

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Doktor med. Andreas Buck

**Bildgebung des Prostatakarzinoms im PSMA-PET/CT:**

**Die halbautomatische Quantifizierung des Tumolvolumens zeigt (noch) keine  
verbesserte Prädiktion des Krankheitsverlaufs**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Marieke Heinrich

aus Würzburg

**Würzburg, September 2023**



Referent/Referentin: Univ.-Prof. Dr. Andreas Buck

Korreferent/Korreferentin: Univ.-Prof. Dr. Hubert Kübler

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 15.04.2024

Die Promovendin ist Ärztin

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Das Prostatakarzinom .....	1
1.2. Diagnostik des Prostatakarzinoms .....	1
1.3. PSMA PET/CT .....	3
1.4. Parameter der PSMA PET/CT-Diagnostik .....	3
1.5. Therapie des Prostatakarzinoms.....	6
1.6. Zielsetzung .....	7
2. Material und Methoden .....	9
2.1. Ethik- und Tierversuchsvotum .....	9
2.2. Patientenkollektiv .....	9
2.3. Synthese des Radiopharmakons .....	10
2.4. Bildakquisition.....	11
2.5. Bestimmung des Tumorumens .....	12
2.6. Klinische Endpunkte.....	15
2.7. Statistische Analysen.....	16
2.7.1. Bestimmung des Tumorumens mit FIJI und Syngo.via .....	16
2.7.2. Das Tumorumens im Kontext von Gleason-Score und PSA-Wert .....	17
2.7.3. Prognostische Wertigkeit des Tumorumens .....	17
2.7.4. Zeitaufwand für die halbautomatische Auswertung mit FIJI und Syngo.via.....	18
3. Ergebnisse.....	19
3.1. Vergleich des mit FIJI und Syngo.via bestimmten Tumorumens.....	21
3.2. Vergleich Syngo.via und FIJI mittels Bland-Altman-Diagramm .....	24
3.3. Das Tumorumens im Kontext von Gleason Score und PSA-Wert .....	26
3.4. Tumorumens und Therapieansprechen .....	30
3.5. Einteilung des Therapieansprechens nach PSMA-TV und TL-PSMA, modifiziertem PERCIST und BR.....	34
3.6. Prädiktion des Überlebens.....	37
3.7. Zeitaufwand für die halbautomatische Auswertung.....	41
4. Diskussion .....	50
4.1. FIJI und Syngo.via kommen zu vergleichbaren Ergebnissen .....	50
4.2. Unterscheiden sich PSMA-TV und TL-PSMA verschiedener Gleason Scores?.....	52

4.3.	PSMA-TV und TL-PSMA zeigen eine ähnliche Dynamik wie der PSA-Wert .....	52
4.4.	Ist die Prognoseabschätzung anhand des Tumorstadiums den etablierten Parametern überlegen? .....	54
4.5.	Allein der biochemische Progress ist Hinweis auf ein kürzeres Gesamtüberleben 57	
4.6.	Ist die Bestimmung der Parameter des Tumorstadiums in klinischen Alltag praktikabel? .....	59
5.	Zusammenfassung .....	63
6.	Literaturverzeichnis .....	65
	Appendix .....	3
	I Abkürzungsverzeichnis .....	8
	II Abbildungsverzeichnis .....	10
	III Tabellenverzeichnis .....	10
	IV Lebenslauf .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	V Veröffentlichungen .....	11

## **1. Einleitung**

### **1.1. Das Prostatakarzinom**

In Deutschland ist das Prostatakarzinom (PCa) mit etwa 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr der Tumor mit der höchsten Inzidenz in der männlichen Bevölkerung. Eine Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr ist selten und die Prognose ist mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 89% sehr gut. Durch die Früherkennung ab einem Alter von 45 Jahren, sind bei Erstdiagnose 65% der PCas auf die Prostata begrenzt (1). Der Verlauf ist sehr heterogen und reicht von einem lebenslang indolenten lokalisierten Stadium bis hin zu schnell streuenden und letztendlich tödlich verlaufenden Hochrisiko-Karzinomen. Eine regelmäßige Kontrolle ist somit unablässig, um den individuellen Verlauf möglichst präzise beurteilen zu können. Ein entscheidender therapierelevanter Faktor im Progress des PCas ist seine Hormonsensibilität, anhand welcher es in ein kastrationssensibles (CSPC) und ein kastrationsresistentes (CRPC) PCa eingeteilt werden kann.

### **1.2. Diagnostik des Prostatakarzinoms**

Die Früherkennung des PCas erfolgt ab dem 45. Lebensjahr im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung entsprechend der Empfehlung der S3-Leitlinie des AWMF (2) und setzt sich zusammen aus der Messung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Serum und der digital-rektale Tastuntersuchung. Bei Karzinomverdacht kann ergänzend zur Primärdiagnostik der transrektale Ultraschall oder eine multiparametrische Magnetresonanztomografie (MRT) durchgeführt werden. Die Diagnose wird mittels sonographisch gesteuerter Stanzbiopsien und anschließender histopathologischer Untersuchung gesichert. Es wird zur Beurteilung der Aggressivität des Tumors ein klinisches TNM-Stadium und histopathologisch der Gleason Score bestimmt (2). Zur Ermittlung des Gleason Scores wird die Morphologie aller Veränderungen der Gewebearchitektur anhand von fünf festgelegten Subtypen kategorisiert und das häufigste und das aggressivste Muster addiert (3), sodass der Gleason Score Werte zwischen 2 und 10 aufweisen kann, wobei ein Gleason Score von 2 bis 5 als Vorstufe eines Karzinoms gewertet wird (4, 5, 6). An die Biopsie schließt sich in der Regel das

Primärstaging an, für welches laut AWMF S3 Leitlinie ab einem Gleason Score von 8, oder ab einem cT3 Befund für die Therapieentscheidung die Computertomographie (CT), die MRT und die Skelettszintigrafie zur Ausbreitungsdiagnostik herangezogen werden (2). Während der Prostatagewebemarker PSA im Screening die Gefahr der Überdiagnose birgt und nur im Gesamtkontext der urologischen Anamnese beurteilt werden kann, spielt er in der Nachsorge eine entscheidende Rolle (2, 7, 8, 9, 10). Bei einem erneuten Tumorwachstum steigt der PSA-Wert früh an und ist ohne großen Aufwand bestimmbar. Zudem macht eine kurze PSA-Verdopplungszeit eine systemische Metastasierung wahrscheinlicher (2, 11). Dabei wurden die Begriffe „biochemisches Ansprechen“ (Biochemical Response, BR), „biochemisches Rezidiv“ (Biochemical Recurrence) und „biochemischer Progress“ (Biochemical Progression) geprägt, welche allein über Änderungen des PSA-Wertes ohne ein notwendiges Korrelat in der Bildgebung definiert werden (siehe **Tabelle 1** im Kapitel 2.6.). Biochemisches Rezidiv als auch biochemischer Progress sind definiert als Anstieg des PSA-Wertes um mindestens 0,2 ng/ml nach radikaler Prostatektomie, um 2 ng/ml über Nadir nach primärer Bestrahlung und im kastrationsresistenten Stadium um mindestens 2 ng/ml oder 25% gegenüber des PSA-Wertes nach Therapie (2, 11, 12). Für die Diagnostik eines Rezidivs oder Progresses spielt zunehmend die auf das Prostata-spezifische-Membran-Antigen (PSMA) gerichtete Positronen-Emissions-Tomographie/ Computer Tomographie (PET/CT) eine wichtige Rolle und hat sich mittlerweile als Standard etabliert (2). Das PSMA PET/CT hat sich als molekulare Bildgebung der vorwiegend morphologisch orientierten Bildgebung aus CT und Skelettszintigrafie überlegen gezeigt (13, 14) und beeinflusst mit der Etablierung in der S3 Leitlinie nachhaltig die Therapiewahl (2, 15). Im Rahmen von Studien wird das PSMA PET/CT inzwischen auch vermehrt in der Primärdiagnostik und im Primärstaging eingesetzt (16, 17, 18, 19, 20).

Die nuklearmedizinische Bildgebung ist durch die Etablierung des PSMA PET/CT ein wichtiger Teil des Stagings im Rahmen der Rezidiv- und Progressdiagnostik, der Therapiewahl, der Kontrolle des Therapieerfolges und der Therapie geworden.

### ***1.3. PSMA PET/CT***

PSMA ist ein membrangebundenes Glykoprotein, welches in PCa-Zellen höher exprimiert ist als in gesunden Zellen der Prostata und deutlich höher als in anderen Geweben wie beispielsweise in der Mukosa des Darms oder in Nierentubuli (21, 22). PSMA ist ein Enzym mit je nach Lokalisation unterschiedlichen Funktionen. So agiert es beispielsweise im Gehirn als Glutamat-Carboxypeptidase und im Darm als Folathydrolase (23, 24, 25). Aufgrund der vergleichsweise starken Überexpression im PCa eignet sich PSMA als Zielstruktur für eine spezifische Bildgebung des PCas. Das PSMA PET/CT ermöglicht diese zielgerichtete Bildgebung durch sogenannte Tracer, welche spezifisch an das PSMA an der Zelloberfläche binden. Die eingesetzten Tracer geben eine Positronenstrahlung ab, welche von einem Detektor gemessen wird und eine Lokalisation im Körper ermöglicht. Der PSMA-Tracer zeigt sich gegenüber anderen weniger Prostata-spezifischen Tracern wie beispielsweise Fluormethylcholin (FMC) oder Fluordesoxyglucose (FDG) überlegen (26, 27, 28). FDG ist vor allem für schnell wachsende Tumore geeignet, weshalb das PCa als meist langsam wachsender Tumor schlechter detektiert werden kann (29). FMC hat den Nachteil, dass es sich auch in benignen Veränderungen der Prostata anreichert und daher ein PCa-Nachweis nur bei höheren PSA-Werten gelingen kann (26). Das PSMA PET/CT dagegen ist in der Lage, auch bei nur geringen PSA-Anstiegen Lokalrezidive, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen zu detektieren (15, 26, 27, 30, 31). Die ersten im größeren Stil eingesetzten PET-Tracer sind an Gallium-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) gebunden und wurden als PSMA-11 ( $^{68}\text{Ga}$ ]Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC) und  $^{68}\text{Ga}$  PSMA Imaging & Therapy ( $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA I&T) bezeichnet. Ihre Detektionsraten in der Diagnostik unterscheiden sich nicht wesentlich (32, 33). In der vorliegenden Arbeit wurde  $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA I&T verwendet.

### ***1.4. Parameter der PSMA PET/CT-Diagnostik***

Die klinische Befundung eines  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CTs erfolgt in der Regel visuell. Als Weiterentwicklung und zur Standardisierung wurden verschiedene Auswertungssysteme entwickelt, wobei es bisher keinen etablierten Standard gibt, welcher für eine Auswertung genutzt werden kann. PSMA-RADS ist ein System zur Einschätzung der

Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei der vorliegenden Läsion um ein PCa handelt (34). Bei der speziell auf das PSMA PET/CT ausgerichteten standardisierten Auswertung der molekularen Bildgebung im PCa (Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation, PROMISE) können die Läsionen anhand ihrer Lokalisation und Ausmaß ihrer PSMA-Expression in Kategorien eingeteilt werden, wodurch der Informationsaustausch verbessert wird. PROMISE sieht vor, dass das Ausmaß der Aktivitäts-Anreicherung in Läsionen rein visuell im Vergleich zur Aktivitäts-Anreicherung in Blutgefäßen, der Leber und den Speicheldrüsen bestimmt wird (35). PET-Kriterien, welche das Ansprechen solider Tumoren (Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumors 1.0, PERCIST 1.0) untersuchen, wurden ursprünglich für das FDG PET/CT entwickelt. Dabei wird im jeweiligen FDG PET/CT visuell die Läsion mit der höchsten Tumoraktivität als „heißeste“ Läsion identifiziert. Diese wird in jedem nachfolgenden FDG PET/CT erneut analysiert. Diese höchste Tumoraktivität repräsentiert den metabolisch aktivsten Teil des Tumors und dient der vergleichenden Tumorbeurteilung (36). Ob statt einer Läsion mehrere Läsionen bestimmt werden sollten und ob diese Kriterien überhaupt auf ein PSMA PET/CT übertragen werden können, ist Gegenstand derzeitiger Forschung (37). In dieser Arbeit wurden die PERCIST-Kriterien analog zur Arbeit von Seitz et al. für das PSMA PET/CT modifiziert (38).

Die quantitative Auswertung des gesamten Tumolvolumens wäre vor allem bei Tumoren von Vorteil, welche verstreut in vielen kleineren Läsionen auftreten und sich nicht als eine große Läsion zeigen. Hier ist eine rein visuelle Erfassung der Tumorlast im PET/CT schwer und variiert mitunter je nach Auswerter (39). Eine quantitative Bildauswertung könnte die Bildbewertung durch eine stärkere Objektivierung besser vergleichbar und spezifischer machen. Derzeit rücken daher auch andere Parameter wie das PET-graphisch sichtbare Tumolvolumen und die Tumolvolumen-assoziierte Aktivität als mögliche Kandidaten für die PET/CT-Auswertung in den Fokus. Im  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT werden diese Parameter als metabolisches Tumolvolumen (Metabolic Tumor Volume; MTV) und Glykolyse der gesamten Läsion (Total Lesion Glycolysis; TLG) bezeichnet. Diese Parameter wurden bereits in verschiedenen Studien bezüglich ihrer Relevanz in der FDG PET/CT Auswertung untersucht (40, 41, 42). Sie zeigen vielversprechende prognostische

Eigenschaften unter anderem für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (43), Lymphome (42), Tumoren des Magen-Darm-Traktes (44, 45), Tumoren des weiblichen Genitaltraktes (46, 47) und Kopf-Hals-Tumoren (41). Aus diesem Grund stehen diese molekularen Parameter auch im  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT für das PCa im Fokus, wobei Schmidkonz et al. (48) das Tumolvolumen als PSMA Tumor Volumen (PSMA Tumore Volume; PSMA-TV) und die Aktivität des Tumolvolumens als PSMA der gesamten Läsion (Total Lesion PSMA; TL-PSMA) definierten. Es wurde dabei ein inhomogenes Kollektiv von Patienten mit biochemischem Rezidiv und mindestens einer PSMA-positiven Läsion untersucht, welche mit verschiedenen Zweitlinien-Therapien behandelt wurden. 23 Patienten erhielten ein zweites PSMA PET/CT nach Therapie und es zeigte sich eine signifikante Korrelation mit dem PSA-Wert sowie eine bessere Übereinstimmung von einem für PSMA modifizierten PERCIST mit dem biochemischen Ansprechen als RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Auch Schmuck et al. untersuchten die Parameter PSMA-TV und TL-PSMA an einem ähnlichen Kollektiv (49). Von den 101 untersuchten Patienten erhielten lediglich zehn ein zweites PSMA PET/CT im Verlauf. Es zeigte sich eine Korrelation mit dem PSA-Wert sowohl in den absoluten Werten als auch in der Wertänderung durch Therapie. Schmidkonz et al. und Schmuck et al. untersuchten jeweils ein frühes Stadium des PCas. Die Kohorte von Schmidkonz et al. wies bis zu 82 Läsionen und im Mittel viereinhalb Läsionen pro untersuchten Patienten auf. Schmuck et al. schlossen nur Patienten mit maximal zehn Läsionen ein. Die molekularen Parameter PSMA-TV und TL-PSMA in einem Kollektiv des fortgeschrittenen PCa untersuchten Michalski et al. (50). Alle zehn Patienten des Kollektivs erhielten eine Radioligandentherapie (RLT) mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 und es zeigte sich vor und nach der Therapie eine signifikante Korrelation von PSMA-TV, TL-PSMA und PSA-Wert, allerdings keine Korrelation der Wertänderung durch die Therapie.

Aufgrund des hohen Arbeitsaufwandes für die Bestimmung des PSMA-TV und TL-PSMA beschränkte man sich bisher auf einige wenige Läsionen. Mit Einführung der halbautomatischen Segmentierungsprogramme ist es nun möglich, diese Parameter nicht nur für einzelne Läsionen, sondern für die gesamte Tumorlast eines Patienten mit einem geringeren Arbeitsaufwand zu bestimmen. Neben dem etablierten Syngo.via und FIJI (51) gibt es unter anderem das frei zugängliche Programm METAVOL (52), dessen

Algorithmus ursprünglich für das FDG PET/CT entwickelt wurde, aber auch im PSMA PET/CT verwendet wird (53, 54, 55). Eine weitere frei zugängliche Software ist LIFEx, welche auf viele verschiedene Formen der Bildgebung angewendet werden kann (56). Die Software qPSMA wurde speziell zur Bestimmung des Gesamttumorvolumens des PCa im  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT entwickelt (57). Mittels dieser Segmentierungsprogramme ist es möglich, die Tumorlast in ihrer Gesamtheit zu beschreiben. Möglicherweise eröffnen sich mit diesen molekularen Parametern der Tumorlast neue Wege der Risikostratifizierung und klinischen Therapieentscheidung.

Die große Vielfalt der verwendeten Programme zur Bestimmung von PSMA-TV und TL-PSMA zeigt, dass bisher keine Einigkeit darüber herrscht, welches System als Goldstandard fungieren sollte.

Um den neuen Entwicklungen und dem derzeitigen Wissensstand Rechnung zu tragen, wurden in dieser Arbeit die Bilddaten mit zwei verschiedenen Software-Anwendungen analysiert, um deren Ergebnisse direkt vergleichen zu können. Des Weiteren wurde ein Patientenkollektiv mit hoher Tumorlast gewählt, um die Grenzen der halbautomatischen Segmentierungsverfahren zu testen und die Möglichkeiten eines objektiveren Vergleichs bei hoher Gesamtlast des PSMA-TV und TL-PSMA im Vergleich zur rein visuellen Auswertung zu untersuchen. Viele wissenschaftliche Veröffentlichungen zu neuer Software stammen von den Entwickler\*innen selbst, weshalb der Fokus hier stärker auf technischen Vergleichen liegt (39). Im Gegensatz dazu lag in dieser Arbeit der Fokus auf dem Vergleich der praktischen klinischen Anwendung, welche essenziell ist für die Implementierung der neuen Parameter in den klinischen Alltag.

### ***1.5. Therapie des Prostatakarzinoms***

Bei einem nicht metastasierten PCa ist eine Heilung möglich, während bei einem metastasierten PCa oder einem kastrationsresistenten PCa (CRPC) ein palliatives Therapieziel verfolgt wird. Die Auswahl der besten Therapie wird anhand des individuellen Risikoprofils getroffen, welches unter anderem PSA-Wert, pathologische

Einordnung mittels Gleason Score und TNM-Klassifikation, als auch den allgemeinen Zustand des Patienten und seine Präferenzen berücksichtigt.

Im kurativen Setting stehen laut der aktuellen S3-Leitlinie Operation und Bestrahlung als Therapieoptionen sowie die aktive Überwachung zur Verfügung, während im palliativen Stadium die einfache und erweiterte Androgendeprivation, Chemotherapie und „watchful waiting“ angewendet werden können. Eine einfache Androgendeprivation mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH), GnRH-Antagonisten oder Orchiektomie ist die grundlegende Therapie, welche jeder Patient mit PCa im palliativen Setting erhält. Zeigt sich unter suffizienter Androgendeprivation ein Progress, gilt das PCa als kastrationsresistent. Die vorherrschenden Therapieoptionen des CRPC sind die Chemotherapie mit Docetaxel sowie Cabazitaxel und die erweiterte Androgendeprivation mit Abirateron, Enzalutamid, oder Apalutamid (2). In mehreren Studien konnte zuletzt gezeigt werden, dass auch schon bei Patienten im Stadium des metastasierten CSPC eine frühzeitige Therapie mit Docetaxel das Überleben verlängern kann (58, 59, 60).

### ***1.6. Zielsetzung***

PSMA-TV und TL-PSMA sind vielversprechende Biomarker-Kandidaten in Diagnostik und Therapie des PCas. Dabei sind die molekularen Parameter vor allem interessant für Patienten mit hoher Tumorlast, da die rein visuelle Erfassung und Verlaufsbeurteilung bei hoher Tumorlast deutlich erschwert ist. Zur Bestimmung dieser volumetrischen Parameter werden fortlaufend neue Segmentierungs-Algorithmen entwickelt. Allerdings gibt es bisher weder einen Standarddatensatz, welcher die minimalen Anforderungen an einen solchen Algorithmus definiert, noch gibt es ein allgemein anerkanntes Programm für die Segmentierung. Daraus ergibt sich eine wichtige und klinisch äußerst relevante Frage: Kommen verschiedene Algorithmen bei identischen Patienten mit identischen PSMA PET/CTs zu vergleichbaren Ergebnissen? Für die zukünftige Verwendung stellt sich außerdem die Frage nach der Praktikabilität und Benutzerfreundlichkeit der jeweiligen Programme.

Die Parameter selbst betreffend ist es entscheidend, ob sie in der Lage sind, das Tumorgeschehen vergleichbar mit anderen klinischen Parametern wie PSA-Wert und BR abzubilden. Im PSMA PET/CT hat sich bisher noch kein Auswertungssystem etabliert. Neue Aspekte, welche PSMA-TV und TL-PSMA im Gegensatz zum für PSMA modifizierten PERCIST und zum PSA-Wert zur Tumorbeschreibung einbringen, sind das Volumen und die Intensität der PSMA-Expression der Tumorlast. Wenn sie das Tumorgeschehen abbilden können, stellt sich die Frage, ob sich im direkten Vergleich ein Vorteil für PSMA-TV oder TL-PSMA ergibt und wie präzise PSMA-TV und TL-PSMA das Tumorgeschehen abbilden können.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Ethik- und Tierversuchsvotum**

Die Notwendigkeit eines Ethikvotums war nach Anfrage bei der Ethikkommission nicht erforderlich, da die Daten retrospektiv erhoben wurden (Protokollnummer 20191106 02).

### **2.2. Patientenkollektiv**

Aus einer Datenbank der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Würzburg bestehend aus 1025 Patient\*innen, welche zwischen 2014 und 2018 mindestens ein PSMA PET/CT erhielten, wurde das Patientenkollektiv dieser Arbeit retrospektiv ausgewählt. Dabei wurden Patienten mit metastasiertem CRPC (UICC Stadium IV) eingeschlossen, um ein Patientenkollektiv mit möglichst hoher Tumorlast zu generieren. Des Weiteren sollte eine deutliche Änderung der Tumorlast zwischen zwei Bildgebungen durch eine wirksame Therapie gegeben sein, weshalb nur Patienten eingeschlossen wurden, welche im Beobachtungszeitraum eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Cabazitaxel erhielten und sowohl vor als auch nach Therapie ein PSMA PET/CT erhielten. Der Zeitpunkt der PET/CT vor Therapie wurde als baseline bezeichnet, der Zeitpunkt der PET/CT nach Therapie als follow-up. Der maximale zeitliche Abstand zwischen Bildgebung und Therapiebeginn, -ende oder -abbruch wurde mit maximal vier Monaten festgesetzt. So ergab sich ein Patientenkollektiv aus 21 Patienten, deren Krankheitsverlauf bis Ende Oktober 2019 berücksichtigt wurde.

Die Daten wurden vor allem mit Hilfe der elektronischen Patientenakte (SAP GUI® Version 7.5 und 7.6 von SAP SE, Walldorf, Deutschland) der nuklearmedizinischen und urologischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg erhoben. Die Informationen wurden dabei hauptsächlich aus Arztbriefen zu stationärer Therapie und Nachsorge gewonnen, ergänzt durch Laborbefunde und im Rahmen der PET/CT-Untersuchung an der nuklearmedizinischen Klinik standardmäßig eingesetzter Frage- und Aufklärungsbögen. Als patientenbezogene Daten wurden Alter, Größe, Gewicht und BMI zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, und jeder Bildgebung, sowie das Datum des letzten

Kontaktes erhoben. Das Ende des Beobachtungszeitraumes war der 23.10.2019. Tumorspezifische Daten wurden zu Erstdiagnose, Bildgebung und Therapielinien erhoben. Bezüglich der Erstdiagnose wurden Datum, initialer PSA und Histologie erhoben. Für jedes durchgeführte PSMA PET/CT wurden Datum, aktuelle Therapie, PSA-Wert, Befund und verabreichte Aktivitätsmenge erhoben. Weiterhin wurden alle Therapielinien mit jeweiliger Zuordnung zu den Stadien CSPC oder CRPC erfasst.

