

Implementação da Escala Centiloide para o radiotraçador Neuraceq [¹⁸F]Florbetaben

Implementation of the Centiloid Scale for the Neuraceq radiotracer [¹⁸F]Florbetaben

Maria Rosa Alves da Silva^{1,3}, Giordana Salvi de Souza^{2,3}, Ana Maria Marques da Silva^{3,4}

¹Escola Politécnica, PUCRS, Porto Alegre, Brasil

²Escola de Medicina, PUCRS, Porto Alegre, Brasil

³Laboratório de Computação em Imagens Médicas, PUCRS, Porto Alegre, Brasil

⁴Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, Brasil

Resumo

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a ressonância magnética (MR) são modalidades de imagem relevantes no estudo do envelhecimento cerebral. A deposição de placa beta-amiloide (bA) pode ser avaliada por PET utilizando radiotraçadores específicos, como [¹¹C]PiB ou [¹⁸F]Florbetaben. A escala Centiloide (CL) foi desenvolvida para reduzir a variabilidade do protocolo de processamento das imagens PET de bA e produzir uma quantificação harmonizada. O objetivo deste estudo é apresentar o processo de implementação da escala CL para o radiotraçador [¹⁸F]Florbetaben. Para tanto, é preciso validar o *pipeline* de processamento e análise das imagens com os dados disponibilizados pela Rede Interativa da Associação Global de Alzheimer (GAAIN) para o radiotraçador [¹⁸F]Florbetaben e [¹¹C]PiB, que possui imagens de PET e MR de 10 controles (bA negativos) e 25 indivíduos bA positivos, incluindo idosos cognitivamente saudáveis, com comprometimento cognitivo leve, doença de Alzheimer e demência frontotemporal. Na escala CL são utilizados os valores de captação na região cortical global (CTX), que considera as regiões córtex frontal, temporal, parietal, precuneus, estriado anterior e córtex insular, e no cerebelo inteiro (WC), como região de referência. O processamento das imagens foi realizado utilizando o software PMOD, com a ferramenta PNEURO. Como resultado, obteve-se uma forte correlação entre os valores de [¹⁸F]Florbetaben e [¹¹C]PiB para os mesmos indivíduos. A equação final que transforma os valores SUVR do [¹⁸F]Florbetaben para escala CL na instituição é: $CL^{FBB} = 156,47 * SUVR_{PIB}^{bind} - 157,47$. A equação foi validada e atingiu os valores mínimos requeridos pelo Klunk et al (2015) de $R^2 = 0,997$, coeficiente angular 1,00 e coeficiente linear 1,34. Conclui-se que a implementação da escala CL é viável para o *pipeline* proposto, constituindo um passo importante para a utilização clínica dessa escala para investigação longitudinal de indivíduos em processo de envelhecimento usando radiotraçadores bA.

Palavras-chave: medicina nuclear; beta-amiloide; escala Centiloide; Tomografia por Emissão de Pósitrons.

Abstract

Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MR) are relevant imaging modalities in studying brain aging. The deposition of beta-amyloid plaque (bA) can be assessed by PET using specific radiotracers, such as [¹¹C]PiB or [¹⁸F]Florbetaben. The Centiloid (CL) scale was developed to reduce the variability of the processing protocol and produce a harmonized quantification of bA PET images. The study aims to present the implementation of the CL scale for the radiotracer [¹⁸F]Florbetaben. Therefore, it is necessary to validate the image processing and analysis pipeline with the data available by the Global Alzheimer's Association Interactive Network (GAAIN) for the radiotracer [¹⁸F]Florbetaben and [¹¹C]PiB, which has PET and MR images from 10 healthy individuals (Ab negative) and 25 Ab positive individuals, including cognitively healthy elderly, individuals with mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and frontotemporal dementia. In the CL scale, we used the uptake values of the global cortical region (CTX), which considers the frontal, temporal, parietal, precuneus, anterior striatum, and insular cortex regions, and the WC (whole cerebellum), as the reference region. Image processing was performed using the PMOD software with the PNEURO tool. As a result, we obtained a strong correlation between [¹⁸F]Florbetaben and [¹¹C]PiB values for the same individuals. The final equation that transforms the SUVR values of [¹⁸F]Florbetaben to the CL scale in our institution is $CL^{FBB} = 156.47 * SUVR_{PIB}^{bind} - 157.47$. It was validated and reached the minimum values Klunk et al. (2015) required of $R^2 = 0.997$, angular coefficient 1.00, and linear coefficient 1.34. It is concluded that the implementation of the CL scale is feasible for the proposed pipeline, constituting an important step for the clinical use of this scale for the longitudinal investigation of individuals in the aging process using bA radiotracers.

