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (¹⁸F-FDG), a glucose analogue, is the standard tracer used to evaluate neoplastic tissue^{3,4}. The standardized uptake value (SUV) is a semiquantitative parameter used to measure tracer accumulation in tissues^{5,6}. Although other parameters can be used, SUVmax is the most widely accepted metric given its accuracy and simplicity of application in clinical practice⁷.

Several factors, including the administered ¹⁸F-FDG dosage, length of uptake period, sex and body mass index (BMI), can affect the accuracy of SUV measurement. In addition, clear consensus on the real impact of glycemia on ¹⁸F-FDG uptake is lacking, as data in the literature regarding the effects of blood glucose on SUVs in different organs are conflicting^{8–11}. According to European¹² and American¹³ guidelines, blood glucose should be measured prior to PET/CT scanning, and examination should be rescheduled whenever the value exceeds 200 mg/dL. However, such rescheduling can be inconvenient for patients and nuclear medicine practices.

¹Department of Nuclear Medicine, Hospital Mãe de Deus - R. Costa, 40, Porto Alegre, Postcode 90110-270, Brazil.

²Department of Radiology, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Av. Ipiranga, 6681, Porto Alegre, Postcode 90619900, Brazil.

³Medical Imaging Research Lab, LABIMED, Department of Radiology, Pavilhão Pereira Filho Hospital, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Av. Independência, 75, Porto Alegre, Postcode 90020160, Brazil.

⁴Department of Diagnostic Methods, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre - R. Sarmento Leite, 245, Porto Alegre, Postcode 90050-170, Brazil.

⁵Department of Radiology, Central Manchester University Hospitals, NHS Foundation Trust - Trust, Headquarters, Cobbett House, Manchester Royal Infirmary, Oxford Road, Manchester, Postcode M139WL, United Kingdom.

⁶Department of Radiology, Federal University of Rio de Janeiro Medical School - Av. Carlos Chagas Filho, 373, Rio de Janeiro, Postcode 21941-902, Brazil.

Correspondence and requests for materials should be addressed to M.Z. (email: mhgzanon@hotmail.com)

SUVs of healthy background tissues, such as the liver and mediastinal blood pool, are commonly used as references to define disease and assess tumor response to therapy². Ideally, these background SUVs should not vary due to glycemic fluctuation at the time of examination, to minimize variability in the assessment of therapeutic response.

The aim of this study was to analyze the effects of blood glucose levels on ¹⁸F-FDG uptake in normal organs of interest (brain, liver, and lung). The impacts of other variables, such as sex, age, ¹⁸F-FDG dose, and BMI, on organ-specific SUVs were also investigated.

Methods

Patient population. With the approval of our institutional review board (Institutional Review Board of Hospital Mãe de Deus), we retrospectively identified 5623 consecutive patients from one institution who had undergone clinical PET/CT examinations for oncological indications between March 2010 and March 2013. Written consent was waived by our institutional review board. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. Patients' medical records were reviewed to collect data on age, sex, weight, diabetes status, use of medications (especially those known to affect glucose metabolism), blood glucose level at the time of ¹⁸F-FDG injection, injected ¹⁸F-FDG dose, and time intervals between ¹⁸F-FDG administration and the initiation of subsequent imaging. Subjects with extensive disease in the target organ and those who had recently taken diabetic medication were excluded from the analysis.

Preparation for PET/CT. Patients fasted for at least 4 h before imaging and received intravenous ¹⁸F-FDG injections of 4.62 MBq/kg (0.125 mCi/kg), with a maximum of 555 MBq (15 mCi). Imaging was performed 60–70 min following intravenous ¹⁸F-FDG injection, as recommended by Wahl *et al.*². Oral contrast was prepared with a mixture of 7.5 mL Omnipaque (Iohexol; Bayer Pharma AG, Berlin, Germany) and 500 mL water before patients were positioned on the PET/CT table.

Glycemia measurement. Blood glucose levels were measured using a glucometer (Accu-Chek Performa, Accu-Chek Inform II test strips; Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) and recorded immediately before ¹⁸F-FDG injection. Patients were further stratified into four groups based on their serum glucose levels: I) <110 mg/dL, n = 4740; II) 110–159 mg/dL, n = 818; III) 160–179 mg/dL, n = 38; and IV) 180–199 mg/dL, n = 27.

