

Avaliação do SUV_{max} na captação do [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE PET/CT em doentes com tumores neuroendócrinos: revisão de literatura

Carolina Maricato¹, Isabel Aguiar¹, Susana Valente^{1,2}, Sérgio Figueiredo³

1. Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. Lisboa, Portugal. carolinasantosmaricato@gmail.com e isabel1998aguiar@gmail.com
2. Unidade de Medicina Nuclear, Hospital Lusíadas. Lisboa, Portugal.
3. H&TRC – Health & Technology Research Center, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. Lisboa, Portugal.

RESUMO: Introdução – O cálculo do *maximum standardized uptake value* (SUV_{max}) em tomografia por emissão de positrões (PET) com [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE permite quantificar a densidade de recetores da somatostatina, sobreexpressos pelos tumores neuroendócrinos (TNE). A sua análise em função do padrão normal e patológico complementa a avaliação visual dos exames, mas na literatura existe controvérsia quanto a esta diferenciação. O objetivo deste trabalho foi avaliar os valores de SUV_{max} fisiológico (SUV_{max_f}) e patológico (SUV_{max_p}) em função da captação de [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE em diferentes órgãos. **Materiais e Métodos** – Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as orientações da *checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A pesquisa incluiu os termos relacionados com SUV_{max}, PET/CT, [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE e NET, na PubMed, Scopus e Web of Science. Os estudos selecionados foram referentes a TNE avaliados por PET/CT com [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE, com discriminação da localização, dos valores de SUV_{max} e do grau histológico das lesões. Utilizaram-se técnicas de estatística descritiva para análise dos dados. **Resultados/Discussão** – Dos 20 artigos selecionados obtiveram-se valores de SUV_{max_f} e SUV_{max_p} de vários órgãos. Os gânglios linfáticos, a hipófise, o pâncreas e o fígado foram os órgãos que apresentaram a maior diferença entre os valores de SUV_{max_f} e SUV_{max_p}, respetivamente: (1,1) e (6,0; 26,3), (2,0; 11,0) e (24,2), (3,5; 9,2) e (20,4; 87,6), e (6,5; 10,1) e (14,5; 40,0). O reduzido número de amostras e a inclusão de lesões de diferentes graus histológicos parece ter influenciado esta segmentação. **Conclusão** – O valor médio de SUV_{max_f} e SUV_{max_p} do [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE é variável nos diferentes órgãos. A avaliação deste parâmetro permite estabelecer a distinção entre captação fisiológica e patológica, particularmente em órgãos como gânglios linfáticos, pâncreas, hipófise e trato gastrointestinal (GI).

Palavras-chave: SUV_{max}; [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE; PET/CT; NET.

SUV_{max} evaluation on [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE PET/CT uptake in patients with neuroendocrine tumors: a literature review

ABSTRACT: Introduction – The maximum standardized uptake value (SUV_{max}) determination in Positron Emission Tomography (PET) with [⁶⁸Ga] Ga-DOTA-TATE, allows the quantification of the density of somatostatin receptors, overexpressed by Neuroendocrine Tumors (NET). Related to the physiological and pathological pattern, the SUV_{max} analysis complements the visual assessment, yet this differentiation is controversial in the literature. The aim of this study was to evaluate the values of physiological and pathological SUV_{max} of [⁶⁸Ga] Ga-DOTA-TATE in different organs. **Methods** – This systematic review was carried out according to the guidelines of the checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Relevant articles were searched in PubMed, Scopus, and Web of Science, including the terms: SUV_{max}, PET/CT, [⁶⁸Ga] Ga-DOTA-TATE, and NET. Articles where NET was studied by [⁶⁸Ga] Ga-DOTA-TATE PET/CT, using the SUV_{max} determination and presenting histological grade of the lesions were included. Descriptive statistics were used for data analysis. **Results/Discussion** – Physiological and pathological

SUV_{max} values were collected from 20 articles included in the study. The lymph nodes, pituitary, pancreas, and liver were the organs that presented the greatest difference between physiological and pathological SUV_{max}, respectively: (1.1) and (6.0; 26.3), (2.0; 11.0) and (24.2), (3.5; 9.2) and (20.4; 87.6), and (6.5; 10.1) and (14.5; 40.0). The sample size and the inclusion of lesions with different grades may have influenced this segmentation. **Conclusion** – The average physiological and pathological SUV_{max} of [⁶⁸Ga] Ga-DOTA-TATE is variable in different organs. Accordingly, by using this parameter it was possible to differentiate physiological and pathological uptake in organs such as lymph nodes, pancreas, pituitary, and GI tract.

Keywords: SUVmax; [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE; PET/CT; NET.

Introdução

Os tumores neuroendócrinos (TNE) são um grupo de tumores relativamente raros, biológica e clinicamente heterogêneos. Caracterizam-se por terem etiologia diversificada, em função da localização das células especializadas do sistema neuroendócrino. Os tipos de TNE mais comuns ocorrem a nível do pulmão, do trato gastrointestinal e do pâncreas¹⁻³.

Os TNE caracterizam-se por baixa incidência (0,2/100000/ano) e elevada prevalência (35/100000/ano), sendo a faixa etária mais atingida entre os 50 e 70 anos³.

A sua detecção em fase tardia da doença aparenta estar associada à baixa taxa de crescimento, dado que os sintomas surgem muitas vezes em função do volume, extensão, localização da neoplasia e hormonas produzidas⁴⁻⁵.

A classificação dos TNE é definida pelo índice mitótico através do biomarcador Ki-67. Segundo a Organização Mundial da Saúde, os TNE classificam-se em três graus: Grau 1, que apresenta valores de Ki-67 < 2% e células tumorais bem diferenciadas; Grau 2, com valores de Ki-67 entre 3 e 20%; e Grau 3, com valores de Ki-67 > 20%, células pouco diferenciadas e de crescimento rápido⁴⁻⁵.

Estes tumores são caracterizados pela sobreexpressão de recetores da somatostatina (sstr), estando identificados em humanos cinco subtipos (sstr1 – sstr5), sendo o sstr 2 o mais frequente⁶⁻⁷. São caracterizados como funcionais, quando existe excesso na produção de um ou mais compostos bioativos, como hormonas, péptidos ou aminas biogénicas. Por outro lado, designam-se por TNE não funcionais quando há ausência de produção anormal destes compostos, como, por exemplo, cromogranina A, sinaptofisina, serotonina, hormona do crescimento ou hormona adrenocorticotrófica^{1,8-9}.

O diagnóstico dos TNE inclui a análise histológica bem como estudo imagiológico⁹⁻¹¹. As modalidades de imagem funcional e molecular da área de intervenção da medicina nuclear têm um papel importante na abordagem deste tipo de tumores, particularmente porque representam métodos não invasivos e de corpo inteiro na avaliação da extensão da doença, fornecendo informação útil sobre o grau de diferenciação histológica. A cintigrafia com [¹¹¹In][In(DTPA)]²⁻ e também a cintigrafia com [¹²³I]I-MIBG permitem o estudo funcional desta patologia. Em tomografia por emissão de positrões (do acrónimo inglês PET – *Positron Emission Tomography*)/tomografia computadorizada (do acrónimo inglês CT – *Computed Tomography*) são usados diferentes radiofármacos, nomeadamente a 6-[¹⁸F]FDOPA, o ⁶⁸Ga-péptidos e a 2-[¹⁸F]FDG. Este último é amplamente utilizado em oncologia e particularmente útil nos TNE de grau 3^{10,12-13}. Todavia, a aplicabilidade da PET com ⁶⁸Ga-péptidos tem assumido cada vez maior importância, principalmente na caracterização e localização de TNE bem diferenciados (G1 e G2), assim como na avaliação da elegibilidade e resposta à terapêutica¹¹.

Neste contexto, os radiofármacos ⁶⁸Ga-péptidos mais utilizados são o [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-NOC, o [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC e o [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE. Estes radiofármacos, como análogos da somatostatina, ligam-se a sstr existentes na membrana celular de células neuroendócrinas^{11,14}, apresentando diferente afinidade para cada um dos subtipos destes recetores. A crescente utilização e a disponibilidade do [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE nas diferentes instituições são relevantemente documentadas na literatura^{13,15}. Este radiofármaco apresenta maior afinidade para os sstr 2 cuja presença em órgãos como a hipófise, baço, suprarrenais, fígado, córtex renal, tireoide, glândulas salivares, pâncreas, estômago, intestinos e próstata reflete a sua biodistribuição^{14,16}.

A avaliação dos exames PET pode ser realizada com recurso ao parâmetro *standardized uptake value* (SUV), cuja aplicabilidade permite quantificar o comportamento biológico do radiofármaco¹⁷. O método mais adotado para determinação do SUV baseia-se na informação estatística do pixel máximo e é denominado por SUV máximo (SUV_{max}). Este parâmetro representa a região metabolicamente mais ativa e é menos suscetível ao efeito de volume parcial que outros métodos, podendo ser determinado sem a definição exata dos limites do tumor e, portanto, com elevada reprodutibilidade inter-observador¹⁸⁻¹⁹. A análise destes parâmetros, em função do padrão normal/patológico deste radiofármaco, é útil na interpretação clínica dos exames.

