



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE TRANSLACIONAL

DIEGO RAFAEL FREITAS BERENGUER

**AVALIAÇÃO DA CAPTAÇÃO DE ^{18}F -FDG ENTRE OS SÍTIOS MIOCÁRDICOS EM
PACIENTES COM LINFOMA ANTES E APÓS QUIMIOTERAPIA: PERSPECTIVA
DO USO DO PET/CT PARA UM DIAGNÓSTICO MAIS PRECOCE DE CARDIOTO-
XICIDADE**

Recife - PE

2022

DIEGO RAFAEL FREITAS BERENGUER

**AVALIAÇÃO DA CAPTAÇÃO DE ^{18}F -FDG ENTRE OS SÍTIOS MIOCÁRDICOS EM
PACIENTES COM LINFOMA ANTES E APÓS QUIMIOTERAPIA: PERSPECTIVA
DO USO DO PET/CT PARA UM DIAGNÓSTICO MAIS PRECOCE DE CARDIOTO-
XICIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Translacional da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Saúde Translacional.

Área de concentração: Saúde Humana e Tecnologias Integrativas

Orientador: Brivaldo Markman Filho

Vínculo: Universidade Federal de Pernambuco

Coorientadora: Simone Cristina Soares Brandão

Vínculo: Universidade Federal de Pernambuco

Recife - PE

2022

Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

Berenquer, Diego Rafael Freitas.

91 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Saúde Translacional. Recife, 2022.

1. Cardiotoxicidade. 2. Tomografia por Emissão de Pósitrons combinada à Tomografia Computadorizada. 3. Captação Miocárdica. 4. Sítios Cardíacos. 5. Reprodutibilidade dos Testes. I. Markman Filho, Brivaldo (Orientador). II. Título.

UFPE (CCS2022-289)

DIEGO RAFAEL FREITAS BERENGUER

**AVALIAÇÃO DA CAPTAÇÃO DE ^{18}F -FDG ENTRE OS SÍTIOS MIOCÁRDICOS EM
PACIENTES COM LINFOMA ANTES E APÓS QUIMIOTERAPIA: PERSPECTIVA
DO USO DO PET/CT PARA UM DIAGNÓSTICO MAIS PRECOCE DE CARDIOTO-
XICIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde Translacional
da Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito parcial para obtenção do tí-
tulo de mestre em Saúde Translacional.

Área de Concentração: Saúde Humana
e Tecnologias Integrativas

Aprovada em: 26/08/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dra. Andrea Lordsleem (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Maria Inês Remigio
Universidade Federal de Pernambuco

À Deus
Aos meus pais
À minha esposa
À minha filha, para quem dedico tudo em minha vida

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Brivaldo Markman, pela disponibilidade e pela intensa troca de conhecimentos e experiências nesse período de grande e importante aprendizado.

À minha coorientadora Prof Dra. Simone Brandão, pela imensa ajuda e disponibilidade em todos os momentos e em todas as dúvidas.

Ao Dr. Felipe Mourato pela ajuda indispensável na coleta de dados no setor de Medicina Nuclear do Real Hospital Português

Aos meus amigos e familiares, por toda a paciência e compreensão.

Aos meus pais e à minha irmã por todo o apoio às minhas decisões.

Agradeço, em especial, a minha esposa Luana e a minha filha Alice, razões de eu continuar a trabalhar para me tornar um melhor profissional a cada dia.

A Deus, por me dar saúde para continuar trilhando meu caminho em ajudar as pessoas.

RESUMO

O diagnóstico da cardiotoxicidade tem sido um desafio no dia a dia do médico onco-logista. Os métodos diagnósticos da atualidade não são capazes de detectar essa condição clínica com a precocidade necessária. Estudos indicam que o ^{18}F -FDG PET/CT é um exame complementar que pode identificar a cardiotoxicidade com uma maior precocidade. Dessa forma, pode-se iniciar as medidas de cardioproteção mais cedo, melhorando as chances de se aumentar a sobrevida dos pacientes. Objetivo: Avaliar o comportamento do valor de captação padronizado (SUV) do radiofármaco ^{18}F -FDG antes, durante e após quimioterapia (QT) em diferentes sítios cardíacos, bem como medir o grau de reprodutibilidade para o método no contexto do acompanhamento do tratamento oncológico. Materiais e Métodos: Coorte retrospectiva com inclusão de pacientes com linfoma que realizaram PET/CT com ^{18}F -FDG antes, durante e/ou após QT. Foi avaliado o comportamento da captação através dos SUVs médio e máximo em quatro sítios cardíacos e em sítios controles na aorta e fígado. Vinte exames foram randomizados para análise da reprodutibilidade por dois examinadores que eram cegos para os resultados um do outro. Cada um deles fez a avaliação em um segundo momento para elucidação da reprodutibilidade intra-observador. Resultados: Observou-se importante elevação dos SUVs em todos os sítios cardíacos nos momentos ínterim e final (pós-término da QT) quando comparados com os SUVs pré-QT. A parede livre de VE foi a região cardíaca com maior aumento na captação de ^{18}F -FDG. Quanto à reprodutibilidade, foi possível verificar resultados substanciais para a confiabilidade da mensuração dos SUVs, tanto intra quanto inter-observadores. Conclusões: A captação cardíaca de ^{18}F -FDG aumentou ao longo da QT, sendo a parede livre do VE o local com maior aumento. A reprodutibilidade do método se mostrou com elevados valores de correlação intra e interobservadores

Palavras-chave: cardiotoxicidade; PET CT; captação miocárdica; sítios cardíacos; reprodutibilidade dos testes.

ABSTRACT

The diagnosis of cardiotoxicity has been a challenge in the daily routine of the oncologist. Today's diagnostic methods are not capable of detecting this clinical condition early enough. Studies indicate that ^{18}F -FDG PET/CT is a complementary test that can identify cardiotoxicity earlier. In this way, cardioprotection measures can be started earlier, improving the chances of increasing patient survival. Objective: To evaluate the behavior of the standardized uptake value (SUV) of the radiopharmaceutical ^{18}F -FDG before, during and after chemotherapy (QT) at different cardiac sites, as well as to measure the degree of reproducibility for the method in the context of cancer treatment follow-up. Materials and Methods: Retrospective cohort including lymphoma patients who underwent ^{18}F -FDG PET/CT before, during and/or after chemotherapy. The uptake behavior through the mean and maximum SUVs was evaluated in four cardiac sites and in control sites in the aorta and liver. Twenty exams were randomized for reproducibility analysis by two examiners who were blinded to each other's results. Each one of them did the evaluation in a second moment to elucidate the intra-observer reproducibility. Results: A significant increase in SUVs was observed in all cardiac sites in the interim and final moments (post-terminus of QT) when compared with pre-QT SUVs. The left ventricular (LV) free wall was the cardiac region with the greatest increase in ^{18}F -FDG uptake. As for the reproducibility, it was possible to verify substantial results for the reliability of the measurement of SUVs, both intra and inter-observer. Conclusions: Cardiac uptake of ^{18}F -FDG increased along QT, with the LV free wall being the site with the greatest increase. The reproducibility analysis showed high intra- and inter-observer correlation values.

Keywords: cardiotoxicity; CT-PET; myocardial uptake; cardiac sites; reproducibility of results.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Mecanismos sugeridos para indução de cardiotoxicidade pelas antraciclina e seu efeito no metabolismo glicolítico dos cardiomiócitos	25
Figura 2 –	Evolução da cardiotoxicidade e do seu diagnóstico em relação ao início do tratamento dos pacientes com antracíclicos	28
Figura 3 –	Ligação da deoxiglicose com o Flúor-18, resultando na ^{18}F -FDG + um radical hidroxila	29
Figura 4 –	Desenho do estudo	34
Figura 5 –	População e seleção dos pacientes	35
Figura 6 –	Avaliação do SUV cardíaco global	40
Figura 7 –	Avaliação do SUV da parede livre do VE	40
Figura 8 –	Avaliação do SUV do septo interventricular.....	40
Figura 9 –	Avaliação do SUV do ventrículo direito.....	41
Figura 10 –	Avaliação do SUV hepático	41
Figura 11 –	Avaliação do SUV da aorta	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Evolução do SUV máximo nos diferentes sítios cardíacos	48
Gráfico 2 – Evolução do SUV médio nos diferentes sítios cardíacos.....	49
Gráfico 3 – Evolução dos SUVs máximo e médio nos diferentes sítios cardíacos e nos sítios controle (aorta e fígado)	50
Gráfico 4 – Distribuição dos pacientes conforme aumento do SUV máximo em 30% nos diferentes sítios cardíacos analisados e nos sítios controle (aorta e fígado).....	51
Gráfico 5 – Representação do coeficiente de correlação intraclasse para a reprodutibilidade intra-observador do SUV máximo dos diferentes sítios de captação do 18F-FDG analisados	53
Gráfico 6 – Representação do coeficiente de correlação intraclasse para a reprodutibilidade intra-observador do SUV médio dos diferentes sítios de captação do 18F-FDG analisados	54
Gráfico 7 – Representação do coeficiente de correlação intraclasse para a reprodutibilidade inter-observador do SUV máximo dos diferentes sítios de captação do 18F-FDG analisados	56
Gráfico 8 – Representação do coeficiente de correlação intraclasse para a reprodutibilidade inter-observador do SUV médio dos diferentes sítios de captação do 18F-FDG analisados	57

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Categorização das variáveis sócio-demográficas.	36
Quadro 2 - Categorização dos antecedentes pessoais e fatores de risco para CTX.	36
Quadro 3 - Categorização das variáveis obtidas através da análise do exame de ¹⁸ F-FDG PET/CT.	38

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 –** Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes submetidos à ^{18}F -FDG PET/CT na avaliação da captação miocárdica ao longo do tratamento quimioterápico45
- Tabela 2 –** Características relacionadas ao câncer e ao seu tratamento nos pacientes submetidos à ^{18}F -FDG PET/CT para avaliação da captação miocárdica ao longo do tratamento quimioterápico46
- Tabela 3 –** Evolução do peso e características dos exames realizados nos pacientes submetidos à ^{18}F -FDG PET/CT para avaliação da captação miocárdica ao longo do tratamento quimioterápico46
- Tabela 4 –** Evolução dos valores do SUV máximo e médio nos exames basais, ínterim e ao final do tratamento quimioterápico47
- Tabela 5 –** Coeficiente de correlação de Spearman e p-valor do teste de correlação para a reprodutibilidade intra-observador, para cada variável e órgão avaliado52
- Tabela 6 –** Coeficiente de correlação de Spearman e p-valor do teste de correlação para a reprodutibilidade inter-observador, para cada variável e órgão avaliado55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

¹⁸ F-FDG	Fluordesoxiglicose marcada com flúor-18
ABVD	Adriamicina ou Doxorrubicina + Bleomicina + Vinblastina + Dacarbazina
BEACOPP	Bleomicina + Etoposide + Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Vincristina + Procarbazina + Prednisona
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i>
CAEE	Comitê de Ética em Pesquisa
CCI	Coeficiente de Correlação de Intra-classe
CTX	Cardiotoxicidade
DAC	Doença Arterial Coronariana
DA-EPOCH-R	Etoposide + Prednisona + Vincristina + Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Rituximabe Dose ajustada
DCV	Doenças cardiovasculares
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DOX	Doxorrubicina
ECO	Ecocardiograma
ERO's	Espécies Reativas de Oxigênio
FDG-6-P	Fluordeoxiglicose-6-fosfato
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GCP	Glicemia capilar periférica
GLS	<i>Global Longitudinal Strain</i>
GLUT	<i>Glucose transporter</i>
GLUT-1	<i>Glucose transporter 1</i>
GLUT-3	<i>Glucose transporter 3</i>
GLUT-4	<i>Glucose transporter 4</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
IC	Insuficiência Cardíaca
ICFER	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida
IL-1 β	interleucina 1 beta

IL-6	Interleucina 6
MCP-1	<i>Monocyte Chemotatic Protein 1</i>
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida
NT-ProBNP	<i>Brain Natriuretic peptide N-terminal fragment</i>
PERCIST	<i>PET response criteria in solid tumors</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography associated to computed tomography</i>
QT	Quimioterapia
R-CHOP	Rituximabe + Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Vincristina ou Oncovin + Prednisona
RHP	Real Hospital Português
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
ROI's	<i>regions of interest</i>
RT	Radioterapia
SIV	Septo Interventricular
Strain	Deformação Miocárdica
SUCCOUR	<i>Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes</i>
SUV	<i>Standart uptake value</i>
TC	Tomografia computadorizada
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor alfa</i>
Top2 β	DNA topoisomerase-2 β
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

Kg	quilogramas
mm ²	milímetros cuadrados
mg/mL	miligramas por mililitro
MBq/kg	megabecquerel / quilogramas
mm	milímetros
%	porcentagem
Kv	quilovolt

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVOS	21
2.1	GERAL	21
2.2	ESPECÍFICOS	21
3	REFERENCIAL TEÓRICO	22
3.1	CARDIO-ONCOLOGIA: CONCEITO E IMPORTÂNCIA	22
3.2	CARDIOTOXICIDADE	22
3.3	CARDIOTOXICIDADE POR ANTRACÍCLICOS	23
3.4	DIAGNÓSTICO ATUAL DA CARDIOTOXICIDADE POR ANTRACÍCLICOS – A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE	25
3.5	TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET/CT) E SUA UTILIZAÇÃO NA CARDIOLOGIA	28
3.6	APLICAÇÃO DA ¹⁸ F-FDG PET/CT NA CARDIO-ONCOLOGIA	31
3.7	VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO DIAGNÓSTICO	32
4	MATERIAL E MÉTODOS	34
4.1	DESENHO DO ESTUDO	34
4.2	LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	34
4.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO	35
4.4	TAMANHO AMOSTRAL	36
4.5	CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	36
4.5.1	Variáveis sócio-demográficas	36
4.5.2	Antecedentes pessoais e fatores de risco para cardiotoxicidade	36
4.5.3	Variáveis obtidas através da análise do exame de ¹⁸ F-FDG PET/CT	38
4.6	COLETA E AVALIAÇÃO DOS DADOS	39

4.6.1	Dados clínicos	39
4.6.2	Análise dos PET/CTs	39
4.6.3	Análise de Reprodutibilidade	42
4.7	PROTOCOLO DE REALIZAÇÃO DO 18F-FDG PET/CT	42
4.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
4.9	ASPECTOS ÉTICOS	44
5	RESULTADOS	45
5.1	ANÁLISE DESCRITIVA GERAL	45
5.2	EVOLUÇÃO DO SUV AO LONGO DA TERAPIA ONCOLÓGICA	47
5.3	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS CONFORME AUMENTO $\geq 30\%$ NA CAPTAÇÃO DE ^{18}F -FDG CARDÍACA ENTRE AS PETS BASAL E FINAL	50
5.4	ÍNDICE DE REPRODUTIBILIDADE	52
5.4.1	Análise intra-observador	52
5.4.2	Análise inter-observador	54
6.	DISCUSSÃO	58
6.1	EVOLUÇÃO DO SUV AO LONGO DA TERAPIA ONCOLÓGICA.....	58
6.2	ÍNDICE DE REPRODUTIBILIDADE	60
6.3	PREVALÊNCIA DAS COMORBIDADES NA POPULAÇÃO GERAL	61
6.4	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	62
7	CONCLUSÕES	64
	REFERÊNCIAS	65
	APÊNDICE A – TRABALHOS DESENVOLVIDOS DURANTE O MESTRADO	73
	ANEXO A – ARTIGO SUBMETIDO AO PERIÓDICO JOURNAL OF NU- CLEAR CARDIOLOGY.....	74

1 INTRODUÇÃO

Os recentes avanços no tratamento oncológico, como a padronização de terapias sistêmicas específicas para cada subtipo tumoral e o uso de agentes imunobiológicos, permitiram uma queda na mortalidade geral por câncer nas últimas décadas, elevando a expectativa de vida destes pacientes (ALFANO *et al.*, 2016; FITZMAURICE *et al.*, 2019). Ao mesmo tempo, observa-se também uma mudança no prognóstico dos sobreviventes, com o aumento da morbimortalidade em decorrência da exposição à terapia oncológica adotada (SIEGEL *et al.*, 2022).

A longo prazo, um dos mais temíveis efeitos adversos do tratamento oncológico é a toxicidade sobre o sistema cardiovascular. Ela pode causar uma série de descompensações agudas e crônicas pós-tratamento, elevando o risco de morte em sobreviventes de câncer. Reconhecer esta situação e formular protocolos de manejo destes pacientes antes, durante e após o câncer se torna um elemento fundamental para a assistência a este grupo populacional (HAJJAR *et al.*, 2020).

A cardiotoxicidade (CTX) inicialmente era definida apenas como a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), limitando o diagnóstico aos quadros de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER) (KALIL FILHO *et al.*, 2011). Nas diretrizes mais recentes (HAJJAR *et al.*, 2020; ZAMORANO *et al.*, 2016), além da ICFER, outros quadros clínicos também são considerados CTX como, por exemplo, a elevação dos níveis pressóricos, chegando a crises hipertensivas, eventos tromboembólicos, arritmias, doença arterial coronariana, hipertensão pulmonar e pericardiopatias.

Dentre os quimioterápicos, uma das classes mais relacionadas à CTX é a das antraciclinas. Seus principais representantes são a doxorubicina, a daunorrubicina, a epirubicina, a idarrubicina e a mitoxantrona, e são indicados desde a década de 1960 para o tratamento de tumores hematológicos e de neoplasias malignas sólidas, em especial o câncer de mama (CHIHARA *et al.*, 2016; GIORDANO *et al.*, 2012; NABHAN *et al.*, 2015).

Apesar do surgimento de novas drogas para tratamento oncológico, as antraciclinas persistem com um importante papel neste contexto (GIORDANO *et al.*, 2012). Entretanto, seu efeito adverso com maior morbimortalidade é a CTX e o mais grave é a ICFER (MORETTI; RACHED, 2016).

O acometimento miocárdico induzido pelos antracíclicos é bastante variável. Ocorre através de dano aos miócitos e, macroscopicamente, pode surgir como insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada ou reduzida. Também é variável a região de acometimento miocárdico, desde uma disfunção global e difusa do ventrículo esquerdo (VE), a alterações da contratilidade em sítios mais específicos ou até mesmo no ventrículo direito (VD) (KIM *et al.*, 2020).

O dano ao miócito costuma ser irreversível (AINGER *et al.*, 1971; FELKER *et al.*, 2000). Além disso, os efeitos clínicos dessa CTX somente se tornam visíveis meses ou até anos após a terapia inicial, de modo que é necessário realizar um acompanhamento a longo prazo destes pacientes, com exames periódicos, que buscam detectar os efeitos tóxicos ainda em estágio subclínico. A lista de exames para monitoramento pode incluir: Ecocardiograma (ECO) com ou sem *strain*, Ressonância Magnética Cardíaca (RMC), e biomarcadores séricos, como as troponinas e o Peptídeo Natriurético Atrial (BNP) e seu fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) (ZAMORANO *et al.*, 2016).

Apesar de amplamente difundidos e utilizados na prática clínica, o papel dos biomarcadores na monitorização e vigilância de rotina ainda não está claramente estabelecido. Além disso, os estudos ainda são insuficientes para firmar o significado das elevações súbitas desses marcadores (CHESON *et al.*, 2014).

A medida da FEVE é a mais aceita para o diagnóstico de disfunção sistólica relacionada ao tratamento do câncer. No entanto, a identificação da CTX, baseada apenas na diminuição da FEVE, ocorre tardiamente, pois a disfunção ventricular com impacto na FEVE só ocorre após lesão significativa do tecido miocárdico. Assim, a medida da FEVE tem sido considerada um marcador de CTX tardio e de baixa sensibilidade (CURIGLIANO *et al.*, 2012; NEGISHI *et al.*, 2014).

Outra variável de mensuração da função cardíaca é a deformação miocárdica (*strain*). Os consensos de imagem cardiovascular das sociedades americana e europeia sugerem que alterações no *strain* precedem a disfunção ventricular (PLANA *et al.*, 2018). Uma redução de mais de 15% no *strain* longitudinal global (do inglês *global longitudinal strain* - GLS), imediatamente após ou durante o tratamento com antraciclínicos, é o parâmetro mais útil na predição de CTX, enquanto uma redução inferior a 8% provavelmente excluiria o diagnóstico de CTX (NEGISHI *et al.*, 2014).

No entanto, existem vários pontos limitantes possíveis na avaliação da deformação miocárdica. Uma delas é a necessidade de uma imagem ecocardiográfica ideal

para medir o *strain* miocárdico (CHESON *et al.*, 2014). Situações como ritmo cardíaco irregular, hipertrofia ventricular concêntrica, ritmo de marcapasso, doença valvar aórtica e mitral pelo menos moderadas também podem dificultar essa medida, seja pelo dano real à deformidade secundária a essas condições ou pela limitação do software em identificar as marcas acústicas durante o ciclo cardíaco (CASTILLO; HERSZKOWICZ; FERREIRA, 2010; GEYER *et al.*, 2010; LEITMAN *et al.*, 2004). Além disso, a medida do *strain* miocárdico também pode apresentar variação intra e interobservador, algumas vezes semelhante à medida da fração de ejeção (BUSSADORI *et al.*, 2009).

Desse modo, faz-se necessário o estabelecimento de marcadores mais sensíveis e precoces, que sejam de baixo custo, universalmente aplicáveis e que possam evitar intervenções desnecessárias.

A Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons associada à Tomografia Computadorizada (do inglês, *positron emission tomography associated to computed tomography*, ou PET/CT) é uma técnica diagnóstica que já vem sendo rotineiramente utilizada no estadiamento, re-estadiamento e monitorização terapêutica de vários tipos de cânceres (SAROCCHI *et al.*, 2018).

O radiofármaco mais usado na PET/CT oncológica é a fluordesoxiglicose marcada com flúor-18 (^{18}F -FDG). Ele é um análogo da glicose, que é transportado via receptores de glicose (GLUT) para dentro das células. Estudos evidenciam que mudanças no grau de captação de ^{18}F -FDG pelos miócitos, durante ou após o uso de quimioterápicos, refletem alterações metabólicas e mitocondriais que precedem a disfunção contrátil (CURIGLIANO *et al.*, 2012; KIM *et al.*, 2020; SAROCCHI *et al.*, 2018). Assim, o exame de ^{18}F -FDG PET/CT propicia acesso único ao metabolismo miocárdico e tem despontado como um potencial marcador de alterações miocárdicas relacionada à CTX (NEGISHI *et al.*, 2014). Neste sentido, o aumento da captação cardíaca de ^{18}F -FDG na PET/CT, após tratamento químico ou radioterápico, parece ser um marcador metabólico mais precoce de CTX.

Este exame traz a vantagem de que, apesar de ser de alto custo, já está incluso dentro da rotina de exames de muitos tipos de cânceres com o objetivo de estadiamento, reestadiamento e avaliação terapêutica. Logo, seriam necessários menos exames e menor exposição à radiação, gerando menos prejuízos para o paciente e diminuindo os gastos do sistema. Contudo, ainda são necessárias muitas elucidações para confirmar a possibilidade do uso da ^{18}F -FDG PET/CT como biomarcador eficaz

para CTX. Além do claro benefício em relação aos métodos vigentes e do esclarecimento quanto aos custos (tanto pessoais quanto de políticas públicas), outras características são essenciais para determinar a utilidade de um novo método diagnóstico (HULLEY *et al.*, 2013). Uma etapa importante é padronizar a forma e o local de avaliação de captação cardíaca de ^{18}F -FDG. Além disso, deve-se observar a reprodutibilidade da avaliação desta captação nos diferentes segmentos cardíacos.

A determinação da acurácia é outra etapa fundamental nesse processo. Ela consiste no quanto um teste diagnóstico é capaz de medir o verdadeiro valor do que está sendo aferido. A validade da acurácia vai dizer o quanto aquele teste se aproxima da “verdade” ou o quanto se afasta dela. Para a determinação da acurácia, deve-se comparar o método diagnóstico em investigação com o método “padrão-ouro” vigente (HULLEY *et al.*, 2013).

Outro ponto a ser esclarecido é o grau de reprodutibilidade intra e inter-observador do índice de captação de ^{18}F -FDG PET/CT cardíaco. A reprodutibilidade é a consistência de resultados quando o exame se repete. Quando o mesmo paciente realiza o mesmo exame no mesmo momento, é necessário que duas análises deste exame mostrem resultados muito semelhantes (HULLEY *et al.*, 2013). Esse também é um dos passos essenciais para a certificação de um método diagnóstico.