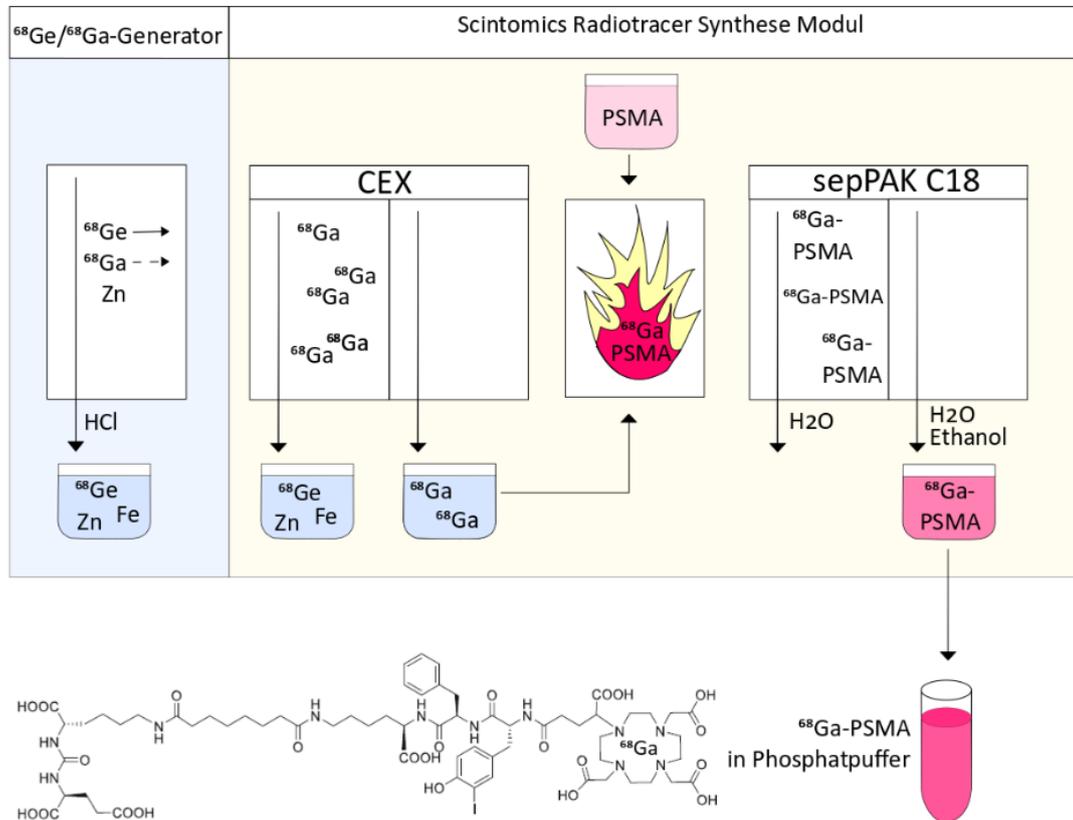
Das Gesamtüberleben (Overall Survival; OS) wurde beginnend mit dem Start der Therapie bis zum Zeitpunkt des Todes gemessen. Alle Patienten, welche am Ende des Beobachtungszeitraumes lebten, wurden zensiert.

Die Literaturrecherche erfolgte über die bibliographische Referenzdatenbank PubMed Central® der nationalen medizinischen Bibliothek des nationalen U.S. Instituts für Gesundheit und wurde ergänzt durch Recherchen über die Suchmaschine Google Scholar des Unternehmens Google LLC und die Bibliothek der Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

### ***2.3. Synthese des Radiopharmakons***

Als Tracer wurde das Radiopharmakon [<sup>68</sup>Ga]PSMA I&T verwendet. Dafür wurde der GalliaPharm© Gallium-68-Generator von Eckert und Ziegler Radiopharma GmbH (Berlin, Deutschland) und PSMA I&T von Scintomics Molecular Applied Theranostics Technologies GmbH (Fürstenfeldbruck, Deutschland) verwendet. Die Herstellung erfolgte durch die Radiochemie der nuklearmedizinischen Klinik in einem kassettenbasierten Radiotracer Synthese Modul von Scintomics Molecular Applied Theranostics Technologies GmbH (Fürstenfeldbruck, Deutschland). So wurde das Eluat (<sup>68</sup>Ga<sup>3+</sup> in 0,1 mol/l HCl) zuerst mittels eines Kationen-Austauschers, welcher <sup>68</sup>Ga<sup>3+</sup> bindet, von Verunreinigungen aus dem Generator gereinigt. Das gereinigte Eluat wurde zu einer Lösung aus 20 µg PSMA I&T (Scintomics, Fürstenfeldbruck, Deutschland) in HEPES-Puffer hinzugefügt und erhitzt, wodurch <sup>68</sup>Ga an PSMA I&T bindet. Das Produkt wurde durch eine SepPak C18 Kartusche gebunden, mit Wasser gewaschen und zuletzt mittels Wasser und Ethanol eluiert.

Abgefüllt wurde das fertige Produkt durch einen sterilen Filter in eine sterile Phiole, in welcher das  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA I&T mittels Phosphat-Puffer verdünnt wurde (siehe **Abbildung 1**).



**Abbildung 1** Herstellungsprozess  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA.

Zu Beginn wird der  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generator eluiert, das Eluat wird mittels Kationenaustauscher (CEX) aufgereinigt. Das nun reine  $^{68}\text{Ga}$  wird mit PSMA I&T erhitzt und verbindet sich. Das Produkt wird in der sepPAK C18 Kartusche gewaschen und das fertige  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA I&T eluiert.

$^{68}\text{Ga}$ : Gallium;  $^{68}\text{Ge}$ : Germanium; CEX: Kationenaustauscher (Cation Exchanger); Graphik und chemische Formel wurden mittels Inkscape 1.0.1 (© 2020 Inkscape Entwickler-Team) erstellt.

## 2.4. Bildakquisition

Alle ausgewerteten PET/CTs wurden nach dem gleichen Akquisitionsprotokoll aufgenommen. Die Bildgebung des baseline PET/CTs erfolgte im Mittel 71 Minuten (IQR 54-82 Min) nach Tracer-Applikation, beim follow-up PET/CT im Mittel nach 82 Minuten (IQR 64-84 Min). Die Zeitabstände unterschieden sich nicht signifikant ( $p = 0,706$ ). Zur Schwächungskorrektur und anatomischen Co-Registrierung wurde ein diagnostisches CT mit intravenös appliziertem Kontrastmittel akquiriert. Als intravenöses Kontrastmittel wurde Imeron 350 (Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland) in einer

Dosis von 1ml/kg Körpergewicht und zur Kontrastierung des Magen-Darm-Traktes Peritrac-oral-CT 400 mg Iod/ml (Dr. F. Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Deutschland) verwendet. Die Aufnahmen wurden von Kopf bis Mitte des Oberschenkels mit einem Biograph64\_mCT Scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) erzeugt. Der CT-Scan mit 120 kV Spannung und 5 mm Schichtdicke war moduliert durch den Röhrenstrom in Milliampere und wurde 70 Sekunden nach Injektion des Imeron gestartet, um Bilder in der portalvenösen Phase zu generieren. Der PET-Datensatz wurde im drei-dimensionalen Modus mit zwei Minuten Aufnahmedauer pro Bettposition akquiriert. Die Bildrekonstruktion erfolgte mit einem iterativen Algorithmus (TrueX, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland). Es erfolgten 3 Iterationen in 24 Untergruppen und anschließend die Anwendung eines Gauss'schen Weichfilters mit 2 mm Halbwertsbreite.

Die applizierte Tracer-Aktivität betrug im Mittel 119 MBq (IQR 108-132 MBq) im baseline PET/CT und 125 MBq (IQR 105-144 MBq) im follow-up PET/CT und unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,094$ ). Die Variationen der Aktivität sind zum einen zurückzuführen auf die kurze Halbwertszeit des  $^{68}\text{Ga}$  und zum anderen auf unterschiedliche Elutionsmengen aus dem  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generator.

### ***2.5. Bestimmung des Tumorumfanges***

Der rekonstruierte Bilddatensatz wurde im ersten Schritt im Rahmen der klinischen Routine durch zwei Nuklearmediziner\*innen und einen Radiologen/eine Radiologin ausgewertet. Eine visuell höhere Aktivität als im umgebenden Gewebe wurde als pathologisch und somit als positive Läsion gewertet. Organe mit bekannter physiologischer PSMA-Aufnahme (beispielsweise Speicheldrüsen, Ganglien, etc.) wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Die Diagnosen wurden im Konsens gestellt. Die quantitativen Parameter wurden zu einem späteren Zeitpunkt nach folgenden Grunddefinitionen berechnet und ausgewertet:

In der quantitativen Bildanalyse werden Volumen und Aktivität für die relevanten Bereiche des Bildes bestimmt. Die Auswahl des Bereichs erfolgt über eine Region von

Interesse (Region of Interest; ROI), wenn die Auswahl ausschließlich auf eine Schicht bezogen ist, oder über ein Volumen von Interesse (Volume of Interest; VOI) wenn die Auswahl mehrere Bildschichten umfasst. Daraus lassen sich die verschiedenen quantitativen Parameter berechnen. Der standardisierte Wert der Anreicherung (Standardized Uptake Value; SUV) ist ein Parameter, welcher das Verhältnis der Aktivität in einem ausgewählten Volumen im Vergleich zur applizierten Aktivität beschreibt. Er wird auf Körpergewicht oder Körperoberfläche bezogen, um Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

$$SUV = \frac{\text{Aktivitätskonzentration [Bq/ml]} \cdot \text{Normierungswert}}{\text{applizierte Aktivität [Bq]}}$$

SUV kann angegeben werden als SUV<sub>max</sub>, welches das Pixel der Läsion mit der höchsten Aktivität repräsentiert, oder als SUV<sub>mean</sub>, welches den Mittelwert der Läsions-Aktivität beschreibt. Die Aktivität einer 1 cm<sup>3</sup> umfassenden VOI, welche im Bereich der größten Aktivität des Volumens liegt, wird als SUV<sub>peak</sub> bezeichnet (61).

SUV-basiert kann das Tumorumfang in cm<sup>3</sup> oder ml berechnet werden – nur für einzelne Läsionen, oder den ganzen Körper. Um das Tumorumfang zu bestimmen, muss ein SUV-Grenzwert festgelegt werden, ab welchem die Anreicherung der Aktivität so hoch ist, dass sie als pathologisch gewertet wird. Die Bereiche, welche über diesem Grenzwert liegen, werden in allen Schnittebenen markiert. Das daraus resultierende Volumen beschreibt somit das im PET/CT durch Anreicherung des Tracers sichtbar gemachte Volumen des Tumors. Im PSMA PET/CT wird es als PSMA-TV bezeichnet.

Die Tumoraktivität wird bestimmt, indem das Tumorumfang mit dem SUV<sub>mean</sub> des Volumens multipliziert wird (PSMA-TV x SUV<sub>mean</sub>). Sie wird im PSMA PET/CT als TL-PSMA bezeichnet. Die Angabe erfolgt wie das Tumorumfang in cm<sup>3</sup> oder ml (42).

Zur Auswertung der Bilddaten wurde zum einen Syngo.via (VB30A) von Siemens Healthcare (Erlangen, Deutschland) verwendet: ein kommerzielles Programm, welches im klinischen Alltag in der nuklearmedizinischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg standardmäßig verwendet wird. Es wird häufig als Vergleich für neue

Segmentierungssoftware herangezogen (57). Zum anderen wurde das Beth Israel Plugin für FIJI (FIJI is just ImageJ, Version 1.0) des Beth Israel Deaconess Medical Center (Boston, Massachusetts, USA) verwendet. FIJI ist eine open-source Software und spezialisiert auf biologische Bildanalyse. FIJI basiert auf der open-source Software ImageJ (51). Das Plugin wurde von der Abteilung für Nuklearmedizin und molekulare Bildgebung des Beth Israel Deaconess Medical Center in Boston entwickelt und steht als kostenloser Download beispielsweise unter <https://sourceforge.net/projects/bifijiplugins/> zur Verfügung (62).

Damit beide Software-Anwendungen eine halbautomatische Auswertung vornehmen können, braucht es eine festgelegte Schwelle, anhand derer die Software pathologische von physiologischer Aktivitäts-Anreicherung unterscheiden kann. Wie in PERCIST (36) und PROMISE (35) empfohlen, wurde die Schwelle – bis zu welcher die Aktivitäts-Anreicherung noch als physiologisch gewertet wird – in einer VOI mit 3 cm Durchmesser in der Leber mit der Formel  $1,5 \times \text{Leber-Mittelwert} + 2 \text{ SD}$  (Standard Abweichung; standard deviation) bestimmt. War die Leber vom Tumor befallen, wurde stattdessen ein Zylinder mit 1 cm Durchmesser und 2 cm Höhe in der deszendierenden thorakalen Aorta platziert und die Schwelle mit  $2 \times \text{Aorta-Mittelwert} + 2 \text{ SD}$  berechnet. Die durch den Algorithmus gefundenen Läsionen wurden anschließend durch zwei Befundende bewertet. Im gemeinsamen Konsens wurden alle falsch positiven Läsionen entfernt und alle falsch negativen manuell mit dem gleichen Schwellenwert wie für die automatische Segmentierung erfasst. Aus den daraus resultierenden VOIs wurden  $\text{SUV}_{\max}$ ,  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ , das PSMA-TV und TL-PSMA für jede VOI einzeln berechnet. PSMA-TV und TL-PSMA wurden aufsummiert zum PSMA-TV des gesamten Körpers (whole body PSMA-TV; wbPSMA-TV) und TL-PSMA des gesamten Körpers (whole body TL-PSMA; wbTL-PSMA). Zudem wurde die heißeste Läsion (Läsion mit dem höchsten Stoffwechsel) – das höchste  $\text{SUV}_{\max}$  aller Läsionen – bestimmt. Im Folgenden werden die Parameter wbPSMA-TV und wbTL-PSMA aus Gründen der Übersichtlichkeit als PSMA-TV und TL-PSMA bezeichnet.

## 2.6. Klinische Endpunkte

Um die Parameter PSMA-TV und TL-PSMA im klinischen Kontext zu untersuchen, wurden die relativen Änderungen ( $\Delta$ PSMA-TV und  $\Delta$ TL-PSMA) der Werte zwischen baseline und follow-up mit folgenden Formeln berechnet:

$$\Delta X_{relativ} = \frac{X_{follow-up}}{X_{baseline}}$$

Zur klinischen und bildmorphologischen Bewertung des Ansprechens auf die Taxantherapie wurde eine Einteilung in vollständiges Ansprechen (Complete Response; CR), teilweises Ansprechen (Partial Response; PR), stabile Erkrankung (Stable Disease; SD) und progrediente Erkrankung (Progressive Disease; PD) gewählt. Die verschiedenen Parameter und ihre Bedingungen der Stratifizierung zeigt **Tabelle 1**.

**Tabelle 1** Biochemische und molekulare Kriterien des Ansprechens.

veröffentlicht in JCM. P.E. Hartrampf, M. Heinrich, A.K. Seitz, J.Brumberg, I. Sokolakis, C. Kalogirou, et al. Metabolic Tumour Volume from PSMA PET/CT Scans of Prostate Cancer Patients during Chemotherapy – Do Different Software Solutions Deliver Comparable Results? JCM, 2020;9:1390. CC BY license MDPI (63)

$\Delta$ : relative Änderung; BR: Biochemical Response; CR: Complete Response; PD: Progressive Disease; PERCIST: PET-Kriterien des Ansprechens in soliden Tumoren modifiziert für PSMA; PR: Partial Response; PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; SD: Stable Disease; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

	CR	PR [%]	SD [%]	PD [%]
BR [PSA]	PSA nicht nachweisbar	$\leq 50$	$50 < x < 125$	$\geq 125$
PERCIST [SUVmax]	Keine pathologische Aktivität	$\leq 70$	$70 < x < 130$	$\geq 130$ oder neue Läsion
$\Delta$ PSMA-TV	Kein messbares PSMA-TV	$\leq 70$	$70 < x < 130$	$\geq 130$
$\Delta$ TL-PSMA	Kein messbares TL-PSMA	$\leq 70$	$70 < x < 130$	$\geq 130$

Als etablierter klinischer Parameter wurde das aus dem PSA-Wert abgeleitete biochemische Ansprechen (BR) analog zur Studie von Seitz et al. (38) verwendet. Als

Progress galt ein PSA-Anstieg, welcher relativ gesehen mehr als 25% und absolut mehr als 2 ng/ml betrug. Zusätzlich musste der PSA-Anstieg einen zeitlichen Abstand von mindestens drei Monaten vom Beginn der Therapie aufzeigen. Für die bildmorphologische Auswertung des PSMA PET/CT gibt es bisher kein etabliertes System. Das PCa betreffend haben einige Untersuchungen gezeigt, dass die Einteilung nach dem für das PSMA PET modifizierten PERCIST näher an jener nach BR liegt als die Einteilung nach RECIST 1.1 (13, 38). Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit der Vergleich mit PERCIST herangezogen. PERCIST wurde ursprünglich für das FDG PET/CT definiert (36, 64) und für das PSMA PET/CT modifiziert (38). Als Progress galt dabei ein Anstieg des größten SUVmax um mindestens 30% im Vergleich zur vorherigen Bildgebung oder das Auftreten mindestens einer neuen Läsion. Analog galt für  $\Delta$ PSMA-TV und  $\Delta$ TL-PSMA ein Wert  $\geq 1,3$  als Progress, was einer Zunahme um mindestens 30% entsprach.

Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) wurde beginnend mit dem Start der Therapie bis zum Zeitpunkt des Todes gemessen.

## ***2.7. Statistische Analysen***

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS (Version 25, IBM Corp., Armonk, NY, USA) und einem Signifikanzniveau von 5% von der Promovierenden durchgeführt.

Der Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro-Wilk Test. Dieser ergab sowohl für die Gesamtheit der Daten als auch für die einzelnen Untergruppen, dass keine Normalverteilung vorliegt. Deshalb wurden alle Ergebnisse mit Median und Interquartilsabstand (Interquartil Range; IQR) oder Wertebereich berichtet.

### ***2.7.1. Bestimmung des Tumorumfanges mit FIJI und Syngo.via***

Die Programme Syngo.via und FIJI wurden auf die Daten desselben Patientenkollektivs angewendet und ihre Ergebnisse als verbundene Stichproben mittels Wilcoxon-Tests auf Unterschiede untersucht.

Des Weiteren wurde die Abweichung der Programme voneinander mit Bland-Altman-Diagrammen untersucht (65). Da die Differenzen sich zum Mittelwert

proportional verhielten, wurde die logarithmische Berechnung gewählt. Die Grenzen der Übereinstimmung sind definiert als je zwei Standardabweichungen über- und unterhalb des Mittelwertes (65). Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurde das erste und dritte Quartil zur Einordnung der Daten bestimmt.

### ***2.7.2. Das Tumolvolumen im Kontext von Gleason-Score und PSA-Wert***

PSMA-TV und TL-PSMA als auch  $\Delta$ PSMA-TV und  $\Delta$ TL-PSMA wurden mit den klinischen Parametern Gleason Score und PSA-Wert verglichen. Dafür wurden alle Patienten basierend auf dem Gleason Score in zwei unabhängige Untergruppen eingeteilt und die Werte von PSMA-TV und TL-PSMA dieser zwei Gruppen mittels des Mann-Whitney-U-Tests auf Unterschiede untersucht. Die Korrelation mit dem PSA-Wert erfolgte anhand des Spearman-Rang-Tests.

### ***2.7.3. Prognostische Wertigkeit des Tumorumfanges***

Das Therapieansprechen aller Patienten wurde anhand der Kriterien aus **Tabelle 1** nach BR, modifiziertem PERCIST,  $\Delta$ PSMA-TV und  $\Delta$ TL-PSMA eingeteilt und nach BR und modifiziertem PERCIST in zwei unabhängige Gruppen eingeteilt, welche mittels Mann-Whitney-U-Tests auf Unterschiede untersucht wurden.

Die Übereinstimmungen der Einteilung in CR, PR, SD und PD nach BR, modifiziertem PERCIST,  $\Delta$ PSMA-TV und  $\Delta$ TL-PSMA wurden prozentual bestimmt und mittels Cohens  $\kappa$  der Anteil bestimmt, welcher über eine zufällige Übereinstimmung hinausgeht (66, 67).

Da für die vorliegenden Daten die Proportionalitätsannahme nicht gegeben ist, konnte keine Regression durchgeführt werden. Abschließend wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt, in welchen das Gesamtüberleben der Patienten mit Progress mit jenem der Patienten ohne Progress verglichen wurde. Die Einteilung in diese beiden Gruppen erfolgte nach BR, modifiziertem PERCIST,  $\Delta$ PSMA-TV und  $\Delta$ TL-PSMA (**Tabelle 1**). Mittels Log Rank Test wurden diese Kurven verglichen.

#### ***2.7.4. Zeitaufwand für die halbautomatische Auswertung mit FIJI und Syngo.via***

Die Unterschiede des zeitlichen Aufwands der Programme Syngo.via und FIJI für dasselbe Patientenkollektiv wurden mittels des Wilcoxon-Tests verglichen. Des Weiteren wurde der Spearman-Rang-Test genutzt, um Rangkorrelationen des zeitlichen Aufwands mit PSMA-TV, TL-PSMA, Anzahl der VOIs und der Anzahl der manuell gesetzten und gelöschten VOIs zu erstellen.

### **3. Ergebnisse**

Der zeitliche Abstand zwischen PSA-Wert Bestimmung und Bildgebung betrug im Median zwölf Tage (Wertebereich 0-59 Tage). Alle Patienten erhielten im Therapieverlauf vor der Taxantherapie eine antihormonelle Therapie. Als Primärtherapie erhielten elf Patienten eine Prostatektomie, drei eine primäre Bestrahlung, sechs eine antihormonelle Therapie mit GnRH-Analoga, GnRH-Antagonisten, oder Antiandrogenen. Ein Patient erhielt primär eine Brachytherapie. Im Median durchliefen alle Patienten drei verschiedene Therapielinien, bevor sie eine Chemotherapie mit Taxanen erhielten. Vier Patienten erhielten bereits nach der Primärtherapie eine taxanbasierte Chemotherapie. Die maximale Anzahl an Therapielinien vor einer taxanbasierten Chemotherapie betrug sieben, was bei einem Patienten der Fall war. Dieser Patient hatte gleichzeitig auch mit 16 Jahren den größten zeitlichen Abstand zwischen Erstdiagnose und Beginn der Taxantherapie. Im Median lag der zeitliche Abstand zwischen Erstdiagnose und Beginn der Taxantherapie bei knapp fünf Jahren (Wertebereich 1,4 – 16,3 Jahre). Histologisch wurde den Patienten bei Diagnose des PCas im Median der Gleason Score 8 (Wertebereich 6 – 10) zugewiesen. Neun der insgesamt 21 Patienten zeigten einen Gleason Score 9, drei Patienten einen Gleason Score 8 und vier Patienten einen Gleason Score 7b. Als Gleason Score 6 und 7a wurden jeweils zwei Patienten eingeordnet und lediglich ein Patient wurde der Gleason Score 10 zugeordnet. Weitere Informationen zu den Charakteristika des Patientenkollektivs sind in **Tabelle 2** beschrieben.

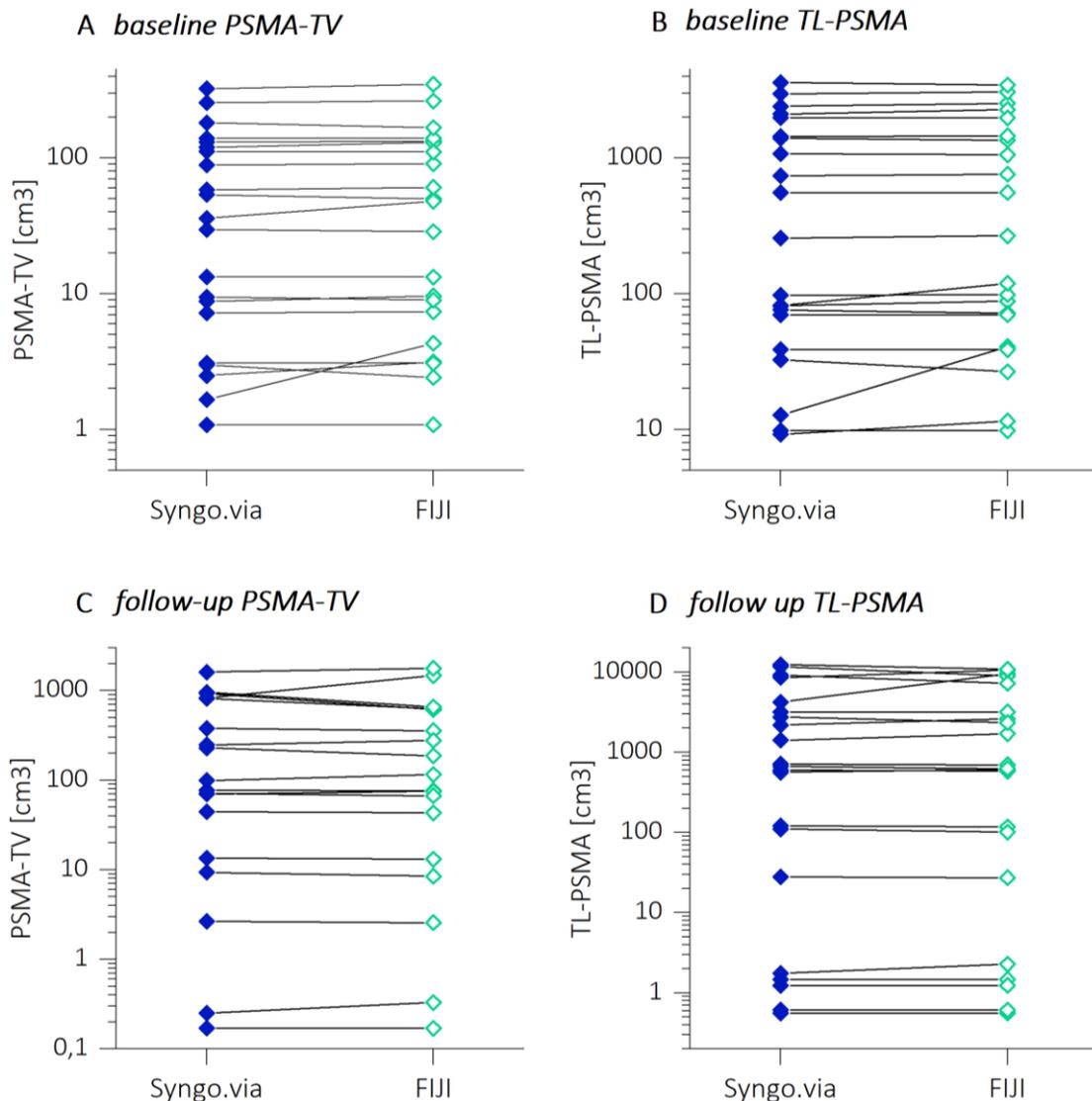
**Tabelle 2** Charakteristika des Patientenkollektives.

