

Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Programa de Residência em Área Profissional da Saúde

Leandro da Silva de Souza

**Estratégias para harmonização da  
quantificação em estudos neurológicos de  
PET/CT**

Porto Alegre  
Novembro de 2023

Leandro da Silva de Souza

# **Estratégias para harmonização da quantificação em estudos neurológicos de PET/CT**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência em Área Profissional da Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Física Médica.

Orientadora: Andréia Caroline Fischer da Silveira Fischer

Coorientadora: Josiane Bueno Salazar

Porto Alegre

Novembro de 2023

### CIP - Catalogação na Publicação

da Silva de Souza, Leandro

Estratégias para harmonização da quantificação em estudos neurológicos de PET/CT / Leandro da Silva de Souza. -- 2023.

51 f.

Orientadora: Andréia Caroline Fischer da Silveira Fischer.

Coorientadora: Josiane Bueno Salazar.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência em Área Profissional da Saúde, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Introdução. 2. Revisão de Literatura. 3. Método. 4. Resultados e Discussão. 5. Conclusão e Considerações Finais. I. Caroline Fischer da Silveira Fischer, Andréia, orient. II. Bueno Salazar, Josiane, coorient. III. Título.

# Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>4</b>
1.1	Justificativa	4
1.2	Questão da Pesquisa	5
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
3.1	Geral	12
3.2	Específicos	12
<b>4</b>	<b>MÉTODO</b>	<b>13</b>
4.1	Simuladores	14
4.2	Aquisições e Reconstruções	16
4.2.1	EANM/EARL	16
4.2.2	JSNM/J-ADNI	23
4.2.3	Namias <i>et al.</i>	27
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>29</b>
5.1	EANM/EARL	29
5.2	JSNM/J-ADNI	32
5.3	Namias <i>et al.</i>	33
5.4	Comparação dos Métodos	34
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>37</b>
	Referências	38
	<b>APÊNDICE A – ACURÁCIA VOLUMÉTRICA E VARIAÇÃO DO SUV</b>	<b>41</b>
	<b>APÊNDICE B – COEFICIENTES DE RECUPERAÇÃO</b>	<b>43</b>
	<b>APÊNDICE C – RAZÃO ENTRE O HEMISFÉRIO DIREITO E ESQUERDO (SUBSTÂNCIA CINZENTA)</b>	<b>45</b>

# 1 Introdução

A tomografia por emissão de pósitrons ou PET (do inglês, *Positron Emission Tomography*) é uma modalidade de imagem molecular utilizada para avaliação *in vivo* da atividade metabólica. O procedimento envolve o uso de radiofármacos emissores de pósitron, tal como [<sup>18</sup>F]FDG (F-18 fluordeoxiglicose), para a localização de tecidos que possuem alto consumo de glicose como, por exemplo, tumores [1]. Em sistemas híbridos de PET/CT, as informações metabólicas da imagem de PET são adquiridas conjuntamente com imagens anatômicas, através de uma aquisição de tomografia computadorizada por raios X, usualmente de baixa dose, também denominada CT (do inglês, *Computed Tomography*), para a realização da correção de atenuação das imagens PET e para auxílio na localização de estruturas anatômicas.

Os estudos de neuroimagem de PET com [<sup>18</sup>F]FDG são capazes de fornecer a localização espacial de mudanças metabólicas, assim como quantificar a sua distribuição, através da estimativa acerca do metabolismo de glicose cerebral. A quantificação das imagens contribui para o diagnóstico de doenças neurodegenerativas que causam demência, tal como Doença de Alzheimer (DA), Demência por Corpos de Lewy, entre outros variantes de degeneração lobar frontotemporal, os quais possuem distintos padrões típicos de hipometabolismo [2].

As imagens de PET/CT neurológicas são analisadas por três abordagens: (1) análise unicamente qualitativa, mediante a comparação visual entre a atividade metabólica de regiões de interesse (contraste entre áreas afetadas e não afetadas pela doença degenerativa); (2) análise semi-quantitativa, através de interpretação visual em conjunto com ferramentas estatísticas; e (3) análise quantitativa, mediante emprego de ferramentas estatísticas [3, 4].

## 1.1 Justificativa

Em estudos clínicos de PET cerebral as imagens são frequentemente comparadas longitudinalmente ou com uma base de dados. Um controle de qualidade rigoroso é necessário para prevenir que as variabilidades e diferenças entre distintos sistemas PET, em termos de qualidade de imagem, afete as conclusões de pesquisa ou diagnóstico de paciente. Há um crescimento de colaborações multicêntricas e compartilhamento de dados em estudos clínicos, o que implica na relevância da garantia da comparabilidade entre sistemas PET distintos [5, 6].

Por conta do constante avanço tecnológico em termos de *design* e características dos equipamentos, o desempenho entre os sistemas de PET pode variar consideravelmente,

impactando significativamente na quantificação. Além disso, os sistemas do fabricante possuem *softwares* proprietários, os quais implicam que configurações de aquisição e reconstrução equivalentes não produzirão resultados similares [7].

No entanto, a variabilidade na quantificação entre equipamentos/instituições, decorrente dos fatores técnicos, pode ser reduzida mediante a padronização dos métodos de aquisição, reconstrução e análise de exames de PET/CT. Isto leva ao conceito de harmonização, no qual as características da imagem são definidas *a priori*, a fim de definir as configurações de aquisição, processamento e análise necessárias para que os diferentes sistemas, individualmente, gerem imagens cujas características convirjam para aquelas produzidas pela maior parte dos equipamentos [8, 9]. A adoção de configurações de reconstrução padronizadas em sistemas PET individuais tem demonstrado melhorias significativas na comparabilidade das imagens obtidas em diferentes centros [10].

Há iniciativas em curso para a harmonização dos protocolos e procedimentos de qualidade de imagem, inclusive no contexto da PET cerebral [11, 12, 13, 14]. Este projeto visa investigar algumas destas estratégias de harmonização da quantificação de estudos de PET/CT cerebrais com  $^{18}\text{F}$ FDG.

## 1.2 Questão da Pesquisa

Qual estratégia de harmonização, dentre as avaliadas, é mais plausível de implementação no Serviço de Medicina Nuclear do HCPA?

## 2 Revisão de Literatura

Observa-se que alguns projetos foram desenvolvidos recentemente com o intuito de investigar e definir estratégias para a harmonização de estudos neurológicos de PET/CT [15, 16, 17, 18, 10, 19, 20, 7, 21, 22].

A ADNI (Iniciativa de Neuroimagem da DA, tradução livre de *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*) reúne pesquisadores dos Estados Unidos da América e Canadá que trabalham para definir a progressão da DA (doravante denominada de US-ADNI). Os pesquisadores do US-ADNI coletam, validam e utilizam dados, incluindo ressonância magnética, PET, genética, testes cognitivos e biomarcadores no líquido cefalorraquidiano e sangue como preditores da doença. O PET Core, uma parte do projeto ADNI focada na investigação da técnica PET, dentro do período do ADNI 1 (2004-2010), teve como principal meta evidenciar que a utilização do PET cerebral com [ $^{18}\text{F}$ ]FDG poderia servir como um indicador de desfecho para avaliar o impacto de um medicamento na progressão da doença de Alzheimer (DA). A proposta era demonstrar que essa abordagem proporcionaria maior robustez estatística em comparação com medidas clínicas convencionais, estabelecendo-se como um biomarcador confiável e válido para a DA. Para atingir esse objetivo, foi essencial padronizar a aquisição e o processamento de dados, permitindo a coleta multicêntrica de informações e a geração de imagens finais com características semelhantes. Esse padrão tornou-se amplamente adotado em vários ensaios clínicos farmacêuticos, bem como pelo ADNI do Japão (J-ADNI) [15].

O protocolo estabelecido incluiu uma etapa de correção que envolvia a aplicação de um filtro gaussiano em todas as direções, visando alcançar uma resolução comum de 8 mm entre os diferentes equipamentos. A US-ADNI definiu valores específicos de FWHM (largura a meia altura, do inglês *Full Width at Half Maximum*) para o filtro de suavização e parâmetros de reconstrução adaptados para cada modelo de equipamento [16]. Atualmente, esse método é aplicado pela US-ADNI como parte do processo de pré-processamento de exames, buscando uniformizar a resolução espacial de imagens de PET/CT com [ $^{18}\text{F}$ ]FDG incluídas no projeto [15].

Em 2016 a J-ADNI projetou um protocolo para maximizar a compatibilidade com a US-ADNI [17]. Foram estabelecidos parâmetros de reconstrução a serem aplicados quando forem utilizados ambos bancos de imagens ou equipamentos da US-ADNI e J-ADNI, de forma a obter uma imagem com resolução espacial de 8 mm FWHM [16]; e critérios (parâmetros) mínimos de qualidade de imagem a partir da resolução espacial, contraste entre substância branca (WM, do inglês *White Matter*) e cinzenta (GM, do inglês *Gray Matter*), uniformidade e ruído da imagem, os quais são mensurados a partir dos simuladores

Hoffman e cilíndrico, quando utilizados equipamentos apenas da J-ADNI. A padronização adequada é obtida através da seleção dos parâmetros de reconstrução de imagem de maneira que os parâmetros avaliados sejam equivalentes ou maiores que os valores mínimos definidos [18, 17]:

- FWHM de 8 mm para a resolução espacial, no simulador Hoffmann;
- Contraste entre WM e GM 55% (Hoffmann);
- Uniformidade (desvio padrão, SD) menor que 0,0249 no simulador cilíndrico (equivalente a uma variação menor que 5%);
- Ruído da imagem (SD/média) menor que 15% no simulador cilíndrico.

Tal protocolo foi adotado pela Sociedade Japonesa de Medicina Nuclear (JSNM, do inglês *Japanese Society of Nuclear Medicine*), em 2017, como parte de seu protocolo padrão para aquisições de PET/CT e procedimentos e critérios para testes com simuladores (Tradução livre de "*Standard PET imaging protocols and phantom test procedures and criteria: executive summary*") [18].

A plataforma CATI (do francês, *Centre pour l'Acquisition & le Traitement des Images*) possui o objetivo de apoiar estudos clínicos multicêntricos envolvendo neuroimagens. Isso envolve o processo de padronizar/harmonizar a aquisição de dados de PET, tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e ressonância magnética em estudos multicêntricos, monitorando a qualidade das imagens e métodos de análise mediante o envio das aquisições para um banco de dados centralizado. A plataforma pretende, também, facilitar e promover o compartilhamento de dados entre os projetos (acadêmicos ou ensaio clínico) franceses.

A CATI é responsável pelo gerenciamento do programa Memento (do inglês, *Determinants and evolution of Alzheimer's disease and related disorders*), um projeto de pesquisa em Alzheimer envolvendo estudos longitudinais multimodalidades com a finalidade de melhor entendimento da origem da doença de Alzheimer e de distúrbios relacionados. Uma das modalidades de imagens inclusa nesse projeto é o PET/CT com [<sup>18</sup>F]FDG.

Em um estudo publicado em 2016 [10], a CATI desenvolveu uma estratégia de otimização dos resultados quantitativos de exames de PET/CT neurológicos em estudos multicêntricos, através da aquisição de PET/CT de simuladores (Jaszczack e Hoffman 3D) em 22 centros envolvidos no projeto Memento. Foram avaliados a resolução espacial (ISR, do inglês *Image Spacial Resolution*), os coeficientes de recuperação (RC, do inglês *Recovery Coefficients*) em esferas quentes e frias, assim como a razão sinal-ruído (SNR, do inglês *Signal-to-Noise Ratio*). Para cada centro, os parâmetros de reconstrução escolhidos para otimizar a quantificação foram aqueles que maximizavam a ISR e RC sem reduzir



consideravelmente a SNR. Além disso, avaliou-se também a razão entre os volumes de interesse (VOI, do inglês *Volume of Interest*). Comparado aos parâmetros de rotina de 22 centros de PET, a média do RC nas duas maiores esferas quentes e frias, assim como a média do ISR, se mantiveram estáveis ou aperfeiçoadas com a reconstrução otimizada. Por outro lado, houve uma pequena degradação da SNR.

O efeito líquido da estratégia de reconstrução otimizada via 3D-OSEM (do inglês, *3D Ordered-Subsets Expectation-Maximization*)<sup>1</sup>, foi investigado em um subconjunto de 18 equipamentos, com a técnica PSF<sup>2</sup> (do inglês, *Point Spread Function*) desabilitada. Nesse caso, a média do RC na menor esfera quente foi significativamente maior que nos métodos de reconstrução rotineiros. Observou-se também uma significativa melhora na razão entre os volumes de interesse no simulador Hoffman [10]. Entretanto esta estratégia não foi validada clinicamente (com dados de aquisições de PET/CT cerebral com [<sup>18</sup>F]FDG de pacientes).

A Associação Européia de Medicina Nuclear (EANM, do inglês *European Association of Nuclear Medicine*) lançou o *EANM Forschungs GmbH (EARL)* em 2010 como uma iniciativa de harmonizar a quantificação em imagens de medicina nuclear. O programa de acreditação proporciona um controle/segurança de qualidade independente realizado por um órgão especializado autorizado. Além disso, possibilita a comparação do desempenho de *scanners*, através da harmonização da reconstrução e interpretação de estudos de PET/CT. Isso reduz a variabilidade nos resultados dos SUV (Valor de Captação Padronizado, do inglês *Standardized Uptake Value*), fornecendo limites inferiores/superiores para os RC (razão entre o SUV medido e o SUV teórico de esferas do simulador NEMA IQ), especificados no Quadro 1, e assegurando a calibração do equipamento com precisão de  $\pm 10\%$ . Com resultados comparáveis, as informações podem ser trocadas, combinadas e analisadas.

A acreditação EARL é baseada em experimentos de controle de qualidade (QC, do inglês *Quality Control*) descritos e publicados nas diretrizes da EANM em 2010 [23] (Padrão 1). No entanto, desde então, houve avanços no campo da medicina nuclear, com novos desenvolvimentos, tecnologias e conhecimentos disponíveis. Durante a Conferência EANM 2018 em Düsseldorf, a EARL anunciou a atualização das especificações de desempenho (Padrão 2). Essa atualização permitiu que as instalações médicas se beneficiem da tecnologia PET/CT mais moderna e está fundamentada em uma publicação recente da EARL intitulada “*Feasibility of state-of-the-art PET/CT systems performance harmonisation*”

<sup>1</sup> OSEM é um algoritmo iterativo que busca estimar a imagem real a partir de dados observados, organizando-os em subconjuntos para uma rápida convergência.