Keywords: nuclear medicine; amyloid-beta radiotracer; Centiloid scale; Positron Emission Tomography.

1. Introdução

A tomografia por emissão de pósitrons ou PET (do inglês, *Positron Emission Tomography*) e as imagens por ressonância magnética ou MR (do inglês, *Magnetic Resonance*) são modalidades essenciais no estudo das doenças neurológicas, oncológicas e cardíacas. Ambas as modalidades de imagem são relevantes no estudo do envelhecimento cerebral, que provoca modificações desde os níveis moleculares até os morfológicos, alterando o tamanho do cérebro, a vasculatura e cognição (1). As

imagens por PET têm proporcionado abordagens quantitativas para apoiar o diagnóstico diferencial em doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA) (1,2). As imagens por PET e MR têm proporcionado abordagens quantitativas para apoiar o diagnóstico diferencial em doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA) (1,2).

A doença de Alzheimer ou DA está associada a uma disfunção da proteína precursora de amiloide, levando a um acúmulo da proteína beta-amiloide (bA), que é insolúvel, gerando placas nos espaços

extracelulares. A deposição de placas bA pode ser avaliada através de imagens PET utilizando radiotraçadores específicos, como [^{11}C] PiB (3) ou [^{18}F] Florbetaben (4), auxiliando no diagnóstico da DA.

Com a crescente incorporação dos radiotraçadores em ensaios clínicos e estudos multicêntricos, encontrou-se a necessidade de padronização da coleta de dados, sua análise e o relato dos resultados. Assim, foi desenvolvida a Escala Centiloide ou CL (do inglês, *Centiloid*) com o objetivo de padronizar a aquisição e quantificação de imagens PET adquiridas com radiotraçadores bA (3). A escala CL transforma a razão do valor de captação padrão normalizado ou SUVR (do inglês, *Standard Uptake Value Ratio*) em valores que variam linearmente entre 0 e 100 CL. Na escala CL zero representa a captação bA média típica de um indivíduo jovem cognitivamente saudável e 100 representa a captação bA média típica de um indivíduo com a doença de Alzheimer (3).

Para que a escala CL seja implementada, é necessário realizar a padronização do processamento e análise das imagens, realizando uma validação para cada radiotraçador, a fim de não introduzir erros. O objetivo deste estudo é apresentar os procedimentos e resultados da implementação da escala CL para o radiotraçador Neuraceq (^{18}F Florbetaben), exemplificando sua implementação em uma instituição.

2. Materiais e Métodos

2.1. Banco de dados

A implementação e validação do *pipeline* de processamento de imagens deve iniciar com o uso dos dados disponibilizados para o radiotraçador [^{18}F]Florbetaben da Rede Interativa da Associação Global de Alzheimer ou GAAIN (do inglês, *The Global Alzheimer's Association Interactive Network*), disponível no site <http://gaaain.org/>.