N=21 Patienten, welche Docetaxel oder Cabazitaxel als Therapie erhielten – ein Patient erhielt Docetaxel gefolgt von Cabazitaxel; veröffentlicht in JCM. P.E. Hartrampf, M. Heinrich, A.K. Seitz, J.Brumberg, I. Sokolakis, C. Kalogirou, et al. Metabolic Tumour Volume from PSMA PET/CT Scans of Prostate Cancer Patients during Chemotherapy – Do Different Software Solutions Deliver Comparable Results?, JCM, 2020;9:1390. CC BY license MDPI(63)

Charakteristikum		n= 21	
		Median [Jahre]	Wertebereich
Alter		72	55-93
		Anzahl [n]	Anteil [%]
Vortherapien	Radikale Prostatektomie	11	52
	Bestrahlung	12	62
	Antihormonelle Therapie	21	100
	Brachytherapie	1	5
	Abirateron	10	48
	Alpharadin	2	10
	<sup>177</sup> Lu-PSMA	2	10
Chemotherapie	Docetaxel	15	71
	Zyklen	6	3-13 (Wertebereich)
	<6 Zyklen	7	32
	Cabazitaxel	7	32
	Zyklen	4	2-8 (Wertebereich)
		Median	Wertebereich
PSA baseline [ng/ml]		15	0-800
Gleason Score		8	6-10
		Anzahl [n]	Anteil [%]
Lokalisation	Skelett	16	76
	Lymphknoten	18	86
	Leber	4	19
	Lunge	2	10
Lokalrezidiv		4	19
		Median [Tage]	Wertebereich
Zeit zwischen baseline PET/CT und PSA-Bestimmung		13	1-59
Zeit zwischen follow-up PET/CT und PSA-Bestimmung		12	0-52
Zeit zwischen Ende Chemotherapie und PET/CT		37	11-120

### *3.1. Vergleich des mit FIJI und Syngo.via bestimmten Tumolvolumens*

Bezüglich des PSMA-TV in der baseline Bildgebung ergab sich zwischen der Auswertung mit Syngo.via mit einem Median von 36,00 cm<sup>3</sup> (IQR 112,71 cm<sup>3</sup>) und der Auswertung mit FIJI mit einem Median von 48,11 cm<sup>3</sup> (IQR 123,08 cm<sup>3</sup>) kein signifikanter Unterschied zwischen den Segmentierungsprogrammen (p = 0,167; **Abbildung 2 A**). In der follow-up Untersuchung zeigte sich mit median 70,83 cm<sup>3</sup> (IQR 376,05) für Syngo.via und median 75,14 cm<sup>3</sup> (IQR 354,65) für FIJI ebenfalls kein signifikanter Unterschied (p = 0,438; **Abbildung 2 C**) zwischen den Segmentierungsprogrammen. Auch für das TL-PSMA ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Auswertung mit Syngo.via und FIJI in der baseline Bildgebung (Median Syngo.via 256,60 cm<sup>3</sup> (IQR 1373,38 cm<sup>3</sup>) versus (vs.) FIJI 266,35 cm<sup>3</sup> (IQR 1387,94 cm<sup>3</sup>), p = 0,123) sowie in der follow-up Bildgebung (Median Syngo.via 663,39 cm<sup>3</sup> (IQR 3154,10) vs. FIJI 626,27 cm<sup>3</sup> (IQR 3159,83 cm<sup>3</sup>), p = 0,712; **Abbildung 2 B und D**). Eine Übersicht über alle Werte findet sich im Anhang **Tabelle 8** und **Tabelle 9**).



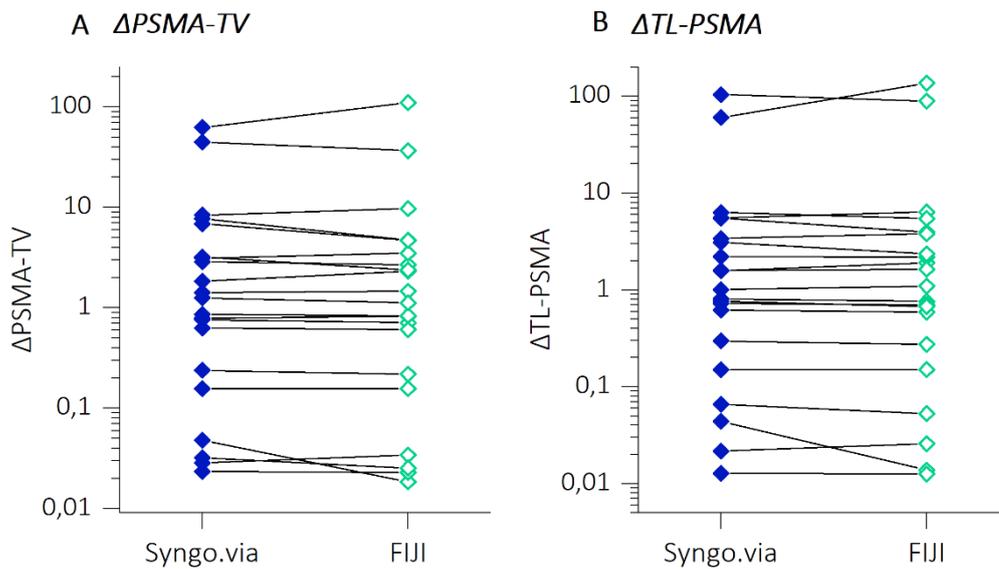
**Abbildung 2** Vergleich absolute Werte PSMA-TV und TL-PSMA.

Vergleich der Ergebnisse der Programme Syngo.via in **Blau** und FIJI in **Grün** für jeden Patienten. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Programmen Syngo.via und FIJI im PSMA-TV (**A;C**) und TL-PSMA (**B;D**) zum Zeitpunkt baseline (**A-B**) und follow-up (**C-D**). PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

Für die Änderung der Werte ( $\Delta$ PSMA-TV und  $\Delta$ TL-PSMA) zeigten die Programme für  $\Delta$ PSMA-TV (**Abbildung 3 A**) mit einer Reduktion um 14% in Syngo.via (Median 0,86; IQR 3,07) und einer Reduktion um 16 % in FIJI (Median 0,84; IQR 3,01) keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,255$ ). Die Medianwerte des  $\Delta$ TL-PSMA für Syngo.via mit 19% Reduktion (Median 0,81; IQR 3,14) und 24% Reduktion (Median 0,76; IQR 2,98) für FIJI

unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,287$ ; **Abbildung 3 B**). Eine Tabelle mit allen Ergebnissen befindet sich im Anhang (**Tabelle 9**).

Patient 14 hatte bei der baseline Bildgebung ein Paravasat des injizierten Tracers, weshalb die gemessenen PSMA-TV und TL-PSMA Werte zwar in den Vergleich der beiden Programme einfließen, bei der prognostischen Bewertung jedoch nicht berücksichtigt wurden.



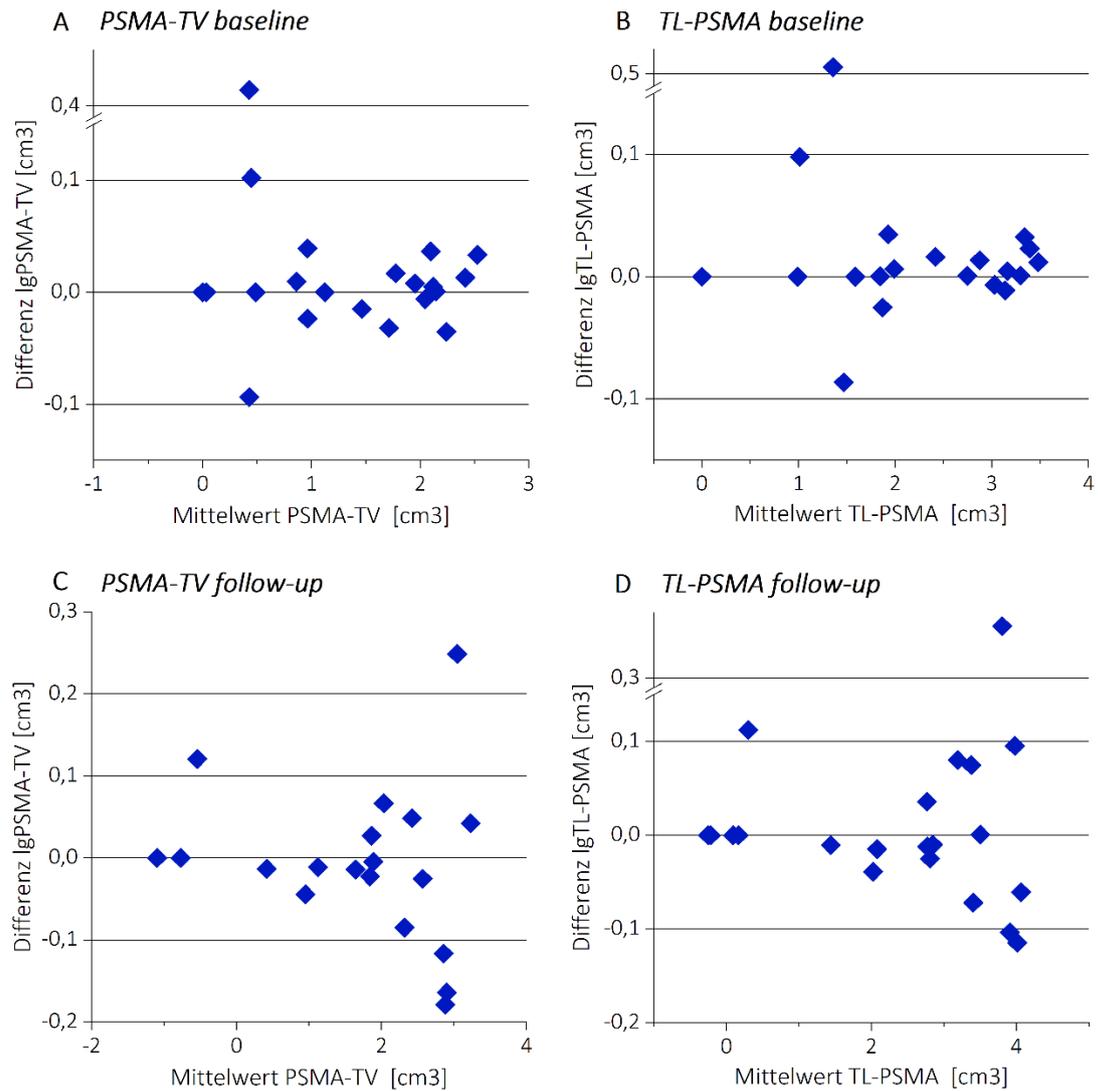
**Abbildung 3** Relative Differenzen PSMA-TV und TL-PSMA.

Die relative Differenz wurde definiert als das Verhältnis des follow-up Wertes zum baseline Wert (follow-up/baseline). Vergleich der Ergebnisse der Programme Syngo.via in **Blau** und FIJI in **Grün** für jeden Patienten. Es ergaben sich für die Änderung der Werte durch die Therapie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Programmen Syngo.via und FIJI im PSMA-TV (**A**) und TL-PSMA (**B**).

$\Delta$ : relative Änderung; PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

### ***3.2. Vergleich Syngo.via und FIJI mittels Bland-Altman-Diagramm***

Mittels Bland-Altman-Diagrammen konnte nachgewiesen werden, dass sich die absoluten Werte für PSMA-TV und TL-PSMA auch abhängig von der Größe des Wertes zu beiden Zeitpunkten statistisch gesehen nicht unterscheiden (**Abbildung 4**). Der Median der Differenz der logarithmischen Werte von FIJI und Syngo.via lag in allen vier Konstellationen bei 0,00. Für PSMA-TV baseline und TL-PSMA baseline (**Abbildung 4 A-B**) mit einem IQR von 0,02 und für PSMA-TV follow up (**Abbildung 4 C**) mit einem IQR von 0,05 und TL-PSMA (**Abbildung 4 D**) mit einem IQR von 0,06.



**Abbildung 4** Bland-Altman-Diagramme logarithmische Transformation.

Y-Achse: Differenz der logarithmierten Werte in der Form  $FIJI - Syngo.via$  für jeden Patienten, sodass Werte größer Null einen größeren Wert in FIJI und Werte kleiner Null größere Werte in Syngo.via bedeuten.

X-Achse: Mittelwert aus den Ergebnissen von FIJI und Syngo.via für den jeweiligen Patienten.

FIJI und Syngo.via weichen über den gesamten Wertebereich nicht relevant voneinander ab.

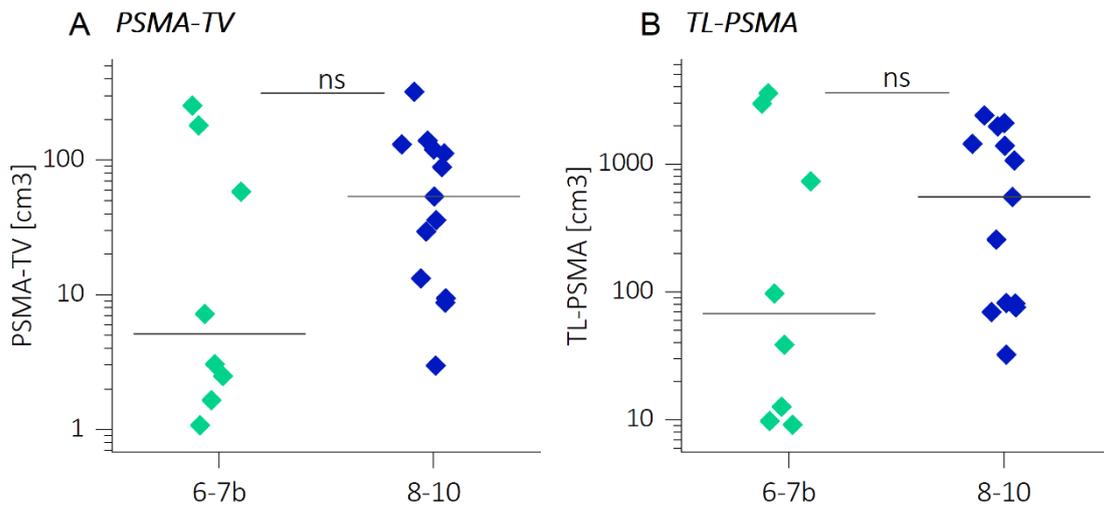
PSMA-TV (**A;C**) und TL-PSMA (**B;D**) zum Zeitpunkt baseline (**A;B**) und follow-up (**C;D**).

PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

Für die Grenzen der Übereinstimmung wurde näherungsweise das erste und dritte Quartil bestimmt. Im baseline PSMA-TV wich FIJI in 50% der Fälle maximal 4% von Syngo.via ab (IQR 5%). Im baseline TL-PSMA wich FIJI maximal 4% (IQR 4%), im follow-up PSMA-TV maximal 6% (IQR 12%) und im follow-up TL-PSMA wich FIJI maximal 9% (IQR 14%) von Syngo.via ab.

### **3.3. Das Tumolvolumen im Kontext von Gleason Score und PSA-Wert**

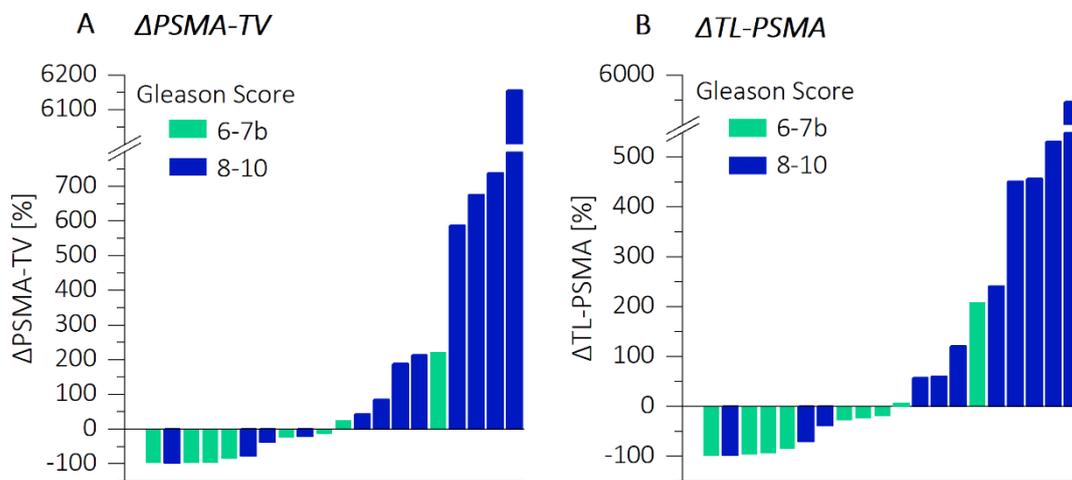
Nachfolgend wurden PSMA-TV und TL-PSMA der Patienten nach den zugehörigen Gleason Scores in die zwei Gruppen Gleason 6-7b und 8-10 eingeteilt, um Unterschiede zwischen aggressiveren (Gleason 8-10) und weniger aggressiven Tumoren (Gleason 6-7b) zu untersuchen (**Abbildung 5**; **Abbildung 6** und im Anhang **Tabelle 10**). Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden hier allein die Ergebnisse für Syngo.via dargestellt. Die Ergebnisse für FIJI finden sich in **Tabelle 10** im Anhang. Es ergab sich in PSMA-TV und TL-PSMA ein sichtbarer, aber nicht signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (**Abbildung 5** A: PSMA-TV Syngo.via bei Gleason 8-10 im Median 53,74 cm<sup>3</sup> vs. 5,15 cm<sup>3</sup> bei Gleason 6-7b, p = 0,092 und B: TL-PSMA Syngo.via bei Gleason 8-10 im Median 555,95 cm<sup>3</sup> vs. 67,89 cm<sup>3</sup> bei Gleason 6-7b, p = 0,186). Bezüglich der relativen Änderung der Werte durch die Therapie zeigten Patienten der Gruppe Gleason 8-10 eine signifikante Zunahme des PSMA-TV und TL-PSMA im Vergleich zu Patienten mit Gleason 6-7b (**Abbildung 6** A:  $\Delta$ PSMA-TV Syngo.via im Median 2,89 vs. 0,46; p = 0,015 und B:  $\Delta$ TL-PSMA Syngo.via im Median 2,20 vs. 0,44; p = 0,008).



**Abbildung 5** Gleason Score 6–7b versus Gleason Score 8-10 der absoluten Werte.

Die Patienten wurden in die Gruppen Gleason Score 8-10 in **Blau** und Gleason Score 6-7b in **Grün** eingeteilt und auf Unterschiede im baseline PSMA-TV (**A**) und TL-PSMA (**B**) untersucht. FIJI und Syngo.via kamen beide zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, weshalb nur die Ergebnisse für Syngo.via dargestellt wurden.

ns: nicht signifikant; PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

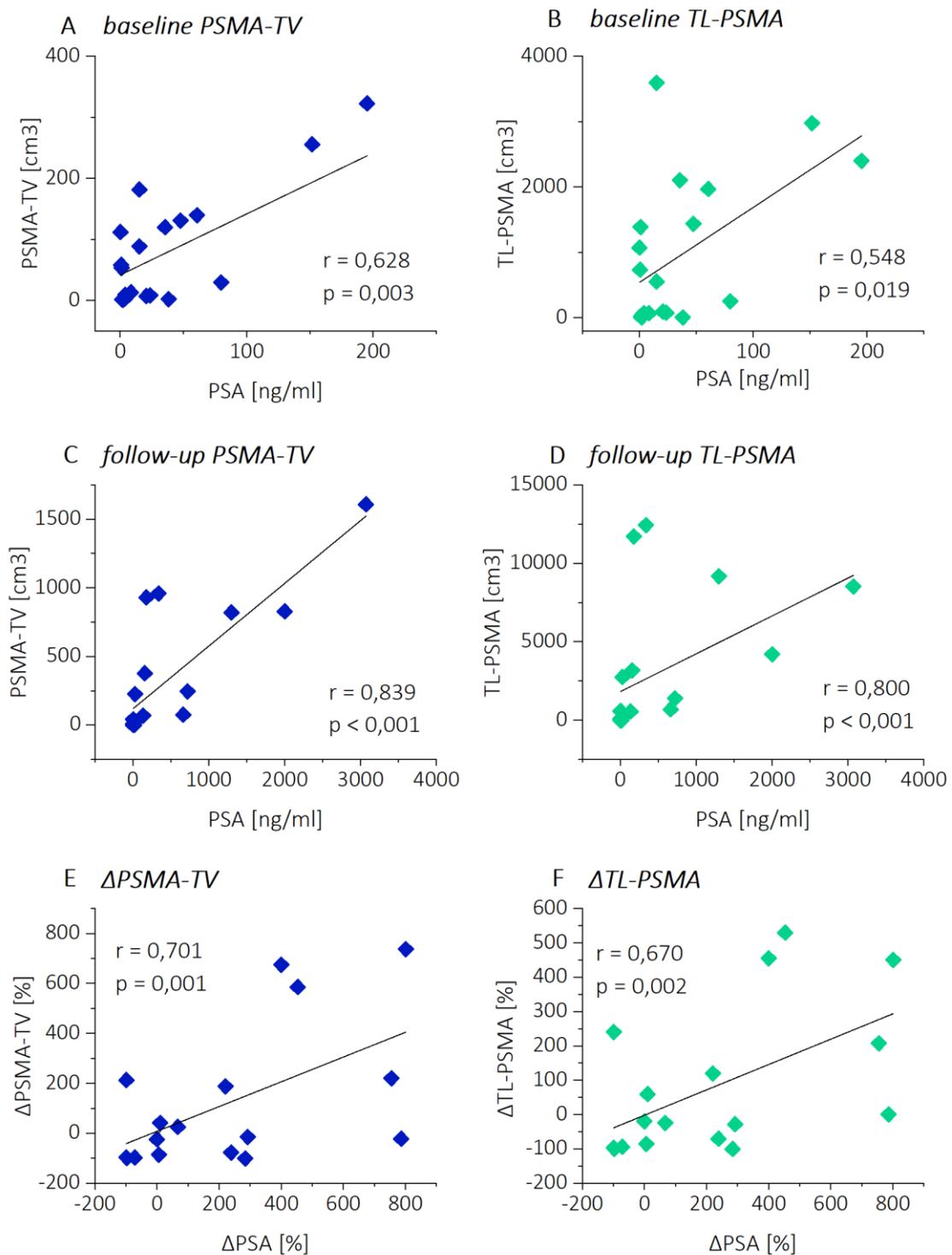


**Abbildung 6** Gleason Score 6–7b versus Gleason Score 8-10 der relativen Werte.

Die Patienten wurden geordnet nach der prozentualen Änderung des PSMA-TV (**A**) und des TL-PSMA (**B**) aufgetragen und die Einteilung nach Gleason Score 8-10 in **Blau** und Gleason Score 6-7b in **Grün** markiert. Es sind repräsentativ nur die Ergebnisse für Syngo.via dargestellt. Patienten mit niedrigem Gleason Score zeigen größtenteils eine Abnahme von PSMA-TV und TL-PSMA durch die Chemotherapie.

Δ: relative Änderung; PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

In der Rangkorrelation nach Spearman korrelierten höhere PSA-Werte signifikant mit höheren PSMA-TV-Werten (**Abbildung 7 A**: baseline  $r = 0,628$ ; C: Follow-up  $r = 0,839$ ). Höhere PSA-Werte korrelierten ebenso mit höheren TL-PSMA-Werten (**Abbildung 7 B**: baseline  $r = 0,548$ ; D: Follow-up  $r = 0,800$ ). Ebenso korrelierte eine stärkere Änderung des PSMA-TV und des TL-PSMA mit einer stärkeren Änderung des PSA-Wertes durch die Therapie (**Tabelle 7 E**:  $\Delta$ PSMA  $r = 0,711$ ; F: TL-PSMA  $r = 0,670$ ). Die stärkste Korrelation zeigte sich zwischen den follow-up Werten des PSMA-TV und des PSA-Wertes (**Abbildung 7 C**). Für weitere Informationen siehe **Tabelle 11** im Anhang.



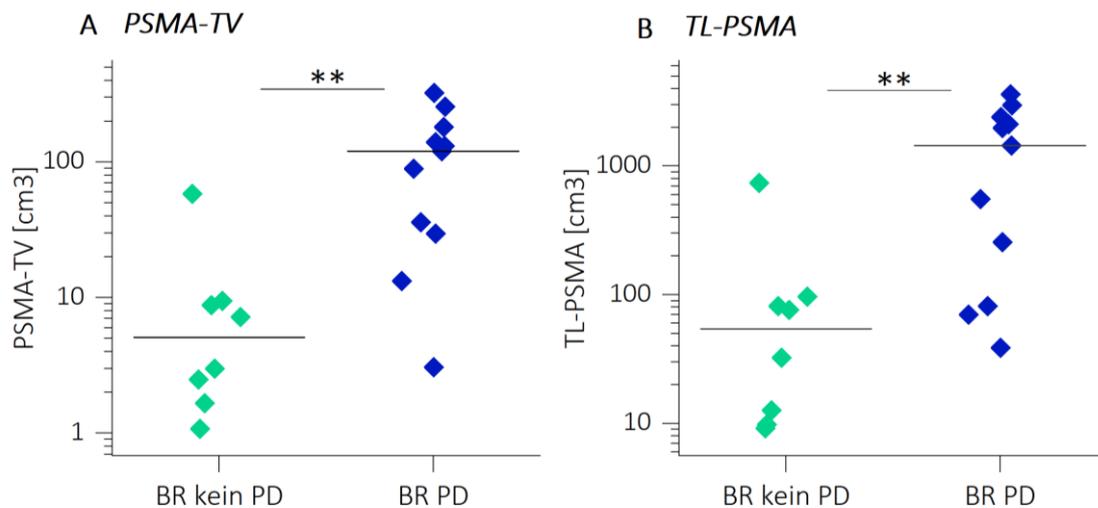
**Abbildung 7** Spearman Rangkorrelation PSA.