<sup>2</sup> A função PSF descreve a resposta de um sistema de imagem óptico em relação a uma fonte pontual. No caso de um sistema PET, o procedimento de modelar a resolução da imagem reconstruída é denominado de modelamento por *Point Spread Function*, cuja informação é incluída em métodos iterativos de reconstrução das imagens.

por Kaalep *et al.*, publicada na revista EJNMMI em 2018 [19]. O impacto do novo padrão F-18 na quantificação de estudos clínicos também foi abordado em outro estudo intitulado “*Quantitative implications of the updated EARL 2019 PET-CT performance standards*”, de Kaalep *et al.*, publicado na plataforma EJNMMI Physics em 2019 [20].

Quadro 1 – Tolerâncias para os RC.

Esferas do fantoma		Padrão 1		Padrão 2		
Diâmetro	Volume (mL)	Máximo	Média	Máximo	Média	Pico
37	26,52	0,95 - 1,16	0,76 - 0,89	1,05 - 1,29	0,85 - 1,00	0,90 - 1,10
28	11,49	0,91 - 1,13	0,72 - 0,85	1,01 - 1,26	0,82 - 0,97	0,90 - 1,10
22	5,57	0,83 - 1,09	0,63 - 0,78	1,01 - 1,32	0,80 - 0,99	0,90 - 1,10
19	2,57	0,73 - 1,01	0,57 - 0,73	1,00 - 1,38	0,76 - 0,97	0,75 - 0,99
13	1,15	0,59 - 0,85	0,44 - 0,60	0,85 - 1,22	0,63 - 0,86	0,45 - 0,70
10	0,52	0,34 - 0,57	0,27 - 0,43	0,52 - 0,88	0,39 - 0,61	0,27 - 0,41

Fonte: EARL [21]

Baseado em um estudo piloto, publicado em 2021, critérios para a harmonização de estudos cerebrais de PET foram desenvolvidos utilizando um simulador de cérebro Hoffman 3D [7, 21] (apresentados no Quadro 2). Este estudo observou que diferenças consideráveis eram presentes quando comparava-se reconstruções com a PSF presente ou não, indicando critérios distintos para cada caso. Visto que os estudos clínicos de PET/CT cerebral majoritariamente são adquiridos com PSF desabilitada (a reconstrução por PSF é capaz de gerar artefatos de Gibbs), a acreditação da EARL estabeleceu critérios apenas para as reconstruções sem PSF.

Quadro 2 – Critério de harmonização para reconstruções sem o PSF.

	<b>Limite Inferior</b>	<b>Limite Superior</b>
RC GM - Erodido	0,92	0,99
RC GM - Não erodido	0,75	0,81
Razão entre os RC da GM e RC WM (Razão RCs GM/WM) - Erodido	3,14	3,68
Razão RCs GM/WM - Não erodido	1,72	1,95
Razão entre o hemisfério direito e esquerdo (Volumes de interesse da substância cinzenta)	0,95	1,05

Fonte: EARL [21]

Todas as metodologias apresentadas empregam simuladores elaborados e de alto custo, aos quais serviços de medicina nuclear de pequeno porte podem não ter acesso. Para driblar esse problema Namias *et al.*, em 2018, publicaram um estudo inovador que propôs o desenvolvimento, implementação e avaliação de uma metodologia de harmonização baseada em medições simples do fantoma cilíndrico. O objetivo era demonstrar que essa abordagem poderia apresentar resultados comparáveis aos métodos de harmonização mais complexos.

Geralmente, as abordagens de harmonização utilizam SUVs medidos em fantasmas com inserções físicas, sejam cilíndricas ou esféricas. Nesses casos, os valores do  $SUV_{maximo}$  ou  $SUV_{medio}$  são avaliados e comparados com tolerâncias predefinidas por meio do coeficiente de recuperação. No entanto, esse cálculo pode depender do design do *scanner*, das configurações de reconstrução e do pós-filtragem.

A metodologia desenvolvida no estudo se baseou em medições de resolução (funções de propagação de borda) e ruído (espectro de potência de ruído) do fantoma cilíndrico. Esses dados foram usados como entrada para um modelo de formação de imagem, permitindo prever os RCs para as esferas do fantoma NEMA IQ para várias configurações de reconstrução.

O desempenho dessa metodologia foi avaliado e comparado com o método comumente utilizado pela EARL, envolvendo 7 *scanners* em 5 instituições diferentes. A metodologia foi capaz de estimar os CRs com um erro dentro de  $\pm 5,2\%$  para o  $CR_{maximo}$  e  $\pm 3,7\%$  para o  $CR_{medio}$  (limites de concordância = 95%) [22]. Todavia este método não foi avaliado para harmonização da quantificação de estudos neurológicos.

Os estudos apresentados na revisão de literatura mostram estratégias sólidas para a harmonização da quantificação de estudos de PET/CT neurológicos, os quais permitem determinar parâmetros de aquisição e reconstrução específicos para a obtenção

de avaliações qualitativas mais confiáveis em um ambiente multicêntrico. Alguns dos métodos apresentados foram investigados neste trabalho, conforme detalhado nas próximas seções.

## 3 Objetivos

### 3.1 Geral

O objetivo deste estudo é avaliar estratégias de harmonização da quantificação de imagens neurológicas do PET/CT com [ $^{18}\text{F}$ ]FDG, identificando a mais plausível de implementação no Serviço de Medicina Nuclear do HCPA.

### 3.2 Específicos

- Investigar as estratégias de harmonização de quantificação de estudos de PET/CT neurológicos disponíveis na literatura;
- Definir os parâmetros de aquisição e reconstrução mais adequados para harmonização de quantificação de estudos neurológicos no Discovery PET/CT 710 de acordo com cada método avaliado.
- Determinar o método de harmonização mais plausível de implementação.

## 4 Método

O presente estudo trata-se de uma emenda ao projeto HARMONIZAÇÃO DA QUANTIFICAÇÃO DE ESTUDOS NEUROLÓGICOS DE PET/CT COM [18F]FDG (projeto nº 2019-0048 no sistema AGHUse Pesquisa), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (CAAE Nº 56607622530015327).

As estratégias de harmonização avaliadas foram os protocolos propostos pela EANM/EARL, JSNM/J-ADNI, e Namias *et al.* [7, 18, 22]. Essas estratégias estabelecem critérios para a harmonização de equipamentos, exigindo a adaptação dos parâmetros de reconstrução para assegurar a consistência na quantificação.

Os procedimentos sugeridos pela CATI não foram avaliados visto que é o único em que é necessário o simulador Jaszczak e não foram encontrados estudos posteriores avaliando os métodos em questão.

Foram adquiridas imagens no equipamento de PET/CT, modelo Discovery 710, do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As características do equipamento estão dispostas no Quadro 3.

Quadro 3 – Características técnicas sobre o PET/CT do HCPA

<b>Fabricante</b>	General Electric Medical System
<b>Modelo</b>	Discovery 710
<b>Ano de instalação</b>	2014
<b>Material do cristal</b>	Oxiortosilicato de lutécio e ítrio (LYSO)
<b>Tamanho do cristal (mm<sup>3</sup>)</b>	4,2 × 6,3 × 25,0
<b>FOV axial (cm)</b>	15,7
<b>Modos de aquisição</b>	3D e TOF <sup>1</sup>
<b>Algoritmos de reconstrução</b>	FBP, VuePointFX (3D OSEM com TOF), VuePointHD (3D OSEM) e SharpIR (PSF)
<b>Tamanhos de matriz</b>	128 × 128, 192 × 192 e 256 × 256
<b>Número de imagens axiais/bed <sup>2</sup></b>	47

<sup>1</sup> O termo TOF refere-se ao *Time Of Flight*, uma tecnologia que permite a mensuração da diferença do tempo de detecção dos dois fótons de 511 keV. Garante melhor localização espacial do local de aniquilação na linha de resposta.

<sup>2</sup> O termo *bed position* se refere a um único campo de visão da aquisição.

## 4.1 Simuladores

As imagens foram adquiridas com três simuladores distintos: Hoffmann 3D (Figura 1), NEMA IEC Body Phantom (Figura 2) e cilíndrico (Figura 3).

O modelo cerebral Hoffman 3D é um fantoma antropomórfico, representando o cérebro inteiro, contendo um compartimento de 1140 mL a ser preenchido com uma solução radioativa. Para simular uma proporção de substância cinzenta para substância branca de 4:1, o volume preenchível é 4 vezes menor em áreas representando a substância branca do que em áreas representando a substância cinzenta. Isso é alcançado através do posicionamento de camadas plásticas dentro de regiões de substância branca que são finas o suficiente para serem indiscerníveis em imagens de PET (devido a efeitos de volume parcial), resultando em concentrações de atividade aparente mais baixas.

Figura 1 – Simulador antropomórfico Hoffmann 3D.



Fonte: ELSE SOLUTIONS [24]

O simulador NEMA IQ simula o tórax humano em forma e tamanho. Possui 9,7 L, um comprimento interno de 180 mm e a presença de seis esferas preenchíveis com diâmetros internos de 10 mm, 13 mm, 17 mm, 22 mm, 28 mm e 37 mm. Estas esferas estão posicionadas a uma distância de 70 mm da parede interna do fantoma. O corpo do simulador possui uma inserção cilíndrica com um diâmetro externo de 51 mm e comprimento de 180 mm, a qual simula o pulmão.

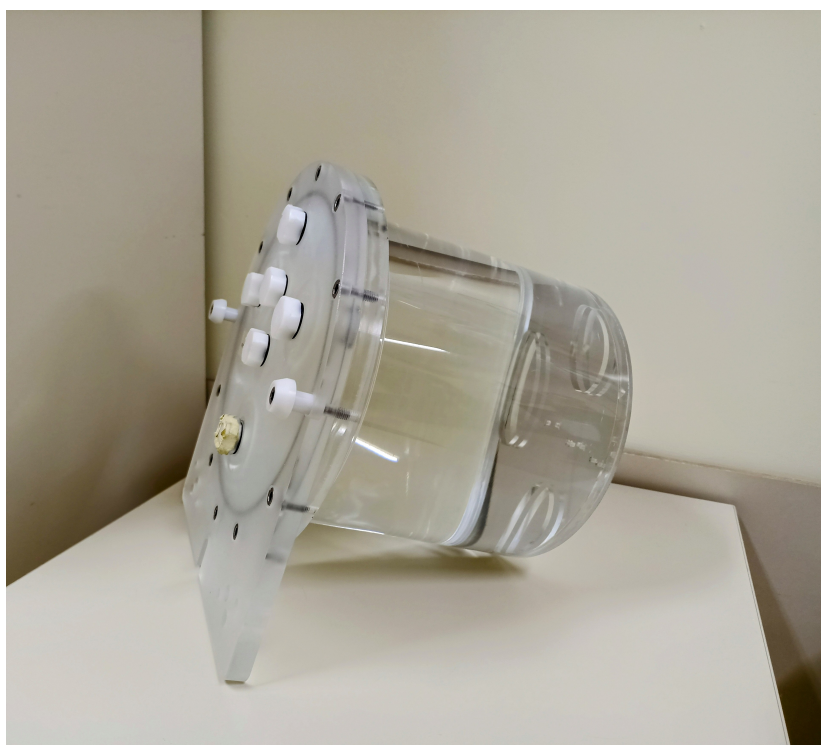
Figura 2 – Simulador antropomórfico NEMA IEC Body Phantom.



Fonte: MRION [25]

O simulador cilíndrico uniforme é disponibilizado pelo fabricante do sistema PET/CT (Figura 3). Ele possui 17 cm de comprimento, 20 cm de diâmetro e volume de 5640 mL.

Figura 3 – Simulador cilíndrico uniforme provido pela fabricante GE.



Fonte: Autor (2023).



## 4.2 Aquisições e Reconstruções

### 4.2.1 EANM/EARL

A EANM orienta que, para a harmonização dos estudos neurológicos, é necessário que o equipamento atenda aos critérios da harmonização oncológica. Portanto, foram realizadas os testes de Verificação da calibração do sistema e de Qualidade de imagem e coeficiente de recuperação.

Para o teste de verificação da calibração do sistema, foi realizada uma aquisição clínica de 2 beds (10 min por bed) com simulador cilíndrico preenchido com aproximadamente  $0,095 \mu\text{Ci/mL}$  de F-18 no momento da aquisição (15h30min com atividade injetada de  $0,47 \mu\text{Ci/mL}$  às 11h13min). O simulador foi posicionado, com auxílio do suporte fornecido pela GE, no centro do FOV do equipamento. Essa aquisição permitiu a avaliação do desempenho em relação a quantificação do SUV do equipamento.

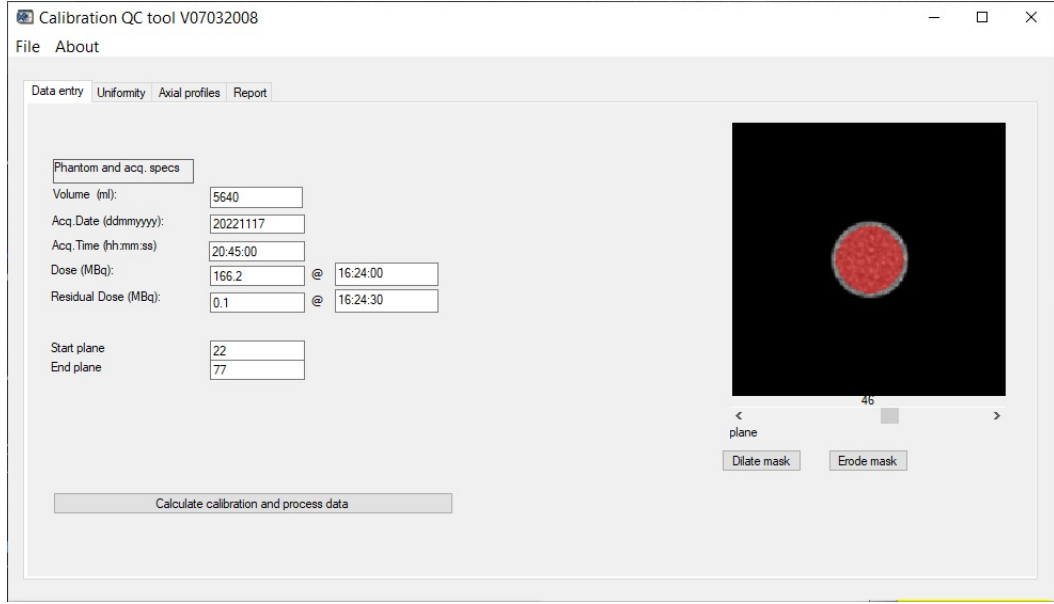
Os dados da aquisição foram reconstruídos automaticamente pela estação de processamento do equipamento de PET/CT, utilizando os algoritmos e parâmetros de reconstrução empregados na prática clínica oncológica (protocolo ONCO) e, retroativamente, neurológica (protocolos NEURO e NEURO ADICIONAL), (Quadro 4). Todas as aquisições foram reconstruídas com o algoritmo OSEM (VPFX-S), utilizando tanto PSF quanto TOF. O DFOV foi 300 mm, com exceção do protocolo ONCO, em que foi utilizado 700 mm. O filtro em z aplicado foi o padrão (*standard*).