Image acquisition and reconstruction. All studies were performed with a GEMINI TF PET/CT system (Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA). The Gemini TF is a fully three-dimensional (3D) PET scanner coupled to a 16-slice Brilliance CT scanner. The patient bore is 716 mm in diameter, with an active transverse field of view of 675 mm. The axial field of view per bed position is 180 mm. PET and CT are performed sequentially, with PET acquisition performed in the step-and-shoot mode using an acquisition time of 1.45 s for each bed position. All data were acquired in list mode and reconstructed using a 3D row action maximum likelihood algorithm. The data were corrected for random coincidences, dead time losses, and scatter, and a whole-body low-dose CT scan (120 kVp, 30 mAs/slice) was used for attenuation correction. After positioning, a CT scout image was taken to define the scan range. All patients underwent imaging in the arms-up position from the skull to the upper thighs region. After the completion of CT imaging, the PET scan was performed in the caudal–cranial direction. The scan duration differed according to patient body size, and typically consisted of 12 bed positions. Patients were instructed to breathe shallowly during imaging. The scanner calibration factor is used to convert reconstructed images of patients from scanner units to radioactivity concentration. To reduce variability, the calibration is performed quarterly, and a validation procedure of SUV is performed bimonthly as the manufacturer recommendation.

Image analysis. The maximum SUV measurements based on body weight (SUV_{max}) were displayed using the manufacturer's review workstation (PETview; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). Using the fused transaxial PET/CT images, regions of interest (ROIs) were placed manually on single slices of the right lobe of the liver (diameter, 3 cm), right upper lobe of the lung (diameter, 3 cm), and posterior parietal lobe of the brain (diameter, 1 cm). When these reference regions presented abnormalities, special care was taken to place ROIs in the normal parenchyma. Focal areas of intense FDG uptake, which were considered to represent tumor sites, were not included in these ROIs. For this purpose, CT images were also used. Acquisition of at least one region of interest free of tumor in the organs of interest was possible in all patients.

Statistical analysis. Data are presented as frequencies and percentages, means ± standard deviations (SDs), or medians and interquartile ranges with minimum and maximum values. We assessed associations between variables with the χ^2 test. The use of parametric tests was justified by the normal distribution of data, which was evaluated visually and with the Kolmogorov–Smirnov test. For comparison of continuous variables, the ANOVA test was used. We used Dunnett's test for post-hoc comparisons to assess changes in the three groups with glucose levels ≥ 110 mg/dL versus the group with glucose < 110 mg/dL.

Linear regression models were used to investigate whether demographic components and interventional procedures were associated with ¹⁸F-FDG uptake in normal organs of interest (brain cortex, liver, and lung). All final multivariate models were adjusted for sex, BMI, activity of ¹⁸F-FDG injected, and fasting plasma glucose level. Patients' diabetic status was not included in the model due to correlation with the independent variable glycemia. We considered p values < 0.05 to indicate statistical significance. Analyses were performed using STATA Intercooled 13.1 (STATA Corporation, College Station, TX, USA).

Parameter	n	(%)
Lymphoma (HL and NHL) and Sarcomas	1844	(32.79)
Colorectal Cancer	798	(14.19)
Lung Cancer	787	(14.00)
Gynecological Tumors*	781	(13.89)
Melanoma	393	(6.99)
Gastrointestinal tract tumors [†]	202	(3.59)
Genitourinary tract tumors [‡]	197	(3.50)
Head and Neck tumors	169	(3.01)
CNS tumors	79	(1.40)
Without known primary site	73	(1.30)
Other [§]	300	(5.35)

Table 1. Clinical diagnoses of patients undergoing PET/CT (n = 5623). CNS = central nervous system; HL = Hodgkin lymphoma; NHL = non-Hodgkin lymphoma. *Breast, ovarian, uterine, and endometrial. [†]Pancreas, liver, esophagus, stomach, and biliary tree. [‡]Kidneys, bladder, ureter, prostate, and testes. [§]Neuroendocrine, cardiac, thyroid, other.