Para tanto, são utilizadas imagens de 10 indivíduos saudáveis (bA negativo) e 25 indivíduos bA positivos. Dentre os indivíduos bA positivos, incluem-se idosos cognitivamente saudáveis, com comprometimento cognitivo leve, com doença de Alzheimer e com demência frontotemporal. Cada indivíduo do banco de dados realizou tanto imagens PET com [^{18}F]Florbetaben, doravante abreviado como FBB, como de [^{11}C]PiB, abreviado como PiB, em um intervalo de 3 meses (5). A aquisição pareada com FBB e PiB foi realizada e publicada por Rowe et al. (2017), que disponibilizou seus dados no GAAIN (5). Além disso, cada indivíduo possui uma imagem por MR ponderada em T1, que é utilizada para delineamento das estruturas anatômicas cerebrais.

2.2. Processamento das imagens

O estudo de Klunk et al. (2015) fornece os detalhes para a padronização da aquisição e processamento das imagens adquiridas com radiotraçadores bA.

Para a construção da escala CL são utilizados os valores de captação de duas regiões cerebrais: (i) a região cortical global (CTX), que inclui córtex frontal,

temporal, parietal, precuneus, estriato anterior e córtex insular, e (ii) o cerebelo inteiro (WC), que é utilizado como região de referência (3).

O SUVR é determinado pela razão entre a concentração de radioatividade na região alvo da deposição bA, que é o córtex cortical global (CTX), e a concentração de atividade em uma região de referência (WC), dada pela equação (1):

$$SUVR = \frac{SUV_{CTX}}{SUV_{WC}} \quad (1)$$

Na equação 1, SUV é o valor de concentração de atividade normalizado pela massa do indivíduo, calculado pela equação (2):

$$SUV = \frac{\text{Concentração de atividade no tecido (Bq/mL)}}{\frac{\text{Atividade injetada (Bq)}}{\text{Peso (g)}}} \quad (2)$$

Nesse estudo, o processamento das imagens foi realizado utilizando o software PMOD versão 4.0 (PMOD LLC Technologies, Suíça) com a ferramenta PNEURO. O uso do PMOD como software para processamento da escala CL foi validado em estudo anterior (4). No PMOD, as imagens são carregadas, revisadas visualmente em relação à sua orientação e reorientadas, se necessário. As imagens PET e MR são corrigidas. As imagens de MR são segmentadas utilizando um mapa de probabilidades de três tecidos (substância branca, substância cinzenta e fluido cérebro-espinhal). A seguir, o atlas Centiloide, contendo as regiões CTX e WC no espaço das imagens de MR, é aplicado às imagens PET, e o SUV é extraído para cada região. Esse processamento é realizado tanto para as imagens de PiB, quanto para as imagens PET de FBB.

2.3. Processamento das imagens

Para que uma instituição possa aplicar a escala CL em qualquer radiotraçador de bA, é preciso inicialmente padronizar o processamento com imagens disponíveis no GAAIN para imagens PET com PiB. Este processamento para PiB já foi validado anteriormente em nossa instituição no estudo de Souza et al. (2021) (6). Obtém-se então a equação que converte os valores de SUVR na escala CL. A equação (3), que transforma valores de SUVR para CL com o radiotraçador PiB em nossa instituição é (6):

$$CL^{PiB} = 100 \cdot \frac{SUVR_{PiB\ ind} - 1,008}{1,059} \quad (3)$$

A seguir, o processamento da escala CL deve ser repetido para os indivíduos que possuem imagens com ambos os radiotraçadores FBB e PiB, conforme descrito no artigo de Klunk et al. (2015).

É necessário determinar a equação linear que relaciona os valores de SUVR do PiB e do FBB para cada indivíduo, denominado $SUVR_{PiB\ ind}^*$. A equação (4) mostra a equação genérica de transformação, usando as imagens pareadas de PiB e FBB:

$$SUVR_{PiB\ ind}^* = \frac{SUVR_{FBB\ ind} - b}{a} \tag{4}$$

onde $SUVR_{PiB\ ind}^*$ é o valor da captação na imagem PiB, $SUVR_{FBB\ ind}$ é o valor de SUVR na imagem FBB, os valores a e b correspondem ao coeficiente angular e coeficiente linear da reta que relaciona os valores de SUVR do FBB e PiB dos 35 indivíduos do GAAIN que possuem as duas imagens PET.

