



## GESTIONE DELLA GLICEMIA NEI PAZIENTI ONCOLOGICI DA SOTTOPORRE A FDG PET/TC MANAGEMENT OF BLOOD GLUCOSE LEVELS IN ONCOLOGICAL PATIENTS SCHEDULED FOR FDG PET/CT EXAMINATION

**AIMN (Laura Evangelista<sup>1</sup> e Giuseppe Rubini<sup>2</sup>), AMD (Marco Gallo<sup>3</sup>), e Aiom (Stefania Gori<sup>4</sup>), a nome del Gruppo di Studio Intersocietario 'Diabete e Tumori'<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Unità di Medicina Nucleare, Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, Padova

<sup>2</sup>Unità di Medicina Nucleare, Università di Bari "Aldo Moro", Bari

<sup>3</sup>SCU Endocrinologia Oncologica, Università di Torino; AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - Molinette

<sup>4</sup>Dipartimento di Oncologia, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona

<sup>5</sup>Vedi Appendice

La tomografia a emissione di positroni (PET) è un'indagine diagnostica di impiego routinario in oncologia per confermare una diagnosi di tumore, verificare la presenza di metastasi o valutare la risposta ai trattamenti. Quella di utilizzo più comune è la PET con fluorodesossiglucosio (FDG), i cui esiti possono risultare falsamente alterati in presenza di valori glicemici elevati, come nei soggetti con diabete con compenso glicemico inadeguato. Scopo di questo documento intersocietario è fornire indicazioni pratiche per la gestione della glicemia nei soggetti affetti da patologie tumorali da sottoporre a PET con glucosio, al fine di ottimizzare la preparazione all'esame e aumentarne l'attendibilità dei risultati.

I valori di glicemia precedenti l'esecuzione di una FDG PET influenzano la captazione tissutale del tracciante; in particolare, l'iperglicemia durante esecuzione di FDG PET può ridurre la sensibilità nell'identificazione di tessuti neoplastici (1). Incrociando su PubMed i termini "FDG PET" e "blood glucose levels", sono stati identificati oltre 200 articoli; la maggior parte di questi, tuttavia, non riguarda la gestione della glicemia nei pazienti oncologici. Molti, inoltre, sono stati pubblicati oltre 15 anni fa. Pertanto, allo scopo di fornire informazioni aggiornate in merito alla gestione dei pazienti oncologici con iperglicemia precedente l'esecuzione di un'indagine PET/TC, sono stati presi in considerazione solamente alcuni studi, i più rilevanti dei quali sono indicati nella *Tabella 1*.

**Tabella 1.** Studi selezionati sulla relazione tra iperglicemia e indagine FDG PET/TC.

<b>Autori, rif.</b>	<b>Anno di pubbl.</b>	<b>Tipo di articolo</b>	<b>N. pz</b>	<b>Outcome d'interesse</b>
Kaneta e coll. (2)	2006	Original article	159	Captazione di FDG da parte del miocardio
Janseen e coll. (3)	2010	Original article	30	Impatto della glicemia sulla predittività della risposta al trattamento basata sulla PET nel carcinoma del retto
Kubota e coll. (4)	2011	Original article	70	Effetti della glicemia sulla captazione epatica di FDG
Lindholm e coll. (5)	2013	Original article	500	Influenza della glicemia sulla captazione di FDG da parte degli organi sani

Niccoli-Asabella e coll. (6)	2013	Review	13.063	Lo screening durante la visita iniziale ed una buona preparazione del paziente possono ridurre le condizioni di iperglicemia
Khandani e coll. (7)	2016	Original article	117	Prevalenza di valori di glicemia >150 mg/dl in soggetti non affetti da diabete
Sprintz e coll. (8)	2017	Review	2714	Influenza della glicemia sulla captazione di FDG da parte degli organi sani
Sprintz e coll. (9)	2018	Original article	5623	Influenza della glicemia sulla captazione di FDG da parte degli organi sani
Eskian e coll. (10)	2019	Review	20.807	Valutare gli effetti della glicemia sul SUV (Standardized Uptake Value)

