

Original article

 ^{68}Ga 표지 PET/CT 검사의 최적화된 매개변수에 대한 연구곽인석¹, 이혁¹, 김시환¹, 문승철²¹삼성서울병원 핵의학과, ²GE Healthcare KoreaStudy of ^{68}Ga Labelled PET/CT Scan Parameters OptimizationIn Suk Kwak¹, Hyuk Lee¹, Si Hwal Kim¹ and Seung Cheol Moon²¹Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Republic of Korea²GE Healthcare Korea, Seoul, Republic of Korea***Corresponding Author : In-Suk Kwak.** Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, 81, Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul, 06351, Rep. of Korea Tel : +82-2-3410-2637, E-mail : hookokman@hanmail.net

ABSTRACT

Purpose: Gallium-68 (^{68}Ga) is increasingly used in nuclear medicine imaging for various conditions such as lymphoma and neuroendocrine tumors by labeling tracers like Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) and DOTA-TOC. However, compared to Fluorine-18 (^{18}F) used in conventional nuclear medicine imaging, ^{68}Ga has lower spatial resolution and relatively higher Signal to Background Ratio (SBR). Therefore, this study aimed to investigate the optimized parameters and reconstruction methods for PET/CT imaging using the ^{68}Ga radiotracer through model-based image evaluation. **Materials and Methods:** Based on clinical images of ^{68}Ga -PSMA PET/CT, a NEMA/IEC 2008 PET phantom model was prepared with a Hot vs Background (H/B) ratio of 10:1. Images were acquired for 9 minutes in list mode using DMIDR (GE, Milwaukee WI, USA). Subsequently, reconstructions were performed for 1 to 8 minutes using OS-EM (Ordered Subset Expectation Maximization) + TOF (Time of Flight) + Sharp IR (VPFX-S), and BSREM (Block Sequential Regularized Expectation Maximization) + TOF + Sharp IR (QCFX-S-400), followed by comparative evaluation. Based on the previous experimental results, images were reconstructed for BSREM + TOF + Sharp IR / 2 minutes (QCFX-S-2min) with varying β -strength values from 100 to 700. The image quality was evaluated using AMIDE (freeware, Ver.1.0.1) and Advanced Workstation (GE, USA). **Results:** Images reconstructed with QCFX-S-400 showed relatively higher values for SNR (Signal to Noise Ratio), CNR (Contrast to Noise Ratio), count, RC (Recovery Coefficient), and SUV (Standardized Uptake Value) compared to VPFX-S. SNR, CNR, and SUV exhibited the highest values at 2 minutes/bed acquisition time. RC showed the highest values for a 10 mm sphere at 2 minutes/bed acquisition time. For small spheres of 10 mm and 13 mm, an inverse relationship between β -strength increase and count was observed. SNR and CNR peaked at β -strength 400 and then decreased, while SUV and RC exhibited a normal distribution based on sphere size for β -strength values of 400 and above. **Conclusion:** Based on the experiments, PET/CT imaging using the ^{68}Ga radiotracer yielded the most favorable quantitative and qualitative results with a 2 minutes/bed acquisition time and BSREM reconstruction, particularly when applying β -strength 400. The application of BSREM can enhance accurate quantification and image quality in ^{68}Ga PET/CT imaging, and an optimization process tailored to each institution's imaging objectives appears necessary.

Key Words: ^{68}Ga -PSMA, BSREM (Block Sequential Regularized Expectation Maximization), SNR (Signal to Noise Ratio), RC (Recovery Coefficient), ^{68}Ga -DOTA-TOC,

서론

최근 핵의학 검사에서는 금속성 원소인 ^{68}Ga 를 이용한 방사성 의약품의 사용이 늘고 있다. ^{68}Ga 방사성 핵종은 사이클로트론에서 생산되는 ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O 등과 같은 양전자 방출핵종과는 달리 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 발생기에서 생산되는 양전자 방출핵종으로 낮은 비용으로 생산할 수 있는 장점이 있다[1,2]. 이러한 ^{68}Ga 는 PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen), DOTA-TOC (DOTA-Tyr3-Octreotide) 등의 방사성 추적자에 표지 하여 전립선암, 신경내분비종양 등의 검사에 사용되고 있으며 점차 검사 비용이 높아지고 있는 추세이다. ^{68}Ga 방사성 핵종의 물리적 특성은 붕괴과정에서 88.9%의 β^+ 붕괴와 11.1%의 전자포획으로 붕괴되며, β^+ 붕괴과정에서 최대 1899 keV의 양전자를 방출한다. 반면, PET 검사에서 주로 이용하고 있는 ^{18}F 방사성 핵종의 물리적 특성은 96.86%의 β^+ 붕괴와 최대 633.5 keV의 양전자를 방출한다[3].

^{68}Ga 표지 방사성 추적자의 하나인 PSMA는 집적 특성으로 인해 임상 적용 시 높은 신호 대 배경비(Signal to Background Ratio, SBR)를 보이며, 진단 가치가 높은 검사임을 증명하고 있다. 실제로 임상 영역에서의 ^{68}Ga -PSMA는 전립선암의 재발 진단 시 동 기술의 통합 스캔 양성율은 처음 진단된 전립선암 환자의 40%, 재발 환자의 76%였고, 다른 PET/PET-CT 검사와 비교했을 때 더 높은 검출률과 유사한 민감도(76%~86%) 및 특이도(86%~100%)를 나타냈으며, 기존의 영상 진단보다 골반 림프절 및 원격 전이의 진단 정확성이 높았다[4]. 그러나 이러한 영상을 재구성하는 단계에 있어서 ^{68}Ga -PSMA의 주 적응증 부위인 전립선 근처의 방광이나 신장처럼 높은 섭취율을 보이는 장기가 위치하는 경우, 또는 PSMA의 집적 특성인 낮은 배경방사능을 보이는 영상 환경 등은[5, 6] 기존의 재구성 방식으로 많이 사용하는 정렬된 부분 집합을 이용한 기대치 최대화(Ordered Subset Expectation Maximization, OS-EM) 방식으로는 정량적 성능이 저하될 우려가 있다. 하지만 최근 연구에 따르면, 블록 순차 정규화 기대 최대화(Block Sequential Regularized Expectation Maximization, BSREM) 재구성 방법은 OS-EM과 일치하는 영상 잡음 수준에서 더 높은 최대 표준 흡수 값(SUVmax)과 개선된 신호 대 잡음비(Signal to Noise Ratio, SNR) 및 신호 대 배경 비(Signal to Background Ratio, SBR)를 제공하는 것으로 나타났다[7]. 앞서 서술한 ^{68}Ga 의 물리적인 특성과 방사성 추적자인 PSMA의 집적 특성, 그리고 기존의 재구성 방식인 OS-EM의 한계에 대한 연구들은 ^{68}Ga -PSMA에 최적화된 검사 방법의 필요성을 시사한다. 따라서, 기존의 재구성 방식보다 진보된 방식인 BSREM을 통해 ^{68}Ga -PSMA에 최적화된 검사 방법을 알아보려고 한다.

대상 및 방법

1. 영상 획득 및 재구성 방법

실험 장비는 Discovery MIDR (General Electric Healthcare, Milwaukee WI, USA)을 사용하였다(Fig. 1-A). Lutetium 기반의 scintillator를 사용하며 549 ps의 시간 분해능을 갖고 있다. NEMA 2007/IEC 2008 PET Phantom (Biodex Medical System, USA) 을 사용하였으며 10 ~ 37 mm 크기의 6개의 구를 사용하였다(Fig. 1-B). 배후 방사능과 열소의 방사능 비율은 2023년 1월 한 달간 본원을 내원한 ^{68}Ga -PSMA 환자 20명의 비장과 대퇴부 연부조직의 비율을 산출하여 10 : 1로 제작하였다. 실험은 두 가지로 나누어 진행하였다.

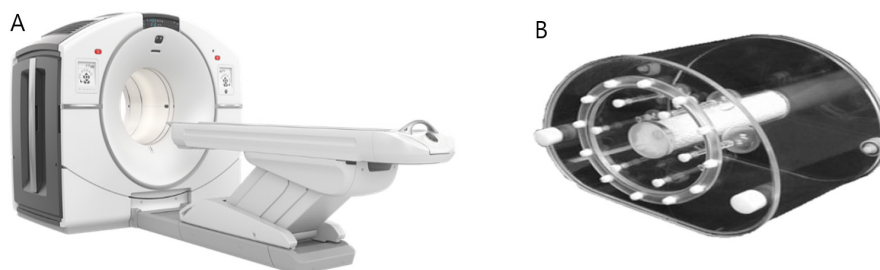


Fig. 1. Fig. 1. Discovery MIDR scanner was used for data acquisition (A). and a NEMA 2007/IEC 2008 PET Phantom(hot and cold spot, background) source (B) were prepared.

1. 1. 재구성 방법과 획득 시간 별 차이에 대한 실험

영상 획득 시 CT 촬영 조건은 120 kV에 auto mA를 사용하였으며 CT 영상 재구성 시 절편 두께는 3.75 mm 로 하였다. PET 영상은 List mode로 9 min/bed 로 1 bed를 획득하였다. PET 영상 재구성 시 매트릭스의 크기는 192×192 , 그리고 DFOV (Display Field of View) 50 cm을 적용하였다. 영상 획득 후 재구성 방법의 차이를 비교하기 위해 두 가지 방법으로 재구성을 시행하였다. 먼저 기존 OS-EM을 적용한 재구성 방법으로 ① [VUE Point FX (OS-EM + TOF (Time of Flight)) + Sharp IR](이하 VPFX-S)을 구성하였고, 두번째로 GE社의 BSREM 알고리즘인 Q.Clear (GE, Milwaukee WI, USA)를 적용한 방법으로 ② [Q.Clear (BSREM) β -strength 400 + VUE Point FX (OS-EM + TOF) + Sharp IR](이하 QCFX-S-400)를 구성하였다. 여기서 β -strength란 β 로 표시된 전역 정규화 매개변수(β -strength)로써 0~1000까지 임의로 설정할 수 있으며, 본 연구의 경우 현재 본원 임상에서 적용하고 있는 값인 400을 적용하였다. 이 재구성 조합들은 영상 획득 시간 별 차이를 비교하기 위해 영상 획득 시간 0~1 min, 0~2 min, 0~3 min, 0~4 min, 0~5 min, 0~6 min, 0~7 min, 0~8 min 으로 나누어 각각 재구성을 시행하였다.