Parameter	Total	Cut-off value for fasting plasma glucose (mg/dL)				P value
		<110	110–159	160–179	180–199	
Sample size (n)	5623	4740	818	38	27	
Demographic characteristics						
Sex						<0.161
Female	2822 (50.2)	2392 (42.5)	402 (7.1)	20 (0.4)	08 (0.1)	
Male	2801 (49.8)	2348 (41.8)	416 (7.4)	18 (0.3)	19 (0.3)	
Age (years)	56.6 ± 17.3	55.0 ± 17.7	65.4 ± 11.3	66.3 ± 11.0	61.7 ± 17.3	<0.001
Diabetes mellitus						<0.001
No	4858 (86.0)	4619 (82.3)	220 (3.9)	8 (0.1)	3 (0.1)	
Yes	764 (13.5)	112 (2.0)	598 (10.7)	30 (0.5)	24 (0.4)	
BMI (kg/m ²)	26.08 ± 4.96	25.70 ± 4.86	28.03 ± 4.93	29.37 ± 5.23	28.55 ± 6.57	<0.001
PET/CT measurements						
Activity injected (mCi)	9.51 ± 2.66	9.42 ± 2.65	9.97 ± 2.73	10.3 ± 1.87	10.1 ± 2.59	<0.001
Cortex SUVmax	10.7 ± 2.90	11.1 ± 2.76	8.53 ± 2.34	5.92 ± 1.86	4.60 ± 1.60	<0.001
Relative difference*		—	(-23.1%) [†]	(-46.7%) [†]	(-58.6%) [†]	
Effect size		—	1.0	2.2	2.9	
Liver SUVmax	2.55 ± 0.36	2.54 ± 0.36	2.64 ± 0.42	2.67 ± 0.42	2.49 ± 0.34	<0.001
Relative difference*		—	(+3.9%) [†]	(+5.1%) [†]	(-1.9%) [†]	
Effect size		—	0.25	0.33	0.14	
Lung SUVmax	0.58 ± 0.15	0.58 ± 0.15	0.60 ± 0.14	0.61 ± 0.12	0.61 ± 0.18	<0.002
Relative difference*		—	(3.4%) [†]	(5.2%) [†]	(5.2%) [†]	
Effect size		—	0.14	0.22	0.18	

Table 2. Demographic characteristics and PET/CT findings (n = 5623). Data are expressed as mean ± standard deviation or n (%), unless otherwise noted. BMI = body mass index; PET/CT = positron emission tomography/computed tomography; SUVmax = maximum standardized uptake value. *Calculated as the ratio of the mean SUVmax in each category divided by the mean SUVmax in the glucose <110 mg/dL group. [†]p < 0.05 in the post-hoc analysis, with glucose <110 mg/dL serving as the control category.

Effect size and clinical significance interpretation. Effect size was calculated for each group with glucose ≥110 mg/dl by dividing the difference in the group mean SUVmax by the mean SUVmax in the control group using pooled SDs. As the test-retest variability in SUVmax values used with this method has shown to be ~10%^{14–16}, differences in mean SUVmax between glycemic ranges were considered to be clinically significant only when >10% variation was observed.

Data availability statement. The authors declare all data from this study will be provided upon request.

Ethical approval. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments.

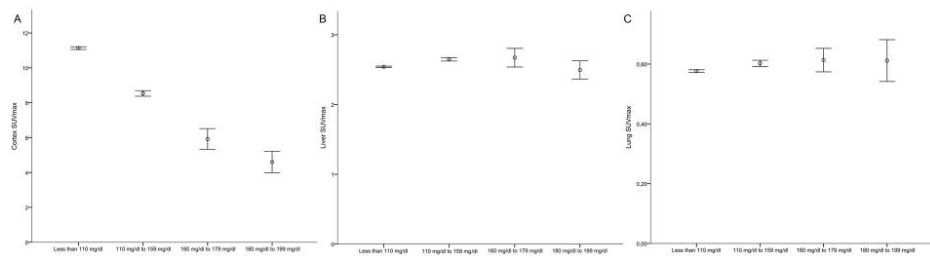


Figure 1. SUVmax values (95% confidence intervals) stratified by glucose range in the cortex, liver, and lung. (A) Cortical SUVmax in the population according to glycemic range, showing significant differences among all categories. However, such difference was not observed between SUVs of the liver (B) and lung (C) and the blood glucose level ranges.

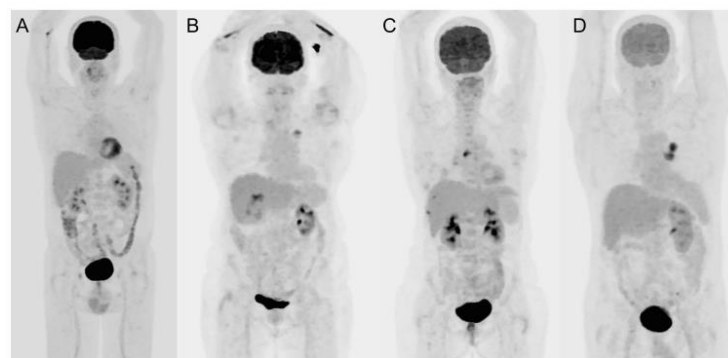


Figure 2. PET images of patients from different glycemia groups: (A) <110 mg/dL; (B) 110–159 mg/dL; (C) 160–179 mg/dL; and (D) 180–199 mg/dL. Visual qualitative comparison demonstrates that ¹⁸F-FDG uptake in the brain was markedly reduced for higher blood glucose levels, whereas no difference is apparent in the liver or lung.