Sono state inoltre analizzate le raccomandazioni fornite dalle più diffuse linee guida di pratica clinica in medicina nucleare, vale a dire quelle della società americana (11) e di quella europea (12). Le linee guida della SNMMI (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging) (11) raccomandano di riprogrammare l'indagine nel caso la glicemia sia superiore a un range di 150–200 mg/dl. Quelle dell'EANM (European Association of Nuclear Medicine) (12) suggeriscono di rimandare l'indagine FDG PET/TC se la glicemia è maggiore o uguale a 200 mg/dl. Le linee guida EANM raccomandano come accettabili valori glicemici massimi più bassi prima di indagini per scopi di ricerca (compresi cioè tra 126 e 150 mg/dl). Entrambe le linee guida suggeriscono la possibilità di somministrare insulina rapida per correggere valori glicemici pre-esame elevati. Tuttavia, le linee guida EANM prendono in considerazione anche l'impatto di insuline ad azione più prolungata, raccomandando degli intervalli temporali specifici come accettabili in seguito alla somministrazione di diversi tipi di insulina prima della PET (12). Le discordanze tra le diverse linee guida, derivanti dall'assenza di evidenze solide e credibili, ha generato dei range glicemici accettabili differenti prima di una PET da eseguire per scopi clinici. In un'indagine condotta sul web rivolta agli esecutori di indagini PET/TC, specialisti di 128 centri PET operanti nelle Americhe, in Europa, nelle Isole del Pacifico e in Medio Oriente hanno risposto alla domanda relativa ai cut-off glicemici utilizzati nei loro istituti prima di effettuare l'esame (13); i valori di cut-off variavano tra 150 e 250 mg/dl (8,3–13,9 mmol/l), mentre il 7% dei centri non utilizzava alcun valore soglia. Sulla base di recenti risultati pubblicati in una revisione sistematica e metanalisi condotta da Eskian e coll. (10), i pazienti con livelli glicemici ancora elevati dopo almeno 4 ore di digiuno mostrerebbero una captazione muscolare e cerebrale di FDG significativamente inferiore, con una captazione significativamente maggiore del tracciante a livello epatico e nel pool ematico mediastinico in confronto a soggetti euglicemici. Peraltro, risultati cumulativi hanno documentato l'assenza di un ruolo significativo evidente della glicemia sulla captazione di FDG da parte dei tumori. Di conseguenza, sembra che il rapporto di captazione dell'FDG tra tumore e fondo (rappresentato dai tessuti normali nei quali esso è localizzato) non si riduca in caso di iperglicemia. Considerando l'assenza di una correlazione significativa tra glicemia e captazione di FDG da parte dei tumori, Eskian e coll. non raccomandano alcun intervento per i soggetti con livelli glicemici elevati programmati per eseguire una PET, con l'eccezione di due situazioni: se la glicemia è >200 mg/dl o se il fegato è l'area d'interesse dell'esame (10). In quest'ultima situazione la captazione di FDG aumenta significativamente in caso di iperglicemia, per cui andrebbe mantenuta l'euglicemia dei pazienti (glicemia ≤110 mg/dl) in caso di necessità d'indagare il fegato, per prevenire l'attenuazione del rapporto di captazione tessuto tumorale/fondo.

Vi sono numerosi aspetti da prendere in considerazione nella gestione dei soggetti con diabete da sottoporre a indagine con PET/TC per motivi oncologici.

### 1) Quali sono i livelli glicemici accettabili per l'esecuzione di una FDG PET/TC?

Le attuali raccomandazioni in merito all'esecuzione di FDG PET/TC encefaliche sono di riservare la somministrazione di  $^{18}\text{F}$ -FDG ai soggetti con livelli plasmatici di glucosio  $<160$  mg/dl (14). È stato dimostrato che l'imaging cerebrale in volontari sani con iperglicemia potrebbe rivelare dei pattern di captazione analoghi a quelli riscontrabili nelle patologie neurodegenerative (15); quindi, relativamente alla glicemia, va considerata l'indicazione clinica. In caso di esecuzione di una FDG PET/TC total body, la glicemia dovrebbe essere inferiore a 200 mg/dl; se superiore l'indagine va riprogrammata, o possono essere attuati interventi specifici (vedi oltre).