Vários estudos da literatura^{13,17,20-21} apresentam alguma controvérsia relativamente à diferenciação entre valores de SUV_{max} de captação fisiológica e de lesões patológicas de TNE, quer primárias quer secundárias, continuando, por isso, a ser alvo de estudo. Nesse sentido, esta revisão sistemática realizou-se com o objetivo de avaliar os valores de SUV_{max} fisiológico (SUV_{max_f}) e patológico (SUV_{max_p}), em função da captação de [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE em diferentes órgãos.

Métodos

Realizou-se uma pesquisa de revisão sistemática conduzida de acordo com as orientações propostas na *checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), constituída por quatro fases: identificação, triagem, elegibilidade e estudos incluídos.

A pergunta que direcionou a revisão foi: “Será que existem diferenças entre os valores de SUV_{max} da captação fisiológica e da captação patológica de [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE em

doentes com NET que realizaram exames de PET/CT?” Deste modo, efetuou-se uma pesquisa de referências acessíveis através da MEDLINE, Scopus e Web of Science, em inglês; o recorte temporal de data de publicação foi definido entre 2010 e outubro de 2021, de forma a garantir a atualidade da informação. Para esta pesquisa foram utilizados termos do MeSH Database e expressões de vocabulário não controlado, operadores booleanos e, com ligeiras adaptações, a pesquisa foi reproduzida nas três bases de dados. Apresenta-se, na Tabela 1, as respetivas equações de pesquisa.

Tabela 1. Equações de pesquisa utilizadas

Bases de Dados	Equações de Pesquisa
MEDLINE (via PubMed interface)	[(^{68}Ga DOTATATE).ti,ab OR (TATE).ti,ab] AND [(positron emission tomography computed tomography[MeSH Terms]) OR (PET-CT).ti,ab OR (PET/CT).ti,ab] AND [(neuroendocrine tumors[MeSH Terms]) OR (neuroendocrine cells[MeSH Terms]) OR (NET).ti,ab OR (neuroendocrine tumor).ti,ab] AND [(SUV).ti,ab OR (SUVmax).ti,ab OR (maximum standardized uptake value).ti,ab OR (standardized uptake value).ti,ab]
Scopus	[("68Ga DOTATATE").ti,ab,kw OR (TATE).ti,ab,kw] AND [("positron emission tomography computed tomography").kw OR (pet-ct).ti,ab,kw OR (pet/ct).ti,ab,kw] AND [("neuroendocrine tumors").kw OR ("neuroendocrine cells").kw OR (net).ti,ab,kw OR ("neuroendocrine tumor").ti,ab,kw] AND [(suv).ti,ab,kw OR (suvmax).ti,ab,kw OR ("maximum standardized uptake value").ti,ab,kw OR ("standardized uptake value").ti,ab,kw]
Web of Science (via Clarivate interface)	[("68Ga DOTATATE").ts OR (TATE).ts] AND [("positron emission tomography computed tomography").ts OR (pet-ct).ts OR (pet/ct).ts] AND [("neuroendocrine tumors").ts OR ("neuroendocrine cells").ts OR (net).ts OR ("neuroendocrine tumor").ts] AND [(suv).ts OR (suvmax).ts OR ("maximum standardized uptake value").ts OR ("standardized uptake value").ts]

Os estudos considerados elegíveis são referentes a exames PET/CT com [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE em doentes com TNE ou história clínica de TNE e que contêm informação suficiente dos valores SUV_{max_f} e/ou SUV_{max_p} . Foram excluídos os artigos que estudam outras patologias que não TNE, com amostra inferior a cinco doentes, publicados há mais de 10 anos, artigos de revisão, estudos de caso, editoriais, *conference proceedings*, referentes a estudos em animais ou com análise de dados repetida. Foram ainda excluídos os artigos que apresentam valores de SUV_{max_p} que não fazem referência a grau histológico das lesões.

As referências foram analisadas de forma independente por dois investigadores, com base na leitura seletiva do título, resumo e texto integral, de acordo com as diretrizes da metodologia PRISMA.

Os dados recolhidos foram analisados com recurso a estatística descritiva. Utilizou-se o programa Excel®, Microsoft Office, v. 2016 para obter as Tabelas 1, 2 e 3, os gráficos presentes nas Figuras 2 e 3 e caracterizar as variáveis SUV_{max_f} e SUV_{max_p} por localização e número de lesões. Para os artigos com referência 15, 22 e 23, em que os valores de SUV_{max} estavam apresentados de forma individual, foram calculadas as médias

e desvio-padrão consoante a lesão ou órgão. Nos estudos com referência 22, 24, 25, 26 e 27 foram excluídos os valores obtidos após terapêutica. No estudo com referência 28 foram excluídos os valores discriminados consoante a terapêutica realizada e consoante a resposta à terapêutica.

Resultados

De acordo com a Figura 1, das pesquisas na MEDLINE, Scopus e Web of Science obtiveram-se, respetivamente, 34, 50 e 39 artigos. Excluindo 37 artigos repetidos, resultaram 86. Aplicando os critérios de exclusão foram eliminados cinco artigos por estudarem outro radiofármaco²⁹⁻³³, um por ser realizado em animais³⁴, cinco por não apresentarem valores de SUV ³⁵⁻³⁹, sete por terem uma amostra inferior a cinco doentes⁴⁰⁻⁴⁶, 17 por terem informação insuficiente sobre o SUV ^{47,48,57-63,49-56}, 10 por abordarem outras patologias⁶⁴⁻⁷³ e dois por terem mais de 10 anos⁷⁴⁻⁷⁵. Além destes, 12 artigos foram excluídos por não apresentarem o grau histológico das lesões^{21,76-86}, dois *conference proceedings*⁸⁷⁻⁸⁸ e um pela PET não ter componente CT⁸⁹. No final, a amostra incluiu 20 artigos.

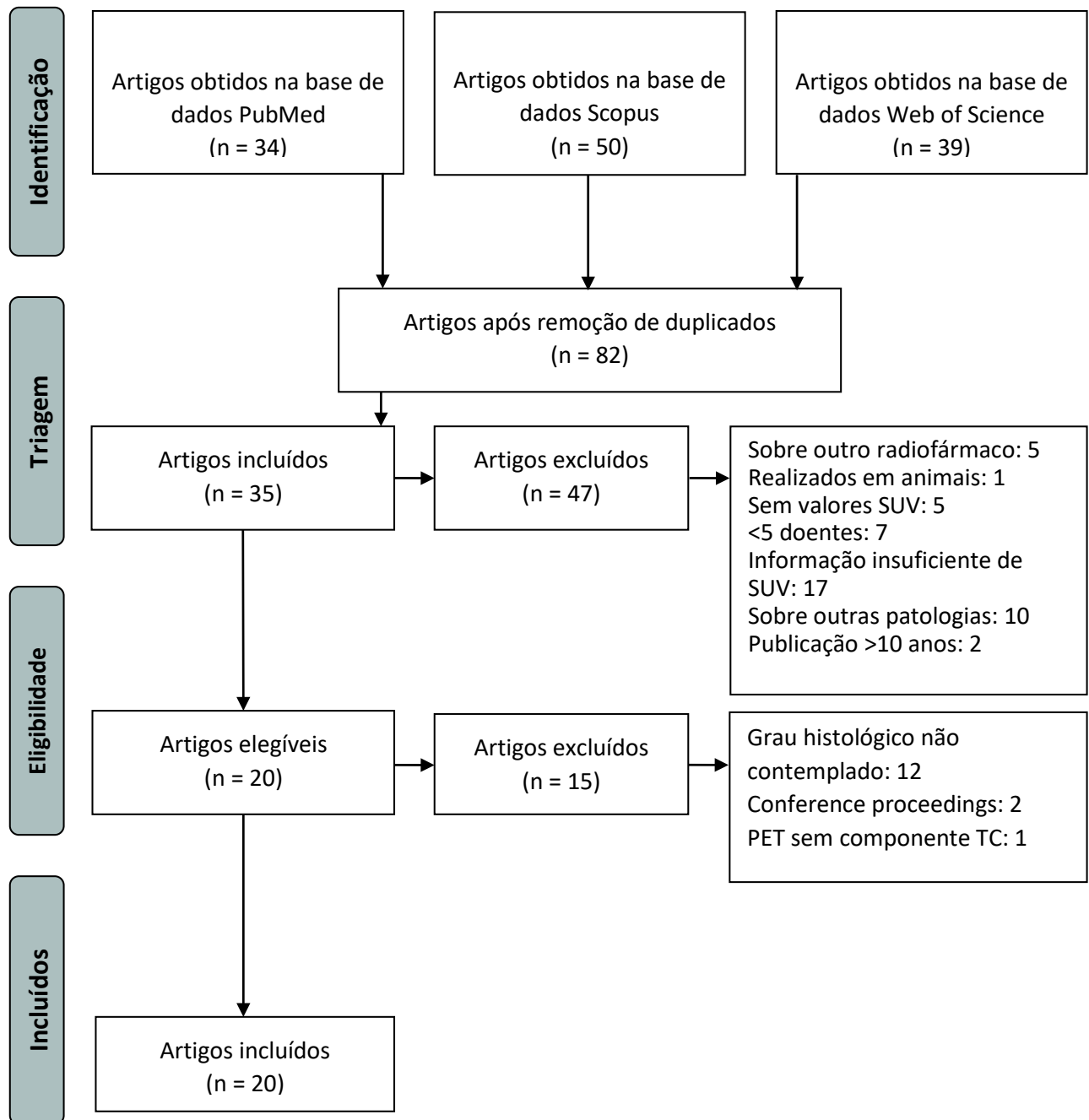


Figura 1. Fluxograma referente ao processo de seleção de estudos.