A comprovação de um contexto científico onde o ^{18}F -FDG PET/CT possui realmente uma precocidade maior no diagnóstico de CTX, associado a características que favorecem a sua utilização (como um custo-benefício acessível e níveis de biossegurança elevados) é de fundamental importância. Unindo esse contexto a elevados resultados de acurácia e reprodutibilidade, poderemos determinar com segurança que ele é um método diagnóstico indispensável no acompanhamento do tratamento quimioterápico.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar o grau de captação de ^{18}F -FDG em diferentes regiões do coração em pacientes com linfoma submetidos à quimioterapia.

2.2 ESPECÍFICOS

- Analisar qual das regiões de interesse (ROIs) observadas apresentam as maiores variações do índice de captação padronizada (SUV) de ^{18}F -FDG no coração ao longo do tratamento quimioterápico;
- Avaliar a reprodutibilidade intra e inter-observador na quantificação dos SUVs das diferentes regiões analisadas.
- Caracterizar a amostra de pacientes com idade, gênero, peso e a presença de fatores de risco para CTX, bem como avaliar a dose de ^{18}F -FDG utilizada e o tempo de ativação.

3 REFERÊNCIAL TEÓRICO

3.1 CARDIO-ONCOLOGIA: CONCEITO E IMPORTÂNCIA

O tratamento quimioterápico contribuiu para um grande avanço na redução da mortalidade dos pacientes oncológicos nas últimas décadas (ALFANO *et al.*, 2016). Uma projeção norte-americana estimou que em 2020 existiam em torno de 11 milhões de sobreviventes do câncer nos Estados Unidos. Dentre esses, mais de 50% com idade maior que 70 anos (ALFANO *et al.*, 2016; FITZMAURICE *et al.*, 2019; PARRY *et al.*, 2011).

Mesmo com resultados tão positivos, os efeitos colaterais das drogas antineoplásicas persistem como um grande desafio da medicina atual. Entre esses efeitos, a cardiotoxicidade (CTX) mantém-se como uma adversidade frequente e de grande impacto na prática clínica (MORETTI; RACHED, 2016). A CTX por antracíclicos foi descrita pela primeira vez em 1967 e nos anos seguintes foi sugerido que ela seria dose-dependente e o dano miocárdico seria irreversível (AINGER *et al.*, 1971; TAN *et al.*, 1967).

Nesse contexto, surge um crescente interesse em averiguar e estudar as causas e consequências das doenças cardiovasculares (DCV) associadas ao câncer ou secundárias ao tratamento oncológico. É a origem da cardio-oncologia que ao longo dos anos foi se tornando um importante campo da ciência médica.

Conceitualmente, a cardio-oncologia consiste na área da cardiologia voltada para o diagnóstico e manejo adequado das DCV em pacientes com diagnóstico atual ou pregresso de câncer. Além disso, também é responsável pela estimativa de risco cardiovascular e pelo acompanhamento das necessidades cardíacas antes, durante e após o tratamento quimioterápico (HAJJAR *et al.*, 2020).

Nos últimos anos, viu-se um crescimento exponencial desta especialidade da cardiologia. E o auxílio de uma especialidade voltada especificamente para aumentar a sobrevida de pacientes no curso do tratamento oncológico é inestimável.

3.2 CARDIOTOXICIDADE

A CTX, na forma de disfunção ventricular, foi definida como a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) acima de 10 pontos percentuais em pacientes assintomáticos ou acima de 5 pontos percentuais em pacientes sintomáticos, a um

valor abaixo da referência de normalidade de 50% (HAJJAR *et al.*, 2020; KALIL FILHO *et al.*, 2011).

A definição da CTX baseada apenas no grau de redução da FEVE omite, entretanto, as alterações que precedem a queda da FEVE e todos os outros efeitos tóxicos no sistema cardiovascular que acontecem além desse parâmetro. Neste contexto, a Sociedade Europeia de Cardiologia, no ano de 2016, revisou a definição de CTX e a estendeu para toda e qualquer alteração estrutural ou funcional do coração e circulação, seja na vigência ou no pós-tratamento imediato ou tardio do câncer, considerando como agentes agressores a quimioterapia (QT), a radioterapia (RT) ou a própria doença (ZAMORANO *et al.*, 2016).

O Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos definiu a CTX como a “toxicidade que afeta o coração” e pode ocorrer através de diversas manifestações clínicas, divididas em nove categorias principais: disfunção miocárdica e insuficiência cardíaca (IC), hipertensão arterial, arritmias, doença valvular, doença arterial coronária da micro e macrocirculação que levam à isquemia miocárdica, doença tromboembólica, acidente vascular cerebral, hipertensão pulmonar e doenças pericárdicas (ARMENIAN *et al.*, 2017).

Sendo assim, com essa maior abrangência, o manejo dos cuidados ficou mais amplo, bem como a atenção do médico aos possíveis agentes etiológicos cardiotóxicos. Há nessa amplificação da definição o objetivo de difundir melhor as estratégias de cardioproteção para uma redução da mortalidade geral (HAJJAR *et al.*, 2020).

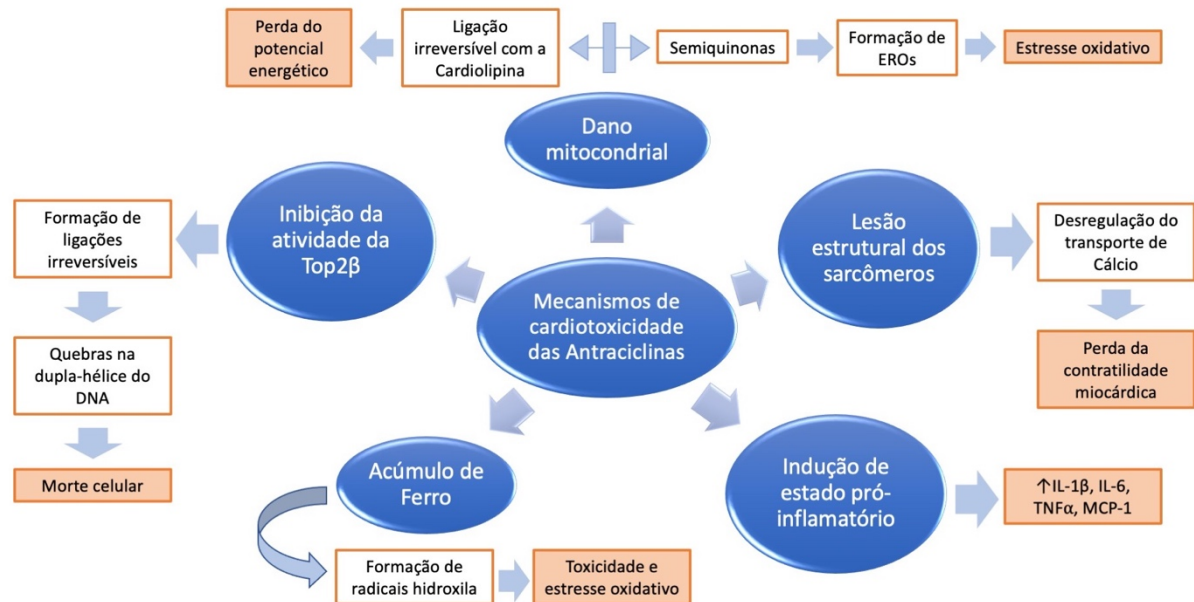
3.3 CARDIOTOXICIDADE POR ANTRACÍCLICOS

Mesmo com surgimento de novas drogas quimioterápicas (imunoterapia, tratamento baseado em células-alvo), as antraciclinas permanecem como um importante tratamento na oncologia. Inclusive, são os medicamentos de escolha para o tratamento de linfoma (CHIHARA *et al.*, 2016; NABHAN *et al.*, 2015) e alguns tumores sólidos, em especial, alguns tipos de câncer de mama (GIORDANO *et al.*, 2012).

Devido aos seus efeitos cardiotóxicos, o tratamento com essas drogas deve ser feito com acompanhamento cardiológico adequado, de preferência com uma equipe multidisciplinar. A presença de cardiologistas, oncologistas e hematologistas no acompanhamento desses pacientes é essencial para uma boa prática clínica (HAJJAR *et al.*, 2020).

Apesar de reconhecidamente cardiotoxícas há mais de 40 anos, os mecanismos das antraciclínicas para indução de IC ainda não foram bem esclarecidos. Existem diversas teorias propostas, a citar: geração de espécies reativas de oxigênio, a partir da redução das quinonas das antraciclínicas (BHAGAT; KLEINERMAN, 2020; SALAZAR-MENDIGUCHÍA *et. al.*, 2014); acúmulo de ferro, o qual leva a danos celulares por sua toxicidade e até à ferroptose (VARGHESE; EEKHOUDT; JASSAL, 2021) formação de complexos entre a DNA topoisomerase-2 β (Top2 β) e as antraciclínicas, levando a quebras na estrutura de dupla-hélice do DNA (Ácido Desoxirribonucleico) e morte de células quiescentes, como os cardiomiócitos (ZHANG *et. al.*, 2012); indução de estado pró-inflamatório; desregulação do transporte de cálcio por lesões estruturais dos sarcômeros (TAKEMURA; FUJIWARA, 2007) e/ou redução no potencial energético mitocondrial, por formação de complexos irreversíveis com a cardiolipina, um fosfolípido da membrana mitocondrial interna e que participa da cadeia de transporte de elétrons (BHAGAT; KLEINERMAN, 2020). De modo geral, o que se observa são danos estruturais em funções energéticas, metabólicas e genéticas dos cardiomiócitos, levando a um déficit de energia e à ativação de sinalizações para apoptose celular (Figura 1).

Figura 1 - Mecanismos sugeridos para indução de cardiotoxicidade pelas antraciclina e seu efeito no metabolismo glicolítico dos cardiomiócitos.



EROs: espécies reativas de oxigênio; IL-1β: interleucina 1 beta; IL-6: interleucina 6; MCP-1: proteína quimiotática de monócitos 1; TNFα: fator de necrose tumoral alfa; Top2β: DNA topoisomerase 2-beta.

Fonte: O autor (2022).

O resultado dessas alterações metabólicas no miocárdio é o surgimento de redução da contratilidade miocárdica, iniciando-se em alguns cardiomiócitos e estendendo-se para segmentos miocárdicos e com a evolução do quadro, resultando no acometimento global e difuso do miocárdio. Fisiologicamente, o resultado é uma queda na efetividade da função cardíaca a qual pode ser visualizada principalmente pelo ecocardiograma, com a redução da FEVE (ZAMORANO *et al.*, 2016).

3.4 DIAGNÓSTICO ATUAL DA CARDIOTOXICIDADE POR ANTRACÍCLICOS - A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE

Os biomarcadores têm sido utilizados para identificação precoce, avaliação e monitoramento de CTX (RIDDELL; LENIHAN, 2018). A troponina foi o primeiro biomarcador estudado como preditor de CTX (REAGAN, 2010). Uma lesão na célula miocárdica causa um aumento na concentração plasmática de troponina I e T com pico sérico 12 horas após a lesão miocárdica (MITCHELL *et al.*, 2018). Já foi demonstrado

que o aumento da troponina I após o tratamento quimioterápico é um marcador de risco para eventos cardíacos. A elevação da troponina I um mês após o tratamento quimioterápico foi relacionada a uma maior incidência de eventos cardiovasculares (CARDINALE *et al.*, 2015).

Estudos clínicos têm usado a medição de peptídeo natriurético cerebral (BNP) plasmático e proBNP N-terminal (NT-proBNP) como biomarcadores de CTX, que podem ser bons indicadores precoces na detecção de IC (MICHEL; RASSAF; TOTZECK, 2018). Um aumento transitório do BNP durante o tratamento com antraciclina é comum. No entanto, pacientes com elevação persistente do BNP desenvolveriam IC clinicamente manifesta (CHANG *et al.*, 2017).

Apesar dessa ampla aplicabilidade, ainda há pontos de atenção para o uso de biomarcadores. A variedade de ensaios de troponina e NT-pro-BNP deve dar atenção especial ao manejo desses pacientes. Além disso, os estudos ainda são insuficientes para estabelecer o significado das elevações súbitas desses marcadores. O seu papel na monitorização e vigilância de rotina ainda não está claramente estabelecido (CHE-SON *et al.*, 2014).

A avaliação da função ventricular por métodos de imagem antes do início da QT e no seu acompanhamento auxilia no diagnóstico de CTX e na identificação de pacientes com maior risco de complicações cardíológicas durante o tratamento do câncer. Normalmente, essa avaliação é realizada por meio de ecocardiograma trans-torácico devido ao seu baixo custo e fácil acessibilidade (KARANTH *et al.*, 2011;). A medida da FEVE é a mais utilizada para o diagnóstico de disfunção sistólica relacionada ao tratamento oncológico (PLANA *et al.*, 2018).

No entanto, a identificação de CTX baseada apenas na diminuição da FEVE, ocorre tardiamente, pois a disfunção ventricular com impacto na FEVE só ocorre após lesão significativa do tecido miocárdico. Assim, a medida da FEVE tem sido considerada um marcador de CTX de baixa sensibilidade (CURIGLIANO *et al.*, 2012; NEGISHI *et al.*, 2014).

Além disso, a sensibilidade da ecocardiografia tradicional para detectar variações longitudinais da função sistólica ainda é baixa, principalmente devido às frequentes variações na pré e pós-carga durante a QT e à variabilidade intra e interobservador que pode chegar a 10% (THAVENDIRANATHAN *et al.*, 2013).

Outra medida ecocardiográfica bastante estudada nos últimos anos é o grau de deformação miocárdica (*strain*) através da técnica do Speckle Tracking (PLANA *et al.*,

2018). O termo *strain* é usado para descrever o encurtamento, espessamento e estiramento local do miocárdio como medida da função regional do VE (SMISETH *et al.*, 2016).

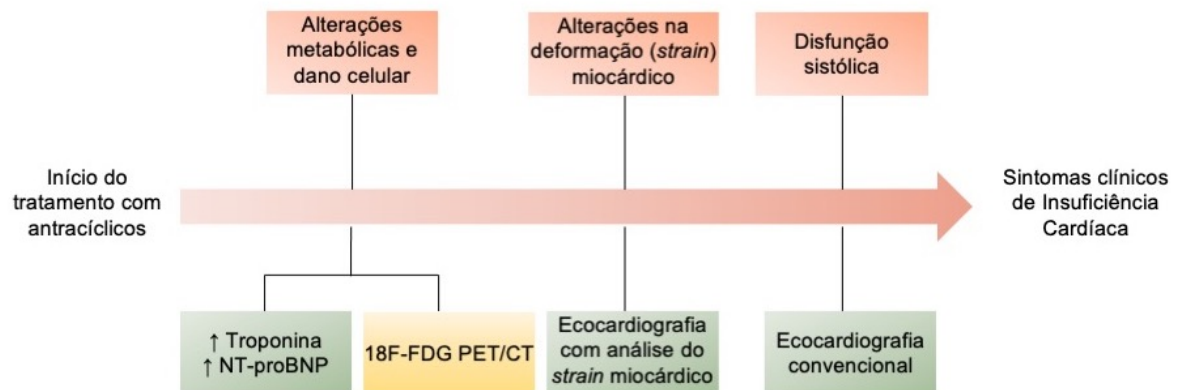
Dentre os parâmetros de análise das deformidades miocárdicas, o que tem se mostrado de melhor utilidade clínica é o *strain* longitudinal global (do inglês, *global longitudinal strain* - GLS) (PLANA *et al.*, 2018; SMISETH *et al.*, 2016; THAVENDIRANATHAN *et al.*, 2014). Uma meta-análise recente avaliando o valor prognóstico do GLS para a previsão precoce de CTX induzida por QT apoia a recomendação da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Associação Europeia de Imagem Cardiovascular (PLANA *et al.*, 2018, ZAMORANO *et al.*, 2016) para o uso rotineiro de GLS no monitoramento de pacientes em terapia quimioterápica.

No entanto, ainda existem vários pontos limitantes possíveis na avaliação da deformação miocárdica. Uma delas é a necessidade de uma imagem ecocardiográfica ideal para medir o *strain* miocárdico (CHESON *et al.*, 2014). Situações como ritmo cardíaco irregular, hipertrofia ventricular concêntrica, ritmo de marcapasso, doença valvar aórtica e mitral pelo menos moderadas também podem dificultar essa medida, seja pelo dano real à deformidade secundária a essas condições ou pela limitação do *software* identificar as marcas acústicas durante o ciclo cardíaco (CASTILLO; HERSZKOWICZ; FERREIRA, 2010; GEYER *et al.*, 2010; LEITMAN *et al.*, 2004). Além disso, a medida do *strain* miocárdico também pode apresentar variação intra e interobservador, algumas vezes semelhante à medida da FEVE (BUSSADORI *et al.*, 2009).

Apesar das limitações, a avaliação do *strain* apresentou maior precocidade na detecção de CTX. Recentemente, o estudo SUCCOUR (*Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes*) mostrou que o tratamento da CTX guiado por uma queda maior que 12% no GLS do VE em pacientes tratados com antraciclinas é capaz de prevenir a queda da FEVE em 1 ano (THAVENDIRANATHAN *et al.*, 2021).

Porém, uma vez que as alterações metabólicas no miocárdio podem preceder as alterações estruturais detectadas pela medida do GLS, a ¹⁸F-fluorodeoxiglicose (¹⁸F-FDG) PET/CT pode apresentar uma precocidade ainda maior do que o *strain* no diagnóstico de CTX e isso pode acarretar um grau ainda maior de cardioproteção nesses pacientes (Figura 2).

Figura 2 - Evolução da cardiotoxicidade e do seu diagnóstico em relação ao início do tratamento dos pacientes com antracíclicos.



¹⁸F-FDG: fluorodeoxiglicose marcada com flúor-18; PET/CT: Tomografia por emissão de pósitrons; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B.

Fonte: O autor (2022).

3.5 TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET/CT) E SUA UTILIZAÇÃO NA CARDIOLOGIA

A PET/CT é um exame diagnóstico não-invasivo que fornece informações tanto anatômicas, quanto metabólicas (BOELLAARD *et al.*, 2015; JAMAR *et al.*, 2013). O equipamento capta os fótons emitidos pelo radioisótopo administrado ao paciente em 3 dimensões. Isso permite a observação e quantificação da atividade metabólica em órgãos-alvo, cujas estruturas são também avaliadas morfológicamente através da emissão e detecção de raios X (BOELLAARD *et al.*, 2015).

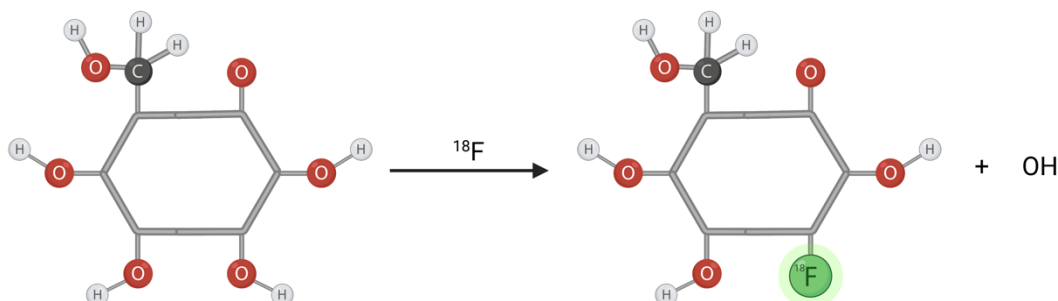
Nesse sentido, as imagens obtidas através do PET/CT baseiam-se na biodistribuição in vivo do radiotraçador. Na maioria das vezes, o equipamento de PET está acoplado a uma tomografia computadorizada, com o objetivo de permitir um correlistro anatômico para as imagens funcionais e metabólicas (HIRONAKA *et al.*, 2017). O uso da ressonância magnética em associação ao PET também pode contribuir de forma importante na avaliação anatômica (QUEIROZ *et al.*, 2018).

Deste modo, devem-se escolher moléculas que possuam atividade seletiva no órgão-alvo da investigação para radiomarcagem, a fim de garantir a melhor visualização possível no exame. O radiofármaco mais utilizado atualmente é ^{18}F -FDG. O ^{18}F é um radioisótopo produzido por ciclotron e que tem uma meia-vida curta, de cerca de 109,7 min. Após ser marcado com a deoxiglicose, ele é injetado no paciente e, de certa forma, mimetiza o comportamento da glicose no metabolismo celular (BOELLAARD *et al.*, 2015; JAMAR *et al.*, 2013).

Os primeiros trabalhos com ^{18}F -FDG remetem à década de 70. Nos modelos iniciais, já havia intenção de estudar o metabolismo da glicose dentro do miocárdio. Em 1976, foi publicado um modelo de distribuição do ^{18}F -FDG e, desde então, observou-se que a sua captação no tecido miocárdico se eleva, já no primeiro minuto. A mesma distribuição foi repetida ao longo dos estudos subsequentes (GALLAGHER *et al.*, 1977; TEWSON, WELCH, RAICHILE, 1978). Nos anos seguintes, os estudos clínicos progrediram e pôde-se determinar de forma mais assertiva a dinâmica e o comportamento do ^{18}F -FDG na química celular.

Antes de ocorrer a ligação à deoxiglicose, o flúor-18 é produzido em um ciclotron. Este é um aparelho acelerador de partículas, responsável por incorporar ao oxigênio (elemento-alvo) um próton em troca de um nêutron. Após essa incorporação, o oxigênio transforma-se em flúor-18 (^{18}F). Em seguida, há a marcação da deoxiglicose com o flúor-18 que substitui o radical hidroxila ligado ao segundo carbono da molécula (COMAR; GENDREAU, 1982) (Figura 3).

Figura 3 - Ligação da deoxiglicose com o Flúor 18, resultando na ^{18}F -FDG + um radical hidroxila.



Fonte: O autor (2022). Criado com Biorender.com

Após ser injetado no organismo, o ^{18}F -FDG é captado pelas células através das proteínas transportadoras de glicose (GLUT) da membrana (BRANDÃO *et al.*, 2020;

JAMAR *et al.*, 2013). Os GLUTs são, provavelmente, os transportadores humanos mais bem estudados, em virtude de seu importante papel na captação da glicose (MUECKLER *et al.*, 2013). O GLUT-1, que foi um dos primeiros a ser identificado, é codificado pelo gene SLC2A1 e pertence à família das SLC2 junto com outros 14 transportadores conhecidos até o momento (MUECKLER *et al.*, 1985).

Em pessoas normais, a maior expressão de GLUT-1 pode ser encontrada nos eritrócitos e nas células endoteliais da barreira hematoencefálica, aumentando a capacidade de carregamento de glicose para o suprimento do cérebro (DAHLIN *et al.*, 2009; MUECKLER *et al.*, 2013). No coração, o GLUT-4 também está presente na membrana dos cardiomiócitos e são os principais responsáveis pelo influxo de glicose nas situações de aumento da concentração plasmática de insulina (alimentação / jejum prolongado) (PATTERSON; FIELDS, SHANNON, 2009). Em situações de inflamação tecidual, como miocardites, sarcoidose e também, na resposta miocárdica aos antracíclicos, o GLUT-4 é suprimido e há uma superexpressão do GLUT-1 e GLUT-3, aumentando o influxo de glicose para o miocárdio nesse cenário (HRELIA *et al.*, 2002; MIYAGAWA *et al.*, 2014).

Já em relação ao comportamento oncológico, acredita-se que o GLUT-1 tenha um papel fundamental mediando a captação tumoral de ^{18}F -FDG (ANCEY *et al.*, 2018). A expressão excessiva desse transportador foi comprovada em vários tipos de câncer (linfoma, câncer de mama, próstata, pâncreas, entre outros) (CARVALHO *et al.*, 2011; YAMAMOTO *et al.*, 1990).

Após ser incorporado ao meio intracelular pelas GLUTs, o ^{18}F -FDG sofre fosforilação, desencadeada por ação da hexoquinase, resultando na formação de FDG-6-P (fluorodeoxiglicose-6-fosfato). Sendo assim, quando a expressão de GLUTs se eleva nos tecidos, também cresce a concentração do FDG (JAMAR *et al.*, 2013). Esta concentração aumentada deverá ser detectada pela PET que, em associação à avaliação anatômica fornecida pela tomografia (CT), resultará na informação precisa da localização onde ocorreu o aumento da glicólise (HIRONAKA *et al.*, 2017).