Signifikante Korrelationen des PSA-Wertes mit PSMA-TV (A;C;E) in **Blau** und TL-PSMA (B;D;F) in **Grün** zum Zeitpunkt baseline (A-B), follow-up (C-D) und prozentualer Änderung (E-F). Es sind repräsentativ nur die Ergebnisse für Syngo.via dargestellt.

$\Delta$ : relative Änderung; PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

### **3.4. Tumorvolumen und Therapieansprechen**

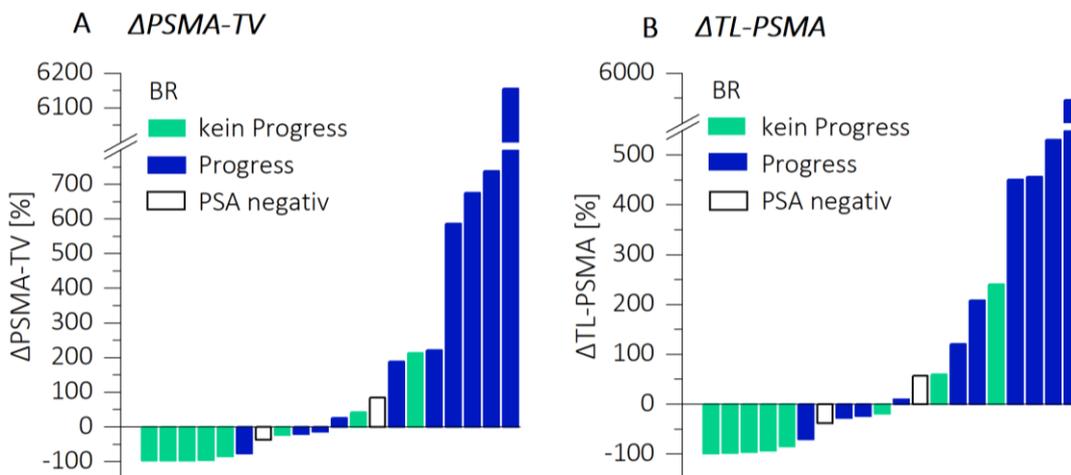
Patienten mit einem Progress nach BR hatten vor Beginn der Therapie ein signifikant höheres PSMA-TV und TL-PSMA als Patienten ohne Progress (**Abbildung 8**). Die Auswertung ergab für das baseline PSMA-TV in Syngo.via im Median 119,93 cm<sup>3</sup> bei Progress vs. 5,11 cm<sup>3</sup> ohne Progress (p = 0,001). Im baseline TL-PSMA in Syngo.via 1443,22 cm<sup>3</sup> mit vs. 54,30 cm<sup>3</sup> ohne Progress (p = 0,003). Für alle Ergebnisse, inklusive der Ergebnisse für FIJI, siehe **Tabelle 12** im Anhang. Aus Gründen der Übersicht werden im Unterkapitel 3.4. allein die Ergebnisse für Syngo.via präsentiert. Patienten mit einem Progress nach BR zeigten im Rahmen der Therapie eine signifikante Zunahme des PSMA-TV und TL-PSMA im Gegensatz zu Patienten ohne Progress ((**Abbildung 9**);  $\Delta$ PSMA-TV Syngo.via 3,05 vs. 0,10; p = 0,003 und  $\Delta$ TL-PSMA Syngo.via 2,64 vs. 0,11; p = 0,008; im Anhang **Tabelle 12**)



**Abbildung 8** PD versus kein PD nach BR in den absoluten Werten.

Die Patienten wurden nach den BR Kriterien in die zwei Gruppen kein Progress (kein PD) in Grün und Progress (PD) in Blau eingeteilt und auf Unterschiede im baseline PSMA-TV (A) und TL-PSMA (B) untersucht. FIJI und Syngo.via kamen zu ähnlichen Ergebnissen, weshalb nur die Ergebnisse für Syngo.via dargestellt wurden. Ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert unterhalb von 0,01 wird durch zwei Sterne repräsentiert.

BR: Biochemical Response; PD: Progressive Disease; PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

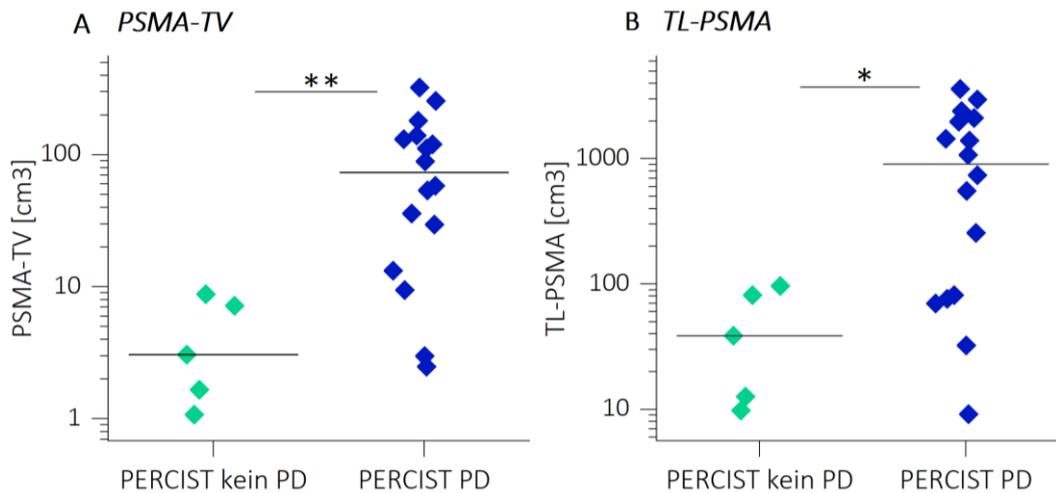


**Abbildung 9** PD versus kein PD nach BR in den relativen Werten.

Die Patienten wurden geordnet nach der prozentualen Änderung des PSMA-TV (A) und des TL-PSMA (B) aufgetragen und die Einteilung nach BR in kein Progress in Grün und Progress in Blau markiert. Patienten mit einem PSA negativen Karzinoms wurden weiß markiert. Es sind repräsentativ nur die Ergebnisse für Syngo.via dargestellt. Die meisten Patient ohne Progress nach BR erreichten eine Reduktion des PSMA-TV und TL-PSMA durch die Chemotherapie.

Δ: relative Änderung; BR: Biochemical Response; PD: Progressive Disease; PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

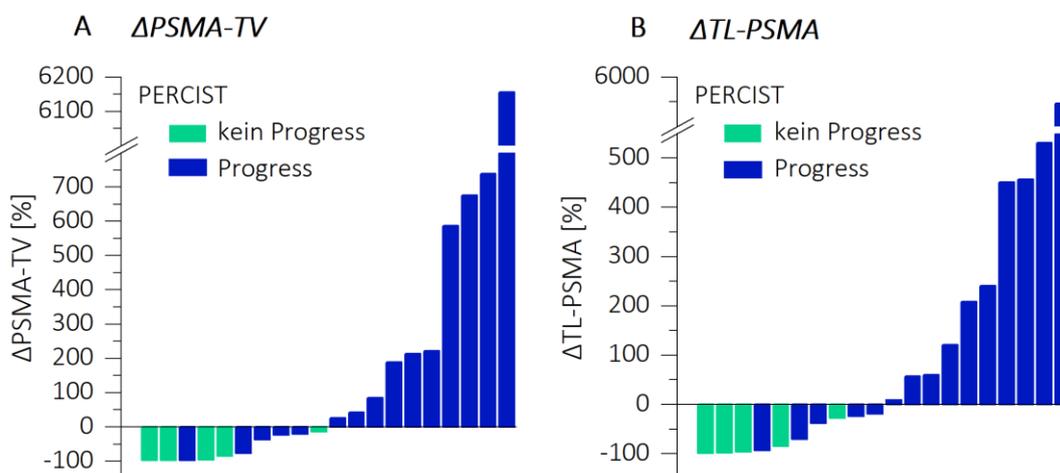
Patienten mit einem Progress des PCa nach für das PSMA PET/CT modifiziertem PERCIST hatten vor Beginn der Therapie ebenfalls ein signifikant höheres PSMA-TV und TL-PSMA, als Patienten ohne Progress (**Abbildung 10**). Für PSMA-TV lag dieses in Syngo.via im Median bei  $73,66 \text{ cm}^3$  vs.  $3,07 \text{ cm}^3$ , ( $p = 0,001$ ) und für TL-PSMA in Syngo.via im Median bei  $905,29 \text{ cm}^3$  vs.  $38,64 \text{ cm}^3$  ( $p = 0,012$ ). Patienten mit einem Progress nach modifiziertem PERCIST zeigten im Rahmen der Therapie eine signifikante Zunahme des PSMA-TV und TL-PSMA im Gegensatz zu Patienten ohne Progress (**Abbildung 11**;  $\Delta\text{PSMA-TV Syngo.via}$ :  $1,85$  vs.  $0,05$ ;  $p = 0,002$  und  $\Delta\text{TL-PSMA Syngo.via}$ :  $1,60$  vs.  $0,04$ ;  $p < 0,001$ ). Für alle Ergebnisse siehe **Tabelle 13** im Anhang.



**Abbildung 10** PD versus kein PD nach modifiziertem PERCIST in den absoluten Werten.

Die Patienten wurden nach den modifizierten PERCIST Kriterien in die zwei Gruppen kein Progress (kein PD) in Grün und Progress (PD) in Blau eingeteilt und auf Unterschiede im baseline PSMA-TV (A) und TL-PSMA (B) untersucht. FIJI und Syngo.via kamen zu ähnlichen Ergebnissen, weshalb nur die Ergebnisse für Syngo.via dargestellt wurden. Ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert unterhalb von 0,01 wird durch zwei Sterne repräsentiert, ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert unterhalb von 0,05 wird mit einem Stern dargestellt.

PD: Progressive Disease; PERCIST: PET Kriterien des Ansprechens in soliden Tumoren; PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA



**Abbildung 11** PD versus kein PD nach modifiziertem PERCIST in den relativen Werten.

Die Patienten wurden geordnet nach der prozentualen Änderung des PSMA-TV (A) und des TL-PSMA (B) aufgetragen und die Einteilung nach modifiziertem PERCIST in kein Progress in Grün und Progress in Blau markiert. Es sind repräsentativ nur die Ergebnisse für Syngo.via dargestellt. Alle Patienten ohne Progress nach modifiziertem PERCIST erreichten eine Reduktion des PSMA-TV und TL-PSMA durch die Chemotherapie.

Δ: relative Änderung; PD: Progressive Disease; PERCIST: PET Kriterien des Ansprechens in soliden Tumoren; PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

### *3.5. Einteilung des Therapieansprechens nach PSMA-TV und TL-PSMA, modifiziertem PERCIST und BR*

Zur Einordnung der neuen Parameter wurden in einem ersten Schritt die Patienten, wie bereits in **Tabelle 1** beschrieben, anhand des modifizierten PERCIST und BR sowie anhand des  $\Delta$ PSMA-TV und  $\Delta$ TL-PSMA in die klinischen Gruppen CR, PR, SD und PD eingeteilt. **Tabelle 3** zeigt diese Einteilung für jeden Patienten. Das BR wurde für die Patienten Nr. 2 und 17 nicht bestimmt, da deren Karzinome PSA-negativ waren und die PSA-Werte keine Dynamik zeigten. Weiterhin wurde für Patient Nr. 14 aufgrund des bereits zu Beginn des Kapitels erwähnten Paravasates kein  $\Delta$ PSMA-TV und  $\Delta$ TL-PSMA bestimmt.

**Tabelle 3** klinisches Ansprechen nach PERCIST, BR,  $\Delta$ PSMA-TV,  $\Delta$ TL-PSMA.

Einteilung jedes Patienten in Progress (PD), stabile Erkrankung (SD) und Ansprechen (PR) nach modifiziertem PERCIST, BR,  $\Delta$ PSMA-TV und  $\Delta$ TL-PSMA. Die Einteilung nach  $\Delta$ PSMA-TV und  $\Delta$ TL-PSMA unterschied sich in Syngo.via und FIJI nicht. Mit <sup>1</sup> markierte Patienten wurden im modifizierten PERCIST als PD auf Grund einer neuen Läsion gewertet.

Veröffentlichung in JCM. P.E. Hartrampf, M. Heinrich, A.K. Seitz, J.Brumberg, I. Sokolakis, C. Kalogirou, et al. Metabolic Tumour Volume from PSMA PET/CT Scans of Prostate Cancer Patients during Chemotherapy – Do Different Software Solutions Deliver Comparable Results?, JCM, 2020;9:1390. CC BY license MDPI(63)

$\Delta$ : relative Änderung; BR: Biochemical Response; PD: Progressive Disease; PERCIST: PET Kriterien des Ansprechens in soliden Tumoren; PR: Partial Response; PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; SD: Stable Disease; TL-PSMA: Total Lesion PSMA;

Patient	PERCIST	BR	$\Delta$ PSMA-TV	$\Delta$ TL-PSMA	$\Delta$ PSMA-TV	$\Delta$ TL-PSMA
			Syngo.via		FIJI	
1	SD	SD	PR	PR	PR	PR
2	PD <sup>1</sup>		PD	PD	PD	PD
3	PR	PR	PR	PR	PR	PR
4	PD <sup>1</sup>	PD	PR	PR	PR	PR
5	PR	PR	PR	PR	PR	PR
6	PD <sup>1</sup>	PD	PD	PD	PD	PD
7	PR	PR	PR	PR	PR	PR
8	PD <sup>1</sup>	PD	SD	SD	SD	SD
9	PD	SD	SD	SD	SD	SD
10	PD	SD	PD	PD	PD	PD
11	PD	PD	PD	PD	PD	PD
12	PD <sup>1</sup>	PD	PD	PD	PD	PD
13	PD <sup>1</sup>	PD	PD	PD	PD	PD
14	PD <sup>1</sup>	PD				
15	PD	PR	PD	PD	PD	PD
16	PD <sup>1</sup>	PR	PR	PR	PR	PR
17	PD <sup>1</sup>		PR	PR	PR	PR
18	PR	PD	SD	SD	SD	SD
19	PD <sup>1</sup>	PD	PD	PD	PD	PD
20	PD	PD	PD	PD	PD	PD
21	PD <sup>1</sup>	PD	SD	SD	SD	SD

Die Parameter  $\Delta$ PSMA-TV und  $\Delta$ TL-PSMA kamen in beiden Programmen zur selben Einteilung der Patienten. In neun Patienten stimmte diese Einteilung auch mit der Einteilung nach dem für das PSMA PET/CT modifizierten PERCIST und BR überein. In vier Fällen kamen das modifizierte PERCIST und BR zum gleichen Ergebnis, welches sich aber von der Einteilung nach  $\Delta$ PSMA-TV/ $\Delta$ TL-PSMA unterschied. Zwei Patienten wurden nach BR einer anderen Gruppe zugeteilt als in den anderen Einteilungen – beim modifizierten PERCIST trat dieser Fall ebenfalls zweimal auf und in einem Patienten kamen sowohl das modifizierte PERCIST, BR als auch  $\Delta$ PSMA-TV/ $\Delta$ TL-PSMA zu unterschiedlichen Ergebnissen. Als Maß der Übereinstimmung wurde Cohens  $\kappa$  bestimmt (**Tabelle 4**).

**Tabelle 4** Cohens  $\kappa$  – BR, PERCIST,  $\Delta$ PSMA-TV,  $\Delta$ TL-PSMA.

Übereinstimmung der Einteilung von BR und modifiziertem PERCIST; BR und  $\Delta$ PSMA-TV und  $\Delta$ TL-PSMA; modifiziertem PERCIST und  $\Delta$ PSMA und  $\Delta$ TL-PSMA. Jede Übereinstimmung wurde nach Cohens  $\kappa$  und prozentual bestimmt.

$\Delta$ : relative Änderung; BR: Biochemical Response; PERCIST: PET Kriterien des Ansprechens in soliden Tumoren; PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

		Cohens $\kappa$	p-Wert	Übereinstimmung [%]
		PERCIST		
BR		0,48	0,003	74
		BR		
$\Delta$ PSMA-TV	Syngo.via	0,38	0,014	61
	FIJI	0,38	0,014	61
$\Delta$ TL-PSMA	Syngo.via	0,38	0,014	61
	FIJI	0,38	0,014	61
		PERCIST		
$\Delta$ PSMA-TV	Syngo.via	0,32	0,011	60
	FIJI	0,32	0,011	60
$\Delta$ TL-PSMA	Syngo.via	0,32	0,011	60
	FIJI	0,32	0,011	60

Da alle Werte von  $\kappa$  größer 0 waren, gab es bei jeder Konstellation eine Übereinstimmung, welche nicht allein zufällig war. Das beste Ergebnis erreichten BR und das modifizierte

PERCIST mit  $\kappa = 0,48$  – gefolgt von  $\Delta$ PSMA-TV und  $\Delta$ TL-PSMA mit BR ( $\kappa = 0,38$ ). Die  $\kappa$ -Werte der Übereinstimmung von  $\Delta$ PSMA-TV und  $\Delta$ TL-PSMA mit dem modifizierten PERCIST waren im Vergleich die niedrigsten ( $\kappa = 0,32$ ).

### ***3.6. Prädiktion des Überlebens***

Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 13,2 Monate (Wertebereich 3,9 – 50,5 Monate). Während dieser Zeit verstarben zwölf Patienten und es ergab sich ein Gesamtüberleben von im Median 19,8 Monaten (Wertebereich 3,9 – 50,5 Monate; **Tabelle 5**).

**Tabelle 5** Gesamtüberleben mit Überlebensstatus aufgeschlüsselt für jeden Patienten.

Patient	Gesamtüberleben In Monaten	Überlebensstatus 1=Tod 0=lebend
1	12,0	0
2	24,7	1
3	26,4	0
4	7,1	1
5	22,2	0
6	13,7	0
7	29,3	0
8	7,7	1
9	15,0	0
10	38,3	0
11	13,2	1
12	9,0	1
13	6,9	1
14	3,9	1
15	23,6	0
16	7,1	0
17	9,0	1
18	10,8	1
19	19,9	1
20	13,0	1
21	50,5	1

Wie **Tabelle 3** (Kapitel 3.5.) zeigt, gab es in einigen Patienten unterschiedliche Risikoeinschätzungen nach BR, modifiziertem PERCIST und  $\Delta$ PSMA-TV/ $\Delta$ TL-PSMA. Die Patienten, in welchen sich die Einteilung nach BR und den volumetrischen Parametern unterschieden, zeigt **Tabelle 6**.

**Tabelle 6** Abweichungen zwischen BR,  $\Delta$ PSMA-TV und  $\Delta$ TL-PSMA.

Aufgeführt sind alle Patienten, welche nach BR und  $\Delta$ PSMA-TV/ $\Delta$ TL-PSMA anders eingestuft wurden mit der prozentualen Änderung des PSA-Wertes und des  $\Delta$ PSMA-TV durch die Therapie, ihrem Gesamtüberleben und des Überlebensstatus.

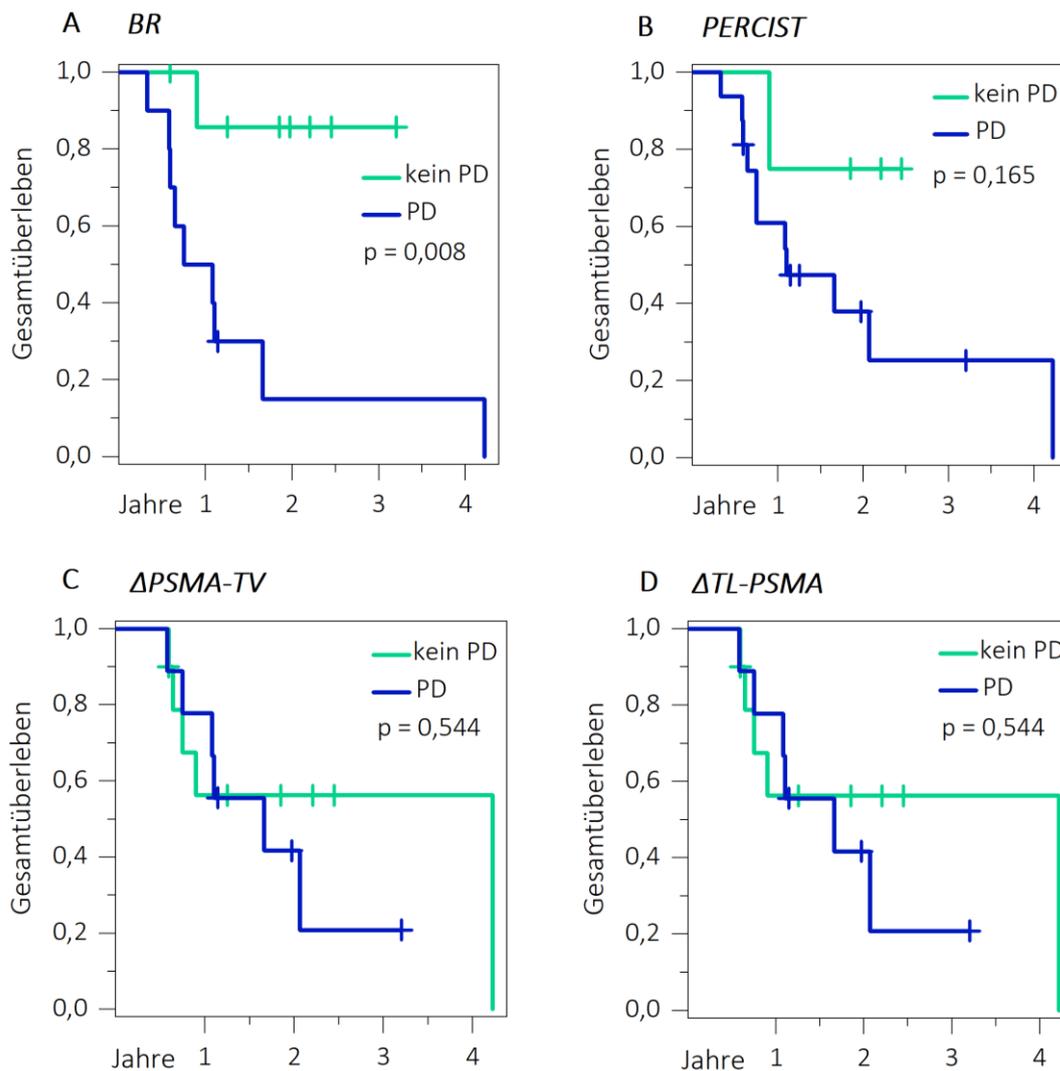
modifiziert nach Veröffentlichung in JCM. P.E. Hartrampf, M. Heinrich, A.K. Seitz, J.Brumberg, I. Sokolakis, C. Kalogirou, et al. Metabolic Tumour Volume from PSMA PET/CT Scans of Prostate Cancer Patients during Chemotherapy – Do Different Software Solutions Deliver Comparable Results?, JCM, 2020;9:1390. CC BY license MDPI (63)

$\Delta$ : relative Änderung; BR: Biochemical Response; OS: Gesamtüberleben; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; SD: Stable Disease

Patient Nr.	BR	$\Delta$ PSMA-TV	$\Delta$ PSA [%]	$\Delta$ PSMA-TV [%]	OS [d]	Überlebensstatus 1 = Tod 0 = lebend
1	SD	PR	+ 5	- 84	367	0
4	PD	PR	+ 238	- 76	216	1
8	PD	SD	+ 786	- 21	235	1
10	SD	PD	+ 9	+ 42	1169	0
15	PR	PD	- 99	+ 213	720	0
18	PD	SD	+ 291	- 14	328	1
21	PD	SD	+ 66	+ 26	1556	0

Wie **Tabelle 6** illustriert zeigte sich in allen Patienten bis auf Patient Nr. 1 eine unterschiedliche Vorhersage hinsichtlich eines Fortschreitens der Erkrankung (PD). Vier Patienten wurden nach BR als PD eingruppiert und nach den volumetrischen Parametern als kein PD. Drei dieser vier Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums. Zwei Patienten wurden nach BR als kein PD eingruppiert und nach den volumetrischen Parametern als PD. Keiner der beiden Patienten verstarb während des Beobachtungszeitraumes.

Zur weiteren Analyse der prognostischen Wertigkeit von PSMA-TV und TL-PSMA wurden Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben erstellt (**Abbildung 12**).



**Abbildung 12** Kaplan-Meier-Kurven Gesamtüberleben.

Vergleich des Gesamtüberlebens der Patienten mit Progress in **Blau** versus Patienten ohne Progress in **Grün**. Die Definition des Progresses erfolgte nach BR (**A**), modifiziertem PERCIST (**B**),  $\Delta$ PSMA-TV (**C**) und  $\Delta$ TL-PSMA (**D**). Eine signifikant kürzeres Überleben zeigte allein ein Progress nach BR.