Na Tabela 2 apresentam-se as características dos estudos selecionados, publicados entre 2010 e 2021, com a amostra de doentes com idades médias entre 42,9 e 64,2 anos, cujos exames tinham como objetivos avaliação terapêutica, estadiamento, *follow-up* e/ou localização de tumor primário de origem desconhecida.

A Tabela 3 representa os valores médios de SUV_{max_f} e SUV_{max_p} (tumores primários e metástases) em função da localização e número de lesões. Na Figura 2 estão representados os resultados relativos ao número de lesões por órgão

e, na Figura 3, a informação relativa aos valores máximos e mínimos das médias do SUV_{max_f} e SUV_{max_p} dispostos por órgão. Concretamente, os valores de SUV_{max_f} do fígado estão entre $6,5 \pm 2,2$ e $10,1$, como demonstrado na Tabela 3 e Figura 3, enquanto os valores SUV_{max_p} estão compreendidos entre $14,5$ e 40 ± 15 . Quanto à medula óssea, os valores de SUV_{max_f} vão de $0,6$ a $2,4 \pm 0,6$ e os valores patológicos de $5,7$ a $24,1 \pm 36,8$. Estes dois órgãos são os que apresentam maior número de lesões analisadas no presente estudo, como demonstrado pela Figura 2.

Tabela 2. Características dos estudos^{27-28,90-98}

Referência	Ano de Publicação	Nº Doentes	Idade Média (Anos)	Indicação Clínica	Grau (Classificação)
<i>Ingenierf et al.</i> ²⁷	2021	32	63	Avaliação pré e pós-terapêutica	G1, G2, G3
<i>Lee et al.</i> ⁹⁰	2021	108	N.D.**	Follow-up	G1, G2
<i>Özgüven et al.</i> ⁹¹	2021	118	51,8	N.D.**	N.A.***
<i>Teker et al.</i> ²⁸	2021	25	55,8	Follow-up	G1, G2
<i>Xia et al.</i> ⁹²	2020	10	42,9	N.A.***	N.A.***
<i>Zhu et al.</i> ⁹³	2020	31	54,5	Estadiamento e Re-estadiamento	G1, G2
<i>Yu et al.</i> ¹⁴	2019	126	54	Estadiamento, Localização de POD*♦	G1, G2, G3
<i>Wang et al.</i> ²⁵	2018	7	45	Avaliação pré e pós-terapêutica	G1, G2, G3
<i>Aalbersberg et al.</i> ²⁶	2018	34	64,2	Avaliação pré e pós-terapêutica	G1, G2
<i>Zhang et al.</i> ⁹⁴	2018	83	56	Avaliação pré-terapêutica♦	G1, G2, G3
<i>Abdulrezzak et al.</i> ⁹⁵	2016	41	56,7	Estadiamento e avaliação pós-terapêutica♦	G1, G2, G3
<i>Kunikowska et al.</i> ²⁰	2014	245	56,1	Avaliação pós-terapêutica♦	G1, G2
<i>Alonso et al.</i> ⁹⁶	2014	29	59,5	Localização de POD*♦	G1, G2, G3
<i>Simsek et al.</i> ⁹⁷	2014	27	56	Estadiamento, Localização de POD*	G1, G2, G3
<i>Wild et al.</i> ¹⁶	2013	18	58	Estadiamento	G1, G2, G3
<i>Kunikowska et al.</i> ¹³	2012	250	55,5	N.D.** ♦	N.A.***
<i>Kabasakal et al.</i> ²³	2012	20	55,4	Estadiamento, Avaliação pré e pós-terapêutica e Localização de POD*	G1, G2, G3
<i>Haug et al.</i> ²²	2011	105	58	N.D.**	G1, G2
<i>Haug et al.</i> ²⁴	2010	33	57,8	Avaliação pré-terapêutica	G1, G2
<i>Shastri et al.</i> ⁹⁸	2010	42	50	Avaliação pós-terapêutica♦	N.A.***

*POD = Primário de Origem Desconhecida; **N.D. = Não Documentado; ***N.A. = Não Aplicável; ♦Não faz referência à terapêutica;

Tabela 3. Valores de SUV_{max} fisiológico e patológico organizados por localização e número de lesões

Órgão	SUV _{max}								
	Fisiológico				Patológico				Nº lesões
	Referência	Média	DP*	Intervalo	Referência	Média	DP*	Intervalo	
Fígado	13	6,5	2,2	n.d.**	16	14,5	n.d.**	n.d.**	39
	27	7,4	2,4	n.d.**	97	21,0	n.d.**	n.d.**	418
	16	7,5	n.d.**	n.d.**	95	21,9	n.d.**	5,2-53,7	24
	98	8,2	n.d.**	4,7-11,3	96	23,3	n.d.**	n.d.**	14
	23	8,9	2,8	n.d.**	22	25,7	10,7	9,8-56,8	28
	91	9,1	2,1	3,9-15,7	26	26,2	10,7	n.d.**	64
	22	9,3	2,9	3,7-19,2	93	27,3	15,4	n.d.**	410
	93	9,7	3,0	n.d.**	20	28,7	23,5	7,8-128,5	98
	26	10,1	2,3	n.d.**	25	40,0	15,0	29,4-50,6	2
	92	10,1	n.d.**	7,8-12					
Gânglios Linfáticos	98	1,1	n.d.**	0,5-2,0	95	6,0	n.d.**	0,9-81,1	31
	92	1,1	n.d.**	0,5-2,0	16	10,4	n.d.**	n.d.**	20
					25	13,8	17,2	3,8-33,7	3
					26	18,1	12,8	n.d.**	46
					96	20,2	n.d.**	n.d.**	6
					20	22,5	24,5	3,5-104,5	70
					97	23,1	n.d.**	n.d.**	72
					22	25,0	6,3	18,1-33,0	19
					93	26,3	17,1	n.d.**	37
Medula Óssea	16	0,6	n.d.**	n.d.**	97	5,7	n.d.**	n.d.**	182
	92	0,8	n.d.**	0,5-1,3	16	6,3	n.d.**	n.d.**	22
	13	1,0	0,3	n.d.**	95	10,1	n.d.**	9,4-24,8	14
	91	1,1	0,4	0,3-3,3	93	12,5	12,0	n.d.**	158
	98	1,5	n.d.**	0,4-2,7	22	15,4	7,8	10,2-27,0	9
	93	1,6	0,6	n.d.**	26	16,8	11,0	n.d.**	32
	26	2,4	0,6	n.d.**	20	24,1	36,8	3,3-173,8	62

Tabela 3. Valores de SUV_{max} fisiológico e patológico organizados por localização e número de lesões (continuação)

Órgão	SUV _{max}								
	Fisiológico				Patológico				
	Referência	Média	DP*	Intervalo	Referência	Média	DP*	Intervalo	Nº lesões
Pulmão	91	0,7	0,2	0,2-1,7	95	3,4	n.d.**	0,6-11,3	9
	92	0,8	n.d.**	0,5-1,3	96	4,0	n.d.**	n.d.**	1
	98	1,3	n.d.**	0,6-2,3	20	10,0	9,3	n.d.**	21
					26	11,5	11,3	n.d.**	6
					22	21,4	11	13,7-29,2	2
Baço	13	18,9	6,6	n.d.**	93	30,6	23,8	n.d.**	2
	27	21,9	10,5	n.d.**	24	31,0	n.d.**	n.d.**	1
	93	22,5	8,0	n.d.**					
	23	23,5	9,1	n.d.**					
	22	24,9	6,7	10,4-43,8					
	26	25,8	7,6	n.d.**					
	92	26,9	n.d.**	20,1-33,5					
	98	27,9	3,8	22,0-35,0					
	16	28,2	n.d.**	n.d.**					
	91	28,2	5,9	11,0-45,0					
	24	28,5	15,5	6,7-82,7					
Glândulas Suprarrenais	16	10,1	n.d.**	n.d.**	20	24,7	9,7	13,7-46,5	11
	91 (direito)	10,8	3,4	2,4-20,5					
	93	11,3	4,4	n.d.**					
	91 (esquerdo)	11,5	3,3	3,8-21,0					
	98	12,5	n.d.**	7,3-19,5					
	23	13,8	6,9	n.d.**					
	13	14,0	5,6	n.d.**					
	92	15,2	n.d.**	10,8-17,7					
	26	19,2	4,5	n.d.**					
Hipófise	22	20,0	5,6	10,1-41,2					
	22	2,0	0,8	0,5-3,5	20	24,2	17,7	n.d.**	4
	92	4,9	n.d.**	2,4-7,9					
	91	5,4	2,1	1,5-11,7					
	23	5,9	1,6	n.d.**					
	16	6,1	n.d.**	n.d.**					
	26	6,6	2,38	n.d.**					
	98	7,6	n.d.**	3,5-11,1					
Pâncreas	93	7,7	3,2	n.d.**					
	13	11,0	4,5	n.d.**					
	16	3,5	n.d.**	n.d.**	96	20,4	n.d.**	n.d.**	7
	93	4,3	1,9	n.d.**	20	24,9	28,1	n.d.**	56
	91 (corpo)	4,6	1,5	1,7-8,2	28	24,9	12,68	n.d.**	11
	98	4,8	2,6	3,1-8,1	25	26,7	n.d.**	n.d.**	1
	91 (P.U.)	4,9	2,3	1,5-15,4	14	28,2	21,5	n.d.**	38
Estômago	92	6,2	n.d.**	3,9-8,1	94	29,9	4,8	n.d.**	23
	13	9,2	3,3	n.d.**	90	87,6	52	n.d.**	27
	92	6,1	n.d.**	3,1-8,3	96	21,0	n.d.**	n.d.**	1
	93	7,1	4,2	n.d.**					
	98	7,3	n.d.**	2,5-13,8					
	91	7,78	3,0	1,7-15,9					
Intestino Delgado	16	10,1	n.d.**	n.d.**					
	92	3,4	n.d.**	2,2-4,9	20	13,4	7,3	n.d.**	7
	98	5,2	n.d.**	3,7-8,6	96	16,6	n.d.**	n.d.**	8
	91	5,6	1,8	2,2-12,5					
Cólon	93	6,1	1,8	n.d.**					
	92	2,2	n.d.**	1,6-3,7	96	16,0	n.d.**	n.d.**	1
	98	4,0	n.d.**	2,1-6,6	20	23,0	17,3	n.d.**	14

Legenda: * DP = desvio padrão; ** n.d. = Não documentado.