## **2) Qual è la corretta preparazione prima dell'esecuzione di una FDG PET/TC, in soggetti con diabete in terapia con antidiabetici non insulinici?**

È importante un'adeguata pre-idratazione per garantire una concentrazione urinaria di FDG sufficientemente bassa (riduzione degli artefatti) e per motivi di radioprotezione. È suggeribile l'assunzione di 1 litro di acqua nelle 2 ore precedenti la somministrazione di FDG. Questi accorgimenti sono indicati in tutti i casi, indipendentemente dalla presenza o meno di diabete. Nei soggetti con diabete tipo 2 trattati con antidiabetici orali, la PET/TC con FDG andrebbe eseguita preferibilmente in tarda mattinata. Inoltre, allo scopo di ridurre la cross-reazione tra il mezzo di contrasto endovenoso e la captazione fisiologica di FDG nelle anse intestinali, la metformina andrebbe sospesa almeno 48 ore prima dell'esecuzione della procedura (16). Non esistono evidenze relative a sulfoniluree, glinidi, inibitori dell'alfa-glicosidasi, della DPP-4, dell'SGLT2 e agli agonisti recettoriali del GLP-1, mentre evidenze preliminari indicano che il pioglitazone può incrementare la captazione di  $^{18}\text{F}$ -FDG da parte delle lesioni maligne.

## **3) Qual è la corretta preparazione prima di un'indagine FDG PET/TC nei soggetti con diabete in trattamento insulinico?**

In caso di diabete tipo 1 o di diabete tipo 2 in terapia insulinica, l'indagine PET/TC con FDG può essere programmata in momenti diversi della giornata, con differenti approcci suggeriti per la preparazione all'esame.

- a. La mattina presto, prestando particolare attenzione al tipo di insulina. Nel caso di un'insulina lenta somministrata la sera prima dell'esame, potrebbe esserci una lieve interferenza con l'indagine PET/TC. Pertanto, se questo è lo schema più appropriato, è raccomandato l'uso di un'insulina a durata d'azione intermedia (con durata di efficacia di 12-18 ore), piuttosto che un'insulina a più lunga durata di azione. Quindi, il paziente deve consumare una normale colazione dopo l'esecuzione della PET/TC e somministrarsi la quantità prevista di insulina.
- b. In tarda mattinata o a mezzogiorno, occorre suggerire al paziente di assumere una normale colazione la mattina presto (verso le h 7.00) e di somministrarsi la quantità prevista di insulina. L'FDG andrebbe iniettato almeno 4 ore dopo l'iniezione di insulina rapida short-acting sottocute o 6 ore dopo l'iniezione di una formulazione rapida regolare. La somministrazione di FDG non è raccomandata nella stessa giornata dell'iniezione di un'insulina ad azione intermedia e/o a lunga durata.

## **4) Quale gestione nei pazienti trattati con infusione continua di insulina (i.v. o con microinfusore)?**

Nei soggetti in infusione insulinica continua, la PET/TC con FDG deve essere programmata la mattina presto.

Nei pazienti ospedalizzati in infusione continua di insulina i.v. è preferibile rimandare la PET con FDG fino a quando non sia più necessaria tale terapia infusione, se l'indagine può essere rinviata. Se urgente, l'infusione di insulina i.v. va interrotta almeno 90-120 minuti prima dell'indagine, una volta raggiunto l'obiettivo glicemico appropriato (17-18). È consigliabile la consulenza con il team diabetologico locale per casi specifici.

I soggetti con diabete tipo 1 in infusione insulinica continua sottocute possono effettuare l'indagine mantenendo l'infusione basale di insulina con il microinfusore, per conservare l'euglicemia. Il microinfusore non deve comunque essere spento per più di 1 ora complessivamente, per evitare il rischio di chetoacidosi (19). Il paziente può assumere la colazione dopo la PET/TC con FDG, riavviando immediatamente l'infusione in continuo dell'insulina qualora il microinfusore fosse stato spento.

**5) Qual è la corretta preparazione prima di un'indagine FDG PET/TC nei soggetti con diabete in nutrizione artificiale?**

La nutrizione parenterale e l'infusione di liquidi i.v. contenenti glucosio andrebbero sospese almeno 4 ore prima dell'iniezione di FDG. Inoltre, l'infusione utilizzata per la pre-idratazione i.v. non deve contenere glucosio.