$\Delta$ : relative Änderung; BR: Biochemical Response; PD: Progressive Disease; PERCIST: PET Kriterien des Ansprechens in soliden Tumoren; PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

Patienten mit PD nach  $\Delta$ PSMA-TV und  $\Delta$ TL-PSMA zeigten in diesem Patientenkollektiv kein signifikant kürzeres Gesamtüberleben als Patienten ohne PD (Median PD 13,1 Monate vs. kein PD 9,0 Monate;  $p = 0,544$ ). Ebenso zeigten Patienten mit PD nach dem modifizierten PERCIST kein signifikant kürzeres OS als Patienten ohne PD (Median PD 9,0 Monate vs. kein PD 10,8 Monate;  $p = 0,165$ ). Allein in der Einteilung nach BR war das OS

signifikant kürzer bei der Diagnose PD (Median PD 9,0 Monate vs. kein PD 10,8 Monate;  $p = 0,008$ ).

Zur Überprüfung, ob für  $\Delta$ PSMA-TV und  $\Delta$ TL-PSMA eine Variation der Definition des PD zu besseren Ergebnissen führt, wurden zusätzlich die Grenzen  $\geq 120\%$ ,  $\geq 140\%$  und  $\geq 150\%$  untersucht. Diese führten zu keinem besseren Ergebnis als der ursprünglich gewählte Grenzwert  $\geq 130\%$  ( $120\% p = 0,965$ ;  $140\% p = 0,544$ ;  $150\% p = 0,807$ ).

### ***3.7. Zeitaufwand für die halbautomatische Auswertung***

Abschließend wurden die beiden Programme auf der Ebene der Handhabung und Praktikabilität verglichen, welche für die Implementierung der Programme in den klinischen Alltag ebenso wichtig sind wie die Qualität der gelieferten Ergebnisse.

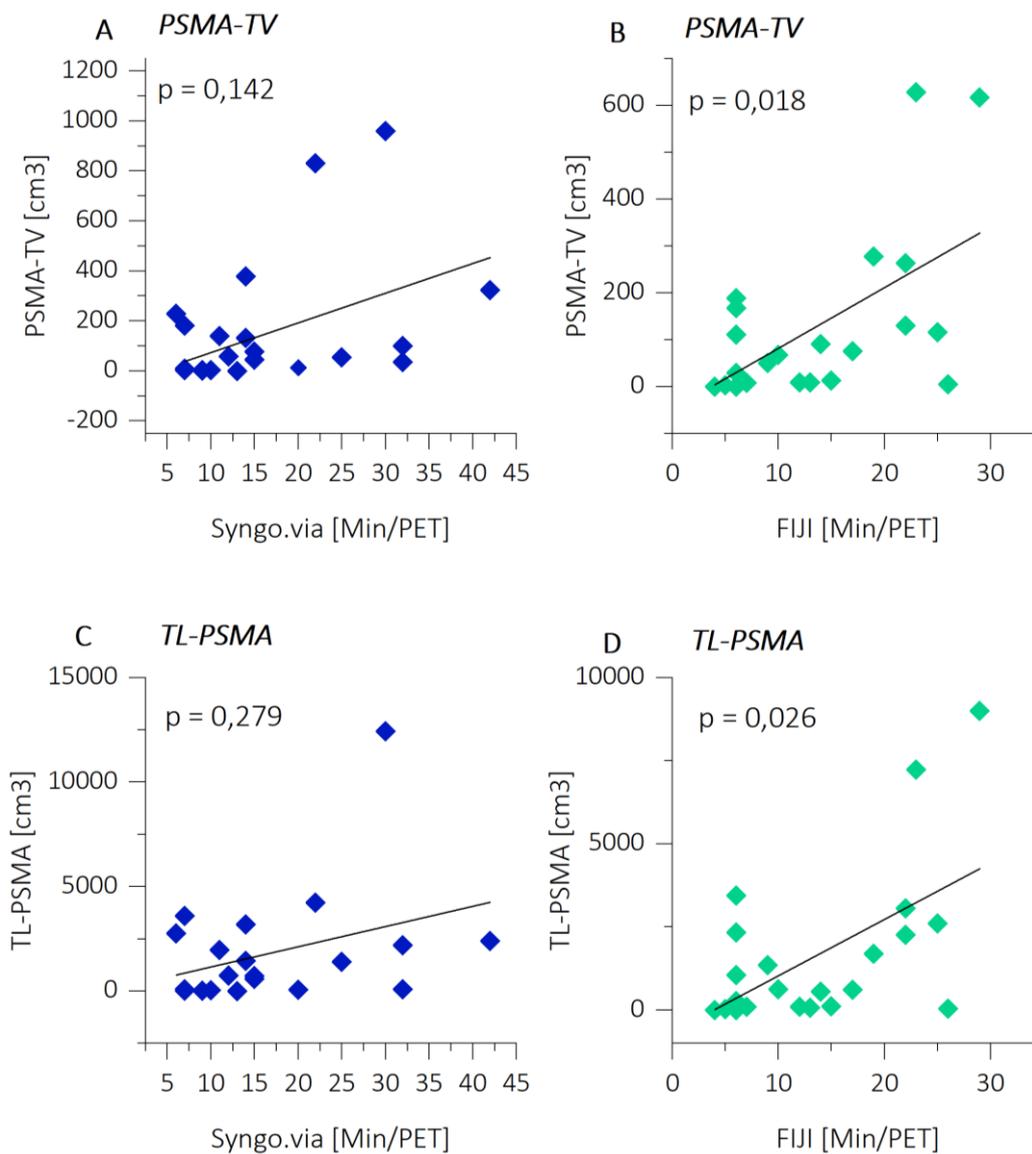
Syngo.via erstellte bei einer Segmentierung im Median 74 VOIs (IQR 58,0 VOIs), während FIJI im Median 46,5 VOIs (IQR 28,5 VOIs) erstellte. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,071$ ; **Tabelle 7**). Der komplette Arbeitsvorgang einer Segmentierung war in FIJI signifikant kürzer als in Syngo.via (Median 9,5 Min; IQR 12,0 Min vs. Median 14,0 Min; IQR 16,9 Min;  $p = 0,015$ ; **Tabelle 7**). Hingegen gab es keinen signifikanten Unterschied, wie lange die Programme für die Segmentierung einer VOI benötigten (Median Syngo.via 14,9 Sek (IQR 10,6 Sek) vs. FIJI 11,5 Sek (IQR 5,4 Sek);  $p = 0,076$ ; **Tabelle 7**). Ebenso dauerte das Laden einer bereits erstellten Segmentierung in Syngo.via nicht signifikant länger als in FIJI (Median Syngo.via 48,0 Sek (IQR 27,0 Sek) vs. 42,0 Sek (6,0 IQR Sek);  $p = 0,148$ ; **Tabelle 7**). Der Wechsel von einer VOI zur nächsten ging in FIJI signifikant schneller als in Syngo.via (0,6 Sek (IQR 0,1 Sek) vs. 1,5 Sek (IQR 0,3 Sek);  $p < 0,001$ ; **Tabelle 7**).

**Tabelle 7** zeitlicher Vergleich Syngo.via und FIJI.

IQR: Interquartil Range; PSMA PET/CT: PSMA Positronen Emissions Tomographie/Computer Tomographie; VOI: Volume of Interest;

	Syngo.via	FIJI	p-Wert
<b>Anzahl VOIs pro segmentierten PSMA PET/CT</b>			
Median	74,0	46,5	0,071
IQR	58,0	28,5	
Wertebereich	1,0 – 209,0	1,0 – 156,0	
<b>Kompletter Arbeitsvorgang [Min]</b>			
Median	14,0	9,5	0,015
IQR	16,0	12,0	
Wertebereich	5,0 – 42,0	3,0 – 29,0	
<b>Segmentierung 1 VOI [Sek] (kompletter Arbeitsvorgang/Anzahl VOIs)</b>			
Median	14,9	11,5	0,076
IQR	10,6	5,4	
Wertebereich	5,8 – 300,0	5,8 – 180,0	
<b>Wechsel von VOI zu VOI [Sek]</b>			
Median	1,5	0,6	< 0,001
IQR	0,3	0,1	
Wertebereich	1,2 – 3,1	0,5 – 0,8	
<b>Laden einer abgeschlossenen Segmentierung [Sek]</b>			
Median	48,0	42,0	0,148
IQR	27,0	6,0	
Wertebereich	33,0 – 99,0	35,0 – 54,0	

Je höher die Tumorlast eines Patienten war, desto länger dauerte der komplette Arbeitsvorgang. Diese Korrelation war in den Segmentierungen mit FIJI signifikant und in den Segmentierungen mit Syngo.via nicht signifikant. Dies galt für PSMA-TV (**Abbildung 13** A-B; Syngo.via:  $r = 0,360$   $p = 0,142$ ; FIJI:  $r = 0,501$   $p = 0,018$ ) und für TL-PSMA (**Abbildung 13** C-D Syngo.via;  $r = 0,270$   $p = 0,279$ ; FIJI:  $r = 0,473$   $p = 0,026$ ). Siehe **Tabelle 14** im Anhang für alle Ergebnisse.

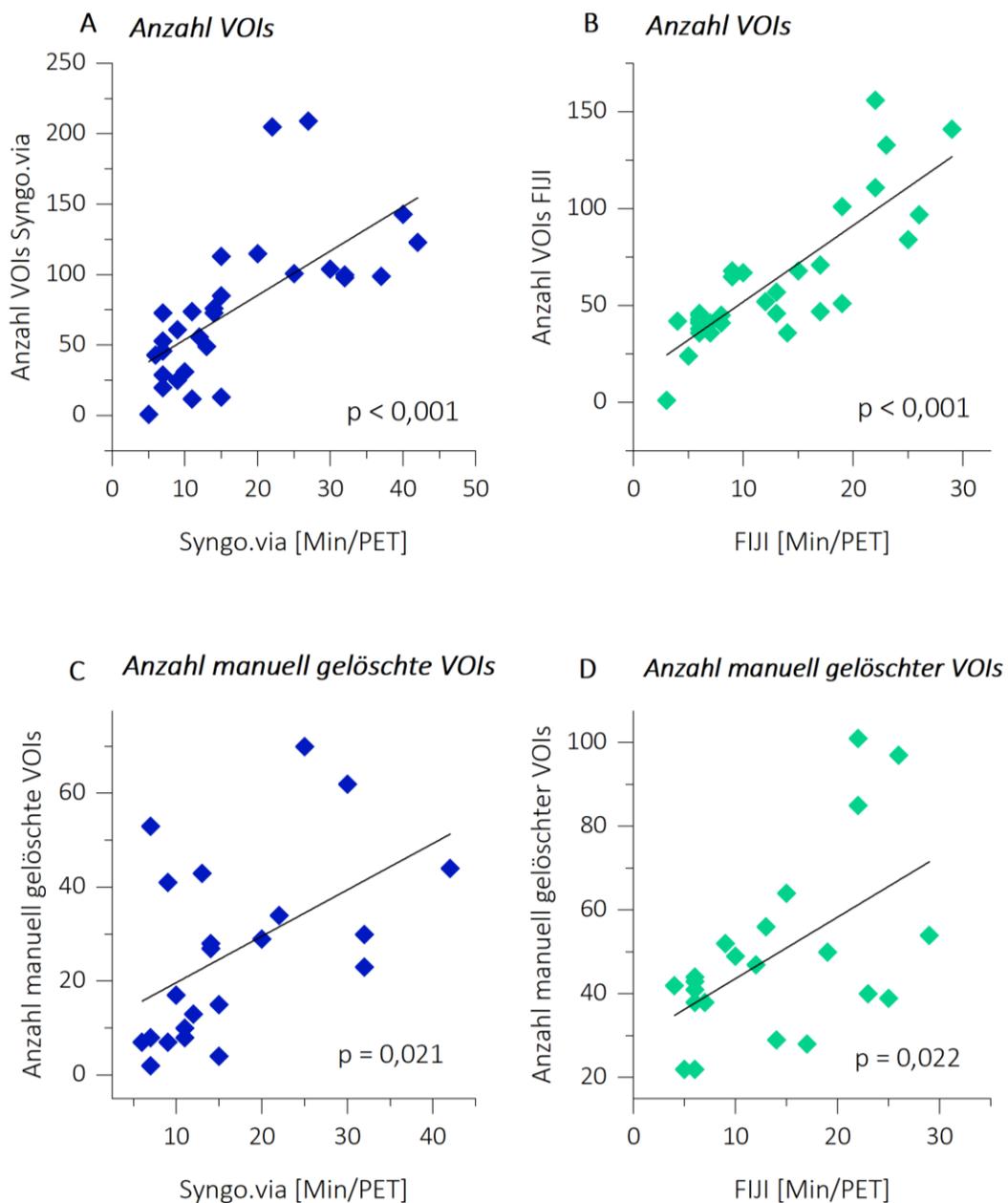


**Abbildung 13** Korrelation kompletter Arbeitsablauf mit PSMA-TV und TL-PSMA.

Korrelation des PSMA-TV (**A-B**) mit der Zeit des gesamten Arbeitsablaufs, sowie Korrelation des TL-PSMA (**C-D**) mit der Zeit des gesamten Arbeitsablaufs. Die Ergebnisse von Syngo.via sind **Blau** (**A;C**) markiert und die Ergebnisse für FIJI sind **Grün** (**B;D**) markiert. Je höher die Tumorlast, desto länger dauerte eine Segmentierung, für FIJI waren die Ergebnisse signifikant.

PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

Des Weiteren dauerte eine Segmentierung umso länger, je mehr VOIs diese enthielt (**Abbildung 14 A-B**; Syngo.via:  $r = 0,791$   $p < 0,001$ ; FIJI:  $r = 0,829$   $p < 0,001$ ) und je mehr VOIs manuell gelöscht werden mussten (**Abbildung 14 C-D**; Syngo.via:  $r = 0,489$   $p = 0,021$ ; FIJI:  $r = 0,515$   $p = 0,014$ ).



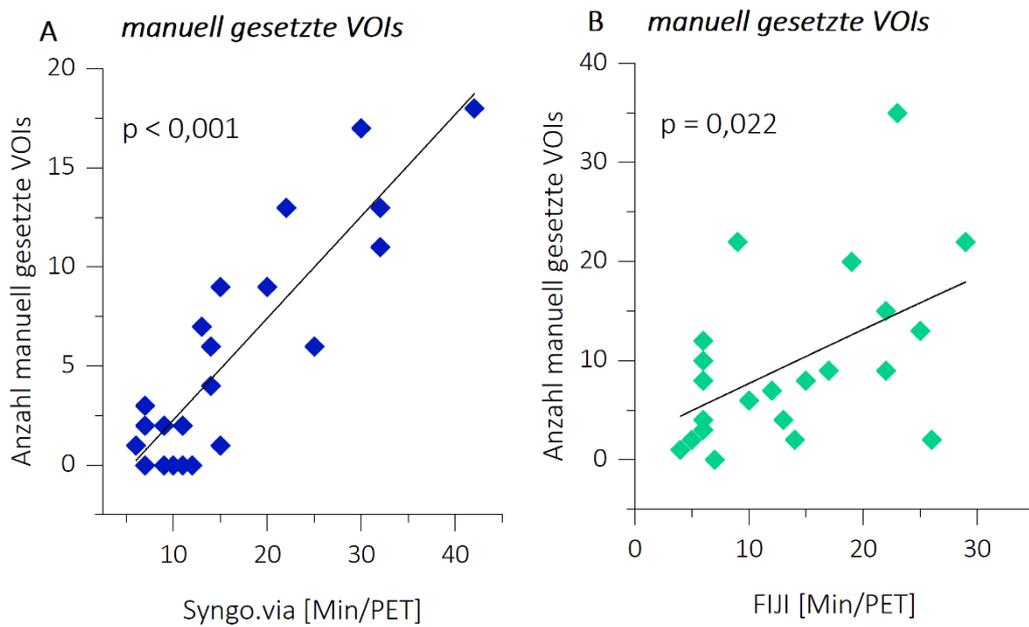
**Abbildung 14** Korrelation kompletter Arbeitsablauf mit VOI-Anzahl.

Signifikante Korrelation der Anzahl der VOIs nach automatischer Segmentierung und vor manueller Kontrolle (**A-B**) mit der Zeit des gesamten Arbeitsablaufs. Korrelation der manuell gelöschten VOIs (**C-D**) mit der Dauer des gesamten Arbeitsablaufs. Die Ergebnisse von Syngo.via sind **Blau** (**A;C**) markiert und die Ergebnisse für FIJI sind **Grün** (**B;D**) markiert.

PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA; VOI: Volume of Interest

Ebenso dauerte der komplette Arbeitsvorgang länger, je mehr VOIs manuell gesetzt werden mussten (**Abbildung 15**) Syngo.via:  $r = 0,790$   $p < 0,001$ ; B: FIJI:  $r = 0,486$   $p = 0,022$ .

Siehe **Tabelle 14** im Anhang für alle Ergebnisse.

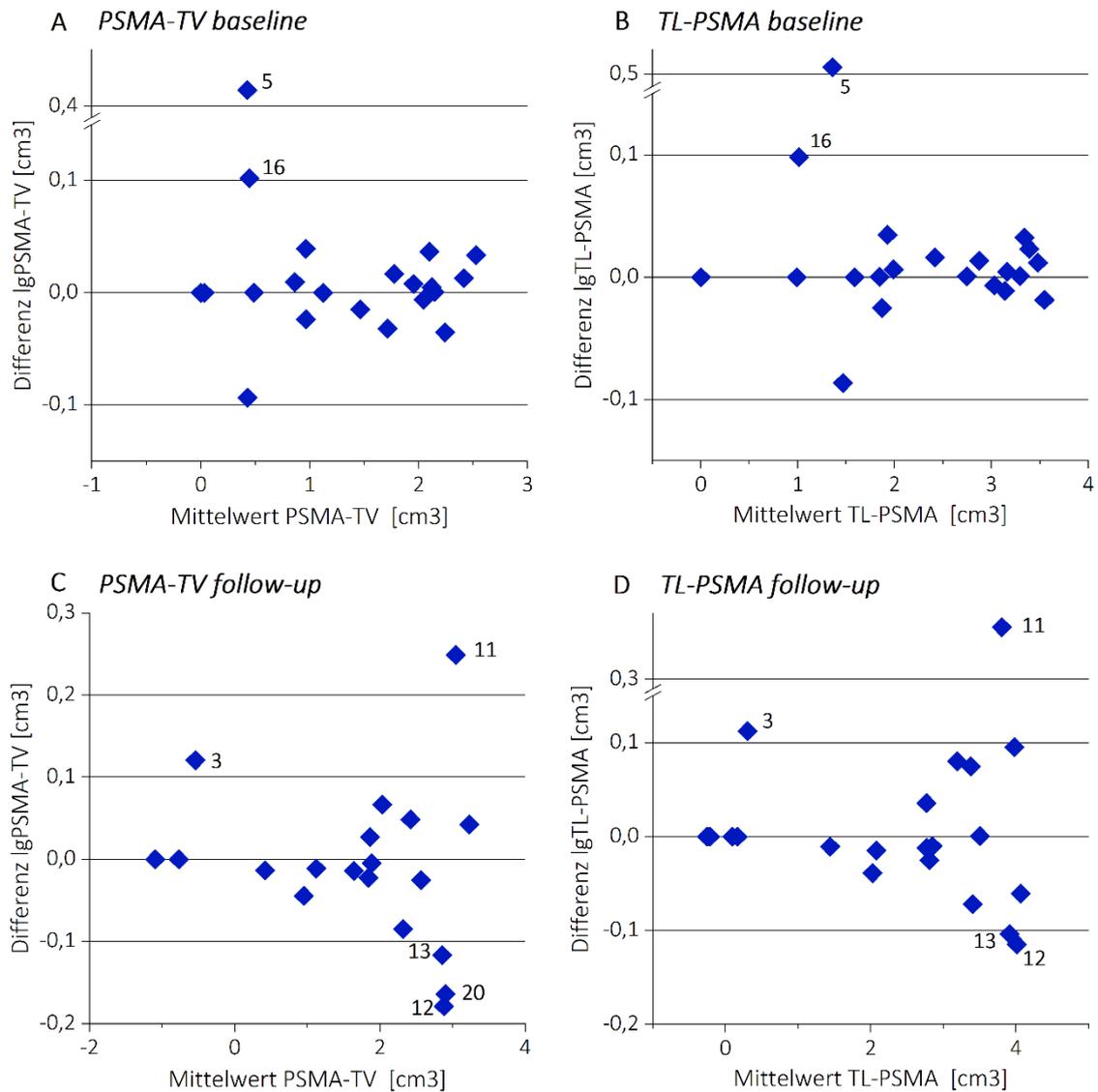


**Abbildung 15** Korrelation kompletter Arbeitsablauf mit Anzahl manuell gesetzter VOIs.

Signifikante Korrelation der Anzahl der manuell gesetzten VOIs (**A-B**) mit der Zeit des gesamten Arbeitsablaufs. Die Ergebnisse von Syngo.via sind **Blau (A)** markiert und die Ergebnisse für FIJI sind **Grün (B)** markiert.

VOI: Volume of Interest

Die Segmentierungen, für welche sich bei den Berechnungen des Bland-Altman-Diagramms die größten Differenzen zwischen FIJI und Syngo.via ergaben, wurden genauer untersucht. Dabei konnte für die sieben Segmentierungen mit den größten Differenzen eine konkrete Ursache für die Abweichungen gefunden werden. Diese sind in **Abbildung 16** mit der jeweiligen Patientenummer markiert.



**Abbildung 16** Bland-Altman-Diagramme logarithmische Transformation.

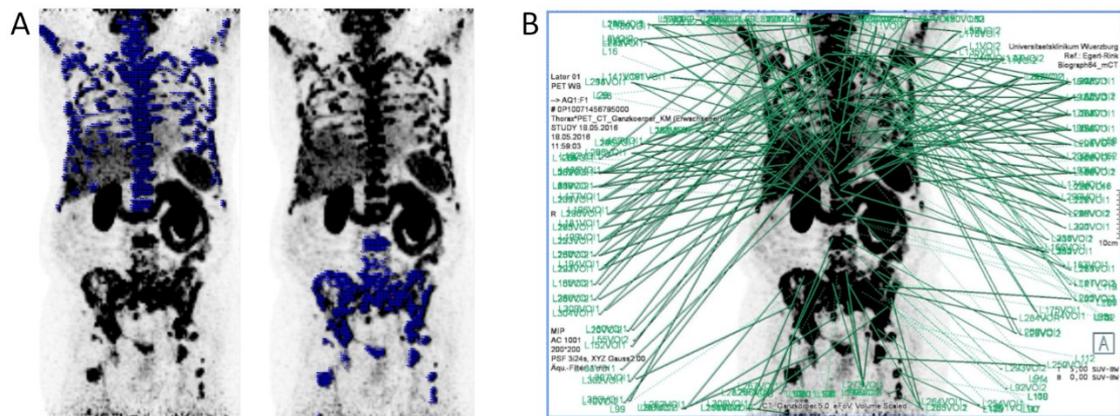
Y-Achse: Differenz der logarithmierten Werte in der Form FIJI – Syngo.via für jeden Patienten, sodass Werte größer Null einen größeren Wert in FIJI und Werte kleiner Null größere Werte in Syngo.via bedeuten.

X-Achse: Mittelwert aus den Ergebnissen von FIJI und Syngo.via für den jeweiligen Patienten. Patienten mit den größten Differenzen sind numerisch markiert. PSMA-TV (A;C) und TL-PSMA (B;D) zum Zeitpunkt baseline (A;B) und follow-up (C;D).

PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

In drei dieser Segmentierungen zeigte Syngo.via höhere Werte als FIJI (**Abbildung 16**; Nr. 12,13,20). Bei den Patienten 12 und 13 war die Tumorlast im PSMA PET/CT nach Therapie so stark angestiegen, dass in Syngo.via und in FIJI für ein PET/CT zwei Segmentierungen durchgeführt werden mussten (**Abbildung 17**).

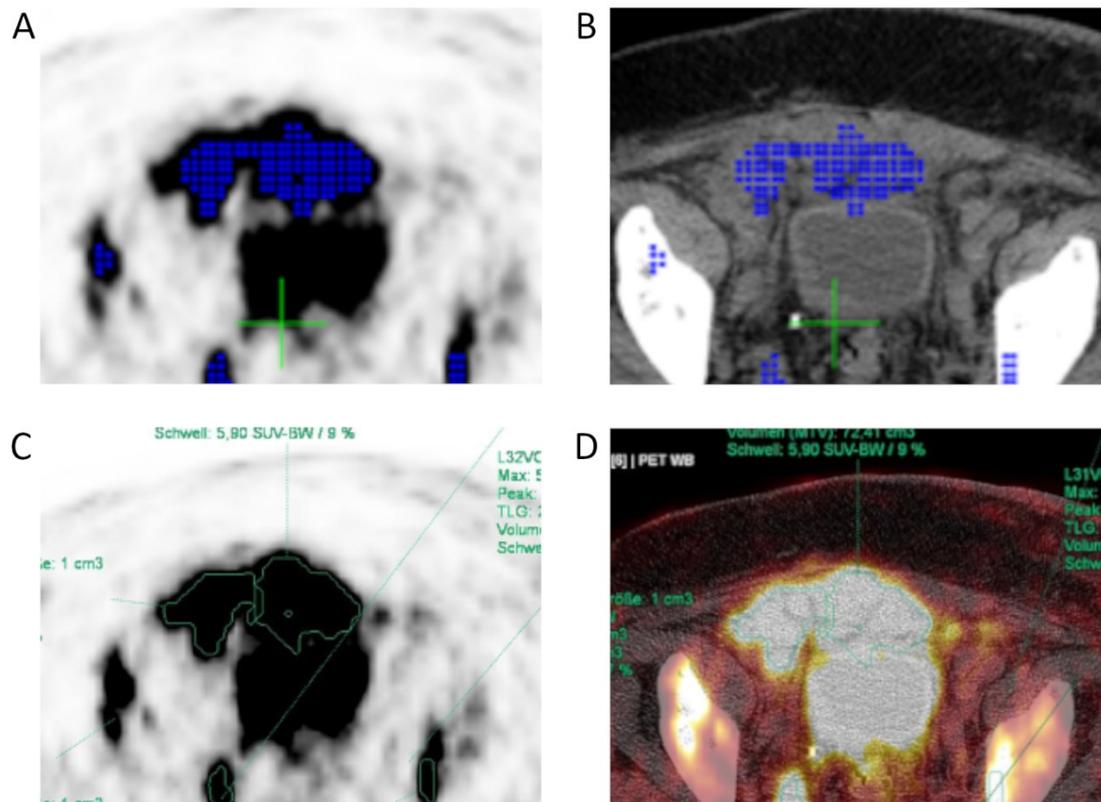
Der Bereich der zweiten Segmentierung wird visuell abgeschätzt, so dass an der Grenze der zwei Segmentierungen die Gefahr einer Überlappung oder einer Lücke besteht.