Quadro 4 – Parâmetros de reconstrução para o teste de verificação da calibração do sistema.

Nome	Matriz	Tamanho do voxel ( $\text{mm}^3$ )	# it.	# subsets	Filtro axial (mm)
ONCO	192 x 192 x 47	3,64 x 3,64 x YY	3	12	5
NEURO	256 x 256 x 47	1,17 x 1,17 x YY	12	32	3
NEURO ADICIONAL	192 x 192 x 47	1,56 x 1,56 x YY	2	32	3

Para a avaliação das imagens, foi empregado o *software* EANM QC tools, na versão 24082012, concebido pelo Centro Médico VU de Amsterdã (Holanda) como instrumento de pesquisa. Esse programa está disponível mediante solicitação [26]. O *software* é executável em uma máquina virtual IDL (Linguagem Interativa de Dados, desenvolvida pela ITT VIS) e oferece duas ferramentas para a análise dos testes de verificação de calibração do sistema (Calibration QC Tool - Figura 4) e teste de qualidade da imagem e RC (Image Quality QC Tool - Figura 5), conforme proposto pelo guia da EANM [26].

Figura 4 – Interface do Calibration QC Tool.



Fonte: Autor (2023).

A ferramenta Calibration QC Tool retorna três métricas: acurácia volumétrica do SUV (Equação 4.1), variação do SUV ao longo de todo o campo axial (Equação 4.2) e coeficiente de variação (Equação 4.3).

$$\text{Acurácia volumétrica do SUV} = \frac{\sum_{j=1}^N \frac{SUV_{\text{mensurado},j}}{SUV_{\text{teórico}}}}{N} \quad (4.1)$$

onde  $SUV_{\text{mensurado},j}$  é o SUV mensurado em cada corte  $j$  do simulador;  $SUV_{\text{teórico}}$  é o SUV esperado; e  $N$  é o número total de cortes analisados.

$$\text{Variação do SUV (\%)}_{\text{campo axial}} = \text{MAX} \left\{ \begin{array}{l} 100 \frac{\text{MAX}(C_j) - \text{MED}(C_j)}{\text{MED}(C_j)} \\ 100 \frac{\text{MED}(C_j) - \text{MIN}(C_j)}{\text{MED}(C_j)} \end{array} \right\} \quad (4.2)$$

onde  $\text{MAX}(C_j)$ ,  $\text{MIN}(C_j)$  e  $\text{MED}(C_j)$  são os valores máximos, mínimos e médios de contagens, respectivamente, encontrados ao longo de todos os cortes ( $j$ ) do campo axial do simulador.

$$\text{COV (\%)} = 100 \frac{SD}{\text{MED}(C_j)} \quad (4.3)$$

onde  $SD$  é o desvio padrão dos valores de pixels dentro da região de interesse delimitada no corte; e  $\text{MED}(C_j)$  é o valor médio de contagens encontrado no corte  $j$ .

A acurácia do SUV deve ser igual a 1 (um), com desvio máximo de 10% (entre 0,9 e 1,1). Outro fator avaliado é a variação da medida de SUV ao longo de todo o campo de visão do simulador, que não deve ultrapassar 10% [26].

Em relação ao teste de qualidade de imagem e RC, foi realizada uma aquisição de alta estatística de contagem de 1 bed (10 min por bed) do simulador NEMA IQ. O simulador foi preparado para que houvesse 0,22  $\mu\text{Ci}/\text{mL}$  nas esferas e 0,055  $\mu\text{Ci}/\text{mL}$  no compartimento de fundo no instante de aquisição (19h39min com atividade injetada de 0,69  $\mu\text{Ci}/\text{mL}$  às 16h37min e 0,17  $\mu\text{Ci}/\text{mL}$  às 16h37min, respectivamente, para as esferas e o fundo). Após um período de homogeneização do simulador, ele foi posicionado na maca do equipamento com a região das esferas voltada para o gantry do equipamento, de maneira que estivesse centralizado com o FOV do equipamento.

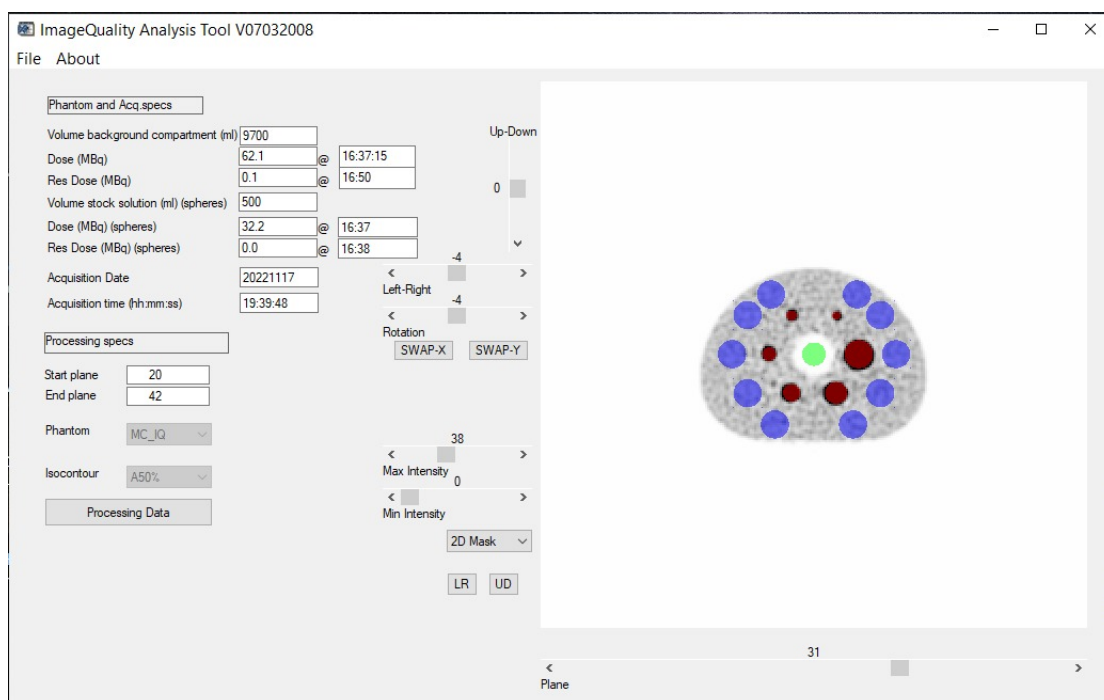
Os dados da aquisição foram reconstruídos automaticamente pela estação de processamento do equipamento de PET/CT, utilizando os algoritmos e parâmetros de reconstrução empregados na prática clínica oncológica (protocolo ONCO) e neurológica (protocolos NEURO e NEURO ADICIONAL), retroativamente (Quadro 4). Adicionalmente, foram empregados outros algoritmos clinicamente relevantes disponíveis na estação do equipamento, conforme indicado no Quadro 5. Todas as aquisições foram reconstruídas com o algoritmo OSEM (VPFX-S), utilizando tanto PSF quanto TOF. O DFOV foi 700 mm e o filtro aplicado em z foi o padrão (*standard*).

Quadro 5 – Parâmetros de reconstrução para o teste de qualidade de imagem e RC.

Nome	Matriz	Tamanho do voxel ( $\text{mm}^3$ )	# it.	# subsets	Filtro axial (mm)
ONCO	192 x 192 x 47	2,34 x 2,34 x YY	3	12	5
NEURO 4mm	256 x 256 x 47	1,17 x 1,17 x YY	12	32	4
NEURO 5mm	256 x 256 x 47	1,17 x 1,17 x YY	12	32	5
NEURO ADICIONAL 4mm	192 x 192 x 47	1,56 x 1,56 x YY	2	32	4
NEURO ADICIONAL 5mm	192 x 192 x 47	1,56 x 1,56 x YY	2	32	5

Em relação a análise, foi utilizada a ferramenta *Image Quality QC Tool* (Figura 5), a qual retorna o coeficiente de recuperação de cada uma das esferas do NEMA IEC Body Phantom. Os valores de RC obtidos devem atender aos especificados no Quadro 1.

Figura 5 – Interface do Image Quality QC Tool.



Fonte: Autor (2023).

Para a harmonização neurológica, foi realizada uma aquisição clínica, utilizando 1 bed (30 min por bed), do simulador Hoffmann 3D preenchido com aproximadamente 36 MBq de F-18 no momento da aquisição (12h02min, com atividade injetada de 67,37 MBq às 10h30min). Assim como o simulador anterior, ele foi mantido em repouso por um período para ocorrer homogeneização.

Os dados da aquisição foram reconstruídos automaticamente pela estação de processamento do equipamento de PET/CT, utilizando os algoritmos e parâmetros de reconstrução empregados na prática clínica (protocolo NEURO) e, retroativamente, utilizando os algoritmos disponíveis e clinicamente relevantes da estação do equipamento (Quadros 6 e 7).

Quadro 6 – Parâmetros de reconstrução para a harmonização neurológica da EANM.

Nome	Algoritmo	Matriz	Tamanho de voxel (mm <sup>3</sup> )	DFOV (mm)
ADNI	OSEM	192 x 192 x 47	1,33 x 1,33 x YY	256
FABRICANTE	OSEM	192 x 192 x 47	1,56 x 1,56 x YY	300
FABRICANTE SEM Z	OSEM	192 x 192 x 47	1,56 x 1,56 x YY	300
IKARI	OSEM	192 x 192 x 47	1,56 x 1,56 x YY	300
NAMIAS 5.8mm	OSEM	192 x 192 x 47	1,56 x 1,56 x YY	300
NAMIAS NEURO 5mm	OSEM	256 x 256 x 47	1,17 x 1,17 x YY	300
NAMIAS NEURO 5.9mm	OSEM	256 x 256 x 47	1,17 x 1,17 x YY	300
NAMIAS NEURO 6mm	OSEM	256 x 256 x 47	1,17 x 1,17 x YY	300
NEURO	OSEM	256 x 256 x 47	1,17 x 1,17 x YY	300
NEURO 4mm	OSEM	256 x 256 x 47	1,17 x 1,17 x YY	300
NEURO 5mm	OSEM	256 x 256 x 47	1,17 x 1,17 x YY	300
NEURO ADICIONAL	OSEM	192 x 192 x 47	1,56 x 1,56 x YY	300
NEURO ADICIONAL 256	OSEM	256 x 256 x 47	1,17 x 1,17 x YY	300
NEURO ADICIONAL 4mm	OSEM	192 x 192 x 47	1,56 x 1,56 x YY	300
NEURO ADICIONAL 5mm	OSEM	192 x 192 x 47	1,56 x 1,56 x YY	300
NEURO ADICIONAL SEM FILTRO	OSEM	192 x 192 x 47	1,56 x 1,56 x YY	300
NEURO ADICIONAL SEM PSF	OSEM	192 x 192 x 47	1,56 x 1,56 x YY	300
NEURO ADICIONAL SEM Z	OSEM	192 x 192 x 47	1,56 x 1,56 x YY	300
NEURO SEM FILTRO	OSEM	256 x 256 x 47	1,17 x 1,17 x YY	300
NEURO SEM PSF	OSEM	256 x 256 x 47	1,17 x 1,17 x YY	300
NEURO SEM Z	OSEM	256 x 256 x 47	1,17 x 1,17 x YY	300
ONCO	OSEM	192 x 192 x 47	2.34 x 2.34 x YY	300
VERWER	OSEM	128 x 128 x 47	2.34 x 2.34 x YY	300
VERWER SEM PSF	OSEM	128 x 128 x 47	2.34 x 2.34 x YY	300

Quadro 7 – Parâmetros de reconstrução para a harmonização neurológica da EANM.

Nome	PSF	TOF	# it.	# sub-sets	Filtro axial (mm)	Filtro z	Nome proprietário
ADNI	Não	Não	4	24	0	Nenhum	VPHD
FABRICANTE	Não	Não	2	24	4	Padrão	VPHD
FABRICANTE SEM Z	Não	Não	2	24	4	Nenhum	VPHD
IKARI	Não	Não	4	16	0	-	-
NAMIAS 5.8mm	Não	Sim	2	32	5.8	Padrão	VPFX
NAMIAS NEURO 5mm	Não	Sim	12	32	5	Padrão	VPFX
NAMIAS NEURO 5.9mm	Não	Sim	12	32	5,9	Padrão	VPFX
NAMIAS NEURO 6mm	Não	Sim	12	32	6	Padrão	VPFX
NEURO	Sim	Sim	12	32	3	Padrão	VPFX-S
NEURO 4mm	Sim	Sim	12	32	4	Padrão	VPFX-S
NEURO 5mm	Sim	Sim	12	32	5	Padrão	VPFX-S
NEURO ADICIONAL	Sim	Sim	2	32	3	Padrão	VPFX-S
NEURO ADICIONAL 256	Sim	Sim	2	32	3	Padrão	VPFX-S
NEURO ADICIONAL 4mm	Sim	Sim	2	32	4	Padrão	VPFX-S
NEURO ADICIONAL 5mm	Sim	Sim	2	32	5	Padrão	VPFX-S
NEURO ADICIONAL SEM FILTRO	Sim	Sim	2	32	0	Nenhum	VPFX-S
NEURO ADICIONAL SEM PSF	Não	Sim	2	32	3	Padrão	VPFX
NEURO ADICIONAL SEM Z	Não	Não	2	32	3	Nenhum	VPFX-S
NEURO SEM FILTRO	Sim	Sim	12	32	0	Nenhum	VPFX-S
NEURO SEM PSF	Não	Sim	12	32	3	Padrão	VPFX
NEURO SEM Z	Sim	Sim	12	32	3	Nenhum	VPFX-S
ONCO	Sim	Sim	3	12	5	Padrão	VPFX-S
VERWER	Sim	Sim	3	18	0	Nenhum	VPFX-S
VERWER SEM PSF	Não	Sim	3	18	0	Nenhum	VPFX

Para obtenção dos resultados da análise, foi requisitado o *software* Hoffman Brain Phantom Analyser (Figura 6) aos autores do estudo Verwer *et al.* [7], o qual retorna as métricas referente aos critérios estabelecidos no Quadro 2.