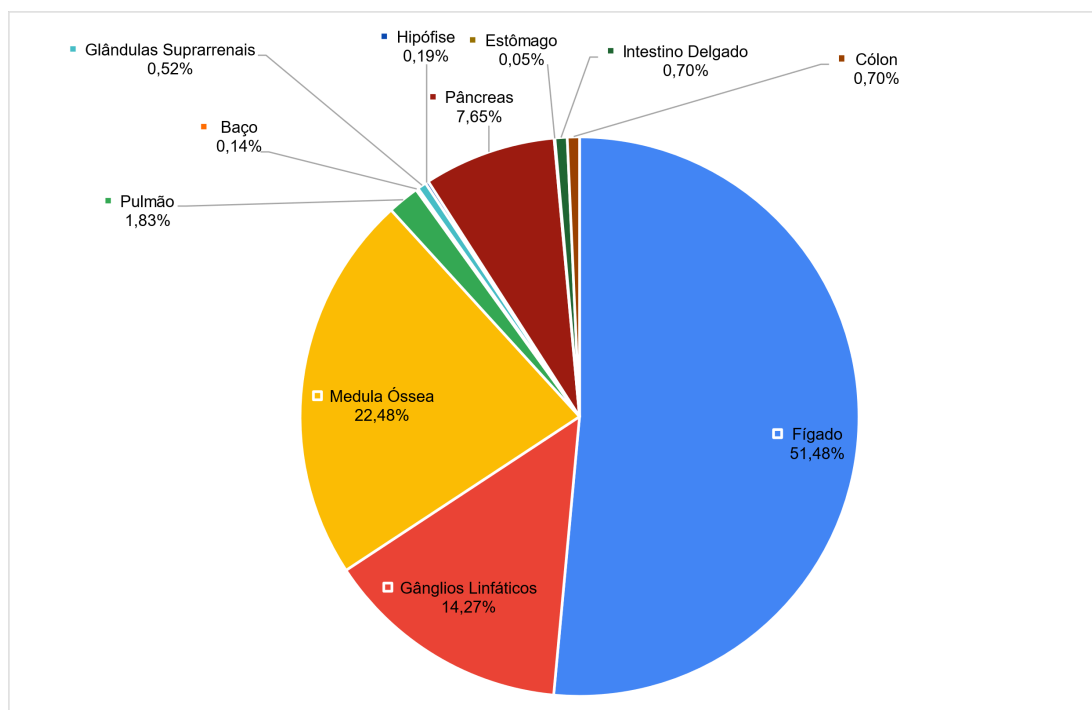


Figura 2. Número de lesões analisadas apresentadas na forma percentual.

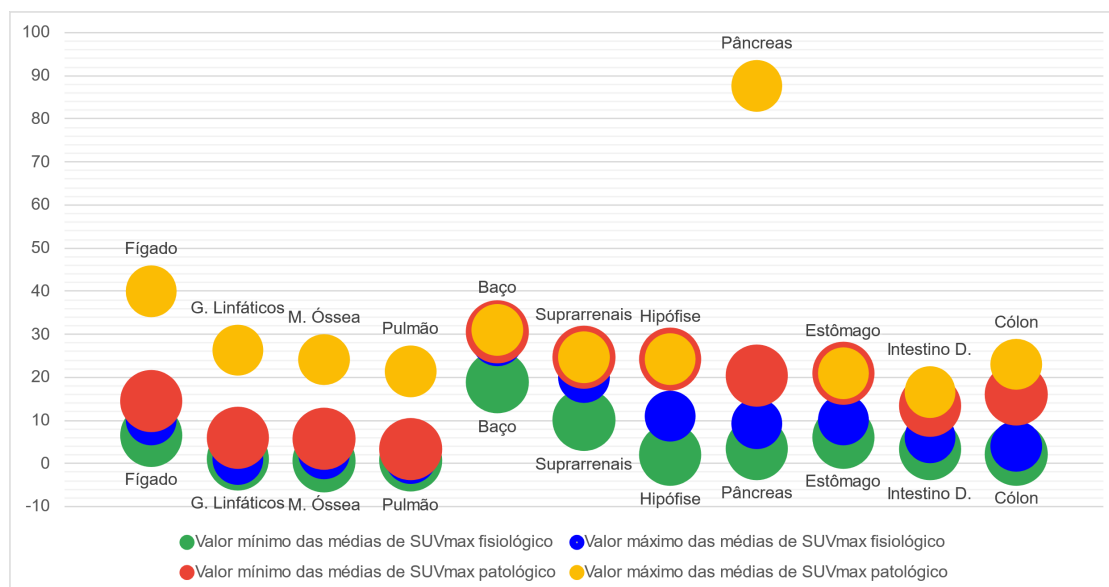


Figura 3. Valores mais altos e mais baixos de SUV_{max} fisiológico e patológico por órgão.

Discussão

Relativamente ao fígado, os valores patológicos de SUV_{max} (cf. Tabela 3 e Figura 3) variam, na sua maioria, entre 21,0 e $28,7 \pm 23,5$, que são idênticos a outros descritos na literatura^{21,76,99}. Kayani *et al.*⁷⁵ descrevem que em lesões de grau

histológico elevado o SUV_{max} diminui, dado que a diferenciação do tumor implica menor número de sstr. Nesse sentido, é possível verificar que o valor médio de SUV_{max_p} mais baixo (14,5) pode ser justificado pelo estudo englobar maioritariamente tumores G2 e G3. Além do valor referido anteriormente, existe um valor de SUV_{max_p} com média de

40,0, referente a duas lesões, que é divergente face ao intervalo anteriormente descrito, contrariamente aos valores individuais documentados noutros estudos da amostra (cf. Tabela 3). Relativamente ao SUV_{max_f} , o valor médio varia entre $6,5 \pm 2,2$ e $10,1$, que são também semelhantes a outros descritos na literatura^{21,76,79,100-101}.

No que se refere a metástases ganglionares, a relação anteriormente verificada, isto é, os valores mais baixos de SUV_{max} em tumores G3, é suportada pelo SUV_{max} de $6,0$; $10,4$ e $13,8 \pm 17,2$ ⁷⁵. Os valores de metástases ganglionares G1 e G2 encontram-se entre $18,1 \pm 12,8$ e $26,3 \pm 17,1$ (cf. Tabela 3 e Figura 3). Outros estudos da literatura^{21,76,99} suportam todos estes valores. Por outro lado, o SUV_{max_f} de $1,1$ (cf. Tabela 3) para os gânglios linfáticos é similar a outros estudos descritos na literatura²². Este valor de SUV_{max} relaciona-se com o facto dos gânglios linfáticos expressarem *ssr 2* em menor quantidade¹⁰².

Na medula óssea, os valores de SUV_{max_p} obtidos (cf. Tabela 3 e Figura 3) encontram-se entre $12,5 \pm 12,0$ e $24,1 \pm 36,8$, semelhantes a outros estudos da literatura^{21,76,99}. Contudo, os valores médios obtidos de $10,1$; $5,7$ e $6,3$, inferiores aos restantes, podem estar associados ao facto de serem tumores G3, como anteriormente descrito⁷⁵. Os valores médios obtidos de SUV_{max_f} , inferiores a $2,4 \pm 0,6$, são idênticos a outros da literatura^{21,80,100}, uma vez que a expressão de *ssr 2* na medula óssea é baixa¹⁰³.

Relativamente a lesões pulmonares, o valor médio de SUV_{max} , $10,0 \pm 9,3$ (cf. Tabela 3), referente a tumores primários, não discrimina se representa G1 ou G2. Por outro lado, Jindal *et al.*¹⁰⁴ e Kayani *et al.*⁷⁴ obtêm valores para TNEs G2 de $10,3$ e $3,5$, respetivamente, enquanto para tumores G1 ambos obtêm a média de SUV_{max} de $33,0$. Nesse sentido, a análise dos valores de SUV_{max} realizada de acordo com o grau histológico poderia permitir melhor diferenciação. O SUV_{max_p} para o pulmão também foi obtido apenas para metástases, sendo os valores de $4,0$ e $3,4$, os mais baixos (cf. Tabela 3), justificável por a amostra englobar G3⁷⁵. Contudo, as amostras referentes aos valores obtidos para metástases pulmonares são de pequenas dimensões, limitando a representatividade dos mesmos. Nos estudos de Ayati *et al.*⁷⁶ e Brogssitter *et al.*⁹⁹ são igualmente descritos valores de SUV_{max} para lesões pulmonares, também com amostras de pequenas dimensões, que vão ao encontro dos resultados descritos nesta revisão. Os valores médios de SUV_{max_f} pulmonar relatados são inferiores a $1,3$, idênticos a outros valores descritos na literatura^{21,100}, fundamentados pela baixa expressão de *ssr 2*¹⁰³.