1. 2. β -strength의 구간 별 차이에 대한 실험

[Q.Clear (BSREM) + VUE Point FX (OS-EM + TOF) + Sharp IR](이하 QCFX-S-2min)의 방법으로 재구성을 하였으며 획득 시간은 2 min/bed로 고정하여 β -strength를 100~700 까지 100 단위로 변경하여 7개의 영상을 재구성 하였다.

2. 영상 분석 방법

영상 획득 및 재구성 영상 결과는 영상의 질과 정량성 측면을 평가하고자 하였다. 먼저 NEMA analysis tool을 이용하여 대조도 회복비(Contrast Recovery, CR) (Eq. 1)와 배경 변동성(Background Variability, BV) (Eq. 2)을 측정하였다. GE AW workstation 4.7 (General Electric Healthcare, Milwaukee WI, USA)의 volume viewer version 4.2를 이용하여 재구성 조합 별로 표준 섭취 계수(Standardized Uptake Value, SUV) (Eq. 3)를 측정했다. AMIDE (A Medical Image Data Examine, open-source software tool)를 이용하여 SNR (Eq. 4)을 평가하였고 회복 계수(Recovery Coefficient, RC) (Eq. 5)를 계산하여 평가하였다. 평가한 결과는 SPSS (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) version 19를 이용하여 다중선형회귀분석(Multiple linear regression analysis)을 실시하여 평가 결과를 검증하였다.

$$\frac{\text{SD of BKG ROI counts for sphere}}{\text{Average of all BKG ROI counts for sphere}} \times 100[\%] \quad \dots\dots\dots \text{Eq. 1.}$$

$$\frac{\text{Average counts in the ROI for sphere}}{\text{SD in the ROI for sphere}} \quad \dots\dots\dots \text{Eq. 2.}$$

$$\frac{A [\text{tissue}]/\text{Wt} [\text{tissue}] (\text{g})}{A [\text{inject}]/\text{Wt} [\text{body}] (\text{g})} \times 100[\%] \quad \dots\dots\dots \text{Eq. 3.}$$

$$\frac{\text{Measured activity concentration of the ROI for sphere}}{\text{Actual activity concentration for sphere}} \times 100[\%] \quad \dots\dots\dots \text{Eq. 4.}$$

$$\frac{\frac{\text{Average counts in the ROI for sphere}}{\text{Average counts on the BKG ROI for sphere}} - 1}{\frac{\text{Activity concentration in the hot sphere}}{\text{Activity concentration in the BKG}} - 1} \times 100[\%] \quad \dots\dots\dots \text{Eq. 5.}$$

결과

1. 재구성 방법과 획득 시간 별 차이에 대한 실험 결과

팬텀 영상의 결과 육안상으로 VPFX-S에 비해 QCFX-S-400의 영상 품질이 우수한 것을 확인할 수 있었으며 영상 획득 시간이 길어질수록 영상 잡음이 줄어들고 대조도가 높아졌다(Fig. 17-18). 평가의 지표로 활용한 SNR과 SUV, CR, BV, RC 모두에서 QCFX-S-400을 적용한 영상이 VPFX-S 보다 상대적으로 우수한 값을 보였다. SNR은 전체적으로 QCFX-S-400쪽이 높은 값을 나타냈다(Table. 1-2). VPFX-S에서는 4 min/bed 에서 가장 높은 값을 보이고 감소하며, QCFX는 5 min/bed 에서 가장 높은 값을 보이고 감소하는 모습을 보였으나 값의 상대적인 평가에서는 VPFX-S의 최고치가 QCFX-S-400의 4 min/bed 의 SNR 보다도 낮은 값을 나타냈다(Fig. 2-3). SUV의 경우도 QCFX-S-400쪽이 높게 나타났으며, VPFX-S와 QCFX-S-400 모두 1 min/bed 영상을 제외하고는 영상 획득 시간 별로 비슷한 분포 양상을 보였다(Fig. 4, 5, Table. 1-2). CR은 영상 획득 시간에 따른 유의미한 차이는 나타나지 않았다. 그러나 재구성 방법 별로는 CR도 VPFX-S보다 QCFX-S-400가 높게 나타났(Table. 3-4). VPFX-S와 QCFX-S-400 모두 10 mm, 13 mm의 작은 구에서는 2 min/bed 의 영상 획득 시간에서 높은 값을 보였다(Fig. 6-7). BV는 양쪽 모두 1 min/bed 의 영상 획득 시간에서는 높은 값을 보였다(Table. 3-4). 그러나 2 min/bed 부터 영상 획득 시간 간의 낮은 편차를 보였으며 영상 획득 시간이 길어질수록 낮은 수치를 보였(Fig. 8-9). RC도 VPFX-S에 비해 QCFX-S-400가 높았는데 VPFX-S에 비해 영상 획득 시간에 따른 값의 편차가 보다 크게 나타났

Table 1. SNR and SUV according to the size and acquisition time of each sphere of VPFX-S in TEST 1

VPFX-S [‡]	SNR [*] / SUV [†]					
	10 mm	13 mm	17 mm	22 mm	28 mm	37 mm
1 min	23.5 / 3.9	34.8 / 5.4	40 / 6.1	40.8 / 6.2	43 / 6.5	43 / 6.5
2 min	34.7 / 4.2	51.7 / 5.9	54.7 / 6.2	54.7 / 6.2	54.7 / 6.2	57.7 / 6.5
3 min	51.5 / 4.2	75.5 / 5.8	81.5 / 6.2	80 / 6.1	81.5 / 6.2	86 / 6.5
4 min	104 / 4.2	149 / 5.7	164 / 6.2	164 / 6.2	167 / 6.3	173 / 6.5
5 min	104 / 4.2	146 / 5.6	164 / 6.2	164 / 6.2	167 / 6.3	173 / 6.5
6 min	51 / 4.1	73.5 / 5.6	82.5 / 6.2	82.5 / 6.2	84 / 6.3	87 / 6.5
7 min	49.5 / 4	73.5 / 5.6	82.5 / 6.2	82.5 / 6.2	84 / 6.3	87 / 6.5
8 min	48 / 3.9	75 / 5.7	81 / 6.1	82.5 / 6.2	84 / 6.3	87 / 6.5

* SNR (Signal to Noise Ratio) was calculated based on SUV

† Standardized Uptake Value

‡ VUE Point FX (OS-EM + TOF(Time of Flight)) + Sharp IR

Table 2. SNR and SUV according to the size and acquisition time of each sphere of QCFX-S in TEST 1

QCFX-S [‡]	SNR [*] / SUV [†]					
	10 mm	13 mm	17 mm	22 mm	28 mm	37 mm
1 min	39.7 / 4.7	53.7 / 6.1	56.7 / 6.4	60.7 / 6.8	59.7 / 6.7	60.7 / 6.8
2 min	44 / 5.1	59 / 6.6	61 / 6.8	60 / 6.7	58 / 6.5	59 / 6.6
3 min	64 / 5	89.5 / 6.7	91 / 6.8	89.5 / 6.7	88 / 6.6	86.5 / 6.5
4 min	135 / 5.2	177 / 6.6	183 / 6.8	180 / 6.7	177 / 6.6	177 / 6.6
5 min	161.3 / 5	217.5 / 6.5	228.8 / 6.8	225 / 6.7	221.5 / 6.6	217.5 / 6.5
6 min	157.5 / 4.9	217.5 / 6.5	228.8 / 6.8	225 / 6.7	217.5 / 6.5	217.5 / 6.5
7 min	150 / 4.7	217.5 / 6.5	228.8 / 6.8	225 / 6.7	217.5 / 6.5	217.5 / 6.5
8 min	114 / 4.5	174 / 6.5	180 / 6.7	177 / 6.6	174 / 6.5	174 / 6.5

* SNR (Signal to Noise Ratio) was calculated based on SUV

† Standardized Uptake Value

‡ Q.Clear (BSREM) β -strength 400 + VUE Point FX (OS-EM + TOF) + Sharp IR

다(Table. 5). 특히 10 mm, 13 mm의 작은 구에서 특징적으로 편차가 두드러졌으며 이때, 상대적으로 적은 영상 획득 시간에서 높은 수치를 보였다(Fig. 10-11). 이러한 RC의 정량적 성능평가를 위해 EARL ^{18}F Standard 2를 기준으로 비교 평가하였다. EARL ^{18}F Standard 2와 비교하여 VPFX-S는 10 mm를 제외하고 모든 크기의 구에서 하한치보다 약 6%~20% 정도 낮은 값을 보였고 평균 16.5% 가량 낮은 수치를 보였다. QCFX-S-400의 경우 10 mm, 13 mm를 제외하고 모든 크기의 구에서 하한치보다 약 9%~20% 정도 낮은 값을 보였고

Table 3. CR and BV according to the size and acquisition time of each sphere of VPFX-S in TEST 1