Figura 6 – Interface do Hoffman Brain Phantom Analyser.



Fonte: Verwer *et al.*, 2021 [7]

Os RC neste contexto são calculados dividindo a concentração de atividade medida pelo PET pela concentração de atividade teórica. Assim, o resultado teórico deve ser igual a 1 para a substância cinzenta e 0,25 para a substância branca, devido às propriedades específicas do Hoffman 3D.

Apesar da EARL definir parâmetros com a aplicação de métodos de erosão para definição das VOIs (para lidar com efeitos de volume parcial), o *software* não realiza as análises utilizando erosão. Logo, nesse estudo foram avaliados apenas os critérios definidos para VOIs não erodidos.

Quanto a razão entre VOIs definidos na GM no hemisfério esquerdo e no hemisfério direito, o *software* fornece esse resultado para várias sub-regiões/estruturas anatômicas do cérebro. Como esse resultado é gerado para cada uma das reconstruções distintas desenvolvidas, foi elaborado um código em Python para realizar os cálculos em todas elas<sup>1</sup>.

O *software* também retorna a Resolução Espacial Efetiva (REE), a qual é estimada a partir de um processo iterativo de suavização da DRO (do inglês, *Digital Reference Object*) a partir de um filtro gaussiano isotrópico cuja FWHM varia de 0,1 a 10 mm.

$$S_k = S_k + 0,1 \quad k = 1 : 100 \quad (4.4)$$

$$DRO_k = DRO \otimes S_k \quad (4.5)$$

onde  $DRO$  é um objeto digital de referência específico para o equipamento em questão,  $S_k$  é o  $k$ -ésimo filtro gaussiano,  $DRO_k$  é o  $k$ -ésimo  $DRO$  suavizado e  $\otimes$  é o operador de convolução. Uma nova imagem é obtida ( $ImagemDif_k$ ) a partir da diferença entre a imagem adquirida do PET e cada  $DRO$  suavizada. A REE é definida como o  $S_k$  que obter diferença global média absoluta mínima do  $ImagemDif_k$ .

$$ImagemDif_k = PET_{imagem} - DRO_k \quad (4.6)$$

O  $DRO$  é um modelo definido a partir de um simulador Hoffman 3D. Ele representa as regiões de substância cinzenta, substância branca e os compartimentos ventriculares. Devido às diferenças em tamanho de matriz e posicionamento do simulador, o modelo é corrigido para cada série de imagens analisada. A concentração de atividade do  $DRO$  específico para o equipamento é atribuída a partir do início de aquisição e dos volumes de interesse (VOIs) definidos na substância cinzenta e branca.

<sup>1</sup> O código está disponível para download no Github: [https://github.com/ledsouza/EANM\\_Analysis](https://github.com/ledsouza/EANM_Analysis)

A partir de estudos de harmonização desenvolvidos em diversos centros, concluiu-se que a melhor REE para a harmonização de equipamentos PET são aqueles cuja REE atingir 8 mm [27, 16].

## 4.2.2 JSNM/J-ADNI

Com o objetivo de avaliar a uniformidade e o ruído das imagens, foi realizada uma aquisição com alta estatística de contagem de 1 bed (30 min por bed) do simulador cilíndrico preenchido com aproximadamente  $0,19 \mu\text{Ci}/\text{mL}$  de F-18 na hora da aquisição (20h09min, com atividade injetada de  $0,79 \mu\text{Ci}/\text{mL}$  às 16h24min). Assim como no procedimento da EANM, o simulador foi centralizado com o FOV do equipamento.

Para o processamento das imagens e análise desses dois parâmetros (ruído e uniformidade) foi desenvolvido um código em Python<sup>2</sup>. O código preliminarmente estabelece a referência ao diretório que detém os arquivos DICOM, efetuando a importação das bibliotecas essenciais.

Na sequência, é definida uma função que aceita como entrada o caminho do diretório e gera uma matriz compreendendo os dados de pixel para cada imagem na referida localização, juntamente com uma relação de nomes de arquivos. Essa função utiliza um método para coletar um inventário de todos os arquivos DICOM no diretório e interpretar os dados de pixel de cada imagem.

Em seguida, é concebida uma função que implementa uma máscara circular sobre uma seção da imagem de entrada, com o centro em uma coordenada (x, y) predefinida e um raio especificado, delimitando somente os pixels internos à máscara.

Os dados de cabeçalho DICOM são então recuperados do primeiro arquivo no diretório, com informações pertinentes extraídas, como nome do paciente, data do estudo, dimensões da imagem, espaçamento entre pixels, espessura do corte, descrição da série e quantidade de cortes.

Posteriormente, o código computa o raio de uma região de interesse (ROI, do inglês *Region of Interest*) circular com área de  $500 \text{ mm}^2$ , convertendo-o para uma quantidade de pixels com base no espaçamento dos pixels. O centro da imagem é definido, e os raios e ângulos das ROIs centradas nesse ponto são estabelecidos utilizando coordenadas polares.

É calculado o número de cortes a serem saltados para garantir uma separação de 40 mm entre o corte central e os cortes adjacentes. Então, os cortes central e os cortes 40 mm acima e abaixo são estabelecidos.

Para cada corte, uma máscara circular é aplicada, e a média dos valores de pixel

---

<sup>2</sup> O código está disponível para download no GitHub: [https://github.com/ledsouza/Analise\\_de\\_Uniformidade\\_e\\_Ruido](https://github.com/ledsouza/Analise_de_Uniformidade_e_Ruido)



dentro da máscara é calculada e armazenada em uma lista. As médias resultantes são empregadas para calcular a média global dos valores de pixel, que é armazenada como  $uROI_{TOT}$ . Esses dados são utilizados para avaliar a uniformidade por meio do  $SD_{uROI_{mean}}$ , determinado pela seguinte fórmula:

$$SD_{uROI_{mean}} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n \left( \frac{uROI_{mean}}{uROI_{TOT} - 1} \right)^2} \quad (4.7)$$

onde  $uROI_{mean}$  é a atividade média dos ROI,  $n = 51$ , e  $uROI_{TOT}$  é a média de todos  $uROI_{mean}$ .

Da mesma forma que o ROI circular com área de  $500 \text{ mm}^2$ , um ROI circular com  $130 \text{ mm}$  de diâmetro é definido em função dos pixels. Esse ROI é utilizado para calcular o Coeficiente de Variação (CV) para os pixels internos à ROI, seguindo a relação abaixo:

$$CV = \frac{SD_{nROI}}{nROI_{mean}} \times 100\% \quad (4.8)$$

onde  $SD_{nROI}$  é o desvio padrão dos valores dos voxels dentro da ROI, e  $nROI_{mean}$  é a atividade média da ROI.

Uma segunda aquisição foi realizada com alta estatística de contagem de 1 bed (30 min por bed) do simulador Hoffmann 3D preenchido com aproximadamente  $0,47 \mu\text{Ci/mL}$  de F-18 no instante da aquisição (17h24min com atividade injetada de  $0,86 \mu\text{Ci/mL}$  às 15h52min). Para simular a radiação espalhada pelo restante do corpo, o simulador cilíndrico, preenchido com aproximadamente  $0,38 \mu\text{Ci/mL}$  de F-18 na hora da aquisição (21h55min com atividade injetada de  $0,49 \mu\text{Ci/mL}$  às 21h20min), foi posicionado a  $30 \text{ cm}$  de distância do Hoffman.

Os dados das aquisições foram reconstruídos automaticamente pela estação de processamento do equipamento de PET/CT, utilizando os algoritmos e parâmetros de reconstrução empregados na prática clínica (protocolo NEURO) e, retroativamente, utilizando os algoritmos disponíveis e clinicamente relevantes da estação do equipamento (Quadros 8 e 9).

Quadro 8 – Parâmetros de reconstrução para a harmonização neurológica da J-ADNI.

Nome	Algoritmo	Matriz	Tamanho de voxel (mm <sup>3</sup> )	DFOV (mm)
ADNI	OSEM	192 x 192 x 47	1.33 x 1.33 x YY	256
FABRICANTE	OSEM	192 x 192 x 47	1.56 x 1.56 x YY	300
FABRICANTE SEM Z	OSEM	192 x 192 x 47	1.56 x 1.56 x YY	300
IKARI	OSEM	192 x 192 x 47	1.56 x 1.56 x YY	300
NEURO	OSEM	256 x 256 x 47	1.17 x 1.17 x YY	300
NEURO ADICIONAL	OSEM	192 x 192 x 47	1.56 x 1.56 x YY	300
NEURO ADICIONAL 256	OSEM	256 x 256 x 47	1.17 x 1.17 x YY	300
NEURO ADICIONAL SEM FILTRO	OSEM	192 x 192 x 47	1.56 x 1.56 x YY	300
NEURO ADICIONAL SEM PSF	OSEM	192 x 192 x 47	1.56 x 1.56 x YY	300
NEURO ADICIONAL SEM Z	OSEM	192 x 192 x 47	1,56 x 1,56 x YY	300
NEURO SEM FILTRO	OSEM	256 x 256 x 47	1.17 x 1.17 x YY	300
NEURO SEM PSF	OSEM	256 x 256 x 47	1.17 x 1.17 x YY	300
ONCO	OSEM	192 x 192 x 47	2.34 x 2.34 x YY	300
VERWER	OSEM	128 x 128 x 47	2.34 x 2.34 x YY	300
VERWER SEM PSF	OSEM	128 x 128 x 47	2.34 x 2.34 x YY	300

Quadro 9 – Parâmetros de reconstrução para a harmonização neurológica da J-ADNI.

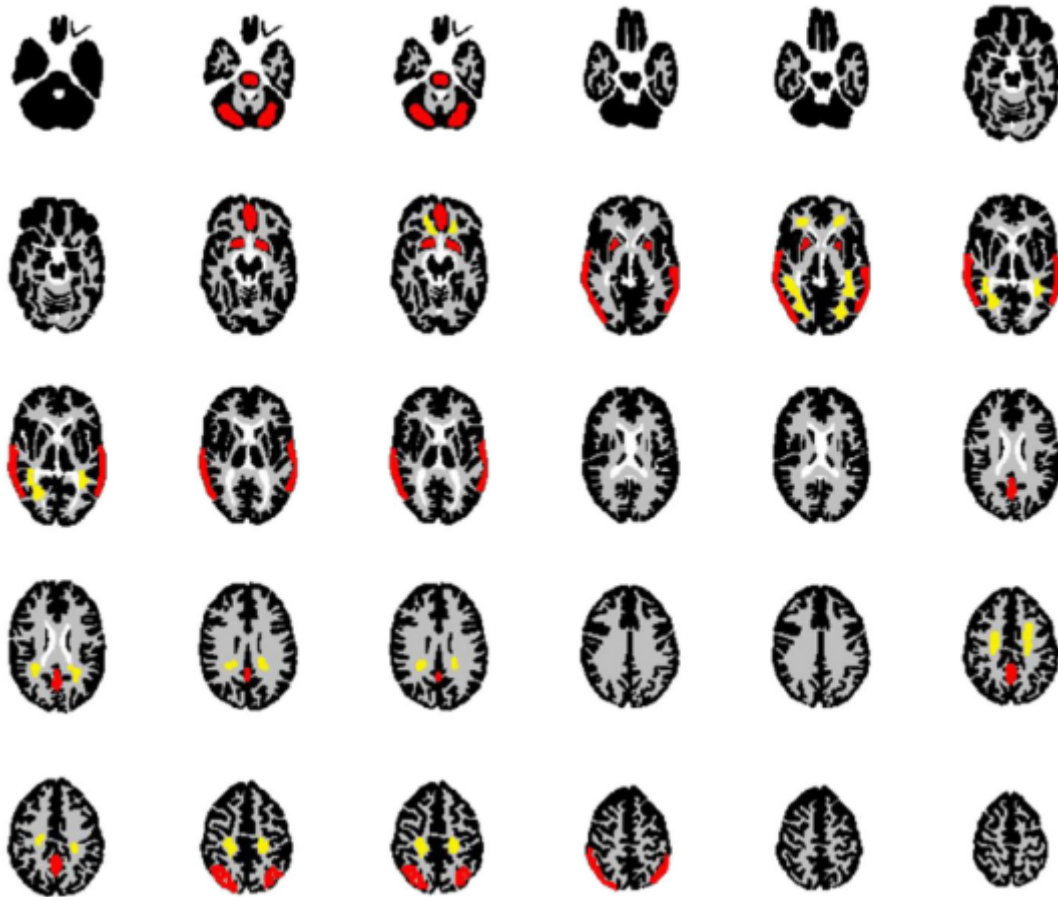
Nome	PSF	TOF	# it.	# sub-sets	Filtro axial (mm)	Filtro z	Nome proprietário
ADNI	Não	Não	4	24	0	Nenhum	VPHD
FABRICANTE	Não	Não	2	24	4	Padrão	VPHD
FABRICANTE SEM Z	Não	Não	2	24	4	Nenhum	VPHD
IKARI	Não	Não	4	16	0	Nenhum	-
NEURO	Sim	Sim	12	32	3	Nenhum	VPFX-S
NEURO ADICIONAL	Sim	Sim	2	32	3	Nenhum	VPFX-S
NEURO ADICIONAL 256	Sim	Sim	2	32	3	Padrão	VPFX-S
NEURO ADICIONAL SEM FILTRO	Sim	Sim	2	32	0	Nenhum	VPFX-S
NEURO ADICIONAL SEM PSF	Não	Sim	2	32	3	Padrão	VPFX
NEURO ADICIONAL SEM Z	Não	Não	2	32	3	Nenhum	VPFX-S
NEURO SEM FILTRO	Sim	Sim	12	32	0	Nenhum	VPFX-S
NEURO SEM PSF	Não	Sim	12	32	3	Padrão	VPFX
NEURO SEM Z	Sim	Sim	12	32	3	Nenhum	VPFX-S
ONCO	Sim	Sim	3	12	5	Padrão	VPFX-S
VERWER	Sim	Sim	3	18	0	Nenhum	VPFX-S
VERWER SEM PSF	Não	Sim	3	18	0	Nenhum	VPFX

Para a determinação do contraste GM/WM de acordo com o protocolo da J-ADNI, as máscaras aplicadas para delimitação das ROIs foi solicitada à JSNM, porém o acesso à esta é exclusivo para os membros da sociedade e/ou residentes no Japão. Portanto,

foi optado pelo desenvolvimento de um código em Python com o propósito de criar tais máscaras<sup>3</sup>.

