

Aus dem Institut für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation der Effektivität der Knochenmetastasen-Detektion mit  
der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT bei Patienten mit  
metastasiertem Prostatakarzinom

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jan-Carlo Janssen

aus Berlin

Datum der Promotion: 13.12.19

## Inhaltsverzeichnis

Abstrakt (Deutsch).....	1
Abstract (English).....	2
Eidesstattliche Versicherung .....	3
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation .....	3
Auszug aus der Journal Summary List.....	5
Druckexemplar der ausgewählten Publikation.....	6
Lebenslauf.....	17
Komplette Publikationsliste.....	18
Danksagung .....	19

## Abstrakt (Deutsch)

*Zielsetzung:* Ziel dieser Studie war es, die unterschiedliche Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung von Knochenmetastasen in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT und in der  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD-SPECT/CT bei Prostatakarzinom (PK) Patienten zu evaluieren. Des Weiteren wurde untersucht, inwiefern die verschiedenen Bildmodalitäten von einer zusätzlichen low-dose CT Untersuchung profitieren.

*Methodik:* In dieser retrospektive Studie wurden 54 PK Patienten, die eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT und eine  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD-SPECT/CT innerhalb von 80 Tagen erhalten haben, eingeschlossen. Alle Patienten wurden unabhängig in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET und in der  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD-SPECT von zwei Untersuchern auf Knochenmetastasen untersucht. Es wurden maximal fünf Metastasen in neun Körperregionen (Kopf, Schultergürtel, Rippen/Sternum, Halswirbelsäule, Brustwirbelsäule, Lendenwirbelsäule, Becken, Obere Extremität, Untere Extremität) evaluiert. In einer zweiten Analyse wurde der PET bzw. SPECT Datensatz mit dem low-dose CT Datensatz fusioniert und die o.g. Prozedur wurde mit dem PET/CT und SPECT/CT Datensatz durchgeführt. Die Metastasen wurden als benigne, maligne oder mehrdeutig gewertet. Für die statistische Analyse wurden die mehrdeutigen Läsionen entweder als benigne (optimistische Sichtweise) oder als maligne (pessimistische Sichtweise) gewertet. Für die Validierung der Metastasen wurde ein „Best-Valuable-Comparator“ (BVC) als Referenzdatenbank für alle Knochenmetastasen in dem Studienkollektiv erstellt. Es wurde eine patientenbasierte, eine regionsbasierte und eine läsionsbasierte Analyse mit und ohne CT-Fusion durchgeführt. Die Sensitivität, Spezifität und die Genauigkeit als Area-under-the-curve (AUC) wurden mittels einer Receiver-operating-characteristics (ROC) Analyse errechnet.

*Ergebnisse:* Patientenbasierte Analyse: In 29 von 54 Patienten wurden Knochenmetastasen durch den BVC validiert. Die Genauigkeit gemessen als AUC betrug für die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD-SPECT,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD-SPECT/CT 0,97-0,96; 1,00; 0,86-0,83; 0,83. Der jeweils erste Wert entspricht der optimistischen Sicht, der jeweils zweite Wert entspricht der pessimistischen Sicht. Die Genauigkeit war signifikant höher in der PET und PET/CT als in der SPECT und SPECT/CT. Regionsbasierte Analyse: Die Sensitivität der PET betrug 91,8-97,7 % und die Spezifität 100-99,5 %. Die fusionierte PET/CT hatte eine Sensitivität von 97,7 % und eine Spezifität von 100 %. Die SPECT erreichte eine Sensitivität von 61,2-70,6 % und eine Spezifität von 99,8%-98,3 %. Die fusionierte SPECT/CT hatte eine Sensitivität von 69,4 % und eine Spezifität von 98,3 %. Die Sensitivität und Spezifität der PET und PET/CT war signifikant höher als die der SPECT und SPECT/CT. Der Anteil der korrekt klassifizieren unklaren Läsionen durch die CT-Fusion war signifikant größer bei der PET (100%) als bei der SPECT (52,4%).

*Fazit:* Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET hat eine höhere Genauigkeit im Erkennen von Knochenmetastasen bei Prostatakarzinom-Patienten als die  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD-SPECT. Des Weiteren profitiert die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET mehr von einer Fusion mit dem low-dose CT Datensatz als die  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD-SPECT.