Dada toda a sua fisiologia apresentada acima, a ^{18}F -FDG PET-CT tem sido utilizada em vários campos da medicina. Mas é na oncologia que este método vem desenvolvendo seu papel de destaque. Alguns exemplos do amplo espectro de utilidades do ^{18}F -FDG PET-CT na oncologia incluem estadiamento, resposta precoce e tardia ao tratamento quimioterápico, reestadiamento e acompanhamento das

neoplasias de uma maneira geral (BERTOLINI *et al.*, 2020). Esse destaque também ocorre na cardiologia nos últimos anos, sendo a principal área de estudos a cardio-oncologia.

3.6 APLICAÇÃO DA ^{18}F -FDG PET/CT NA CARDIO-ONCOLOGIA

A imagem cardíaca utilizando técnicas de medicina nuclear tem-se mostrado promissora para identificar doença subclínica no contexto de CTX (KAHANDA *et al.*, 2019). Durante o acompanhamento oncológico, foi notado em vários exames um importante aumento da captação miocárdica de ^{18}F -FDG, particularmente naqueles pacientes submetidos a terapia com antracíclicos. Esse aumento de captação do ^{18}F -FDG é alvo de diversos estudos (BAUCKNEHT *et al.*, 2020; BORDE *et al.*, 2012; DOURADO *et al.*, 2022; KIM *et al.*, 2020) e a busca do significado clínico para essa alteração parece ser promissora no diagnóstico de CTX.

Nesse sentido, vale a informação de que ainda não há padronização quanto à análise dos segmentos miocárdicos na ^{18}F -FDG PET/CT. O que costuma ocorrer na maioria dos estudos é a análise de pequenas regiões de interesse (do inglês, *regions of interest* - ROIs) de diferentes segmentos do miocárdio (septo, parede livre do VE e VD) e a avaliação dos valores de captação padronizados (do inglês, *standart uptake value* - SUVs) desses segmentos. Os SUVs avaliados são o máximo, ou seja, o maior valor de captação do radiofármaco encontrado naquele ROI e o SUV médio que é a média de todos os valores de captação nos *pixels* daquele ROI (POWSNER; PALMER; POWSNER, 2022).

Também ainda não há padronização quanto às diferentes formas de captação miocárdica do ^{18}F -FDG em pacientes sob tratamento quimioterápico. A presença de aumento da captação de forma difusa, ou segmentar, ou até mesmo a presença de aumento difuso com falha de captação focal foram estudadas em pesquisa de doença arterial coronariana (TAKANAMI *et al.*, 2020), mas ainda carecem de maior esclarecimento no contexto de CTX.

Alguns estudos recentes destacaram o papel potencial da ^{18}F -FDG PET/CT na detecção precoce de lesão miocárdica por QT e RT (EL-GALALY *et al.*, 2018; SAROCCHI *et al.*, 2018). Supondo que a lesão miocárdica pelo tratamento oncológico induza um aumento na captação de ^{18}F -FDG, essa alteração metabólica pode ser

detectada pela medida da captação cardíaca de ^{18}F -FDG e, portanto, ser considerada um marcador precoce de CTX (AWADALLA *et al.*, 2018; KIM *et al.*, 2020).

Diante do exposto, o uso da PET/CT com ^{18}F -FDG no diagnóstico de CTX ainda é bastante incipiente, porém parece ser bastante promissor, pois, ao mesmo tempo em que auxilia no manejo do câncer, pode oferecer informações únicas sobre os efeitos das antraciclinas no coração (SAROCCHI *et al.*, 2018).

3.7 VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO DIAGNÓSTICO

Um ponto importante a se considerar, particularmente no início dos trabalhos com algum método diagnóstico, são os passos necessários para a validação daquele método. Para esta validação, alguns passos devem ser seguidos e duas características principais do índice a ser validado são necessárias: reprodutibilidade e acurácia.

A reprodutibilidade é a consistência de resultados quando a medida é repetida. Isto é, quando a medida é realizada em dois momentos distintos no mesmo paciente pelo mesmo operador ou por operadores diferentes, os resultados devem ser muito semelhantes para ser considerada reprodutível. Apesar de ser essencial, a reprodutibilidade sozinha pode não dizer uma verdade porque as avaliações daquela medida podem estar igualmente erradas (HULLEY *et al.*, 2013).

Por isso é necessário que também exista uma acurácia elevada neste método diagnóstico. A acurácia consiste no quanto um teste diagnóstico é capaz de medir o verdadeiro valor do que está sendo aferido. A validade da acurácia vai dizer o quanto aquele teste se aproxima da “verdade” ou o quanto se afasta dela. Para a determinação da acurácia, deve-se comparar o método diagnóstico em investigação com o método “padrão-ouro” vigente (HULLEY *et al.*, 2013).

Um exame precisa ter acurácia e reprodutibilidade com valores elevados. No caso de haver uma acurácia elevada, porém com baixa reprodutibilidade, aquele método não será útil na medida que as informações obtidas em um mesmo momento poderão dizer verdades diferentes. Da mesma forma, na presença de alta reprodutibilidade, se aquele método não tiver uma elevada acurácia, a informação obtida de forma reprodutível não trará benefícios ao paciente, visto que será diferente da verdade clínica necessária. (HULLEY *et al.*, 2013).

Outras características são essenciais na validação de um teste diagnóstico:

- Esclarecer a vantagem daquele novo teste em relação aos existentes;

- A segurança na realização daquele teste, bem como o respeito aos aspectos éticos e de confidencialidade necessários;

Apesar de o ^{18}F -FDG PET/CT ser um exame complementar já bem estabelecido no meio médico, o seu uso para diagnóstico e acompanhamento de CTX ainda carece de validação na literatura científica.

Sendo assim, na busca pelo método para o diagnóstico mais precoce da CTX, a análise da reprodutibilidade é um passo essencial. Quanto à avaliação da acurácia, deve ser feita ao se comparar o melhor método diagnóstico da atualidade com a ^{18}F -FDG PET/CT.

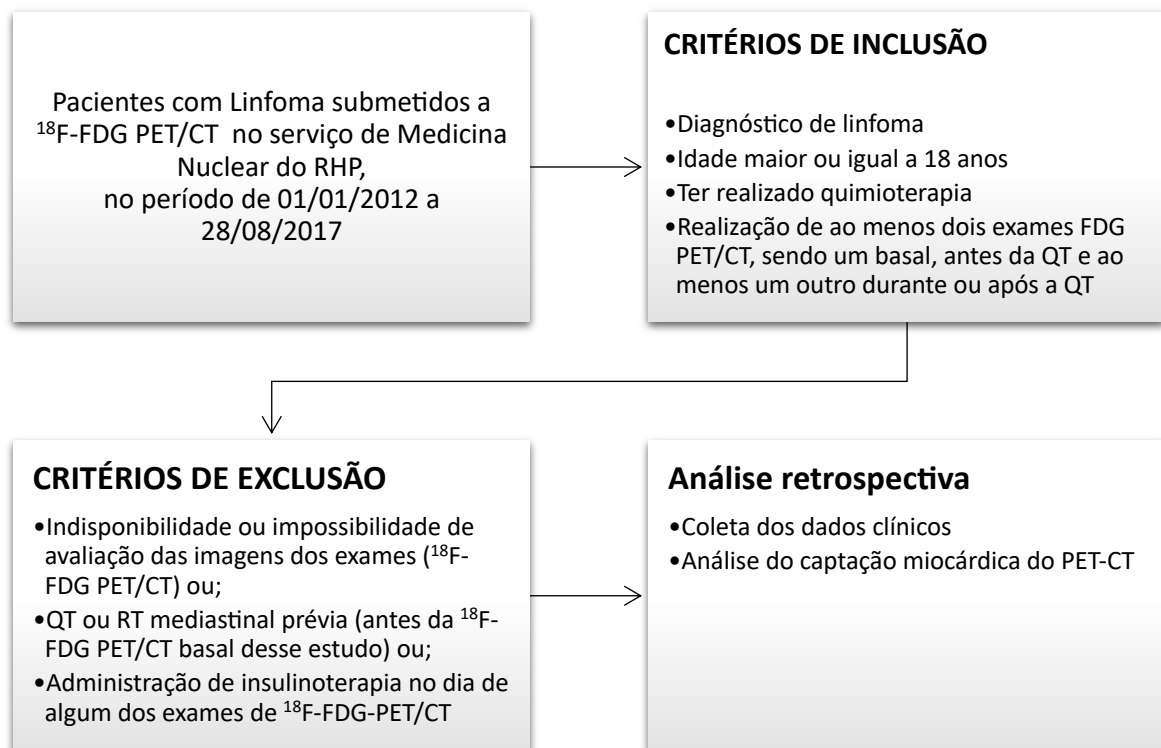
Após essa validação, espera-se um avanço importante na identificação mais precoce da CTX e assim, uma instauração mais precoce das medidas cardioprotetivas. Tudo isso com o objetivo de aumentar a sobrevida dos pacientes sobreviventes do câncer.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O estudo consiste em uma coorte retrospectiva observacional e unicêntrica, conforme a designação abaixo (Figura 4).

Figura 4 - Desenho do estudo.



Fonte: O autor (2022).

4.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

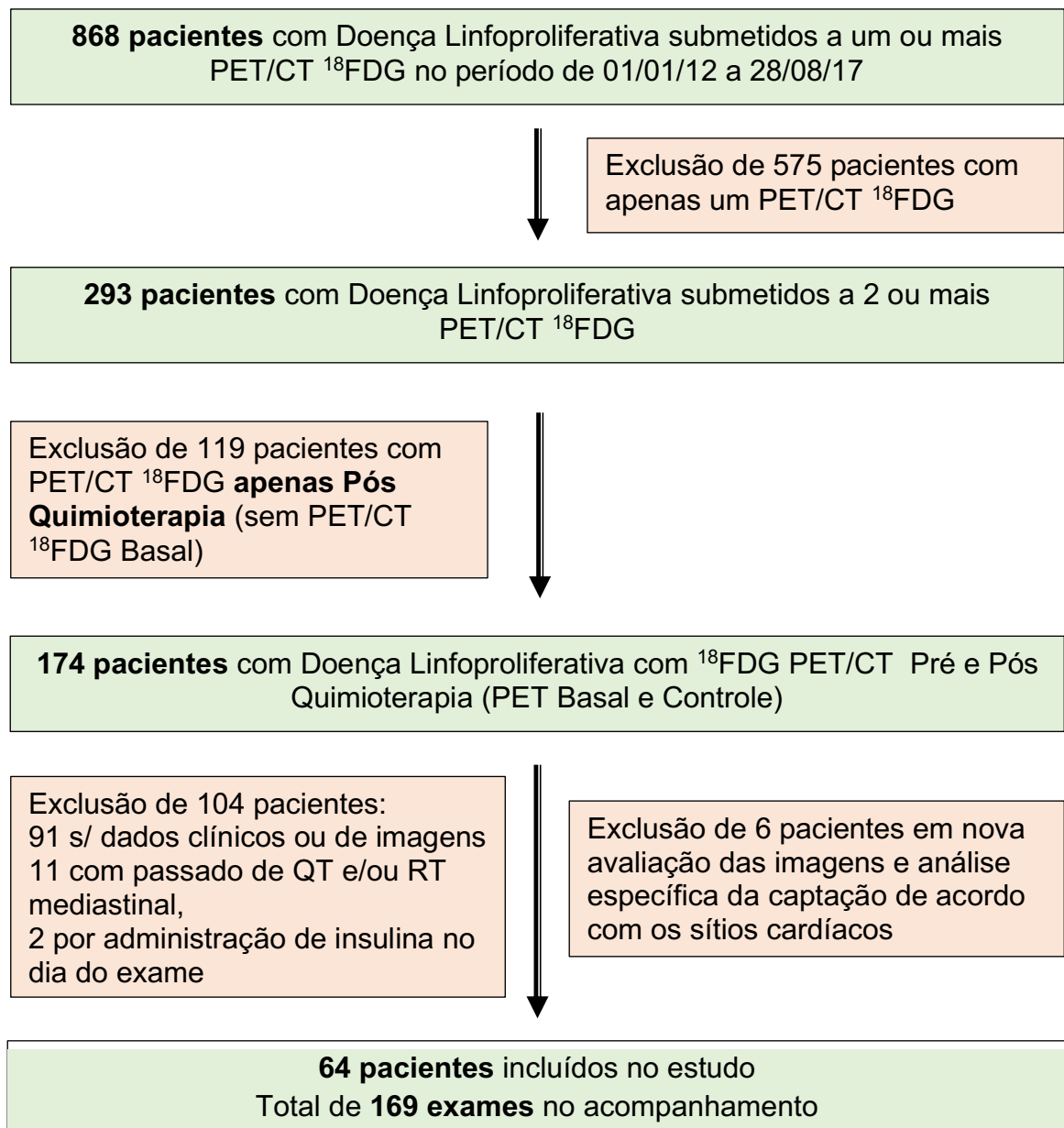
O projeto de pesquisa foi elaborado no Programa de Pós-Graduação em Saúde Translacional do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e realizado no Serviço de Medicina Nuclear do Real Hospital Português (RHP).

O setor de Medicina Nuclear do RHP é centro de referência para realização de exames de PET/CT ^{18}F -FDG. Esse exame é amplamente solicitado como protocolo de estadiamento e controle durante e após tratamento quimioterápico em pacientes com linfoma.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram recuperados para inclusão os exames dos 70 pacientes que participaram do estudo de Dourado *et al.* (2022). Na figura abaixo, pode-se visualizar como ficou a amostra após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão (Figura 5).

Figura 5 - População e seleção dos pacientes.



Fonte: Adaptado de Dourado *et al.* (2022).

4.4 TAMANHO AMOSTRAL

O tamanho da amostra foi definido por conveniência através da análise retrospectiva do banco de dados da Medicina Nuclear do RHP após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

4.5 CATEGORIZAÇÃO DE VARIÁVEIS

4.5.1 Variáveis sócio-demográficas

As variáveis sócio-demográficas foram obtidas através de questionário aplicado no momento do exame (Quadro 1).

Quadro 1 - Categorização das variáveis sócio-demográficas.

Variável	Tipo	Definição	Categorização
Sexo	Categórica (ou qualitativa) nominal.	Definição de sexo conforme registro em prontuário.	(1) Masculino (2) Feminino
Idade (anos)	Numérica (ou quantitativa) discreta.	Calculada com base no número de anos completos, de acordo com a data de nascimento registrada em prontuário	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.
Peso (Kg)	Numérica (ou quantitativa) discreta.	Calculado em quilogramas. Verificado no dia de cada exame realizado e registrado em prontuário.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.

Fonte: O autor (2022).

4.5.2 Antecedentes pessoais e fatores de risco para cardiotoxicidade

Os antecedentes pessoais e fatores de risco para cardiotoxicidade foram obtidas através de questionário aplicado no momento do exame associado a pesquisa no prontuário médico, quando disponível (Quadro 2).

Quadro 2 - Categorização dos antecedentes pessoais e fatores de risco para CTX.

Variável	Tipo	Definição	Categorização
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	Categórica (ou qualitativa).	Presença de HAS registrada em prontuário e/ou uso medicação anti-hipertensiva.	(1) Sim (2) Não

Diabetes <i>mellitus</i> (DM)	Categórica (ou qualitativa).	Presença de DM registrada em prontuário e/ou uso medicação hipoglicemiante e/ou insulinoterapia.	(1) Sim (2) Não
Dislipidemia (DLP)	Categórica (ou qualitativa).	Presença de DLP registrada em prontuário e/ou uso medicação hipolipemiante.	(1) Sim (2) Não
Tabagismo	Categórica (ou qualitativa).	Conforme registrado em prontuário.	(1) Não (2) Ex-tabagista (3) Tabagista
Doença Arterial Coronariana (DAC)	Categórica (ou qualitativa).	Considerado positivo quando registro de história prévia de Angina Pectoris, Infarto Agudo do Miocárdio ou de Revascularização Miocárdica;	(1) Sim (2) Não
Medicações em uso	Categórica (ou qualitativa).	Foram consideradas medicações cardioprotetoras: betabloqueadores, IECA (Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina) e BRA (Bloqueador de Receptor da Angiotensina).	(1) Não (2) Uso de medicação não-cardioprotetora (3) Uso de medicação cardioprotetora
Radioterapia mediastinal após início da QT	Categórica (ou qualitativa).	Conforme registrado em prontuário.	(1) Sim (2) Não
Classificação da neoplasia (Linfoma)	Categórica (ou qualitativa).	Conforme registrado em prontuário.	(1) Linfoma de Hodgkin (2) Linfoma não Hodgkin
Quimioterapia	Categórica (ou qualitativa).	Tipo de esquema quimioterápico combinado utilizado.	(1) RCHOP (2) RCHOP + alternativa (3) ABVD (4) ABVD + alternativa (5) DA-EPOCH-R (6) BEACOPP

ABVD: Adriamicina ou Doxorrubicina + Bleomicina + Vinblastina + Dacarbazina, BEACOPP: Bleomicina + Etoposide + Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Vincristina + Procarbazina + Prednisona, DA-EPOCH-R: Etoposide + Prednisona + Vincristina + Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Rituximabe Dose ajustada, R-CHOP: Rituximabe + Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Vincristina ou Oncovin + Prednisona.

Fonte: O autor (2022).

4.5.3. Variáveis obtidas através da análise do exame de ^{18}F -FDG PET/CT

Quadro 3 - Categorização das variáveis obtidas através da análise do exame de ^{18}F -FDG PET/CT.

Variável	Classificação	Definição	Categorização
Data do exame	Numérica (ou quantitativa).	Data em que foi realizado o exame PET/CT ^{18}F -FDG.	Não categorizado.
Dose injetada de ^{18}F -FDG (MBq/Kg)	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Dose do radiofármaco injetado no dia do exame via intravenosa.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.
Tempo de ativação (minutos)	Numérica (ou quantitativa) discreta.	Calculado como a diferença entre a hora de injeção intravenosa do ^{18}F -FDG e a hora de realização do exame.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.
SUV médio de aorta	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Índice padronizado de captação média, medido sobre a aorta descendente, logo após a crossa da aorta.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.
SUV máximo de aorta	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Índice padronizado de captação máxima, medido sobre a aorta descendente, logo após a crossa da aorta.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.
SUV médio de fígado	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Índice padronizado de captação média, medido sobre o lobo hepático direito	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.
SUV máximo de fígado	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Índice padronizado de captação máxima, medido sobre o lobo hepático direito	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.
SUV médio global do coração	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Índice padronizado de captação média, medido sobre o maior diâmetro de VE.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.
SUV máximo de global do coração	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Índice padronizado de captação máxima, medido sobre o maior diâmetro de VE.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.

SUV médio da parede livre do VE	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Índice padronizado de captação média, medido sobre o terço médio da parede livre do VE.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica
SUV máximo da parede livre do VE	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Índice padronizado de captação máxima, medido sobre o terço médio da parede livre do VE.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica
SUV médio do septo interventricular (SIV)	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Índice padronizado de captação média, medido sobre o terço médio do septo interventricular (SIV).	Não categorizado. Avaliado como variável numérica
SUV máximo do septo interventricular (SIV)	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Índice padronizado de captação máxima, medido sobre o terço médio do septo interventricular (SIV).	Não categorizado. Avaliado como variável numérica
SUV médio do VD	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Índice padronizado de captação média, medido sobre o terço médio da parede livre do VD.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica
SUV máximo do VD	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Índice padronizado de captação máxima, medido sobre o terço médio da parede livre do VD.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica

¹⁸F-FDG: fluordeoxiglicose marcada com flúor-18, SUV: *standart uptake value*, VE: Ventrículo esquerdo; VD: Ventrículo direito; SIV: septo interventricular.

Fonte: O autor (2022).

4.6 COLETA E AVALIAÇÃO DOS DADOS

4.6.1 Dados clínicos

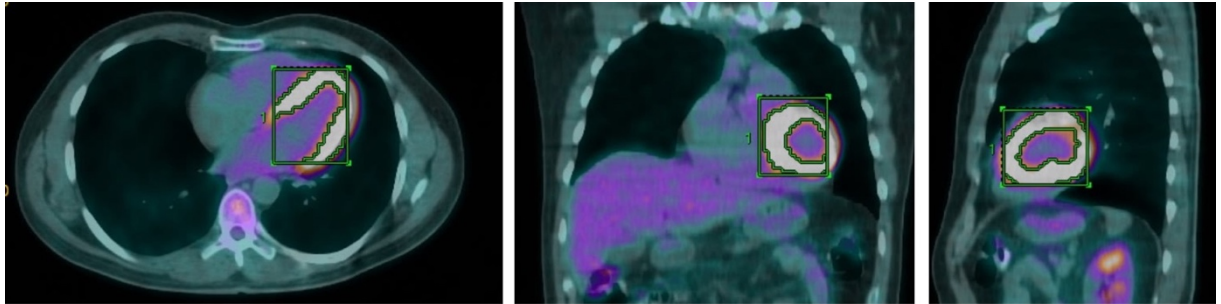
Os dados clínicos e antecedentes pessoais foram resgatados do prontuário associado à ficha de avaliação inicial, preenchida pelo paciente antes da realização de cada exame de PET.

4.6.2 Análise dos PET/CTs

Foram observados nesta análise: dose injetada do ¹⁸F-FDG, tempo de ativação, SUV máximo e SUV médio da aorta descendente, do fígado e do coração (onde foram definidos pontos para obtenção do SUV em região média das paredes septal, parede livre do VE e parede livre do VD, além da área total do coração).

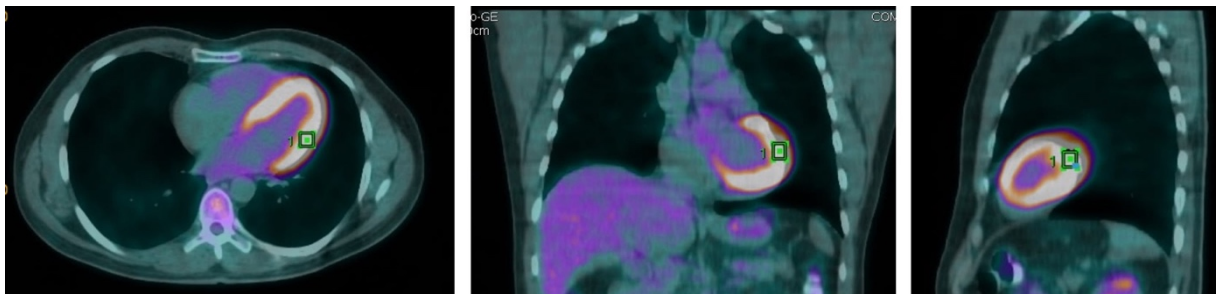
A avaliação dos segmentos cardíacos, hepático e da aorta foi realizada conforme as figuras 6 a 11.

Figura 6 - Avaliação do SUV cardíaco global.



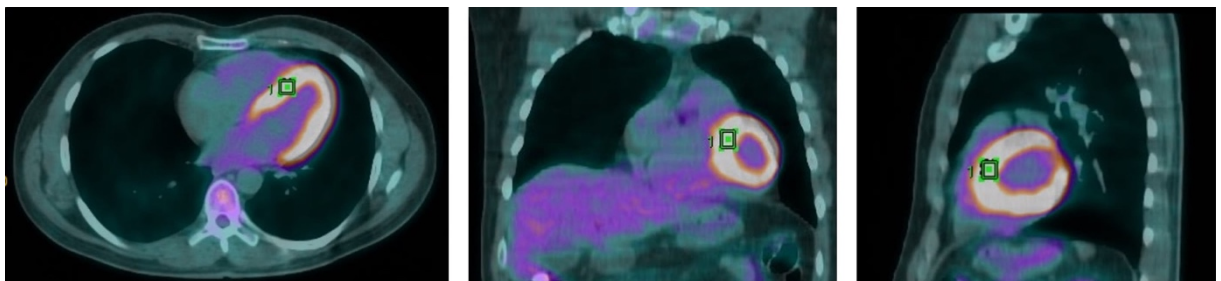
Fonte: O autor (2022).