VPFX-S [‡]	CR* / BV [†]					
	10 mm	13 mm	17 mm	22 mm	28 mm	37 mm
1 min	39.8 / 11.4	50.8 / 9.8	62.5 / 8	69.7 / 6.6	- / 5.3	- / 4
2 min	41 / 7.6	51.7 / 6.1	62.6 / 4.9	67.7 / 4.3	- / 3.7	- / 2.8
3 min	39.7 / 7.3	50.5 / 6.1	62.3 / 4.9	67.5 / 4	- / 3.2	- / 2.4
4 min	39.7 / 6.7	50.2 / 5.4	63.1 / 4.2	69.4 / 3.5	- / 2.9	- / 2.2
5 min	40.5 / 6	49.6 / 4.8	63.3 / 3.8	70 / 3.2	- / 2.8	- / 2.3
6 min	40.2 / 5.7	49.9 / 4.7	62.6 / 3.7	70.2 / 3	- / 2.7	- / 2.2
7 min	40 / 5.1	50.2 / 4.3	62.6 / 3.5	69.7 / 2.9	- / 2.5	- / 2
8 min	38.8 / 4.9	50.6 / 4.1	62.5 / 3.3	70.3 / 2.7	- / 2.2	- / 1.8

* Contrast Recovery

[†] Background Variability

[‡] VUE Point FX (OS-EM + TOF (Time of Flight)) + Sharp IR

Table 4. SNR and SUV according to the size and acquisition time of each sphere of QCFX-S in TEST 1

QCFX-S [‡]	CR* / BV [†]					
	10 mm	13 mm	17 mm	22 mm	28 mm	37 mm
1 min	49.4 / 10.5	58.2 / 9	68.7 / 7.3	75.8 / 5.7	- / 4.4	- / 3.4
2 min	49.5 / 6	58.7 / 4.9	69.4 / 4.6	74.6 / 3.3	- / 2.8	- / 2.4
3 min	47.8 / 5.6	58.6 / 4.6	69.9 / 3.7	73.8 / 3	- / 2.5	- / 2
4 min	48.7 / 4.5	58.2 / 3.8	70.4 / 3	75.9 / 2.7	- / 2.3	- / 1.8
5 min	48.6 / 3.9	56.4 / 3.3	70.4 / 2.5	75.9 / 2.4	- / 2.2	- / 1.9
6 min	47.1 / 4	57.8 / 3.4	69.1 / 2	76.2 / 2.4	- / 2.1	- / 1.8
7 min	46.1 / 3.6	58.1 / 3.1	70 / 5.6	75.2 / 2.3	- / 2	- / 1.7
8 min	44.9 / 3.4	57.1 / 2.8	67.4 / 4.6	77.1 / 1.9	- / 1.8	- / 1.6

* Contrast Recovery

[†] Background Variability

[‡] Q.Clear (BSREM) β -strength 400 + VUE Point FX (OS-EM + TOF) + Sharp IR

Table 5. RC according to the size and acquisition time of each sphere of TEST 1

RC [‡]	CR* / BV [†]					
	10 mm	13 mm	17 mm	22 mm	28 mm	37 mm
1 min	0.45 / 0.56	0.60 / 0.68	0.65 / 0.7	0.66 / 0.69	0.70 / 0.72	0.71 / 0.71
2 min	0.47 / 0.6	0.60 / 0.66	0.64 / 0.68	0.66 / 0.69	0.67 / 0.68	0.66 / 0.67
3 min	0.45 / 0.57	0.61 / 0.69	0.64 / 0.68	0.66 / 0.7	0.65 / 0.67	0.67 / 0.68
4 min	0.45 / 0.59	0.59 / 0.67	0.64 / 0.69	0.66 / 0.7	0.64 / 0.65	0.67 / 0.68
5 min	0.45 / 0.56	0.58 / 0.66	0.64 / 0.69	0.66 / 0.7	0.64 / 0.65	0.67 / 0.68
6 min	0.44 / 0.55	0.58 / 0.66	0.64 / 0.69	0.65 / 0.69	0.64 / 0.64	0.66 / 0.67
7 min	0.44 / 0.53	0.58 / 0.65	0.64 / 0.68	0.64 / 0.68	0.64 / 0.64	0.65 / 0.66
8 min	0.42 / 0.51	0.58 / 0.64	0.63 / 0.67	0.64 / 0.67	0.63 / 0.64	0.65 / 0.66

* VUE Point FX (OS-EM + TOF (Time of Flight)) + Sharp IR

[†] Q.Clear (BSREM) β -strength 400 + VUE Point FX (OS-EM + TOF) + Sharp IR

[‡] Recovery Coefficient

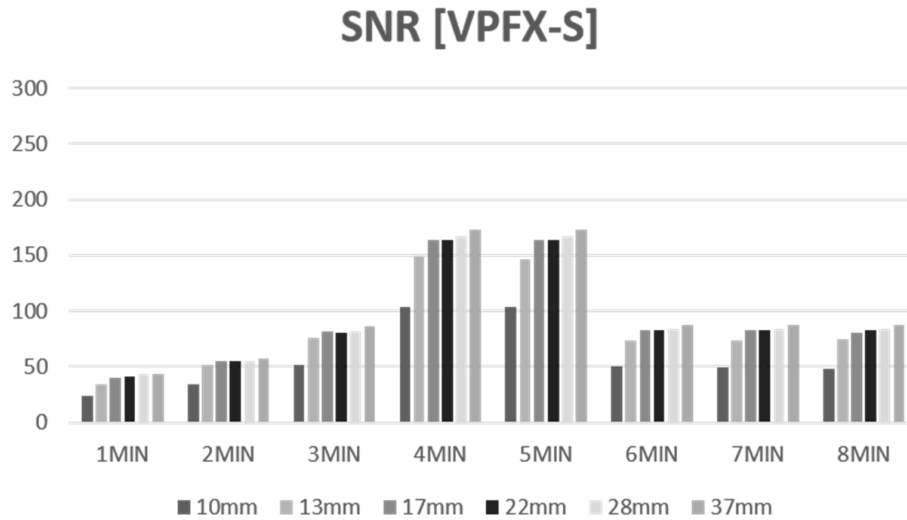


Fig. 2. This is the Signal to noise ratio graph result of VPFX-S using NEMA 2007/IEC 2008 phantom.

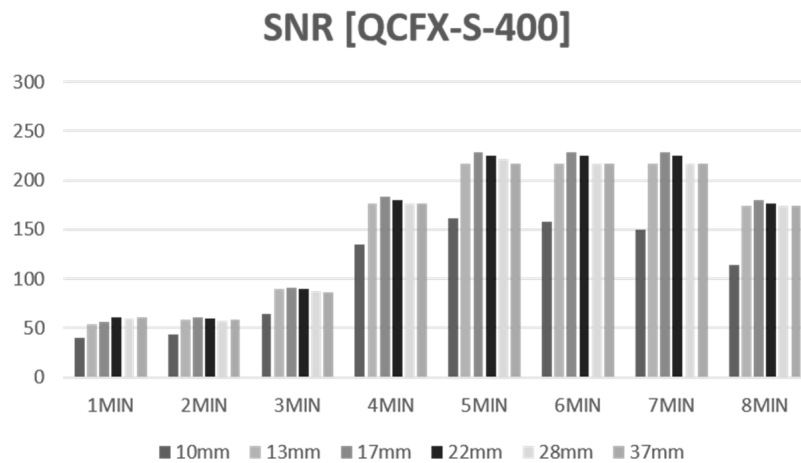


Fig. 3. This is the Signal to noise ratio graph result of QCFX-S using NEMA 2007/IEC 2008 phantom.

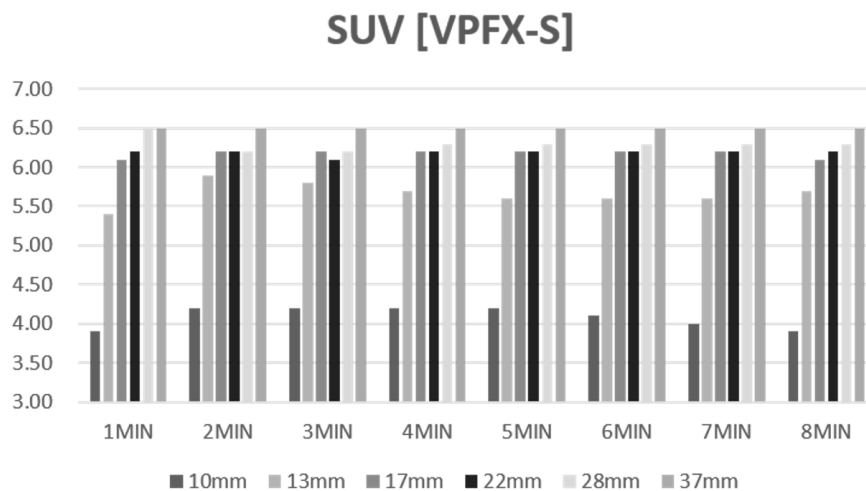


Fig. 4. This is the Standardized Uptake Value graph result of VPFX-S using NEMA 2007/IEC 2008 phantom.

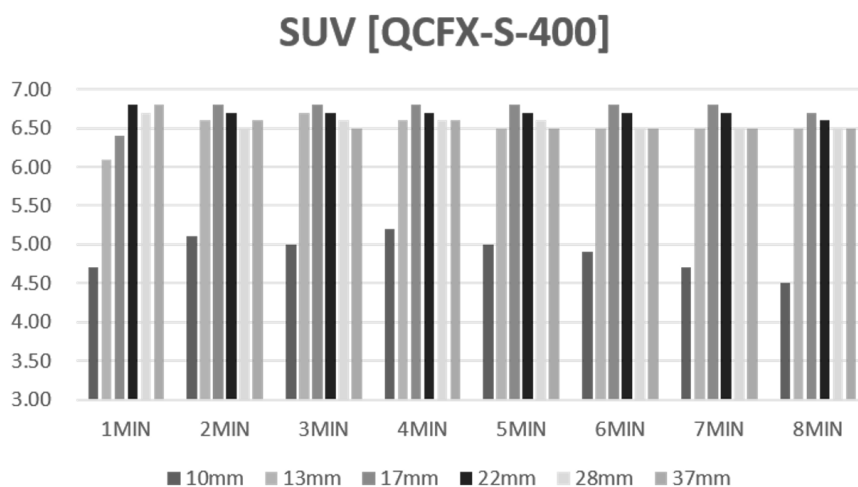


Fig. 5. This is the Standardized Uptake Value graph result of QCFX-S using NEMA 2007/IEC 2008 phantom.