Considerando as lesões gastrointestinais (GI) obteve-se um intervalo de valores médios de SUV_{max_p} entre $13,4$ e $23,0$. O único valor patológico de SUV_{max} para o estômago foi $21,0$ e, por isso, é uma amostra pouco representativa (cf. Figura 2). Ainda assim, os resultados são semelhantes a outros caracterizados na literatura^{75,101,105}. Relativamente ao cólon, estômago e intestino delgado, os valores de SUV_{max_f} variaram entre $2,2$ e $4,0$, $6,1$ e $10,1$ e $3,4$ e $6,1 \pm 1,8$, igualmente corroborados pela literatura^{80,100}.

Em relação ao baço foram descritas apenas três lesões, com valores de SUV_{max} entre $30,6 \pm 23,8$ e $31,0$ (cf. Tabela 3 e

Figura 3). Segundo Sakuma *et al.*¹⁰⁶, documenta-se que lesões no baço são raras e que existe pouca informação sobre elas. Fisiologicamente, o baço tem elevada captação, dado que expressa *ssr 2*^{14,102-103}, cujos valores obtidos variaram entre $18,9 \pm 6,6$ e $28,5 \pm 15,5$ e corroboram a literatura^{21,76,80,100-101}.

No pâncreas obtiveram-se valores médios de SUV_{max_f} , dos quais, $3,5$ e $4,8 \pm 2,6$ vão de encontro a outros da literatura^{21,80,100-101}. O valor de SUV_{max} mais elevado, $9,2 \pm 3,3$, é referente ao processo uncinado (PU) do pâncreas (cf. Tabela 3 e Figura 3). Como é descrito por Kuyumcu *et al.*²¹ e Mapelli *et al.*⁷⁹, o PU pode apresentar valores de SUV_{max} mais elevados em relação ao corpo e cauda do pâncreas, onde existem mais ilhéus de Langerhans, produtores do polipéptido pancreático, que expressa *ssr 2*. No caso dos valores patológicos, estes variam entre $20,4$ e $29,9 \pm 4,8$, semelhantes aos da literatura^{21,75}. Por outro lado, o valor de $87,6 \pm 52$ é o mais elevado dos valores obtidos. Esta questão pode estar relacionada com o facto da maior parte dos doentes do estudo já ter realizado terapêutica com análogos da somatostatina. Como documentado por Aalbersberg *et al.*²⁶, os valores de SUV_{max} pré e pós-terapêutica com lanreótido aumentam após a terapêutica. Esta abordagem é igualmente suportada por Haug *et al.*²², no que concerne à terapêutica com octreótido. Wang *et al.*²⁵, por outro lado, comparam valores de SUV_{max} pré e pós-terapêutica com radionuclídeos e concluem que os valores diminuem. Esta diminuição do valor de SUV_{max} entre exames é sugestiva de eficácia terapêutica ou de evolução da doença para um G3. Apesar de não fazer parte do presente objetivo, considera-se ser um assunto pertinente para futura investigação.

Relativamente às suprarrenais obtiveram-se elevados valores médios de SUV_{max_f} entre $10,1$ e $20,0 \pm 5,6$, estando de acordo com outros descritos na literatura^{21,76,80,100-101}, dada a elevada expressão de *ssr 2*^{14,103}. Nas suprarrenais englobou-se um valor médio de SUV_{max_p} de $24,7 \pm 9,7$, respeitante a onze metástases (cf. Tabela 3 e Figura 3). O estudo que descreve este valor, Kunikowska *et al.*, refere que devido à elevada captação fisiológica nas suprarrenais estas lesões não foram detetadas em PET, apenas identificadas em CT de correção de atenuação. Nesse sentido, Popovic *et al.*¹⁰⁷ demonstram que metástases das suprarrenais são relativamente raras. Além disso, dadas as suas dimensões, a sua identificação na PET/CT pode ser influenciada pelo efeito de volume parcial, como referido por Chang *et al.*¹⁰⁸.

Em relação à hipófise, que expressa *ssr 2*^{14,103}, os valores de SUV_{max_f} variaram entre $2,0 \pm 0,8$ e $11,0 \pm 4,5$, como outros descritos na literatura^{21,80,100-101}. Os valores de SUV_{max_p} para quatro lesões foram de $24,2 \pm 17,7$ e, por isso, pouco representativos (cf. Tabela 3, Figura 2 e Figura 3). Segundo Maclean *et al.*¹⁰⁹, foi calculado o SUV_{max} para três lesões da hipófise, sendo que a média desses valores se aproxima da obtida nesta revisão, ainda que a amostra seja igualmente pequena. Outros estudos, de Zhao *et al.*¹¹⁰ e Tjörnstrand *et al.*¹¹¹, referem que os valores de SUV_{max_p} da hipófise são inferiores aos fisiológicos, cuja justificação poderá relacionar-se com a anteriormente descrita para as suprarrenais¹⁰⁸.

No fígado, medula óssea e pulmão observou-se relação entre os valores de SUV_{max} e o grau histológico das lesões, em que os valores de SUV_{max} são mais elevados em lesões de baixo grau (G1, G2), indo ao encontro do que Jindal *et al.*¹⁰⁴ e Kayani *et al.*⁷⁴⁻⁷⁵ concluem.

A caracterização dos valores patológicos de SUV_{max} no fígado, medula óssea, gânglios linfáticos e pâncreas aparenta ser mais representativa, visto que os números de amostras analisadas são superiores a 100 lesões (*cf.* Figura 2). De notar que a amostra de lesões hepáticas foi de 1.097, correspondendo a 51,48% do total de lesões analisadas, o que se justifica, dado o fígado ser o principal órgão de metastização deste tipo de tumores, como descrito por Touzios *et al.*¹¹².

O valor de SUV_{max} na PET/CT com [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE, embora deva ser interpretado de forma integrada com grau do tumor e outras informações, é um parâmetro importante na avaliação clínica. Nesta revisão procurou-se, através deste parâmetro, estabelecer a distinção entre captação fisiológica e patológica. Os valores médios de SUV_{max} são, na sua maioria, consideravelmente distintos entre captação fisiológica e patológica. Contudo, neste contexto, existem limitações de análise, particularmente relacionadas com o número reduzido de amostras em alguns órgãos para cálculo do SUV_{max} . Outras limitações deste estudo podem ainda incluir a não uniformidade das amostras dos diferentes artigos selecionados e a exclusão de artigos referentes a outras patologias que apresentavam apenas valores de SUV_{max} . Adicionalmente, em alguns artigos, a não discriminação do erro associado ao valor médio do SUV_{max} , isto é, desvio-padrão, poderá conduzir a *bias* na análise dos resultados. Estudos futuros serão importantes, podendo contribuir para colmatar este tipo de limitações.

É importante destacar que, embora seja uma ferramenta útil na avaliação dos exames de PET, o SUV pode ser influenciado por fatores biológicos, qualidade da administração do radiofármaco (extravasamento), atividade residual na seringa, parâmetros de aquisição e reconstrução de imagem, artefactos, delimitação das ROI (*region of interest*) ou VOI (*volume of interest*), entre outros^{19,113-115}. Os estudos sobre este tema são frequentemente aplicados ao 2-[¹⁸F]FDG, por isso, é necessária maior investigação no contexto do [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE, visto existirem fatores que não apresentam o mesmo efeito em ambos, como é o caso de diferentes tempos de captação^{56,101}.

Por outro lado, dada a variabilidade dos valores individuais de SUV_{max} , o recurso a outros parâmetros quantitativos, como o SUV_{mean} , SUV_{peak} , *Tumor-to-spleen* e *Tumor-to-liver* SUV_{ratio} e outras métricas volumétricas, podem ser considerados em trabalhos futuros, de forma a complementar a análise quantitativa dos exames. De igual modo, sempre que efetuada a comparação entre os graus histológicos e os valores de SUV_{max} melhor a caracterização da variabilidade de captação de [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE em TNE.

Conclusão

A aplicabilidade da PET/CT com [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE na caracterização e localização dos TNE, assim como na avaliação

da elegibilidade e resposta à terapêutica apresenta um papel fundamental, de forma não invasiva, nesta patologia.

Desta revisão da literatura foi possível avaliar que o uso do valor médio SUV_{max} para diferenciação entre captação fisiológica e patológica de [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE é variável nos diferentes órgãos estudados, principalmente na presença de tumores bem diferenciados. A variabilidade dos valores de SUV_{max} estudados reflete a existência de valores distintos de $sttr$ na superfície dos diferentes órgãos e TNE. Este parâmetro permitiu estabelecer a distinção entre captação fisiológica e patológica, principalmente em órgãos como gânglios linfáticos, pâncreas, hipófise e trato GI. Não obstante, o padrão de variabilidade encontrado pode estar condicionado por diferentes fatores da amostra. A diferenciação através do valor de SUV_{max} é essencial perante TNEs bem diferenciados, contrariamente a TNE G3, cuja distinção não é inequívoca.