Figura 7 - Avaliação do SUV da parede livre do VE.



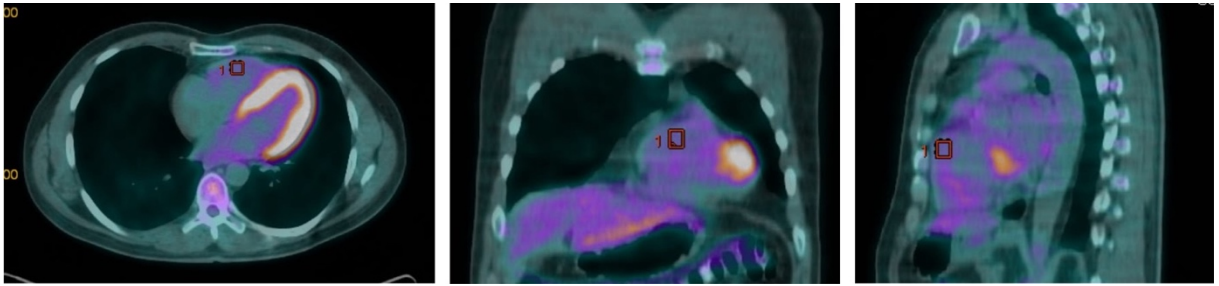
Fonte: O autor (2022).

Figura 8 - Avaliação do SUV do septo interventricular.



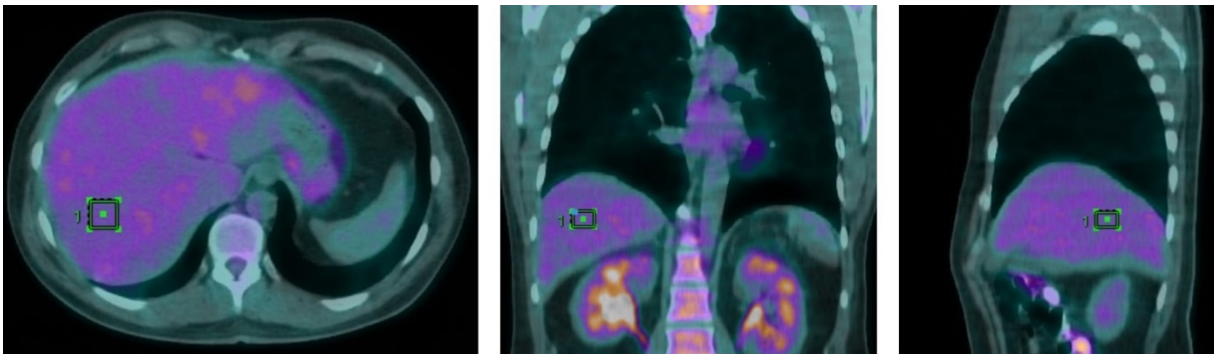
Fonte: O autor (2022).

Figura 9 - Avaliação do SUV do ventrículo direito.



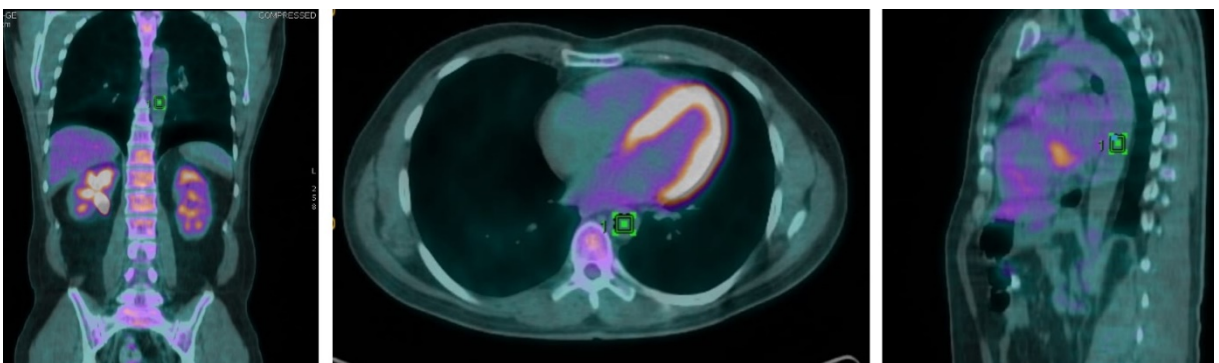
Fonte: O autor (2022).

Figura 10 - Avaliação do SUV hepático.



Fonte: O autor (2022).

Figura 11 - Avaliação do SUV da aorta.



Fonte: O autor (2022).

A evolução dos valores do SUV foi analisada conforme os valores numéricos nos diferentes segmentos cardíacos avaliados, bem como nos segmentos controle (aorta e fígado). Também foram realizadas a análise conforme a comparação entre o SUV máximo final e basal. O ponto de corte foi um aumento em 30% da captação miocárdica.

O valor de 30% foi retirado do escore PERCIST (*PET response criteria in solid tumors*) utilizado para análise de resposta ao tratamento oncológico dos tumores sólidos (PINKER; RIEDL; WEBER, 2017). Apesar de não ser utilizado para avaliação de toxicidade miocárdica, como ainda não se dispõe de um escore para essa avaliação, esse percentil foi adaptado para o presente estudo.

4.6.3 Análise da Reprodutibilidade

Dentre os 169 exames incluídos, 20 foram randomizados para avaliação da reprodutibilidade por dois examinadores que eram cegos para os resultados um do outro. Cada um dos observadores também fez a análise das imagens selecionadas em um segundo momento, com intervalo de 15 dias, a fim de compreender a repetitividade ou reprodutibilidade intra-observador.

Para obtenção de dados estatísticos, foi utilizado como ferramenta o cálculo do coeficiente de correlação de intra-classe (CCI) de Spearman, sendo convencionada a interpretação segundo ratificado por Miot (2016): $\leq 0,19$ correlação pobre; 0,20-0,29 correlação fraca; 0,30-0,59 magnitude moderada; 0,60-0,79 correlação substancial; $\geq 0,80$ quase completa (SIM; WRIGHT, 2005; SHROUT; FLEISS, 1979; MIOT, 2016).

4.7 PROTOCOLO DE REALIZAÇÃO DO ^{18}F -FDG PET/CT

Todos os exames de ^{18}F -FDG PET/CT foram realizados conforme protocolo do serviço de Medicina Nuclear do RHP. As orientações preconizadas aos pacientes foram as seguintes: realizar jejum de 6 horas antes do exame, não suspender nenhuma medicação e não realizar exercício nas 24 horas antes do exame. Para os pacientes diabéticos, a orientação foi tomar café da manhã, fazer uso do hipoglicemiante ou da insulinoterapia como de rotina, e começar o jejum de 6 horas a partir deste momento.

No dia do exame, foi verificado o peso corpóreo (Kg), puncionado um acesso venoso para administração do ^{18}F -FDG e foi medida a glicemia capilar periférica (GCP). Para realizar o exame, foi necessário que a glicemia estivesse abaixo de 180 mg/mL. Caso a GCP não estivesse neste valor recomendado, foi possível sua correção através da aplicação de insulina subcutânea. Porém, estes casos com correção de insulina foram excluídos do estudo.

Na sala de repouso, o radiofármaco ^{18}F -FDG foi injetado por via intravenosa numa atividade (dose) de 3,7 a 4,8 MBq/Kg, e o paciente orientado a aguardar em repouso durante 60 minutos (correspondente ao tempo de ativação). Após este período, foi encaminhado para a sala de exames para ser posicionado, permanecendo na maca do aparelho.

Todos os exames foram realizados no mesmo equipamento PET/CT (Biograph 16, Siemens Healthcare, USA). Imagens foram obtidas através da aquisição de tomografia por emissão de pósitrons em conjunto com tomografia computadorizada helicoidal multidetector (PET/CT), se estendendo da base do crânio até o terço médio proximal dos membros inferiores (fêmur), em modo tridimensional, com 3 minutos por “bed” (cada posição de segmento do corpo). As imagens obtidas foram processadas por reconstrução interativa (2 interações de 8 subconjuntos com filtro Gaussian). Os parâmetros da aquisição da tomografia computadorizada (TC) incluíam: corte de 5 mm, voltagem de 120 kV e não administração de contraste intravenoso. Além disso, o exame foi complementado por aquisição helicoidal do tórax em inspiração máxima.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados numéricos com distribuição normal são apresentados como média e desvio-padrão e os dados categóricos são representados como n (%). Para análise do tipo de distribuição numérica foi utilizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

O teste não paramétrico de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar os valores de SUV para os grupos de PET basal, interim e final. O teste post-hoc de Dunn foi utilizado para fazer a comparação pareada.

Para a análise do índice de reprodutibilidade intra e inter observador, foram calculados os coeficientes de correlação de Spearman para SUV médio e SUV máximo do coração, ventrículo direito, parede septal, parede livre do ventrículo esquerdo,

aorta e fígado. Além disso, foi realizado o teste de correlação para verificar a significância estatística da mesma. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0.05$ representa uma diferença significativa). As análises foram realizadas em R (R CORE TEAM, 2022).

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

Após anuência do Instituto de Pesquisa Alberto Ferreira Costa, vinculado ao RHP, o presente estudo foi submetido à avaliação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFPE, sob protocolo CAEE 38290520.9.1001.8807.

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISE DESCRITIVA GERAL

Um total de 64 pacientes foram incluídos para análise neste estudo. A caracterização da amostra de pacientes está na Tabela 1 segundo os critérios sócio-demográficos e fatores de risco para cardiotoxicidade. A média de idade foi de 49 anos (variando de 18 a 95 anos). O peso médio entre os participantes foi de 73 kg.

Tabela 1 - Características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes submetidos à ^{18}F -FDG PET/CT na avaliação da captação miocárdica ao longo do tratamento quimioterápico.

Gênero (N=64)	
Masculino	33 (52%)
Feminino	31 (48%)
HAS (N=64)	
Sim	13 (20,3%)
Não	51 (79,7%)
DLP (N=64)	
Sim	9 (14%)
Não	55 (86%)
DM (N=64)	
Sim	8 (12,5%)
Não	56 (87,5%)
DAC (N=64)	
Sim	3 (4,6%)
Não	61 (95,4%)
Tabagista	
Sim	2 (3,1%)
Não	45 (70,3%)
Ex-tabagista	17 (26,6%)

HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DLP: dislipidemia; DM: diabetes mellitus; DAC: doença arterial coronariana.

A Tabela 2 descreve o tipo de linfoma, o passado de radioterapia mediastinal, a classe de quimioterapia usada e uso de medicamentos cardioprotetores da amostra estudada.

Tabela 2 - Características relacionadas ao câncer e ao seu tratamento nos pacientes submetidos à ^{18}F -FDG PET/CT para avaliação da captação miocárdica ao longo do tratamento quimioterápico.

Tipo de Linfoma (N=64)	
Hodgkin	24 (37,5%)
Não Hodgkin	40 (62,5%)
Quimioterapia utilizada (N=32)	
ABVD	12 (37,5%)
ABVD + esquema alternativo	1 (3,1%)
R-CHOP	14 (43,9%)
R-CHOP + esquema alternativo	2 (6,2%)
BEACOPP	1 (3,1%)
DA-EPOCH-R	1 (3,1%)
Imunoterapia	1 (3,1%)
Radioterapia mediastinal (N=64)	
Sim	9 (14%)
Não	55 (86%)
Uso de medicamentos (N=64)	
Não	4 (6,2%)
Sim (Cardioprotetores)	16 (25%)
Sim (Não-cardioprotetores)	44 (68,8%)

ABVD: Adriamicina ou Doxorrubicina + Bleomicina + Vinblastina + Dacarbazina, BEACOPP: Bleomicina + Etoposide + Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Vincristina + Procarbazina + Prednisona, DA-EPOCH-R: Etoposide + Prednisona + Vincristina + Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Rituximabe Dose ajustada, R-CHOP: Rituximabe + Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Vincristina ou Oncovin + Prednisona.

Para cada exame, foi realizada a aferição do peso do paciente e registrada a dose injetada do radiofármaco (^{18}F -FDG) e o tempo de ativação (tempo entre a administração do ^{18}F -FDG e a aquisição da imagem) (Tabela 3).

Tabela 3 - Evolução do peso e características dos exames realizados nos pacientes submetidos à ^{18}F -FDG PET/CT para avaliação da captação miocárdica ao longo do tratamento quimioterápico.

Variável	PET basal	PET íterim	PET final
Peso (kg)	73 (66, 82)	74 (69, 83)	74 (65, 83)
Tempo de ativação (min)	67 (60, 76)	64 (60, 69)	65 (60, 76)
Dose injetada (MBq/Kg)	344 (303, 394)	355 (282, 407)	333 (296, 392)

5.2 EVOLUÇÃO DO SUV AO LONGO DA TERAPIA ONCOLÓGICA

Foi realizada a análise de 169 exames referentes aos 64 pacientes incluídos neste estudo. Os valores dos SUVs tanto máximo quanto médio se elevaram durante o tratamento oncológico em todos os sítios cardíacos analisados. Esta elevação foi significativamente estatística como pode-se observar na Tabela 4. Destaque para os valores referentes ao SUV global cardíaco e ao SUV da parede livre do VE que mostraram as maiores elevações (em valores absolutos).

Apenas os SUV aórticos e hepáticos (médio e máximo) não apresentaram diferença estatisticamente significativa para os três PETs (basal, interim e final).

Tabela 4 - Evolução dos Valores de SUV máximo e médio nos exames basais, Interim e ao final do tratamento quimioterápico.

Variável	Basal, N = 64 ¹	Interim N = 64 ¹	Final, N = 64 ¹	p-value ²
SUV médio coração	1.80 (1.40, 2.73)	2.27 (1.62, 3.47)	2.55 (1.61, 3.77)	0.01
SUV máx coração	2.96 (2.38, 6.02)	4.02 (2.73, 7.54)	5.28 (2.88, 8.37)	0.02
SUV médio SIV	1.87 (1.42, 2.74)	2.00 (1.54, 3.84)	2.62 (1.64, 4.39)	0.015
SUV máx SIV	2.16 (1.67, 3.40)	2.39 (1.77, 4.80)	3.00 (2.01, 5.48)	0.029
SUV médio VD	1.33 (1.16, 1.54)	1.48 (1.27, 1.75)	1.49 (1.31, 1.72)	0.009
SUV máx VD	1.69 (1.43, 1.96)	1.75 (1.57, 2.18)	1.83 (1.60, 2.10)	0.037
SUV médio VE	2.03 (1.54, 3.66)	2.82 (1.75, 5.32)	3.62 (1.86, 5.64)	0.013
SUV máx VE	2.43 (1.87, 4.58)	3.39 (2.13, 6.74)	4.51 (2.28, 7.18)	0.017
SUV médio Aorta	1.48 (1.28, 1.67)	1.50 (1.29, 1.77)	1.44 (1.22, 1.68)	0.7
SUV máx Aorta	1.80 (1.51, 2.11)	1.74 (1.52, 2.06)	1.67 (1.45, 2.02)	0.6
SUV médio Hepático	2.20 (1.86, 2.50)	2.29 (1.97, 2.59)	2.29 (2.04, 2.63)	0.3
SUV máx Hepático	2.57 (2.18, 2.98)	2.62 (2.38, 2.99)	2.63 (2.38, 2.99)	0.5

¹ Mediana (interv. inter-quartil)

² Teste de Kruskal-Wallis

Os Gráficos 1 e 2 mostram os valores comparativos para cada SUV (máximo e médio). Desde o exame ínterim já se observa uma elevação nos valores dos SUV em todos os sítios cardíacos analisados. E esse aumento volta a ocorrer entre o exame ínterim e o final, sendo o valor mais elevado no exame após o final da quimioterapia.

Gráfico 1 - Evolução do SUV máximo nos diferentes sítios cardíacos.

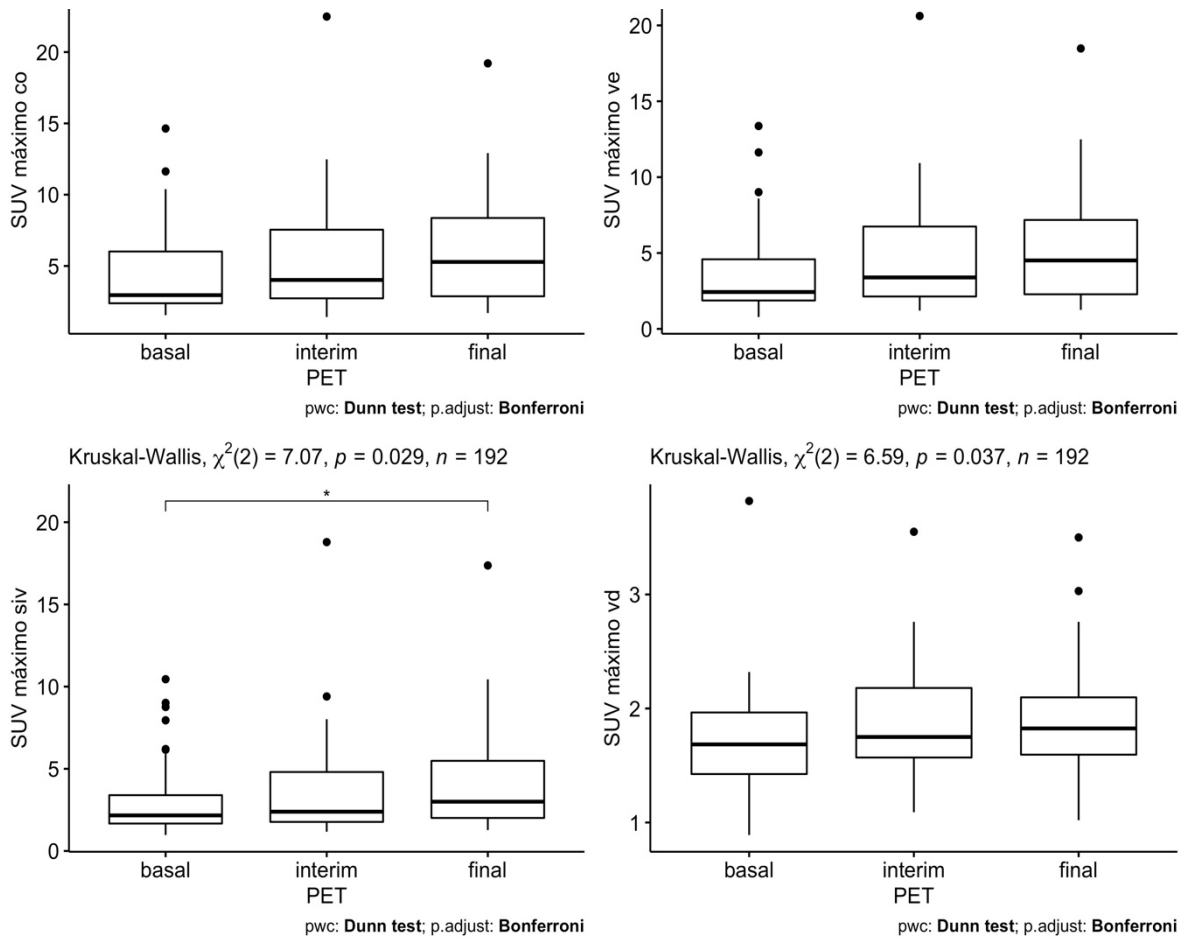
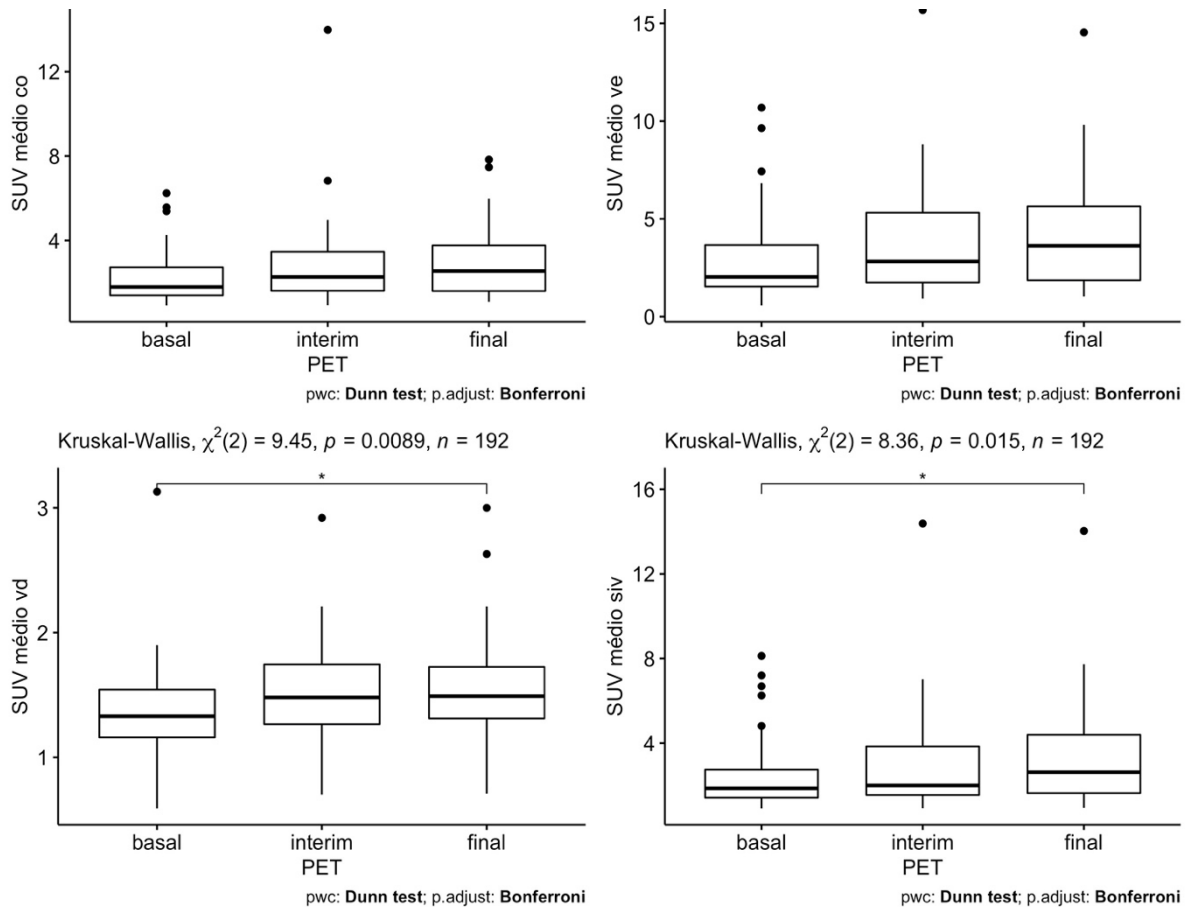
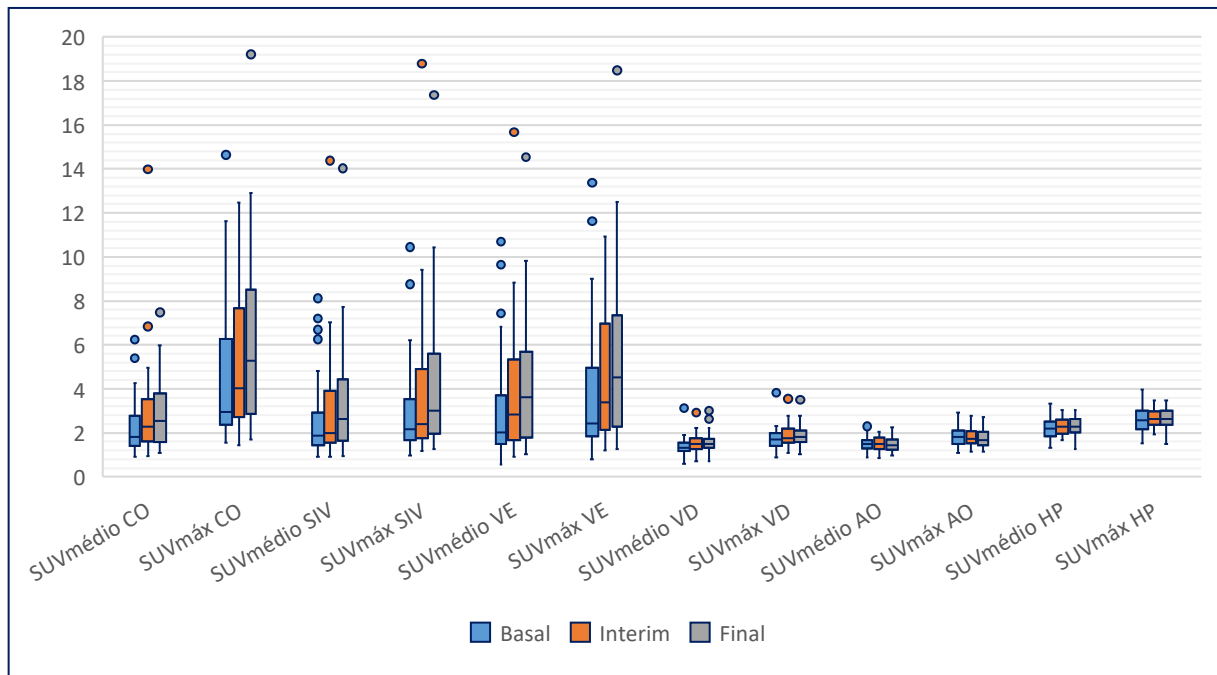


Gráfico 2 - Evolução do SUV médio nos diferentes sítios cardíacos.