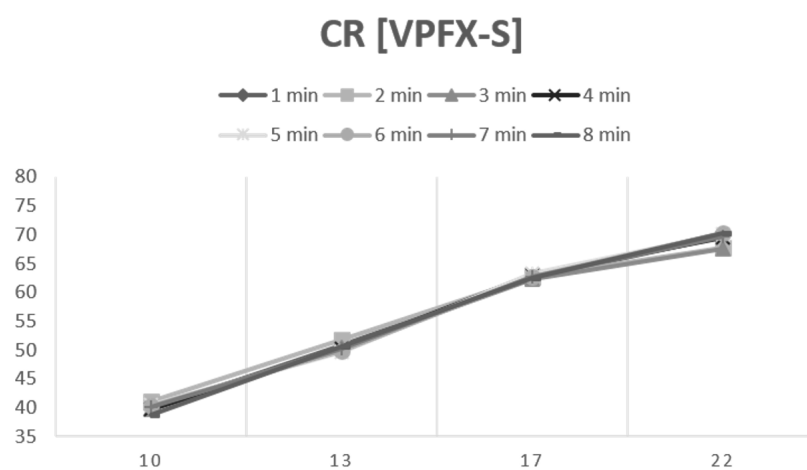


Fig. 6. This is the Contrast Recovery graph result of VPFX-S using NEMA 2007/IEC 2008 phantom.

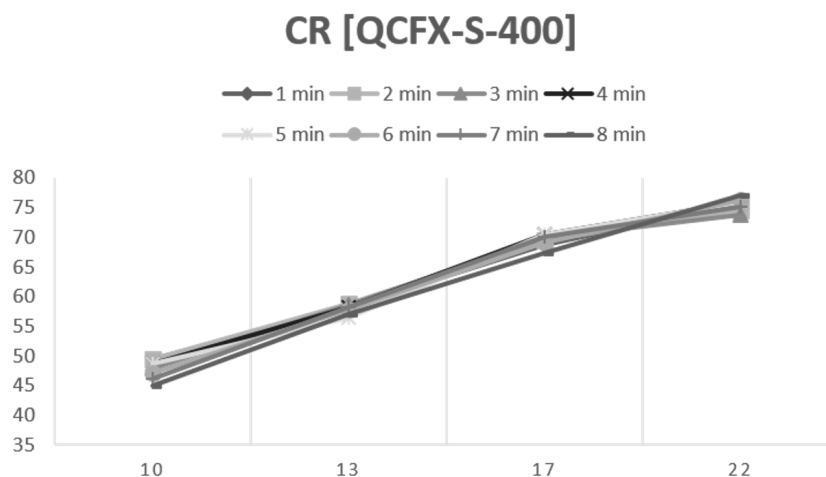


Fig. 7. This is the Contrast Recovery graph result of QCFX-S using NEMA 2007/IEC 2008 phantom.

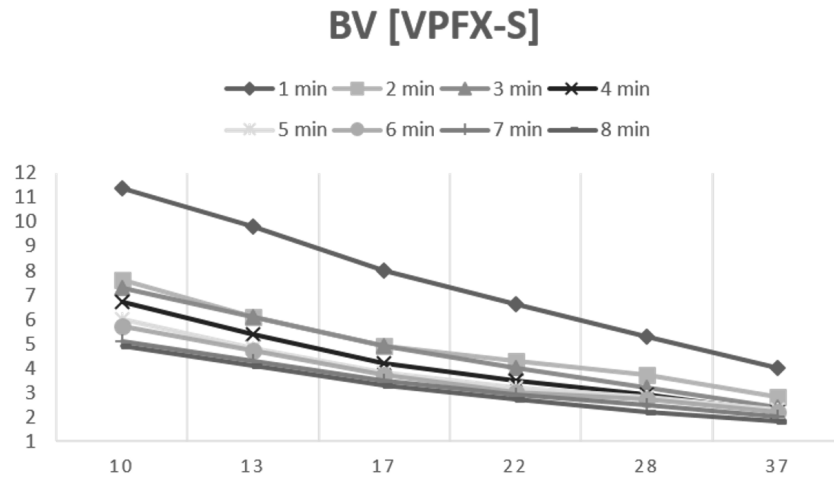


Fig. 8. This is the Background Variability graph result of VPFX-S using NEMA 2007/IEC 2008 phantom.

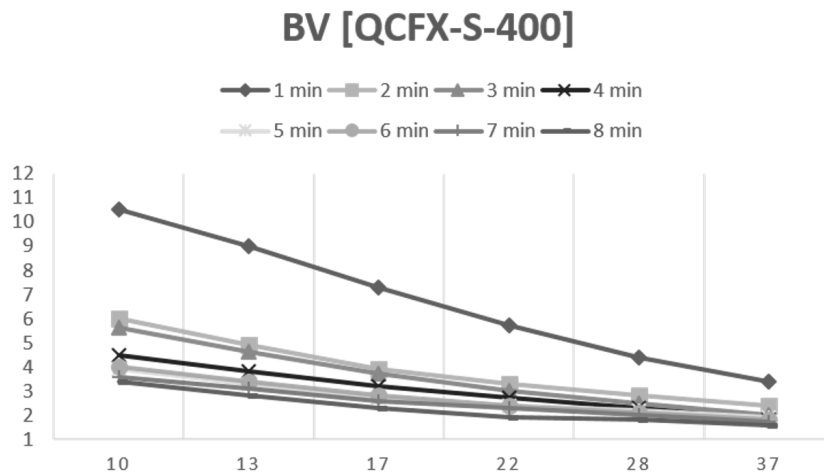


Fig. 9. This is the Background Variability graph result of QCFX-S using NEMA 2007/IEC 2008 phantom.

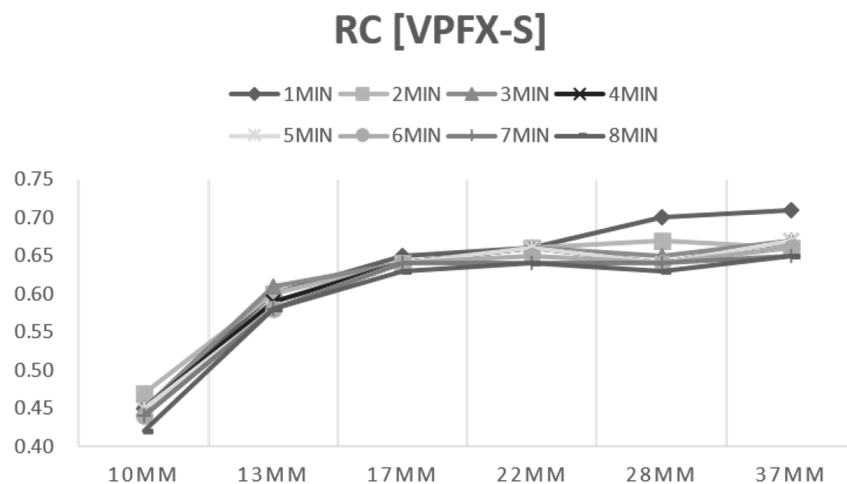


Fig. 10. This is the Recovery coefficient graph result of VPFX-S using NEMA 2007/IEC 2008 phantom.

평균 15.9% 가장 낮은 수치를 보였다. 실험 결과를 SPSS version 19를 통해 다중선형회귀분석을 실시하여 분석한 결과 유의 수준은 5%였으며 SNR을 제외한 모든 지표에서 가장 높은 상관도를 갖는 변인은 구의 크기였다(Table. 6). 반면 SNR은 영상 획득 시간에서 뚜렷한 양의 상관관계를 보였고 기여율은 0.486이었으며, BV도 0.751의 기여율을 보이며 영상 획득 시간과 뚜렷한 음의 상관관계를 보였다. 그러나 재구성 방법의 차이는 모든 지표에 대해 뚜렷한 상관관계를 보였으며, BV는 유일 하게 모든 변인에 상관관계를 보였다. 분석 결과 p -value 0.05 미만으로 지표 간 유의미한 차이를 보였다. 지표들에 가장 많은 영향을 미친 것은 구의 크기와 재구성 방법의 차이였으며, 영상 획득 시간은 SNR과 BV에 뚜렷한 영향이 있었다.

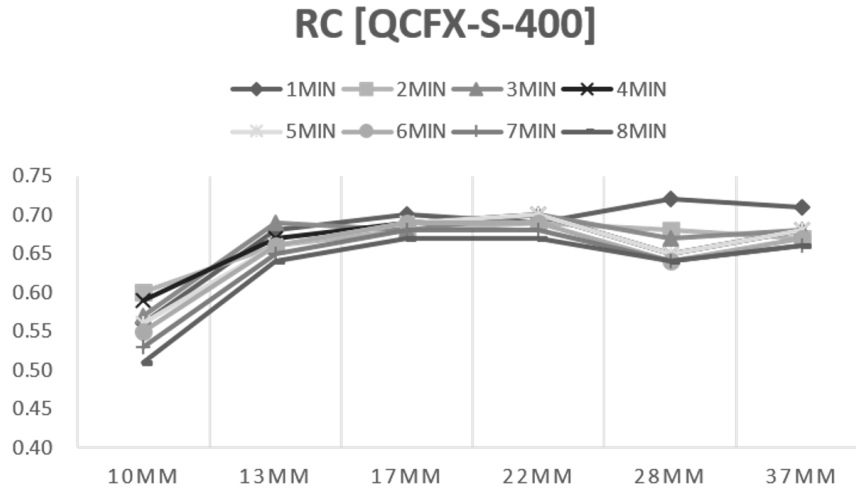


Fig. 11. This is the Recovery coefficient graph result of QCFX-S using NEMA 2007/IEC 2008 phantom.