**Abbildung 17** Differenz FIJI < Syngo.via Patient 13.

A zwei getrennte Segmentierungen in FIJI B eine zusammengesetzte Segmentierung in Syngo.via

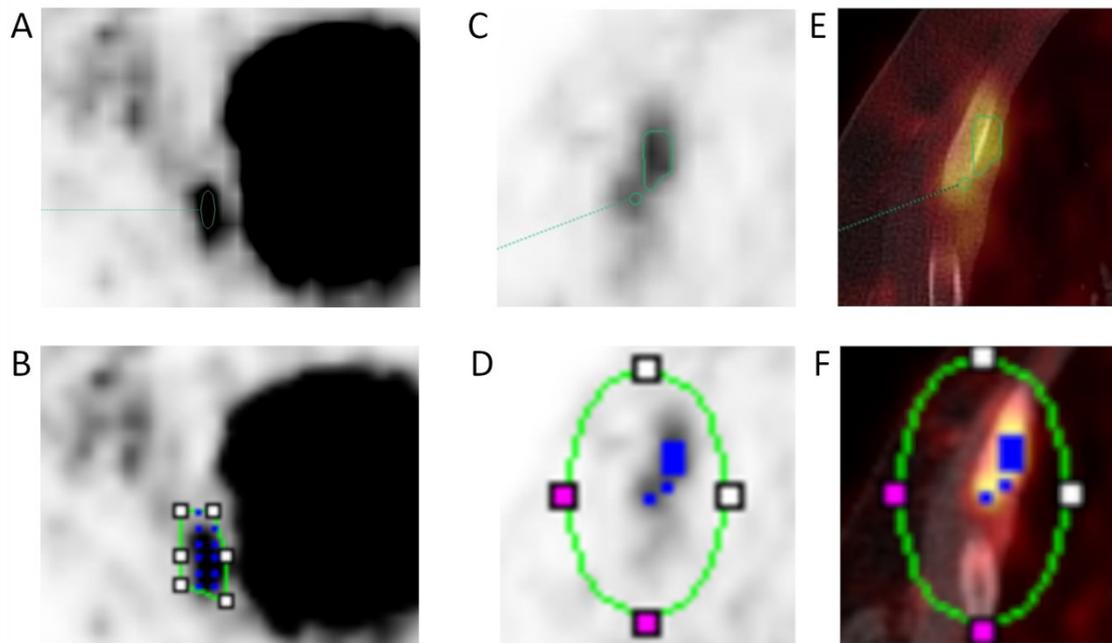
Der Unterschied bei Patient 20 basierte hauptsächlich auf einer Läsion im kleinen Becken direkt ventral der Blase (**Abbildung 18**).



**Abbildung 18** Differenz FIJI < Syngo.via Patient 20.

Automatische Auswahl einer Läsion ventral der Blase: **A** FIJI (PET) **B** FIJI (CT) **C** Syngo.via (PET) **D** Syngo.via (Fusion PET und CT)

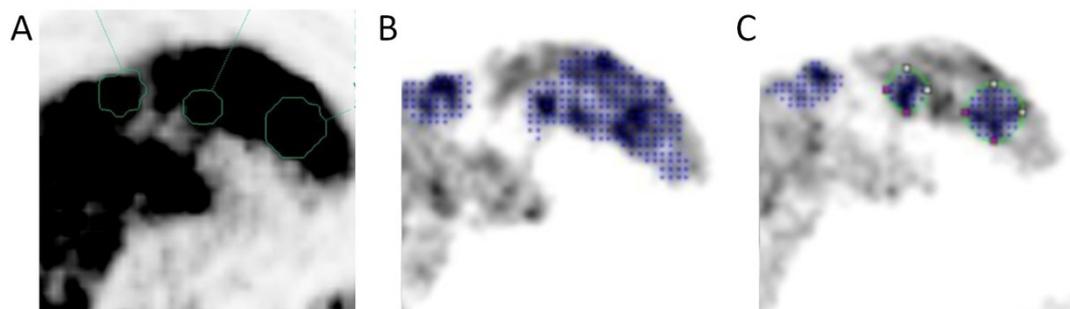
Bei vier Patienten lagen die Werte FIJIs über denen von Syngo.via (siehe **Abbildung 16**; A-B: Patient 5,16; C-D: Patient 3,11). Drei davon (Patient 3,5,16) hatten nur wenige Läsionen und der Unterschied konnte auf die Variation einer einzelnen Läsion zurückgeführt werden. Die Abweichung in Patient 5 beispielsweise geht auf eine manuell gesetzte VOI in FIJI zurück, welche größer war als die automatisch segmentierte in Syngo.via **Abbildung 19**, A-B). Bei Patient 16 war eine Rippenmetastase die einzige noch vorhandene Läsion. Trotz visuell identischer Isokonturen kamen die Algorithmen zu leicht abweichenden Ergebnissen (**Abbildung 19** C-F).



**Abbildung 19** Differenz FIJI > Syngo.via Patienten 5 und 16.

Patient 5 (A;B): Lymphknotenmetastase in **A** Syngo.via (PET), **B** FIJI (PET) und Patient 16 (C-F): Rippenmetastase in **C** Syngo.via (PET) **D** FIJI (PET) und Fusion in **E** Syngo.via und **F** FIJI

Bei Patient 11 waren Lebermetastasen die Ursache der Diskrepanz. Diese wurden bei FIJI in der automatischen Segmentierung größer ausgewählt als bei Syngo.via. Daher wurden diese durch manuell gesetzte VOIs ersetzt und der Unterschied konnte ausgeglichen werden (**Abbildung 20**).



**Abbildung 20** Differenz FIJI > Syngo.via Patient 11.

Lebermetastasen in **A** Syngo.via **B** FIJI nach Autosegmentierung **C** FIJI nach manueller Anpassung.

#### **4. Diskussion**

Die Erfassung des gesamten Tumolvolumens anhand einer PET wurde initial als MTV und TLG für das  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT definiert. MTV und TLG sind unabhängige Prädiktoren des Gesamtüberlebens in Tumoren des Magen-Darm-Traktes (44, 45), Tumoren des weiblichen Genitaltraktes (46, 47), Kopf-Hals-Tumoren (41), nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (43) und Lymphomen (42).

Die Übertragung der volumetrischen Parameter auf das  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT führte zur Etablierung von PSMA-TV und TL-PSMA. In den ersten Untersuchungen lag der Fokus auf einer begrenzten Anzahl an Läsionen. Schmuck et al. beispielsweise schlossen Patienten mit mehr als zehn Läsionen aus, da sich die manuelle Auswertung als sehr zeitintensiv herausstellte (49). Im fortgeschrittenen Stadium des PCa zeigen sich jedoch bildmorphologisch meist mehr als zehn Läsionen (68, 69). Deshalb lag in der vorliegenden Arbeit der Fokus auf Patienten mit einem kastrationsresistenten PCa sowie der Erfassung des gesamten Tumolvolumens und dessen Änderung – ermöglicht durch halbautomatische Segmentierungsmethoden. Mit einem ähnlichen Patientenkollektiv beschäftigten sich bisher bereits Seitz et al. (38) sowie Shagera et al. (70). Beide Publikationen untersuchten metastasierte kastrationsresistente PCas und zeigten eine ähnliche Änderung der Parameter des PET/CTs im Vergleich zum PSA-Wert durch eine taxanbasierte Chemotherapie. Shagera et al. konnten zusätzlich in ihrem Patientenkollektiv ein unterschiedliches Gesamtüberleben zwischen den Patienten mit Therapieansprechen im PSMA-TV und Patienten ohne ein Therapieansprechen im PSMA-TV nachweisen (70).

##### **4.1. FIJI und Syngo.via kommen zu vergleichbaren Ergebnissen**

In dieser Arbeit wurden zwei verschiedene halbautomatische Auswertungsprogramme direkt anhand des gleichen klinischen Datensatzes miteinander verglichen.

Die beiden Auswertungsprogramme Syngo.via und FIJI kamen bei der Segmentierung des gleichen Datensatzes zu vergleichbaren Ergebnissen, sowohl in den absoluten Werten als auch in der Veränderung der Werte vor und nach Therapie. Mit Bland-Altman-Diagrammen konnte zusätzlich gezeigt werden, dass trotz steigender Abweichungen zwischen FIJI und Syngo.via bei steigender Gesamttumorlast die Werte sowohl bei niedriger als auch bei hoher Tumorlast vergleichbar sind.

Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen im Einklang mit denen von Hatt et al., welche mittels eines Benchmark Datensatzes PET Autosegmentierungs-Algorithmen miteinander verglichen. Der Datensatz enthielt sowohl Phantombilder als auch klinische Bilder. Die Abweichungen der getesteten Programme waren in den klinischen Bildern größer als in den Phantombildern. Insgesamt kamen zehn von dreizehn Programmen auf vergleichbare Ergebnisse mit einer mittleren Genauigkeit in der Detektion von 80 % (71).

Im Gegensatz dazu kamen Kanoun et al. beim Vergleich von FIJI mit dem kommerziellen Programm Keosys bei der Auswertung von klinischen Bildern nicht zu vergleichbaren Ergebnissen. Bei der Auswertung von Phantombildern dagegen zeigten die Programme vergleichbare Ergebnisse (72).

Der Fokus der meisten bisherigen Studien lag vor allem auf dem Vergleich eines einzelnen Segmentierungs-Programms mit einer manuellen Auswertung (73, 74, 75, 76).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen den Schluss zu, dass bei der Auswertung des  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT eines Patienten unter taxanbasierter Chemotherapie die Programme Syngo.via und FIJI gleichwertig verwendet werden können. Eine Aussage darüber, ob FIJI und Syngo.via auch bei anderen Stadien des PCa und weiterführend bei anderen Tumorentitäten zu vergleichbaren Ergebnissen kommen, kann nicht getroffen werden. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs können die Daten zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht verallgemeinert werden.

#### ***4.2. Unterscheiden sich PSMA-TV und TL-PSMA verschiedener Gleason Scores?***

Die vorliegende Arbeit fand signifikante Unterschiede in der Änderung von PSMA-TV und TL-PSMA durch die Therapie zwischen Patienten mit Gleason Score 6-7b und 8-10 und deutliche, aber nicht signifikante Unterschiede von PSMA-TV und TL-PSMA vor Therapiestart zwischen Patienten mit Gleason Score 6-7b und 8-10. Ähnliche Ergebnisse werden in einer Arbeit von Aksu et al. beschrieben. Dabei wurde ein Kollektiv von 88 Patienten in der Primärdiagnostik untersucht und ein signifikanter Unterschied in PSMA-TV und TL-PSMA zwischen Patienten mit Gleason Score 6-7b und 8-10 gezeigt (77). Die Änderungen der Werte durch eine Therapie wurden jedoch nicht untersucht. Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem initialen Gleason Score von 6-7b durch die Taxantherapie eine größere Reduktion des Tumolvolumens und der Tumoraktivität erreichten als Patienten mit höheren Gleason Scores. Dass in der vorliegenden Arbeit die Unterschiede in PSMA-TV und TL-PSMA vor Therapie graphisch sichtbar, aber statistisch nicht signifikant ausfielen, könnte der geringen Fallzahl geschuldet sein. Ein weniger aggressiver Tumor nach Gleason zeigt eine bessere Differenzierung und geringere Mutationslast (78). Es ist wahrscheinlich, dass ein solcher Tumor nach gleicher Zeitspanne ein geringeres Volumen aufweist als ein aggressiverer Tumor mit hohem Gleason Score. Ein höherer Gleason Score ist assoziiert mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben und einem kürzeren Gesamtüberleben unter taxanbasierter Chemotherapie (79, 80). Damit im Einklang stehen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass Tumoren mit einem niedrigeren Gleason Score eine größere Reduktion des PSMA-TV und TL-PSMA durch die Therapie aufweisen und damit als Surrogatparameter auf ein besseres Therapieansprechen und ein längeres Gesamtüberleben hinweisen könnten.

#### ***4.3. PSMA-TV und TL-PSMA zeigen eine ähnliche Dynamik wie der PSA-Wert***

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand von 21 Patienten signifikante Korrelationen der Ausgangswerte von PSMA-TV und TL-PSMA mit dem Ausgangs-PSA-Wert gezeigt.

Mehrere Publikationen untersuchten bereits einen möglichen Zusammenhang zwischen PSMA-TV, TL-PSMA und dem PSA-Wert in verschiedenen Stadien des PCa. Die wenigsten

fokussierten sich wie die vorliegende Arbeit allein auf Patienten unter Chemotherapie mit Taxanen. Meist wurden Patienten im gleichen Krankheitsstadium, aber mit verschiedenen Therapielinien untersucht. So konnten im Rahmen des Primärstagings vor Therapie (55, 77, 81, 82) und für das Stadium des biochemischen Rezidivs (48, 49, 54, 81, 83) signifikante Korrelationen zwischen PSA-Wert und PSMA-TV und TL-PSMA gezeigt werden. Das Stadium des mCRPC untersuchten Michalski et al. anhand eines Patientenkollektivs, welche eine RLT erhielten. Sie fanden ebenfalls vor der Therapie einen signifikanten Zusammenhang zwischen PSMA-TV, TL-PSMA und PSA-Wert (50). Simsek et al. zeigten für ein Patientenkollektiv von 52 Patienten mit mCRPC vor Docetaxel eine signifikante Korrelation zwischen PSMA-TV und PSA-Wert sowie zwischen TL-PSMA und PSA-Wert (84).

In der vorliegenden Arbeit korrelierten die Änderungen von PSMA-TV und TL-PSMA unter Therapie mit der Änderung des PSA-Wertes. Eine solche Assoziation konnte bereits für Patienten unter Primärtherapie (55), für Therapien im Stadium des biochemischen Rezidivs (48, 49) und für Therapien im Stadium des mCRPC (85) gezeigt werden. Allerdings wurde in diesen Analysen nicht zwischen den verschiedenen Therapien unterschieden.

Die Literatur zeigt, dass es bisher nur wenige Studien zu Patienten im Stadium des mCRPC gibt, welche sich allein auf eine spezifische Therapie konzentrierten. Simsek et al. untersuchten ebenfalls Patienten mit mCRPC unter taxanbasierter Chemotherapie. Sie zeigten eine signifikante Assoziation zwischen dem PSA-Ansprechen und PSMA-TV bzw. TL-PSMA vor Therapie. Die Änderung des PSMA-TV und TL-PSMA wurde nicht untersucht (84). Auch Grubmüller et al. untersuchten die Änderung des PSMA-TV und TL-PSMA und fanden für Patienten mit einem mCRPC, dass bei Betrachtung aller Patienten eine Einteilung des Therapieansprechens nach PSMA-TV signifikant mit dem PSA-Ansprechen korrelierte. In der Subgruppen-Analyse für Docetaxel- und für Cabazitaxel-behandelte Patienten gab es jedoch keine signifikante Korrelation (86). Die Docetaxel-Gruppe umfasste 22 Patienten, die Cabazitaxel-Gruppe zwölf Patienten. Weitere Arbeiten befassten sich mit der RLT. Unter anderem untersuchten Michalski et al. ein

Patientenkollektiv im Stadium des mCRPC, welche eine RLT erhielten. Sie fanden keinen statistisch signifikanten Zusammenhang in der Änderung des PSMA-TV, TL-PSMA und PSA-Wertes durch die Therapie (50). Als Ursache vermuteten sie, dass die RLT lediglich die PSMA exprimierenden Tumorzellen zerstörte und einige Klone des Tumors zwar PSA, aber kein PSMA exprimierten und somit nicht durch die Therapie zerstört wurden. Andere Studien zur RLT hingegen zeigten eine Korrelation von PSMA-TV, TL-PSMA und PSA-Wert (50, 87, 88). Seifert et al. beispielsweise untersuchten Patienten mit RLT im Stadium des mCRPC und kamen zu einer Korrelation der Veränderung des PSMA-TV und des PSA-Wertes unter Therapie. Das TL-PSMA wurde nicht untersucht (88).

Die Patienten der vorliegenden Arbeit erhielten eine Chemotherapie und keine PSMA-gerichtete Therapie, weshalb möglicherweise die Tumorlast vollständiger dargestellt werden konnte als unter einer Therapie, welche gegen die Zielstruktur der Bildgebung gerichtet ist.

Aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Patienten können die vorliegende Arbeit sowie die oben genannten Publikationen aktuell nur Hinweise über den wahren Zusammenhang geben. Die Fragestellung sollte in größeren Patientenkollektiven überprüft werden, um eine eindeutige Aussage treffen zu können.

#### ***4.4. Ist die Prognoseabschätzung anhand des Tumorumfanges den etablierten Parametern überlegen?***

Die Einteilung des Therapieansprechens nach der Änderung des PSMA-TV und TL-PSMA fiel für alle Patienten einheitlich aus. Zwischen den Einteilungen nach PSMA-TV/TL-PSMA, BR und modifiziertem PERCIST zeigten sich jedoch einige relevante Abweichungen. BR und modifiziertes PERCIST erreichten eine Übereinstimmung von 74%, PSMA-TV/TL-PSMA und BR 61% und PSMA-TV/TL-PSMA und das modifizierte PERCIST erreichten eine Übereinstimmung von 60%.

Ein etablierter Verlaufsparemeter des PCas ist das BR (11). Für das <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT gibt es bisher keine etablierten Auswertungskriterien. Einige Arbeiten haben das aus dem <sup>18</sup>F-FDG PET/CT bekannte PERCIST für das PSMA PET/CT modifiziert (38, 89, 90). Seitz et al. zeigten, dass die Einteilung des Therapieansprechens nach einem für das <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT modifizierten PERCIST besser mit der nach BR übereinstimmt als die Einteilung nach RECIST im CT (38). Gafita et al. zeigten, dass Patienten mit PD nach für das <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT modifiziertem PERCIST ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben zeigen als Patienten mit PD nach RECIST 1.1 (90), weshalb in der vorliegenden Arbeit ein modifiziertes PERCIST als Vergleich für PSMA-TV und TL-PSMA ausgewählt wurde.

Studien, welche ebenfalls Patienten im Stadium des CRPC untersuchten, kamen zu ähnlichen Übereinstimmungen. So untersuchten Seitz et al. unter anderem 16 Patienten im Stadium des mCRPC unter Docetaxel und kamen zu einer Übereinstimmung von 53% zwischen modifiziertem PERCIST und BR im Vergleich zu 74% in dieser Arbeit (38). Die geringere Anzahl an Patienten ist ein möglicher Grund dafür. Grubmüller et al. verglichen die Einteilung des Therapieansprechens nach PSMA-TV und BR miteinander. Sie definierten wie in der vorliegenden Arbeit einen Progress als Zunahme des PSMA-TV von mehr als 30% und definierten darüber hinaus das Auftreten einer neuen PSMA exprimierenden Läsion als Progress (86, 91). In einem Patientenkollektiv von 43 Patienten im Stadium des mCRPC unter RLT kamen Grubmüller et al. mit 63% Übereinstimmung zwischen PSMA-TV und BR im Vergleich zu 61% in der vorliegenden Arbeit zu fast identischen Ergebnissen (91). In einer weiteren Studie, welche Patienten im Stadium des mCRPC unter verschiedenen Therapien einschloss, kamen Grubmüller et al. mit 54% Übereinstimmung zwischen PSMA-TV und BR zu etwas schlechteren Ergebnissen als die vorliegende Arbeit (86). Das heterogene Feld an Therapien, welche die Patienten erhielten, könnte möglicherweise der Grund sein für die geringere Übereinstimmung. Zu einer mit 87% deutlich besseren Übereinstimmung zwischen TL-PSMA und BR als die vorliegende Arbeit kam eine Studie von Schmidkonz et al. zu Patienten mit biochemischen Rezidiv, welche sich damit allerdings in einem früheren Stadium der Erkrankung befanden (48). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass in frühen Stadien des PCas die Synthese des PSA und die Expression von PSMA eine sehr ähnliche Dynamik

aufweisen. Mit Fortschreiten der Erkrankung und Zunahme der Tumorlast wächst möglicherweise auch die Wahrscheinlichkeit, dass die PSA- und PSMA-Expression sich im Rahmen einer zunehmenden Tumorheterogenität ein Stück weit voneinander entkoppeln. Acar et al. kamen zu hohen Übereinstimmungen zwischen PSMA-TV, TL-PSMA, modifiziertem PERCIST und BR. Sie verglichen im Gegensatz zur Einteilung in CR, PR, SD und PD in den vorher angeführten Studien und dieser Arbeit allein Progress versus kein Progress nach BR, PERCIST, PSMA-TV und TL-PSMA (92). Dabei definierten sie jeglichen Anstieg des PSMA-TVs oder TL-PSMAs als Progress und kamen zu einer Übereinstimmung von PSMA-TV und PERCIST von 79%, zwischen TL-PSMA und PERCIST von 63%. Die Übereinstimmung zwischen PSMA-TV und BR betrug 74% und zwischen TL-PSMA und BR 68%.

Die vorliegende Arbeit zeigt im Einklang mit der aktuellen Studienlage, dass es im Stadium des mCRPC teilweise einen deutlichen Unterschied in der Einteilung des Therapieansprechens zwischen BR, modifiziertem PERCIST und PSMA-TV und TL-PSMA geben kann. Die entscheidende Frage ist, welcher Marker das Gesamtüberleben am besten beurteilen kann und vornehmlich angewendet werden sollte.

In der vorliegenden Arbeit wurden daher die Patienten genauer verglichen, bei welchen die Einteilung als Progress (PD) nach PSMA-TV/TL-PSMA von der Einteilung als PD nach BR abwich. Drei der vier Patienten, welche nach BR als PD eingeteilt wurden, waren am Ende der Beobachtungszeit verstorben, die zwei Patienten, welche nach PSMA-TV/TL-PSMA als PD eingestuft wurden, waren am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben. Diese Ergebnisse sind ein Hinweis dafür, dass die Einteilung des Therapieansprechens nach BR bezüglich des Gesamtüberlebens PSMA-TV/TL-PSMA überlegen ist.

Dabei ist allerdings zu bedenken, dass im PSMA-TV und TL-PSMA die Definitionen der Grenzen des PR als Reduktion um mindestens 30% und PD als mindestens 30% Zunahme bisher wenig überprüft wurden und eine optimierte Definition des Therapieansprechens nach PSMA-TV/TL-PSMA möglicherweise der Einteilung nach BR ebenbürtig sein könnte.

Mit diesem Thema beschäftigten sich bereits Gafita et al. (93). In RECIP 1.0 kombinierten sie die Änderungen des PSMA-TV mit dem Auftreten neuer Läsionen zu einem neuen Bewertungssystem, welches bei Patienten mit Progress unter RLT im Vergleich zu RECIST und modifiziertem PERCIST ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben vorhersagte und in Kombination mit dem PSA-Wert zu einer besseren Einteilung des Therapieansprechens führte als der PSA-Wert allein (90, 93). Die Untersuchungen sollten in einem nächsten Schritt auf weitere Therapien ausgeweitet werden, um die Frage zu klären, ob RECIP 1.0 ein geeignetes System für alle Patienten mit mCRPC ist.

#### ***4.5. Allein der biochemische Progress ist Hinweis auf ein kürzeres Gesamtüberleben***

Mittels Kaplan-Meier-Kurven wurde in der vorliegenden Arbeit abschließend das Gesamtüberleben von Patienten mit PD und Patienten ohne PD (SD, PR, CR) verglichen. Patienten mit PD nach PSMA-TV/TL-PSMA und modifiziertem PERCIST zeigten in unserer Patientenkohorte kein signifikant kürzeres Gesamtüberleben als Patienten ohne PD nach PSMA-TV/TL-PSMA und modifiziertem PERCIST. Allein Patienten mit PD nach BR zeigten ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben.

Shagera et al. führten eine zur hier vorliegenden Arbeit vergleichbare Untersuchung durch. Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 37 Patienten, 8 mit mCSPC und 29 mit mCRPC unter taxanbasierter Chemotherapie. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt, abhängig vom Ansprechen auf die Chemotherapie definiert nach der Änderung des PSMA-TVs. In die Gruppe mit Progress wurden Patienten mit SD und PD eingeschlossen, PR und CR wurden als Therapieansprechen gewertet. Shagera et al. konnten ein signifikant längeres Gesamtüberleben nachweisen für Patienten mit Ansprechen auf die Therapien definiert nach PSMA-TV (CR und PR) als Patienten mit Progress definiert nach PSMA-TV (SD und PD). Dies konnten Sie sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch in der Subgruppe der Patienten mit mCRPC zeigen (70). Im Vergleich dazu kam diese Arbeit zu keinem signifikant längerem Gesamtüberleben der Patienten ohne Progress im Vergleich zu Patienten mit Progress. Dies kann der geringen Anzahl an eingeschlossenen Patienten oder der abweichenden Einteilung der Patienten geschuldet sein. In der vorliegenden Arbeit wurden in die Gruppe mit Progress allein

Patienten eingeschlossen, welche nach Therapie als PD definiert wurden, während Shagera et al. in der Gruppe mit Progress auch Patienten mit SD einschlossen.