Para transformar os valores de SUVR do FBB em valores de escala Centiloide, aplica-se o valor de $SUVR_{PiB\ ind}^*$ na equação (3), gerando a equação (5), que é a equação de determinação da escala CL para o FBB:

$$CL^{FBB} = 100 \cdot \frac{SUVR_{PiB\ ind}^* - 1,008}{1,059} \tag{5}$$

Para validar os procedimentos de processamento e análise das imagens, é preciso comparar os valores de CL disponibilizados por Rowe et al. (2017) e os valores calculados de CL em nosso estudo. Esta comparação é realizada a partir de um gráfico de dispersão e linha de tendência linear. A equação é considerada validada se alcançar valores maiores que $R^2 > 0,98$, coeficiente linear (b) entre $\pm 2,0$ e coeficiente angular (a) entre 0,98 e 1,02.

3. Resultados

A Figura 1 apresenta exemplos das imagens PET de indivíduos bA positivo e saudáveis, adquiridas com os radiotraçadores FBB e PiB.

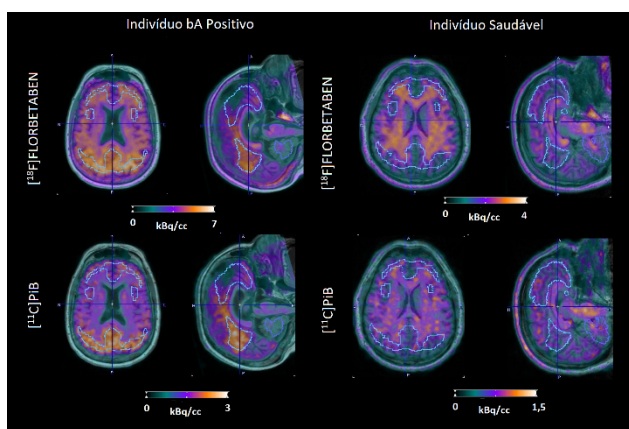


Figura 1 – Imagens PET com FBB e PiB em indivíduos bA positivos (à esquerda) e indivíduos saudáveis (à direita).

A Figura 2 refere-se ao gráfico que relaciona os valores de SUVR do FBB com PiB. A partir deste gráfico, foram obtidos os valores de coeficiente angular (a) e coeficiente linear (b) aplicados na equação (4).

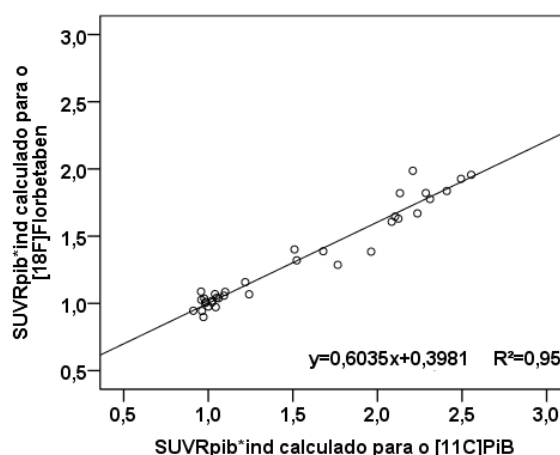


Figura 2 – Gráfico de dispersão dos valores de SUVR entre os radiotraçadores $[^{18}\text{F}]$ Florbetaben e $[^{11}\text{C}]$ PiB.

Os valores de coeficiente angular $a = 0,6035$ e linear $b = 0,3981$ foram substituídos na equação (4), gerando a equação (6):

$$SUVR_{PiB\ ind}^* = \frac{SUVR_{FBB\ ind} - 0,3981}{0,6035} \tag{6}$$

Substituindo o valor de $SUVR_{PiB\ ind}^*$ da equação (6) na equação (5), obtém-se a equação (7):

$$CL^{FBB} = 100 \cdot \frac{\frac{SUVR_{PiB\ ind} - 0,3981}{0,6035} - 1,008}{1,059} \tag{7}$$

Simplificando a equação (7), temos a equação (8), que é a equação da escala CL para as imagens PET de FBB:

$$CL^{FBB} = 156,468 \cdot SUVR_{PiB\ ind}^* - 157,474 \tag{8}$$

O gráfico de dispersão dos valores fornecidos por Rowe et al. (2017) e de CL para FBB determinados neste estudo é apresentado na Figura 3.