O Gráfico 3 mostra a evolução dos SUVs máximo e médio entre todos os segmentos cardíacos e nos sítios controle (aorta e fígado). Pode-se notar a elevação significativa ao longo do tratamento oncológico. Nota-se também uma elevação mais pronunciada do SUV cardíaco global e da parede livre do VE quando comparados aos SUVs do SIV e da parede livre do VD. Não ocorreu elevação significativa na aorta nem no fígado no decorrer da QT.

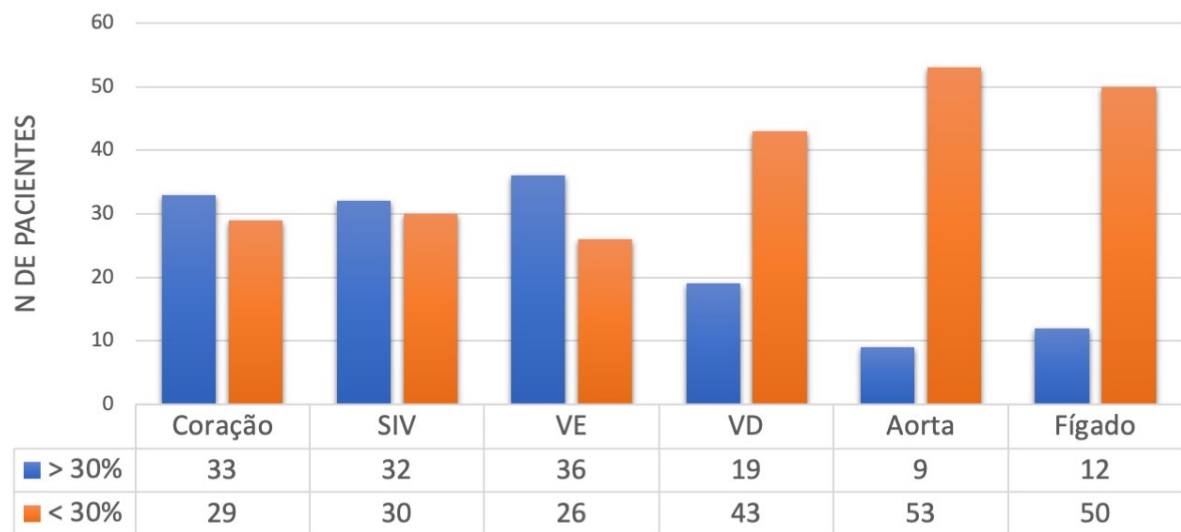
Gráfico 3 - Evolução dos SUVs máximo e médio nos diferentes sítios cardíacos e nos sítios controle (aorta e fígado).



5.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS CONFORME AUMENTO $\geq 30\%$ NA CAPTAÇÃO DE ^{18}F -FDG CARDÍACA ENTRE AS PETS BASAL E FINAL

Quando os exames foram classificados de acordo com o incremento em 30% da captação miocárdica, pode-se ver a distribuição dos pacientes de acordo com o Gráfico 4.

Gráfico 4 - Distribuição dos pacientes conforme aumento do SUV máximo em 30% nos diferentes sítios cardíacos analisados e nos sítios controle (aorta e fígado).



As características clínicas desses pacientes também foram analisadas e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em nenhum dos segmentos cardíacos analisados (Anexo A).

5.4 ÍNDICE DE REPRODUTIBILIDADE

5.4.1 Análise intra-observador

Para o SUV médio e SUV máximo, todas as correlações foram substanciais ou quase completas (acima de 0,60) e apresentaram significância estatística ($p < 0.05$), ou seja, houve concordância entre as diferentes observações.

Os valores dos coeficientes de correlação e p-valor decorrente do teste de correlação são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 - Coeficientes de correlação de Spearman e p-valor do teste de correlação para a reprodutibilidade intra-observador, para cada variável e órgão avaliado.

Intra-observador	SUVmédio ¹	p-value ²	SUVmáximo ¹	p-value ²
Coração	0,993	< 0,0001	0,996	< 0,0001
Ventrículo Esquerdo	0,992	< 0,0001	0,986	< 0,0001
Ventrículo Direito	0,885	< 0,0001	0,885	< 0,0001
Parede Septal	0,995	< 0,0001	0,995	< 0,0001
Aorta	0,834	0,0007	0,834	< 0,0001
Fígado	0,965	< 0,0001	0,925	< 0,0001

Coeficiente de correlação de Spearman¹

Teste de Correlação²

A representação do coeficiente de correlação intra-classe e a comparação entre as análises dos observadores nos diferentes momentos podem ser visualizados nos gráficos 5 e 6.

Gráfico 5 - Representação do coeficiente de correlação intraclass para a reprodutibilidade intra-observador do SUV máximo dos diferentes sítios de captação do ¹⁸F-FDG analisados.

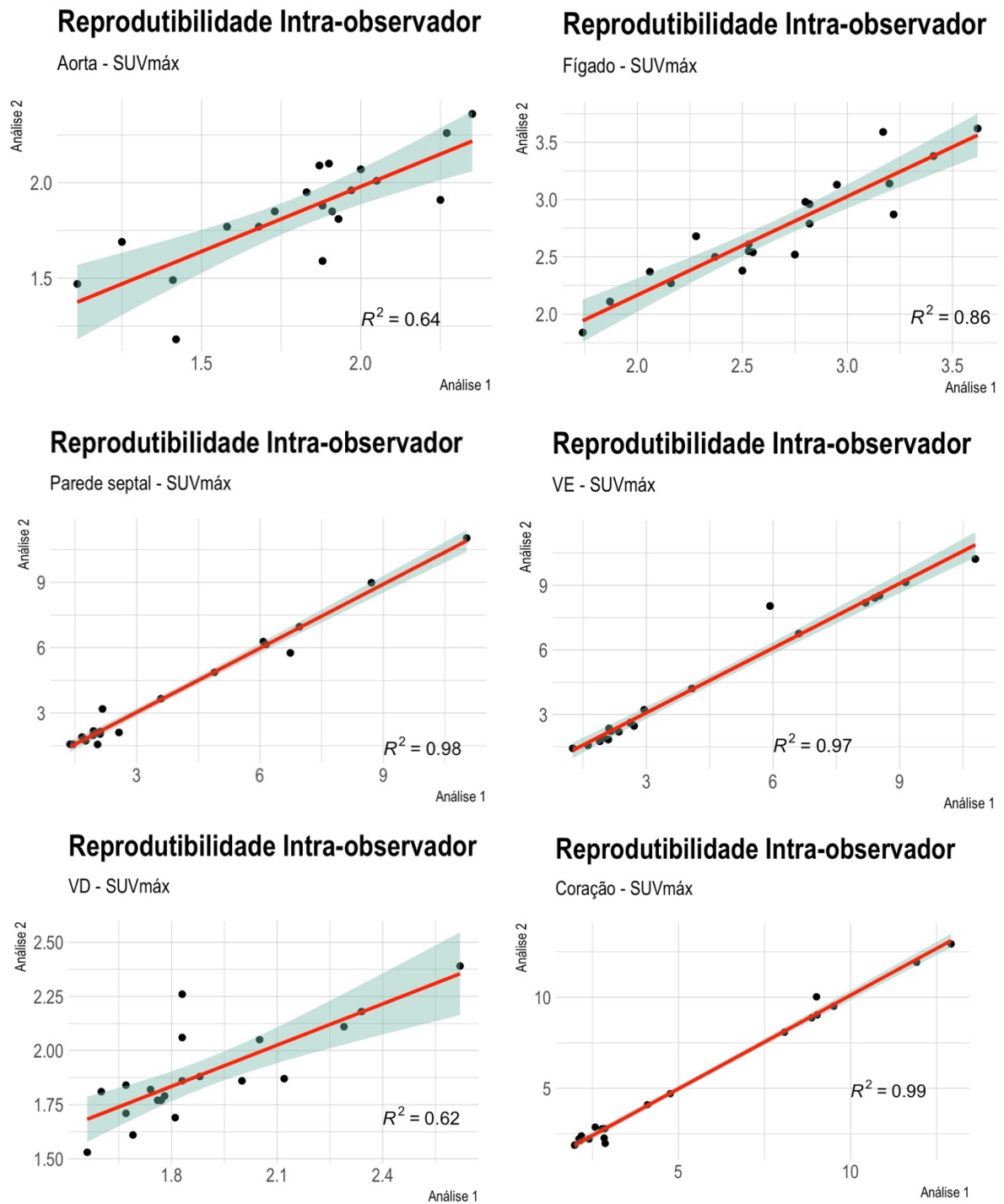
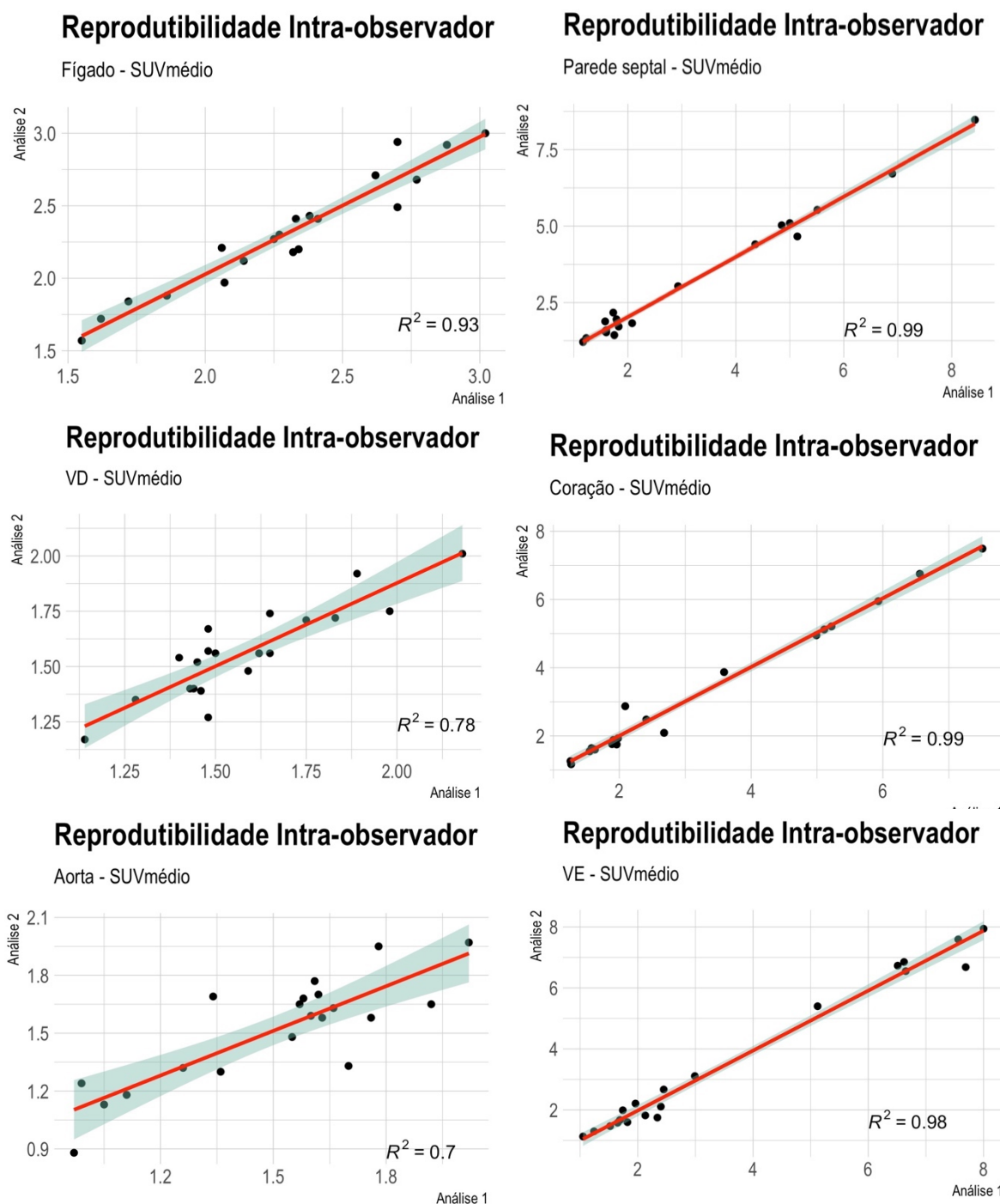


Gráfico 6 - Representação do coeficiente de correlação intraclass para a reprodutibilidade intra-observador do SUV máximo dos diferentes sítios de captação do ^{18}F -FDG analisados.



5.4.2 Análise inter-observador

Para a análise inter-observador do SUV médio e do SUV máximo, todas as correlações foram substanciais ou quase completas (acima de 0,60) e apresentaram significância estatística ($p < 0,05$). Apenas para O SUV máximo do VD este coeficiente

de correlação foi um pouco menor ($\rho = 0,785$), mas ainda assim, classificado como substancial.

Os valores dos coeficientes de correlação e p-valor decorrente do teste de correlação são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 - Coeficientes de correlação de Spearman e p-valor do teste de correlação para a reprodutibilidade inter-observador, para cada variável e órgão avaliado.

Inter-observador	SUVmédio¹	p-value²	SUVmáximo¹	p-value²
Coração	0,872	< 0,0001	0,996	< 0,0001
Ventrículo Esquerdo	0,986	< 0,0001	0,953	< 0,0001
Ventrículo Direito	0,877	< 0,0001	0,785	< 0,0001
Parede Septal	0,985	< 0,0001	0,988	< 0,0001
Aorta	0,905	< 0,0001	0,816	< 0,0001
Fígado	0,965	< 0,0001	0,909	< 0,0001

Coeficiente de correlação de Spearman¹

Teste de Correlação²

A representação do coeficiente de correlação intraclasse e a comparação entre as análises dos observadores nos diferentes momentos podem ser visualizados nos Gráficos 7 e 8.

Gráfico 7 - Representação do coeficiente de correlação intraclass para a reprodutibilidade inter-observador do SUV máximo dos diferentes sítios de captação do ^{18}F -FDG analisados.

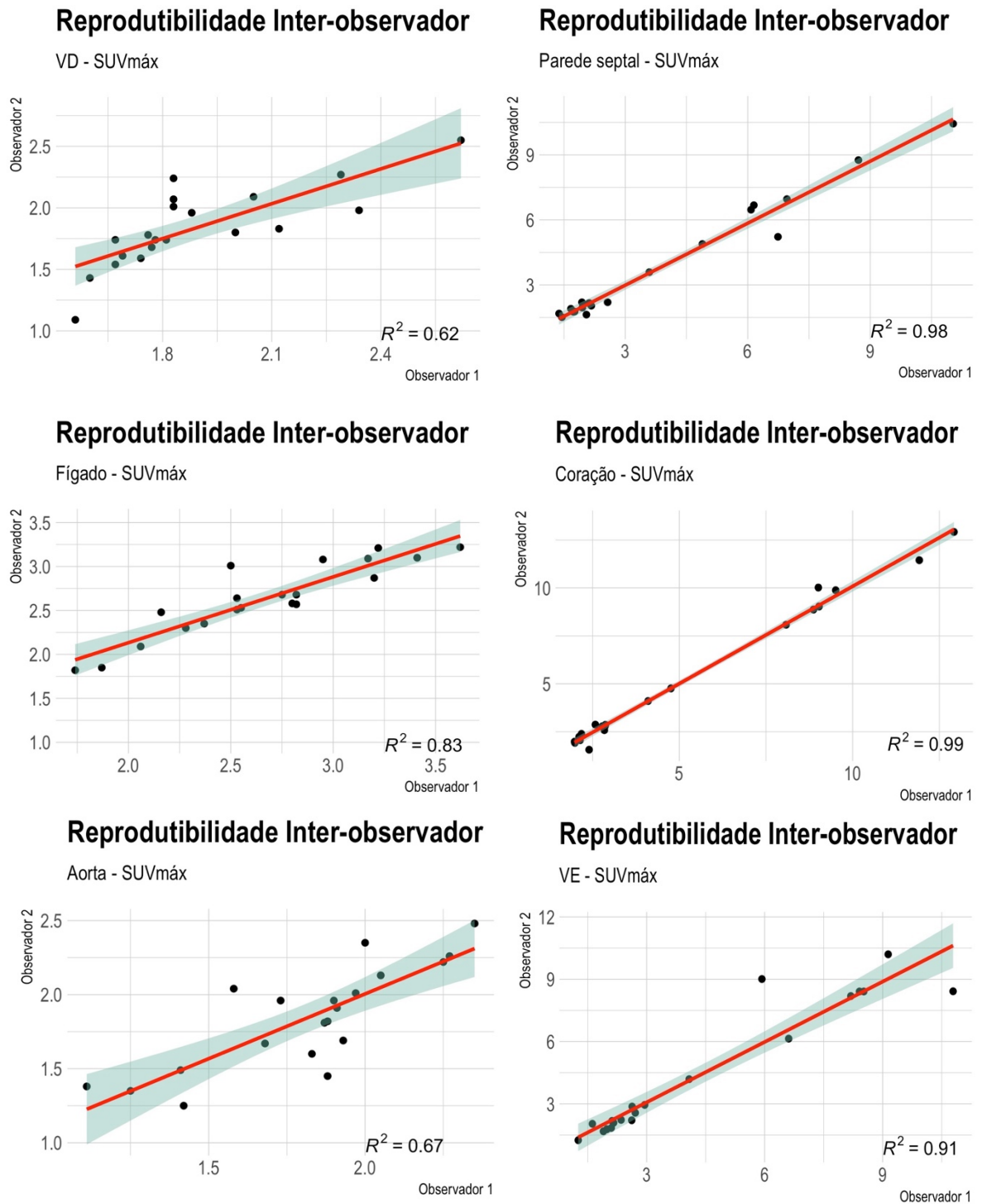
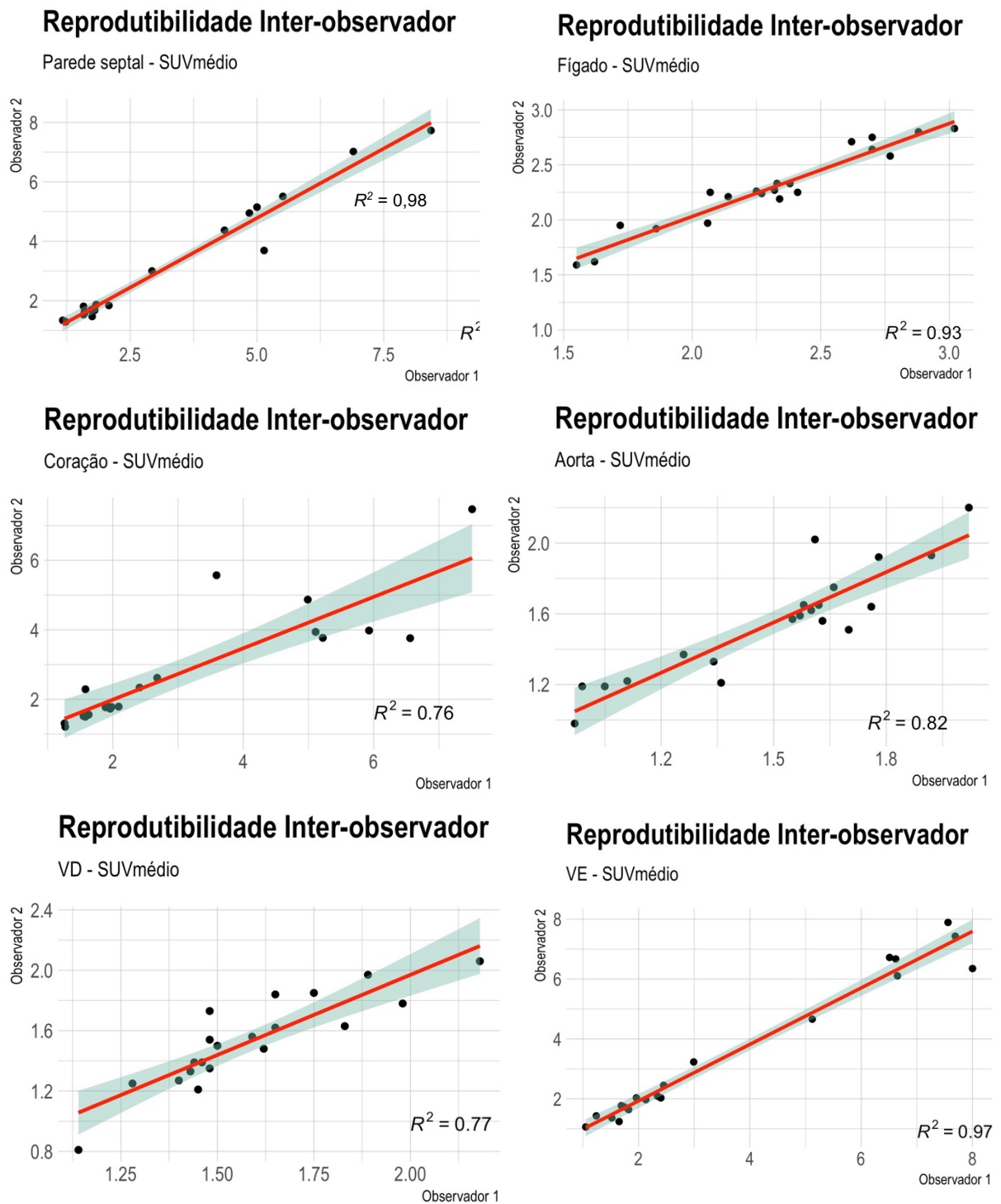


Gráfico 8 - Representação do coeficiente de correlação intraclass para a reprodutibilidade inter-observador do SUV médio dos diferentes sítios de captação do ^{18}F -FDG analisados.



6 DISCUSSÃO

6.1 EVOLUÇÃO DO SUV AO LONGO DA TERAPIA ONCOLÓGICA

A Tabela 4 mostra que houve um incremento significativo nos valores dos SUVs médio e máximo de todos os segmentos cardíacos avaliados. Destaque para a evolução do SUV máximo global cardíaco e da parede livre do VE que apresentaram as maiores variações ao longo do acompanhamento.

Quando considerado um aumento em 30% entre o SUV máximo pré e pós-QT como *cut-point*, pôde-se observar que mais da metade dos pacientes apresentaram esta elevação ao longo da terapia quimioterápica (Gráfico 4). Apenas na parede livre do VD e nos sítios controle (aorta e fígado) o percentual de pacientes a ultrapassar o *cut-point* foi menor que 50% (30,6% no segmento da parede livre do VD).

O presente estudo é uma reavaliação dos pacientes estudados por Dourado *et al.* (2022). No artigo publicado, percebeu-se um aumento médio de 66,5% entre o SUV máximo do PET/CT basal e o SUV máximo do PET/CT após o término da QT. Também foi observado que dentre os 66 pacientes, 38 (57,6%) apresentaram um aumento $\geq 30\%$ na captação miocárdica de ^{18}F -FDG (DOURADO *et al.*, 2022).