Results

Table 1 depicts the clinical diagnoses of the patients who underwent PET/CT. Lymphoma and sarcomas were the most common diagnoses (32.79%), followed by colorectal, lung and gynecological tumors, which presented similar prevalence (14.19%, 14.00%, and 13.89%, respectively). Table 2 shows demographic information for the study population according to the glycemic ranges. Most patients were not diabetic and had normal glucose values at the time of examination. No difference in gender was present among glycemic categories. However, age, diabetic status, BMI, and activity of ¹⁸F-FDG injected differed significantly.

All organs showed significant differences in mean SUVmax among glycemic ranges ($p < 0.001$; Table 2). The brain cortex was the organ most affected by glycemia, and this effect had a non-linear pattern, as shown by the relative difference in SUVmax between the groups with glucose levels ≥ 110 mg/dL and that with glucose <110 mg/dL. Post-hoc analysis showed significant differences in cortical SUVmax in all glycemic groups (110–159 mg/dL, -23.1%; 160–179 mg/dL, -46.7%; and 180–199 mg/dL, -58.6%), compared with the control group. In addition, the effect sizes of differences in mean SUVmax were large (>1) for all three groups.

Post-hoc analysis demonstrated significant differences in liver SUVmax for two groups (110–159 and 160–179 mg/dL), and in lung SUVmax for one group (110–159 mg/dL), in comparison with the control group. However, differences in mean SUVmax ($<10\%$) and effect size (≤ 0.3 and ≤ 0.22 , respectively) were too small to be considered of clinical significance. Figure 1 shows 95% confidence intervals for SUVmax according to blood glucose level ranges in all organs. Visual differences in SUVmax among categories of glycemia are shown in Fig. 2.

In the multivariate analysis adjusted for sex, age and BMI, associations of glycemia with SUVmax remained significant only for the brain cortex and liver, and not for the lung (Table 3). In addition to glycemia, BMI had a significant effect on SUVmax in all organs.

Parameter	Cortex		Liver		Lung	
	CE (95% CI)	P	CE (95% CI)	P	CE (95% CI)	P
Male	-0.108 (-0.245, -0.029)	0.105	0.002 (-0.020, 0.017)	0.814	0.000 (-0.007, 0.007)	0.990
BMI (kg/m ²)	0.143 (0.127, 0.159)	<0.001	0.026 (0.024, 0.028)	<0.001	0.014 (0.013, 0.015)	<0.001
Activity injected (mCi)	0.002 (-0.027, 0.031)	0.908	0.003 (-0.007, 0.001)	0.155	-0.001 (-0.002, 0.001)	0.536
Glycemia (mg/dL)		<0.001		0.019		0.178
110–159	-2.924 (-3.122, -2.727)		0.049 (0.023, 0.075)		-0.007 (-0.017, 0.004)	
160–179	-5.706 (-6.551, -4.860)		0.046 (-0.064, 0.157)		-0.015 (-0.059, 0.029)	
180–199	-6.961 (-7.949, -5.973)		-0.118 (-0.247, 0.011)		-0.006 (-0.058, 0.047)	

Table 3. Results of multivariate regression analysis of glycemia, adjusted for other factors affecting SUV. BMI = body mass index; CE = coefficient estimate; CI = confidence interval; SUV = standardized uptake value. All multivariate models were adjusted for sex, body mass index, activity injected, and fasting plasma glucose level.

Discussion

This study demonstrated that cortex and liver SUVs were affected by glycemia at the time of examination, even after adjusting for sex, age, BMI, and injected dosage of ¹⁸F-FDG. The effect size of glycemia in the cortex SUVmax was large (>1.0), whereas this effect on ¹⁸F-FDG uptake in the liver was too small to be clinically significant. On the other hand, the lung was not affected by blood glucose levels in our model. The strengths of this study include the examination of a large sample and the use of a multivariate model to adjust for potentially confounding variables that have rarely been considered in previous studies.