Para o desenvolvimento das máscaras, foi utilizado os *templates* presentes na Figura 7. Cada um dos *slices* foram recortados e processados para criar máscaras tanto da substância cinzenta quanto branca.

Figura 7 – Templates de ROI (vermelho para substância cinzenta e amarelo para substância branca) definidos no DRO.



Fonte: Ikari *et al.*, 2016 [28]

Para garantir as dimensões corretas das máscaras, aplicou-se um algoritmo de registro de imagens, o qual utilizou o DRO do Hoffman 3D como referência, fornecido pela fabricante Data Spectrum Corporation [28]. Após isso, identificou-se o intervalo de valores referente a região tanto da substância cinzenta quanto substância branca. Quaisquer valores fora desse intervalo foram zerados, sendo garantida a região de interesse a partir de métodos de erosão e dilatação.

Devido às limitações técnicas na utilização do *software* PMOD (*PMOD Technologies LLC*, Suíça) para aplicação das máscaras desenvolvidas no corregristo das mesmas com

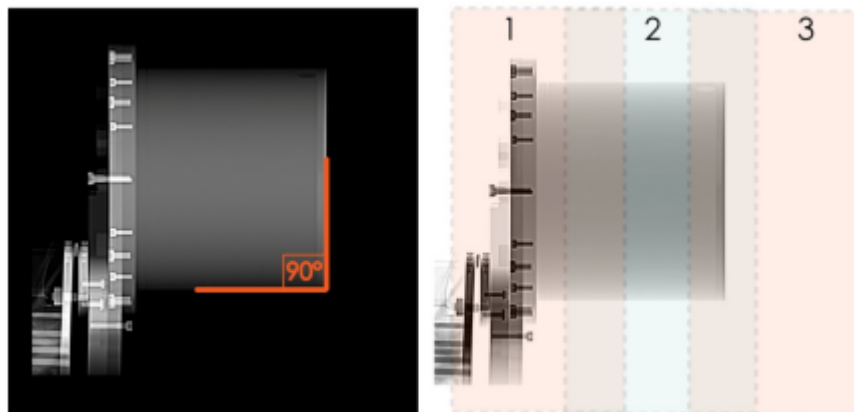
<sup>3</sup> O código está disponível para download no Github: [https://github.com/ledsouza/Hoffman\\_Templates](https://github.com/ledsouza/Hoffman_Templates)

as imagens adquiridas, não foi possível concluir a análise do contraste de acordo com os procedimentos da J-ADNI [17]. Logo, a análise da resolução espacial segundo este método não foi realizada e a análise da harmonização da quantificação segundo a J-ADNI foi abandonada.

### 4.2.3 Namias *et al.*

Para essa metodologia, foi realizado apenas uma aquisição: protocolo com alta estatística de contagem de 2 beds (20 min por bed) do simulador cilíndrico preenchido com  $0,35 \mu\text{Ci/mL}$  no instante de aquisição (18h31min com atividade injetada de  $0,79 \mu\text{Ci/mL}$  às 16h24min). A região superior do simulador, oposta ao suporte, foi posicionada no centro de sobreposição dos beds. Essa região seria correspondente à altura em que estariam as esferas no NEMA IQ (Figura 8).

Figura 8 – Posicionamento do simulador cilíndrico, como indicado pelo manual do *PET Harmonization Toolbox*.



Fonte: Namias *et al.*, 2018 [22]

Os dados da aquisição foram reconstruídos automaticamente pela estação de processamento do equipamento de PET/CT, utilizando os algoritmos e parâmetros de reconstrução empregados na prática clínica neurológica (protocolos NEURO e NEURO ADICIONAL), com exceção de que nenhum filtro (axial e em z) foi aplicado e o PSF foi desabilitado.

Para análise dos resultados, foi utilizado o *software* PET Harmonization Toolbox, o qual está disponível para *download* no GitHub ([https://github.com/mnamias/PET\\_Harmonization\\_Toolbox](https://github.com/mnamias/PET_Harmonization_Toolbox)). Esta ferramenta determina o (pós)filtro otimizado que deve ser empregado nas reconstruções de maneira a atingir os critérios do Padrão 1 da EARL (Quadro 1). O programa retorna, também, os RC, assim como calcula o coeficiente de variação da região de fundo do simulador NEMA ( $\text{COV}_{NEMA}$ ). O COV do cilindro ( $\text{COV}_{cil}$ )

é estimado como o desvio padrão médio de todas as VOIs e dividido pelo valor médio da VOI. O  $COV_{NEMA}$  é obtido então a partir da seguinte relação:

$$COV_{NEMA} = COV_{cil} \sqrt{\frac{T_{cil} \cdot f_{d,cil} \cdot A_{conc,cil} \exp(-\mu \cdot D_{cil})}{T_{NEMA} \cdot f_{d,NEMA} \cdot A_{conc,NEMA} \cdot \exp(-\mu \cdot D_{NEMA})}} \quad (4.9)$$

onde  $T$  é a duração da aquisição para cada *bed positions*,  $A_{conc}$  é a concentração de atividade no fundo do simulador,  $\mu$  é o coeficiente de atenuação linear de amplo feixe para fótons de 511 keV em água ( $0,093 \text{ cm}^{-1}$ ) e  $D$  é o diâmetro efetivo do simulador em centímetros.

Uma vez que geralmente duas ou três *bed positions* com duração  $T$  são adquiridas para os simuladores cilíndricos, é proposto um fator médio de correção de decaimento de *frames* ( $f_d$ ) para estimar a razão entre o número real de coincidências verdadeiras detectadas durante toda a duração da aquisição e o número de coincidências verdadeiras que seriam detectadas sem decaimento radioativo no mesmo período de tempo:

$$f_d = \frac{1}{D} \sum_N^{i=1} \exp \left[ (1-i) \cdot \frac{\ln 2 \cdot T}{\tau_{1/2}} \right] \cdot \left( \frac{\tau_{1/2}}{\ln 2 \cdot T} \right) \cdot \left[ 1 - \exp \left( -\frac{\ln 2 \cdot T}{\tau_{1/2}} \right) \right] \quad (4.10)$$

onde  $N$  é o número de *bed position*,  $T$  é o tempo de aquisição por *bed positions* e  $\tau_{1/2}$  é a meia-vida do radiofármaco.  $f_d$  é apenas a média dos fatores de decaimento corrigidos pelo tempo para cada *bed position*.

Para avaliar qual dos protocolos de reconstrução obteve melhor desempenho, foi calculado o RMSE (do inglês, *Root Mean Square Error*) dos valores de coeficiente de recuperação obtidos em comparação com os valores esperados pela EARL [29].

O RMSE é uma medida estatística utilizada para mensurar a diferença entre os valores esperados e os valores obtidos. Ele é calculado a partir da equação abaixo:

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_{obs,i} - X_{previsto,i})^2}{n}} \quad (4.11)$$

onde  $X_{obs,i}$  é o valor observado,  $X_{previsto,i}$  é o valor previsto para uma condição  $i$  e  $n$  é o número total de circunstâncias.

# 5 Resultados e Discussão

## 5.1 EANM/EARL

Os valores de acurácia volumétrica do SUV e de variação do SUV ao longo do campo de visão axial obtido pelo equipamento de PET/CT do HCPA encontram-se no Quadro 10. Esses valores foram plotados em função de cada corte transversal do simulador e apresentados nas Figuras 12, 13 e 14 do Apêndice A.

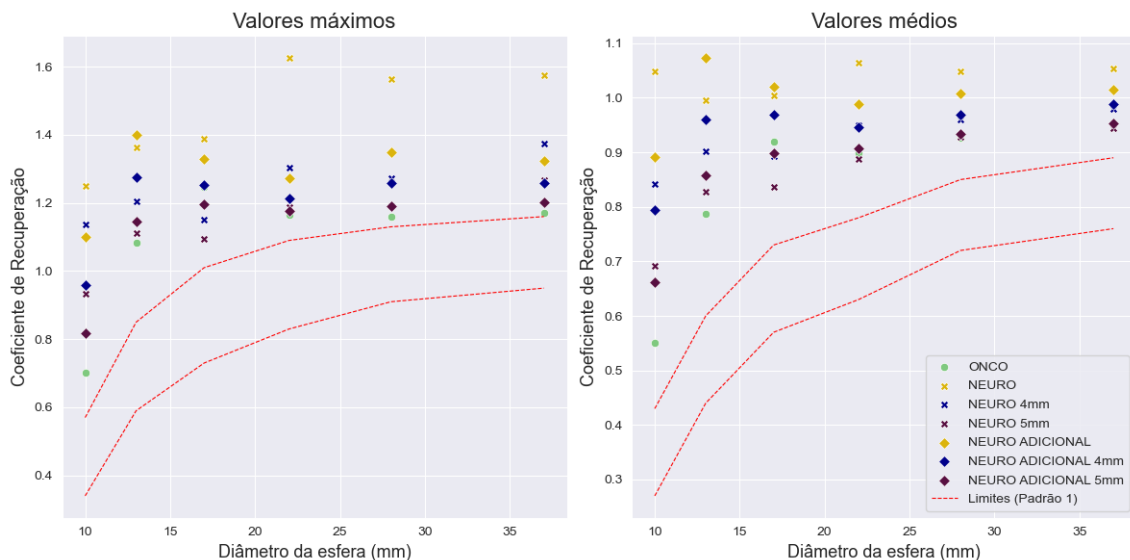
Quadro 10 – Resultados do teste de verificação da calibração do sistema.

Protocolo	Acurácia volumétrica do SUV	Varição do SUV (%)
ONCO	0,9317	-6,8251
NEURO	0,9239	-7,6053
NEURO ADICIONAL	0,9247	-7,5222

Os resultados obtidos demonstraram que o sistema apresenta a sua calibração de SUV aceitável. Ou seja, a acurácia volumétrica do SUV encontra-se entre 0,9 e 1,1. Além disso, não foram observadas variações maiores do que 10% ao longo do campo de visão axial do simulador.

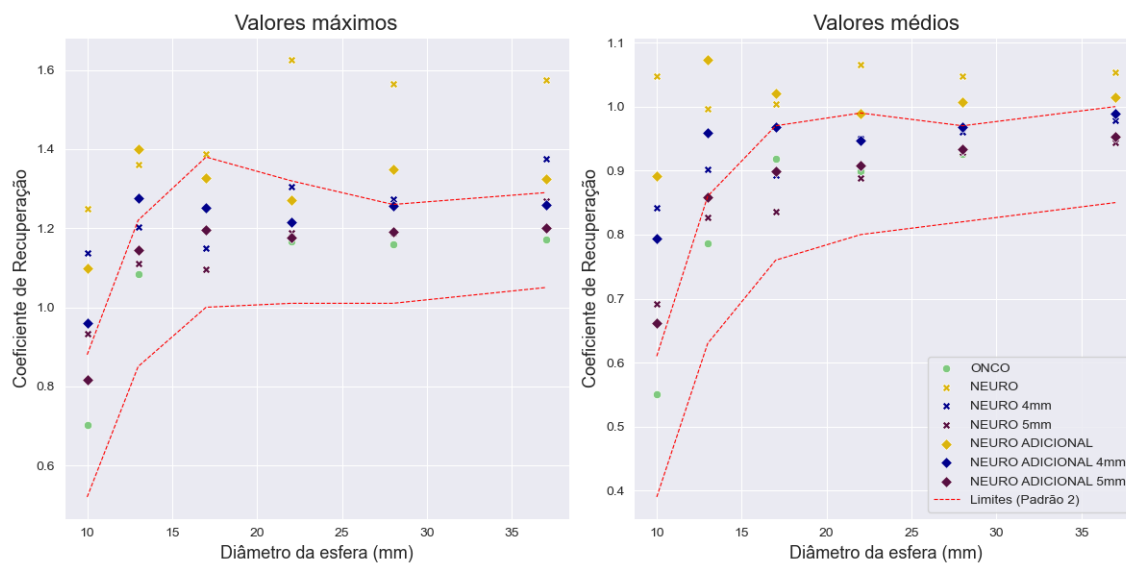
Os valores de RC obtidos para cada reconstrução estão apresentados nas Figuras 9 e 10. Os valores individuais de cada reconstrução podem ser consultados no Apêndice B.

Figura 9 – Comparação dos RC com o Padrão 1 da EARL.



Fonte: Autor (2023).

Figura 10 – Comparação dos RC com o Padrão 2 da EARL.



Fonte: Autor (2023).

É observado que existe uma correlação negativa entre o tamanho do filtro e os RC, de modo que quanto maior for o filtro, menor será o coeficiente de recuperação. Os protocolos que atendem aos critérios do Padrão 2 são ONCO, NEURO 5mm e NEURO ADICIONAL 5mm, tanto para os valores máximos quanto para os valores médios. Os demais casos apresentaram valores mais elevados, não alcançando os critérios estabelecidos nem pelo Padrão 1 nem pelo Padrão 2, conforme recomendado pela EARL. É importante notar que os protocolos NEURO 5mm e NEURO ADICIONAL 5mm exibem valores elevados para a esfera de 10 mm, o que é esperado, uma vez que o PSF está ativado nesses casos. O PSF gera artefatos de Gibbs, que, por sua vez, resultam em uma superestimação da atividade em estruturas pequenas.

Assim, conclui-se que os protocolos ONCO, NEURO 5mm e NEURO ADICIONAL 5mm atendem aos critérios de harmonização oncológica (Padrão 2, mais atualizado) da EARL. Logo, pode-se seguir para a harmonização neurológica.