Table 6. Multiple linear regression analysis results of TEST 1

Model	SE	β	t	p	Collinearity		R^2	Durbin-Watson
					Tolerance	VIF		
CR	1.641		7.257	.000			.953	2.116
sphere size	.072	.927	33.190	.000	1.000	1.000		
acquisition time	.141	-.015	-.546	.587	1.000	1.000		
reconstruction	.647	.305	10.906	.000	1.000	1.000		
BV	.451		22.948	.000			.751	.460
sphere size	.011	-.612	-11.765	.000	1.000	1.000		
acquisition time	.045	-.563	-10.813	.000	1.000	1.000		
reconstruction	.206	-.243	-4.672	.000	1.000	1.000		
SNR	20.796		-2.648	.010			.486	.818
sphere size	9.502	.457	6.115	.000	1.000	1.000		
acquisition time	.517	.148	1.973	.052	1.000	1.000		
reconstruction	2.073	.505	6.751	.000	1.000	1.000		
SUV	.263		16.213	.000			.465	.204
sphere size	.120	.322	4.218	.000	1.000	1.000		
acquisition time	.007	.601	7.873	.000	1.000	1.000		
reconstruction	.026	-.022	-.292	.771	1.000	1.000		
RC	.023		21.720	.000			.481	.226
sphere size	.002	-.172	-2.288	.024	1.000	1.000		
acquisition time	.001	.576	7.676	.000	1.000	1.000		
reconstruction	.010	.346	4.608	.000	1.000	1.000		

2. β -strength의 구간 별 차이에 대한 실험 결과

팬텀 영상의 결과 육안상으로 β -strength가 증가할수록 구의 방사능 농도가 높아지는 것을 볼 수 있으며 영상의 잡음이 줄어들고 대조도가 높아졌다(Fig. 19). SNR은 β -strength와 비례하여 증가하다가 400에서 최고치를 나타내고 감소하는 양상을 보였다(Fig. 12). SUV는 β -strength가 증가할수록 약하게 감소하는 양상을 보였다(Fig. 13). 특히 10 mm의 가장 작은 구에서 특징적으로 나타났는데 이는 β -strength 증가 시에 영상 잡음 제거 기전이 강하게 적용되며 작은 크기의 구에서 영상 잡음 제거 기전이 상대적으로 크게 작용하는 영향으로 보인다(Table. 7). CR은 β -strength의 증가와 반비례하는 양상을 보였다(Fig. 14). BSREM방식의 적용은 25회의 반복 재구성을 통해 영상의 선예도가 증가하고 CR이 증가하게 되는데 영상 잡음 제거의 적용이 약한 β -strength 100의 경우 높은 CR을 보이지만, 약한 영상 잡음 제거로 인해 BV가 매우 높게 나타났다. 반면, β -strength가 증가하면 CR과 함께 BV도 감소하는 결과를 보였다(Table. 8). BV의 경우 β -strength 300 이상에서 편차가 줄어들었다(Fig. 15). RC의 경우 10 mm, 13 mm의 작은 구에서는 β -strength의 증가에 반비례하는 양상을 보였으나 17 mm 구를 기점으로 그 이상의 구에서는 오차 범위 이내로 수렴하였다(Fig. 16, Table. 9). RC의 정량적 성능평가를 위해 EARL ^{18}F Standard 2를 기준으로 비교 평가하였다. EARL ^{18}F Standard 2와 비교하여 QCFX-S-2MIN는 10 mm, 13 mm를 제외하고 모든 크기의 구에서 하한치보다 약 10%~19% 정도 낮은 값을 보였고 평균 14.2% 가량 낮은 수치를 보였다.

두 번째 실험 결과 또한 다중회귀분석을 실시하였는데(Table. 10) 유의 수준은 5%였으며 CR, SUV, SNR에 가장 높은 상관도를 갖는 변인은 구의 크기였다. 반면 BV는 β -strength에 대해 뚜렷한 음의 상관관계를 보였으며 기여율은 0.723이었고, RC도 β -strength에 대해 뚜렷한 음의 상관관계를 나타냈고 기여율은 0.475이었다. 분석 결과 p -value 0.05 미만으로 지표 간의 유의미한 차이를 보였다. β -strength는 RC와 BV에 강한 상관관계가 있는 것으로 파악 되었으며 CR과 SUV에도 약한 음의 상관관계를 보였다.

Table 7. SNR and SUV according to the size and acquisition time of each sphere of TEST 2

QCFX-S-2min [*]	SNR [*] / SUV [†]					
	10 mm	13 mm	17 mm	22 mm	28 mm	37 mm
β -strength 100	3.3 / 6.2	4.0 / 6.9	8.2 / 6.6	6.9 / 6.8	8.7 / 6.4	12.2 / 6.9
β -strength 200	3.8 / 6	4.5 / 7	8.2 / 6.7	8.2 / 6.8	12.5 / 6.5	18.9 / 6.9
β -strength 300	4.2 / 5.5	4.7 / 6.8	7.6 / 6.7	8.3 / 6.7	14.5 / 6.6	22.3 / 6.9
β -strength 400	4.5 / 5.1	4.9 / 6.6	7.2 / 6.7	8.1 / 6.7	15.2 / 6.6	23.3 / 7
β -strength 500	4.8 / 4.8	5.0 / 6.4	6.9 / 6.7	7.9 / 6.7	15.0 / 6.6	23.0 / 7
β -strength 600	5.1 / 4.5	5.1 / 6.3	6.7 / 6.6	7.6 / 6.6	14.5 / 6.6	22.2 / 7
β -strength 700	5.4 / 4.2	5.2 / 6.1	6.5 / 6.5	7.4 / 6.6	13.8 / 6.6	21.2 / 7

^{*} SNR (Signal to Noise Ratio) was calculated based on SUV

[†] Standardized Uptake Value

^{*} Q.Clear (BSREM) + VUE Point FX (OS-EM + TOF) + Sharp IR / 2 min

Table 8. CR and BV according to the size and acquisition time of each sphere of TEST 2

QCFX-S-2min [*]	CR [*] / BV [†]					
	10 mm	13 mm	17 mm	22 mm	28 mm	37 mm
β -strength 100	49.4 / 10.5	58.2 / 6	68.7 / 5.6	75.8 / 4.5	- / 3.9	- / 4
β -strength 200	49.5 / 9	58.7 / 4.9	69.4 / 4.6	74.6 / 3.8	- / 3.3	- / 3.4
β -strength 300	47.8 / 7.3	58.6 / 3.9	69.9 / 3.7	73.8 / 3.2	- / 2.7	- / 2.8
β -strength 400	48.7 / 5.7	58.2 / 3.3	70.4 / 3	75.9 / 2.7	- / 2.4	- / 2.4
β -strength 500	48.6 / 4.4	56.4 / 2.8	70.4 / 2.5	75.9 / 2.3	- / 2.2	- / 2.1
β -strength 600	47.1 / 3.4	57.8 / 2.4	69.1 / 2	76.2 / 1.8	- / 1.9	- / 1.8
β -strength 700	46.1 / 10.5	58.1 / 6	70 / 5.6	75.2 / 4.5	- / 3.9	- / 4

^{*} Contrast Recovery

[†] Background Variability

^{*} Q.Clear (BSREM) + VUE Point FX (OS-EM + TOF) + Sharp IR / 2 min

Table 9. RC according to the size and acquisition time of each sphere of TEST 2

	RC*					
QCFX-S-2min [†]	10 mm	13 mm	17 mm	22 mm	28 mm	37 mm
β-strength 100	0.85	0.71	0.69	0.77	0.74	0.76
β-strength 200	0.74	0.69	0.68	0.71	0.71	0.69
β-strength 300	0.66	0.68	0.68	0.70	0.69	0.67
β-strength 400	0.60	0.66	0.68	0.69	0.68	0.67
β-strength 500	0.55	0.64	0.68	0.69	0.68	0.67
β-strength 600	0.50	0.62	0.68	0.70	0.68	0.66
β-strength 700	0.47	0.60	0.68	0.70	0.68	0.66

* Recovery Coefficient

[†] Q.Clear (BSREM) + VUE Point FX (OS-EM + TOF) + Sharp IR / 2 min**Table 10.** Multiple linear regression analysis results of TEST 2

Model	SE	β	t	p	Collinearity		R ²	Durbin-Watson
					Tolerance	VIF		
CR	2.757		14.619	.000			.892	1.843
β-strength	.149	.872	13.244	.000	1.000			
sphere size	.003	-.361	-5.479	.000	1.000	.892		
BV	.725		16.071	.000			.723	.484
β-strength	.025	-.582	-6.908	.000	1.000			
sphere size	.001	-.621	-7.370	.000	1.000	.723		
SNR	1.061		-4.114	.000			.878	.603
β-strength	.002	.120	2.153	.038	1.000			
sphere size	.036	.929	16.609	.000	1.000	.878		
SUV	.260		22.671	.000			.407	.606
β-strength	.000	-.254	-2.060	.046	1.000			
sphere size	.009	.585	4.747	.000	1.000	.407		
RC	.023		30.909	.000			.475	.578
β-strength	.000	-.671	-5.639	.000	.950	1.053		
sphere size	.001	.368	3.097	.004	.950	1.053		

Table 11. Comparison of EARL (EANM Research Ltd.) 18F standard 1 and 2

NEMA IEC phantom spheres		18F standard 1 RCs		18F standard 2 RCs		
Diameter(mm)	Volume(ml)	max	mean	max	mean	peak
37	26.52	0.95-1.16	0.76-0.89	1.05-0.29	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
17	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