## Abstract (English)

*Purpose:* The aim of this study was to compare sensitivity and specificity of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD-SPECT in detecting bone metastases in prostate cancer (PC) patients. Additionally, it was evaluated to what extent each modality profits from a fusion with a low-dose CT scan.

*Methods:* For this retrospective study, 54 PC patients who received  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD-SPECT/CT within 80 days were included. All patients were independently analysed by two observers focused on bone lesions. The first look analysis was performed on the  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD-SPECT images. Up to five lesions in nine body regions (Skull, Clavicle/Scapula, Ribs/Sternum, Cervical Spine, Thoracic Spine, Lumbar Spine, Hip, Upper Extremities, Lower Extremities) were counted. In a second look analysis the SPECT and PET images were fused with the low-dose CT images. Again, every patient was reviewed. Osseous lesions were classified as benign, malignant or equivocal. Regarding the statistical analysis, equivocal lesions were regarded as positive in a pessimistic view and as negative in an optimistic view. The reference standard was generated by defining a best valuable comparator (BVC) as a reference database for bone lesions in all patients. Lesion, region and patient based analysis was performed with and without CT fusion. Sensitivities, specificities and accuracies (as "area-under-the-curve"=AUC) were calculated using receiver-operating-characteristics (ROC) analysis.

*Results:* Patient based analysis: In 29 out of 54 Patients bone metastases were validated by BVC. Accuracies measured as AUC for  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SPECT,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SPECT/CT were 0.97-0.96; 1,00; 0.86-0.83; und 0.83, respectively with ranges representing optimistic vs. pessimistic view. The accuracies were significantly higher in PET and PET/CT than in SPECT and SPECT/CT.

Region based analysis: Sensitivities of PET were 91.8-97.7% and specificities were 100-99.5%. The merged PET/CT had a sensitivity of 97.7% and a specificity of 100%. The SPECT had a sensitivity of 61.2-70.6% and a specificity of 99.8-98.3%. The merged SPECT/CT had a sensitivity of 69.4% and a specificity of 98.3%. Sensitivity and specificity were significant higher in PET and PET/CT than in SPECT and SPECT/CT. The amount of correct classifications of equivocal lesions by CT was significantly higher in PET (100%) compared to SPECT (52.4%).

*Conclusion:*  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET performs better than  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD-SPECT in detecting bone metastases in PC patients. Additionally,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET benefits more from a fusion with a low-dose CT than  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD-SPECT.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jan-Carlo Janssen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation der Effektivität der Knochenmetastasen-Detektion mit der <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation 1: Jan-Carlo Janssen, Sebastian Meißner, Nadine Woythal, PD Dr. med Vikas Prasad, Prof. Dr. med. Winfried Brenner, Prof. Dr. med. Gerd Diederichs, Prof. Dr. med. Bernd Hamm, Prof. Dr. med. Markus R. Makowski, “Comparison of hybrid <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT and <sup>99m</sup>Tc-DPD-SPECT/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer patients: Additional value of morphologic information from low dose CT.”, European Radiology, 2017 **IF : 3,967**

Beitrag im Einzelnen:

Ich habe mir eigenständig eine Problemstellung anhand vorhandener aktueller Literatur herausgesucht und habe diese in meiner Einleitung und Diskussion erörtert.

Ich habe eigenständig die Patienten aus dem DICOM Verzeichnis der Radiologie herausgesucht und nach selbst erstellten Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen. Ich habe eigenständig die komplette Methodik der vorliegenden Publikation erstellt wobei ich mich an gekennzeichneten Stellen an anderen Publikationen orientiert habe. Ich habe eigenständig die Bilddaten analysiert. Herr Prof. Dr. med. Markus R. Makowski hat zur besseren Validierung meiner Ergebnisse ebenfalls alle Bilddaten analysiert. Ich habe meine Ergebnisse eigenständig statistisch analysiert und bewertet, wobei ich Rücksprache mit einem bei dem Institut für Radiologie angestelltem Statistiker gehalten habe. Alle Bilder und Tabellen wurden selbstständig von mir erstellt. In der Diskussion habe ich eigenständig meine Ergebnisse in den