Andere Studien führten vergleichbare Analysen für die  $^{177}\text{Lu}$  PSMA-617-RLT durch. Grubmüller et al. kamen beispielsweise zu dem Ergebnis, dass das OS von Patienten mit Progress nach PSMA-TV signifikant kürzer war als dasjenige der Patienten ohne Progress. Die Definition Progress umfasste dabei allerdings wie bei Shagera et al. Patienten mit PD und SD (91). Acar et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Hier war ein Progress definiert als jede Zunahme von PSMA-TV oder TL-PSMA. Es zeigte sich ein signifikant kürzeres Überleben der Patienten mit Progress im PSMA-TV und TL-PSMA. Bei einer Einteilung in kein Progress und Progress nach dem modifizierten PERCIST und BR fanden Acar et al. dagegen keinen signifikanten Unterschied des Gesamtüberlebens (89). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich im Gegensatz dazu in der Einteilung nach BR ein signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens.

Die Ergebnisse von Grubmüller et al. und Acar et al. legen nahe, dass Patienten mit einem stabilen oder zunehmenden Tumorumfang nach PSMA-TV und TL-PSMA früher sterben als Patienten mit einer Abnahme des Tumorumfanges. Die Vorgänge in Tumoren mit stabilem Umfang, welche zum kürzeren Gesamtüberleben führen, können mit Hilfe des PSMA-TV und TL-PSMA nicht ausreichend beschrieben werden. Dies bestärkt das System des modifizierten PERCIST, welches einen Tumor auch als PD bezeichnet, wenn sich im PSMA PET/CT eine neue Läsion zeigt. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Drei nach PSMA-TV/TL-PSMA nicht als PD und nach BR als PD definierte Patienten wurden nach modifiziertem PERCIST auf Grund einer neuen Läsion als PD definiert.

Die oben genannten Studien hatten ähnlich kleine Patientenkollektive wie diese Arbeit und basierten ebenfalls auf retrospektiv ausgewerteten Daten. Um beurteilen zu können, welche Ergebnisse die Realität am besten abbilden, bedarf es Studien mit größeren Patientenkollektiven und prospektiver Datenerhebung.

#### ***4.6. Ist die Bestimmung der Parameter des Tumorumfangs in klinischen Alltag praktikabel?***

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit zielten auch darauf ab, die halbautomatischen Segmentierungsmethoden in den klinischen Alltag zu integrieren. Die Handhabung der Programme und der zeitliche Aufwand für eine Auswertung sind dabei entscheidend und wurden daher ebenfalls untersucht.

Der Arbeitsvorgang einer kompletten Segmentierung nahm in Syngo.via mehr Zeit in Anspruch als in FIJI, da der Wechsel von einer VOI zur nächsten signifikant länger dauerte.

Unabhängig von der verwendeten Software dauerte eine Segmentierung länger, je höher die Tumormenge des Patienten war, je mehr VOIs segmentiert wurden und je mehr manuelle Korrekturen die automatische Segmentierung benötigte.

Des Weiteren konnten einige Fehlerquellen für abweichende Segmentierungsergebnisse erkannt werden, wie etwa die Ungenauigkeit, wenn die Tumormenge eines PET-Bildes mit mehreren Segmentierungen bestimmt werden musste. Da der  $^{68}\text{Ga}$ -gebundene PSMA-Tracer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA I&T hauptsächlich renal eliminiert wird, ist hier eine genaue Unterscheidung zwischen pathologischer und nicht-pathologischer Anreicherung erschwert. Dies wird zukünftig durch  $^{18}\text{F}$ -gebundene Tracer, wie beispielsweise  $^{18}\text{F}$ -PSMA 1007, verbessert werden, da dieser sich weniger im Urogenitaltrakt anreichert als die bekannten  $^{68}\text{Ga}$ -markierten Tracer (95, 96, 97).

Größere Unterschiede zwischen Syngo.via und FIJI waren in Segmentierungen mit nur sehr wenigen Läsionen durch die minimale Variation in einer einzelnen VOI bedingt. Je kleiner die Läsion, desto stärker kommen minimale Abweichungen zwischen verschiedenen Segmentierungen zum Tragen. Es fällt stärker ins Gewicht, wenn bei manueller Konturierung der Läsion kleine Größenunterschiede entstehen (98) und verschiedene Algorithmen die automatischen Konturen der Läsion leicht unterschiedlich setzen, was im Einklang mit den Ergebnissen von Hatt et al. (71) steht.

Da die Leber <sup>68</sup>Ga-PSMA I&T anreichern kann, ist hier eine Metastasen-Abgrenzung allein anhand des PET-Bildes erschwert. Die Autosegmentierung setzte in manchen Fällen zu große VOIs, welche manuell korrigiert werden mussten. Mit diesem Problem haben sich Zhao et al. bereits beschäftigt und ein neuronales Netz (CNN) entwickelt, welches sowohl die metabolischen Daten des PET-Bildes als auch die anatomischen Daten des CT-Bildes berücksichtigt (99).

Nach bestem Wissen hat bisher keine Studie den zeitlichen Aufwand und die praktische Handhabung zweier verschiedener halbautomatischer Segmentierungsprogramme verglichen. Der Fokus anderer Studien lag auf der in 4.1 behandelten Frage der Übereinstimmung der Ergebnis-Werte – wie beispielsweise bei Hatt et al. (71) und Weismann et al. (100).

Die praktische Handhabung dieser Segmentierungsanwendungen in ihrer jetzigen Form ist für den klinischen Alltag mit Spitzenzeiten von über 30 Minuten pro Segmentierung noch zu aufwendig. Für die Anwendung im klinischen Alltag sollten auch aufwendige Segmentierungen eine Zeit von etwa fünf Minuten nicht überschreiten.

Ein Ansatz zur Beschleunigung der Segmentierung ist es, PSMA-TV und TL-PSMA nicht für den ganzen Körper zu bestimmen, sondern eine kleinere Anzahl repräsentativer Läsionen zu segmentieren und anhand dieser das Therapieansprechen zu bewerten. Dadurch könnte vor allem bei Patienten mit sehr hoher Tumorlast der zeitliche Aufwand einer Segmentierung verringert werden. Erste Ergebnisse, dass das PSMA-TV einer kleineren Anzahl an ausgewerteten Läsionen das Therapieansprechen vergleichbar zum PSMA-TV des gesamten Körpers beschreiben können, zeigten Hartrampf et al. in einer Studie mit 65 Patienten. Sie verglichen in der Auswertung des Therapieansprechens die Änderung des PSMA-TV des gesamten Körpers mit der Änderung des PSMA-TV der 10 und 5 repräsentativsten Läsionen. In der Kohorte der Patienten mit mCRPC unter taxanbasierter Chemotherapie lagen die Abweichungen zwischen PSMA-TV des gesamten Körpers und PSMA-TV der 10 oder 5 repräsentativsten Läsionen nur bei 9,5% (101).

Um die Segmentierung weiter zu beschleunigen, müssen auch die Auswertungsprogramme effektiver und schneller werden.

Da die manuelle Korrektur der automatisch gesetzten VOIs die Dauer einer Segmentierung signifikant verlängert, sollte es eines der vorrangigen Ziele neuer Algorithmen sein, die halbautomatische Segmentierung zu einer vollautomatischen weiterzuentwickeln. Dafür wird es nötig sein, den Grenzwert einer pathologischen Läsion dahingehend zu optimieren, dass er eine Funktion des Volumens ist. Denn kleine Volumina benötigen durch den stärkeren Einfluss von Partial-Volumen-Effekten einen anderen Grenzwert als große Läsionen (102). Zurzeit wird vor allem ein fester Grenzwert verwendet, welcher für alle Segmentierungen festgesetzt ist, oder für jede Segmentierung abhängig von der Aktivität physiologischer Organe gesetzt wird. Ein weiterer Aspekt auf dem Weg zur vollautomatischen Segmentierung ist die Gewebeerkennung, welche es ermöglichen wird, nicht-relevante Läsionen beispielsweise im Bereich des Darms oder der Speicheldrüsen, welche durch den gesetzten Grenzwert nicht von pathologischen Läsionen unterscheidbar sind, von vornherein auszuschließen. Erste Ansätze gibt es bereits, welche vor allem mit Masken für einzelne Organe arbeiten (57, 103, 104).

Einige von Grenzwerten und Gewebeerkennung unabhängige Ansätze nutzen maschinelles Lernen zur Selektion pathologischer Läsionen, basierend beispielsweise auf CNN oder Random Forest, zwei grundlegenden Systemen zur Bildauswertung mittels künstlicher Intelligenz (71, 105, 106, 107, 108).

Mit der Etablierung einer Gewebeerkennung werden sich vielfältige neue Möglichkeiten der Charakterisierung einer Tumorentität eröffnen. Es wird beispielsweise möglich sein, Volumen und Aktivität eines Tumors für die einzelnen Organsysteme zu bestimmen und diese je nach ihrer prognostischen Gewichtung in Gesamtvolumen und Gesamtaktivität einfließen zu lassen, was die Bedeutung der Parameter PSMA-TV und TL-PSMA weiter steigern könnte.



## 5. Zusammenfassung

Das Prinzip der molekularen Parameter PSMA-TV und TL-PSMA im  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT leitet sich ab von MTV und TLG im  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. Mit der vorliegenden Arbeit wurden die Grenzen neuer halbautomatischer Autosegmentierungsprogramme durch eine maximale Belastung mit großen, weit gestreuten Tumervolumina von Patienten im Stadium des mCRPC unter taxanbasierter Chemotherapie ausgelotet. Die Programme Syngo.via und FIJI kamen dabei zu vergleichbaren Ergebnissen. Patienten mit einem Gleason Score von 8-10 zeigten unter Therapie eine signifikante Zunahme des PSMA-TV und TL-PSMA im Gegensatz zu Patienten mit Gleason Score 6-7b. Ein hoher PSA-Wert korrelierte zu allen Zeitpunkten signifikant mit einem hohen PSMA-TV und einem hohen TL-PSMA. Ein während der Therapie steigender PSA-Wert korrelierte signifikant mit steigenden Werten in PSMA-TV und TL-PSMA. Patienten mit einem biochemischen Progress und einem Progress nach modifiziertem PERCIST hatten vor Therapie ein signifikant höheres PSMA-TV und TL-PSMA als Patienten ohne Progress und zeigten unter Therapie eine signifikante Zunahme des PSMA-TV und TL-PSMA im Vergleich zu Patienten ohne Progress. Eine Einteilung des Therapieansprechens aller Patienten in CR, PR, SD und PD nach PSMA-TV, TL-PSMA, PSA-Wert und modifiziertem PERCIST stimmte nicht in allen Patienten überein. Ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben zeigten lediglich Patienten mit einem nach dem PSA-Wert definiertem Progress. Im praktischen Vergleich der beiden Programme benötigte Syngo.via für eine komplette Segmentierung signifikant mehr Zeit als FIJI, da Syngo.via tendenziell mehr VOIs erstellte und der Wechsel von VOI zu VOI signifikant länger dauerten als bei FIJI. Unabhängig vom Autosegmentierungsprogramm nahm eine komplette Segmentierung inklusive manueller Nachkontrolle mehr Zeit in Anspruch, je größer das PSMA-TV und das TL-PSMA war, je mehr VOIs das Programm automatisch setzte und je mehr VOIs manuell gelöscht und manuell neu gesetzt wurden. In der Gesamtschau bieten PSMA-TV und TL-PSMA in Kombination mit den sich schnell weiterentwickelnden Autosegmentierungs-Programmen die Möglichkeit, auch sehr hohe Tumorlasten des PCas objektiv und vergleichbar zu beschreiben.



## 6. Literaturverzeichnis

1. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021:106-8.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 6.2, Oktober 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>: AWMF; [19.10.2020].
3. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2005;29(9):1228-42.
4. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep. 1966;50:125-8.
5. Gleason D. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Urologic Pathology: The Prostate. Lea & Febiger, Philadelphia. 1977.
6. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol. 2016;40(2):244-52.
7. IQWiG. PSA-Screening: Nutzen wiegt den Schaden nicht auf [https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite\\_9949.html2020](https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_9949.html2020) [22.08.2022].
8. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Jama. 2018;319(18):1901-13.
9. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, Lane JA, Davis M, Young GJ, et al. Ten-year mortality, disease progression, and treatment-related side effects in men with localised prostate cancer from the ProtecT randomised controlled trial according to treatment received. European urology. 2020;77(3):320-30.
10. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. Jama. 2018;319(9):883-95.
11. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(12):1402.
12. N. Mottet (Chair) PCV-c, R.C.N. van den Bergh, E. Briers (Patient Representative), M. De Santis, S. Fanti, S. Gillessen, J. Grummet, A.M. Henry, T.B. Lam, M.D. Mason, T.H. van der Kwast, H.G. van der Poel, O. Rouvière, I.G. Schoots, D. Tilki, T. Wiegel Guidelines Associates: T. Van den Broeck, M. Cumberbatch, N. Fossati, G. Gandaglia, N. Grivas, M. Lardas, M. Liew, L. Moris, D.E. Oprea-Lager, P-P.M. Willemse. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOGGUIDELINES ON PROSTATE CANCER, update 2020 <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>: EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands; [20.10.2020].

13. Gupta M, Choudhury PS, Rawal S, Goel HC, Rao SA. Evaluation of RECIST, PERCIST, EORTC, and MDA Criteria for Assessing Treatment Response with Ga68-PSMA PET-CT in Metastatic Prostate Cancer Patient with Biochemical Progression: a Comparative Study. *Nucl Med Mol Imaging*. 2018;52(6):420-9.
14. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020;395(10231):1208-16.
15. Fendler WP, Ferdinandus J, Czernin J, Eiber M, Flavell RR, Behr SC, et al. Impact of (68)Ga-PSMA-11 PET on the Management of Recurrent Prostate Cancer in a Prospective Single-Arm Clinical Trial. *J Nucl Med*. 2020;61(12):1793-9.
16. Basha MAA, Hamed MAG, Hussein O, El-Diasty T, Abdelkhalek YI, Hussein YO, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in newly diagnosed prostate cancer: diagnostic sensitivity and interobserver agreement. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(7):2545-56.
17. Yilmaz B, Turkay R, Colakoglu Y, Baytekin HF, Ergul N, Sahin S, et al. Comparison of preoperative locoregional Ga-68 PSMA-11 PET-CT and mp-MRI results with postoperative histopathology of prostate cancer. *Prostate*. 2019;79(9):1007-17.
18. Sasikumar A, Joy A, Pillai AMR, Oommen KE, Somarajan S, Raman VK, et al. Gallium 68-PSMA PET/CT for lesion characterization in suspected cases of prostate carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2018;39(11):1013-21.
19. Hofman MS, Murphy DG, Williams SG, Nzenza T, Herschtal A, Lourenco RA, et al. A prospective randomized multicentre study of the impact of gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging for staging high-risk prostate cancer prior to curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA study): clinical trial protocol. *BJU Int*. 2018;122(5):783-93.
20. Xiang M, Ma TM, Savjani R, Pollom EL, Karnes RJ, Grogan T, et al. Performance of a Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography-Derived Risk-Stratification Tool for High-risk and Very High-risk Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2138550.
21. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston W, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clinical cancer research*. 1997;3(1):81-5.
22. Israeli RS, Powell CT, Corr JG, Fair WR, Heston WD. Expression of the prostate-specific membrane antigen. *Cancer research*. 1994;54(7):1807-11.
23. Conway RE, Rojas C, Alt J, Novakova Z, Richardson SM, Rodrick TC, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-mediated laminin proteolysis generates a pro-angiogenic peptide. *Angiogenesis*. 2016;19(4):487-500.
24. SÁcha P, ZÁmecník J, Barinka C, Hlouchová K, Vícha A, Mlcochová P, et al. Expression of glutamate carboxypeptidase II in human brain. *Neuroscience*. 2007;144(4):1361-72.
25. Vornov JJ, Peters D, Nedelcovych M, Hollinger K, Rais R, Slusher BS. Looking for Drugs in All the Wrong Places: Use of GCPII Inhibitors Outside the Brain. *Neurochem Res*. 2020;45(6):1256-67.
26. Knorr K, Eiber M, Maurer T, Wester HJ, Scheidhauer K. [PET-CT and PET-MRI of the prostate : From (18)F-FDG to (68)Ga-PSMA]. *Radiologe*. 2017;57(8):631-6.

27. Moghul M, Somani B, Lane T, Vasdev N, Chaplin B, Peedell C, et al. Detection rates of recurrent prostate cancer: (68)Gallium (Ga)-labelled prostate-specific membrane antigen versus choline PET/CT scans. A systematic review. *Ther Adv Urol*. 2019;11:1756287218815793.
28. Zhou X, Li Y, Jiang X, Wang X, Chen S, Shen T, et al. Intra-individual comparison of 18F-PSMA-1007 and 18F-FDG PET/CT in the evaluation of patients with prostate cancer. *Frontiers in oncology*. 2021;10:2974.
29. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(32):8165-9.
30. Brumberg J, Beckl M, Dierks A, Schirbel A, Krebs M, Buck A, et al. Detection Rate of (68)Ga-PSMA Ligand PET/CT in Patients with Recurrent Prostate Cancer and Androgen Deprivation Therapy. *Biomedicines*. 2020;8(11).
31. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020;77(4):403-17.
32. Berliner C, Tienken M, Frenzel T, Kobayashi Y, Helberg A, Kirchner U, et al. Detection rate of PET/CT in patients with biochemical relapse of prostate cancer using [68 Ga] PSMA I&T and comparison with published data of [68 Ga] PSMA HBED-CC. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(4):670-7.
33. Greifenstein L, Engelbogen N, Lahnif H, Sinnes J-P, Bergmann R, Bachmann M, et al. Synthesis, labeling and preclinical evaluation of a squaric acid containing PSMA-inhibitor labeled with 68Ga—a comparison with PSMA-11 and PSMA-617. *ChemMedChem*. 2020.
34. Rowe SP, Pienta KJ, Pomper MG, Gorin MA. PSMA-RADS Version 1.0: A Step Towards Standardizing the Interpretation and Reporting of PSMA-targeted PET Imaging Studies. *Eur Urol*. 2018;73(4):485-7.
35. Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med*. 2018;59(3):469-78.
36. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009;50(Suppl 1):122S.
37. Wahl RL. PERCIST in perspective. *Nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;52(1):1-4.
38. Seitz AK, Rauscher I, Haller B, Kronke M, Luther S, Heck MM, et al. Preliminary results on response assessment using (68)Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(4):602-12.
39. Grossiord E, Talbot H, Passat N, Meignan M, Najman L, editors. Automated 3D lymphoma lesion segmentation from PET/CT characteristics. 2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017); 2017: IEEE.

40. Moskowitz AJ, Schoder H, Gavane S, Thoren KL, Fleisher M, Yahalom J, et al. Prognostic significance of baseline metabolic tumor volume in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;130(20):2196-203.
41. Lin J, Xie G, Liao G, Wang B, Yan M, Li H, et al. Prognostic value of 18F-FDG-PET/CT in patients with nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(20):33884-96.
42. Kostakoglu L, Chauvie S. Metabolic Tumor Volume Metrics in Lymphoma. *Semin Nucl Med*. 2018;48(1):50-66.
43. Pellegrino S, Fonti R, Mazziotti E, Piccin L, Mozzillo E, Damiano V, et al. Total metabolic tumor volume by 18F-FDG PET/CT for the prediction of outcome in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Nucl Med*. 2019.
44. Woff E, Kehagias P, Vandeputte C, Ameye L, Guiot T, Paesmans M, et al. Combining (18)F-FDG PET/CT-Based Metabolically Active Tumor Volume and Circulating Cell-Free DNA Significantly Improves Outcome Prediction in Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer. *J Nucl Med*. 2019;60(10):1366-72.
45. Rusten E, Rekstad BL, Undseth C, Klotz D, Hernes E, Guren MG, et al. Anal cancer chemoradiotherapy outcome prediction using (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and clinicopathological factors. *Br J Radiol*. 2019;92(1097):20181006.
46. Han S, Kim H, Kim YJ, Suh CH, Woo S. Prognostic Value of Volume-Based Metabolic Parameters of (18)F-FDG PET/CT in Uterine Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(5):1112-21.
47. Han S, Kim H, Kim YJ, Suh CH, Woo S. Prognostic value of volume-based metabolic parameters of (18)F-FDG PET/CT in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nucl Med*. 2018;32(10):669-77.
48. Schmidkonz C, Cordes M, Schmidt D, Bauerle T, Goetz TI, Beck M, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT-derived metabolic parameters for determination of whole-body tumor burden and treatment response in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(11):1862-72.
49. Schmuck S, von Klot CA, Henkenberens C, Sohns JM, Christiansen H, Wester HJ, et al. Initial Experience with Volumetric (68)Ga-PSMA I&T PET/CT for Assessment of Whole-Body Tumor Burden as a Quantitative Imaging Biomarker in Patients with Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2017;58(12):1962-8.
50. Michalski K, Mix M, Meyer PT, Ruf J. Determination of whole-body tumour burden on [68Ga]PSMA-11 PET/CT for response assessment of [177Lu]PSMA-617 radioligand therapy: a retrospective analysis of serum PSA level and imaging derived parameters before and after two cycles of therapy. *Nuklearmedizin*. 2019;58(6):443-50.
51. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, Kaynig V, Longair M, Pietzsch T, et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nature methods*. 2012;9(7):676.
52. Hirata K, Wong K-P, Kobayashi K, Manabe O, Tamaki N, Huang S-C. Metavol: a semi-automated software tool for whole-body tumor volume measurement in FDG PET-CT. *Soc Nuclear Med*; 2014.

53. Hirata K, Kobayashi K, Wong KP, Manabe O, Surmak A, Tamaki N, et al. A semi-automated technique determining the liver standardized uptake value reference for tumor delineation in FDG PET-CT. *PLoS One*. 2014;9(8):e105682.
54. Brito AET, Mourato FA, de Oliveira RPM, Leal ALG, Filho PJA, de Filho JLL. Evaluation of whole-body tumor burden with (68)Ga-PSMA PET/CT in the biochemical recurrence of prostate cancer. *Ann Nucl Med*. 2019;33(5):344-50.
55. Zou Q, Jiao J, Zou MH, Li MZ, Yang T, Xu L, et al. Semi-automatic evaluation of baseline whole-body tumor burden as an imaging biomarker of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in newly diagnosed prostate cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(12):4202-13.
56. Nioche C, Orhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, et al. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Res*. 2018;78(16):4786-9.
57. Gafita A, Bieth M, Kronke M, Tetteh G, Navarro F, Wang H, et al. qPSMA: Semiautomatic Software for Whole-Body Tumor Burden Assessment in Prostate Cancer Using (68)Ga-PSMA11 PET/CT. *J Nucl Med*. 2019;60(9):1277-83.
58. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737-46.
59. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163-77.
60. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*. 2016;70(2):256-62.
61. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195(2):310-20.
62. Beth-Israel-Deaconess-Medical-Center. PET-CT plugins to fiji 24.09.2019 [Available from: <https://sourceforge.net/projects/bifijiplugins/>]
63. Hartrampf PE, Heinrich M, Seitz AK, Brumberg J, Sokolakis I, Kalogirou C, et al. Metabolic Tumour Volume from PSMA PET/CT Scans of Prostate Cancer Patients during Chemotherapy—Do Different Software Solutions Deliver Comparable Results? *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(5):1390.
64. Joo Hyun O, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: a simplified guide to PET response criteria in solid tumors 1.0. *Radiology*. 2016;280(2):576.
65. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
66. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and Psychological Measurement*. 1960;20(1):37-46.
67. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(3):276-82.

68. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187-97.
69. Suman S, Parghane RV, Joshi A, Prabhaskar K, Talole S, Basu S. Combined (177) Lu-PSMA-617 PRLT and abiraterone acetate versus (177) Lu-PSMA-617 PRLT monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: An observational study comparing the response and durability. *Prostate*. 2021;81(15):1225-34.
70. Shagera QA, Artigas C, Karfis I, Critchi G, Martinez Chanza N, Sideris S, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for response assessment and outcome prediction in metastatic prostate cancer patients treated with taxane-based chemotherapy. *J Nucl Med*. 2021.
71. Hatt M, Laurent B, Ouahabi A, Fayad H, Tan S, Li L, et al. The first MICCAI challenge on PET tumor segmentation. *Med Image Anal*. 2018;44:177-95.
72. Kanoun S, Tal I, Berriolo-Riedinger A, Rossi C, Riedinger J-M, Vrigneaud J-M, et al. Influence of software tool and methodological aspects of total metabolic tumor volume calculation on baseline [18F] FDG PET to predict survival in Hodgkin lymphoma. *PLoS one*. 2015;10(10):e0140830.
73. Buerke B, Gerres J, Poesken M, Weckesser M, Heindel W, Wessling J. Usefulness of semi-automatic volumetry compared to established linear measurements in predicting lymph node metastases in MSCT. *Acta Radiol*. 2011;52(5):540-6.
74. Rios Velazquez E, Aerts HJ, Gu Y, Goldgof DB, De Ruyscher D, Dekker A, et al. A semiautomatic CT-based ensemble segmentation of lung tumors: comparison with oncologists' delineations and with the surgical specimen. *Radiother Oncol*. 2012;105(2):167-73.
75. Hapdey S, Edet-Sanson A, Gouel P, Martin B, Modzelewski R, Baron M, et al. Delineation of small mobile tumours with FDG-PET/CT in comparison to pathology in breast cancer patients. *Radiother Oncol*. 2014;112(3):407-12.
76. Spohn SKB, Kramer M, Kiefer S, Bronsert P, Sigle A, Schultze-Seemann W, et al. Comparison of Manual and Semi-Automatic [(18)F]PSMA-1007 PET Based Contouring Techniques for Intraprostatic Tumor Delineation in Patients With Primary Prostate Cancer and Validation With Histopathology as Standard of Reference. *Front Oncol*. 2020;10:600690.
77. Aksu A, Karahan Şen NP, Tuna EB, Aslan G, Çapa Kaya G. Evaluation of 68Ga-PSMA PET/CT with volumetric parameters for staging of prostate cancer patients. *Nucl Med Commun*. 2021.
78. Wang L, Yao Y, Xu C, Wang X, Wu D, Hong Z. Exploration of the Tumor Mutational Burden as a Prognostic Biomarker and Related Hub Gene Identification in Prostate Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2021;20:15330338211052154.
79. van Soest RJ, de Morrée ES, Shen L, Tannock IF, Eisenberger MA, de Wit R. Initial biopsy Gleason score as a predictive marker for survival benefit in patients with castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel: data from the TAX327 study. *Eur Urol*. 2014;66(2):330-6.
80. Buonerba C, Pond GR, Sonpavde G, Federico P, Rescigno P, Puglia L, et al. Potential value of Gleason score in predicting the benefit of cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol*. 2013;9(6):889-97.