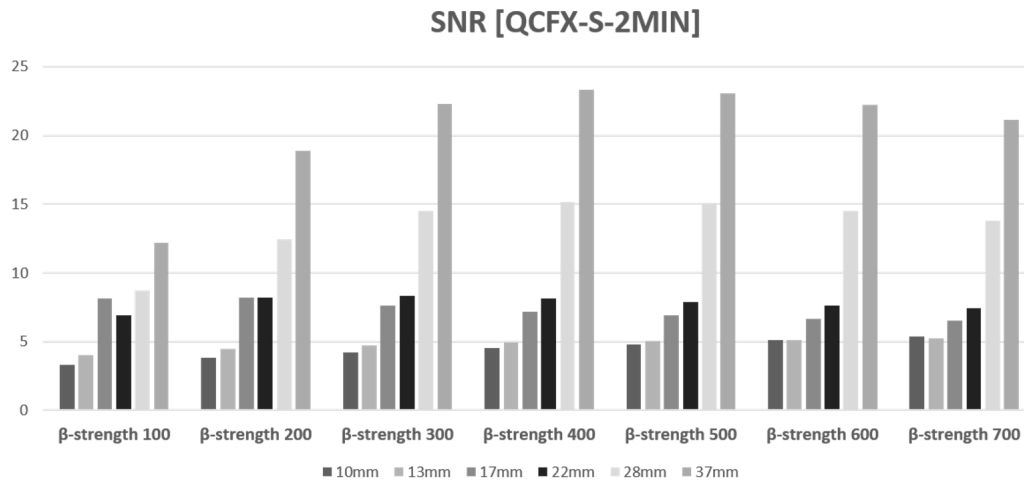


Fig. 12. This is the Signal to noise ratio graph result of each β -strength using NEMA 2007/IEC 2008 phantom.

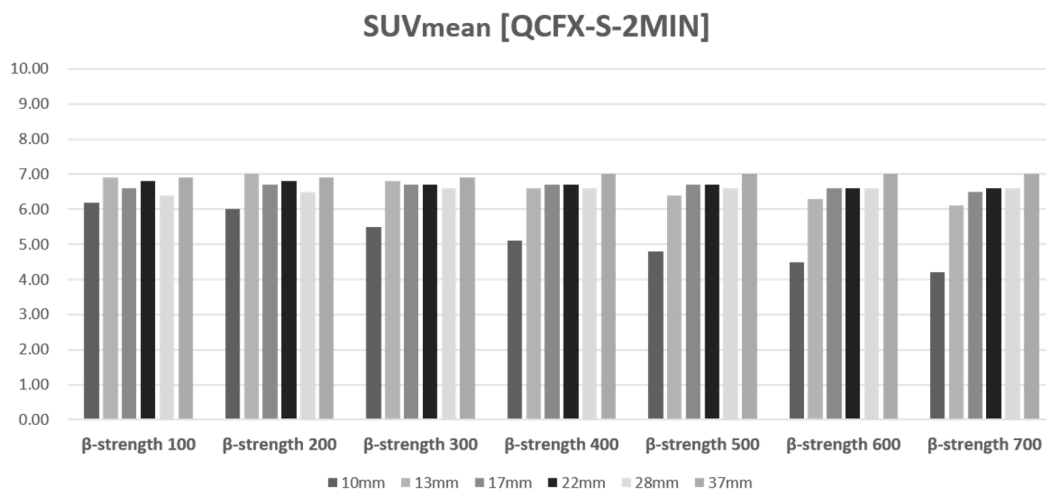


Fig. 13. This is the Standardized Uptake Value graph result of each β -strength using NEMA 2007/IEC 2008 phantom.

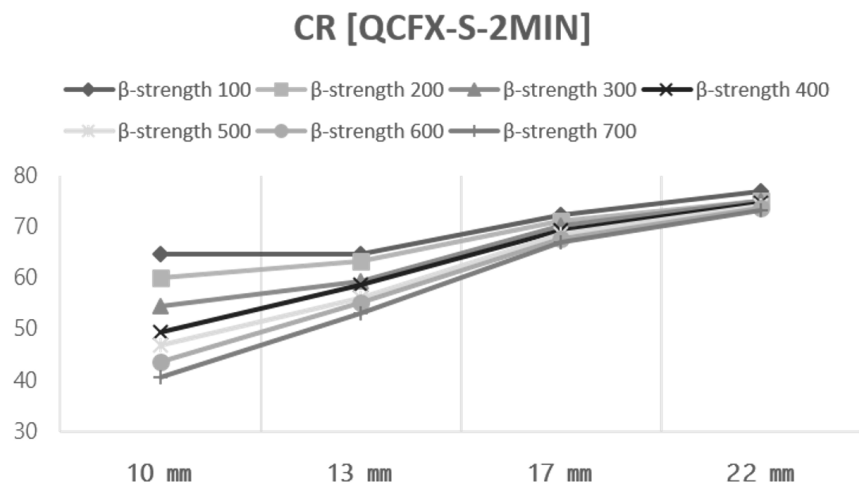


Fig. 14. This is the Contrast Recovery graph result of each β -strength using NEMA 2007/IEC 2008 phantom.

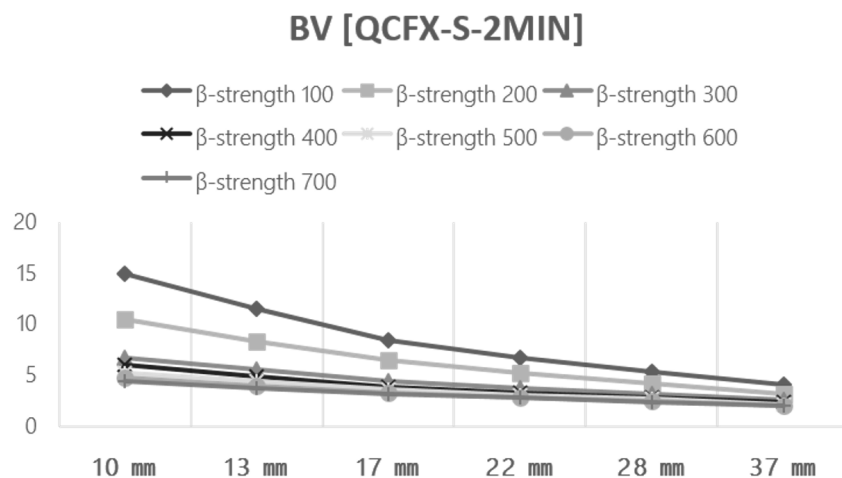


Fig. 15. This is the Background Variability graph result of each β -strength using NEMA 2007/IEC 2008 phantom.

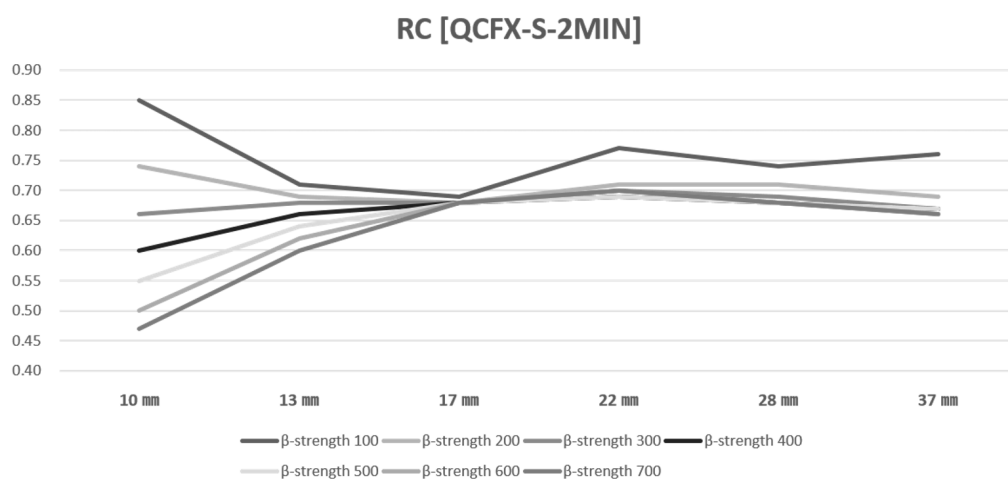


Fig. 16. This is the Recovery coefficient graph result of each β -strength using NEMA 2007/IEC 2008 phantom.

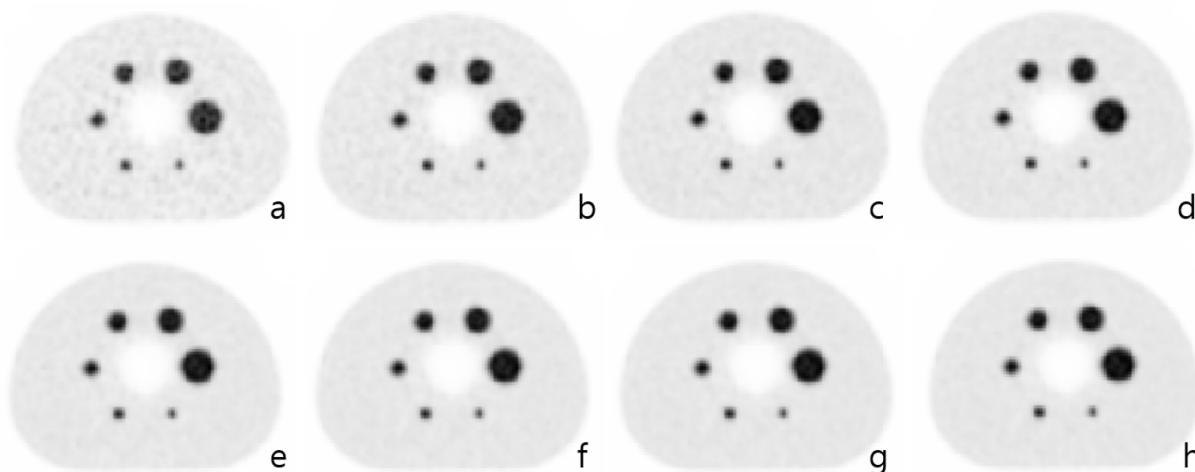


Fig. 17. This is the NEMA 2007/IEC 2008 phantom result using VPFX-S by each scan time. a. 0 ~ 1 min, b. 0 ~ 2 min, c. 0 ~ 3 min, d. 0 ~ 4 min, e. 0 ~ 5 min, f. 0 ~ 6 min, g. 0 ~ 7 min, h. 0 ~ 8 min.