Em relação a **harmonização neurológica**, os resultados obtidos com o *software* Hoffman Brain Phantom Analyser estão apresentados no Quadro 11. Os protocolos que atingiram os critérios estabelecidos no Quadro 2 foram (grifados em azul): IKARI, NEURO ADICIONAL SEM Z, NEURO SEM PSF e VERWER SEM PSF. Apesar das reconstruções NEURO 5mm, NEURO ADICIONAL, NEURO ADICIONAL 256 e NEURO SEM Z estarem dentro dos limites, as especificações não são atendidas pois o PSF está habilitado nessas reconstruções. Assim como nos resultados anteriores, a aplicação de filtros maiores gera a redução do coeficiente de recuperação. Isso indica que também exista uma correlação negativa entre o tamanho do filtro e os RC do simulador Hoffman.

Quadro 11 – Resultados obtidos na análise do Hoffman - *software* Hoffman Brain Phantom Analyser.

Nome	RC GM	RC WM	Razão RCs GM/WM
ADNI	0,8157	0,4367	1,8680
FABRICANTE	0,7589	0,4809	1,5782
FABRICANTE SEM Z	0,7694	0,4756	1,6176
IKARI	0,8054	0,4477	1,7989
NAMIAS 5.8mm	0,7424	0,4897	1,5160
NAMIAS NEURO 5mm	0,7583	0,4769	1,5901
NAMIAS NEURO 5.9mm	0,7455	0,4861	1,5337
NAMIAS NEURO 6mm	0,7441	0,4870	1,5278
NEURO	0,8300	0,4162	1,9944
NEURO 4mm	0,8153	0,4330	1,8828
NEURO 5mm	0,7962	0,4478	1,7779
NEURO ADICIONAL	0,7945	0,4519	1,7581
NEURO ADICIONAL 256	0,7944	0,4518	1,7581
NEURO ADICIONAL 4mm	0,7864	0,4623	1,7009
NEURO ADICIONAL 5mm	0,8520	0,5582	1,5263
NEURO ADICIONAL SEM FILTRO	0,8277	0,4304	1,9228
NEURO ADICIONAL SEM PSF	0,7734	0,4626	1,6721
NEURO ADICIONAL SEM Z	0,8085	0,4440	1,8206
NEURO SEM FILTRO	0,8823	0,3767	2,3422
NEURO SEM PSF	0,7811	0,4540	1,7205
NEURO SEM Z	0,7811	0,4540	1,7204
ONCO	0,7514	0,4851	1,5491
VERWER	0,8188	0,4376	1,8711
VERWER SEM PSF	0,8003	0,4441	1,8019
<b>Limites</b>	<b>0,75 - 0,81</b>	<b>-</b>	<b>1,72 - 1,95</b>

Após, foi realizada a avaliação das razões entre VOIs de sub-regiões/estruturas da GM no hemisfério direito e no esquerdo. Nenhum dos protocolos de reconstrução obteve todas as razões dentro do limite especificado no Quadro 2. Desse modo, foi procedida a análise, dentre os protocolos de reconstrução aceitáveis (aqueles que atenderam aos critérios estabelecidos pela EARL para RC GM e Razão RCs GM/WM, grifados em azul no Quadro 11), do número de razões fora dos critérios de harmonização. O resultado dessa análise está apresentado no Quadro 12. As informações detalhadas sobre os resultados obtidos para cada sub-região, para cada um dos protocolos de reconstrução aceitáveis, estão disponíveis no Apêndice C.



Quadro 12 – Número de razões entre o hemisfério direito e esquerdo que estão fora dos critérios.

Nome	Contagem
IKARI	9
NEURO ADICIONAL SEM Z	13
NEURO SEM PSF	11
VERWER SEM PSF	12

Foi considerado o melhor protocolo aquele cujo número de razões entre o hemisfério direito e esquerdo que estão fora dos critérios seja o menor em comparação com os outros protocolos. Dado esse critério, a **reconstrução mais adequada para harmonização neurológica**, segundo os procedimentos da EANM/EARL, seria o **IKARI**. Tal reconstrução foi a identificada por Ikari *et al.* (2016) como otimizada para equipamentos de PET/CT GE Discovery 710 atenderem aos critérios de qualidade de imagem definidos pela J-ADNI/JSNM, no trabalho "*Phantom criteria for qualification of brain FDG and amyloid PET across different cameras*" [28].

## 5.2 JSNM/J-ADNI

O Quadro 13 apresenta os dados obtidos para a uniformidade e o nível de ruído no simulador cilíndrico. Apresentaram resultados satisfatórios apenas para as reconstruções FABRICANTE, NEURO ADICIONAL, NEURO ADICIONAL 256 e NEURO ADICIONAL SEM Z e VERWER.

Quadro 13 – Uniformidade e coeficiente de variação obtidos no simulador cilíndrico.

Nome	$SD_{uROI_{mean}}$	CV (%)
ADNI	0,0688	11,5419
FABRICANTE	0,0185	2,5924
FABRICANTE SEM Z	0,0317	3,4427
IKARI	0,0520	8,1953
NEURO	0,0508	7,6814
NEURO ADICIONAL	0,0143	2,9624
NEURO ADICIONAL 256	0,0139	2,9732
NEURO ADICIONAL SEM FILTRO	0,0290	4,4664
NEURO ADICIONAL SEM PSF	0,0360	3,9948
NEURO ADICIONAL SEM Z	0,0244	3,6088
NEURO SEM FILTRO	0,1021	16,5561
NEURO SEM PSF	0,0565	7,6272
NEURO SEM Z	0,0644	10,4060
VERWER	0,0205	3,6815
VERWER SEM PSF	0,0372	7,1968
<b>Limites</b>	$\leq 0,0249$	$\leq 15$

Visto que houveram dificuldades técnicas no uso do *software* PMOD, os resultados referentes a análise do Hoffman não foram possíveis de serem obtidas. Assim, a análise da harmonização da quantificação segundo a J-ADNI foi abandonada.

### 5.3 Namias *et al.*

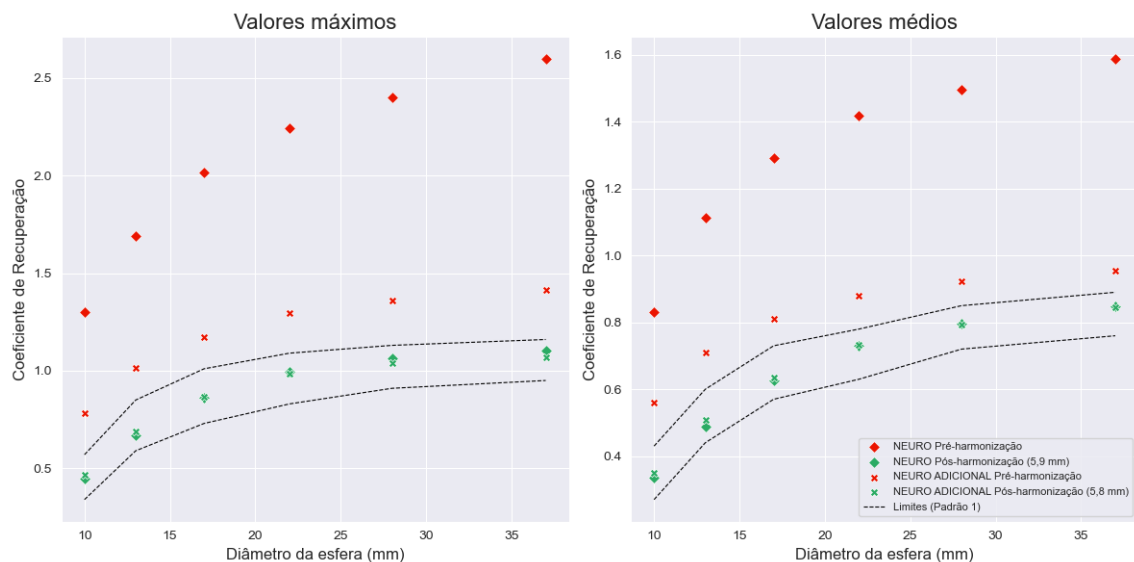
A ferramenta *PET Harmonization Toolbox* retorna como resultados os valores de RC, filtro axial adequado para atendimento ao padrão 1 da EARL e o valor do  $COV_{NEMA}$ .

O Quadro 14 apresenta os valores obtidos, para cada uma das reconstruções, dos  $COV_{NEMA}$  da simulação inicial e após a aplicação do filtro (Pré e Pós-Harmonização, respectivamente), assim como os filtros indicados. Os valores de RC obtidos encontram-se na figura 11.

Quadro 14 – Valores dos coeficientes de variação e filtros indicados.

Nome	$COV_{NEMA}$ (%)		Filtro axial indicado (mm)
	Pré-harmonização	Pós-harmonização	
NEURO	140,2300	12,5715	5,9242
NEURO ADICIONAL	39,8508	8,8246	5,7844

Figura 11 – RCs Pré e Pós-Harmonização



Fonte: Autor (2023).

É possível observar que, previamente à harmonização, os valores de RC encontram-se acima das especificações (Padrão 1 da EARL) e as imagens apresentam alto nível de ruído

( $COV_{NEMA}$  elevados). Após a aplicação dos filtros indicados pela ferramenta (séries Pós-harmonização da figura 11), os RCs gerados para ambas as reconstruções se enquadram na faixa de valores. Para definir qual delas seria a mais adequada para a harmonização, procedeu-se o cálculo do RMSE dos valores de RC gerados por cada uma das reconstruções em relação aos valores esperados pela EARL. O quadro 15 exibe os resultados do RMSE, para os valores máximos e médios.

Quadro 15 – Resultado do RMSE para cada protocolo de reconstrução.

Nome	RMSE - Valores Máximos	RMSE - Valores Médios
NEURO	0,4283	0,3314
NEURO ADICIONAL	0,4069	0,3377

Quanto maior o RMSE, maior a discrepância entre os valores observados e esperados. Assim, a reconstrução que obtivesse o menor valor de RMSE seria considerada como mais adequada à harmonização da quantificação. Entretanto, enquanto para os valores máximos, a recon. mais apropriada seria a NEURO ADICIONAL, para os valores médios, seria a NEURO. Dado que, na prática clínica, é dada preferência aos valores máximos, a determinação do protocolo mais eficaz baseou-se nos valores máximos de RC. Portanto, de acordo com os critérios estabelecidos por Namias *et al.*, o **protocolo de reconstrução mais adequado para harmonização** da quantificação é o **NEURO ADICIONAL**, com filtro axial de **5,8 mm**.

## 5.4 Comparação dos Métodos




O quadro 16 apresenta os simuladores necessários para realizar as diferentes estratégias de harmonização. Conforme evidenciado, a estratégia mais viável economicamente é o método do Namias *et al.* (2018), uma vez que o simulador cilíndrico uniforme é fornecido pelo fabricante no momento da aquisição do equipamento PET/CT. Já os simuladores Jaszczack e Hoffman 3D têm um custo elevado, sendo difícil para serviços de PET/CT de menor porte arcar com tais despesas. O último (Hoffman 3D), inclusive, é fabricado apenas por uma única empresa estrangeira. O HCPA, por exemplo, não possui este *phantom*. Dado que este TCR está inserido em um projeto multicêntrico de doutorado (HARMONIZAÇÃO DA QUANTIFICAÇÃO DE ESTUDOS NEUROLÓGICOS DE PET/CT COM [18F]FDG), foi possível utilizar o Hoffman 3D uma vez que uma das instituições envolvidas possuía o simulador.

Quadro 16 – Simuladores necessários para a realização de cada estratégia

Estratégia	Simuladores
JSNM/J-ADNI	Cilíndrico Uniforme e Hoffman 3D
EANM/EARL	Cilíndrico Uniforme, NEMA IEC Body Phantom e Hoffman 3D
CATI	Jaszczack e Hoffman 3D
Namias <i>et al.</i>	Cilíndrico Uniforme

O quadro 17 apresenta, para fins ilustrativos, imagens do simulador Hoffman reconstruído com os parâmetros identificados como o mais apropriado à harmonização da quantificação de estudos neurológicos de PET/CT com [ $^{18}\text{F}$ ]FDG, de acordo com cada método avaliado (EANM/EARL e Namias *et al.*), e o protocolo clínico (NEURO).

Quadro 17 – Imagens adquiridas do Hoffman 3D, REE e suas respectivas reconstruções.

Prática clínica	EANM/EARL	Namias <i>et. al.</i>
		
NEURO VPFX-S com 12 iterações, 32 subconjuntos e filtro axial de 3 mm	IKARI VPHD com 8 iterações, 16 subconjuntos, sem filtro axial	NEURO ADICIONAL 5,8 mm VPFX-S com 2 iterações 32 subconjuntos e filtro axial de 5,8 mm

Pode-se observar que, quanto maior o filtro axial aplicado, mais suavizada é a imagem final obtida. Além disso, verifica-se uma piora nos valores de contraste entre a GM e WM (Razão RCs GM/WM, retratada no Quadro 18), o que, na prática clínica, significaria uma piora na diferenciação de cada uma dessas substâncias. Todavia, estudos [27, 16] demonstraram que, para fins de harmonização da quantificação de estudos de PET/CT neurológicos, a REE final deve se aproximar de 8 mm. Logo, apesar da deterioração do contraste, o método de harmonização que mais se aproxima deste valor é do Namias *et al.*

Quadro 18 – Resultados quantitativos das melhores reconstruções e comparativo com prática clínica.

Nome Reconstrução	RC GM	Razão RCs GM/WM	REE (mm)
NEURO	0,8300	1,9944	4
IKARI	0,8054	1,7989	5
NEURO ADICIONAL 5,8 mm	0,7424	1,5160	7,5

Em relação à dificuldade nas análises, para ambos os métodos EANM/EARL e Namias *et al.* são disponibilizadas ferramentas/programas pelos pesquisadores, facilitando o processo. Não foi possível reproduzir a análise do contraste GM/WM conforme o proposto pela JSNM/J-ADNI pois enfrentamos dificuldades em produzir as máscaras necessárias, não disponibilizadas pela sociedade à pesquisadores estrangeiros.

Em suma, considerando a viabilidade financeira, facilidade nas análises e os resultados quantitativos, conclui-se que o melhor método para a harmonização da quantificação de estudos neurológicos de PET/CT com [<sup>18</sup>F]FDG, dentre os avaliados neste estudo, é o Namias *et al.*.