81. Santos A, Mattioli A, Carvalheira JB, Ferreira U, Camacho M, Silva C, et al. PSMA whole-body tumor burden in primary staging and biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(2):493-500.
82. Zschaek S, Andela SB, Amthauer H, Furth C, Rogasch JM, Beck M, et al. Correlation Between Quantitative PSMA PET Parameters and Clinical Risk Factors in Non-Metastatic Primary Prostate Cancer Patients. *Front Oncol*. 2022;12:879089.
83. Cardoza-Ochoa DR, Cristancho-Rojas C, Pérez DJ, Moreno-Izaguirre P, Guzman M, Gutiérrez-Rivera MC, et al. Semiautomatic assessment of whole-body tumor burden with 18F-PSMA-1007 in biochemical recurrent prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2021.
84. Has Simsek D, Kuyumcu S, Karadogan S, Oflas M, Isik EG, Ozkan ZG, et al. Can PSMA-based tumor burden predict response to docetaxel treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer? *Ann Nucl Med*. 2021.
85. Can C, Gündoğan C, Yildirim OA, Poyraz K, Güzel Y, Kömek H. Role of (68)Ga-PSMA PET/CT parameters in treatment evaluation and survival prediction in prostate cancer patients compared with biochemical response assessment. *Hell J Nucl Med*. 2021;24(1):25-35.
86. Grubmuller B, Rasul S, Baltzer P, Fajkovic H, D'Andrea D, Berndt F, et al. Response assessment using [(68) Ga]Ga-PSMA ligand PET in patients undergoing systemic therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2019.
87. Kind F, Fassbender TF, Andrieux G, Boerries M, Meyer PT, Ruf J. Early PSA Change after [(177)Lu]PSMA-617 Radioligand Therapy as a Predictor of Biochemical Response and Overall Survival. *Cancers (Basel)*. 2021;14(1).
88. Seifert R, Kessel K, Schlack K, Weckesser M, Kersting D, Seitzer KE, et al. Total tumor volume reduction and low PSMA expression in patients receiving Lu-PSMA therapy. *Theranostics*. 2021;11(17):8143-51.
89. Acar E, Ozdogan O, Aksu A, Derebek E, Bekis R, Capa Kaya G. The use of molecular volumetric parameters for the evaluation of Lu-177 PSMA I&T therapy response and survival. *Ann Nucl Med*. 2019;33(9):681-8.
90. Gafita A, Rauscher I, Fendler WP, Murthy V, Hui W, Armstrong WR, et al. Measuring response in metastatic castration-resistant prostate cancer using PSMA PET/CT: comparison of RECIST 1.1, aPCWG3, aPERCIST, PPP, and RECIP 1.0 criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022.
91. Grubmüller B, Senn D, Kramer G, Baltzer P, D'Andrea D, Grubmüller KH, et al. Response assessment using (68)Ga-PSMA ligand PET in patients undergoing (177)Lu-PSMA radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(5):1063-72.
92. Acar E, Özdoğan Ö, Aksu A, Derebek E, Bekiş R, Kaya GÇ. The use of molecular volumetric parameters for the evaluation of Lu-177 PSMA I&T therapy response and survival. *Annals of Nuclear Medicine*. 2019;33(9):681-8.
93. Gafita A, Rauscher I, Weber M, Hadaschik B, Wang H, Armstrong WR, et al. Novel framework for treatment response evaluation using PSMA-PET/CT in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (RECIP 1.0): an international multicenter study. *J Nucl Med*. 2022.

94. Telli TA, Ozguven S, Alan O, Filizoglu N, Ozturk MA, Sariyar N, et al. Role of baseline (68)Ga-PSMA PET/CT-derived whole-body volumetric parameters in predicting survival outcomes of metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving first-line treatment. *Ann Nucl Med*. 2022.
95. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, Will L, Maurer T, Flechsig P, et al. Detection Efficacy of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2019;60(3):362-8.
96. Wirtz M, Schmidt A, Schottelius M, Robu S, Günther T, Schwaiger M, et al. Synthesis and in vitro and in vivo evaluation of urea-based PSMA inhibitors with increased lipophilicity. *EJNMMI research*. 2018;8(1):84.
97. Huang YT, Tseng NC, Chen YK, Huang KH, Lin HY, Huang YY, et al. The Detection Performance of 18F-Prostate-Specific Membrane Antigen-1007 PET/CT in Primary Prostate Cancer: A Systemic Review and Meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2022.
98. Zaidi H, El Naqa I. PET-guided delineation of radiation therapy treatment volumes: a survey of image segmentation techniques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(11):2165-87.
99. Zhao X, Li L, Lu W, Tan S. Tumor co-segmentation in PET/CT using multi-modality fully convolutional neural network. *Phys Med Biol*. 2018;64(1):015011.
100. Weisman AJ, Kieler MW, Perlman S, Hutchings M, Jeraj R, Kostakoglu L, et al. Comparison of 11 automated PET segmentation methods in lymphoma. *Phys Med Biol*. 2020;65(23):235019.
101. Hartrampf PE, Krebs M, Peter L, Heinrich M, Ruffing J, Kalogirou C, et al. Reduced Segmentation of Lesions Is Comparable to Whole-Body Segmentation for Response Assessment by PSMA PET/CT: Initial Experience with the Keyhole Approach. *Biology (Basel)*. 2022;11(5).
102. Werner-Wasik M, Nelson AD, Choi W, Arai Y, Faulhaber PF, Kang P, et al. What is the best way to contour lung tumors on PET scans? Multiobserver validation of a gradient-based method using a NSCLC digital PET phantom. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3):1164-71.
103. Hammes J, Täger P, Drzezga A. EBONI: A tool for automated quantification of bone metastasis load in PSMA PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018;59(7):1070-5.
104. Bieth M, Krönke M, Tauber R, Dahlbender M, Retz M, Nekolla SG, et al. Exploring new multimodal quantitative imaging indices for the assessment of osseous tumor burden in prostate cancer using 68Ga-PSMA PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;58(10):1632-7.
105. Trägårdh E, Enqvist O, Ulén J, Hvittfeldt E, Garpered S, Belal SL, et al. Freely available artificial intelligence for pelvic lymph node metastases in PSMA PET-CT that performs on par with nuclear medicine physicians. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022.
106. Kostyszyn D, Fechter T, Bartl N, Grosu AL, Gratzke C, Sigle A, et al. Intraprostatic Tumour Segmentation on PSMA-PET Images in Patients with Primary Prostate Cancer with a Convolutional Neural Network. *J Nucl Med*. 2020.
107. Xu L, Tetteh G, Lipkova J, Zhao Y, Li H, Christ P, et al. Automated Whole-Body Bone Lesion Detection for Multiple Myeloma on (68)Ga-Pentixafor PET/CT Imaging Using Deep Learning Methods. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018;2018:2391925.

108. Wang H, Zhou Z, Li Y, Chen Z, Lu P, Wang W, et al. Comparison of machine learning methods for classifying mediastinal lymph node metastasis of non-small cell lung cancer from (18)F-FDG PET/CT images. *EJNMMI Res.* 2017;7(1):11.



## *Appendix*



**Tabelle 8** PSA-Werte und bildmorphologische Parameter PSMA-TV und TL-PSMA.

Veröffentlichung in JCM. P.E. Hartrampf, M. Heinrich, A.K. Seitz, J.Brumberg, I. Sokolakis, C. Kalogirou, et al. Metabolic Tumour Volume from PSMA PET/CT Scans of Prostate Cancer Patients during Chemotherapy – Do Different Software Solutions Deliver Comparable Results? JCM, 2020;9:1390. CC BY license MDPI(63) PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

Patient	baseline					follow-up				
	PSA	Syngo.via PSMA-TV	TL-PSMA	FIJI PSMA-TV	TL-PSMA	PSA	Syngo.via PSMA-TV	TL-PSMA	FIJI PSMA-TV	TL-PSMA
1	1,9	1,08	9,78	1,08	9,78	2	0,17	1,47	0,17	1,47
2	0,8	53,74	1392,67	49,93	1357,2	-	99,53	2192,72	116,03	2605,09
3	23,43	8,79	81,36	9,62	88,09	0,41	0,25	1,76	0,33	2,28
4	195	323,05	2402,92	348,93	2533,54	659	77,30	713,35	76,47	697,12
5	1,49	1,66	12,71	4,31	40,72	0,01	0,08	0,56	0,08	0,56
6	47,4	131,21	1443,22	132,7	1457,82	151,3	378,70	3182,02	357,22	3187,08
7	20,5	7,22	97,13	7,38	98,55	0,5	0,17	1,24	0,17	1,24
8	15	88,93	555,95	90,57	556,86	132,9	70,58	561,58	75,14	609,89
9	0,544	58,39	736,66	60,71	759,82	0,536	44,54	596,20	43,13	579,92
10	3,66	9,46	76,14	8,96	71,84	4	13,44	121,8	13,1	117,75
11	8,24	13,27	69,84	13,27	69,88	1997	830,14	4223	1471,35	9576,02
12	35,3	119,93	2108,07	130,46	2271,32	176,1	930,42	11725,49	616,49	9005,13
13	151,46	255,7	2978,61	263,5	3060,47	1293,71	820,69	9185,73	627,69	7235,86
14	800	36	82,03	48,11	119,26	3068,7	1609,61	8543,65	1774,08	10641,35
15	1,77	2,99	32,45	2,41	26,59	0,01	9,37	110,66	8,46	101,16
16	38	2,49	9,2	3,15	11,53	10,49	0,08	0,61	0,08	0,61
17	0	112,05	1073,92	110,48	1057,27	0,1	70,83	663,39	67,26	626,27
18	3,4	3,07	38,64	3,07	38,64	13,3	2,65	27,92	2,57	27,25
19	79,6	29,61	256,6	28,61	266,35	717	248,4	1414,58	277,77	1701,69
20	60,49	139,84	1973,37	140,09	1977,43	334,2	960,69	12439,05	658,62	10817,67
21	14,9	181,64	3597,01	167,46	3445,01	24,7	228,91	2756,75	188,27	2335,85

**Tabelle 9** Wilcoxon Test für Vergleich Syngo.via und FIJI.

Δ: relative Änderung; PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

		z-Wert	p-Wert
Syngo.via und FIJI			
Baseline	PSMA-TV	-1,42	0,167
	TL-PSMA	-1,57	0,123
Follow-up	PSMA-TV	-0,81	0,438
	TL-PSMA	-0,40	0,712
ΔPSMA-TV		-0,36	0,734
ΔTL-PSMA		-0,26	0,807

**Tabelle 10** Gleason 6-7b und 8-10: signifikant verschiedene Mediane.

Δ: relative Änderung; IQR: Interquartil range; PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

			Gleason 6-7b		Gleason 8-10		
			Median (cm <sup>3</sup> )	IQR (cm <sup>3</sup> )	Median (cm <sup>3</sup> )	IQR (cm <sup>3</sup> )	p- Wert
Baseline	PSMA-TV	Syngo.via	5,15	117,94	53,74	106,66	0,092
		FIJI	5,85	110,98	49,93	117,19	0,119
	TL-PSMA	Syngo.via	67,89	1846,39	555,95	1361,86	0,186
		FIJI	69,64	1885,06	556,86	1369,73	0,187
Follow-up	PSMA-TV	Syngo.via	1,41	136,60	99,53	759,56	0,009
		FIJI	1,37	115,58	116,03	549,23	0,011
	TL-PSMA	Syngo.via	14,70	1675,55	1414,58	3661,42	0,022
		FIJI	14,36	1456,96	1701,69	8395,24	0,010
ΔPSMA-TV		Syngo.via	0,46	1,02	2,89	6,96	0,015
		FIJI	0,44	0,96	2,69	3,90	0,006
ΔTL-PSMA		Syngo.via	0,44	0,73	2,20	4,55	0,008
		FIJI	0,42	0,70	2,19	4,38	0,006

**Tabelle 11** Spearman Rangkorrelationen PSA-Werte.

veröffentlicht in JCM. P.E. Hartrampf, M. Heinrich, A.K. Seitz, J.Brumberg, I. Sokolakis, C. Kalogirou, et al. Metabolic Tumour Volume from PSMA PET/CT Scans of Prostate Cancer Patients during Chemotherapy – Do Different Software Solutions Deliver Comparable Results?, JCM, 2020;9:1390. CC BY license MDPI (63)

$\Delta$ : relative Änderung; PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA,

			PSA	
			r-Wert	p-Wert
PSA baseline				
Baseline	PSMA-TV	Syngo.via	0,628	0,003
		FIJI	0,645	0,002
	TL-PSMA	Syngo.via	0,548	0,009
		FIJI	0,558	0,008
PSA follow-up				
Follow-up	PSMA-TV	Syngo.via	0,839	< 0,001
		FIJI	0,862	< 0,001
	TL-PSMA	Syngo.via	0,800	< 0,001
		FIJI	0,835	< 0,001
$\Delta$ PSA				
$\Delta$ PSMA-TV	Syngo.via		0,701	0,001
	FIJI		0,670	0,002
$\Delta$ TL-PSMA	Syngo.via		0,670	0,002
	FIJI		0,692	0,001

**Tabelle 12** Vergleich kein PD versus PD nach BR.

Δ: relative Änderung; BR: Biochemical Response; IQR: Interquartil range; PD: Progressive Disease; PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

			BR kein PD		BR PD		p-Wert
			Median (cm <sup>3</sup> )	IQR (cm <sup>3</sup> )	Median (cm <sup>3</sup> )	IQR (cm <sup>3</sup> )	
Baseline	PSMA-TV	Syngo.via	5,11	7,43	119,93	152,03	0,001
		FIJI	5,85	6,86	130,46	138,85	0,001
	TL-PSMA	Syngo.via	54,30	82,68	1443,22	2320,89	0,003
		FIJI	56,28	80,64	1457,82	2414,28	0,003
Follow-up	PSMA-TV	Syngo.via	0,21	12,32	378,70	853,12	< 0,001
		FIJI	0,25	11,84	357,22	582,15	< 0,001
	TL-PSMA	Syngo.via	1,62	118,25	3182,02	8472,38	< 0,001
		FIJI	1,88	112,84	3187,08	8878,90	< 0,001
ΔPSMA-TV		Syngo.via	0,10	1,23	3,05	7,07	0,003
		FIJI	0,10	1,25	2,54	5,14	0,004
ΔTL-PSMA		Syngo.via	0,11	1,37	2,64	4,99	0,008
		FIJI	0,10	1,40	2,28	5,00	0,008

**Tabelle 13** Vergleich kein PD versus PD nach modifiziertem PERCIST.

Δ: relative Änderung; IQR: Interquartil range; PD: Progressive Disease; PERCIST: PET Kriterien des Ansprechens in soliden Tumoren; PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA

			PERCIST kein PD		PERCIST PD		p-Wert
			Median (cm <sup>3</sup> )	IQR (cm <sup>3</sup> )	Median (cm <sup>3</sup> )	IQR (cm <sup>3</sup> )	
Baseline	PSMA-TV	Syngo.via	3,07	6,64	73,66	120,33	0,001
		FIJI	4,31	6,43	75,64	121,14	0,003
	TL-PSMA	Syngo.via	38,64	78,00	905,29	1996,78	0,012
		FIJI	40,72	69,11	908,55	2114,15	0,010
Follow-up	PSMA-TV	Syngo.via	0,17	1,33	164,22	776,73	< 0,001
		FIJI	0,17	1,33	152,15	575,73	< 0,001
	TL-PSMA	Syngo.via	1,47	13,94	1803,65	6893,25	< 0,001
		FIJI	1,47	13,87	2018,77	7975,40	< 0,001
ΔPSMA-TV		Syngo.via	0,05	0,48	1,85	6,12	0,003
		FIJI	0,03	0,48	2,32	3,99	0,003
ΔTL-PSMA		Syngo.via	0,04	0,42	1,60	4,74	< 0,001
		FIJI	0,026	0,42	1,92	3,29	0,001

**Tabelle 14** Spearman Rangkorrelationen Zeiten.

PSMA-TV: PSMA Tumor Volume; TL-PSMA: Total Lesion PSMA; VOI: Volume of Interest

		r-Wert	p-Wert
		Kompletter Arbeitsvorgang [Min]	
PSMA-TV	Syngo.via	0,360	0,142
	FIJI	0,501	0,018
TL-PSMA	Syngo.via	0,270	0,279
	FIJI	0,473	0,026
Anzahl VOIs			
	Syngo.via	0,791	< 0,001
	FIJI	0,829	< 0,001
Anzahl manuell gelöschter VOIs			
	Syngo.via	0,489	0,021
	FIJI	0,515	0,014
Anzahl manuell gesetzte VOIs			
	Syngo.via	0,790	< 0,001
	FIJI	0,486	0,022

## *I Abkürzungsverzeichnis*

<i><sup>68</sup>Ga-PSMA I&amp;T...</i>	<i>68Ga PSMA Imaging &amp; Therapy /68Ga PSMA Bildgebung und Therapie</i>
<i>BR</i> .....	<i>Biochemical Response /biochemisches Ansprechen</i>
<i>CNN</i> .....	<i>convolutional neural network</i>
<i>CR</i> .....	<i>Complete Response /vollständiges Ansprechen</i>
<i>CRPC</i> .....	<i>kastrationsresistentes Prostata Karzinom</i>
<i>CSPC</i> .....	<i>kastrationssensibles Prostatakarzinom</i>
<i>CT</i> .....	<i>Computer Tomographie</i>
<i>FDG</i> .....	<i>Fluordesoxyglucose</i>
<i>FII</i> .....	<i>FII is just ImageJ</i>
<i>FMC</i> .....	<i>Fluormethylcholin</i>
<i>GnRH</i> .....	<i>Gonadotropin-Releasing-Hormon</i>
<i>IQR</i> .....	<i>Interquartil Range</i>
<i>MRT</i> .....	<i>Magnetresonanztomografie</i>
<i>MTV</i> .....	<i>Metabolic Tumor Volume /metabolisches Tumorumfugen</i>
<i>OS</i> .....	<i>Overall Survival /Gesamtüberleben</i>
<i>PCa</i> .....	<i>Prostate Cancer /Prostatakarzinom</i>
<i>PD</i> .....	<i>Progressive Disease /progrediente Erkrankung</i>
<i>PERCIST</i> .....	<i>Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumors</i>
<i>PET/CT</i> .....	<i>Positronen Emissions Tomographie/Computer Tomographie</i>
<i>PR</i> .....	<i>Partial Response /teilweises Ansprechen</i>
<i>PROMISE</i> .....	<i>Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation</i>
<i>PSA</i> .....	<i>Prostata-spezifisches Antigen</i>
<i>PSMA</i> .....	<i>Prostataspezifisches Membran-Antigen</i>
<i>PSMA-TV</i> .....	<i>PSMA Tumor Volume /PSMA Tumor Volumen</i>
<i>RECIST</i> .....	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
<i>RLT</i> .....	<i>Radioligandentherapie</i>
<i>ROI</i> .....	<i>Region of Interest</i>
<i>SD</i> .....	<i>Stable Disease /stabile Erkrankung, standard deviation</i>
<i>SUV</i> .....	<i>Standardized Uptake Value</i>

*TLG ..... Total Lesion Glycolysis /Glykolyse der gesamten Läsion*  
*TL-PSMA ..... Total Lesion PSMA /PSMA der gesamten Läsion*  
*VOI ..... Volume of Interest*  
*vs. .... versus*  
*wbPSMA-TV ..... whole body PSMA Tumor Volume*  
*wbTL-PSMA ..... whole body Total Lesion PSMA*  
 *$\Delta$ PSMA-TV ..... relative Änderung PSMA-TV follow up/baseline*  
 *$\Delta$ TL-PSMA ..... relative Änderung TL-PSMA follow up/baseline*

## ***II Abbildungsverzeichnis***

<b>Abbildung 1</b> Herstellungsprozess <sup>68</sup> Ga-PSMA. ....	11
<b>Abbildung 2</b> Vergleich absolute Werte PSMA-TV und TL-PSMA. ....	22
<b>Abbildung 3</b> Relative Differenzen PSMA-TV und TL-PSMA. ....	23
<b>Abbildung 4</b> Bland-Altman-Diagramme logarithmische Transformation.....	25
<b>Abbildung 5</b> Gleason Score 6–7b versus Gleason Score 8-10 der absoluten Werte.....	27
<b>Abbildung 6</b> Gleason Score 6–7b versus Gleason Score 8-10 der relativen Werte.....	27
<b>Abbildung 7</b> Spearman Rangkorrelation PSA. ....	29
<b>Abbildung 8</b> PD versus kein PD nach BR in den absoluten Werten.....	31
<b>Abbildung 9</b> PD versus kein PD nach BR in den relativen Werten. ....	31
<b>Abbildung 10</b> PD versus kein PD nach modifiziertem PERCIST in den absoluten Werten. .....	33
<b>Abbildung 11</b> PD versus kein PD nach modifiziertem PERCIST in den relativen Werten.	33
<b>Abbildung 12</b> Kaplan-Meier-Kurven Gesamtüberleben. ....	40
<b>Abbildung 13</b> Korrelation kompletter Arbeitsablauf mit PSMA-TV und TL-PSMA.....	43
<b>Abbildung 14</b> Korrelation kompletter Arbeitsablauf mit VOI-Anzahl. ....	44
<b>Abbildung 15</b> Korrelation kompletter Arbeitsablauf mit Anzahl manuell gesetzter VOIs	45
<b>Abbildung 16</b> Bland-Altman-Diagramme logarithmische Transformation.....	46
<b>Abbildung 17</b> Differenz FIJI < Syngo.via Patient 13 .....	47
<b>Abbildung 18</b> Differenz FIJI < Syngo.via Patient 20 .....	48
<b>Abbildung 19</b> Differenz FIJI > Syngo.via Patienten 5 und 16. ....	49
<b>Abbildung 20</b> Differenz FIJI > Syngo.via Patient 11 .....	49

## ***III Tabellenverzeichnis***

<b>Tabelle 1</b> Biochemische und molekulare Kriterien des Ansprechens. ....	15
<b>Tabelle 2</b> Charakteristika des Patientenkollektives. ....	20
<b>Tabelle 3</b> klinisches Ansprechen nach PERCIST, BR, ΔPSMA-TV, ΔTL-PSMA. ....	35
<b>Tabelle 4</b> Cohens κ – BR, PERCIST, ΔPSMA-TV, ΔTL-PSMA.....	36
<b>Tabelle 5</b> Gesamtüberleben mit Überlebensstatus aufgeschlüsselt für jeden Patienten	38
<b>Tabelle 6</b> Abweichungen zwischen BR, ΔPSMA-TV und ΔTL-PSMA.....	39
<b>Tabelle 7</b> zeitlicher Vergleich Syngo.via und FIJI. ....	42
<b>Tabelle 8</b> PSA-Werte und bildmorphologische Parameter PSMA-TV und TL-PSMA .....	1
<b>Tabelle 9</b> Wilcoxon Test für Vergleich Syngo.via und FIJI.....	2
<b>Tabelle 10</b> Gleason 6-7b und 8-10: signifikant verschiedene Mediane .....	3
<b>Tabelle 11</b> Spearman Rangkorrelationen PSA-Werte .....	4
<b>Tabelle 12</b> Vergleich kein PD versus PD nach BR .....	5
<b>Tabelle 13</b> Vergleich kein PD versus PD nach modifiziertem PERCIST .....	6
<b>Tabelle 14</b> Spearman Rangkorrelationen Zeiten.....	7

## *V Veröffentlichungen*

### 1. Journal of Clinical Medicine

P.E. Hartrampf, M. Heinrich, A.K. Seitz, J.Brumberg, I. Sokolakis, C. Kalogirou, et al.

Metabolic Tumour Volume from PSMA PET/CT Scans of Prostate Cancer Patients during Chemotherapy – Do Different Software Solutions Deliver Comparable Results?

JCM, 2020;9:1390. CC BY license MDPI

### 2. Biology

P. E. Hartrampf, M. Krebs, L. Peter, M. Heinrich, J. Ruffing, C. Kalogirou, et al.

Reduced Segmentation of Lesions Is Comparable to Whole-Body Segmentation for Response Assessment by PSMA PET/CT: Initial Experience with the Keyhole Approach

Biology (Basel) 2022 Vol. 11 Issue 5