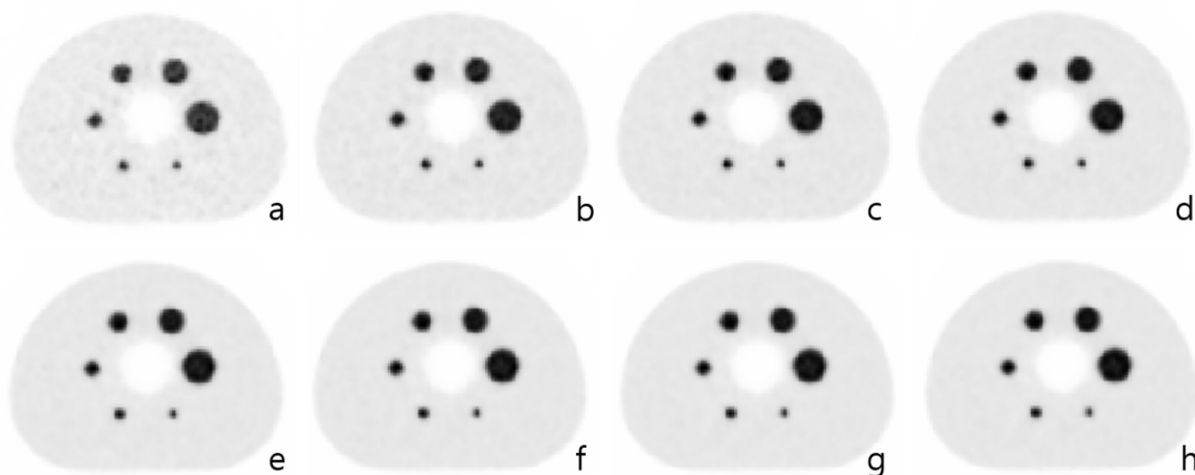


Fig. 18. This is the NEMA 2007/IEC 2008 phantom result using QCFX-S by each scan time. a. 0 ~ 1 min, b. 0 ~ 2 min, c. 0 ~ 3min, d. 0~ 4 min, e. 0 ~ 5 min, f. 0 ~ 6 min, g. 0 ~ 7 min, h. 0 ~ 8 min.

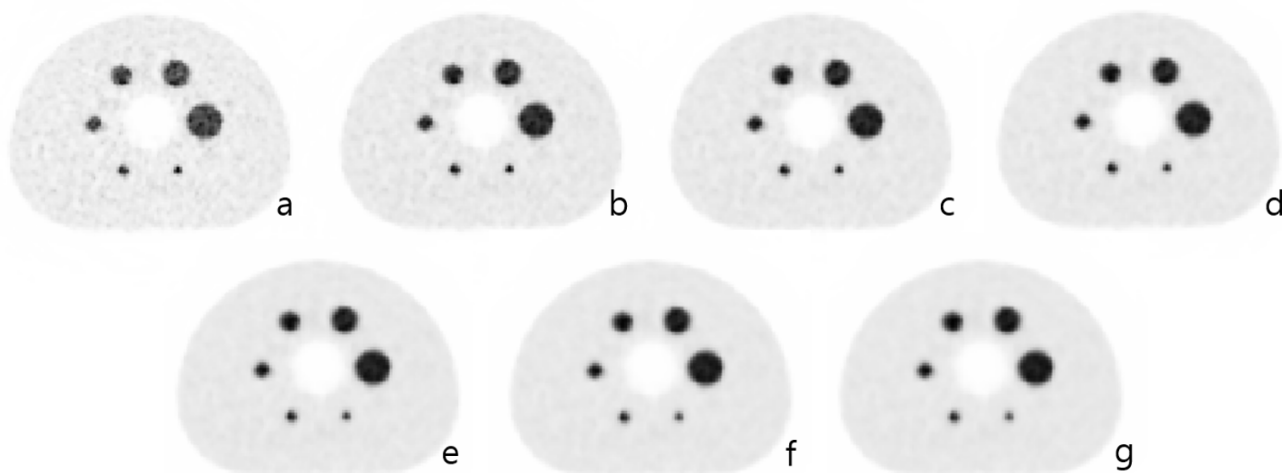


Fig. 19. This is the NEMA 2007/IEC 2008 phantom result using QCFX-S-2min by each β -strength. a. β -strength 100, b. β -strength 200, c. β -strength 300, d. β -strength 400, e. β -strength 500, f. β -strength 600, g. β -strength 700.

고찰

일반적으로 OS-EM 방식을 적용한 영상 재구성 방법은 정량적 평가의 정확도가 3% 오차 이내로 알려져 있다. 이러한 높은 정확도에도 불구하고 검출하고자 하는 병소의 위치와 그 배후방사능의 형태에 따라 그 결과값이 다르게 나타날 수 있다. 예를 들어, 높은 방사능 차이를 갖는 배후 방사능 내에 위치하는 병소에 대한 결과의 경우는 크게 편향된 정확도(최대 50% 차이)를 보이기도 하는 것으로 보고되고 있다[8]. 이와 같은 결과는 각각 서로 다른 병소에서의 수렴률의 차이에 의한 것으로 설명할 수 있다. 높은 배후 방사능의 배경 내에 위치한 음영소(cold region)는 낮은 배후 방사능의 배경 내에 위치한 열소(hot region)와는 다르게 수렴하게 된다[8]. 이러한 OS-EM의 또 다른 단점은 너무 많은 반복이 수행될 경우 이미지에 과도한 영상 잡음이 발생하고 특히 작은 병변에서 방사능 농도가 과소 평가되며 반복이 너무 적은 경우 수렴이 불충분하다는 것이다[9]. 따라서, 비뇨기 방광과 신장에서의 높은 방사능 배경을 고려하면, ^{68}Ga -PSMA는 낮은 방사능 배경 및 높은 종양 대 배경 비율(Tumor to Background Ratio, TBR)로 인해 OS-EM의 정량적 성능이 저하될 수 있다고 볼 수 있다[10]. 그러나 최근 OS-EM을 대신하여 적용되고 있는 BSREM 방법은 효과적으로 완전한 수렴을

달성하여 정량적 정확도를 향상시킨다[11]. 또한 동일한 디지털 TOF PET/CT 스캐너에서 ^{18}F -FDG를 평가한 이전 연구에서 BSREM은 OS-EM과 비교해 동일한 영상 잡음 수준에서 더 높은 SUVmax와 개선된 SNR, SBR을 제공하는 것으로 나타났다[12]. 이러한 높은 SUVmax는 ^{18}F -FDG PET의 간, 뇌와 같이 배경 흡수가 높은 영역에서 작은 병변을 감지하는데 중요한 역할을 할 수 있다[10].

일반적으로 정규화(regularization)는 수렴 이전에 반복 과정을 종료하는 방식으로 이루어지지만 최근 개발된 BSREM 알고리즘은 공간 평활도 및 경계면(edge) 보존의 속성을 유지하는 상대적 차이 페널티를 포함하는 알고리즘이다[13-16]. 이러한 알고리즘을 통해 모든 단일 이미지 복셀이 완전한 수렴을 달성할 수 있다[15, 17]. 따라서 OS-EM과 달리 BSREM은 사용자가 사용할 수 있는 하나의 제어 재구성 매개변수, β 로 표시된 전역 정규화 매개변수(β -strength)를 제공한다[16]. 이 β -strength를 통해 영상 잡음이 제거되는 정도를 0~1000까지 나누어 적용이 가능하며 이와 같은 단계 별 조절을 통해 영상 잡음이 제거되는 정도를 조절할 수 있게 한다. 이와 관련하여 Eugene J 등은 Q.Clear는 표준 OS-EM 재구성법과 비교하여 팬텀 연구에서 주관적으로 영상 품질을 개선하고 CR을 높이고 BV를 줄일 수 있으며, Q.Clear 재구성 알고리즘을 사용할 경우 ^{18}F -FDG 중앙 PET/CT의 경우에서 400의 β -strength가 최적의 값으로 평가한 바 있다[18]. 이번 연구에서 이러한 BSREM의 GE의 적용 알고리즘인 Q.Clear만을 사용해 실험했다는 점은 이 연구의 한계점이다. 다만, 현 시점에서 GE를 제외한 여타 업체에서는 BSREM의 적용을 지원하지 않기에 현실적인 여건을 고려하였다.

영상 획득 시간의 경우, 평가 지표에 따라서 최적의 시간에 차이가 있었다. 예를 들어, SNR은 4~5 min/bed에서 가장 높게 나타났으나 RC의 경우에는 2 min/bed에서 가장 높은 값을 보였다. 이는 각 기관이 지향하는 바나 영상의 획득 목적에 따라 적절한 영상 획득 시간을 선택 적용해야 함을 의미한다. 다만, 편의를 위해 상한선과 하한선을 제시하고자 모든 평가 지표의 결과가 평균치 이상으로 나타나는 범위를 2~5 min/bed로 선정하였다. 관련한 연구에서 Wolfgang P. Fendler 등은 ^{68}Ga -PSMA scan시에 3D mode scan으로 2~4 min/bed를 적정 시간으로 제시하였고[19], Habibollah Dadgar 등은 3~4 min/bed로 ^{68}Ga -PSMA scan을 시행했다[20].