**6) Quale gestione nei pazienti con diabete e glicemia >200 mg/dl?**

Può essere presa in considerazione la riduzione dei livelli glicemici attraverso la somministrazione di insulina rapida, o in alternativa di rimandare l'esecuzione dell'indagine PET/TC con FDG, a seconda del tipo e della via di somministrazione insulinica. Gli interventi non necessari volti a ridurre i livelli glicemici (come la somministrazione di insulina) possono risultare dispendiosi dal punto di vista dei tempi e delle risorse, e possono ridurre la sensibilità della PET per una più avida captazione muscolare dell'FDG (1). Pertanto, laddove possibile, l'indagine andrebbe rimandata.

Sono tuttavia adottabili alcune procedure:

- Chiedere al paziente di idratarsi e di camminare, controllando periodicamente la glicemia fino al raggiungimento di livelli accettabili;
- Somministrare insulina; in questo caso, la via preferenziale di somministrazione è quella per via sottocutanea e l'insulina da utilizzare è quella ad azione rapida, mentre quella regolare, ad azione intermedia o prolungata non sono raccomandate.

**7) Quale gestione dei pazienti con iperglicemia indotta da farmaci o legata al tumore?**

L'iperglicemia in queste condizioni va gestita come precedentemente riportato, ossia riprogrammando l'esame o somministrando insulina ad azione rapida. La sospensione dei trattamenti (es., corticosteroidi o chemioterapia) va evitata, ed è fortemente raccomandata la discussione del caso con l'oncologo e il diabetologo.

## **APPENDICE**

Gruppo di Studio Intersocietario AMD-AIOM 'Diabete e Tumori': Silvia Acquati, Gennaro Clemente, Romano Danesi, Stella D'Oronzo, Laura Evangelista, Daniele Farci, Pietro Ferrari, Marco Gallo, Marisa Giorgini, Valerio Napoli, Gabriella Piscitelli, Antonio Russo, Matteo Salgarello.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. 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. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28:730–5
2. 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. *Ann Nucl Med.* 2006; 3:203-208.
3. Janssen MHM, Öllers MC, van Stiphout RGPM, Riedl RG, van den Bogaard J, et al. Blood glucose level normalization and accurate timing improves the accuracy of PET-based

- treatment response predictions in rectal cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2010; 95:203–208.
4. 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; 38:347–351
  5. 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, 3:50.
  6. Niccoli-Asabella A, Iuele FI, Merenda N, Pisani AR, Notaristefano A, Rubini G. 18F-FDG PET/CT: diabetes and hyperglycaemia. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2013;16:57-61.
  7. Khandani AH, Bravo IM, Patel PS, Ivanovic M, Kirk D. Frequency of high blood glucose prior to FDG PET. *AbdomRadiol*. 2017; 42:1583–1585.
  8. Sprinz C, Altmayer S, Zanon M, Watter 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.
  9. Sprinz C, Zanon M, Altmayer S, Watter G, Irion K, Marchiori E, et al. Effects of blood glucose level on 18F fluorodeoxyglucose (18FFDG) uptake for PET/CT in normal organs: an analysis on 5623 patients. *Scientific Reports*. 2018; 8:2126.
  10. 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; 46:224–237.
  11. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, et al. Procedure guideline for tumour imaging with 18FFDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med*. 2006;47: 885–895.
  12. 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: 328–354.
  13. Beyer T, Czernin J, Freudenberg LS. Variations in clinical PET/CT operations: results of an international survey of active PET/CT users. *J Nucl Med*. 2011;52: 303–10
  14. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borgh 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.
  15. 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
  16. Bybel B, Greenberg ID, Paterson J, Ducharme J, Leslie WD. Increased F-18 FDG intestinal uptake in diabetic patients on metformin: a matched case-control analysis. *Clin Nucl Med*. 2011; 36:452–6.
  17. 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; 8:348-354.
  18. Roy FN, Beaulieu S, Boucher L, Bourdeau I, Cohade C. Impact of intravenous insulin on 18F-FDG PET in diabetic cancer patients. *J Nucl Med*. 2009; 50:178-183. doi: 10.2967/jnumed.108.056283.

19. Krause B, Barrington S, Cranston I. Scan preparation for patients with type I diabetes treated with continuous sub-cutaneous insulin infusion (CSII) pumps. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 46:2217. doi: 10.1007/s00259-019-04423-3.