Previous authors have reported a significant impact of glycemia on ¹⁸F-FDG uptake in the brain cortex. Subjects with higher blood glucose levels presented progressively lower of cortical SUVs^{5,17–19}. In our series, cortical ¹⁸F-FDG uptake showed a significant non-linear relation to glycemia, with average SUVmax differences of up to 58.6% in the higher glycemic ranges compared with the lower ranges, which is consistent with the literature¹⁹.

Several studies have examined the effect of blood glucose levels on ¹⁸F-FDG uptake in the liver, with conflicting results reported in the literature. Some authors have reported weak positive correlations between liver uptake and glycemia^{7,9,10,19,20}, whereas others have shown no significant association^{6,8,21}. In our study, liver SUVmax remained correlated significantly with glycemia, even after adjustment for confounding variables. However, the effect of glycemia on this organ was too small to be of potential clinical relevance (effect size <0.33; relative difference <5.1%).

According to the PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST), the liver SUV peak corrected for lean body mass (SUL) should be used as a reference for the detection of minimal tumor activity and assessment of response. When the liver is diseased, and thus unsuitable as a background tissue, PERCIST suggest use of the blood-pool activity in the descending aorta as an alternative². However, the latter demands more effort in clinical practice, as multiple ROIs must be defined in the descending aorta. This task could be particularly challenging, especially in diseased vessel walls, such as those affected by atherosclerosis, and in regions of endemic granulomatous disease with compromised mediastinal lymph nodes, as greater metabolic activity due to the inflammatory process could interfere with SUV measurement^{22–24}. Although SUVs for other healthy tissues, such as the muscle, heart, lungs, and brain^{6,20,23}, have been studied, few authors have proposed organs other than the liver and mediastinum as background tissue for calculation of the tumor-to-background ratio, as an adjunct to monitor the reliability of SUVs.

In our analysis, the lung was the only organ for which correlation of the SUV with glycemia was not significant after adjustment for possible confounding factors, such as sex, BMI, and diabetes status. This finding might be useful, as it suggests that the lung is a stable normal background tissue. On the other hand, in a study by Paquet *et al.*, metabolic activity in the lungs was significantly different in PET/CT scans from the same patient done 2.5 to 16 months apart, while metabolic activity remained stable in the liver²⁵. However, this retrospective series included a relatively small sample size (n = 70), and further prospective studies with larger samples must test its stability over time to evaluate whether it might serve as an SUV reference for the assessment of tumor treatment response.

Our study has some limitations. Test-retest variability for the assessment of SUV stability in each organ over time was not evaluated. In addition, SUVs corrected for weight, and not SULs, were used.

In conclusion, the brain cortex was the only organ analyzed that showed a clinically significant relationship to glycemia after adjustment for potentially confounding variables. The lung was the organ least affected by the variables in our model, and may serve as an alternative background tissue to the liver.

References

- Weber, W. A., Grosu, A. L. & Czernin, J. Technology insight: advances in molecular imaging and an appraisal of PET/CT scanning. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* **5**, 160–170 (2008).
- Wahl, R. L., Jacene, H., Kasamon, Y. & Lodge, M. A. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J. Nucl. Med.* **50**(1), 122S–150S (2009).
- Zasadny, K. R. & Wahl, R. L. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology*. **189**, 847–850 (1993).
- Kelloff, G. J. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development. *Clin. Cancer Res.* **11**, 2785–2808 (2005).
- Kinahan, P. E. & Fletcher, J. W. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin. Ultrasound CT MRI*. **31**, 496–505 (2010).
- Büsing, K. A., Schönberg, S. O., Brade, J. & Wasser, K. Impact of blood glucose, diabetes, insulin, and obesity on standardized uptake values in tumors and healthy organs on 18 F-FDG PET/CT. *Nucl. Med. Biol.* **40**, 206–213 (2013).