Agradecimentos

Os autores deste trabalho agradecem toda a ajuda prestada pela Dra. Maria da Luz Antunes.

Contributo dos autores. Conceptualização, SF e SV; metodologia, SV e SF; análise formal, CM e IA; investigação, CM e IA; recursos, CM e IA; curadoria de dados, CM e IA; redação do draft original, CM e IA; revisão e validação do texto final, CM e IA; validação, SV e SF; visualização, CM e IA; supervisão, SV e SF; administração de projeto, SV e SF.

Referências bibliográficas

- Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing but NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991-1002.
- Chauhan A, Yu Q, Ray N, Farooqui Z, Huang B, Durbin EB, et al. Global burden of neuroendocrine tumors and changing incidence in Kentucky. *Oncotarget*. 2018;9(27):19245-54.
- Yalcin S, Aberg K, editors. Neuroendocrine tumours: diagnosis and management [Internet]. Berlin: Springer; 2015. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-45215-8>
- Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010;39(6):707-12.
- Öberg K, Sundin A. Imaging of neuroendocrine tumors. In: *Front Horm Res*. 2016;45:142-51.
- Reubi JC, Schaer JC, Waser B, Mengod G. Expression and localization of somatostatin receptor SSTR1, SSTR2, and SSTR3 messenger RNAs in primary human tumors using in situ hybridization. *Cancer Res*. 1994;54(13):3455-9.
- Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(5):781-93.
- Miękus N, Bączek T. Non-invasive screening for neuroendocrine tumors: biogenic amines as neoplasm

- biomarkers and the potential improvement of 'gold standards'. *J Pharm Biomed Anal.* 2016;130:194-201.
9. Aluri V, Dillon JS. Biochemical testing in neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(3):669-77.
 10. Maxwell JE, Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol.* 2015;2(2):159-68.
 11. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, Beheshti M, Rubello D, Decristoforo C, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(9):1588-601.
 12. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, Campana D, Montini G, Rubello D, et al. Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(8):1431-8.
 13. Kunikowska J, Królicki L, Pawlak D, Zerizer I, Mikołajczak R. Semiquantitative analysis and characterization of physiological biodistribution of 68Ga-DOTA-TATE PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2012;37(11):1052-7.
 14. Bodei L, Ambrosini V, Herrmann K, Modlin I. Current concepts in 68Ga-DOTATATE imaging of neuroendocrine neoplasms: interpretation, biodistribution, dosimetry, and molecular strategies. *J Nucl Med.* 2017;58(11):1718-26.
 15. Yu J, Li N, Li J, Lu M, Leal JP, Tan H, et al. The correlation between [68Ga]DOTATATE PET/CT and cell proliferation in patients with GEP-NENs. *Mol Imaging Biol.* 2019;21(5):984-90.
 16. Wild D, Bomanji JB, Benkert P, Maecke H, Ell PJ, Reubi JC, et al. Comparison of 68 Ga-DOTANOC and 68 Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2013;54(3):364-72.
 17. Hogg P, Testanera G, editors. Principles and practice of PET/CT - Part 1: a technologist's guide. Vienna: European Association of Nuclear Medicine; 2010.
 18. Brendle C, Kupferschläger J, Nikolaou K, La Fougère C, Gatidis S, Pfannenbergl C. Is the standard uptake value (SUV) appropriate for quantification in clinical PET imaging? Variability induced by different SUV measurements and varying reconstruction methods. *Eur J Radiol.* 2015;84(1):158-62.
 19. Lodge MA, Chaudhry MA, Wahl RL. Noise considerations for PET quantification using maximum and peak standardized uptake value. *J Nucl Med.* 2012;53(7):1041-7.
 20. Kunikowska J, Pawlak D, Kolasa A, Mikołajczak R, Królicki L. A frequency and semiquantitative analysis of pathological 68Ga DOTATATE PET/CT uptake by primary site-dependent neuroendocrine tumor metastasis. *Clin Nucl Med.* 2014;39(10):855-61.
 21. Kuyumcu S, Özkan ZG, Sanli Y, Yilmaz E, Mudun A, Adalet I, et al. Physiological and tumoral uptake of 68Ga-DOTATATE: standardized uptake values and challenges in interpretation. *Ann Nucl Med.* 2013;27(6):538-45.
 22. Haug AR, Rominger A, Mustafa M, Auernhammer C, Göke B, Schmidt GP, et al. Treatment with octreotide does not reduce tumor uptake of 68 Ga-DOTATATE as measured by PET/CT in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2011;52(11):1679-83.
 23. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, Decristoforo C, Araman A, Ozsoy Y, et al. Comparison of 68Ga-DOTATATE and 68Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(8):1271-7.
 24. Haug AR, Auernhammer CJ, Wängler B, Schmidt GP, Uebles C, Göke B, et al. 68 Ga-DOTATATE PET/CT for the early prediction of response to somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2010;51(9):1349-56.
 25. Wang H, Cheng Y, Zhang J, Zang J, Li H, Liu Q, et al. Response to single low-dose 177 Lu-DOTA-EB-TATE treatment in patients with advanced neuroendocrine neoplasm: a prospective pilot study. *Theranostics.* 2018;8(12):3308-16.
 26. Aalbersberg EA, de Wit-van der Veen BJ, Versleijen MW, Saveur LJ, Valk GD, Tesselaar ME, et al. Influence of lanreotide on uptake of 68Ga-DOTATATE in patients with neuroendocrine tumours: a prospective intra-patient evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(3):696-703.
 27. Ingenerf M, Kiesl S, Karim S, Beyer L, Ilhan H, Rüben-thaler J, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT and MRI with diffusion-weighted imaging (DWI) in short-and long-term assessment of tumor response of neuroendocrine liver metastases (NELM) following transarterial radioembolization (TARE). *Cancers (Basel).* 2021;13(17):4321.
 28. Teker F, Elboga U. Is SUVmax a useful marker for progression-free survival in patients with metastatic GEP-NET receiving 177Lu-DOTATATE therapy? *Hell J Nucl Med.* 2021;24(2):122-31.
 29. Rodrigues M, Thorstensen E, Uprimny C, Kendler D, Virgolini I, Warwitz B. Intraindividual comparison of SUVmax, SUVmean and tumor volume results with Lu-177-DOTA-TATE SPECT/CT and Ga-68-DOTA-TOC PET/CT in neuroendocrine tumor patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(1):S326.
 30. Zheng Y, Wang H, Tan H, Cui X, Yao S, Zang J, et al. Evaluation of lung cancer and neuroendocrine neoplasm in a single scan by targeting both somatostatin receptor and integrin $\alpha\beta_3$. *Clin Nucl Med.* 2019;44(9):687-94.
 31. Ilhan H, Lindner S, Todica A, Cyran CC, Tiling R, Auernhammer CJ, et al. Biodistribution and first clinical results of 18F-SiFAlin-TATE PET: a novel 18F-labeled somatostatin analog for imaging of neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(4):870-80.
 32. Lindner S, Simmet M, Gildehaus FJ, Jurkschat K, Wängler C, Wängler B, et al. Automated production of [18F]SiTATE on a scintomics GRP™ platform for PET/CT imaging of neuroendocrine tumors. *Nucl Med Biol.* 2020;88-89:86-95.