Borde *et al.* (2012) procederam a análise da imagem cardíaca da ^{18}F -FDG PET/CT de 18 pacientes pré e pós-QT. Considerou-se que uma alteração de 20% no SUV médio global cardíaco seria o ponto de corte. Oito dentre os 18 pacientes apresentaram esse incremento na captação do ^{18}F -FDG; seis não apresentaram alteração maior que 20% no SUV médio e 4 pacientes apresentaram redução do SUV (BORDE *et al.*, 2012). Apesar de uma quantidade menor de pacientes com elevação significativa da captação miocárdica, houve um incremento geral no SUV da amostra. A exclusão de pacientes que tivessem qualquer comorbidade cardiovascular (HAS, DM, DAC ou IC) pode ter sido o motivo de resultados diferentes dos encontrados no presente estudo.

Bauckneht *et al.* (2017) realizaram o ^{18}F -FDG PET/CT em 69 pacientes com linfoma de Hodgkin submetidos à terapia com doxorubicina. Foram realizados quatro exames, sendo um basal, um ínterim, um 4 a 6 semanas após o final da QT e o último 6 meses após o término do tratamento oncológico. O SUV do VE desses pacientes aumentou de forma significativa após o término da QT. Além disso, antes do

tratamento esse SUV se mostrou marcadamente baixo, e foi considerado um marcador preditivo para o desenvolvimento de CTX (BAUCKNEHT *et al.*, 2017).

Kim *et al.* (2020) analisaram não somente o aumento da captação miocárdica de ^{18}F -FDG, como também o padrão de captação. Neste artigo, dentre os 121 pacientes acompanhados, 15 desenvolveram CTX, diagnosticado pela realização de ecocardiograma uma semana após o tratamento com antracíclicos (doxorubicina e epirubicina) ou com trastuzumab. A presença de um padrão difuso e aumento na captação do ^{18}F -FDG do VE foi mais comum nos pacientes que desenvolveram CTX. (KIM *et al.*, 2020).

Outro dado importante neste artigo foi que o aumento do SUV máximo do VD em 0,4 e a presença de um SUV máximo de VD maior que 1,8 apresentou significância estatística para a presença de CTX (KIM *et al.*, 2020). Em nosso estudo, apesar de menos evidente, tanto o SUV máximo como o médio do VD apresentaram um aumento significativo ao longo da terapia oncológica. O *cut-point* utilizado para o VD foi o mesmo e a quantidade de pacientes com aumento dos SUVs em 30% foi menor que nos sítios ventriculares esquerdos.

Outro artigo mostrou a importância do VD na cardio-oncologia quando observou que a alteração da contratilidade miocárdica do VD (medida através do ecocardiograma com análise do *strain* miocárdico) teve relação com o desenvolvimento de dispneia. Os pacientes desse artigo tinham diagnóstico de câncer de pulmão em terapia quimioterápica e foi observado que uma alteração da deformação miocárdica do VD foi preditor independente para mortalidade geral (KERAMIDA; FARMARKIS, 2020). Desta forma, faz-se necessário mais estudos específicos para o esclarecimento do papel do VD e sua relação com o desenvolvimento de CTX.

A avaliação dos segmentos cardíacos também mostra que os sítios cardíacos da parede livre do VE e do SIV tiveram elevações mais pronunciadas que a parede livre do VD. Baucknet *et al.* (2019) evidenciaram que a captação do ^{18}F -FDG é diretamente proporcional ao estresse oxidativo gerado pelo uso do antracíclico (BAUCKNET *et al.*, 2019). Sendo assim, o aumento da concentração de ^{18}F -FDG nesses segmentos pode implicar que houve uma elevação maior do estresse oxidativo nos segmentos do VE que em outros sítios.

Esta alteração mais evidente nos segmentos esquerdos do coração pode dever-se a algumas possibilidades principais. A presença de maior massa de músculo

cardíaco no VE, que nada mais é que a presença de uma maior quantidade celular que sofreu o dano oxidativo pós-quimioterapia.

Outra possibilidade é que o dano miocárdico mediado pelos antracíclicos seja mais intenso nas fibras do VE. Se o conjunto de fibras cardíacas esquerdas possuem uma maior necessidade de energia para sua atuação, quando essas células sofrem o estresse oxidativo, elas deixam de possuir a quantidade de energia que precisam para ser funcionais e entram em processo de apoptose. Como a necessidade energética no conjunto de fibras do coração esquerdo é maior, esse processo ocorre em maior frequência nessas fibras, resultando em uma maior captação miocárdica de ^{18}F -FDG deste lado (MOHRMAN; HELLER, 2011).

Bulton *et al.* (2019) perceberam que apenas alguns cardiomiócitos são susceptíveis ao dano induzido pela antraciclina e que este dano ocorre mesmo em baixas doses de doxorubicina (BENNICK *et al.*, 2004; BULTEN *et al.*, 2019). Uma maior captação de ^{18}F -FDG nos diferentes segmentos cardíacos podem ser consequência da maior presença dessas células susceptíveis nestes segmentos.

É possível que o PET/CT esteja diagnosticando justamente esse processo em que o estresse oxidativo aumenta até o momento em que a célula inicia sua apoptose. Sabe-se que processo de apoptose pode ser revertido até o momento imediatamente antes da lise da membrana celular (OKADA *et al.*, 2010). Se houver a possibilidade da extinção desse estresse oxidativo que induz a apoptose, poder-se-ia evitar a morte desses cardiomiócitos. Daí a importância do diagnóstico deste dano celular tão precoce quanto possível.

6.2 ÍNDICE DE REPRODUTIBILIDADE

Quanto à reprodutibilidade, as Tabelas 5 e 6 trazem os resultados para o cálculo do coeficiente de correlação de Spearman intra-observador e inter-observador, respectivamente. A reprodutibilidade tanto intra quanto inter-observador foi considerada substancial ou quase completa para as mensurações do SUV de todas as regiões cardíacas avaliadas.

Elevado grau de reprodutibilidade também foi encontrado em estudo para avaliação da captação cardíaca de ^{18}F -FDG em pacientes com sarcoidose. Neste artigo, a análise dos exames de ^{18}F -FDG PET/CT foi dividida em 5 padrões de captação miocárdica. A reprodutibilidade foi aferida na medida em que houve concordância na

interpretação dos padrões de imagem. A concordância da análise intra-observador foi considerada excelente com um grau de coeficiente de correlação intraclasse (CCI) de 0,94 (OHIRA *et al.*, 2017).

A reprodutibilidade inter-observador também foi aferida neste estudo. Os observadores eram “cegos” entre si e para as características clínicas dos pacientes. Um terceiro observador era acionado quando havia discordância entre as análises. A concordância inter-observador foi considerada moderada, com um CCI de 0,64 (OHIRA *et al.*, 2017).

Khandani *et al.* (2005) publicaram outro estudo que avaliou a reprodutibilidade da imagem cardíaca do ^{18}F -FDG PET/CT. A amostra de pacientes foi consecutiva e o principal motivo da realização do exame foi acompanhamento oncológico. A análise da imagem cardíaca foi realizada em 218 exames de 47 pacientes e a captação miocárdica foi avaliada de forma global. Neste artigo, a concordância na análise dos exames foi considerada muito boa, com um CCI de 0,77. Ainda sobre este artigo, a avaliação foi realizada de forma retrospectiva no serviço onde foi realizada a pesquisa (KHANDANI *et al.*, 2005).

Esses dados sugerem que o índice SUV parece ser uma ferramenta bastante reprodutível, apresentando potencial como biomarcador universal para a CTX. Destaque é observado também para a reprodutibilidade do SUV máximo da área cardíaca total e do SUV médio da parede livre do VE, que apresentaram os melhores resultados, com correlação quase completa (mais próximas a 1,0).

6.3 PREVALÊNCIA DAS COMORBIDADES NA POPULAÇÃO GERAL

No presente estudo foram apresentadas prevalências de comorbidades que se mostraram próximas à prevalência na população geral. Em comparação entre o estudo atual, a população geral e a prevalência de algumas dessas comorbidades em pacientes com diagnóstico de linfoma e entre os pacientes com diagnóstico de CTX têm-se a informação da importante prevalência dos fatores de risco cardiovasculares nos pacientes com câncer e com CTX (COSTA *et al.* 2020; MEGURO *et al.*, 2012). Em vários momentos, essa prevalência é maior que na população geral. Esse dado deve ser sempre levado em consideração pelo oncologista, visto que a presença de comorbidades e fatores de risco cardiovasculares aumenta a probabilidade de desenvolvimento de CTX (ZAMORANO *et al.*, 2016).

Quanto aos exames realizados, foram avaliados os dados de dose injetada e tempo de ativação. Os resultados são condizentes com a literatura e dentro do preconizado pelas normas da Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (BOELLAARD *et al.*, 2015).

Uma informação interessante resgatada pelo presente estudo foi a prevalência de linfoma Hodgkin nos pacientes participantes. Nos Estados Unidos, a prevalência de linfoma Hodgkin, entre os linfomas é de aproximadamente 10% enquanto em nosso estudo essa prevalência foi de 37,5% (SIEGEL *et al.*, 2022). A ampla variação desse dado estatístico nos países do mundo é influenciada por várias razões: sócio-econômicas, étnica, exposição ao Epstein-Barr e ao HIV (Vírus da imunodeficiência humana), entre outras (SIEGEL *et al.*, 2012).

Em todos os pacientes em que foi identificado o tipo de quimioterapia utilizada, consta a presença de antracíclico. E o presente estudo faz a inferência de que todos os pacientes realizaram QT baseada em antracíclicos porque essa classe de medicação é o tratamento de escolha para a grande maioria dos linfomas (CHIHARA *et al.*, 2016; NABHAN *et al.*, 2015). Mesmo com a elevada incidência de CTX, evitar o uso de antracíclicos por precaução cardiovascular tem impacto negativo no prognóstico dos pacientes (HERSHMAN *et al.*, 2008). Sendo assim, o acompanhamento cardiovascular aos pacientes que sejam diagnosticados com linfoma e que se submetam a terapia baseada nestes quimioterápicos é fundamental.

O uso da radioterapia mediastinal também é essencial no tratamento de alguns tipos de linfoma e contribui positivamente para o aumento da sobrevida. Entretanto, o uso de radioterapia (principalmente quando a topografia é próxima ao coração) pode elevar a mortalidade cardiovascular (JAWORSKI *et al.*, 2013). Por isso, o acompanhamento cardíaco nos pacientes submetidos a esta terapia deve ser contínuo.

6.4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Uma das principais limitações deste trabalho científico é a ausência de dados consistentes a respeito da acurácia do ^{18}F -FDG PET/CT no diagnóstico de CTX. Dados sobre sensibilidade e especificidade são essenciais para a continuidade desta linha de pesquisa. Além disso, em um estudo com acompanhamento mais longo, a análise do aumento na captação miocárdica poderia analisar melhor dados a respeito da sobrevida e mortalidade cardiovascular nesses pacientes. Seria possível assim,

um melhor esclarecimento sobre o real significado deste aumento na captação miocárdica de ^{18}F -FDG nos pacientes submetidos a terapia com antracíclicos.

Outra importante limitação é a inclusão de apenas um centro. Para uma melhor certificação de um método diagnóstico, o ideal é que seja feito um estudo multicêntrico e que se utilize vários equipamentos, não só para avaliar a reprodutibilidade entre os observadores, mas também, para analisar a reprodutibilidade inter-equipamentos de PET/CT (HULLEY *et al.*, 2013).

7 CONCLUSÕES

Neste estudo, pôde-se perceber que o grau de captação de ^{18}F -FDG em pacientes com linfoma submetidos à quimioterapia aumentou de forma significativa nas diferentes regiões miocárdicas analisadas ao longo do tratamento antineoplásico. Dentre os sítios cardíacos avaliados, o SUV máximo da parede livre do VE foi o parâmetro em que houve maior aumento ao longo da terapia. Estes dados tiveram uma elevada reprodutibilidade tanto intra como inter-observador em todos os segmentos miocárdicos analisados.

Na observação da população estudada, pôde-se observar que os dados sócio-demográficos e a prevalência de comorbidades e de fatores de risco para CTX foi semelhante à prevalência da população global. Além disso, os dados referentes à padronização dos exames realizados foram condizentes com a literatura e dentro do preconizado pelas normas da Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular.

Diante do exposto, o próximo passo para a certificação do método é a análise da acurácia. Um estudo com essa avaliação está em andamento no grupo de pesquisas em cardio-oncologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco. Além disso, estudos com amostras maiores e com um maior tempo de acompanhamento dos pacientes são importantes para um maior estabelecimento do benefício e do auxílio do ^{18}F -FDG PET/CT no diagnóstico mais precoce da CTX.

Embora o ^{18}F -FDG PET/CT seja promissor como método diagnóstico para CTX, mais estudos devem ser realizados para definir melhor o papel do exame neste contexto. De fato, a medicina nuclear nos trouxe um importante questionamento: os exames de imagem metabólica podem diagnosticar a CTX mais precocemente? Com a resposta a este questionamento, espera-se uma melhora no prognóstico geral do câncer pois medidas de cardioproteção mais precoces podem ser tomadas e os danos da CTX podem ser minimizados.

REFERÊNCIAS

- AINGER, L. E.; BUSHORE, J.; JOHNSON, W. W.; ITO, J. Daunomycin: a cardiotoxic agent. **Journal of the National Medical Association**, [s.l.], v. 63, n. 4, p. 261-7, 1971.
- ALFANO, C. M.; CHEVILLE, A. L.; MUSTIAN, K. Developing High-Quality Cancer Rehabilitation Programs: A Timely Need. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, [s.l.], v. 35, p. 241-9, 2016.
- ANCEY, B.; CONTACT, C.; MEYLAN, E. Glucose transporters in cancer. From tumor cells to the tumor microenvironment. **FEBS Journal**, [s.l.], v. 285, p. 2926e43, 2018.
- ARMENIAN, S. H.; LACCHETTI, C.; BARAC, A.; CARVER, J.; CONSTINE, L. S. *et al.* Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. **Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 35, n. 8, p. 893–911, 2017.
- AWADALLA, M.; HASSAN, M; Z. O.; ALVI, R. M.; NEILAN, T. G. Advanced imaging modalities to detect cardiotoxicity. **Current Problems in Cancer**, [s.l.], v. 42, n. 4, p. 386–396, 2018.
- BAUCKNEHT, M.; FERRARAZZO, G.; FIZ, F.; MORBELLI, S.; SAROCCHI, M. *et al.* Doxorubicin effect on myocardial metabolism as a prerequisite for subsequent development of cardiac toxicity: A translational 18F-FDG PET/CT observation. **Journal of Nuclear Medicine**, [s.l.], v. 58, n. 10, p. 1638–1645, 2017.
- BAUCKNEHT, M.; PASTORINO, F.; CASTELLANI, P.; COSSU, V.; ORENGO, A. M. *et al.* Increased myocardial 18 F-FDG uptake as a marker of Doxorubicin-induced oxidative stress. **Journal of Nuclear Cardiology**, [s.l.], v. 27, n. 6, p. 2183-2194, 2020.
- BENNINCK, R. J.; VAN DEN HOFF, M. J.; VAN HEMERT, F. J.; DE BRUIN, K. M.; SPIJKERBOER, A. L. *et al.* Annexin V imaging of acute doxorubicin cardiotoxicity (apoptosis) in rats. **Journal of Nuclear Medicine**, [s.l.], v. 45, n. 5, p. 842–8, 2004.
- BERTOLINI, V.; PALMIERI, A.; BASSI, M. C.; BERTOLINI, M.; TROJANI, V. *et al.* CT protocol optimisation in PET/CT: a systematic review. **EJNMMI Physics**, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 17, 2020.
- BHAGAT, A.; KLEINERMAN, E. S. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention. *In*: KLEINERMAN, E. S.; GORLICK, R. (ed.). **Current Advances in Osteosarcoma**. 2. ed. Cham, Suíça: Springer, 2020. p. 181-192.
- BOELLAARD, R.; DELGADO-BOLTON, R.; OYEN, W. J. G.; GIAMMARILE, F.; TATSCH, K. *et al.* FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s.l.], v. 42, n. 2, p. 328–54, 2015.

BORDE, C.; KAND, P.; BASU, S. Enhanced myocardial fluorodeoxyglucose uptake following Adriamycin-based therapy: Evidence of early chemotherapeutic cardiotoxicity? **World Journal of Radiology**, [s.l.], v. 4, n. 5, p. 220-3, 2012.

BRANDÃO, S. C. S.; RAMOS, J. O. X.; ARRUDA, G. F. A.; GODOI, E. T. A. M.; CARREIRA, L. C. T. F. *et al.* Mapping COVID-19 functional sequelae: the perspective of nuclear medicine. **American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s.l.], v. 10, n. 6, p. 319–33, 2020.

BULTEN, B. F.; SOLLINI, M.; BONI, R.; MASSRI, K.; GEUS-OEI, L. F. *et al.* Cardiac molecular pathways influenced by doxorubicin treatment in mice. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 9, n. 1, p. 2514, 2019.

BUSSADORI, C.; MOREO, A.; DONATO, M. D.; CHIARA, B. D.; NEGURA, D. *et al.* A new 2D based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and pediatric population: assessment of reference values. **Cardiovascular Ultrasound**, [s.l.], v. 7, n. 8, p. 1-11, 2009.

CARDINALE, D.; COLOMBO, A.; BACCHIANI, G.; TEDESCHI, I.; MERONI, C. A. *et al.* Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. **Circulation**, [s.l.], v. 131, n. 22, p. 1981-8, 2015.

CARVALHO, K. C.; CUNHA, I. W.; ROCHA, R. W.; AYALA, F. R.; CAJAIBA, M. M. *et al.* GLUT1 expression in malignant tumors and its use as an immunodiagnostic marker. **Clinics**, [s.l.], São Paulo, v. 66, p. 965-72, 2011.

CASTILLO, J. M.; HERSZKOWICZ, N.; FERREIRA, C. Speckle tracking-a contratilidade miocárdica em sintonia fina. **Revista brasileira de ecocardiografia e imagem cardiovascular**, [s.l.], v. 23, n. 3, p. 46-5, 2010.

CHANG, H. M.; MOUDGIL, R.; SCARABELLI, T.; OKWUOSA, T. M.; YEH, E. T. H. Cardiovascular complications of cancer therapy – Best practice in diagnosis, prevention, and management: part 1. **Journal of the American College of Cardiology**, [s.l.], v. 70, n. 20, p. 2536-51, 2017.

CHESON, B. D.; FISHER, R. I.; BARRINGTON, S. F.; CAVALLI, F.; SCHWARTZ, L. H. *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma: The LUGANO classification. **Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 32, n. 27, p. 3059-3067, 2014.

CHIHARA, D.; WESTIN, J. R.; OKI, Y.; AHMED, M. A.; DO, B. *et al.* Management strategies and outcomes for very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. **Cancer**, [s.l.], v. 122, n. 20, p. 3145-3151, 2016.

COMAR, D.; GENDREAU, G. (Ed.). **Production of cyclotron radioisotopes and radiopharmaceuticals for medical use**. France: Les Editions de la Physique, 1982.

COSTA, I. B. S.; BITTAR, C. S.; FONSECA, S. M. R. *et al.* Brazilian cardio-oncology: the 10-year experience of the Instituto do Cancer do Estado de São Paulo. **BMC cardiovascular disorders**, [s.l.], v. 20, n. 1, p. 206, 2020.

CURIGLIANO, G.; CARDINALE, D.; SUTER, T.; PLATANIOTIS, G.; DE AZAMBUJA, E. *et al.* Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, target agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of Oncology**, [s.l.], v. 23, n. 7, p. 155-166, 2012.

DAHLIN, A.; ROYALLM J.; HOHMANN, J. G.; WANG, J. Expression profiling of the solute carrier gene family in the mouse brain. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [s.l.], v. 329, p. 558-70, 2009.

DOURADO, M. L. C.; DOMPIERI, L. T.; LEITÃO, G. M.; MOURATO, F. A.; SANTOS, R. G. G. *et al.* Aumento de Captação Cardíaca de 18F-FDG Induzida por Quimioterapia em Pacientes com Linfoma: Um Marcador Precoce de Cardiotoxicidade? **Arquivos Brasileiro de Cardiologia**, [s.l.], v. 118, n. 6, p. 1049-58, 2022

EL-GALALY, T.C.; Villa, D.; Gormsen, L. C.; Baech, J.; Lo, A.; Cheah, C. Y. FDG-PET/CT in the management of lymphomas: current status and future directions. **Journal of Internal Medicine**, v. 284, n. 4, p. 358-75, 2018.

FELKER, G. M.; THOMPSON, R. E.; HARE, J. M.; HRUBAN, R. H.; CLEMETSON, D. E.; HOWARD, D. L. *et al.* Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 342, p. 1077–1084, 2000.

FITZMAURICE, C.; ABATE, D.; ABBASI, N.; ABBASTABAR, H.; ABD-ALLAH, F. *et al.* Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. **JAMA Oncology – Cancer Treatment, Genetics, & Prevention**, [s.l.], v. 5, n. 12, p. 1749-68, 2019.

GALLAGHER, B. M.; ANSARI, A.; ATKINS, H.; CASELLA, V.; CHRISTIMAN, D. R. *et al.* Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-Labeled 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose as a Radiopharmaceutical for Measuring Regional Myocardial Glucose Metabolism In Vivo: Tissue Distribution and Imaging Studies in Animals. **Journal of Nuclear Medicine**, [s.l.], v. 18, n. 10, p. 990-996, 1977.

GEYER, H.; CARACCILO, G.; ABE, H.; WILANSKY, S.; CARERJ, S. *et al.* Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. **Journal of the American Society of Echocardiography**, [s.l.], v. 23, n. 4, p. 351-69, 2010.

GIORDANO, S. H.; LIN, Y. L.; KUO, Y. F.; HORTOBAGYI, G. N.; GOODWIN, J. S. Decline in the use of anthracyclines for breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 30, n. 18, p. 2232–9, 2012.

HAJJAR, L. A.; COSTA, I. B. S. S.; LOPES, M. A. C. Q.; HOFF, P. M. G.; DIZ, M. D. P. E.; FONSECA, S. M. R. *et al.* Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v. 115, n. 5, p.1006-1043, 2020.

- HERSHMAN, D. L.; MCBRIDE, R. B.; EISENBERGER, A.; TSAI, W. Y.; GRANN, V. R.; JACOBSON, J. S. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. **Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 26, p. 3159–3165, 2008.
- HIRONAKA, F. H.; ONO, C. R.; BUCHPIGUEL, C. A.; SAPIENZA, M. T.; LIMA, M. S. **Medicina Nuclear: Princípios e Aplicações**. 2nd ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2017. 656 p.
- HRELIA, S.; FIORENTINI, D.; MARALDI, T.; ANGELONI, C.; BORDONI, A. *et al.* Doxorubicin induces early lipid peroxidation associated with changes in glucose transport in cultured cardiomyocytes. **Biochimica et Biophysica Acta**, [s.l.], v. 1567, n. 1-2, p. 150-156, 2002.
- HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R.; BROWNER, W. R.; GRADY, D. G.; NEWMAN, T. B. **Designing clinical research**. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Pesquisa Nacional de Saúde 2019**. [s.l.], 2019. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9160-pesquisa-nacional-de-saude.html?=&t=o-que-e>. Acesso em: 17 jul. 2022.
- JAMAR, F.; BUSCOMBE, J.; CHITI, A.; CHRISTIAN, P. E.; DELBEKE, D. *et al.* EANM/SNMML guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. **Journal of Nuclear Medicine**, [s.l.], v. 54, n. 4, p. 647–58, 2013.
- JAWORSKI, C.; MARIANI, J. A.; WHEELER, G.; KAYE, D. M. Cardiac complications of thoracic irradiation. **Journal of the American College of Cardiology**, Washington DC, v. 61, p. 2319–2328, 2013.
- KAHANDA, M. G.; HANSON, C. A.; PATTERSON, B.; BOURQUE, J. M. Nuclear cardio-oncology: From its foundation to its future. **Journal of Nuclear Cardiology**, [s.l.], v. 27, n. 2, p. 511-518, 2019.
- KALIL FILHO, R.; HAJJAR, L. A.; BACAL, F.; HOFF, P. M. G.; DIZ, M. D. P. E.; GALAS, F. R. B. G. *et al.* I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v. 96, n. 2, p. 1–52, 2011.
- KARANTH, N. V.; ROY, A.; JOSEPH, M.; PASQUALE, C.; KARAPETIS, C.; KOCZWARA, B. Utility of prechemotherapy echocardiographical assessment of cardiac abnormalities. **Support Care Cancer**, [s.l.], v. 19, n. 12, p. 2021-6, 2011.
- KERAMIDA, K.; FARMAKIS, D. Right ventricular involvement in cancer therapy-related cardiotoxicity: the emerging role of strain echocardiography. **Heart Failure Reviews**, [s.l.], v. 1, p. 16–20, 2020.