7. Kubota, K., Watanabe, H., Murata, Y., Yukihiro, M. & Ito, K. Effects of blood glucose level on FDG uptake by liver: a FDG-PET/CT study. *Nucl. Med. Biol.* **38**, 347–351 (2011).
8. Mahmud, M. H. *et al.* Impacts of biological and procedural factors on semi-quantification uptake value of liver in fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging. *Quant. Imaging Med. Surg.* **5**, 700–707 (2015).
9. Malladi, A., Viner, M., Jackson, T., Mercier, G. & Subramaniam, R. M. PET/CT mediastinal and liver FDG uptake: effects of biological and procedural factors. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* **57**, 169–175 (2013).
10. Groheux, D. *et al.* Variation of liver SUV on 18 FDG-PET/CT studies in women with breast cancer. *Clin. Nucl. Med.* **38**, 422–425 (2013).
11. Huang, S. C. Anatomy of SUV. Standardized uptake value. *Nucl. Med. Biol.* **27**, 643–646 (2000).
12. Boellaard, R. *et al.* FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* **42**, 328–354 (2015).
13. Delbeke, D. *et al.* Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J. Nucl. Med.* **47**, 885–895 (2006).
14. Minn, H., Zasadny, K. R., Quint, L. E. & Wahl, R. L. Lung cancer: reproducibility of quantitative measurements for evaluating 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake at PET. *Radiology.* **196**, 167–173 (1995).
15. Weber, W. A., Ziegler, S. L., Thödtmann, R., Hanauske, A. R. & Schwaiger, M. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. *J. Nucl. Med.* **40**, 1771–1777 (1999).
16. Nakamoto, Y., Zasadny, K. R., Minn, H. & Wahl, R. L. Reproducibility of common semi-quantitative parameters for evaluating lung cancer glucose metabolism with positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose. *Mol. Imaging Biol.* **4**, 171–178 (2002).
17. Keramida, G., Dizdarevic, S., Bush, J. & Peters, A. M. Quantification of tumour 18 F-FDG uptake: Normalise to blood glucose or scale to liver uptake? *Eur. Radiol.* **25**, 2701–2708 (2015).
18. Claeys, J., Mertens, K. & Asseler, Y. D. Normoglycemic plasma glucose levels affect F-18 FDG uptake in the brain. *Ann. Nucl. Med.* **24**, 501–505 (2010).
19. Vighianti, B. L. *et al.* Effect of hyperglycemia on brain and liver 18F-FDG standardized uptake value (FDG SUV) measured by quantitative positron emission tomography (PET) imaging. *Biomed. Pharmacother.* **88**, 1038–1045 (2017).
20. Webb, R. L. *et al.* Effects of varying serum glucose levels on biodistribution F-FDG. *Nucl. Med. Commun.* **36**, 717–721 (2015).
21. Lindholm, H., Brolin, F., Jonsson, C. & Jacobsson, H. The relation between the blood glucose level and the FDG uptake of tissues at normal PET examinations. *ENMMI Res.* **3**, 50 (2013).
22. Tatsumi, M., Cohade, C., Nakamoto, Y. & Wahl, R. L. Fluorodeoxyglucose uptake in the aortic wall at PET/CT: possible finding for active atherosclerosis. *Radiology.* **229**, (831–837 (2003)).
23. Paquet, N., Albert, A., Foidart, J. & Hustinx, R. Within-patient variability of (18F)-FDG: standardized uptake values in normal tissues. *J. Nucl. Med.* **45**, 784–788 (2004).
24. Deppen, S., Putnam, J. B. & Andrade, G. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in a region of endemic granulomatous disease. *Ann. Thorac. Surg.* **92**, 428–32 (2011).

Author Contributions

Guarantor of integrity of the entire study. M.Z. Study concepts and design. C.S., K.I., E.M., B.H. Literature research. C.S., M.Z., S.A., B.H. Experimental studies/data analysis. C.S., M.Z., S.A., G.W., B.H. Statistical analysis. M.Z., S.A., G.W. Manuscript preparation. C.S., M.Z., S.A., B.H. Manuscript editing. C.S., M.Z., S.A., K.I., E.M., B.H.

Additional Information

Competing Interests: The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's note: Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2018

APÊNDICE C – ARTIGO 3 (PUBLICAÇÕES BASEADAS NO PRESENTE TRABALHO)

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Jun;46(6):1216-1217. doi: 10.1007/s00259-019-04288-6. Epub 2019 Feb 26.

Is the effect of hyperglycemia on liver ^{18}F -FDG standardized uptake value really clinically significant? Altmayer S, Zanon M, Sprinz C, Watte G, Hochhegger B.

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
<https://doi.org/10.1007/s00259-019-04288-6>

LETTER TO THE EDITOR



Is the effect of hyperglycemia on liver ^{18}F -FDG standardized uptake value really clinically significant?