aktuellen Forschungskontext gestellt und zukünftige Forschungsfragen herausgestellt. Weiterhin habe ich eigenständig die vorhanden Limitationen meiner Arbeit aufgeführt. Die Nebenauforen halfen mir mit Korrekturen des finalen Textes. Die Veröffentlichung einschließlich der Beantwortung der Revisionsfragen habe ich eigenständig durchgeführt. Der Letztautor (Prof. Dr. med. Markus R. Makowski) hat mich in allen Belangen meiner Arbeit unterstützt.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING"** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 126 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JACC-Cardiovascular Imaging	6,895	10.189	0.027050
2	RADIOLOGY	50,983	7.296	0.066140
3	EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING	14,019	7.277	0.024910
4	Circulation-Cardiovascular Imaging	4,472	6.803	0.019120
5	JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE	24,977	6.646	0.037540
6	NEUROIMAGE	85,630	5.835	0.173210
7	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	4,349	5.601	0.014950
8	SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY	2,232	5.356	0.003910
9	INVESTIGATIVE RADIOLOGY	5,925	5.195	0.011230
10	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	44,068	5.133	0.060060
11	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	11,611	4.710	0.019350
12	HUMAN BRAIN MAPPING	18,139	4.530	0.041900
13	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	15,639	4.328	0.028040
14	MEDICAL IMAGE ANALYSIS	5,539	4.188	0.010720
15	EUROPEAN RADIOLOGY	16,381	3.967	0.033340
16	IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING	15,215	3.942	0.019660
17	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,021	3.930	0.003920
18	MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE	29,816	3.924	0.035960
19	CLINICAL NUCLEAR MEDICINE	4,008	3.640	0.006470
20	SEMINARS IN NUCLEAR MEDICINE	2,056	3.630	0.002800
21	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	21,720	3.550	0.032180
22	MOLECULAR IMAGING AND BIOLOGY	2,228	3.466	0.005880
23	ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN	1,907	3.452	0.003930
24	RADIOGRAPHICS	10,286	3.427	0.009660
25	Biomedical Optics Express	6,187	3.337	0.021610
26	Contrast Media & Molecular Imaging	1,131	3.307	0.002810
27	INTERNATIONAL JOURNAL OF HYPERTHERMIA	3,030	3.262	0.003810

Druckexemplar der ausgewählten Publikation



Aus lizenzrechtlichen Gründen wurde die Publikation "Janssen JC, Meißner S, Woythal N, Prasad V, Brenner W, Diederichs G, Hamm B, Makowski MR "Comparison of hybrid  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD-SPECT/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer patients: Additional value of morphologic information from low dose CT." European Radiology, 2017" aus der elektronischen Veröffentlichung entfernt.

Sie kann unter folgendem Link aufgerufen werden :

<https://doi.org/10.1007/s00330-017-4994-6>





















## Lebenslauf

Anmerkung:

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Komplette Publikationsliste

### Erstautorenschaft

- **Janssen JC**, Meißner S, Woythal N, Prasad V, Brenner W, Diederichs G, Hamm B, Makowski MR *“Comparison of hybrid <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT and <sup>99m</sup>Tc-DPD-SPECT/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer patients: Additional value of morphologic information from low dose CT.”* Eur Radiol. 2018 Feb;28(2):610-619. doi: 10.1007/s00330-017-4994-6. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28779400  
**IF : 4,027**
- **Janssen JC**, Woythal N, Meißner S, Prasad V, Brenner W, Diederichs G, Hamm B, Makowski MR *“<sup>[68Ga]</sup>PSMA-HBED-CC Uptake in Osteolytic, Osteoblastic, and Bone Marrow Metastases of Prostate Cancer Patients.”* Mol Imaging Biol. 2017 Dec;19(6):933-943. doi: 10.1007/s11307-017-1101-y. PMID: 28707038  
**IF : 3,608**