KHANDANI, A. K.; ISASI, C. R.; BLAUFOX, M. D. Intra-individual variability of cardiac uptake on serial whole-body ^{18}F -FDG PET. **Nuclear Medicine Communications**, [s.l.], v. 26, p. 787–791, 2005.

KIM, J.; CHO, S. G.; KANG, S. R.; YOO, S. W.; KWON, S. Y. *et al.* Association between FDG uptake in the right ventricular myocardium and cancer therapy-induced cardiotoxicity. **Journal of Nuclear Cardiology**, [s.l.], v. 27, n. 6, p. 2154-2163, 2020.

LEITMAN, M.; LYSYANSKY, P.; SIDENKO, S.; SHIR, V.; PELEG, E. *et al.* Two dimensional strain: a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. **Journal of the American Society of Echocardiography**, [s.l.], v. 17, n. 10, p. 1021-9, 2004.

MEGURO, A.; OAZKI, K.; SATO, K.; OH, I.; FUJIWARA, S. *et al.* Rituximab and 70% cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. **Leukemia & Lymphoma**, [s.l.], v. 53, n. 1, p. 43-9, 2012.

MICHEL, L.; RASSAF, T.; TOTZECK, M. Biomarkers for the detection of apparent and subclinical cancer therapy-related cardiotoxicity. **Journal of Thoracic Disease**, [s.l.], v. 10, n. 35, p. 4282-95, 2018.

MIOT, H. A. Análise de concordância em estudos clínicos e experimentais. **Jornal Vascular Brasileiro**, [s.l.], v. 15, n. 2, p. 89-92, 2016.

MITCHELL, C.; RAHKO, P. S.; BLAUWET, L. A.; CANADAY, B.; FINSTUEN, J. A.; FOSTER, M. C.; HORTON, K.; OGUNYANKIN, K. O.; PALMA, R. A.; VELAZQUEZ, E. J. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, [s.l.], v. 1, p. 1-64, 2018.

MIYAGAWA, M.; YOKOYAMA, R.; NISHIYAMA, Y.; OGIMOTO, A.; HIGAKI, J. *et al.* Positron emission tomography-computed tomography for imaging of inflammatory cardiovascular diseases. **Circulation Journal**, [s.l.], v. 78, p. 1302–10, 2014.

MOHRMAN, D. E.; HELLER, L. J. **Fisiologia Cardiovascular**. 6a edição. Porto Alegre: AMGH, 2011.

MORETTI, M. A., RACHED, H. R. S. **Manual de Cardio-Oncologia**. Rio de Janeiro: DOC content, 2016.

MUECKLER, M.; CARUSO, C.; BALDWIN, S. A.; PANICO, M.; BLENCH, I. *et al.* Sequence and structure of a human glucose transporter. **Science**, [s.l.], v. 229, p. 941-5, 1985.

MUECKLER, M.; THORENS, B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. **Molecular Aspects of Medicine**, [s.l.], v. 34, p. 121-38, 2013.

- NABHAN, C.; BYRTEK, M.; RAI, A.; DAWSON, K.; ZHOU, X. *et al.* Disease characteristics, treatment patterns, prognosis, outcomes and lymphoma-related mortality in elderly follicular lymphoma in the United States. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v. 170, p. 85–95, 2015.
- NEGISHI, K.; NEGISHI, T.; HALUSKA, B. A.; HARE, J. L.; PLANA, J. C.; MARWICK, T. H. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. **European Heart Journal Cardiovascular Imaging**, [s.l.], v. 15, n. 3, p. 324-31, 2014.
- OHIRA, H.; BRIAN, M. A.; ROBERT, A. K.; NERY, P.; JUNEAU, D. *et al.* Inter- and Intraobserver Agreement of ^{18}F -FDG PET/CT Image Interpretation in Patients Referred for Assessment of Cardiac Sarcoidosis. **Journal of Nuclear Medicine**, [s.l.], v. 58, n. 8, p. 1324 -1329, 2017.
- OKADA, D. R.; LIU, Z.; JOHNSON, G.; BEJU, D.; KHAW, B. A.; OKADA, R. D. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -glucarate kinetics differentiate normal, stunned, hibernating, and nonviable myocardium in a perfused rat heart model. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s.l.], v. 37, n. 10, p. 1909–17, 2010.
- PARRY, C.; KENT, E. E.; MARIOTTO, A. B.; ALFANO, C. M.; ROWLAND, J. H. Cancer survivors: a booming population. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, [s.l.], v. 20, n. 10, p. 1996-2005, 2011.
- PATTERSON, B.; FIELDS, A. V.; SHANNON, R. P. New Insights into myocardial glucose metabolism: surviving under stress. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, [s.l.], v. 12, p. 424-430, 2009.
- PINKER, K.; RIEDL, C.; WEBER, W. A. Evaluation tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s.l.], v. 44, n. 1, p. 55-66, 2017.
- PLANA, J. C.; THAVENDIRANATHAN, P.; BUCCIARELLI-DUCCI, C.; LANCELLOTTI, P. Multi-modality imaging in the assessment of cardiovascular toxicity in the cancer patient. **JACC Cardiovascular Imaging**, [s.l.], v. 11, n. 8, p. 1173-86, 2018.
- POWSNER, R. A.; PALMER, M. R.; POWSNER, E. R. **Essentials of Nuclear Medicine Physics, Instrumentation, and Radiation Biology**. 4. Ed. New Jersey: John Wiley & Sons Ltd, 2022. 304 p.
- QUEIROZ, M. A.; BARBOSA, F. G.; BUCHPIGUEL, C. A.; CERRI, G. G. Positron emission tomography/magnetic resonance imaging (PET/MRI): An update and initial experience at HC-FMUSP. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.l.], v. 64, n. 1, p. 71-84, 2018.
- R CORE TEAM. **R: A language and environment for statistical computing**: R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2021. Disponível em: <https://www.R-project.org/>. Acesso em: 17 jul. 2022.

REAGAN, W. J. Troponin as a biomarker of cardiac toxicity: past, present, and future. **Toxicologic Pathology**, [s.l.], v. 38, n. 7, p. 1134-7, 2010.

RIDDELL, E; LENIHAN, D. The role of cardiac biomarkers in cardio-oncology. **Current Problems in Cancer**, [s.l.], v. 42, n. 4, p. 375-85, 2018.

SALAZAR-MENDIGUCHÍA, J.; GONZÁLEZ-COSTELLO, J.; ROCA, J.; ARIZA-SOLÉ, A.; MANITO, N.; CEQUIER, Á. Anthracycline-mediated cardiomyopathy: Basic molecular knowledge for the cardiologist. **Archivos de Cardiología de México**, [s.l.], v. 84, n. 3, p. 218-223, 2014.

SAROCCHI, M.; BAUCKNEHT, M.; ARBOSCELLO, E.; CAPITANIO, S.; MARINI, C. *et al.* An increase in myocardial 18-fluorodeoxyglucose uptake is associated with left ventricular ejection fraction decline in Hodgkin lymphoma patients treated with anthracycline. **Journal of Translational Medicine**, [s.l.], v. 16, p. 295-302, 2018.

SHROUT, P. E.; FLEISS, J. L. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. **Psychological Bulletin Journal**, [s.l.], v. 86, n. 2, p. 420-8, 1979.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; FUCHS, H. E.; JEMAL, A. Cancer Statistics. **A Cancer Journal for Clinicians**, [s.l.], v. 72, n. 1, p. 7-33, 2022.

SIEGEL, R.; DESANTIS, C.; VIRGO, K.; STEIN, K.; MARIOTTO, A. *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics. **CA Cancer Journal Clinics**, [s.l.], v. 62, p. 220–241, 2012.

SIM, J.; WRIGHT, C. C. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. **Physical Therapy**, [s.l.], v. 85, n. 3, p. 257-68, 2005.

SMISETH, A. O.; TORP, H.; OPDAHL, A.; HAUGAA, K. H.; URHEIM, S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? **European Heart Journal**, [s.l.], v. 37, n. 15, p. 1196-207, 2016.

TAKANAMI, K.; SAITO, M.; MATSUMOTO, Y.; SUGIMURA, K.; TAKASE, K. Clinical implication of myocardial FDG uptake pattern in oncologic PET: retrospective comparison study with stress myocardial perfusion imaging as the reference standard. **Annals of Nuclear Medicine**, [s.l.], v. 34, n. 4, p. 233-243, 2020.

TAKEMURA, G.; FUJIWARA, H. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy: From the Cardiotoxic Mechanisms to Management. **Progress in Cardiovascular Diseases**, [s.l.], v. 49, n. 5, p. 330-352, 2007.

TAN, C.; TASAKA, H.; YU, K. P.; MURPHY, M. L.; KARNOFSKY, D. A. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. **Cancer**, [s.l.], v. 20, n. 3, p. 333-53, 1967.

TEWSON, T. J.; WELCH, M. J.; RAICHLE, M. E. [18F]-Labeled 3-Deoxy-3-Fluoro-D-Glucose: Synthesis and Preliminary Biodistribution Data. **Journal of Nuclear Medicine**, [s.l.], v. 19, p. 1339-1345, 1978.

THAVENDIRANATHAN, P.; GRANT, A. D.; NEGISHI, T.; PLANA, J. C.; POPOVIC, Z. B.; MARWICK, T. H. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. **Journal of the American College of Cardiology**, [s.l.], v. 61, n. 1, p. 77-84, 2013.

THAVENDIRANATHAN, P.; NEGISHI, T.; SOMERSET, E.; NEGISHI, K.; PENICKA, M. *et al.* Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy, **Journal of the American College of Cardiology**, [s.l.], v. 77, p. 392-401, 2021.

THAVENDIRANATHAN, P.; POULIN, F.; LIM, K. D.; PLANA, J. C.; WOO, A.; MARWICK, T. H. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy – A systematic review. **Journal of the American College of Cardiology**, [s.l.], v. 63, n. 25, p. 2751-68, 2014.

VARGHESE, S. S.; EEKHOUDT, C. R.; JASSAL, D. S. Mechanisms of anthracycline-mediated cardiotoxicity and preventative strategies in women with breast cancer. **Molecular and Cellular Biochemistry**, [s.l.], v. 476, n. 8, p. 3099-3109, 2021.

YAMAMOTO, T.; SEINO, Y.; FUKUMOTO, H.; KOH, G.; YANO, H. *et al.* Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [s.l.], v. 170, p. 223-30, 1990.

ZAMORANO, J. L.; LANCELLOTTI, P.; RODRIGUEZ MUÑOZ, D.; ABOYANS, V.; ASTEGGIANO, R. *et al.* 2016 ESC Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for practice guidelines. **European Heart Journal**, [s.l.], v. 37, n. 36, p. 2768-2801, 2016.

ZHANG, S.; LIU, X.; BAWA-KHALFE, T.; LU, L.; LYU, Y. L.; LIU, L. F.; YEH, E. T. H. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. **Nature Medicine**, [s.l.], v. 18, n. 11, p. 1639-1642, 2012.

APÊNDICE A - TRABALHOS DESENVOLVIDOS DURANTE O MESTRADO

Durante o período do mestrado, Agosto de 2019 a Julho de 2022, o autor dessa dissertação desenvolveu os seguintes trabalhos:

- Participação no grupo de pesquisas em cardio-oncologia do HC-UFPE.
- Artigo de revisão intitulado “*¹⁸F-FDG as a new biomarker of anthracycline related cardiotoxicity: what evidence do we have?*” submetido à revista Cardio-oncology para publicação e aguardando aprovação.
- Pesquisa em andamento com resultados parciais apresentados no 29º Congresso Pernambucano de Cardiologia e já aprovados a serem apresentados no 11º Congresso do Departamento de Imagem Cardiovascular intitulado “Comportamento bioquímico, metabólico e funcional cardíaco de pacientes com linfoma pré e pós quimioterapia com antracíclicos”.
- Caso clínico aprovado para apresentação no 11º Congresso do Departamento de Imagem Cardiovascular intitulado “Evolução da captação miocárdica de ¹⁸F-FDG em paciente com diagnóstico de cardiotoxicidade”.
- Artigo derivado da dissertação aprovado para apresentação no 77º Congresso brasileiro de Cardiologia / Congresso Mundial de Cardiologia e submetido ao periódico Journal of Nuclear Cardiology, aguardando aprovação (Anexo B), cujo título é “PET/CT com ¹⁸F-FDG no diagnóstico precoce de cardiotoxicidade por quimioterápico: avaliação do melhor local para obtenção do índice SUV cardíaco”.

**ANEXO A – ARTIGO SUBMETIDO AO PERIÓDICO JOURNAL OF NUCLEAR
CARDIOLOGY**

¹⁸F-FDG PET/CT in the early diagnosis of chemotherapy-induced cardiotoxicity: evaluation of the best site to obtain the cardiac SUV index

Diego Rafael Freitas Berenguer MD^{*a,d}, Gustavo Freitas Alves de Arruda^b, Monica de Moraes Chaves Becker MD MSc^c, Mayara Laís Coêlho Dourado MD MSc^d, Roberto de Oliveira Buril MD^c, Paulo José de Almeida Filho MD^e, Felipe Alves Mourato MD PhD^{d,e}, Brivaldo Markman Filho MD PhD^a, Simone Cristina Soares Brandão MD PhD^{c,d}

^aPostgraduate Program in Translational Health, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil

^bUniversidade Federal de Pernambuco. Scientific Initiation Scholarship Holder from the Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco, Recife, Brazil

^cPostgraduate Program in Surgery, Universidade Federal de Pernambuco.

^dHospital das Clínicas de Pernambuco, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil

^eNuclear Medicine Department, Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Recife, Brazil

*Corresponding Author: (Diego Rafael Freitas Berenguer), Universidade Federal de Pernambuco, Unidade de Clínica Médica, Avenida Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE - CEP: 50670-901, Brasil. Phone: +55 (81) 99208-6911. Email: diegoberenguer@gmail.com.

The authors, Diego Rafael Freitas Berenguer, Gustavo Freitas Alves de Arruda, Monica de Moraes Chaves Becker, Mayara Laís Coêlho Dourado, Roberto de Oliveira

Buril, Paulo José de Almeida Filho, Felipe Alves Mourato, Simone Cristina Soares Brandão and Brivaldo Markman Filho, **declare that they have no conflict of interest.**

Funding: Gustavo Freitas Alves de Arruda has received grants for scientific initiation from a state government organization, FACEPE (Pernambuco State Science and Technology Support Foundation). Diego Rafael Freitas Berenguer, Monica de Moraes Chaves Becker, Mayara Laís Coêlho Dourado, Roberto de Oliveira Buril, Paulo José de Almeida Filho, Felipe Alves Mourato, Simone Cristina Soares Brandão and Brivaldo Markman Filho have no financial support to the content of this paper to disclose.

ABSTRACT

Background: Current diagnostic methods cannot detect anthracycline cardiotoxicity early enough. Studies indicate that ^{18}F -FDG PET/CT can identify that clinical condition at an earlier stage. **Objective:** To evaluate the ^{18}F -FDG standardized uptake value (SUV) behavior along chemotherapy at different cardiac sites, as well as to measure the reproducibility for the method. **Methods and Results:** Retrospective cohort that included lymphoma patients who underwent ^{18}F -FDG PET/CT before, during and/or after chemotherapy. The uptake was evaluated in four cardiac sites and in control sites. Twenty exams were randomized for reproducibility assessment by two experienced nuclear medicine physicians. Each physician performed subsequently a second evaluation. A SUV increase was observed in all cardiac sites. The left ventricular (LV) free wall had the highest augmentation, with maximum SUV increasing by 80% when compared to basal status ($p=0.017$). More than half of the patients had a SUV increase greater than 30% in cardiac sites that involved the LV. As for reproducibility, for measurement reliability, an intraclass correlation coefficient >0.9 was verified in most of the analyzed segments. **Conclusions:** Cardiac ^{18}F -FDG uptake increased along chemotherapy, with the LV free wall having the greatest increase. The reproducibility assessment showed high intra and interobserver correlation values.

Keywords: Cardiotoxicity. ^{18}F -FDG PET/CT. Myocardial uptake. Cardiac sites. Reproducibility

INTRODUCTION

Recent advances in cancer treatment, such as specific systemic therapies standardization for each tumor subtype and the immunobiological agents using, have yielded a drop in overall cancer mortality in recent decades, increasing these patients' life expectancy.¹⁻³

In the long term, the most feared cancer treatment adverse effect is treatment toxicity on the cardiovascular system. Cardiotoxicity (CTX) was originally defined as a drop in the left ventricular ejection fraction (LVEF), limiting the diagnosis to the heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) condition.⁴ In addition to HFrEF, other clinical conditions were included as CTX in the most recent guidelines.^{5,6} For example, increased blood pressure, leading to hypertensive crises, thromboembolic events, arrhythmias, coronary artery disease, pulmonary hypertension, and pericardiopathies.

Among chemotherapeutic drugs, one of most associated with CTX is the anthracyclines class.⁷⁻⁹ Despite the emergence of new drugs for cancer treatment, anthracyclines persist playing an important role in that context.⁷ However, their adverse effect with the highest morbidity and mortality is CTX, including the most severe: HFrEF.¹⁰

Myocyte injury secondary to anthracyclines treatment is usually irreversible.^{11,12} In addition, the CTX clinical effects only become visible months or even years after the initial therapy.⁶ Among the most used tests for monitoring cardiac function, the LVEF measurement is the most accepted for the diagnosis of systolic dysfunction associated with cancer treatment. However, the CTX identification, based only on the LVEF decrease, as the ventricular dysfunction with an impact on LVEF, only occurs after significant myocardial tissue injury.^{13,14}

Positron emission tomography associated with computed tomography (PET/CT) has already been routinely used in staging, restaging and therapeutic monitoring of different types of cancers.¹⁵ The radiopharmaceutical most used in this diagnostic method is fluorodeoxyglucose fluorine-18 labeled (¹⁸F-FDG).

Studies show that changes in ¹⁸F-FDG uptake by cardiomyocytes, during or after the use of chemotherapy, reflect metabolic and mitochondrial changes that precede left and/or right ventricular contractile dysfunction.^{13,15,16} Thus, the ¹⁸F-FDG PET/CT provides unique access to myocardial metabolism and has emerged as a potential marker of CTX-related myocardial changes.¹⁴ In this context, the increase in cardiac

^{18}F -FDG uptake in the PET/CT, after chemotherapy or radiotherapy, appears to be an earlier CTX metabolic marker.

This study proposes to evaluate the ^{18}F -FDG standardized uptake value (SUV) behavior before, during and after chemotherapy in different cardiac sites, as well as to measure the reproducibility for the method in connection with the monitoring of cancer treatment.

MATERIALS AND METHODS

This is a retrospective cohort study in which the medical records and exams of 70 patients who participated in a previous study¹⁷ in the Nuclear Medicine department of a private hospital between 01/01/2012 and 08/28/2017 were examined.

The inclusion criteria were: 18 years old or above; patients who underwent at least two ^{18}F -FDG PET/CT exams (one before, and another during or after chemotherapy) for lymphoma diagnosis; having undergone chemotherapy.

Insufficient data in the medical records of patients, unavailability or impossibility of evaluating the images (^{18}F -FDG PET/CT), previous mediastinal chemotherapy or radiotherapy (before the ^{18}F -FDG PET/CT baseline of this study) and patients who received insulin therapy on the day of any of the ^{18}F -FDG-PET/CT exams. After reviewing the exams, 6 patients were excluded due to the impossibility of evaluating the images.

Clinical data and personal history were retrieved from the medical record attached to the initial assessment form, completed by the patient before each PET was performed. For PET/CTs analysis, the following was observed: ^{18}F -FDG injected dose, activation time, maximum and mean SUV of the descending aorta, liver and heart. Cardiac sites were defined to obtain the SUV: the heart (global image) and in the mid region of the septal wall, left ventricular (LV) free wall and right ventricular (RV) free wall (Figure 1)

The evolution of SUV values was reviewed according to the numerical values in the different cardiac segments evaluated, as well as in the control organs (aorta and liver). The comparison between the final and baseline maximum SUV was also assessed. The cut-off point was a 30% increase in myocardial uptake. The value of 30% was taken from the PERCIST (PET response criteria in solid tumors) score used to assess the response of solid tumors to oncological treatment.¹⁸ Although it is not used

for assessment of myocardial toxicity, as a score for this assessment is not yet available, this percentile was adopted for the present study.

Out of the 169 exams evaluated, 20 were randomized for reproducibility assessment by two experienced nuclear medicine physicians who were blind to each other's results. After 15 days, each physician performed a second evaluation, in order to understand the intra-observer reproducibility.

¹⁸F-FDG PET/CT Protocol

Patients were instructed to fast for 6 hours before the exam, maintain their usual medications and avoid physical activities for 24 hours before the exam. To perform the exam, blood glucose had to be below 180 mg/ml. The radiopharmaceutical ¹⁸F-FDG was injected and had an activity (dose) of 3.7 to 4.8M Bq/Kg, and the patient was instructed to rest for 60 minutes (corresponding to the activation time). After this period, the patient was referred to the image acquisition room.

All exams were performed on the same PET/CT equipment (Biograph 16, Siemens Healthcare, USA). The images were obtained extending from the skull base to the proximal middle third of the lower limbs (femur), in three-dimensional mode, with 3 minutes per “bed” (each body segment position). The images obtained were processed by interactive reconstruction (2 interactions of 8 subsets with a Gaussian filter). Computed tomography (CT) acquisition parameters included: 5mm slice, 120kV voltage, and no intravenous contrast administration. In addition, the examination was complemented by chest helical acquisition at maximum air inspiration.

Statistical analysis

Data were analyzed using the R program version 4.0.0 (R-Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Numerical data are presented as median (interquartile range) as they do not have a normal distribution, and the categorical data are represented as n(%). The nonparametric Kruskal-Wallis test was used to compare SUV values among baseline, interim, and final PET groups. Dunn's post-hoc test was used to make the pairwise comparison. For the intra and interobserver reproducibility index, the Spearman correlation coefficients for mean and maximum SUV were calculated for the cardiac (whole heart, RV free wall, septal wall, LV free wall, aorta and

liver) and control sites. In addition, a correlation test was performed to verify its statistical significance. The significance level adopted was 5% to reject the null hypothesis.

RESULTS

General descriptive analysis

A total of 64 patients were included for assessment in this study. The sample characterization is further described according to the socio-demographic and clinical criteria (Table 1). The mean age was 49 ± 15 years. The average weight among the participants was 73 ± 9 kg. Clinical characteristics and patient data were also described when performing the exams (Table 2).

Evolution of the SUV during cancer therapy

Both maximum and mean SUV values increased significantly during cancer treatment in all the cardiac sites assessed (Table 3). The values referring to the cardiac global SUV and the LV free wall SUV, showed the highest elevation stand out.

Only the aortic and hepatic SUVs (mean and maximum) showed no statistically significant difference among the three PETs (baseline, interim and final), Table 3.

Figure 2 shows the evolution of the maximum and mean SUVs among all cardiac segments and in the control sites (aorta and liver).

Comparison between groups according to $\geq 30\%$ increase in cardiac ^{18}F -FDG uptake between baseline and final PETs

When the exams were classified according to the 30% increase in myocardial uptake, the distribution of patients can be seen as shown in Figure 3.

Reproducibility Index

Intra-observer analysis

For the mean and maximum SUV, all correlations were substantial or almost complete and presented statistical significance (Table 4).

Interobserver analysis

For the mean and maximum SUV interobserver analysis, all correlations were substantial or almost complete and were statistically significant. Only for the RV maximum SUV this correlation coefficient was slightly lower ($\rho=0.785$), but still considered substantial (Table 5).

DISCUSSION

This study showed that the cardiac ^{18}F -FDG uptake increased along chemotherapy, with the LV free wall having the greatest increase. The reproducibility assessment showed high intra and interobserver correlation values for this index.

Baucknet et al.¹⁹ showed that the cardiac ^{18}F -FDG uptake is directly proportional to the oxidative stress generated by the anthracycline use.¹⁹ Therefore, the myocardial ^{18}F -FDG uptake increase in these segments may imply a greater increase in LV segments oxidative stress than at other sites.