Stephan Altmayer^{1,2} · Matheus Zanon¹ · Clarice Sprinz¹ · Guilherme Watte¹ · Bruno Hochhegger^{1,2}

Received: 29 January 2019 / Accepted: 6 February 2019
 © Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Dear Sir,

We have read with interest the recent work by Eskian et al. entitled “Effect of blood glucose level on SUV in ^{18}F -FDG PET-scan: a systematic review and meta-analysis of 20,807 individual standardized uptake value (SUV) measurements” [1]. Our group was surprised by the authors’ recommendations to keep patients euglycemic (< 110 mg/dl) when assessment of the liver is intended (especially for tumor-to-background ratio), which invariably would require pre-scanning insulin administration for hyperglycemic patients. The authors combined individual data of 11 different centers, and found that patients with blood glucose > 125 mg/dl have an absolute liver SUV_{max} and SUV_{mean} approximately 0.5 (~20% increase) and 0.2 (~10% increase) higher than euglycemic patients, respectively. We give merit to the authors for the attempt to reach a consensus regarding the effect of glycemia on ^{18}F -FDG PET-scan, but there are two concerns that limit the recommendations of the present study.

First, the authors did not provide a more thorough analysis of the heterogeneity among the studies, which could have impacted on the actual difference seen in the glyce-mic ranges. Reasons for heterogeneity are many in this study. A SUV variability of 10–25% can be expected solely due to differences in scanner and protocol among the 11 different sites [2], not to mention differences in

FDG dosing among centers that were also correlated with SUV_{max} in the multivariate analysis. Our group recently published a review and the largest single-center study with more than 5000 subjects to investigate the impact of hyperglycemia on liver SUV_{max} [3, 4], in which we were able to control for the same scanner, imaging protocol, and reader to decrease those confounding factors. We found that patients with hyperglycemia have a statistically significant higher SUV_{max} , but the effect is too small (~5% higher) to be of potential clinical relevance or prompt the administration of pre-scanning insulin for glucose correction (Supplementary File 1). The effect of heterogeneity is particularly important in the work of Eskian et al., because the proportion of patients of each individual research group was not constant among the different glyce-mic ranges. Whereas the data from our center related to more than 90% of the subjects ($n = 4653$) in the euglycemic group, our dataset comprised only 27% ($n = 14$) in the > 200 mg/dl range — thus, the difference here-in seen in SUV_{max} could just be due to a multicenter variability. Thus, it would be interesting if the authors could provide a heterogeneity analysis for each glyce-mic range comparing differences in SUV among centers.

Second, the effects on SUV measurement from insulin used to correct pre-scanning hyperglycemia are conflicting. Insulin could possibly reduce the accuracy of SUV measurement by modifying the biodistribution of ^{18}F -FDG. Most studies have reported no differences in the FDG uptake with the use of insulin to correct hyperglycemia [5–7]. One author reported differences in muscle and brain uptake when exogenous insulin was given prior to PET/CT to correct hyperglycemia [7]. Given the inconsistency in the literature, there is no consensus among international guidelines about the use of pre-scanning insulin. According to the guidelines provided by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging and the European Association of Nuclear Medicine, reduction of blood glucose level by administration of insulin can be

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00259-019-04288-6>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Stephan Altmayer
stephanaltmayer@gmail.com

¹ Medical Imaging Research Laboratory, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Av. Independência, 75, Porto Alegre, Rio Grande do Sul 90020-160, Brazil

² Graduate program in Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

considered in some cases (especially if glycemia > 200 mg/dl), respecting a minimum 4-h interval between insulin and FDG administration and choosing rapid-acting insulin over other types [8, 9]. The guidelines of the National Cancer Institute, the American College of Radiology, and the Netherlands Society of Nuclear Medicine discourage the correction of hyperglycemia with insulin, and recommend rescheduling the PET/CT scan when blood glucose levels are > 200 mg/dl [10]. In addition, correction of pre-scanning hyperglycemia requires training of staff on administration of insulin (especially when intravenous) and identification and correction of potential adverse effects, mainly hypoglycemia.