β -strength는 전역 정규화 매개변수로서 Q.Clear 적용 시 영상 잡음 제거의 강도를 뜻한다. Q.Clear는 반복 재구성법에서 반복 횟수를 25회로 증가시켜 적용한 경우에서보다 영상의 정량적 정확도 및 대조도를 높여줄 뿐만 아니라 결과의 왜곡을 감소시키는 것이 가능하게 해준다. 이는 Q.Clear를 구성하는 기본 알고리즘인 BPL (Bayesian Penalised Likelihood) 재구성 방법이 기존의 OS-EM 재구성 방식에 비해 SNR 및 SBR을 크게 증가 시켜주기 때문이다[20]. β -strength는 0~1000까지 수치의 입력으로 조정이 가능하며 값이 높을 수록 강도 높게 영상 잡음을 제거 했다고 할 수 있다. 이번 연구에서 ^{68}Ga 를 적용한 PET/CT scan의 경우 β -strength 400을 적용했을 경우에 다수의 평가 지표에서 좋은 결과를 보였다. 이와 관련하여 Elin Lindström 등은 ^{68}Ga -PSMA-11의 영상에서 400~500 사이의 β -strength를 최적의 절충 범위로 제안한 바 있다[22].

모든 실험 결과에서 EARL ^{18}F Standard 2에 대해 RC_{mean} 가 약 14%~16% 가량 낮은 수치를 기록하였다. EARL ^{18}F Standard 2는 ^{18}F 에 대한 기준으로 ^{68}Ga 을 비교하기에 아주 적합하다고 볼 수는 없으나 해외의 연구 사례들로 볼 때 기준으로 같음할 수 있다. 이에 대해 Darphne M. V. Huizing 등은 EARL ^{18}F Standard 1에 대해 다기관 환경에서의 ^{68}Ga 의 RC_{mean} 를 평가한 바 있다. 이 연구에서 EARL ^{18}F Standard 1에 비해 ^{68}Ga 의 RC_{mean} 은 평균 11% 가량 낮게 측정되었고, 이후 다기관 연구 환경에서의 변수들을 종합하여 보상값을 적용한 후에 기준치에 부합하는 결과를 얻었다[23]. 하지만 본 연구에서 기준치로 참고한 EARL ^{18}F Standard 2의 경우 EARL ^{18}F Standard 1에 비해 10 mm ~ 37 mm 까지 모든 크기의 구에서 평균 28.9% 정도 기준치가 상승되었다(Table. 11). 이러한 점을 고려해 볼 때 본 연구에서의 ^{68}Ga 의 EARL ^{18}F Standard 2에 대한 RC_{mean} 가 비록 기준치에 미치지 못하였으나 Darphne M. V. Huizing 등의 연구에서와 같이 변인 통제 후 보상값을 적용한다면 EARL ^{18}F Standard 2에 부합할 것으로 예상할 수 있다.

결론

^{68}Ga 표지 PET/CT 검사에서 BSREM의 적용은 기존 단일 OS-EM의 적용에 비해 영상 품질면에서 우수한 결과를 보였다. 그리고 영상 획득 시간은 2~5 min/bed가 영상의 품질과 정량성을 확보하기에 가능한 최적의 시간으로 판단되지만 각 기관의 검사 목적과 임상 현장에서의 상황이 상이할 수 있으므로 목적에 부합하는 영상 획득 시간을 선택적으로 적용하는 것이 보다 효과적일 것으로 생각한다. β -strength의 경우 digital PET/CT를 제외한 analog PET/CT 중에서는 최상의 결과를 나타내는 설정치로 β -strength 400을 적

용하는 것이 최적이라고 판단했다. 다만, 이 설정값은 해당 장비에 한하여 유효할 수 있으며, BSREM 또한 GE 장비에만 적용된 알고리즘이므로 실제 적용 시 각 장비의 특성에 맞도록 매개 변수의 조정이 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Kim IY, Lee YK, Ahn SM. Effect of glucose level on brain FDG-PET images. *J Radiol Sci Technol*. 2017;40(2):275-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.17946/JRST.2017.40.2.13>
- Jeong JM, Kim YJ, Lee YS, Lee DS, Chung JK, Lee MC. Radiolabeling of NOTA and DOTA with positron emitting ⁶⁸Ga and investigation of in vitro properties. *Nucl Med Mol Imaging*. 2009;43(4):330-6. Retrieved from <https://ksnm.or.kr/journal/view.php?year=2009&vol=43&no=4&startpage=330>
- Yoon SH. Evaluation of PET image for fluorine-18 and gallium-68 using phantom in PET/CT. *J Radiol Sci Technol*. 2019;41(4):321-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.17946/JRST.2018.41.4.321>
- Esen T, Falay O, Tarim K, Armutlu A, Koseoglu E, Kilic M, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 positron emission tomography/computed tomography for primary lymph node staging before radical prostatectomy: central review of imaging and comparison with histopathology of extended lymphadenectomy. *Eur Urol Focus*. 2021;7(2):288-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2021.01.004>
- Ahn S, Ross SG, Asma E, Miao J, Jin X, Cheng L, et al. Quantitative comparison of OSEM and penalized likelihood image reconstruction using relative difference penalties for clinical PET. *Phys Med Biol*. 2015;60(15):5733-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/60/15/5733>
- Teoh EJ, McGowan DR, Macpherson RE, Bradley KM, Gleeson FV. Phantom and clinical evaluation of the Bayesian penalized likelihood reconstruction algorithm Q.Clear on an LYSO PET/CT system. *J Nucl Med*. 2015;56(9):1447-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.115.159301>
- Lindström E, Sundin A, Trampal C, Lindsjö L, Ilan E, Danfors T, et al. Evaluation of penalized-likelihood estimation reconstruction on a digital time-of-flight PET/CT scanner for ¹⁸F-FDG whole-body examinations. *J Nucl Med*. 2018;59(7):1152-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.117.200790>
- Boellaard R, van Lingen A, Lammertsma AA. Experimental and clinical evaluation of iterative reconstruction (OSEM) in dynamic PET: quantitative characteristics and effects on kinetic modeling. *J Nucl Med*. 2001;42(5):808-17. Retrieved from <https://jnm.snmjournals.org/content/42/5/808.long>
- Lindström E, Lindsjö L, Sundin A, Sörensen J, Lubberink M. Evaluation of block-sequential regularized expectation maximization reconstruction of ⁶⁸Ga-DOTATOC, ¹⁸F-fluoride, and ¹¹C-acetate whole-body examinations acquired on a digital time-of-flight PET/CT scanner. *EJNMMI Phys*. 2020;7(1):40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40658-020-00310-1>
- Ter Voert EEGW, Muehlematter UJ, Delso G, Pizzuto DA, Müller J, Nagel HW, et al. Quantitative performance and optimal regularization parameter in block-sequential regularized expectation maximization reconstructions in clinical ⁶⁸Ga-PSMA PET/MR. *EJNMMI Res*. 2018;8(1):70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13550-018-0414-4>
- Liberini V, Messerli M, Husmann L, Kudura K, Grünig H, Maurer A, et al. Improved detection of in-transit metastases of malignant melanoma with BSREM reconstruction in digital [¹⁸F]FDG PET/CT. *Eur Radiol*. 2021;31(10):8011-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-021-07852-7>
- Jonmarker O, Axelsson R, Nilsson T, Gabrielson S. Comparison of regularized reconstruction and ordered subset expectation maximization reconstruction in the diagnostics of prostate cancer using digital time-of-flight ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT imaging. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):630. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11040630>
- Nuyts J, Beque D, Dupont P, Mortelmans L. A concave prior penalizing relative differences for maximum-a-posteriori reconstruction in emission tomography. *IEEE Trans Nucl Sci*. 2002;49(1):56-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/TNS.2002.998681>
- Nuyts J, Fessler JA. A penalized-likelihood image reconstruction method for emission tomography, compared to postsmoothed maximum-likelihood with matched spatial resolution. *IEEE Trans Med Imaging*. 2003;22(9):1042-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2003.816960>
- de Pierro AR, Beza Yamagishi ME. Fast EM-like methods for maximum "a posteriori" estimates in emission tomography. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001;20(4):280-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/42.921477>

16. Ross S. Q.Clear white paper. Chicago, IL: GE Healthcare; 2013. Retrieved from <https://www.gehealthcare.com/-/media/739d885baa59485aaef5ac0e0eeb44a4.pdf>
17. Ahn S, Fessler JA. Globally convergent image reconstruction for emission tomography using relaxed ordered subsets algorithms. *IEEE Trans Med Imaging*. 2003;22(5):613-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2003.812251>
18. Teoh EJ, McGowan DR, Macpherson RE, Bradley KM, Gleeson FV. Phantom and clinical evaluation of the Bayesian penalized likelihood reconstruction algorithm Q.Clear on an LYSO PET/CT system. *J Nucl Med*. 2015;56(9):1447-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.115.159301>
19. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1014-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-017-3670-z>
20. Dadgar H, Seyedi Vafae M, Norouzbeigi N, Jafari E, Gholamrezanezhad A, Assadi M. Dual-phase 68Ga-PSMA-11 PET/CT may increase the rate of detected lesions in prostate cancer patients. *Urologia*. 2021;88(4):355-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0391560321993544>
21. Teoh EJ, McGowan DR, Bradley KM, Belcher E, Black E, Gleeson FV. Novel penalized likelihood reconstruction of PET in the assessment of histologically verified small pulmonary nodules. *Eur Radiol*. 2016;26(2):576-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-015-3832-y>
22. Lindström E, Velikyan I, Regula N, Alhuseinalkhudhur A, Sundin A, Sörensen J, et al. Regularized reconstruction of digital time-of-flight 68Ga-PSMA-11 PET/CT for the detection of recurrent disease in prostate cancer patients. *Theranostics*. 2019;9(12):3476-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.7150/thno.31970>
23. Huizing DMV, Koopman D, van Dalen JA, Gotthardt M, Boellaard R, Sera T, et al. Multicentre quantitative 68Ga PET/CT performance harmonisation. *EJNMMI Phys*. 2019;6(1):19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40658-019-0253-z>