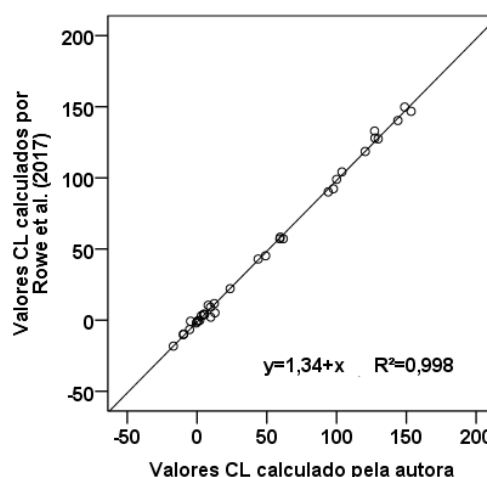


Figura 3 – Gráfico de dispersão dos valores calculados por Rowe et al. (2017) e o calculados neste estudo.

Nosso estudo atingiu os valores mínimos estipulados pelo Klunk et al. (2015) de $R^2 = 0,998$, coeficiente angular de 1,00 e coeficiente linear de 1,34, validando a equação (8) para o uso da escala CL com o radiotraçador FBB na instituição.

4. Discussão

Este estudo validou a escala CL para o radiotraçador [¹⁸F]Florbetaben com sucesso, alcançando os valores mínimos requeridos pelo manuscrito do Klunk et al. (2015).

A validação da escala CL é de extrema importância para a padronização da quantificação das imagens bA. Diversos estudos já validaram essa escala em suas instituições, com outros radiotraçadores bA (7–11) e em radiotraçadores da proteína tau (12). Além disso, existem estudos clínicos que utilizam a escala CL para avaliar o risco de um indivíduo desenvolver algum tipo de demência, de acordo com o seu valor na escala CL (7,13,14).

A escala CL vem sendo cada vez mais utilizada como um preditor para a avaliação de indivíduos cognitivamente saudáveis que podem evoluir para a DA, evidenciando a importância desta escala na prática de pesquisa. Como a conversão do SUVR para a CL amplifica a faixa de dados, ela facilita a análise e o acompanhamento dos resultados ao longo do tempo de evolução de cada indivíduo.

Uma das vantagens da escala CL é que ela permite que a instituição utilize diferentes radiotraçadores de bA, como é o caso de nossa instituição, anteriormente utilizava o [¹¹C]PiB, e agora implementou o [¹⁸F]Florbetaben em sua rotina de pesquisa clínica.

O uso da escala CL permite que os indivíduos sejam acompanhados longitudinalmente, sem perda das informações de exames anteriores. Adicionalmente, a escala CL permite a harmonização da quantificação em estudos multicêntricos, padronizando a aquisição, processamento e quantificação das imagens PET de bA.

5. Conclusões

Este estudo implementou e validou o método CL para a quantificação de imagens PET para o radiotraçador [¹⁸F]Florbetaben em nossa instituição. Este é um passo importante para a utilização clínica e de investigação longitudinal de imagens PET para avaliação da deposição de bA e acompanhamento de indivíduos em processo de envelhecimento.

Agradecimentos

Este trabalho foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul FAPERGS, e pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN).