## 6 Conclusão e Considerações Finais

O objetivo deste estudo foi avaliar estratégias de harmonização da quantificação de imagens neurológicas do PET/CT com [ $^{18}\text{F}$ ]FDG, identificando a mais plausível de implementação no Serviço de Medicina Nuclear do HCPA. Foram avaliados os métodos propostos por/pela EANM/EARL, JSNM/J-ADNI e Namias *et al.* [7, 18, 22]. Foi possível identificar os parâmetros de reconstrução adequados à harmonização para os métodos EANM/EARL e Namias *et al.* Devido a dificuldades técnicas dado o não compartilhamento de dados pela JSNM, não foi possível concluir a análise do método proposto pela JSNM/J-ADNI.

A análise das imagens reconstruídas utilizando os parâmetros identificados como apropriados à harmonização mostra que existe uma dissociação entre a melhor imagem para a interpretação visual e a melhor imagem para quantificação dos estudos, assim como observado na harmonização de estudos oncológicos. Essa dissociação vai ao encontro da sugestão de Boellaard (2009) [8], Kelly & Declerck (2011) [30] e Lasnon e colaboradores (2013) [31], de que, para estudos oncológicos, além da imagem de alta qualidade visual utilizada para interpretação, seja reconstruída uma segunda imagem, apropriada para fins de quantificação. Sugerimos que esta prática também seja adotada para a harmonização da quantificação no âmbito neurológico.

Considerando os valores de resolução espacial efetiva (REE) e a viabilidade de execução do método, concluímos que o método mais plausível de implementação em serviços de PET/CT, principalmente os de pequeno porte, é o proposto por Namias *et al.* (2018) [22]. Entretanto, recomendamos que a ferramenta de análise seja atualizada de forma a incorporar o Padrão 2 da EARL. Isso se torna relevante, uma vez que esses critérios levam em conta tecnologias mais recentes no contexto de PET/CT [19]. Com isso, seriam obtidas imagens finais harmonizadas com melhor contraste, pois seria possível aplicar filtros axiais menores (Figuras 9 e 10). Recomendamos, como perspectiva futura, que o método proposto por Namias *et al.* seja validado clinicamente, utilizando estudos neurológicos de PET/CT.

A implementação do método de harmonização da quantificação indicado requer apenas um simulador cilíndrico uniforme, acessível em todos os serviços de PET/CT pois é fornecido pelo fabricante no momento da compra do equipamento. Além disso, é capaz de reduzir a variabilidade da quantificação entre equipamentos distintos. Esta prática possibilitaria o compartilhamento e agrupamento de dados entre diferentes instituições, aumentando a confiabilidade das análises quantitativas.

# Referências

- [1] Reinking MF, Osman MM. **Prospective evaluation of physiologic uptake detected with true whole-body 18F-FDG PET/CT in healthy subjects.** Journal of nuclear medicine technology. 2009;37(1):31-7.
- [2] Nasrallah I, Dubroff J. **An overview of PET neuroimaging.** In: Seminars in nuclear medicine. vol. 43. Elsevier; 2013. p. 449-61.
- [3] Yamane T, Ikari Y, Nishio T, Ishii K, Kato T, Ito K, et al. **Visual-statistical interpretation of 18F-FDG-PET images for characteristic Alzheimer patterns in a multicenter study: inter-rater concordance and relationship to automated quantitative evaluation.** American Journal of Neuroradiology. 2014;35(2):244-9.
- [4] Herholz K. **Cerebral glucose metabolism in preclinical and prodromal Alzheimer's disease.** Expert review of neurotherapeutics. 2010;10(11):1667-73.
- [5] Matheson GJ, Plavén-Sigray P, Tuisku J, Rinne J, Matuskey D, Cervenka S. **Clinical brain PET research must embrace multi-centre collaboration and data sharing or risk its demise.** European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2020;47(2):502-4.
- [6] Knudsen GM, Ganz M, Appelhoff S, Boellaard R, Bormans G, Carson RE, et al. **Guidelines for the content and format of PET brain data in publications and archives: A consensus paper.** Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2020;40(8):1576-85.
- [7] Verwer E, Golla S, Kaalep A, Lubberink M, van Velden F, Bettinardi V, et al. **Harmonisation of PET/CT contrast recovery performance for brain studies.** European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2021;48(9):2856-70.
- [8] Boellaard R. **Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis.** Journal of nuclear medicine. 2009;50(Suppl 1):11S-20S.
- [9] Makris NE, Huisman MC, Kinahan PE, Lammertsma AA, Boellaard R. **Evaluation of strategies towards harmonization of FDG PET/CT studies in multicentre trials: comparison of scanner validation phantoms and data analysis procedures.** European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2013;40(10):1507-15.

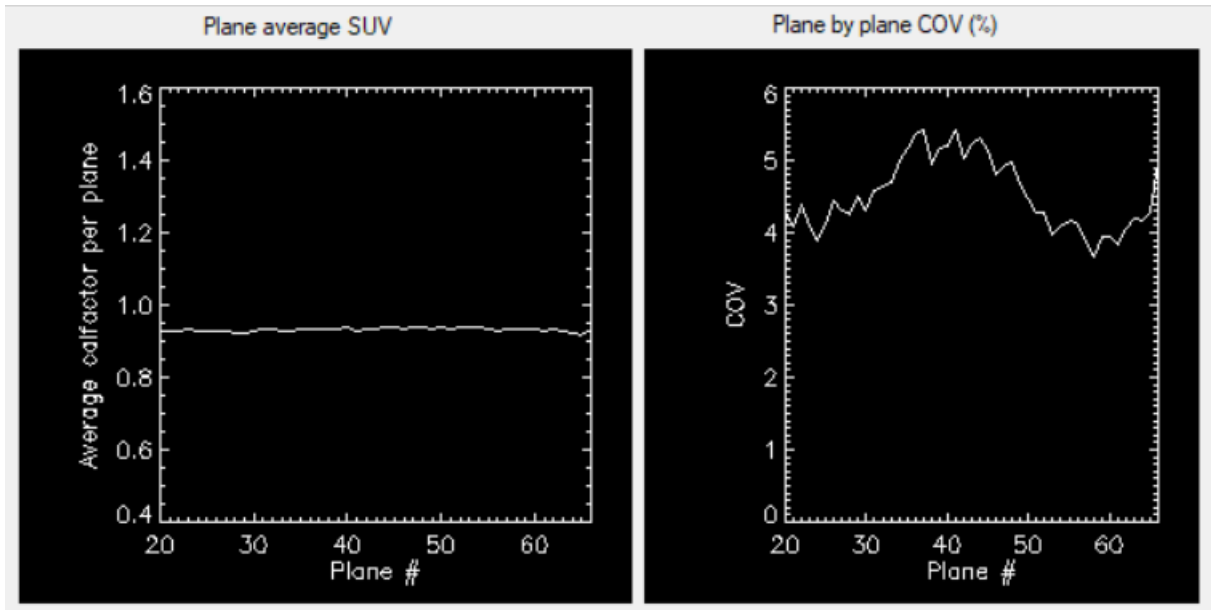
- [10] Habert MO, Marie S, Bertin H, Reynal M, Martini JB, Diallo M, et al. **Optimization of brain PET imaging for a multicentre trial: the French CATI experience.** *EJNMMI physics*. 2016;3(1):1-17.
- [11] Jagust WJ, Bandy D, Chen K, Foster NL, Landau SM, Mathis CA, et al. **The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative positron emission tomography core.** *Alzheimer's & Dementia*. 2010;6(3):221-9.
- [12] Laforce R, Rosa-Neto P, Soucy JP, Rabinovici GD, Dubois B, Gauthier S. **Canadian consensus guidelines on use of amyloid imaging in Canada: update and future directions from the specialized task force on amyloid imaging in Canada.** *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2016;43(4):503-12.
- [13] Minoshima S, Drzezga AE, Barthel H, Bohnen N, Djekidel M, Lewis DH, et al. **SNMMI procedure standard/EANM practice guideline for amyloid PET imaging of the brain 1.0.** *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(8):1316-22.
- [14] Committee QPAB. QIBA Profile. **[18]F-labeled PET tracers targeting amyloid as an imaging biomarker.** Profile stage: draft ed ed.; 2018.
- [15] ADNI. **ABOUT ADNI**; 2023. Disponível em: <https://adni.loni.usc.edu/about/>. Acesso em: 23 fev. 2023.
- [16] Joshi A, Koeppe RA, Fessler JA. **Reducing between scanner differences in multi-center PET studies.** *Neuroimage*. 2009;46(1):154-9.
- [17] Akamatsu G, Ikari Y, Nishio T, Nishida H, Ohnishi A, Aita K, et al. **Optimization of image reconstruction conditions with phantoms for brain FDG and amyloid PET imaging.** *Annals of nuclear medicine*. 2016;30:18-28.
- [18] JSNM. **imaging protocols and phantom test procedures and criteria: executive summary.** Japanese Society of Nuclear Medicine website; 2016. Disponível em: <http://jsnm.org/archives/3561/>. Acesso em: 23 fev. 2023.
- [19] Kaalep A, Sera T, Rijnsdorp S, Yaqub M, Talsma A, Lodge MA, et al. **Feasibility of state of the art PET/CT systems performance harmonisation.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45:1344-61.
- [20] Kaalep A, Burggraaff CN, Pieplenbosch S, Verwer EE, Sera T, Zijlstra J, et al. **Quantitative implications of the updated EARL 2019 PET-CT performance standards.** *EJNMMI physics*. 2019;6:1-16.
- [21] EANM. **Research4Life**; 2022. Disponível em: <https://earl.eanm.org/>. Acesso em: 23 fev. 2023.



- [22] Namias M, Bradshaw T, Menezes V, Machado M, Jeraj R. **A novel approach for quantitative harmonization in PET**. *Physics in Medicine & Biology*. 2018;63(9):095019.
- [23] EANM. **Guidelines**; 2010. Disponível em: <https://www.eanm.org/publications/guidelines/>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- [24] SOLUTIONS E. **Hoffman 3D Brain**; 2023. Disponível em: <https://www.elsesolutions.com/en/prodotti/nuclear-medicine/quality-control/phantoms/hoffman-3d-cerebrale/>. Acesso em: 15 nov. 2023.
- [25] MRION. **NEMA IEC PET Body Phantom Set**; 2023. Disponível em: <https://www.mirion.com/products/medical/nuclear-medicine-instrumentation/quality-assurance/phantoms/nema-iec-pet-body-phantom-set>. Acesso em: 15 nov. 2023.
- [26] Boellard R. **Manual for the Calibration and Image Quality QC tools as described in the EANM guideline for FDG PET**. 2010.
- [27] Shekari M, Verwer EE, Yaqub M, Daamen M, Buckley C, Frisoni G, et al. **Harmonization of Brain PET Images in Multi-center PET Studies using Hoffman Phantom Scan**. 2023.
- [28] Ikari Y, Akamatsu G, Nishio T, Ishii K, Ito K, Iwatsubo T, et al. **Phantom criteria for qualification of brain FDG and amyloid PET across different cameras**. *EJNMMI physics*. 2016;3(1):1-18.
- [29] Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. **FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0**. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37:181-200.
- [30] Kelly MD, Declerck JM. **SUVref: reducing reconstruction-dependent variation in PET SUV**. *EJNMMI research*. 2011;1(1):1-11.
- [31] Lasnon C, Desmots C, Quak E, Gervais R, Do P, Dubos-Arvis C, et al. **Harmonizing SUVs in multicentre trials when using different generation PET systems: prospective validation in non-small cell lung cancer patients**. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;40:985-96.

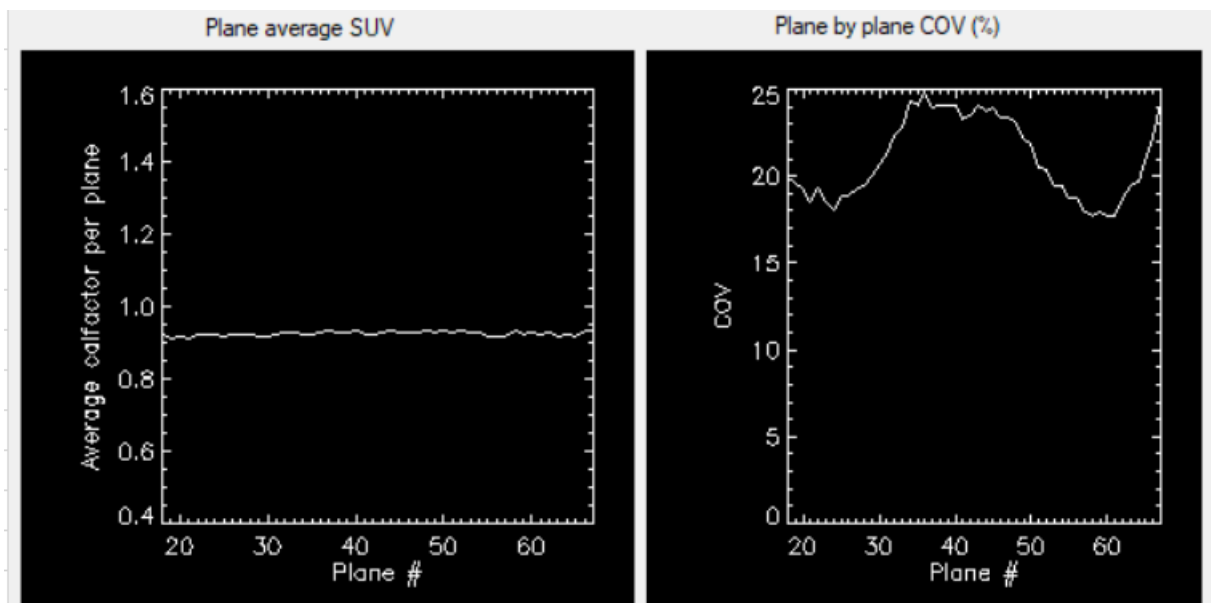
# APÊNDICE A – Acurácia volumétrica e variação do SUV

Figura 12 – Acurácia volumétrica e variação do SUV para a reconstrução ONCO.