This more evident alteration in the heart left segments may be due the presence of greater cardiac muscle mass in the LV. This is nothing more than the presence of a greater amount of cells that suffered post-chemotherapy oxidative injury. Another possibility is that left heart fibers have a greater need for energy. Under oxidative stress, they no longer have the amount of energy they need to be functional, and their cells go into apoptosis. Since the left heart fibers energy requirement is greater, this process occurs more frequently in these fibers, resulting in greater ^{18}F -FDG myocardial uptake.²⁰

Bulten et al. observed that only some cardiomyocytes are susceptible to anthracycline-induced injury and that this damage occurs even with low doses of doxorubicin.^{21,22} A greater ^{18}F -FDG uptake in the different cardiac segments may be a consequence of the greater presence of these susceptible cells in those segments.

It is possible that PET/CT provides a diagnosis of this process in which the oxidative stress increases until the cell starts its apoptosis. It is known that the apoptosis process can be reversed until the moment immediately prior to the cell membrane lysis.²³ If there is a possibility of suppression of this oxidative stress, the cardiomyocytes death could be avoided. Hence the importance of diagnosing this cellular damage as early as possible.

When assessing the SUV behavior, a significant increase was observed in all cardiac segments assessed, which corroborates with the findings of the paper published by Dourado et al.¹⁷; the authors observed a mean 66.5% increase between the maximum global cardiac SUV in the basal PET/CT and the maximum SUV of PET/CT after the end of chemotherapy.

Bauckneht et al.²⁴ performed ^{18}F -FDG PET/CT in 69 patients with Hodgkin's lymphoma undergoing doxorubicin therapy. Four exams were performed: one at baseline, one interim, one 4 to 6 weeks after the end of chemotherapy and the last exam 6 months after the cancer treatment. The LV SUV of these patients increased significantly after the end of chemotherapy. Furthermore, before treatment, the LV SUV was markedly low, and was considered a predictive marker for the development of CTX.²⁴

Kim et al.¹⁶ assessed not only the increase in myocardial ^{18}F -FDG uptake, but also the uptake pattern. In this study, among the 121 patients followed up, 15 developed CTX, diagnosed by performing an echocardiogram one week after treatment with anthracyclines (doxorubicin and epirubicin) or with trastuzumab. The presence of a diffuse pattern and increase in LV ^{18}F -FDG uptake was more common in patients who developed CTX.¹⁶ Another important finding in this study was that the increase in RV maximum SUV by 0.4 and the presence of a RV maximum SUV greater than 1.8 showed statistical significance for the presence of CTX.¹⁶ In our study, albeit less evident, both the maximum SUV and the mean RV SUV showed a significant increase during oncological therapy, corroborating in part the study by Kim et al. The cut-off point used for the RV was the same and the number of patients with a 30% increase in SUVs was lower than in the left ventricular sites. Thus, more specific studies are needed to clarify the RV role and its relationship with the development of CTX.

Regarding reproducibility, both intra and interobserver, it was considered substantial or almost complete for SUV measurements of all the cardiac regions evaluated in this investigation.

A high reproducibility degree was also found in a study to assess cardiac ^{18}F -FDG uptake in patients with sarcoidosis. In that study, the analysis of ^{18}F -FDG PET/CT scan was divided into 5 myocardial uptake patterns. Reproducibility was measured by the agreement in the interpretation of image patterns. The intraobserver assessment agreement was considered excellent with a 0.94 intraclass correlation coefficient (ICC).²⁵

Interobserver reproducibility was also assessed in this study. The observers were “blind” to each other and to the clinical characteristics of the patients. A third observer was called in when there was disagreement between the analyses. Interobserver agreement was considered moderate, with an ICC of 0.64.²⁵

Khandani et al.²⁶ published another study that evaluated the ¹⁸F-FDG PET/CT cardiac images reproducibility. The main reason for the examination was oncological follow-up. Cardiac image analysis was performed on 218 exams from 47 patients and myocardial uptake was evaluated globally. In that study, the reproducibility was considered very good, with an ICC of 0.77.²⁶

These data suggest that the SUV index appears to be a rather reproducible tool, being potentially a universal biomarker for CTX. The reproducibility of the total cardiac area maximum SUV and the LV free wall mean SUV, which yielded the best results, with an almost complete correlation also stands out.

Although the findings bring relevant data in the follow-up of these patients and for the scientific society, it is important to emphasize that the small sample size restricts the generalization of the results and the strength of the study. The absence of consistent data regarding the ¹⁸F-FDG PET/CT accuracy in the diagnosis of CTX, the short follow-up time of these patients and the inclusion of only one study center are other limitations of our study.

Still, the results contribute to explain more about the ¹⁸F-FDG PET/CT role in the diagnosis of CTX. Furthermore, this investigation has an innovative perspective, since there are few studies in this field and considering that the diagnosis of CTX still lags behind and, as a consequence, also the cardioprotection strategies. This delay can be mitigated using PET/CT as seen in this study, and these results are important for a further general understanding of the matter.

NEW KNOWLEDGE GAINED

In patients with lymphoma undergoing chemotherapy, an increase in ¹⁸F-FDG myocardial uptake could be observed in all cardiac segments, being more evident in the LV. Furthermore, for this evaluation, the method had a high intra- and inter-observer reproducibility.

CONCLUSION

It was observed that the ^{18}F -FDG myocardial uptake in patients with lymphoma undergoing chemotherapy increased significantly in the different myocardial regions assessed during the antineoplastic treatment. Among the cardiac sites evaluated, the maximum LV free wall SUV was the parameter in which the greatest increase was observed during therapy. These data had a high intra and interobserver reproducibility in all the assessed myocardial segments.

List of abbreviations

^{18}F -FDG: Fluorine-18 labeled Fluorodeoxyglucose; CTX: Cardiotoxicity; PET/CT: Positron emission tomography associated to computed tomography; SUV: Standard uptake value; LVEF: Left ventricular ejection fraction; HFrEF: Heart failure with reduced ejection fraction; LV: Left ventricle; RD: Right ventricle; PERCIST: PET response criteria in solid tumors.

Disclosures

The authors, Diego Rafael Freitas Berenguer, Gustavo Freitas Alves de Arruda, Monica de Moraes Chaves Becker, Mayara Laís Coêlho Dourado, Roberto de Oliveira Buril, Paulo José de Almeida Filho, Felipe Alves Mourato, Simone Cristina Soares Brandão and Brivaldo Markman Filho, **declare that they have no conflict of interest.**

Funding

Gustavo Freitas Alves de Arruda has received grants for scientific initiation from a state government organization, FACEPE (Pernambuco State Science and Technology Support Foundation). Diego Rafael Freitas Berenguer, Monica de Moraes Chaves Becker, Mayara Laís Coêlho Dourado, Roberto de Oliveira Buril, Paulo José de Almeida Filho, Felipe Alves Mourato, Simone Cristina Soares Brandão and Brivaldo Markman Filho have no financial support to the content of this paper to disclose.

REFERENCES

1. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel-Rahman O, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1749-68.
2. Alfano CM, Cheville AL, Mustian K. Developing High-Quality Cancer Rehabilitation Programs: A Timely Need. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35:241-9.
3. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:220 – 241.
4. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PMG, Diz MDPE, Galas FRBG, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2 suppl. 1):1–52.
5. Hajjar LA, Costa IBSS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(5):1006-1043.
6. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, et al. ESC Position paper on câncer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for practice guidelines. *Eur Heart J.* 2016;37:2768-2801.
7. Giordano SH, Lin YL, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Decline in the use of anthracyclines for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:2232–9.
8. Nabhan C, Byrtek M, Rai A, Dawson K, Zhou X, Link BK, et al. Disease characteristics, treatment patterns, prognosis, outcomes and lymphoma-related mortality in elderly follicular lymphoma in the United States. *Br J Haematol.* 2015;170:85–95.
9. Chihara D, Westin JR, Oki Y, Ahmed MA, Do B, Fayad LE, et al. Management strategies and outcomes for very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer.* 2016;122(20):3145-3151.
10. Moretti MA, Rached HRS. Manual de Cardio-Oncologia. Rio de Janeiro: DOC content; 2016.
11. Ainger LE, Bushore J, Johnson WW, Ito J. Daunomycin: a cardiotoxic agent. *J Natl Med Assoc.* 1971;63(4):261-7.
12. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342:1077 – 1084.
13. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, De Azambuja E. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, target agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology.* 2012;23(7):155-166.
14. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15:324-31.
15. Sarocchi M, Bauckneht M, Arboscello E, Capitanio S, Marini C, Morbelli S, et al. A increase in myocardial 18-fluorodeoxyglucose uptake is associated with left ventricular ejection fraction decline in Hodgkin lymphoma patients treated with anthracycline. *J Transl Med.* 2018;16(1):295-302.
16. Kim J, Cho SG, Kang SR, Yoo SW, Kwon SY, Min JJ, et al. Association between FDG uptake in the right ventricular myocardium and cancer therapy-induced cardiotoxicity. *J NuclCardiol.* 2020;27(6):2154-2163.
17. Dourado MLC, Dompieri LT, Leitão GM, Mourato FA, Santos RGG, Almeida Filho PJ, et al. Aumento de Captação Cardíaca de ¹⁸F-FDG Induzida por Quimioterapia em Pacientes com Linfoma: Um Marcador Precoce de Cardiotoxicidade? *Arq. Bras. Cardiol.* 2022;118(6):1049-58.

18. Pinker K, Riedl C, Weber WA. Evaluation tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(1):55-66.
19. Bauckneht M, Pastorino F, Castellani P, Cossu V, Orengo AM, Piccioli P, et al. Increased myocardial ¹⁸F-FDG uptake as a marker of Doxorubicin-induced oxidative stress. *J NuclCardiol*. 2020;27(6):2183-2194.
20. Mohrman DE, Heller LJ. *Fisiologia Cardiovascular*. 6th edition. Porto Alegre: AMGH; 2011.
21. Bulten BF, Sollini M, Boni R, Massri K, Geus-Oei LF, Van Laarhoven HWM, et al. Cardiac molecular pathways influenced by doxorubicin treatment in mice. *Sci Rep*. 2021; 9(1):2514.
22. Bennink RJ, Van den Hoff MJ, van Hemert FJ, de Bruin KM, Spijkerboer AL, Vanderheyden JL, et al. Annexin V imaging of acute doxorubicin cardiotoxicity (apoptosis) in rats. *J Nucl Med*. 2004;45(5):842–8.
23. Okada DR, Liu Z, Johnson G, Beju D, Khaw BA, Okada RD. ^{99m}Tc-glucarate kinetics differentiate normal, stunned, hibernating, and nonviable myocardium in a perfused rat heart model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(10):1909–17.
24. Bauckneht M, Ferrarazzo G, Fiz F, Morbelli S, Sarocchi M, Pastorino F, et al Doxorubicin effect on myocardial metabolism as a prerequisite for subsequent development of cardiac toxicity: A translational ¹⁸F-FDG PET/CT observation. *J Nucl Med*. 2017;58(10):1638-1645.
25. Ohira H, Ardle BM, de Kemp RA, Nery P, Juneau D, Renaud JM. Inter- and Intraobserver Agreement of ¹⁸F-FDG PET/CT Image Interpretation in Patients Referred for Assessment of Cardiac Sarcoidosis. *J Nucl Med*. 2017;58(8)1324-1329.
26. Khandani AK, Isasi CR, Blafox MD. Intra-individual variability of cardiac uptake on serial whole-body ¹⁸F-FDG PET. *Nucl Med Commun*. 2005;26:787–791.

LIST OF TABLES

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of patients undergoing ^{18}F -FDG PET/CT in the assessment of myocardial uptake during chemotherapy treatment.

Variable (N=64)	N (%)
Female	31 (48%)
Hypertension	13 (20,3%)
Dyslipidemia	9 (14%)
Diabetes mellitus	8 (12,5%)
Coronary artery disease	3 (4,6%)
Smoke	
Smoker	2 (3,1%)
Not smoker	45 (70,3%)
Ex-smoker	17 (26,6%)
Type of Lymphoma	
Hodgkin	24 (37,5%)
Não Hodgkin	40 (62,5%)
Chemotherapy used^a	
ABVD	12 (37,5%)
ABVD + alternative scheme	1 (3,1%)
R-CHOP	14 (43,9%)
R-CHOP + alternative scheme	2 (6,2%)
BEACOPP	1 (3,1%)
DA-EPOCH-R	1 (3,1%)
Imunotherapy	1 (3,1%)
Mediastinal radiotherapy	9 (14%)
Use of medication	
No	4 (6,2%)
Yes (Cardioprotective) ^b	16 (25%)
Sim (Non-cardioprotective) ^b	44 (68,8%)

^a Available for 32 patients. ^b Cardioprotective medication: angiotensin II receptor blocker, beta-blocker, angiotensin-converting enzyme inhibitor. ABVD: Adriamycin or Doxorubicin + Bleomycin + Vinblastine + Dacarbazine, BEACOPP: Bleomycin + Etoposide + Doxorubicin + Cyclophosphamide + Vincristine + Procarbazine + Prednisone, DA-EPOCH-R: Etoposide + Prednisone + Vincristine + Cyclophosphamide + Doxorubicin + Rituximab Dose adjusted, R-CHOP: Rituximab + Cyclophosphamide + Doxorubicin + Vincristine or Oncovin + Prednisone.

Table 2. Evolution of weight and characteristics of tests performed in patients undergoing ^{18}F -FDG PET/CT to assess myocardial uptake during chemotherapy treatment.

Variable	Basal PET ¹	Interim PET ¹	Final PET ¹
Weight (kg)	73 (66. 82)	74 (69. 83)	74 (65. 83)
Activation time (min)	67 (60. 76)	64 (60. 69)	65 (60. 76)
Dose injected (MBq/Kg)	344 (303. 394)	355 (282. 407)	333 (296. 392)

¹ Median (interquartile range). kg: kilograms. min: minutes. MBq/Kg: megabecquerel per kilograms

Table 3. Evolution of maximum and mean SUV values at baseline, interim and at the end of chemotherapy treatment.

Variable	Basal, N = 64 ¹	Interim N = 64 ¹	Final, N = 64 ¹	p-value ²
Mean SUV heart	1.80 (1.40, 2.73)	2.27 (1.62, 3.47)	2.55 (1.61, 3.77)	0.01
Max SUV heart	2.96 (2.38, 6.02)	4.02 (2.73, 7.54)	5.28 (2.88, 8.37)	0.02
Mean SUV IVS	1.87 (1.42, 2.74)	2.00 (1.54, 3.84)	2.62 (1.64, 4.39)	0.015
Max SUV IVS	2.16 (1.67, 3.40)	2.39 (1.77, 4.80)	3.00 (2.01, 5.48)	0.029
Mean SUV RV	1.33 (1.16, 1.54)	1.48 (1.27, 1.75)	1.49 (1.31, 1.72)	0.009
Max SUV RV	1.69 (1.43, 1.96)	1.75 (1.57, 2.18)	1.83 (1.60, 2.10)	0.037
Mean SUV LV	2.03 (1.54, 3.66)	2.82 (1.75, 5.32)	3.62 (1.86, 5.64)	0.013
Max SUV LV	2.43 (1.87, 4.58)	3.39 (2.13, 6.74)	4.51 (2.28, 7.18)	0.017
Mean SUV aorta	1.48 (1.28, 1.67)	1.50 (1.29, 1.77)	1.44 (1.22, 1.68)	0.7
Max SUV aorta	1.80 (1.51, 2.11)	1.74 (1.52, 2.06)	1.67 (1.45, 2.02)	0.6
Mean SUV liver	2.20 (1.86, 2.50)	2.29 (1.97, 2.59)	2.29 (2.04, 2.63)	0.3
Max SUV liver	2.57 (2.18, 2.98)	2.62 (2.38, 2.99)	2.63 (2.38, 2.99)	0.5

¹ Median (interquartile range). ² Kruskal-Wallis Test

Table 4. Spearman's correlation coefficients and p-value of the correlation test for intra-observer reproducibility, for each variable and organ evaluated.

Intraobserver	MeanSUV¹	p-value²	MaximumSUV¹	p-value²
Heart	0.993	< 0.0001	0.996	< 0.0001
Left Ventricle	0.992	< 0.0001	0.986	< 0.0001
Right Ventricle	0.885	< 0.0001	0.885	< 0.0001
Septal Wall	0.995	< 0.0001	0.995	< 0.0001
Aorta	0.834	0.0007	0.834	< 0.0001
Liver	0.965	< 0.0001	0.925	< 0.0001

¹ Spearman's correlation Coefficient. ² Correlation Test ²

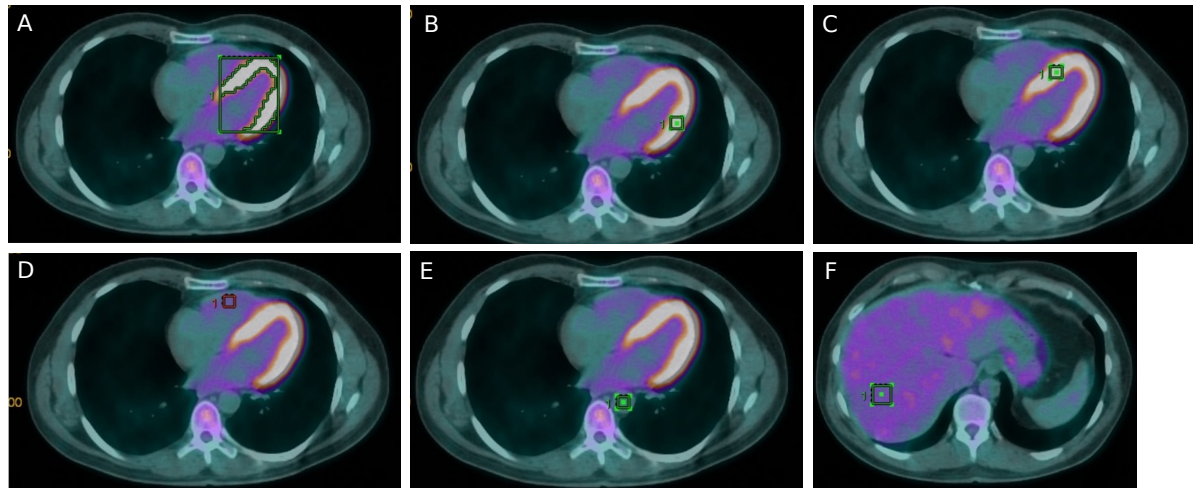
Table 5. Spearman's correlation coefficients and p-value of the correlation test for reproducibility, for each variable and organ evaluated.

Interobserver	MeanSUV¹	p-value²	MaximumSUV¹	p-value²
Heart	0.872	< 0.0001	0.996	< 0.0001
Left Ventricle	0.986	< 0.0001	0.953	< 0.0001
Right Ventricle	0.877	< 0.0001	0.785	< 0.0001
Septal Wall	0.985	< 0.0001	0.988	< 0.0001
Aorta	0.905	< 0.0001	0.816	< 0.0001
Liver	0.965	< 0.0001	0.909	< 0.0001

Spearman's correlation Coefficient ¹
Correlation Test ²

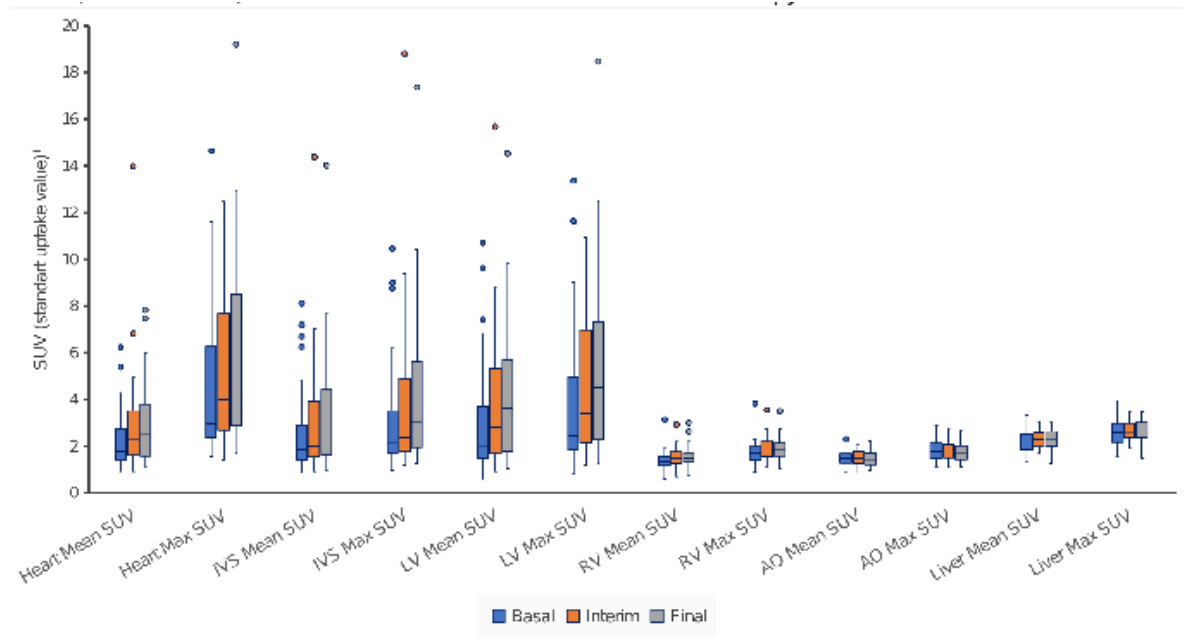
LIST OF FIGURES

Fig. 1. Regions of interest (ROIs) for SUV acquisition in the different cardiac sites and in the control sites (aorta and liver)



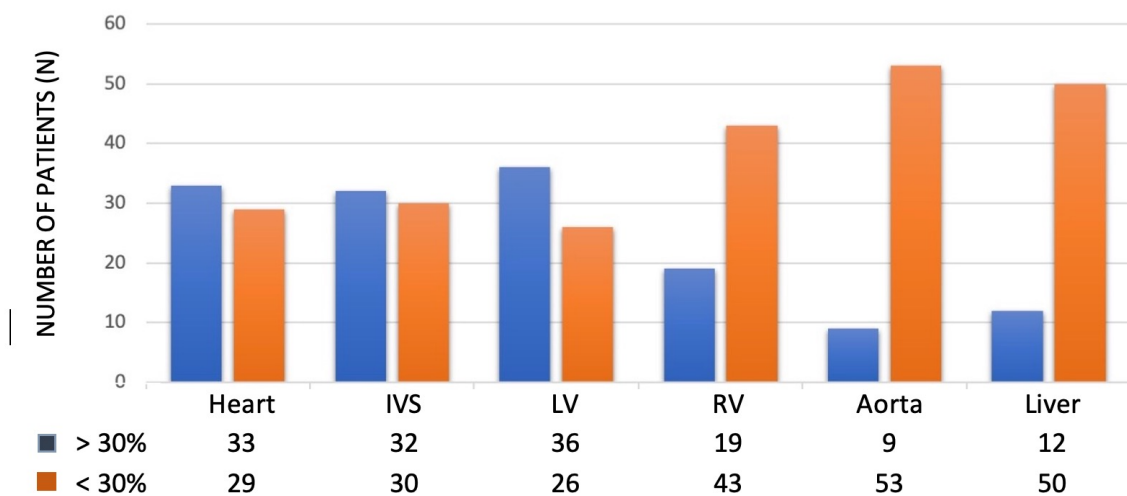
(A), global heart SUV; (B), LV free wall SUV; (C), IVS SUV; (D), RV free wall; (E), Aorta SUV; (F), Liver SUV. SUV: standardized uptake value, LV: left ventricle, IVS: interventricular septum, RV: right ventricle.

Fig. 2. Evolution of the maximum and mean SUVs (median) in the different cardiac sites and in the control sites (aorta and liver) at baseline, interim and at the end of chemotherapy treatment.



¹ Median (interquartile range). IVS: Interventricular septum. LV: left ventricle. RV: right ventricle. AO: aorta. Created with Microsoft Excel

Fig. 3. Distribution of patients according to a 30% increase in maximum SUV in the different cardiac sites assessed and in the control sites (aorta and liver).



IVS: Interventricular septum. LV: left ventricle. RV: right ventricle. Created with Microsoft Excel