33. Loft M, Carlsen EA, Johnbeck CB, Johannesen HH, Binderup T, Pfeifer A, et al. ^{64}Cu -DOTATATE PET in patients with neuroendocrine neoplasms: prospective, head-to-head comparison of imaging at 1 hour and 3 hours after injection. *J Nucl Med*. 2021;62(1):62-8.
34. Niedermoser S, Chin J, Wängler C, Kostikov A, Bernard-Gauthier V, Vogler N, et al. In vivo evaluation of ^{18}F -SiFA lin-modified TATE: a potential challenge for ^{68}Ga -DOTATATE, the clinical gold standard for somatostatin receptor imaging with PET. *J Nucl Med*. 2015;56(7):1100-5.
35. Velikyan I, Sundin A, Sörensen J, Lubberink M, Sandström M, Garske-Román U, et al. Quantitative and qualitative intrapatient comparison of ^{68}Ga -DOTATOC and ^{68}Ga -DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification. *J Nucl Med*. 2014;55(2):204-10.
36. Haug AR, Assmann G, Rist C, Tiling R, Schmidt GP, Bartenstein P, et al. Quantification of immunohistochemical expression of somatostatin receptors in neuroendocrine tumors using ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT. *Radiologe*. 2010;50(4):349-54.
37. Ilan E, Sandström M, Velikyan I, Sundin A, Eriksson B, Lubberink M. Parametric net influx rate images of ^{68}Ga -DOTATOC and ^{68}Ga -DOTATATE: quantitative accuracy and improved image contrast. *J Nucl Med*. 2017;58(5):744-9.
38. Atkinson C, Ganeshan B, Endozo R, Wan S, Aldridge MD, Groves AM, et al. Radiomics-based texture analysis of ^{68}Ga -DOTATATE positron emission tomography and computed tomography images as a prognostic biomarker in adults with neuroendocrine cancers treated with ^{177}Lu -DOTATATE. *Front Oncol*. 2021;11:686235.
39. Xie Q, Liu T, Ding J, Zhou N, Meng X, Zhu H, et al. Synthesis, preclinical evaluation, and a pilot clinical imaging study of ^{18}F -AIIF-NOTA-JR11 for neuroendocrine neoplasms compared with ^{68}Ga -Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(10):3129-40.
40. Lakhota R, Jhavar S, Malayeri AA, Millo C, Del Rivero J, Ahlman MA. Incidental ^{68}Ga -DOTATATE uptake in the pancreatic head. *Medicine*. 2020;99(22):e20197.
41. Liu KY, Goldrich DY, Ninan SJ, Filimonov A, Lam H, Govindaraj S, et al. The value of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in sinonasal neuroendocrine tumor management: a case series. *Head Neck*. 2021;43(6):E30-40.
42. van Zanten SE, Bos EM, Verburg FA, van Doormaal PJ. Intracranial hemangiopericytoma showing excellent uptake on arterial injection of ^{68}Ga -DOTATATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(5):1673-4.
43. Ambinder EB, Werner RA, Rowe SP. Incidental primary breast cancer detected on surveillance ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in a patient with metastatic neuroendocrine carcinoma. *Radiol Case Rep*. 2020;15(8):1344-7.
44. Papadakis GZ, Millo C, Sadowski SM, Karantanas AH, Bagci U, Patronas NJ. Fibrous dysplasia mimicking malignancy on ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2017;42(3):209-10.
45. Tolomeo A, Lopopolo G, Dimiccoli V, Perioli L, Modoni S, Scilimati A. Impact of ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT in comparison to ^{111}In -octreotide SPECT/CT in management of neuro-endocrine tumors. *Medicine*. 2020;99(7):e19162.
46. Tuzcu SA, Pekkolay Z. Multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome (MEN2A) and usefulness of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in this syndrome. *Ann Ital Chir*. 2019;90:497-503.
47. Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, Skoura E, Naik K, Maragkoudakis E, et al. Comparison of the impact of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG PET/CT on clinical management in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2017;58(1):91-6.
48. Sampathirao N, Basu S. MIB-1 index-stratified assessment of dual-tracer PET/CT with ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG and multimodality anatomic imaging in metastatic neuroendocrine tumors of unknown primary in a PRRT workup setting. *J Nucl Med Technol*. 2017;45(1):34-41.
49. You H, Sanli Y, Subramaniam RM. Impact of point-spread function reconstruction on ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT quantitative imaging parameters. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213(3):683-8.
50. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, Shih J, Nilubol N, Herscovitch P, et al. Prospective study of ^{68}Ga -DOTATATE positron emission tomography/computed tomography for detecting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors and unknown primary sites. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):588-96.
51. Kaemmerer D, Wirtz RM, Fischer EK, Hommann M, Sängler J, Prasad V, et al. Analysis of somatostatin receptor 2A immunohistochemistry, RT-qPCR, and in vivo PET/CT Data in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasm. *Pancreas*. 2015;44(4):648-54.
52. Liu Q, Cheng Y, Zang J, Sui H, Wang H, Jacobson O, et al. Dose escalation of an Evans blue-modified radiolabeled somatostatin analog ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(4):947-57.
53. Karls S, Gold R, Kravets S, Wang Y, Cheng SC, Perez K, et al. Correlation of ^{68}Ga -DOTATATE uptake on PET/CT with pathologic features of cellular proliferation in neuroendocrine neoplasms. *Ann Nucl Med*. 2021;35(9):1066-77.
54. Parghane RV, Bhandare M, Chaudhari V, Ostwal V, Ramaswamy A, Talole S, et al. Surgical feasibility, determinants, and overall efficacy of neoadjuvant ^{177}Lu -DOTATATE PRRT for locally advanced unresectable gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2021;62(11):1558-63.
55. Menon BK, Kalshetty A, Bhattacharjee A, Basu S. Standardized uptake values and ratios on ^{68}Ga -DOTATATE PET-computed tomography for normal organs and malignant lesions and their correlation with Krenning score in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Nucl Med Commun*. 2020;41(10):1095-9.
56. Cox CP, Segbers M, Graven LH, Brabander T, van Assema DM. Standardized image quality for ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT. *EJNMMI Res*. 2020;10(1):27.
57. Zhang J, Liu Q, Singh A, Schuchardt C, Kulkarni HR, Baum RP. Prognostic value of ^{18}F -FDG PET/CT in a large cohort

- of patients with advanced metastatic neuroendocrine neoplasms treated with peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2020;61(11):1560-9.
58. Parghane RV, Naik C, Talole S, Desmukh A, Chaukar D, Banerjee S, et al. Clinical utility of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT in somatostatin receptor-positive metastatic medullary carcinoma of thyroid patients with assessment of efficacy, survival analysis, prognostic variables, and toxicity. *Head Neck*. 2020;42(3):401-16.
 59. Ilan E, Velikyan I, Sandström M, Sundin A, Lubberink M. Tumor-to-blood ratio for assessment of somatostatin receptor density in neuroendocrine tumors using ⁶⁸Ga-DOTATOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE. *J Nucl Med*. 2020;61(2):217-21.
 60. Liu Q, Zang J, Yang Y, Ling Q, Wu H, Wang P, et al. Head-to-head comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT in localizing tumors with ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: a prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(13):4386-95.
 61. Hou J, Long T, He Z, Zhou M, Yang N, Chen D, et al. Evaluation of ¹⁸F-AIF-NOTA-octreotide for imaging neuroendocrine neoplasms: comparison with ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT. *EJNMMI Res*. 2021;11(1):55.
 62. Sanchez S, Currie GM. Topical sensor for the assessment of PET dose administration: metric performance with an autoinjector. *J Nucl Med Technol*. 2020;48(4):363-71.
 63. Ragab A, Wu J, Ding X, Clark A, Mischen B, Chauhan A, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT: the optimum standardized uptake value (SUV) internal reference. *Acad Radiol*. 2022;29(1):95-106.
 64. Cleary JO, Yeung J, McMeekin H, Wilhelm T, Wagner T. The significance of incidental brain uptake on ⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT in neuroendocrine tumour patients. *Nucl Med Commun*. 2016;37(11):1197-205.
 65. Gofrit ON, Frank S, Meirovitz A, Nechushtan H, Orevi M. PET/CT with ⁶⁸Ga-DOTA-TATE for diagnosis of neuroendocrine: differentiation in patients with castrate-resistant prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2017;42(1):1-6.
 66. Demirci E, Ocak M, Kabasakal L, Araman A, Ozsoy Y, Kanmaz B. Comparison of Ga-⁶⁸ DOTA-TATE and Ga-⁶⁸ DOTA-LAN PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours: preliminary results. *Nucl Med Commun*. 2013;34(8):727-32.
 67. Seystahl K, Stoecklein V, Schüller U, Rushing E, Nicolas G, Schäfer N, et al. Somatostatin-receptor-targeted radionuclide therapy for progressive meningioma: benefit linked to ⁶⁸ Ga-DOTATATE/TOC uptake. *Neuro Oncol*. 2016;18(11):1538-47.
 68. Has Simsek D, Isik EG, Engin MN, Kuyumcu S, Mudun A, Sanli Y. Somatostatin receptor-positive breast lesions on ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2021;35(2):270-7.
 69. Lou R, Lazor JW, Baraban E, Ware JB, Cooper K, Pantel AR. ⁶⁸Ga-DOTATATE uptake in an endolymphatic sac tumor: radiologic-pathologic correlation. *Clin Nucl Med*. 2020;45(7):563-5.
 70. Daniel KB, Santos AO, Andrade RA, Trentin MB, Garmes HM. Evaluation of ⁶⁸Ga-DOTATATE uptake at the pituitary region and the biochemical response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(10):2195-202.
 71. Guirguis MS, Adrada BE, Surasi DS, Dryden MJ. ⁶⁸Ga-DOTATATE uptake in primary breast cancer. *Clin Nucl Med*. 2021;46(3):248-9.
 72. Kohlenberg JD, Panda A, Johnson GB, Castro MR. Radiologic and clinicopathologic characteristics of thyroid nodules with focal ⁶⁸Ga-DOTATATE PET activity. *Nucl Med Commun*. 2021;42(5):510-6.
 73. Thakur S, Daley B, Millo C, Cochran C, Jacobson O, Lu H, et al. ¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE, a radiolabeled analogue of somatostatin receptor type 2, for the imaging and treatment of thyroid cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(5):1399-409.
 74. Kayani I, Conry BG, Groves AM, Win T, Dickson J, Caplin M, et al. A comparison of ⁶⁸ Ga-DOTATATE and ¹⁸ F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2009;50(12):1927-32.
 75. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ⁶⁸Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and ¹⁸F-FDG. *Cancer*. 2008;112(11):2447-55.
 76. Ayati N, Lee ST, Zakavi R, Pathmaraj K, Al-Qatawna L, Poon A, et al. Long-acting somatostatin analog therapy differentially alters ⁶⁸ Ga-DOTATATE uptake in normal tissues compared with primary tumors and metastatic lesions. *J Nucl Med*. 2018;59(2):223-7.
 77. Novruzov F, Aliyev A, Wan MYS, Syed R, Mehdi E, Aliyeva I, et al. The value of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE PET/CT in diagnosis and management of suspected pituitary tumors. *Eur J Hybrid Imaging*. 2021;5(1):10.
 78. Liberini V, Kotasidis F, Treyer V, Messerli M, Orita E, Engel-Bicik I, et al. Impact of PET data driven respiratory motion correction and BSREM reconstruction of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT for differentiating neuroendocrine tumors (NET) and intrapancreatic accessory spleens (IPAS). *Sci Rep*. 2021;11(1):2273.
 79. Mapelli P, Tam HH, Sharma R, Aboagye EO, Al-Nahhas A. Frequency and significance of physiological versus pathological uptake of ⁶⁸Ga-DOTATATE in the pancreas. *Nucl Med Commun*. 2014;35(6):613-9.
 80. Moradi F, Minamimoto R, Jamali M, Barkhodari A, Quon A, Mittra E, et al. Physiological distribution of ⁶⁸Ga-DOTA-TATE: an atlas of standardized uptake values. *J Nucl Med*. 2015;56(Suppl 3):1285.
 81. Fendler WP, Barrio M, Spick C, Allen-Auerbach M, Ambrosini V, Benz M, et al. ⁶⁸ Ga-DOTATATE PET/CT interobserver agreement for neuroendocrine tumor assessment: results of a prospective study on 50 patients. *J Nucl Med*. 2017;58(2):307-11.
 82. Lastoria S, Marciello F, Faggiano A, Aloj L, Caracò C, Aurilio M, et al. Role of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Endocrine*. 2016;52(3):488-94.
 83. Sainz-Esteban A, Prasad V, Schuchardt C, Zachert C, Carril JM, Baum RP. Comparison of sequential planar ¹⁷⁷Lu-DO-