In summary, it is very likely that the difference in SUV uptake reported by Eskian et al. in this multi-center study is a result of the heterogeneity of instruments and protocols used in the different centers. The large amount of data from our center provides evidence that the difference in SUV uptake according to glycemic ranges in the liver is negligible. Also, the true impact of pre-scanning insulin on FDG-uptake is still not well enough understood to support using it to keep all patients within the euglycemic range (< 110 mg/dl), as suggested by the authors.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors report no relationships that could be construed as a conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

References

1. Eskian M, Alavi A, Khorasanizadeh M, Viglianti BL, Jacobsson H, Barwick TD, et al. Effect of blood glucose level on standardized uptake value (SUV) in 18F-FDG PET-scan: a systematic review and meta-analysis of 20,807 individual SUV measurements. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:224–37. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4194-x>.
2. Fahey FH, Kinahan PE, Doot RK, Kocak M, Thurston H, Poussaint TY. Variability in PET quantitation within a multicenter consortium. *Med Phys*. 2010;37:3660–6. <https://doi.org/10.1118/1.3455705>.
3. Sprinz C, Zanon M, Altmayer S, Watte G, Irion K, Marchiori E, et al. Effects of blood glucose level on 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) uptake for PET/CT in normal organs: an analysis on 5623 patients. *Sci Rep*. 2018;8:2126. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20529-4>.
4. Sprinz C, Altmayer S, Zanon M, Watte G, Irion K, Marchiori E, et al. Effects of blood glucose level on 18F-FDG uptake for PET/CT in normal organs: a systematic review. *PLoS One*. 2018;13:e0193140. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193140>.
5. Turcotte E, Leblanc M, Carpentier A, Bénard F. Optimization of whole-body positron emission tomography imaging by using delayed 2-Deoxy-2-[F-18]fluoro-d-glucose injection following I.V. Insulin in diabetic patients. *Mol Imaging Biol*. 2006;8:348–54. <https://doi.org/10.1007/s11307-006-0064-1>.
6. Caobelli F, Pizzocaro C, Paghera B, Guerra UP. Proposal for an optimized protocol for intravenous administration of insulin in diabetic patients undergoing 18F-FDG PET/CT. *Nucl Med Commun*. 2013;34:271–5. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32835d1034>.
7. Büsing KA, Schönberg SO, Brade J, Wasser K. Impact of blood glucose, diabetes, insulin, and obesity on standardized uptake values in tumors and healthy organs on 18 F-FDG PET / CT. *Nucl Med Biol*. 2013;40:206–13. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2012.10.014>.
8. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med*. 2006;47:885–95.
9. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:328–54. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2961-x>.
10. ACR Guidelines and Standards Committee. ACR-SPR practice parameter for performing FDG-PET/CT in oncology. American College of Radiology; 2018. <http://www.acr.org/-/media/71B746780F934F6D8A1BA5CCA5167EDB.pdf>. Accessed 28 Jan 2018.

APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL MÃE DE DEUS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

NOME DO PACIENTE:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE No :

SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇONoAPTO:

BAIRRO:.....CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....

SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: No APTO:

..... BAIRRO: CIDADE:

..... CEP: TELEFONE:

DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA GLICEMIA NAS AFERIÇÕES DO PET-CT COM ¹⁸F-FLUORO-DEOXI-GLICOSE (¹⁸F-FDG) EM ÓRGÃOS NORMAIS. ANÁLISE DE 5623 PACIENTES.

PESQUISADOR: Clarice Sprinz

CARGO/FUNÇÃO: médica nuclear responsável pela unidade do HMD. Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL. CRM 19052

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO X RISCO MAIOR (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ;
2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais;
3. desconfortos e riscos esperados;
4. benefícios que poderão ser obtidos;
5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Esse exame foi solicitado pelo seu médico. Os seus dados serão anonimizados e, portanto, não serão associados a nenhum indivíduo específico. Após, as informações coletadas serão utilizadas para avaliar a influência da glicose sanguínea sobre a captação do ^{18}F -FDG em tecidos normais de referência (cérebro, fígado e pulmões). Julgamos importante adquirir mais conhecimento sobre a influência da glicemia na captação do FDG e o impacto sobre a quantificação do SUV, uma vez que vários critérios de interpretação dos resultados se baseiam na comparação da atividade metabólica no tumor com tecidos normais utilizados como referência.

Uma proporção significativa de pacientes submetidos ao PET scan estão hiperglicêmicos no momento do estudo. Novos consensos sobre o reagendamento do PET ou mesmo cancelamento conforme preconizado pela SNMMI e EANM e sobre o uso de insulina devem ser baseados em dados mais robustos sobre o efeito da glicose sanguínea no resultado do exame.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

Os pacientes voluntários terão :

- . acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
 - . liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
 - . salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
 - . disponibilidade de assistência no HMD, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
 - . viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.
-

V- INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Serviço de Medicina Nuclear tel 51-32306298

Clarice Sprinz clasprinz@gmail.com

VI- OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES: VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

Porto Alegre, _____

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal assinatura do pesquisador

Clarice Sprinz CRM 19052