### Co-Autorenschaft

- Woythal N, Arsenic R, Kempkensteffen C, Miller K, **Janssen JC**, Huang K, Makowski MR, Brenner W, Prasad V *“Immunohistochemical validation of PSMA-expression measured by <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT in primary prostate cancer.”* J Nucl Med. 2018 Feb;59(2):238-243. doi: 10.2967/jnumed.117.195172. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28775203  
**IF : 7,439**
- Damjanovic J, **Janssen JC**, Prasad V, Diederichs G, Walter T, Brenner W, Makowski MR. *„<sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT for the evaluation of liver metastases in patients with prostate cancer.”* Cancer Imaging. 2019 Jun 11;19(1):37. doi: 10.1186/s40644-019-0220-x. PMID: 31186052  
**IF : 6,072**
- Meißner S, **Janssen JC**, Prasad V, Diederichs G, Hamm B, Brenner W, Makowski MR. *„Accuracy of standard clinical 3T prostate MRI for pelvic lymph node staging: Comparison to <sup>68</sup>Ga-PSMA PET-CT.”* Sci Rep. 2019 Jul 24;9(1):10727. doi: 10.1038/s41598-019-46386-3. PMID: 31341209  
**IF : 4,525**
- Damjanovic J, **Janssen JC**, Furth C, Diederichs G, Walter T, Amthauer H, Makowski MR. *“<sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT for the evaluation of pulmonary metastases and opacities in patients with prostate cancer.”* Cancer Imaging. 2018 May 16;18(1):20. doi: 10.1186/s40644-018-0154-8. PMID: 29769114  
**IF : 3,016**
- Meißner S, **Janssen JC**, Prasad V, Brenner W, Diederichs G, Hamm B, Hofheinz F, Makowski MR *“Potential of asphericity as a novel diagnostic parameter in the evaluation of patients with <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC PET-positive prostate cancer lesions.”* EJNMMI Res. 2017 Oct 23;7(1):85. doi: 10.1186/s13550-017-0333-9. PMID: 29058157  
**IF : 2,630**

## Danksagung

Zu allererst muss und möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Marcus Richard Makowski für die herausragende Betreuung meiner Dissertation bedanken. Über die gesamte Zeit meine Doktorarbeit stand er mir bei und unterstützte mich in allen Stadien der Arbeit. Ich möchte besonders herausstellen, dass er bei mir ein großes Interesse am wissenschaftlichen Arbeiten inklusive Publizieren geweckt hat, welches vorher nur bedingt bei mir vorhanden war. Dank ihm werde ich weiterhin forschen und versuchen eine wissenschaftliche und medizinische Laufbahn einzuschlagen. Am Ende unserer Zusammenarbeit stehen zwei veröffentlichte Erstautorenschaften, eine Erstautorenschaft die noch bearbeitet wird und mehrere Co-Autorenschaften. Das alles hätte ich niemals ohne seine Erfahrung, seine Wertschätzung und Zuversicht geschafft. Vielen Dank !

Des Weiteren möchte ich mich besonders bei Prof. Dr. med. Vikas Prasad, Nadine Woythal und Sebastian Meißner für diese überaus fruchtbare Zusammenarbeit in der Erforschung des Potenzials der <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT bedanken. Auch wenn es keine offizielle Arbeitsgruppe gab, tat es doch gut auf ein so breit aufgestelltes interessiertes Team zurückgreifen zu können.

Als nächstes möchte ich mich bei meiner Freundin Theresa Kockmann für die Kraft und Zuversicht bedanken, die sie mir gab und gibt. Gerade in der Anfangsphase war es schwierig für mich ein erfolgreiches Ende meiner Dissertation abzusehen. In diesen Zeiten bestärkte sie mich und unterstützte mich wo es nur ging. Gleichzeitig gab sie mir immer das Gefühl, dass ein Misserfolg kein Weltuntergang wäre. Sie hat einen großen Anteil daran, dass ich diese Arbeit vollendet habe.

Vielen Dank auch meinen Kommilitonen Jannis Jason Gruner, Elisabeth Seidel und Moritz Haase. Durch den zahlreichen Austausch unserer Erfahrungen habe ich deutlich profitiert.

Schlussendlich möchte ich mich bei meinen Eltern Andreas Janssen und Dagmar Wilde-Janssen und bei meinem Bruder Nick Janssen bedanken, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.