Referências

- Dartora CM, Borelli WV, Koole M, Marques da Silva AM. Cognitive Decline Assessment: A Review From Medical Imaging Perspective. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2021; 13. doi:10.3389/fnagi.2021.704661.
- Schilling LP, Zimmer ER, Shin M, Leuzu A, Pascoal TA, Benedet AL, et al. Imaging Alzheimer's disease pathophysiology with PET. *Dement neuropsychol*. 2016 Jun;10(2):79–90.
- Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, Benzinger TL, Devous MD, Jagust WJ et al. The Centiloid project: Standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. *Alzheimer's and Dementia* 2015; 11: 1-15.e4.
- Battle MR, Pillay LC, Lowe VJ, Knopman D, Kemp B, Rowe CC et al. Centiloid scaling for quantification of brain amyloid with [¹⁸F]flutemetamol using multiple processing methods. *EJNMMI Research* 2018; 8. doi:10.1186/s13550-018-0456-7.
- Rowe CC, Doré V, Jones G, Baxendale D, Mulligan RS, Bullich S et al. 18F-Florbetaben PET beta-amyloid binding expressed in Centiloids. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017; 44: 2053–2059.
- de Souza GS, Andrade MA, Borelli WV, Schilling LP, Matushita CS, Portuguese MW et al. Amyloid-β PET Classification on Cognitive Aging Stages Using the Centiloid Scale. *Molecular Imaging and Biology* 2021. doi:10.1007/s11307-021-01660-7.
- Hanseeuw BJ, Malotaux V, Dricot L, Quenon L, Sznajder Y, Cerman J et al. Defining a Centiloid scale threshold predicting long-term progression to dementia in patients attending the memory clinic: an [¹⁸F] flutemetamol amyloid PET study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2021; 48: 302–310.
- Matsuda H, Ito K, Ishii K, Shimosegawa E, Okazawa H, Mishina M et al. Quantitative Evaluation of 18F-Flutemetamol PET in Patients With Cognitive Impairment and Suspected Alzheimer's Disease: A Multicenter Study. *Frontiers in Neurology* 2021; 11. doi:10.3389/fneur.2020.578753.
- Doré V, Bullich S, Rowe CC, Bourgeat P, Konate S, Sabri O et al. Comparison of 18F-florbetaben quantification results using the standard Centiloid, MR-based, and MR-less CapAIBL® approaches: Validation against histopathology. *Alzheimer's and Dementia* 2019; 15: 807–816.
- la Joie R, Ayakta N, Seeley WW, Borys E, Boxer AL, DeCarli C et al. Multisite study of the relationships between antemortem [¹¹C]PiB-PET Centiloid values and postmortem measures of Alzheimer's disease neuropathology. *Alzheimer's and Dementia* 2019; 15: 205–216.
- Bourgeat P, Doré V, Fripp J, Ames D, Masters CL, Salvado O et al. Implementing the centiloid transformation for 11C-PiB and β-amyloid 18F-PET tracers using CapAIBL. *NeuroImage* 2018; 183: 387–393.
- Navitsky M, Joshi AD, Kennedy I, Klunk WE, Rowe CC, Wong DF et al. Standardization of amyloid quantitation with florbetapir standardized uptake value ratios to the Centiloid scale. *Alzheimer's and Dementia* 2018; 14: 1565–1571.
- Yamao T, Miwa K, Wagatsuma K, Shigemoto Y, Sato N, Akamatsu G et al. Centiloid scale analysis for 18F-THK5351 PET imaging in Alzheimer's disease. *Physica Medica* 2021; 82: 249–254.
- Klein G, Delmar P, Voyle N, Rehal S, Hofmann C, Abi-Saab D et al. Gantenerumab reduces amyloid-β plaques in patients with prodromal to moderate Alzheimer's disease: A PET substudy interim analysis. *Alzheimer's Research and Therapy* 2019; 11. doi:10.1186/s13195-019-0559-z.
- Amadoru S, Doré V, McLean CA, Hinton F, Shepherd CE, Halliday GM et al. Comparison of amyloid PET measured in Centiloid units with neuropathological findings in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy* 2020; 12.

Contato:

Maria Rosa Alves da Silva
PUCRS

Av. Ipiranga, 6681 - Partenon, Porto Alegre

E-mail: m.silva@edu.pucrs.br