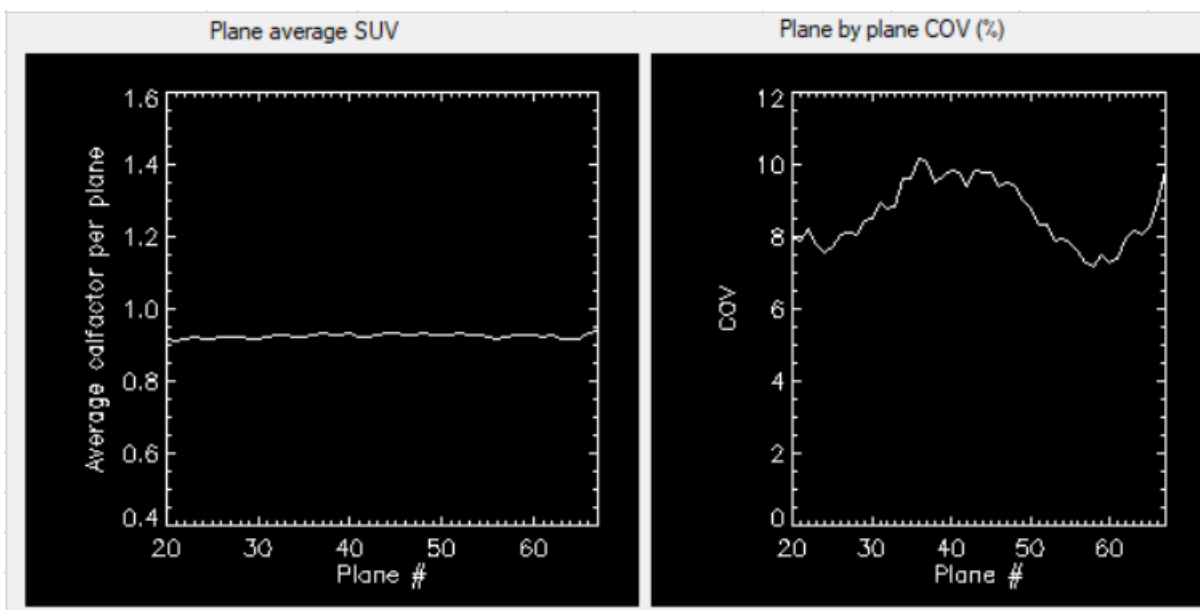
Fonte: Autor (2023).

Figura 13 – Acurácia volumétrica e variação do SUV para a reconstrução NEURO.



Fonte: Autor (2023).

Figura 14 – Acurácia volumétrica e variação do SUV para a reconstrução NEURO ADICIONAL.



Fonte: Autor (2023).

# APÊNDICE B – Coeficientes de recuperação

Quadro 19 – Resultados do teste de qualidade de imagem e coeficiente de recuperação referente aos protocolos ONCO, NEURO e NEURO ADICIONAL.

Diâmetro da esfera (mm)	PROTOCOLO ONCO		PROTOCOLO NEURO		PROTOCOLO NEURO ADICIONAL	
	Máximo	Média	Máximo	Média	Máximo	Média
10	0,7015	0,5505	1,2495	1,0477	1,0990	0,8918
13	1,0838	0,7864	1,3619	0,9962	1,3988	1,0730
17	1,2486	0,9190	1,3880	1,0036	1,3280	1,0199
22	1,1667	0,8984	1,6258	1,0649	1,2718	0,9883
28	1,1591	0,9260	1,5647	1,0476	1,3491	1,0076
37	1,1707	0,9533	1,5750	1,0536	1,3243	1,0146

Quadro 20 – Resultados do teste de qualidade de imagem e coeficiente de recuperação referente aos protocolos NEURO 4mm e 5mm.

Diâmetro da esfera (mm)	PROTOCOLO NEURO 4mm		PROTOCOLO NEURO 5mm	
	Máximo	Média	Máximo	Média
10	1,1369	0,8417	0,9336	0,6914
13	1,2039	0,9013	1,1115	0,8275
17	1,1504	0,8931	1,0955	0,8360
22	1,3044	0,9494	1,1891	0,8881
28	1,2724	0,9598	1,1894	0,9292
37	1,3746	0,9790	1,2679	0,9445

Quadro 21 – Resultados do teste de qualidade de imagem e coeficiente de recuperação referentes aos protocolos NEURO ADICIONAL 4mm e 5mm.

Diâmetro da esfera (mm)	PROTOCOLO NEURO ADICIONAL 4mm		PROTOCOLO NEURO ADICIONAL 5mm	
	Máximo	Média	Máximo	Média
10	1,2593	0,9891	1,2014	0,9536
13	1,2574	0,9683	1,1902	0,9331
17	1,2139	0,9467	1,1757	0,9074
22	1,2521	0,9686	1,1966	0,8991
28	1,2756	0,9597	1,1445	0,8578
37	0,9595	0,7941	0,8165	0,6623

# APÊNDICE C – Razão entre o hemisfério direito e esquerdo (substância cinzenta)

Quadro 22 – Valores obtidos para os parâmetros de reconstrução IKARI.

Região	Hemisfério esquerdo	Hemisfério direito	Razão
Amígdala	0,8841	0,8762	1,0090
Parte Lateral do Lobo Temporal Anterior	0,8187	0,8461	0,9676
Lobo Temporal Anterior - Parte Medial	0,7129	0,7698	0,9261
Núcleo Caudado	0,6402	0,6412	0,9986
Cerebelo	0,8220	0,8701	0,9447
Cúneo	0,7480	0,7494	0,9981
Giro Fusiforme	0,7419	0,7582	0,9786
Parte Anterior do Giro do Cíngulo	0,9621	0,9653	0,9967
Parte Posterior do Giro do Cíngulo	0,9320	0,8642	1,0785
Giro Reto	0,8126	0,7514	1,0814
Hipocampo	0,7733	0,8385	0,9222
Giro Frontal Inferior	0,8715	0,8626	1,0103
Restante Inferolateral do Lobo Parietal	0,7510	0,7177	1,0464
Ínsula	0,9178	0,9148	1,0032
Restante Lateral do Lobo Occipital	0,7745	0,7884	0,9824
Ventrículo Lateral (exceto o Corno Temporal)	0,4762	0,4320	1,1023
Corno Temporal do Ventrículo Lateral	0,8242	0,5670	1,4537

Continua na próxima página

Tabela Continua da Página Anterior

Região	Hemisfério esquerdo	Hemisfério direito	Razão
Giro Lingual	0,8492	0,7934	1,0702
Giros Médio e Inferior do Lobo Temporal	0,7994	0,8317	0,9611
Giro Frontal Médio	0,8240	0,8095	1,0179
Núcleo Accumbens	0,7892	0,7693	1,0259
Giros Orbitofrontais	0,7540	0,7828	0,9633
Pálido	0,8921	0,8448	1,0560
Giros Parahipocampais e Ambeintes	0,6676	0,6987	0,9555
Giro Pós-central	0,7158	0,7063	1,0136
Lobo Temporal Posterior	0,8316	0,8520	0,9761
Giro Pré-central	0,7742	0,7660	1,0106
Putâmen	0,8665	0,8599	1,0077
Giro Frontal Superior	0,8184	0,8473	0,9659
Giro Parietal Superior	0,6953	0,6884	1,0101
Giro Temporal Superior	0,8370	0,8621	0,9709
Tálamo	0,8248	0,8241	1,0008

Quadro 23 – Valores obtidos para o NEURO ADICIONAL SEM Z.

Região	Hemisfério esquerdo	Hemisfério direito	Razão
Amígdala	0,9217	0,9274	0,9938
Parte Lateral do Lobo Temporal Anterior	0,8137	0,8492	0,9582
Parte Medial do Lobo Temporal Anterior	0,7329	0,8069	0,9083
Continua na próxima página			

Tabela Continua da Página Anterior

Região	Hemisfério esquerdo	Hemisfério direito	Razão
Núcleo Caudado	0,6313	0,6478	0,9745
Cerebelo	0,8392	0,8955	0,9371
Cúneo	0,7518	0,7636	0,9846
Giro Fusiforme	0,7481	0,7708	0,9706
Parte Anterior do Giro Cingulado	0,9795	0,9760	1,0035
Parte Posterior do Giro Cingulado	0,9867	0,8874	1,1120
Giro Reto	0,8482	0,7699	1,1016
Hipocampo	0,7911	0,8651	0,9144
Giro Frontal Inferior	0,8559	0,8572	0,9985
Restante Inferolateral do Lobo Parietal	0,7363	0,7106	1,0362
Ínsula	0,9169	0,9280	0,9880
Restante Lateral do Lobo Occipital	0,7774	0,7967	0,9758
Ventrículo Lateral (exceto Corno Temporal)	0,4910	0,4375	1,1222
Corno Temporal do Ventrículo Lateral	0,8550	0,5576	1,5332
Giro Lingual	0,8632	0,7966	1,0837
Giros Temporais Médio e Inferior	0,7859	0,8226	0,9554
Giro Frontal Médio	0,8093	0,8026	1,0083
Núcleo Accumbens	0,7970	0,7976	0,9992
Giro Orbitofrontal	0,7801	0,8040	0,9703
Pálido	0,9061	0,8470	1,0698
Giros Parahipocampais e Ambientais	0,6605	0,7001	0,9435
Giro Pós-central	0,6959	0,6926	1,0048
Lobo Temporal Posterior	0,8214	0,8536	0,9624
Giro Pré-central	0,7702	0,7596	1,0140

Continua na próxima página



Tabela Continua da Página Anterior

Região	Hemisfério esquerdo	Hemisfério direito	Razão
Putâmen	0,8893	0,8796	1,0110
Giro Frontal Superior	0,8134	0,8388	0,9697
Giro Parietal Superior	0,7045	0,6928	1,0170
Giro Temporal Superior	0,8061	0,8444	0,9546
Tálamo	0,8590	0,8552	1,0045

Quadro 24 – Valores obtidos para o NEURO SEM PSF.

Região	Hemisfério esquerdo	Hemisfério direito	Razão
Amígdala	0,8662	0,8536	1,0148
Parte Lateral do Lobo Temporal Anterior	0,7410	0,7795	0,9505
Parte Medial do Lobo Temporal Anterior	0,6646	0,7263	0,9151
Núcleo Caudado	0,6375	0,6458	0,9873
Cerebelo	0,7892	0,8425	0,9367
Cuneus	0,7390	0,7445	0,9926
Giro Fusiforme	0,6802	0,7239	0,9397
Parte Anterior do Giro Cingulado	0,9563	0,9605	0,9957
Parte Posterior do Giro Cingulado	0,9506	0,8728	1,0892
Giro Reto	0,7843	0,7166	1,0945
Hipocampo	0,7467	0,7956	0,9385
Giro Frontal Inferior	0,8152	0,8247	0,9885
Parte Lateral do Lobo Parietal Inferior	0,7106	0,6884	1,0322

Continua na próxima página

Tabela Continua da Página Anterior

Região	Hemisfério esquerdo	Hemisfério direito	Razão
Ínsula	0,8984	0,9033	0,9945
Parte Lateral do Lobo Occipital	0,7306	0,7510	0,9729
Ventrículo Lateral (Excluindo Corno Temporal)	0,4760	0,4415	1,0782
Corno Temporal do Ventrículo Lateral	0,7823	0,5569	1,4048
Giro Lingual	0,8447	0,7922	1,0663
Giros Temporais Médio e Inferior	0,7347	0,7707	0,9533
Giro Frontal Médio	0,7695	0,7601	1,0124
Núcleo Accumbens	0,7750	0,7490	1,0347
Giros Orbitofrontais	0,7006	0,7259	0,9651
Palidum	0,8875	0,8382	1,0587
Giros Parahipocampais e Ambientes	0,6407	0,6769	0,9464
Giro Pós-Central	0,6829	0,6801	1,0040
Lobo Temporal Posterior	0,7858	0,8128	0,9669
Giro Pré-Central	0,7441	0,7420	1,0029
Putâmen	0,8579	0,8575	1,0004
Giro Frontal Superior	0,7830	0,8158	0,9598
Giro Parietal Superior	0,6926	0,6896	1,0044
Giro Temporal Superior	0,7785	0,8192	0,9502
Tálamo	0,8264	0,8254	1,0012

Quadro 25 – Valores obtidos para o VERWER SEM PSF.

Região	Hemisfério esquerdo	Hemisfério direito	Razão
Amígdala	0,9089	0,9052	1,0041
Parte Lateral do Lobo Temporal Anterior	0,7803	0,8235	0,9475
Parte Medial do Lobo Temporal Anterior	0,7076	0,7688	0,9204
Núcleo Caudado	0,6659	0,6721	0,9907
Cerebelo	0,8224	0,8784	0,9363
Cúneo	0,7552	0,7583	0,9960
Giro Fusiforme	0,7410	0,7500	0,9880
Parte Anterior do Giro Cingulado	0,9849	0,9805	1,0045
Parte Posterior do Giro Cingulado	0,9675	0,8882	1,0892
Giro Reto	0,8230	0,7541	1,0913
Hipocampo	0,7877	0,8409	0,9368
Giro Frontal Inferior	0,8495	0,8518	0,9973
Resto Inferolateral do Lobo Parietal	0,7260	0,7081	1,0253
Ínsula	0,9123	0,9220	0,9895
Resto Lateral do Lobo Occipital	0,7598	0,7821	0,9715
Ventrículo Lateral (Excluindo Corno Temporal)	0,5024	0,4548	1,1048
Corno Temporal do Ventrículo Lateral	0,8300	0,5613	1,4786
Giro Lingual	0,8707	0,8120	1,0723
Giro Temporal Médio e Inferior	0,7619	0,8068	0,9443
Giro Frontal Médio	0,7945	0,7864	1,0103
Núcleo Accumbens	0,8032	0,7902	1,0164
Giros Orbitofrontais	0,7504	0,7764	0,9665
Pálido	0,9169	0,8616	1,0642

Continua na próxima página

Tabela Continua da Página Anterior

Região	Hemisfério esquerdo	Hemisfério direito	Razão
Giros Parahipocampais e Ambientes	0,6872	0,7104	0,9673
Giro Pós-Central	0,7030	0,6959	1,0102
Lobo Temporal Posterior	0,8112	0,8504	0,9539
Giro Pré-Central	0,7668	0,7618	1,0066
Putâmen	0,8841	0,8720	1,0138
Giro Frontal Superior	0,8075	0,8354	0,9665
Giro Parietal Superior	0,7158	0,7032	1,0180
Giro Temporal Superior	0,7982	0,8459	0,9436
Tálamo	0,8410	0,8562	0,9822