- TA-TATE dosimetry scans with ⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT images in patients with metastasized neuroendocrine tumours undergoing peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(3):501-11.
84. Ocak M, Demirci E, Kabasakal L, Aygun A, Tutar RO, Araman A, et al. Evaluation and comparison of Ga-68 DOTA-TATE and Ga-68 DOTA-NOC PET/CT imaging in well-differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun*. 2013;34(11):1084-9.
 85. Baratto L, Toriihara A, Hatami N, Aparici CM, Davidzon G, Levin CS, et al. Results of a prospective trial to compare ⁶⁸ga-dota-tate with sipm-based pet/ct vs. conventional PET/CT in patients with neuroendocrine tumors. *Diagnosics*. 2021;11(6):992.
 86. Tuncel M, Kılıçkap S, Süslü N. Clinical impact of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT imaging in patients with medullary thyroid cancer. *Ann Nucl Med*. 2020;34(9):663-74.
 87. Ladwa R, Pattison D, Smith J, Goodman S, Burg M, Rose S, et al. Pretherapeutic predictors of tumor absorbed dosimetry in radionuclide therapy for metastatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2018;106:250.
 88. Ladwa R, Pattison D, Smith J, Goodman S, Burge M, Rose S, et al. Positron emission tomography (PET) predictors of tumor response to peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in metastatic neuroendocrine tumors (NET). *Neuroendocrinology*. 2018;106:249.
 89. Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, et al. ⁶⁸ Ga-DOTATOC Versus ⁶⁸ Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2011;52(12):1864-70.
 90. Lee H, Eads JR, Pryma DA. ⁶⁸Ga-DOTATATE positron emission tomography-computed tomography quantification predicts response to somatostatin analog therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncologist*. 2021;26(1):21-9.
 91. Özgüven S, Filizoğlu N, Kesim S, Öksüzöğlu K, Şen F, Öneş T, et al. Physiological biodistribution of ⁶⁸Ga-Dota-Tate in normal subjects. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2021;30(1):39-46.
 92. Xia Y, Zeng C, Zhao Y, Zhang X, Li Z, Chen Y. Comparative evaluation of ⁶⁸Ga-labelled TATEs: the impact of chelators on imaging. *EJNMMI Res*. 2020;10(1):36.
 93. Zhu W, Cheng Y, Wang X, Yao S, Bai C, Zhao H, et al. Head-to-head comparison of ⁶⁸Ga-DOTA-JR11 and ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in patients with metastatic, well-differentiated neuroendocrine tumors: a prospective study. *J Nucl Med*. 2020;61(6):897-903.
 94. Zhang P, Yu J, Li J, Shen L, Li N, Zhu H, et al. Clinical and prognostic value of PET/CT imaging with combination of ⁶⁸ Ga-DOTATATE and ¹⁸ F-FDG in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018;2018:2340389.
 95. Abdulrezzak U, Kurt YK, Kula M, Tutus A. Combined imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-TATE and ¹⁸F-FDG PET/CT on the basis of volumetric parameters in neuroendocrine tumors. *Nucl Med Commun*. 2016;37(8):874-81.
 96. Alonso O, Rodríguez-Taroco M, Savio E, Bentancourt C, Gambini JP, Engler H. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in the evaluation of patients with neuroendocrine metastatic carcinoma of unknown origin. *Ann Nucl Med*. 2014;28(7):638-45.
 97. Simsek DH, Kuyumcu S, Turkmen C, Sanlı Y, Aykan F, Unal S, et al. Can complementary ⁶⁸ Ga-DOTATATE and ¹⁸ F-FDG PET/CT establish the missing link between histopathology and therapeutic approach in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors? *J Nucl Med*. 2014;55(11):1811-7.
 98. Shastri M, Kayani I, Wild D, Caplin M, Visvikis D, Gacinovic S, et al. Distribution pattern of ⁶⁸Ga-DOTATATE in disease-free patients. *Nucl Med Commun*. 2010;31(12):1025-32.
 99. Brogssitter C, Zöphel K, Hartmann H, Schottelius M, Wester H-J, Kotzerke J. Twins in spirit part II: DOTATATE and high-affinity DOTATATE—the clinical experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(6):1158-65.
 100. Moradi F, Jamali M, Barkhodari A, Schneider B, Chin F, Quon A, et al. Spectrum of ⁶⁸Ga-DOTA TATE uptake in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Nucl Med*. 2016;41(6):e281-7.
 101. Coura-Filho GB, Hoff AA, Duarte PS, Buchpiguel CA, Josefsson A, Hobbs RF, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET: temporal variation of maximum standardized uptake value in normal tissues and neuroendocrine tumours. *Nucl Med Commun*. 2019;40(9):920-6.
 102. Reubi JC, Waser B, Horisberger U, Krenning E, Lamberts SW, Gebbers JO, et al. In vitro autoradiographic and in vivo scintigraphic localization of somatostatin receptors in human lymphatic tissue. *Blood*. 1993;82(7):2143-51.
 103. Boy C, Heusner TA, Poeppel TD, Redmann-Bischofs A, Unger N, Jentzen W, et al. ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT and somatostatin receptor (sst1–sst5) expression in normal human tissue: correlation of sst2 mRNA and SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(7):1224-36.
 104. Jindal T, Kumar A, Venkitaraman B, Meena M, Kumar R, Malhotra A, et al. Evaluation of the role of [¹⁸F]FDG-PET/CT and [⁶⁸Ga]DOTATOC-PET/CT in differentiating typical and atypical pulmonary carcinoids. *Cancer Imaging*. 2011;11(1):70-5.
 105. Haug A, Auernhammer CJ, Wängler B, Tiling R, Schmidt G, Göke B, et al. Intraindividual comparison of ⁶⁸Ga-DOTA-TATE and ¹⁸F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(5):765-70.
 106. Hoberück S, Michler E, Zöphel K, Platzeck I, Kotzerke J, Brogssitter C. Brain metastases of a neuroendocrine tumor visualized by ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2019;44(1):50-2.
 107. Popovic B, Macut D, Petakov M, Bozic I, Bogavac T, Isailovic T, et al. Adrenal lesions in patients with neuroendocrine tumors. *Endocr Abstr*. 2013;32:P535.
 108. Chang CA, Pattison DA, Tothill RW, Kong G, Akhurst TJ, Hicks RJ, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in paraganglioma and pheochromocytoma: utility, patterns and heterogeneity. *Cancer Imaging*. 2016;16(1):22.

109. Maclean J, Aldridge M, Bomanji J, Short S, Fersht N. Peptide receptor radionuclide therapy for aggressive atypical pituitary adenoma/carcinoma: variable clinical response in preliminary evaluation. *Pituitary*. 2014;17(6):530-8.
110. Zhao X, Xiao J, Xing B, Wang R, Zhu Z, Li F. Comparison of 68Ga DOTATATE to 18F-FDG uptake is useful in the differentiation of residual or recurrent pituitary adenoma from the remaining pituitary tissue after transphenoidal adenomectomy. *Clin Nucl Med*. 2014;39(7):605-8.
111. Tjörnstrand A, Casar-Borota O, Heurling K, Schöll M, Gjertsson P, Himmelman J, et al. Lower 68 Ga-DOTATOC uptake in nonfunctioning pituitary neuroendocrine tumours compared to normal pituitary gland: a proof-of-concept study. *Clin Endocrinol*. 2020;92(3):222-31.
112. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, Rilling WS, Quebbeman EJ, Wilson SD, et al. Neuroendocrine hepatic metastases. *Ann Surg*. 2005;241(5):776-85.
113. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med*. 2009;50(Suppl 1):11S-20S.
114. Westerterp M, Pruim J, Oyen W, Hoekstra O, Paans A, Visser E, et al. Quantification of FDG PET studies using standardised uptake values in multi-centre trials: effects of image reconstruction, resolution and ROI definition parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(3):392-404.
115. Subramaniam RM, Bradshaw ML, Lewis K, Pinho D, Shah C, Walker RC. ACR Practice parameter for the performance of gallium-68 DOTATATE PET/CT for neuroendocrine tumors. *Clin Nucl Med*. 2018;43(12):899-908.

Conflito de interesses

Os autores declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

Artigo recebido em 17.08.2020 e aprovado em 28.04.2022